

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**DOTTORATO DI RICERCA IN PROBLEMATICHE IN CHIRURGIA
GERIATRICA ADDOMINALE TORACICA E D'URGENZA**

XXIII CICLO

DOTT. GIUSEPPE EVOLA

L'INSUFFICIENZA MESENTERICA NEL PAZIENTE ANZIANO

TESI DI DOTTORATO

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. G. Basile

Tutor:

Chiar.mo Prof. G. Basile

TRIENNIO 2007-2010

INDICE GENERALE

INTRODUZIONE	PAG. 3
ANATOMIA DEL CIRCOLO SPLANCNICO	PAG. 3
ISCHEMIA MEENTERICA ACUTA	PAG. 8
ISCHEMIA MEENTERICA CRONICA	PAG. 26
COLITE ISCHEMICA	PAG. 38
NOSTRA ESPERIENZA	PAG. 50
CONCLUSIONI	PAG. 53
BIBLIOGRAFIA	PAG. 60

L'ischemia intestinale è definita come una parziale o totale riduzione dell'afflusso ematico a livello dei vasi mesenterici, caratterizzata da differenti quadri clinici ed anatomopatologici variabili tra l'ischemia transitoria e la necrosi del piccolo intestino e/o del colon. In base alla classificazione dell'American Gastroenterological Association (AGA) dell'anno 2000, essa si suddivide in tre differenti forme in base alla rapidità e all'estensione dell'interruzione dell'apporto ematico intestinale: a) ischemia mesenterica acuta, b) ischemia mesenterica cronica e c) colite ischemica⁽¹⁾. In base al meccanismo ostruttivo può essere ulteriormente classificata in a) ischemia intestinale occlusiva (suddivisa in occlusione arteriosa, colite ischemica e occlusione venosa) e b) ischemia intestinale non occlusiva⁽²⁾.

ANATOMIA DEL CIRCOLO SPLANCNICO

I visceri splancnici sono vascolarizzati da tre vasi arteriosi principali, il tripode celiaco, l'arteria mesenterica superiore e l'arteria mesenterica inferiore, e dai loro rami (fig.1). Tali strutture sono connesse tra di loro da una complessa rete di circoli anastomotici. Il tripode celiaco è un grosso e breve tronco arterioso, lungo 2 cm, che origina dalla parete anteriore dell'aorta al di sotto dell'orifizio aortico del diaframma e delle arterie freniche in corrispondenza della dodicesima vertebra toracica e della prima vertebra lombare. Tale vaso, dopo aver dato come ramo collaterale l'arteria gastrica sinistra, si suddivide nell'arteria epatica comune e nell'arteria splenica. I rami di divisione del tripode celiaco provvedono alla vascolarizzazione del fegato, della milza, del pancreas e del tubo digerente dall'esofago distale alla seconda porzione duodenale. L'arteria gastrica sinistra risale in alto e a sinistra, e dopo aver dato due o tre arterie esofagee, discende sulla piccola curvatura dello stomaco, anastomizzandosi con l'arteria gastrica destra (o pilorica) ramo dell'arteria epatica comune. L'arteria epatica comune si dirige in avanti e a destra fino a sopra il duodeno e dopo aver dato come ramo collaterale l'arteria gastrica destra, che risale lungo la piccola curvatura anastomizzandosi con l'arteria gastrica sinistra, si divide nei suoi due rami terminali l'arteria epatica propria e l'arteria gastroduodenale. L'arteria epatica propria risale all'interno del ligamento epato-duodenale e giunge alla porta del fegato dove si suddivide nel ramo destro per il lobo destro epatico (quest'ultimo da origine all'arteria cistica per la colecisti) e in quello sinistro per il lobo epatico sinistro. L'arteria gastro-duodenale si suddivide nell'arteria pancreatico-duodenale superiore, che decorre tra la parte discendente del duodeno e la testa del pancreas dando dei rami anteriori e posteriori a questi due organi e anastomizzandosi con l'arteria pancreatico-duodenale inferiore proveniente dall'arteria mesenterica superiore, e nell'arteria gastroepiploica destra che si porta lungo la parte destra della grande curvatura anastomizzandosi con l'arteria gastroepiploica sinistra ramo dell'arteria splenica. L'arteria splenica (o lienale) è il ramo più lungo e voluminoso del tripode celiaco, essa si dirige verso sinistra e decorre al di sopra del margine superiore del pancreas e successivamente all'interno del legamento pancreatico-lienale. Tale arteria prima di giungere all'ilo splenico, dove si suddivide in 5-10 rami lienali, fornisce dei rami pancreatici (arteria pancreatico)

magna, arteria pancreatica caudale, arteria pancreatica dorsale), i vasi gastrici brevi che irrorano il fondo gastrico e l'arteria gastroepiploica sinistra che decorre nel legamento gastro-lienale fino alla parte sinistra della grande curvatura gastrica dove si anastomizza con l'arteria gastroepiploica destra. L'arteria mesenterica superiore origina dalla parete anteriore dell'aorta addominale 1-3 cm al di sotto del tripode celiaco, posteriormente alla testa del pancreas, ed irroro l'intestino compreso tra la seconda porzione duodenale e la flessura splenica del colon. Essa si dirige anteriormente ed in basso scavalcando il processo uncinato del pancreas e la porzione orizzontale del duodeno e dopo aver raggiunto l'estremità superiore della radice del mesentere vi si immette e discende verso la fossa iliaca destra descrivendo un'ampia curva concava a destra e convessa a sinistra e terminando con l'arteria ileo-colica, suo ramo terminale. Prima di immettersi nella radice del mesentere l'arteria mesenterica superiore dà origine al ramo collaterale arteria pancreatico-duodenale inferiore che dopo essersi divisa all'origine in un ramo anteriore ed in uno posteriore, risale tra pancreas e duodeno fornendo rami al pancreas e al duodeno e poi si anastomizza con l'arteria pancreatico-duodenale superiore. All'interno della radice del mesentere, l'arteria mesenterica superiore dà origine in corrispondenza del suo lato sinistro a circa venti arterie intestinali e dal suo lato destro ai rami collaterali: arteria colica media, arteria colica destra ed arteria ileo-colica. Le arterie intestinali, digiunali ed ileali, si portano nello spessore del mesentere distribuendosi al digiuno e all'ileo formando una complessa rete di arcate; dall'ultima serie di arcate originano piccoli e molteplici rami arteriosi che penetrano nello spessore delle pareti delle anse intestinali. L'arteria colica media si porta nello spessore del mesocolon trasverso e si divide in un ramo destro e sinistro: il ramo destro si anastomizza con il ramo ascendente di biforcazione dell'arteria colica destra, quello sinistro si anastomizza con il ramo ascendente dell'arteria colica sinistra, ramo dell'arteria mesenterica inferiore. Si vengono così a creare due ampie arcate arteriose dentro il mesocolon trasverso dalle quali originano successive serie di arcate più piccole e numerose dalla cui convessità nascono piccoli rami arteriosi per il colon trasverso. L'arteria colica destra decorre sotto il peritoneo parietale e si divide in due rami ascendente e discendente, che si anastomizzano rispettivamente col ramo destro dell'arteria colica media e con il ramo ascendente dell'arteria ileo-colica: si formano successive arcate arteriose dalle quali originano piccoli rami che irrorano il colon ascendente e la flessura destra. L'arteria ileocolica termina dividendosi in un ramo ascendente, che si anastomizza a pieno canale col ramo discendente dell'arteria colica destra, e in un ramo discendente che si anastomizza e forma l'arcata con la terminazione dell'arteria mesenterica superiore. Essa irroro la parte distale dell'ileo, il cieco e parte del colon ascendente. Varianti anatomiche dei rami dell'arteria mesenterica superiore includono l'assenza dell'arteria colica destra nel 2-18% dei casi o la mancanza dell'arteria colica media in circa il 20% dei pazienti. L'arteria mesenterica inferiore origina dalla parete anteriore dell'aorta 5-8 cm al di sotto dell'origine dell'arteria mesenterica superiore rispetto alla quale presenta un calibro inferiore. Essa si dirige in basso e al davanti dell'aorta, si immette nel mesocolon pelvico dove, dopo aver dato origine ai rami collaterali arteria colica sinistra e arterie sigmoidee, termina con l'arteria emorroidaria superiore che si distribuisce all'intestino retto. L'arteria colica sinistra dopo la sua origine si biforca in un ramo ascendente, che si anastomizza e forma un'arcata con il ramo sinistro dell'arteria colica media, e in un ramo

discendente che si anastomizza e forma un'arcata con il ramo superiore di divisione della prima arteria sigmoidea. Da tali arcate arteriose nascono successive arcate di calibro minore dalle quali originano i vasi che si distribuiscono a parte del colon trasverso, alla flessura splenica e al colon discendente prossimale. Le arterie sigmoidee, in numero variabile da 2 a 5, decorrono in basso e a sinistra e formano delle arcate arteriose che si distribuiscono alla parte distale del colon discendente e al sigma. L'arteria rettale superiore o «emorroidaria superiore» si divide in due rami che si distribuiscono ai due lati del retto e danno origine a rami più fini che si anastomizzano con rami dell'arteria rettale media (collaterale dell'arteria iliaca interna) e dell'arteria rettale inferiore, ramo dell'arteria pudenda interna. Le arcate e i circoli collaterali tra le arterie splancniche rivestono un ruolo clinico rilevante in quanto consentono il mantenimento della perfusione viscerale in caso di ostruzione delle vie principali di afflusso ematico o di legatura chirurgica delle medesime. Il tempo di insorgenza delle lesioni ostruttive ha un ruolo determinante nel mantenimento della perfusione dei visceri splancnici: se tali lesioni si instaurano lentamente i circoli collaterali hanno il tempo di svilupparsi, viceversa se l'interruzione della perfusione ematica nei vasi principali avviene in maniera brusca, ad esempio per la presenza di un embolo, si instaura l'ischemia mesenterica acuta. L'arcata di Barkow origina dall'anastomosi fra le arterie epiploiche destra e sinistra, derivanti dalle rispettive arterie gastroepiploiche. L'arcata di Rio Branco deriva dall'unione dei rami anteriori e posteriori delle arterie pancreatico-duodenali superiore ed inferiore e costituisce un'importante via di comunicazione tra arteria epatica comune e mesenterica superiore. L'arteria marginale di Drummond rappresenta una via di comunicazione tra l'arteria mesenterica superiore ed inferiore, è un singolo vaso che origina da una serie di arcate costituite da rami delle arterie ileocolica, colica destra, colica media e colica sinistra. Ha un decorso parallelo al bordo mesenterico del colon e da essa originano i vasi retti. L'arcata di Riolano, come quella precedente, connette le due arterie mesenteriche, ponendo in anastomosi le arterie colica destra e sinistra. L'arco di Buhler (fig.2) costituisce un'anastomosi diretta tra il tronco celiaco e l'arteria mesenterica superiore. La sua presenza rappresenta un'evenienza rara (2%) ed è legata ad una mancata involuzione embriologica. L'arcata di Kirk mette in comunicazione attraverso l'arteria pancreatica dorsale le arterie splenica e mesenterica superiore. Nell'ambito di un così complesso sistema di arcate, esistono dei punti di debolezza che possono impedire il normale «salvataggio» delle anse da parte dei circoli collaterali, quelli più noti sono il punto di Griffith, il punto di Sudeck e il punto di Reiner. Il punto di Griffith (fig.3) è situato a livello dell'angolo colico sinistro, tra l'arteria colica sinistra e l'arcata del colon trasverso ed interrompe l'arcata di Riolano. Il punto di Sudeck è costituito dalla regione compresa tra il sistema terminale dell'arteria mesenterica inferiore (ultimo ramo arterioso sigmoideo) e l'arteria emorroidaria superiore. Il punto di Reiner (fig.4) è costituito da un segmento dell'arteria mesenterica superiore, compreso tra l'origine della seconda arteria digiunale e della colica media e quella dell'arteria ileo-colica. La vena mesenterica superiore drena il sangue venoso refluo dall'intestino tenue, dal colon destro e parzialmente dallo stomaco e dal pancreas, essa decorre davanti la terza porzione del duodeno e il processo uncinato del pancreas (a questo livello riceve la vena colica destra, la vena pancreatico-duodenale anteriore ed inferiore e la vena gastroepiploica destra frequentemente riunite nel tronco di Henle). La vena mesenterica inferiore (prosecuzione

della vena emorroidaria superiore) drena il sangue venoso proveniente dal colon sinistro e frequentemente sbocca nella vena splenica che è satellite dell'arteria splenica e drena il sangue venoso refluo dalla milza e parzialmente dallo stomaco e dal pancreas; a volte la vena mesenterica inferiore può sboccare direttamente nella vena mesenterica superiore. La confluenza della vena mesenterica superiore e della vena lienale da origine alla vena porta che lungo il suo decorso verso l'ilo epatico riceve come affluenti la vena gastrica sinistra, la vena pilorica (o gastrica destra) e la vena cistica.

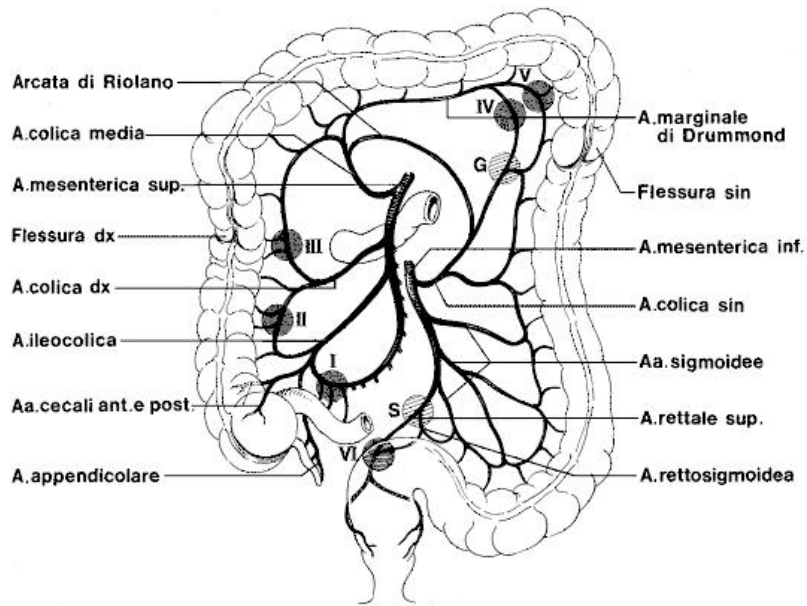


Fig. 1

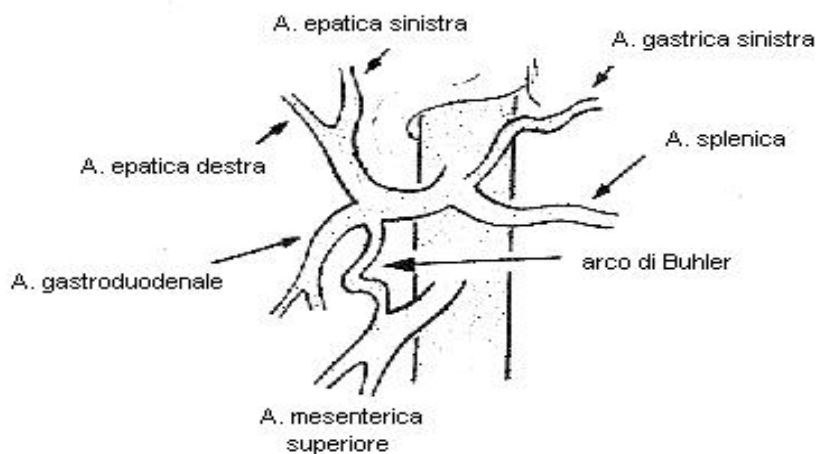


Fig. 2

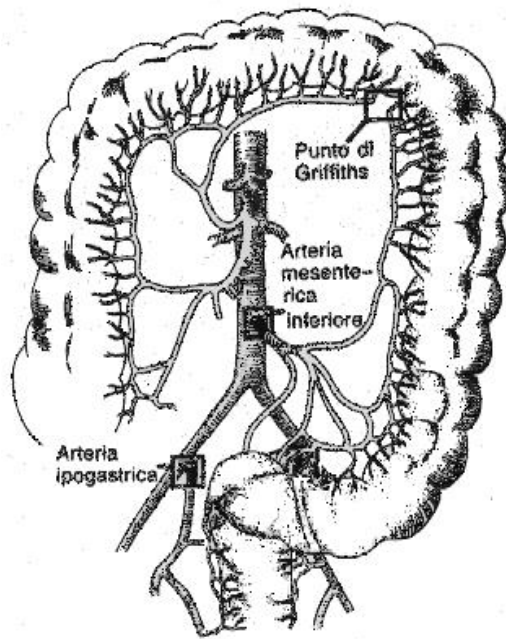


Fig. 3

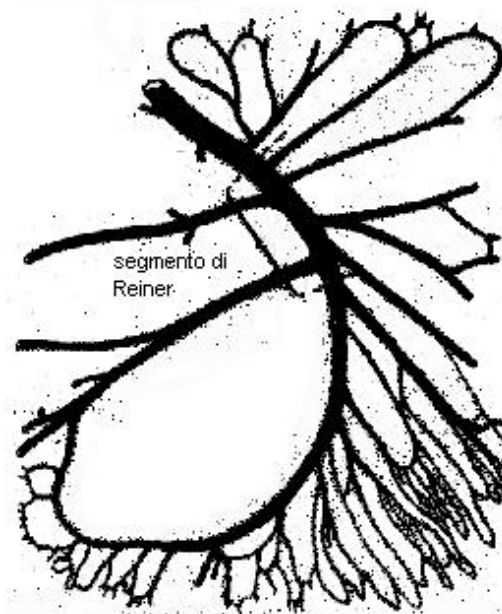


Fig. 4

ISCHEMIA MESENTERICA ACUTA

Introduzione

L'ischemia mesenterica acuta è stata descritta per la prima volta da Virchow nel 1852, rappresenta un'emergenza addominale caratterizzata da un'improvvisa e significativa riduzione della perfusione arteriosa o venosa nel distretto intestinale. Può essere causata da un'occlusione o da un'ipoperfusione nel territorio dei vasi mesenterici con insorgenza di ischemia transitoria o necrosi dell'intestino tenue e/o del colon. Tale patologia ha un'incidenza di 1 caso ogni 1000 ricoveri ospedalieri ed interessa principalmente la settima-ottava decade di vita con una frequenza tre volte maggiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile ⁽³⁾ e si caratterizza per una mortalità globale compresa tra il 59 e il 93% dei casi ⁽⁴⁾. Studi epidemiologici giustificano la maggiore frequenza di tale patologia nel sesso femminile con la relativa maggiore longevità delle donne rispetto agli uomini ⁽⁵⁾. La visione pessimistica più di settant'anni fa di Cokkinis e altri autori "...la diagnosi è impossibile, la prognosi senza speranza e il trattamento inutile..." sembra essere valida tutt'oggi ⁽⁶⁾. L'ischemia mesenterica acuta comprende un gruppo di processi fisiopatologici differenti che hanno come comune esito la necrosi intestinale. La percentuale di sopravvivenza non è migliorata sostanzialmente negli ultimi settant'anni principalmente a causa della difficoltà nella diagnosi prima che occorra la necrosi intestinale. La presentazione clinica non è specifica e in molti casi esiste una discrepanza tra il notevole dolore addominale riferito dal paziente e i minimi segni clinici addominali riscontrati. I fattori di rischio e il decorso clinico differiscono secondo la condizione patologica di base. L'eziologia dell'ischemia mesenterica acuta spesso non è determinata e la diagnosi di certezza può essere ottenuta esclusivamente all'esame autoptico. Inoltre la rara frequenza di tale condizione patologica e le sue differenti presentazioni cliniche non consentono di intraprendere degli studi clinici randomizzati o di controllo. Quando l'ischemia intestinale progredisce in necrosi irreversibile si instaurano delle severe alterazioni metaboliche che determinano una serie di eventi che culminano in una disfunzione multiorgano e nella morte del paziente. L'opportuno utilizzo di metodiche diagnostiche radiologiche e terapeutiche per ripristinare il flusso ematico mesenterico rappresenta la giusta chiave per diminuire l'elevato tasso di mortalità correlato a tale condizione patologica ⁽⁷⁾. Due lavori scientifici degli ultimi dieci anni hanno riscontrato che solo in un terzo dei pazienti era stata fatta una corretta diagnosi di ischemia mesenterica acuta prima dell'esplorazione chirurgica o del decesso ⁽⁸⁾. Non esistono linee guida per la diagnosi e il trattamento basate sull'evidenza di studi controllati randomizzati ⁽²⁾.

Eziologia

L'ischemia mesenterica acuta può essere classificata in: 1) arteriosa occlusiva di natura embolica o trombotica, 2) arteriosa non occlusiva e 3) venosa trombotica. L'ischemia intestinale arteriosa da

occlusione embolica è responsabile del 50% circa di tutti i casi di ischemia intestinale acuta. Gli emboli originano frequentemente a livello cardiaco (atriale o ventricolare) come epifenomeno di tachiaritmie atriali (ad esempio fibrillazione atriale), di un'ischemia o di un infarto del miocardio, di cardiomiopatie, aneurismi ventricolari, di disordini valvolari o di un'endocardite vegetante e raramente sono determinati da procedure endovascolari (angiografie della circolazione coronarica o cerebrale) o da interventi di aneurismectomia aortica o di correzione di patologie valvolari cardiache. Gli emboli preferenzialmente si localizzano nell'arteria mesenterica superiore per la sua origine ad angolo acuto dall'aorta, frequentemente sono situati a livello del segmento critico di Reiner (distalmente all'origine della seconda arteria digiunale e dell'arteria colica media), in una minore percentuale di casi all'origine (15% dei casi) o nei rami collaterali, qualora siano di piccole dimensioni ⁽⁹⁾. All'occlusione embolica si associa una vasocostrizione reattiva che riduce ulteriormente la perfusione intestinale e peggiora il danno ischemico. Se gli emboli si localizzano all'origine dell'arteria mesenterica superiore tutto l'intestino irrorato da tale vaso sarà ischemico o necrotico; se essi si localizzano nel segmento critico di Reiner il digiuno prossimale sarà risparmiato; se essi si arrestano all'origine di un ramo collaterale dell'arteria mesenterica superiore si determinerà una necrosi intestinale segmentaria. La trombosi arteriosa mesenterica rappresenta il 20% circa di tutti i casi di ischemia intestinale acuta. I trombi generalmente si formano in corrispondenza di una placca aterosclerotica situata all'origine dei vasi arteriosi mesenterici o nel loro tratto prossimale (entro 2.5 cm dall'origine) e determinano un'ostruzione del lume arterioso con ischemia o necrosi di tutto il piccolo intestino e del colon destro. I pazienti con malattia aterosclerotica generalmente possiedono importanti circoli collaterali pertanto l'ischemia intestinale acuta si sviluppa quando un trombo occlude il lume dell'ultima arteria viscerale pervia o di un'importante arteria collaterale. Altre rare condizioni cliniche associate alla trombosi arteriosa mesenterica acuta sono la displasia fibromuscolare, la malattia di Takayasu, l'arteropatia luetica e l'ipercoagulabilità ematica. L'estensione dell'ischemia o infarto intestinale da occlusione arteriosa trombotica è di maggiore estensione rispetto a quella causata da occlusione embolica e si estende dal duodeno al colon trasverso. L'ischemia intestinale non occlusiva è responsabile del 20% circa dei casi di ischemia acuta ed è provocata da un'importante vasocostrizione del distretto vascolare mesenterico. Rappresentano cause favorevoli l'ischemia intestinale non occlusiva quelle condizioni determinanti una riduzione della gittata cardiaca o un'ipovolemia quali a) lo shock cardiogeno, emorragico, ipovolemico e settico, b) la grave diarrea nel paziente anziano, c) la pancreatite acuta, d) le ustioni gravi, e) le patologie epatiche e/o renali e f) l'assunzione di farmaci vasocostrittori (noradrenalina, fenilefrina o digitale) che peggiorano l'ipoperfusione intestinale. La frequenza dell'ischemia mesenterica non occlusiva è drammaticamente aumentata nelle ultime decadi nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia e in quelli sottoposti ad emodialisi, circa il 9-20% dei decessi tra i pazienti sottoposti ad emodialisi è attribuibile a tale forma di ischemia intestinale acuta ⁽²⁾. L'ischemia mesenterica acuta non occlusiva si verifica più frequentemente nei pazienti anziani, in quelli in condizioni critiche o affetti da severa malattia aterosclerotica a seguito di un insulto emodinamico acuto: tali pazienti sono spesso intubati o sedati pertanto incapaci di allertare i medici sulle proprie condizioni di salute, in queste circostanze l'ischemia intestinale può essere

cl clinicamente evidente solo dopo ore o giorni dall'insulto emodinamico. Una forma inusuale di ischemia mesenterica non occlusiva è stata descritta in pazienti che hanno subito uno stress chirurgico o un trauma e che hanno ricevuto la nutrizione enterale nei reparti di rianimazione. L'incidenza di ischemia mesenterica acuta in questi pazienti è compresa tra lo 0.3% e l'8.5% e potrebbe spiegarsi con uno squilibrio tra domanda (creata dalla nutrizione enterale) e richiesta (diminuita dall'ipoperfusione sistemica e dalla vasocostrizione mesenterica). La trombosi venosa mesenterica è causa di circa il 10% dei casi di ischemia mesenterica acuta ed interessa prevalentemente il sesso femminile e la quarta-sesta decade di vita. La trombosi venosa mesenterica può essere distinta in una forma primitiva (20%) determinata da stati di ipercoagulabilità congeniti od acquisiti (deficit delle proteine C ed S, deficit dell'antitrombina III, mutazione del fattore V di Leiden, sindrome da anticorpi antifosfolipidi) ed in una forma secondaria (80%) favorita da infezioni e sepsi, pregressi interventi chirurgici addominali, malattie infiammatorie intestinali, cirrosi epatica ed ipertensione portale, traumi addominali, neoplasie addomino-pelviche, sindromi paraneoplastiche e uso di contraccettivi orali ⁽²⁾. La trombosi venosa mesenterica è usualmente segmentaria con edema ed emorragia della parete intestinale e focale scollamento della tonaca mucosa. I trombi generalmente originano nelle arcate venose e successivamente si propagano con interessamento dei vasi venosi intramurali la cui occlusione determina l'insorgenza di infarto emorragico. La trombosi venosa mesenterica generalmente interessa la vena mesenterica superiore e raramente la vena mesenterica inferiore ed il colon. Il passaggio dall'intestino ischemico a quello normale è più graduale con la trombosi venosa che non con l'occlusione arteriosa embolica o trombotica. Benchè la patogenesi dell'ischemia acuta mesenterica sembri chiaramente comprensibile, in circa il 50% dei casi non è possibile stabilire il fattore eziologico scatenante.

Fisiopatologia

In condizioni di riposo la circolazione splanchnica assorbe circa il 25% della gittata cardiaca, nel periodo post-prandiale circa il 35% del flusso ematico. Approssimativamente il 70% del flusso ematico mesenterico si distribuisce alle tonache mucosa e sottomucosa e il rimanente 30% è diretto agli strati muscolare e sieroso, pertanto è la superficie mucosa intestinale ad essere affetta inizialmente da ischemia quando si verifica una riduzione del flusso ematico. La fisiologia della circolazione splanchnica è complessa e non del tutto conosciuta. Differenti sistemi intrinseci (metabolici e miogeni) ed estrinseci (neurali ed umorali) di regolazione del flusso ematico intestinale interagiscono tra di loro. L'autoregolazione della pressione del flusso ematico, l'iperemia reattiva e la vasodilatazione ipossica sono considerati meccanismi intrinseci di controllo e sono responsabili delle variazioni istantanee del flusso ematico nel distretto splanchnico. Nella teoria metabolica la distribuzione dell'ossigeno, più che il flusso ematico, è responsabile di variazioni nella circolazione splanchnica: uno squilibrio tra apporto di ossigeno e richiesta da parte di tessuti determinerà una maggiore concentrazione di metaboliti locali quali l'idrogeno, il potassio, l'anidride carbonica e l'adenosina, che provocherà vasodilatazione ed iperemia. La teoria miogenica

afferma che i recettori di tensione, posti nelle arteriole, regolano la resistenza vasale in rapporto alla pressione trasmurale. I fattori estrinseci neurali di regolazione della circolazione splancnica comprendono le fibre α -adrenergiche vasocostrittrici: la loro attivazione determina una vasocostrizione dei piccoli vasi e una riduzione del flusso ematico mesenterico. Tuttavia si presume che, dopo una prolungata azione α -adrenergica vasocostrittrice, il flusso ematico aumenti grazie ad una stimolazione delle fibre β -adrenergiche che costituiscono un meccanismo di protezione. Dopo la cessazione dell'attività delle fibre α -adrenergiche insorge una breve iperemia che rende la risposta trifasica. Sebbene esistano vari tipi di stimolazione neurale (vagale, colinergica, istaminergica) dell'intestino, le fibre adrenergiche del sistema nervoso autonomo sono predominanti e possibilmente costituiscono la sola influenza neurale della circolazione splancnica. Numerosi fattori umorali esogeni ed endogeni sono capaci di influenzare la circolazione splancnica. La norepinefrina e l'epinefrina (a elevata concentrazione) determinano un'intensa vasocostrizione attraverso la stimolazione di recettori adrenergici, altri composti farmacologici che determinano una riduzione dell'apporto ematico splancnico sono la vasopressina, la fenilefrina e la digossina. La dopamina a basse dosi causa vasodilatazione splancnica, mentre a elevate dosi determina vasocostrizione mediante stimolazione dei recettori alfa-adrenergici. La papaverina, l'adenosina, la dobutamina, il nitroprussiato di sodio costituiscono degli agenti esogeni che incrementano il flusso ematico mesenterico. Gli agenti endogeni che agiscono come vasodilatatori del distretto splancnico sono l'acetilcolina, l'istamina, l'ossido nitrico, i leucotrieni, i trombossani, il glucagone, le prostaglandine E e diversi ormoni gastrointestinali come la gastrina e la secretina ⁽⁷⁾. In condizioni di moderata ischemia il ridotto apporto ematico di ossigeno viene compensato da una maggiore estrazione del medesimo dal sangue ma tale meccanismo di compenso risulta essere strettamente dipendente dal flusso ematico e dai valori pressori. Brevi periodi di ischemia portano ad un incremento della permeabilità microvascolare mentre una prolungata ischemia causa la distruzione della barriera mucosa intestinale. Un'improvvisa e persistente riduzione della perfusione ematica intestinale determina delle alterazioni tipiche del processo ischemico con attivazione delle cellule endoteliali, delle piastrine e dei globuli bianchi e successivo rilascio di citochine, TNF, interleuchine e fattore di aggregazione piastrinica (PAF) che favoriscono l'aggregazione piastrinica, l'adesione dei globuli bianchi ai capillari e l'insorgenza di coagulazione intravasale disseminata (CID) con perdita dell'integrità dei capillari ed edema della parete intestinale. In questa fase si verifica la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (anione superossido e perossido d'idrogeno) che danneggiano la membrana degli enterociti attraverso la perossidazione lipidica con necrosi cellulare. Si determina in tal modo la perdita di funzione di barriera da parte della mucosa con traslocazione batterica e possibile endotossinemia e sepsi. Le alterazioni ultrastrutturali precoci si verificano già dopo dieci minuti nello strato mucoso e successivamente coinvolgono gli strati parietali più profondi con necrosi intestinale a tutto spessore dopo un periodo di ischemia superiore alle sei ore. Nell'ischemia arteriosa occlusiva embolica o trombotica si verifica un arresto improvviso e significativo del flusso ematico intestinale per occlusione del lume vasale. L'ischemia intestinale non occlusiva è determinata da un'importante vasocostrizione del distretto vascolare mesenterico provocata dall'azione di angiotensina e vasopressina e dall'ipertono del sistema

nervoso ortosimpatico in seguito a condizioni cliniche determinanti una riduzione della gittata cardiaca o un'ipovolemia. Nella trombosi venosa mesenterica si determina un aumento della pressione venosa nel sistema porto-mesenterico con filtrazione di liquidi dai capillari ed edema parietale e successiva insorgenza di ipovolemia relativa ed emoconcentrazione che determinano vasocostrizione ed ischemia intestinale. L'ischemia intestinale acuta determina delle importanti alterazioni di ordine locale e sistemico quali la peritonite, lo shock settico-tossico, l'acidosi metabolica e l'instabilità emodinamica del paziente.

Il danno da riperfusione

Il danno tissutale determinato da alterazioni del flusso ematico è spesso il risultato di lesioni cellulari associate alla riperfusione ematica. Il ripristino del flusso ematico nei capillari mesenterici può infatti causare un danno da riperfusione determinato dall'interazione tra radicali liberi dell'ossigeno, citochine e leucociti. Il ruolo dei radicali liberi nella patogenesi del danno da riperfusione è dimostrato dalla riduzione del danno tissutale in presenza di antiossidanti, inibitori dell'enzima xantina ossidasi e di sostanze che eliminano i radicali liberi. L'ossigeno molecolare può dare origine a tre composti ossidanti: a) l'anione superossido (O_2^-), b) il perossido d'idrogeno (H_2O_2) e c) il radicale ossidrilico ($OH\cdot$). Tali radicali sono responsabili del danno a carico di differenti biomolecole tissutali compresi gli acidi nucleici, i lipidi di membrana, i recettori e gli enzimi. Il radicale ossidrilico ad esempio può agire come potente agente ossidante degli acidi grassi polinsaturi, alterando la fluidità delle membrane e provocando la lisi cellulare. Le cellule epiteliali possono produrre l'enzima xantina ossidasi e degli agenti proinfiammatori che attraggono i leucociti polimorfonucleati. Durante il periodo ischemico si verifica un incremento dell'enzima xantina ossidasi, derivante dall'enzima xantina deidrogenasi per un meccanismo di proteolisi ischemica, che partecipa a reazioni chimiche dalle quali originano l'anione superossido e il perossido di idrogeno. Un'altra potenziale fonte di radicali dell'ossigeno nei tessuti ripperfusi è costituita dai leucociti polimorfonucleati neutrofilici, la cui migrazione dal circolo ematico aumenta durante la riperfusione. Tali cellule contengono l'enzima NADPH ossidasi che riduce l'ossigeno molecolare in anione superossido e l'enzima «mieloperossidasi» (MPO) che catalizza la formazione di acido ipocloroso dal perossido d'idrogeno e dallo ione cloro. L'acido ipocloroso è un potente agente ossidante con una reattività circa cento volte superiore a quella del perossido d'idrogeno, tale acido reagisce con le amine primarie creando composti responsabili di danno citotossico. Il grado di riduzione del flusso ematico che l'intestino può tollerare è notevole dato che in condizioni normali solo un quinto dei capillari mesenterici è pervio e che il normale consumo di ossigeno può essere mantenuto con solo il 20% del massimo flusso ematico. Quando il flusso ematico riprende l'estrazione di ossigeno da parte delle cellule intestinali aumenta determinandosi un consumo di ossigeno relativamente costante oltre un'ampia gamma di velocità del flusso ematico ⁽¹⁰⁾. Tuttavia quando il flusso ematico intestinale diminuisce al di sotto di un livello soglia il consumo di ossigeno si riduce e il debito di ossigeno aumenta ⁽⁷⁾.

Diagnosi

La diagnosi di ischemia intestinale acuta si basa fundamentalmente sulle capacità del clinico di sospettarla e di riconoscerla. La possibile rapida evoluzione in infarto intestinale richiede una rapida diagnosi ed un trattamento terapeutico appropriato. È necessario un elevato indice di sospetto in presenza di una storia clinica compatibile e di una obiettività clinica poco chiara. L'ischemia mesenterica acuta dovrebbe essere considerata in diagnosi differenziale con altre patologie in pazienti con più di 60 anni di età, con una storia di fibrillazione atriale, recente infarto del miocardio, scompenso cardiaco congestizio, embolismo arterioso, o dolore addominale postprandiale con perdita di peso e si caratterizza per un riferito dolore addominale sproporzionato rispetto all'obiettività addominale riscontrata. Purtroppo non esistono delle alterazioni degli esami di laboratorio patognomoniche di ischemia mesenterica acuta. Le indagini strumentali radiologiche rappresentano un valido ausilio nella conferma della diagnosi.

Sintomatologia clinica

La diagnosi clinica di ischemia intestinale acuta è difficile in quanto la maggior parte dei pazienti presenta una sintomatologia aspecifica. La presentazione clinica dipende spesso dalle alterazioni patologiche di base: in generale i pazienti con occlusione embolica o trombotica dell'arteria mesenterica superiore hanno un'insorgenza acuta dei sintomi e un rapido deterioramento delle condizioni cliniche, mentre i pazienti affetti da ischemia mesenterica non occlusiva o da ischemia intestinale da trombosi venosa mesenterica presentano un'insorgenza più graduale dei sintomi e un decorso clinico più protratto. Nell'ischemia intestinale acuta arteriosa occlusiva embolica la rapida insorgenza dei sintomi senza prodromi è correlata alla mancanza di un adeguato circolo collaterale, mentre in caso di trombosi acuta si determina l'occlusione del circolo collaterale preesistente o del vaso splancnico pervio; tuttavia quest'ultima categoria di pazienti può presentare un esordio subacuto che precede anche di alcune settimane l'esordio acuto. Il sintomo clinico più comune è il dolore addominale che tipicamente è di entità sproporzionata rispetto all'esame obiettivo addominale poco significativo. Il dolore è di tipo viscerale puro, di notevole intensità, ad insorgenza improvvisa, costante nel tempo, tipicamente si localizza nella regione mesogastrica con irradiazione a tutti i quadranti dell'addome e talvolta alla regione lombare. Se il dolore addominale è presente da più di due ore e sono state escluse l'occlusione intestinale o la perforazione, deve essere sospettata la diagnosi di ischemia intestinale acuta. Altri sintomi presenti sono la nausea, il vomito alimentare o biliare e la chiusura dell'alvo preceduta da episodi di diarrea o di enterorragia. Un terzo dei pazienti presenta uno stato confusionale. La presenza di addome acuto ed ipotensione è indicativa di un quadro clinico avanzato. Quasi un terzo dei pazienti con ischemia intestinale di natura embolica ha un precedente anamnestico di pregresso episodio embolico. In caso di trombosi venosa mesenterica il quadro clinico è più sfumato ed insidioso ed è caratterizzato da febbre, anoressia, malessere generale, distensione e vago dolore addominale, divenendo conclamato nel giro di alcuni

giorni. Paragonata alla trombosi arteriosa mesenterica, la trombosi dei vasi venosi mesenterici determina un minor numero di sintomi. Complicanze quali l'occlusione intestinale, la peritonite, la pancreatite e l'emorragia gastrointestinale possono mascherare gli iniziali sintomi e segni clinici. Alla visita clinica il paziente si presenta sofferente, pallido, sudato, tachipnoico con respirazione superficiale, tachicardico e generalmente apiretico anche se successivamente può comparire iperpiressia come conseguenza di uno shock settico in progressione. Alla palpazione inizialmente l'addome è meteorico senza segni di peritonismo, successivamente con l'aggravarsi delle lesioni ischemiche si instaura un quadro di peritonismo con contrattura muscolare di difesa addominale e positività del segno di Blumberg. Alla percussione l'addome si presenta iperfonetico con aree di ottusità plessica; all'auscultazione la peristalsi è vivace nelle fasi iniziali e diviene assente nelle fasi tardive. Nei pazienti con trombosi venosa mesenterica può essere presente un modesto versamento ascitico. L'esito finale delle differenti cause di ischemia mesenterica è l'insorgenza dell'infarto intestinale che si associa a segni di peritonite, ad instabilità emodinamica e a sepsi con insufficienza multiorgano. L'ischemia intestinale acuta deve essere differenziata da altre patologie causa di dolore addominale quali la pancreatite acuta, la colecistite acuta, la perforazione di un viscere cavo, la diverticolite acuta, la rottura di aneurisma dell'aorta addominale, l'occlusione intestinale e la colica renale.

Esami di laboratorio

Non esistono esami di laboratorio la cui alterazione sia patognomonica di ischemia intestinale acuta in fase iniziale ma solo alcuni marcatori indicativi di necrosi intestinale avanzata o di sepsi. La maggior parte dei pazienti (circa il 75%) presenta una spiccata leucocitosi neutrofila (fino a 30-50.000 GB/mm³) sproporzionata all'esiguità dei sintomi clinici ed un'emoconcentrazione. Nel 50% dei casi è presente un'acidosi metabolica del tutto simile a quella che si verifica in ogni altra catastrofe intraddominale, indicativa di una diagnosi tardiva. Il riscontro di iperamilasemia è presente nel 50% dei casi e può dare origine ad una diagnosi non corretta di pancreatite acuta. Elevati livelli sierici degli enzimi latticodeidrogenasi (LDH), creatinina fosfochinasi (CPK), fosfatasi alcalina e la gamma-GT sono stati riscontrati ma nessuno di essi singolarmente o in combinazione si è dimostrato sufficientemente sensibile o specifico nella diagnosi precoce di ischemia intestinale acuta. Spesso si osserva un incremento dei lattati sierici, espressione di una ipoperfusione periferica, ed un'iperfosfatemia come conseguenza della liberazione nel circolo ematico del fosfato inorganico da parte degli enterociti; tuttavia i livelli sierici normali di fosfato inorganico non devono portare ad escludere la diagnosi di ischemia acuta intestinale. Diversi studi sono stati condotti su nuovi possibili marcatori sierologici di ischemia intestinale quali il D-dimero, l' α -glutathione S-transferasi (α GST), lo stereoisomero D del lattato (D-lattato), le proteine leganti gli acidi grassi (iFABP). Elevati livelli di D-dimero possono essere presenti nei differenti tipi di ischemia intestinale acuta: tale marcatore è espressione della fibrinolisi che può verificarsi in caso di occlusione tromboembolica dei vasi arteriosi mesenterici o in seguito a trombosi nella

microcircolazione mesenterica determinata da una maggiore attività coagulativa secondaria all'infarto⁽¹¹⁾. Tuttavia il D-dimero ha una limitata specificità nella diagnosi di ischemia intestinale acuta in quanto molteplici patologie si associano a formazione di fibrina come ad esempio un'occlusione intestinale da ansa strangolata, un'ernia incarcerata, un aneurisma dell'aorta addominale sintomatico e la pancreatite. Il suo principale vantaggio consiste nell'elevata sensibilità con notevole valore predittivo negativo nella diagnosi di eventi tromboembolici mesenterici, tuttavia i suoi livelli sierici non si correlano alla gravità dell'ischemia mesenterica acuta⁽¹²⁾. L' α -glutathione S-transferasi è un enzima non organo-specifico, ad esempio viene prodotto anche in caso di ischemia epatica e pertanto possiede una bassa sensibilità nella diagnosi di ischemia intestinale⁽¹¹⁾. Il D-lattato viene prodotto dai batteri (ad esempio Escherichia coli) e la sua determinazione sierica può essere espressione della traslocazione batterica secondaria ad un danno della mucosa intestinale provocato da qualsiasi causa inclusa l'ischemia⁽¹³⁾. Le proteine leganti gli acidi grassi (iFABP) sono piccole proteine citoplasmatiche presenti in quantità abbondante all'interno degli enterociti localizzati principalmente sull'apice dei villi, area molto sensibile al danno ischemico. Queste proteine (isotipo intestinale) con la distruzione degli enterociti vengono rilasciate nel torrente ematico divenendo espressione di un'ampia gamma di patologie intestinali di natura ischemica ed infiammatoria^(13,14). Nessuno di questi marcatori sierici si è dimostrato sufficientemente sensibile e specifico per la diagnosi precoce di ischemia intestinale acuta. La difficoltà di trovare un efficace marcatore sierico di ischemia intestinale, a differenza per esempio di quella cardiaca o epatica, può avere diverse possibili spiegazioni: a) l'intestino presenta una complessa architettura tissutale con presenza di differenti strati (mucoso, sottomucoso, muscolare e sieroso) pertanto un marcatore ideale della vitalità intestinale dovrebbe poter esprimere tale condizione distinguendo un danno ischemico mucoso da quello coinvolgente tutti gli strati parietali, b) il metabolismo epatico potrebbe inattivare eventuali marcatori prima che essi raggiungano il circolo ematico, c) la potenziale sovrapposizione tra fegato ed intestino nell'espressione di determinate proteine può rendere difficile distinguere lo specifico organo di origine di un determinato marcatore⁽¹³⁾.

Paracentesi e lavaggio peritoneale (DPL)

Il lavaggio peritoneale è indicato nella diagnosi di ischemia intestinale acuta. Le caratteristiche organolettiche del liquido peritoneale, l'aspetto torbido o siero-ematico e la presenza di incrementati livelli dei globuli bianchi, del fosfato inorganico, dell'amilasi, della latticodeidrogenasi e della fosfatasi alcalina confermano la diagnosi e indicano la necessità di una laparotomia esplorativa. Tuttavia tale metodica non è in grado di escludere completamente altre patologie acute addominali, pertanto non possiede un elevato riscontro clinico e viene spesso sconsigliata.

Diagnostica strumentale

Gli esami diagnostici strumentali utilizzati nella diagnosi di ischemia intestinale acuta comprendono procedure non invasive come la radiografia diretta dell'addome senza mezzo di contrasto, il clisma opaco, l'ecocolordoppler, l'esame TAC con mezzo di contrasto e l'angioRM e procedure invasive come l'angiografia dei vasi mesenterici. La radiografia diretta dell'addome deve essere effettuata in tutti i pazienti con sospetto di ischemia intestinale acuta, non è di grande ausilio nella diagnosi ma consente di escludere altre cause di addome acuto quali la perforazione di un viscere cavo o un'occlusione intestinale. Tale metodica è negativa nel 25% dei pazienti con ischemia mesenterica in fase iniziale, nelle fasi precoci può mettere in evidenza un ileo paralitico con distensione gassosa delle anse e/o presenza di livelli idroaerei, nelle fasi tardive può rilevare la presenza di anse ischemiche con ispessimento parietale (edema di parete: thumbprinting), assenza di peristalsi o pneumatosi. In caso di perforazione intestinale tale metodica permette di individuare la presenza di aria libera nella cavità peritoneale. I segni radiologici ottenibili con la radiografia dell'addome sono non specifici, tardivi ed associati ad un'elevata mortalità quando presenti ⁽¹⁾. Il clisma opaco non trova indicazione nella diagnosi di ischemia mesenterica acuta: l'introduzione di bario ed aria può determinare un aumento della pressione endoluminale provocando una riduzione della perfusione ematica della parete intestinale, una traslocazione batterica e potenzialmente una perforazione parietale; inoltre la presenza endoluminale del bario può rendere difficoltosa l'interpretazione delle immagini angiografiche o della TAC. L'ecocolordoppler dei vasi splancnici rappresenta una metodica non invasiva e ripetibile. Essa, pur essendo limitata dal meteorismo intestinale, permette di individuare la presenza di emboli o trombi nel tratto prossimale del tripode celiaco o dell'arteria mesenterica superiore, la presenza di versamento libero endoperitoneale, l'ispessimento parietale delle anse intestinali e l'assenza di peristalsi. Tale metodica, pur essendo limitata dal meteorismo intestinale, presenta un'elevata specificità (92-100%) nell'identificazione delle occlusioni o delle stenosi critiche dei vasi splancnici ed appena una sensibilità del 70-89% ⁽¹⁵⁾ in quanto non è capace di escludere un'embolia distale a carico dei vasi splancnici principali o dei loro rami determinando dei casi falsamente negativi con conseguenze potenzialmente fatali ⁽¹⁶⁾. L'esame TAC può evidenziare la causa scatenante l'ischemia intestinale e le sue possibili complicanze escludendo nel contempo altre cause di dolore addominale. Tale metodica necessita dell'utilizzo del mezzo di contrasto e consente di evidenziare delle stenosi o occlusioni vascolari di natura tromboembolica o dei segni non specifici dell'ischemia mesenterica acuta in fase tardiva quali un ispessimento della parete intestinale pari a 5-15 mm (trombosi venosa mesenterica o occlusione arteriosa mesenterica dopo riperfusione) ⁽¹⁷⁾; un assottigliamento della parete in caso di infarto transmurale da occlusione arteriosa; la presenza di anse intestinali distese ripiene di gas e/o liquido (dovuto alla fuoriuscita di fluido dalla parete intestinale ischemica entro il lume); liquido libero intraperitoneale e imbibizione del tessuto adiposo mesenterico; la pneumatosi intestinale e la presenza di gas nel sistema venoso porto-mesenterico (presente in quasi il 100% dei casi nell'ischemia intestinale acuta da trombosi venosa mesenterica). Un segno altamente specifico ma non sensibile di ischemia mesenterica acuta, visibile con l'uso del mezzo di contrasto, è l'assente o diminuita acquisizione del mezzo di

contrasto da parte della parete intestinale; tuttavia, anche se sembra paradossale, a volte può riscontrarsi un'iper captazione del mezzo di contrasto da parte della parete intestinale determinato da iperemia (occlusione venosa mesenterica) o iperperfusione (riperfusione dopo occlusione arteriosa o ischemia non occlusiva)⁽¹⁷⁾. Un'altra immagine indicativa di ischemia intestinale all'esame TAC è l'aspetto "ad alone" dell'ansa intestinale determinato dall'iperemia e dall'iperperfusione associate all'edema parietale circostante; tale segno può riscontrarsi in caso di occlusione arteriosa dopo riperfusione ed ischemia intestinale non occlusiva o veno-occlusiva. L'angioTAC mediante ricostruzione tridimensionale delle immagini consente di visualizzare l'anatomia vascolare in maniera sovrapponibile all'arteriografia permettendo di incrementare l'accuratezza di tale metodica nella diagnosi di ischemia intestinale con una sensibilità del 96% ed una specificità del 94%. L'esame TAC è molto più sensibile nella diagnosi di trombosi venosa mesenterica che di altre cause di ischemia intestinale acuta e costituisce l'esame di scelta nel sospetto di diagnosi di trombosi venosa mesenterica in pazienti con dolore addominale ed anamnesi di trombosi venosa profonda, tromboflebite o stati di ipercoagulabilità⁽¹⁾. Oggi l'angioTAC ha superato l'angiografia come test diagnostico di scelta per le proprie capacità di ricostruzione dell'anatomia vascolare e di valutare i segni secondari dell'ischemia intestinale e per la sua facile accessibilità giornaliera⁽³⁾. L'angioRM rappresenta un esame non invasivo sempre più utilizzato nella valutazione del paziente con sospetta ischemia intestinale, mediante ricostruzioni tridimensionali consente di valutare l'anatomia, la pervietà dei vasi e la presenza di flusso ematico. Tale metodica evita il rischio di reazione allergica e di nefrotossicità associati all'utilizzo del mezzo di contrasto e non è operatore-dipendente. Il punto debole di tale metodica è la relativa scarsa risoluzione spaziale, limitata ad 1 mm³, che non consente una corretta visualizzazione degli emboli distali e la maggiore difficoltà rispetto all'esame TAC di identificare i segni secondari di ischemia intestinale acuta come l'ispessimento parietale intestinale⁽¹⁸⁾. L'utilizzo dell'angioRM è principalmente limitato allo studio del tripode celiaco e dell'arteria mesenterica superiore. L'angiografia costituisce una procedura diagnostica di tipo invasivo che svolge ancora tutt'oggi un ruolo di primo piano nella diagnosi e nel trattamento dell'ischemia mesenterica acuta; si attua mediante cateterismo dell'aorta addominale per via transfemorale. In assenza di una indicazione clinica ad una laparotomia d'emergenza essa ha rappresenta per alcuni chirurghi l'esame di scelta nel sospetto di ischemia mesenterica acuta. Tuttavia l'indicazione all'angiografia come esame di prima istanza è stata discussa da altri chirurghi per le difficoltà tecniche di esecuzione dell'esame nei pazienti critici, per il notevole numero di pazienti falsi negativi sottoposti a tale metodica e per il ritardo diagnostico e terapeutico che ne deriva. Essa è una tecnica potenzialmente nefrotossica che richiede del tempo, pertanto non è eseguibile in condizioni di shock o peritonite. Tale indagine consente, mediante la corretta visualizzazione dell'anatomia dei vasi splanchnici, di distinguere le cause arteriose da quelle venose e di dirimere tra cause occlusive e non occlusive. Questa metodica permette di ottenere una visione biplanare dell'anatomia vascolare splanchnica: il piano antero-posteriore consente di visualizzare meglio la parte distale della vascolarizzazione mesenterica ed i rami collaterali, mentre il piano laterale permette una migliore visione dell'origine dei vasi mesenterici dall'arteria aorta. Dopo aver introdotto un catetere da 3-4 Fr per via transfemorale, si esegue un'aortografia per escludere cause

extramesenteriche di dolore addominale quali emboli nell'arteria renale o nell'arteria splenica o la presenza di aneurismi dell'aorta, successivamente si identifica e si valuta l'arteria mesenterica superiore e l'eventuale presenza di circoli collaterali dal tripode celiaco o dall'arteria mesenterica inferiore. Gli emboli appariranno come difetti di opacizzazione del mezzo di contrasto lungo l'albero arterioso mesenterico, mentre la trombosi acuta dell'arteria mesenterica superiore appare come un'occlusione completa del vaso all'origine o entro 2.5 cm dall'origine. È difficile differenziare gli emboli occludenti all'origine dei vasi mesenterici e la malattia aterosclerotica. L'esistenza di circoli collaterali di grosso calibro tra i vasi splancnici è suggestiva per una sovrapposizione acuta su un quadro ischemico cronico. In assenza di occlusione completa dei vasi arteriosi mesenterici o di altre cause di vasocostrizione mesenterica (shock, pancreatite, farmaci vasopressori) i segni angiografici di vasospasmo sono diagnostici per un'ischemia mesenterica non occlusiva. In presenza di trombosi venosa mesenterica le arcate arteriose appaiono congestionate in quanto non riescono a svuotarsi ed il mezzo di contrasto angiografico refluisce nelle arterie stesse. In casi selezionati l'angiografia consente di attuare delle procedure endovascolari come l'infusione loco-regionale di vasodilatatori, di trombolitici o di eseguire una dilatazione del vaso stenotico con eventuale posizionamento di stent.

Laparoscopia diagnostica

La laparoscopia nella valutazione dell'ischemia mesenterica acuta ha un ruolo limitato alla valutazione della vitalità dell'intestino. Il colore della tonaca sierosa intestinale può essere di difficile valutazione e può apparire alterato a causa di un cattivo funzionamento o di una non corretta calibrazione dei colori della videocamera. Inoltre un'ischemia intestinale segmentaria può risultare misconosciuta per la difficoltà di esplorazione di tutto l'intestino e di visualizzazione di tutte le superfici. Allo scopo di migliorare la sensibilità di questa metodica alcuni autori hanno utilizzato con successo la fluoresceina con luce ultravioletta laparoscopica ⁽¹⁹⁾, ma malgrado ciò il ruolo diagnostico della metodica laparoscopica non è ampiamente accettato per la possibilità di non visualizzazione di alcune aree intestinali necrotiche ⁽³⁾.

Terapia

La terapia dell'ischemia mesenterica acuta è generalmente chirurgica se la causa è tromboembolica mentre è di tipo conservativo, in assenza di peritonite o necrosi intestinale, nelle forme non occlusive e nella trombosi venosa mesenterica. I provvedimenti necessari a stabilizzare il paziente dal punto di vista emodinamico e metabolico sono prioritari e comprendono il posizionamento di un catetere venoso centrale e di un catetere vescicale, l'infusione endovenosa di liquidi, un'antibiotico terapia a largo spettro, la sospensione dei farmaci vasocostrittori e la correzione dell'acidosi metabolica e degli squilibri idroelettrolitici. Se al sospetto clinico di ischemia

intestinale acuta si associa la presenza di peritonite si rende necessaria una laparotomia o una laparoscopia con esplorazione di tutto l'intestino dall'esofago al retto. L'intervento chirurgico ha l'obiettivo di confermare rapidamente la diagnosi, di valutare sede ed estensione dell'ischemia/necrosi o gangrena intestinale, di escludere cause estrinseche di ischemia intestinale quali briglie o volvoli, di effettuare la disostruzione arteriosa e la rivascolarizzazione ove possibile e di resecare l'intestino necrotico. La rivascolarizzazione intestinale dovrebbe essere eseguita soltanto quando vi è una reale prospettiva di ripristinare il flusso e di far regredire il quadro ischemico. In caso di ischemia acuta di natura embolica, isolata l'arteria mesenterica superiore tra l'origine della colica media e le arterie digiunali e riscontrata la presenza di un polso alla sua radice (prossimalmente alla sua prima branca maggiore), si procede ad arteriotomia (trasversale se la diagnosi è certa o longitudinale se la diagnosi è dubbia) con tromboembolectomia mediante un catetere di Fogarty. Dopo tale manovra è utile far seguire un'infusione distale con soluzione fisiologica eparinata. L'arteriotomia trasversale verrà suturata con un monofilamento 6/0 mentre l'arteriotomia longitudinale richiede sempre una plastica in allargamento mediante patch venoso o protesico. In caso di ischemia intestinale da trombosi arteriosa acuta non è possibile riscontrare la presenza di un polso all'origine dell'arteria mesenterica superiore. In questa condizione è possibile attuare differenti tipi d'intervento: il bypass venoso (o protesico), i reimpianti e la tromboendoarterectomia. In emergenza la procedura maggiormente raccomandata è il bypass che prevede l'attuazione di un pontaggio per il ripristino della circolazione mesenterica, mediante l'utilizzo di un innesto venoso (vena grande safena o vena femorale superficiale invertita) o di una protesi in Dacron o in politetrafluoroetilene (PTFE). In caso di contaminazione del cavo peritoneale è preferibile l'utilizzo di un graft venoso rispetto a quello di una protesi per l'elevato rischio di infezione di quest'ultima ; il graft venoso dovrebbe avere un diametro di almeno 5 mm pertanto la vena safena deve essere prelevata in prossimità della giunzione safeno-femorale e non a livello della caviglia. Qualora il graft venoso non è disponibile si può utilizzare un innesto in materiale sintetico con un diametro di circa 8 mm che risulterà essere di calibro maggiore, di più facile maneggevolezza, associato ad un minor rischio di kinking e caratterizzato da una pervietà a lungo termine maggiore anche se ciò non si evince in maniera chiara dalla letteratura ⁽³⁾. Modrall in uno studio ha comparato l'efficacia delle due differenti vene come innesto nei bypass mesenterici giungendo alla conclusione che le recidive sintomatiche erano minori nei pazienti nei quali il bypass venoso era stato realizzato con la vena femorale superficiale rispetto ai pazienti nei quali si era utilizzata la vena grande safena ⁽²⁰⁾. Nel bypass l'anastomosi distale è realizzata a livello dell'arteria colica media, mentre quella prossimale può essere confezionata in varie sedi: aorta infrarenale, aorta sopraceliaca o arteria iliaca comune destra. Il reimpianto dell'arteria mesenterica superiore sull'aorta è da evitare in quanto l'arteria viene sezionata distalmente all'ostruzione e anastomizzata direttamente sull'aorta: tale manovra è resa difficoltosa dalla breve lunghezza di tale vaso che può essere soggetto a spasmi o all'aterosclerosi aortica. La tromboendoarterectomia rappresenta un'alternativa chirurgica all'intervento di bypass in caso di mancata disponibilità di vene autologhe o di controindicazioni all'utilizzo delle protesi, tuttavia è considerata potenzialmente rischiosa in quanto possono crearsi dei lembi fluttuanti all'interno del lume dopo asportazione della placca

trombotica. Dopo aver eseguito l'intervento di rivascolarizzazione è necessario attendere un periodo di osservazione intraoperatorio di 30-45 minuti al termine del quale si valuterà l'entità del ripristino della vascolarizzazione intestinale. Nei casi di chiara necrosi intestinale o di perforazione intestinale con peritonite si può procedere ad una resezione dell'intestino necrotico e/o sede di perforazione prima della rivascolarizzazione ma senza eseguire alcuna anastomosi intestinale prima di aver ben valutato l'estensione dell'ischemia-necrosi intestinale⁽³⁾. Nei pazienti con tromboembolia mesenterica acuta ad elevato rischio chirurgico e con ischemia intestinale in fase iniziale può attuarsi la trombolisi con infusione di agenti trombolitici tramite un catetere posizionato in arteria mesenterica superiore o un'angioplastica tramite catetere con palloncino gonfiabile ed eventuale posizionamento di stent. L'uso di anticoagulanti nei pazienti con ischemia mesenterica acuta tromboembolica è controverso in quanto la somministrazione precoce di eparina riduce la progressione tromboembolica e quindi il danno intestinale ma si correla ad un aumentato rischio di emorragia nel segmento intestinale ischemico. Il trattamento con anticoagulanti per evitare una recidiva trombotica per alcuni autori deve essere intrapreso subito nel postoperatorio essendo il beneficio (diminuzione del rischio trombotico) maggiore del rischio di sanguinamento; per altri autori invece tale trattamento deve essere incominciato dopo 48 ore dall'intervento per diminuire il rischio di sanguinamento a livello intestinale ⁽¹⁾. Alcuni studi hanno dimostrato che l'utilizzo postoperatorio di eparina ha diminuito la recidiva di trombosi dal 26% al 14% e la mortalità dal 59% al 22% ⁽²¹⁾. In caso di ischemia intestinale acuta non occlusiva, diagnosticata mediante angiografia preoperatoria, la terapia iniziale consiste nell'infusione in arteria mesenterica superiore di vasodilatatori quali glucagone, nitroglicerina, nitroprussiato di sodio, prostaglandina E, isoproterenolo e soprattutto papaverina. Nella maggior parte dei casi, inizialmente si esegue il "test alla papaverina" con introduzione di 60 mg di papaverina attraverso un catetere posizionato all'interno dell'arteria mesenterica superiore: se si verifica un'immediata regressione del vasospasmo il catetere viene lasciato in sede e si procede ad un'infusione continua di papaverina alla velocità di 30-60 mg/ora con monitoraggio clinico ed angiografico dopo 12-24 ore. In media questa terapia ha una durata complessiva di 24-48 ore e termina con la regressione del vasospasmo. Potenziali effetti collaterali della papaverina sono l'ipotensione, la tachicardia e l'insorgenza di aritmie cardiache. Studi clinici condotti su un numero limitato di pazienti hanno dimostrato che il trattamento dell'ischemia mesenterica non occlusiva con infusione locoregionale di vasodilatatori si associa ad una riduzione della mortalità dal 70-90% allo 0-55% ⁽¹⁾. Qualora nel corso dell'infusione di papaverina o altro vasodilatatore dovesse insorgere un quadro clinico di peritonite o persistere il dolore addominale è necessario sottoporre il paziente ad intervento chirurgico esplorativo. In caso di trombosi venosa mesenterica, in assenza di peritonite o necrosi intestinale, la terapia si basa o sulla somministrazione di eparina (5000 U di eparina in bolo endovena con ulteriori 1000 U/ora endovena) per alcuni giorni seguita dall'assunzione cronica di anticoagulanti orali (dicumarolici) o sulla trombolisi con infusione di agenti litici (streptochinasi, urochinasi) tramite un catetere posizionato, mediante tecnica di radiologia interventistica, nella vena mesenterica superiore per via transgiugulare. Le trombectomie chirurgiche delle vene mesenteriche sono difficili, hanno scarso successo e trovano raramente indicazione. La corretta determinazione della vitalità dell'intestino è

fondamentale poichè se viene lasciato in addome dell'intestino necrotico questo andrà incontro ad un evento perforativo con successiva insorgenza di un quadro di peritonite e di sepsi, viceversa se viene asportata una quantità eccessiva d'intestino può insorgere la sindrome dell'intestino corto. La valutazione della vitalità intestinale è difficile in quanto l'intestino quasi in necrosi irreversibile può presentarsi normale all'apparenza e l'intestino di aspetto ischemico può riprendere vitalità dopo la rivascularizzazione. Tradizionalmente la vitalità dell'intestino viene valutata in relazione al colore della tonaca sierosa, alla peristalsi e alla presenza dei polsi arteriosi mesenterici ma tale valutazione non sempre è possibile dato che l'intestino a volte appare di colore notevolmente alterato in seguito alla stasi venosa, i polsi arteriosi nei vasi mesenterici possono essere riscontrati in presenza di ischemia determinata da una sindrome da bassa gittata ed inoltre la peristalsi può essere presente nelle fasi iniziali dell'ischemia intestinale. Pertanto la valutazione della vitalità intestinale con i soli criteri clinici precedentemente riportati non è sicura ed è caratterizzata da una sensibilità dell'82% e una specificità del 91% ⁽³⁾. Esistono ulteriori metodi per valutare la vitalità intestinale quali l'utilizzo di coloranti vitali come la fluorescina o l'uso del doppler per lo studio del flusso ematico nei vasi mesenterici. Il test alla fluorescina è uno dei test più utilizzati e consiste nel valutare tramite luce ultravioletta la distribuzione della fluorescina nella parete intestinale dieci minuti dopo la somministrazione endovenosa di cento milligrammi di questa sostanza: le aree dove la distribuzione del colorante vitale è omogenea sono da considerarsi vitali, mentre quelle in cui la distribuzione del colorante è irregolare o assente non sono da considerare vitali. Questa tecnica è maneggevole e rapida e possiede una sensibilità ed una specificità di circa il 95%; purtroppo è necessaria un'esperienza nel valutare la distribuzione della fluorescina nella parete intestinale e non tutte le sale operatorie sono equipaggiate di luce ultravioletta. Numerose ulteriori indagini sono state proposte per la valutazione della vitalità intestinale a livello sperimentale ma senza accertato valore clinico: la determinazione del pH, dei livelli di CO₂ nel lume intestinale o della tensione di ossigeno sulla sierosa intestinale correlata alla capacità di tollerare un'anastomosi senza deiscenza. La valutazione doppler dei flussi nei vasi arteriosi e venosi mesenterici è semplice ed efficace: è preferibile eseguire un'anastomosi entro un centimetro dall'ultimo segnale udibile al doppler per evitare il rischio di deiscenza anastomotica. La vitalità intestinale è difficile da dimostrare e la combinazione tra quadro macroscopico, test alla fluorescina ed utilizzo intraoperatorio della sonda doppler consente di ottenere i migliori risultati. Alcuni chirurghi in sala operatoria non fanno uso del test alla fluorescina o del doppler per valutare la vitalità intestinale ritenendo parametri affidabili il buon sanguinamento dei margini della resezione intestinale e la presenza di un polso arterioso in corrispondenza dei vasi mesenterici oltre alla valutazione del colore e della peristalsi intestinale ⁽²²⁾. Tuttavia nessuno di tali metodi risulta essere decisivo nel valutare la vitalità finale dell'intestino ischemico che può progredire dopo l'intervento chirurgico: una relaparotomia o una laparoscopia di controllo rappresentano il gold standard nel valutare definitivamente la vitalità dell'intestino. La necessità di preservare quanto più intestino è possibile dovrebbe spingere il chirurgo a non essere troppo aggressivo nella resezione dell'intestino con vitalità dubbia. Il trattamento dell'intestino infartuato dipende dal grado e dall'estensione dell'ischemia o della necrosi intestinale: nel caso di segmento intestinale non vitale si procede alla sua resezione con contemporanea anastomosi entero-

enterica, nel caso in cui l'ischemia interessi più regioni intestinali ma il grado e l'estensione dell'ischemia non sono ben definiti si procede a resezione delle aree necrotiche senza confezionamento di anastomosi ma con allestimento di ileostomie o colostomie e si programma un "second-look" laparotomico (o laparoscopico) entro 24-48 ore per rivalutare la vitalità intestinale. Alcuni chirurghi eseguono il "second-look" chirurgico laparoscopico entro le 72 ore in modo da valutare un'eventuale deiscenza anastomotica intestinale, dato che la maggior parte di esse si verifica dalla terza alla quinta giornata post-operatoria ⁽²²⁾. Sebbene il reintervento chirurgico sia condiviso da molteplici chirurghi per rivalutare la vitalità intestinale, ancora non esiste consenso unanime sulle corrette indicazioni, sul timing, sul tipo di procedura laparotomica o laparoscopica e se tale metodica debba essere programmata o al bisogno ⁽²³⁾. Alcuni chirurghi scelgono una strategia aggressiva con un programmato reintervento chirurgico in tutti i pazienti sottoposti a resezione intestinale con anastomosi entero-enterica primaria ⁽²⁴⁾, mentre altri chirurghi suggeriscono un approccio più selettivo. Il paziente che subisce un intervento chirurgico di resezione dell'intestino necrotico presenta un rischio elevato di infezioni, malnutrizione, instabilità emodinamica e insorgenza di insufficienza multiorgano, pertanto sottoporre ciascun paziente a un reintervento chirurgico comporta un duplice rischio di complicanze anestesologiche e correlate all'infezione. Bisognerebbe selezionare i pazienti che possono beneficiare del reintervento chirurgico e quelli che dovrebbero essere esclusi dalla medesima procedura chirurgica per le possibili complicanze anestesologiche e correlate alla relaparotomia. La laparoscopia rappresenta una tecnica chirurgica minimamente invasiva, alternativa alla laparotomia, nella diagnosi e nel trattamento dell'ischemia intestinale post-operatoria anche se il suo utilizzo routinario presenta dei dubbi da parte di alcuni chirurghi. Una revisione dei dati della letteratura degli ultimi vent'anni ha evidenziato che poco più del 50% dei pazienti operati è stato sottoposto ad un intervento chirurgico di controllo, che circa il 40% di quest'ultimi ha beneficiato della procedura chirurgica con ulteriore resezione di intestino necrotico. È stato dimostrato che nel corso del primitivo intervento chirurgico, nonostante la valutazione clinica e l'uso del doppler e della fluorescina, non si era effettuata una corretta valutazione dell'estensione dell'intestino necrotico nei casi di ischemia mesenterica non occlusiva (la sierosa può sembrare vitale nonostante la mucosa già necrotica) e di trombosi venosa mesenterica (il trombo può estendersi oltre il limite tra intestino necrotico e intestino interessato dall'ingorgo venoso). Il reintervento chirurgico rappresenta quindi una procedura quasi inimitabile nella valutazione finale della necrosi intestinale. Il principale limite nel definire l'esatto ruolo del "second-look" chirurgico è la mancanza di studi prospettici che comparino i risultati di tale procedura a dei casi controllo. In letteratura esistono soltanto tre studi che confrontano i tassi di mortalità nei pazienti sottoposti o meno a "second-look" laparotomico: si evince da tali studi che non esiste una differenza significativa della mortalità tra i due gruppi di pazienti e che la relaparotomia non si associa ad un aumentato rischio di mortalità ⁽²⁴⁾. Sulla differente modalità di "second-look" chirurgico (programmato o al bisogno) sono state intraprese differenti scelte da parte dei chirurghi: alcuni hanno preferito eseguire di routine il reintervento chirurgico notando che molti pazienti non necessitavano di reintervento potendo inoltre subire un peggioramento delle già critiche condizioni di salute con incremento della mortalità, altri chirurghi preferivano eseguire la

laparotomia di controllo solo in caso di peggioramento delle condizioni cliniche post-operatorie del paziente, affermando che tale procedura poteva essere evitata se il decorso clinico post-operatorio era regolare ⁽²⁵⁾. Tuttavia è ben evidente che l'iniziale decorso post-operatorio del paziente, valutato con esame clinico ed esami di laboratorio, potrebbe sviare il clinico dalla reale vitalità del rimanente intestino. Quindi la decisione di ricontrollare successivamente la vitalità intestinale dovrebbe essere presa al momento del primitivo intervento chirurgico e non dovrebbe essere influenzata dal decorso post-operatorio del paziente. Un solo studio non randomizzato è stato condotto su pazienti sottoposti o a relaparotomia programmata o a relaparotomia al bisogno comparando le due strategie terapeutiche: è stato dimostrato che non esisteva una significativa differenza nella mortalità tra i due gruppi di pazienti anche se quelli sottoposti a relaparotomia programmata presentavano una maggiore incidenza di insufficienza multiorgano e complicanze settiche⁽²⁶⁾. La relaparotomia programmata sembra essere eccessivamente aggressiva in molti pazienti causando senza motivo l'insorgenza di complicanze potenzialmente letali, mentre la relaparotomia al bisogno costituisce una strategia più razionale nella gestione chirurgica dell'intestino ischemico. Il reintervento laparoscopico è stato invocato da alcuni chirurghi come metodica efficace per ottenere le necessarie informazioni sulla vitalità intestinale riducendo i rischi anestesiológicos e chirurgici per il paziente. Il "second-look" laparoscopico può essere eseguito anche al letto dei pazienti emodinamicamente instabili ricoverati nelle unità di terapia intensiva qualora essi non siano trasportabili in sala operatoria⁽²²⁾. La mortalità e la morbidità possono essere ridotte sottoponendo il paziente ad un "second-look" laparoscopico grazie ad una minor durata dell'intervento e al minore insulto traumatico rispetto all'intervento chirurgico tradizionale. Al reintervento la vitalità intestinale generalmente è chiara anche se a volte si rende necessario, prima di eseguire delle anastomosi intestinali definitive, un ulteriore intervento (third-look) attuabile con metodica laparoscopica. Nel caso in cui ci si trovi di fronte ad un infarto intestinale massivo, la decisione di procedere ad una resezione intestinale massiva deve essere subordinata alla valutazione generale del caso e dipende strettamente dalla probabilità che ha il paziente di sopravvivere. È indispensabile un'anamnesi accurata ed un attento esame clinico del paziente: i pazienti con vasculopatia aterosclerotica distrettuale quale una grave ischemia cardiaca, uno scompenso cardiaco o recidivanti episodi ischemici cerebrovascolari non sono candidati a resezioni estese dell'intestino. La perforazione intestinale, lo shock settico e Multi-Organ-Failure (MOF) rappresentano segni premonitori di prognosi infausta. In generale alla laparotomia solo nel 5% dei casi si trovano segmenti intestinali ischemici ma vitali, nel 35% dei casi si riscontra un infarto segmentario necrotico e nella maggior parte dei casi (60% dei casi) si mette in evidenza un infarto intestinale massivo, che interessa tutto il piccolo intestino ed il colon destro, suscettibile di resezione chirurgica solo nel 50% dei casi. È necessaria un'osservazione postoperatoria intensiva nei pazienti operati di resezione intestinale al fine di prevenire l'insorgenza di una MOF secondaria ad una sepsi, che rappresenta la complicanza più frequente. Possibili complicanze precoci sono quelle legate alla rivascolarizzazione quali la trombosi a livello dell'arteriotomia o del graft, l'emorragia dell'arteriotomia o in corrispondenza della sede di impianto del graft ed un sanguinamento gastrointestinale secondario a lacerazioni della mucosa o ad una fistola tra l'arteria mesenterica superiore e l'intestino. Le complicanze tardive

sono rappresentate dallo sviluppo di una stenosi arteriosa in corrispondenza dell'arteriotomia o dell'anastomosi determinata da una progressione della malattia o da un'iperplasia dell'intima. Il trattamento medico post-operatorio prevede la prosecuzione dell'antibioticoterapia, mirata in caso di emocolture o antibiogramma positivo, la somministrazione di liquidi con un attento bilancio idroelettrolitico e la somministrazione di anticoagulanti. La ripresa dell'alimentazione è secondaria al ripristino della motilità intestinale e può avvalersi dell'utilizzo della nutrizione parenterale nei casi di estesa resezione intestinale.

Prognosi

La prognosi dell'ischemia mesenterica acuta è influenzata dall'eziologia, dalla rapidità della diagnosi e dalla tempestività del trattamento terapeutico. La sopravvivenza in caso di ischemia intestinale secondaria ad occlusione arteriosa embolica è complessivamente pari a circa il 50% quando la diagnosi è ottenuta entro le 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, mentre si riduce drasticamente al 30% o meno quando la diagnosi è tardiva ⁽³⁾. Nel caso di ischemia mesenterica arteriosa trombotica la mortalità perioperatoria è compresa tra il 70-100% ed è influenzata oltre che dal ritardo diagnostico anche dall'estensione dell'ischemia-infarto intestinale e dalla necessità di una più complessa rivascolarizzazione chirurgica. In caso di trombosi venosa mesenterica la mortalità dipende dalla forma acuta o cronica e dall'estensione: i pazienti con una trombosi venosa mesenterica acuta hanno una sopravvivenza a lungo termine minore (30-40%) rispetto a quelli con una forma cronica di trombosi venosa (80%). Un'analisi quantitativa dei dati di 45 studi osservazionali comprendenti 3692 pazienti ottenuta nell'anno 2003, con suddivisione dei pazienti in diverse categorie in base alla differente eziologia dell'ischemia mesenterica acuta e al tipo di trattamento (operatorio e non operatorio), ha dimostrato che la prognosi della trombosi venosa mesenterica è migliore di quella dell'ischemia mesenterica acuta arteriosa e che nell'ambito di quest'ultima l'occlusione embolica presenta una migliore prognosi rispetto all'occlusione trombotica e all'ischemia non occlusiva. Tale studio ha evidenziato inoltre che la percentuale di mortalità nei pazienti non sottoposti a terapia chirurgica era elevata e variava tra l'87 e il 99.4% (con minore e maggiore incidenza rispettivamente nei pazienti con trombosi venosa ed arteriosa) e che le percentuali di mortalità postoperatoria della trombosi venosa (32.1%) e dell'embolia arteriosa (54.1%) erano inferiori a quelle della trombosi arteriosa (77.4%) e dell'ischemia non occlusiva (72.7%) ⁽⁴⁾. Altri studi hanno messo in evidenza che l'età inferiore ai sessant'anni e la resezione intestinale si associano ad una prognosi migliore, mentre l'età avanzata (> 65 anni), l'insufficienza epatica e renale, l'acidosi metabolica, l'ipossia tissutale, la pneumatosi intestinale e la sepsi si associano ad una prognosi infausta ⁽²⁷⁾. Se i pazienti sopravvivono ad una massiva resezione intestinale, l'ospedalizzazione media è di circa due mesi.

Conclusioni

L'ischemia mesenterica acuta è un'emergenza addominale geriatrica associata ad un'elevata morbilità e mortalità se non diagnosticata e trattata precocemente. L'incidenza di tale patologia è destinata a crescere dato che l'età media della popolazione aumenta. La sintomatologia clinica nella maggior parte di casi è aspecifica e non consente una diagnosi precoce. Non esistono esami di laboratorio abbastanza sensibili e specifici da confermare o escludere la diagnosi. Tra gli esami strumentali l'angioTAC rappresenta l'esame di scelta nel sospetto clinico di ischemia mesenterica acuta anche se l'angiografia riveste ancora un ruolo diagnostico e terapeutico di primo piano. È indispensabile una diagnosi precoce prima che si instauri la necrosi intestinale al fine di ridurre la mortalità. Un corretto approccio a tale patologia dovrebbe comprendere oltre al sospetto clinico anche una rapida valutazione diagnostica preoperatoria, un trattamento chirurgico aggressivo basato sulla rivascolarizzazione dei vasi mesenterici, sulla resezione dell'intestino necrotico con eventuale ulteriore controllo della vitalità intestinale ("second-look") nei casi dubbi e cure intensive post-operatorie al fine di prevenire l'insorgenza della MOF. La decisione di procedere al "second-look" deve essere presa già nel corso del primo intervento e non deve essere modificata in base alle condizioni cliniche del paziente procedendo ad un relaparotomia o laparoscopia di controllo generalmente entro 24-48 ore dal primo intervento; se le condizioni cliniche del paziente peggiorano improvvisamente è necessario un reintervento chirurgico immediato. La rapidità della diagnosi e l'adeguato trattamento terapeutico possono consentire un miglioramento della sopravvivenza riducendo la progressione dell'ischemia in necrosi intestinale irreversibile. Al fine di ridurre gli elevati tassi di mortalità si dovrebbe cercare di prevenire tale patologia mediante controlli diagnostici periodici e opportuna terapia medica (ad esempio la terapia anticoagulante orale nei pazienti affetti da fibrillazione atriale cronica) nei pazienti con fattori di rischio già accertati e/o con sintomi di malattia oclusiva mesenterica cronica.

ISCHEMIA MESENTERICA CRONICA

Introduzione

L'ischemia mesenterica cronica rappresenta una rara causa di ischemia intestinale costituendo circa il 5% di tutti gli eventi ischemici intestinali e l'1-2% di tutte le patologie addominali ⁽²⁸⁾, con potenziale evoluzione verso l'ischemia mesenterica acuta e l'infarto intestinale qualora non venga rapidamente diagnosticata e opportunamente trattata. È determinata da una costante o episodica ipoperfusione intestinale con apporto ematico insufficiente a soddisfare le richieste metaboliche dell'attività intestinale postprandiale ⁽²⁹⁾. È stata per la prima volta descritta da Chienné nel 1869 ⁽³⁰⁾ e successivamente da Councilman nel 1894. Mikkelson nel 1957 fu il primo a proporre un trattamento chirurgico delle lesioni occlusive dell'arteria mesenterica superiore e nel 1957 Shaw e Maynard descrissero il primo intervento chirurgico di tromboendoarterectomia dell'arteria mesenterica superiore e ne dimostrarono l'efficacia nel determinare la scomparsa della sintomatologia clinica associata. Nel 1980 Unflacker e Furrer descrissero il trattamento percutaneo delle stenosi arteriose mesenteriche ⁽³⁰⁾. Ha un'incidenza nella popolazione generale di un caso/100.000 persone/anno ⁽³¹⁾. Negli Stati Uniti tale patologia rappresenta meno di un caso ogni mille ricoveri ospedalieri e meno del 2% di tutti i ricoveri per patologie gastrointestinali ⁽³⁰⁾. L'ischemia mesenterica cronica colpisce prevalentemente la settima-ottava decade di vita e le donne: in una revisione della letteratura i pazienti affetti da ischemia mesenterica cronica erano nel 24% dei casi di sesso maschile e nel 76% dei casi di sesso femminile ⁽³²⁾. Tale condizione patologica è responsabile di circa il 2% di tutti gli interventi di rivascolarizzazione per lesioni ateromatose.

Eziologia

La causa principale di insorgenza dell'ischemia mesenterica cronica è la stenosi severa o l'occlusione dei vasi arteriosi mesenterici e/o del tripode celiaco, mentre l'occlusione dei vasi venosi mesenterici è rara rappresentando meno del 10% di tutte le cause. La causa principale di stenosi o occlusione vascolare arteriosa è costituita nel 95% dei casi dall'aterosclerosi, patologia caratterizzata dalla formazione di placche che inizialmente si localizzano nella parete anteriore dell'aorta e successivamente si estendono all'ostio dei vasi splancnici (così si spiega come le stenosi critiche o le occlusioni all'ostio di singoli vasi siano relativamente rare). Fattori di rischio d'insorgenza dell'aterosclerosi sono il diabete, il fumo e l'ipercolesterolemia: essi sono più comuni negli uomini rispetto alle donne al di sotto dei 65 anni di età, tuttavia malgrado tali fattori di rischio, l'ischemia intestinale cronica colpisce prevalentemente le donne anziane. Ulteriori cause rare di stenosi o occlusione arteriose sono la fibrodisplasia, la compressione esterna del tripode celiaco da parte del ligamento mediano arcuato del diaframma, l'arterite di Takayasu, la tromboangiite

obliterante, le lesioni vascolari indotte da radiazioni, gli emboli neoplastici e l'uso di farmaci come la digitale o di droghe quali la cocaina. Le cause di occlusione venosa mesenterica sono la trombosi primitiva o quella secondaria a condizioni di ipercoagulabilità, traumi, stati postoperatori, neoplasie addominali, patologie infiammatorie come la pancreatite e le malattie infiammatorie croniche intestinali, cirrosi ed ipertensione portale.

Fisiopatologia

L'intestino riceve a riposo il 10-20% della gittata cardiaca e circa il 35% di essa nel periodo postprandiale, con il 70% dell'apporto ematico destinato esclusivamente alla tonaca mucosa⁽³⁰⁾. Il maggiore afflusso ematico nei vasi intestinali incomincia 30-60 minuti dopo l'introduzione del cibo e persiste per 2-6 ore dopo il pasto in base alla composizione degli alimenti ingeriti. Tale incremento di flusso ematico si verifica maggiormente nell'intestino tenue e nel pancreas ed in minor misura nello stomaco e nel colon⁽³⁰⁾. L'ischemia mesenterica cronica si sviluppa quando ad una severa stenosi od occlusione di uno o più vasi arteriosi si associa la mancanza di un adeguato circolo collaterale o lo sviluppo di un adiacente furto arterioso con mancato incremento del flusso ematico intestinale necessario a soddisfare le maggiori esigenze metaboliche intestinali determinate dall'aumento della peristalsi intestinale, delle secrezioni e dell'assorbimento dopo l'introduzione del cibo. In condizioni normali l'organismo in presenza di una stenosi od occlusione arteriosa provvede allo sviluppo di circoli collaterali che riescano a sopperire alla riduzione del flusso attraverso il vaso principale. Se la stenosi si verifica in uno solo dei vasi arteriosi intestinali, il circolo collaterale riesce normalmente a compensare fornendo un flusso ematico adeguato alle esigenze metaboliche tessutali; qualora fossero compromessi più vasi arteriosi il circolo collaterale risulta insufficiente a fornire un adeguato apporto ematico con insorgenza di sintomi clinici. Tuttavia è stato dimostrato che i pazienti con diabete mellito in fase avanzata o insufficienza renale cronica non sono in grado di sviluppare un adeguato circolo collaterale potendo essere sintomatici anche in presenza di lievi restringimenti vascolari. Altra possibile causa di comparsa dei sintomi clinici è il furto di sangue dai vasi mesenterici a quelli gastrici: così si spiegherebbe la comparsa del dolore addominale postprandiale prima che il cibo raggiunga l'intestino tenue. In questa situazione una stenosi contemporanea di almeno il 50% nel tripode celiaco e nell'arteria mesenterica superiore determina il furto di sangue dall'intestino tenue allo stomaco quando il cibo si trova all'interno dello stomaco con l'intestino tenue ischemico e sintomatico. Si ritiene che sia necessario almeno il coinvolgimento di due dei tre principali vasi intestinali per l'insorgenza della sintomatologia clinica dell'ischemia mesenterica cronica anche se, in presenza di un circolo collaterale insufficiente per pregressi interventi chirurgici o varianti anatomiche, è possibile che il coinvolgimento di un singolo vaso intestinale determini la comparsa di sintomi clinici correlati all'ischemia intestinale. Una revisione della letteratura su pazienti con ischemia cronica intestinale ha dimostrato che il 91% dei pazienti presentava un'occlusione di almeno due vasi splanchnici, il 55% un coinvolgimento di tutti e tre i vasi, il 7% un'occlusione isolata dell'arteria mesenterica superiore ed il 2% un'occlusione

isolata del tripode celiaco ⁽¹⁾. Tuttavia occlusioni dei tre vasi splanchnici sono state riscontrate in pazienti asintomatici. A livello tissutale il ridotto apporto ematico determina alterazioni: a) del metabolismo dello strato mucoso con incapacità di rigenerare l'ATP ed interruzione dei meccanismi di trasporto, b) della funzionalità della tonaca muscolare che assumerà una posizione di contrattura con insorgenza di dolore crampiforme, e c) dei nervi viscerali afferenti con presenza di dolore viscerale.

Diagnosi

La diagnosi di ischemia mesenterica cronica è clinicamente difficile, spesso viene ritardata e dovrebbe essere sospettata in pazienti affetti da malattia aterosclerotica diffusa che presentano una sintomatologia clinica caratteristica. Si avvale dell'ausilio di differenti indagini strumentali non invasive, quali l'ecocolordoppler, l'angioTAC o l'angioRMN, od invasive come l'angiografia mesenterica con eventuale posizionamento di stent. Non esistono esami di laboratorio specifici per ischemia intestinale cronica anche se risultati promettenti si sono ottenuti col dosaggio ematico dei lattati, delle proteine leganti gli acidi grassi (iFABP) e del D-dimero. Tutti gli esami diagnostici disponibili consentono di valutare le limitazioni del flusso ematico nei vasi splanchnici ma non permettono di stabilire la presenza o l'assenza di ischemia intestinale ⁽¹⁾. Una sintomatologia clinica tipica, il riscontro di segni angiografici di malattia oclusiva dei vasi splanchnici e l'esclusione di altre cause di dolore addominale cronico rendono probabile la diagnosi di ischemia mesenterica cronica. La maggior parte dei pazienti si sottopone a numerosi esami diagnostici dell'apparato gastrointestinale prima di sottoporsi ad un trattamento di rivascularizzazione chirurgica o a terapia endovascolare.

Sintomatologia clinica

I pazienti con compromissione di uno dei tre principali vasi splanchnici generalmente sono asintomatici, qualora ci fosse il coinvolgimento di due o più vasi splanchnici insorgerebbe una sintomatologia clinica caratteristica. Le principali caratteristiche cliniche dell'ischemia mesenterica cronica sono il dolore addominale postprandiale, il bruciore epigastrico, la paura del cibo e una storia di non intenzionale perdita di peso. Il dolore addominale tipicamente insorge entro 15-30 minuti dall'ingestione del cibo e può persistere per 5-6 ore dopo la fine del pasto, è di tipo crampiforme, spesso si localizza in epigastrio con possibile irradiazione posteriore al dorso, diventando di maggiore intensità nel corso delle settimane o dei mesi successivi. Tali caratteristiche del dolore devono essere differenziate da un dolore di tipo continuo o associato a segni di irritazione peritoneale che possono indicare la presenza di infarto peritoneale o perforazione. Il dolore è influenzato dalla composizione dei cibi. La rinuncia a diverse categorie di cibo al fine di diminuire il dolore addominale determina un non intenzionale dimagrimento compreso tra i 10-15 kg. Spesso

sono presenti la nausea post-prandiale ed il vomito. Le variazioni nella dieta spesso si associano a cambiamenti dell'alvo con comparsa di stipsi o diarrea secondaria a malassorbimento. Un dolore addominale cronico e di lieve entità si instaura con la progressione dell'occlusione dei vasi splancnici. Qualora l'ischemia mesenterica cronica interessi il tripode celiaco possono essere presenti sintomi associati alla gastroparesi, alle ulcere gastriche non trattabili e alla discinesia della colecisti che possono accrescere il sospetto clinico di ischemia mesenterica cronica. Comorbidità associate sono la malattia vascolare periferica, la pregressa chirurgia vascolare, la patologia dei vasi coronarici, l'ipertensione, il diabete, l'insufficienza renale e il fumo ⁽²⁹⁾. L'esame obiettivo del paziente non mostra dei segni clinici patognomonici ma contribuisce alla diagnosi; a volte si riscontra un bruciore epigastrico. Il dolore riferito dal paziente può essere di entità sproporzionata rispetto all'esame clinico dell'addome e ciò dovrebbe aumentare il sospetto clinico di ischemia mesenterica cronica. L'esame dei polsi arteriosi periferici può rivelare segni di vasculopatia ostruttiva periferica con riduzione o assenza dei polsi. I pazienti affetti da sindrome da compressione del tripode celiaco da parte del ligamento arcuato diaframmatico hanno un'età media di 40-50 anni e sono generalmente di sesso femminile. Sebbene l'esistenza di ischemia mesenterica cronica secondaria a stenosi critica di un singolo vaso sia controversa, alcuni autori hanno dimostrato che quasi la metà di pazienti con lesione stenotica del tripode celiaco presentavano una sintomatologia clinica addominale ⁽³²⁾. L'ischemia mesenterica cronica da trombosi venosa rimane spesso non diagnosticata fino alla comparsa di complicanze come il sanguinamento di varici gastroesofagee secondario ad ipertensione portale con ematemesi, di un dimagrimento progressivo e di un vago dolore addominale postprandiale. Nel 15-50% dei casi l'ischemia intestinale acuta può rappresentare la prima presentazione clinica di un'ischemia mesenterica cronica ⁽³³⁾.

Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio servono per escludere altre più comuni cause di dolore addominale e non sono specifici per l'ischemia intestinale cronica. Data la transitorietà del danno ischemico intestinale, correlato alle maggiori esigenze metaboliche dopo l'ingestione di alimenti, è difficile determinare nel siero dei marcatori di ischemia intestinale cronica. Diversi parametri ematici sono stati valutati quali i globuli bianchi (GB), le proteine leganti gli acidi grassi (iFABP), la latticodeidrogenasi (LDH), la proteina C reattiva (PCR), il D-dimero, il L-lattato, la glutamina e la citrullina. Le proteine leganti gli acidi grassi, nella variante intestinale iFABP, sono piccole proteine citoplasmatiche presenti all'interno degli enterociti e rappresentano un marcatore sensibile di patologia intestinale associata a necrosi con incremento dei livelli sierici e urinari. La glutamina è un amminoacido prodotto principalmente dal tessuto muscolo-scheletrico ed assorbito dagli enterociti con trasformazione in citrullina. La citrullina è un amminoacido biomarker della funzionalità degli enterociti: le resezioni intestinali e patologie quali la celiachia, le enteriti virali, il rigetto di trapianto intestinale e il danno intestinale da radiazioni sono caratterizzate da un decremento dei livelli ematici di citrullina correlato alla diminuzione degli enterociti ⁽³⁴⁾. Uno studio

condotto su un numero limitato di pazienti, dei quali quaranta con sospetta diagnosi di ischemia intestinale cronica e nove in apparente buona salute, esaminando i parametri precedentemente elencati, sia prima che dopo i pasti, ha dimostrato che soltanto il D-dimero e il L-lattato mostravano delle variazioni significative a trenta minuti dal pasto nei trentadue pazienti con accertata ischemia intestinale rispetto ai pazienti in buona salute e che le proteine leganti gli acidi grassi hanno presentato un incremento dei livelli sierici soltanto in quattro pazienti con accertata ischemia, mentre tutti gli altri parametri esaminati non mostravano variazioni significative nei due gruppi di pazienti sia prima che dopo i pasti. La glutammina e la citrullina presentando valori normali nei due gruppi di pazienti indicherebbero una normale funzionalità intestinale nei pazienti con ischemia intestinale cronica, tuttavia tale dato è discordante con l'incremento delle iFABP in quattro dei trentadue pazienti con accertata ischemia intestinale ⁽³⁵⁾. Il L-lattato purtroppo non costituisce un marcatore specifico di ischemia intestinale in quanto può presentare livelli sierici incrementati nel corso di altre patologie quali lo shock, la setticemia, insufficienza epatica e renale, la chetoacidosi diabetica. Anche il D-dimero possiede un'elevata sensibilità ed una bassa specificità potendo presentare livelli ematici incrementati in altre patologie. Sono necessari ulteriori studi sul D-dimero e sul L-lattato per meglio valutarne il possibile ruolo diagnostico.

Diagnosi strumentale

L'ecocolordoppler rappresenta l'esame diagnostico più indicato nel sospetto di ischemia cronica intestinale nel valutare la malattia oclusiva dei vasi splanchnici. Può essere eseguito in qualsiasi sede persino al letto del paziente. L'arteria mesenterica superiore per dimensioni e sede anatomica è facilmente esplorabile con tale metodica, il tripode celiaco può non essere visualizzato in circa il 20% dei casi, mentre l'arteria mesenterica inferiore per la sua sede anatomica è difficilmente esplorabile ⁽³³⁾. Tale esame consente di evidenziare all'origine dei vasi delle lesioni stenotiche mediante la turbolenza e l'aumento di velocità del flusso ematico o lesioni oclusive per la mancanza di flusso ematico al box colore o l'assenza di segnale doppler. Secondo i criteri di Oregon una velocità di picco sistolico del flusso ematico maggiore di 200 cm/secondo nel tripode celiaco corrisponde ad una stenosi maggiore del 70% del lume evidenziabile all'esame angiografico con sensibilità dell' 87%, specificità dell'80%, valore predittivo positivo del 63% e valore predittivo negativo del 94%. Secondo i medesimi criteri una velocità di picco sistolico del flusso ematico all'interno dell'arteria mesenterica superiore maggiore di 275 cm/secondo corrisponde ad una stenosi maggiore del 70% del lume visibile all'esame angiografico con una sensibilità del 92%, una specificità del 96%, un valore predittivo positivo dell' 80% e un valore predittivo negativo del 99%. I criteri di Dartmouth utilizzano quale parametro la velocità del flusso ematico a fine diastole per identificare il grado di stenosi arteriosa: secondo tali criteri all'ecocolordoppler una velocità del flusso ematico a fine diastole nel tripode celiaco maggiore di 55 cm/secondo corrisponde ad una stenosi maggiore del 50% del lume del vaso visibile all'angiografia con un'accuratezza del 95%, una sensibilità del 93% ed una specificità del 100%. Una velocità del flusso ematico al termine

della diastole nell'arteria mesenterica superiore maggiore di 45 cm/secondo corrisponde ad una stenosi maggiore del 50% del lume vasale riscontrabile all'esame angiografico con un'accuratezza del 91%, una sensibilità del 90%, una specificità del 91%, un valore predittivo positivo del 90% e un valore predittivo negativo del 91%. I vantaggi dell'ecocolordoppler sono la sua non invasività, la sua ripetibilità in quanto non utilizza radiazioni ionizzanti e la sua facile disponibilità; i limiti sono la difficoltà di visualizzare i vasi nei pazienti obesi, in presenza di meteorismo intestinale e l'essere operatore-dipendente. In mani esperte consente di visualizzare il tripode celiaco e l'arteria mesenterica superiore nell'80-95% dei pazienti rappresentando un affidabile test di screening ⁽³²⁾. Tale metodica consente di scoprire le lesioni vascolari ma non permette di porre diagnosi di ischemia intestinale in quanto esiste una scarsa correlazione tra informazioni anatomiche e sintomi addominali, pertanto in presenza di lesioni dei vasi splancnici può fornire un sostegno ma non la certezza dell'esistenza di un'ischemia mesenterica cronica ⁽³²⁾. L'ecocolordoppler dovrebbe rappresentare l'esame di primo livello nei pazienti con sospetta ischemia mesenterica cronica e costituisce l'esame utilizzato nel follow up di controllo dei pazienti sottoposti a terapia chirurgica o endovascolare. L'arteriografia mesenterica rappresenta quasi l'esame gold standard per la valutazione della malattia occlusiva del tripode celiaco e dei vasi mesenterici anche se il riscontro angiografico di uno o più vasi splancnici parzialmente o completamente occlusi è frequente anche in assenza di ischemia mesenterica, pertanto tale indagine da sola non consente di porre una diagnosi di certezza. È un esame invasivo che richiede l'utilizzo di mezzo di contrasto e viene eseguito in sala angiografica o in sala operatoria, con immagini nei piani antero-posteriore e latero-laterale, solo dopo aver escluso altre più frequenti patologie causa di dolore addominale cronico quali l'ulcera peptica, la colelitiasi, la pancreatite. Possono utilizzarsi due accessi arteriosi differenti, brachiale e femorale: il primo è maggiormente utilizzato in caso di angolazione acuta dei vasi mesenterici all'emergenza dall'aorta. L'esame angiografico consente di ottenere mediante la cateterizzazione selettiva dei vasi mesenterici, informazioni sull'anatomia e sulle possibili variazioni anatomiche, sul grado di stenosi all'ostio dei vasi splancnici esaminati, sui circoli collaterali presenti, sul flusso nei segmenti distali arteriosi. Tale metodica viene utilizzata per individuare il più corretto trattamento terapeutico sia esso chirurgico o endovascolare. L'angiografia possiede anche finalità terapeutiche consentendo interventi di angioplastica per via percutanea con posizionamento di stent che determina un miglioramento dei risultati a lungo termine. Controindicazioni all'esame arteriografico sono l'ipotensione o l'ipovolemia, a causa della possibile vasocostrizione con diminuzione della specificità dei segni angiografici, e l'insufficienza renale per l'utilizzo di mezzo di contrasto. Tale metodica invasiva presenta una percentuale complessiva dell'1.9-2.9% di complicanze maggiori quali il trauma vasale, la dissezione, l'emorragia, la trombosi, l'embolizzazione a distanza, l'ischemia intestinale, l'insufficienza renale e lo shock anafilattico dipendenti dall'esecuzione dell'esame e dall'utilizzo del mezzo di contrasto⁽³⁰⁾. L'esame angiografico è indicato nei pazienti sintomatici sia con esame ecocolordoppler positivo sia in quelli obesi nei quali l'ecocolordoppler non è stato eseguibile al fine di ottenere delle corrette informazioni e pianificare l'intervento chirurgico. L'angiografia con immagini laterali consente di porre diagnosi della sindrome da compressione del tripode celiaco da parte del legamento mediano

arcuato diaframmatico: tale legamento comprime superiormente il tripode celiaco dislocandolo posteriormente fino a un possibile decorso parallelo a quello dell'aorta con evidenza di dilatazione post-stenotica del tripode celiaco e sviluppo di circoli collaterali con l'arteria mesenterica superiore. L'angioTAC rappresenta un esame strumentale utile nella diagnosi di ischemia mesenterica cronica in quanto è in grado di fornire informazioni dettagliate sul grado di stenosi dei vasi splancnici e sulla perfusione intestinale ottenendo delle immagini ad alta risoluzione sovrapponibili a quelle dell'angiografia senza rischi di lesione dei vasi arteriosi; rispetto alla angioRM necessita di minor tempo per l'acquisizione delle immagini ed è meno costosa e più facilmente disponibile. L'angioTAC presenta una specificità ed una sensibilità del 95-100% nello studio delle stenosi dei vasi mesenterici, pertanto se tale esame è negativo è improbabile la diagnosi di ischemia cronica intestinale ⁽³⁰⁾. Tale metodica richiede la somministrazione di volumi di mezzo di contrasto superiori a quelli utilizzati per l'angiografia e non possiede alcuna finalità interventistica, a volte può verificarsi l'evenienza che i pazienti dopo l'angioTAC necessitino di un'arteriografia con angioplastica. L'angioTAC è indicata nei pazienti in cui si sospetta un'altra patologia addominale, in quelli nei quali non è stato possibile praticare un ecocolor Doppler e con un basso sospetto di ischemia mesenterica cronica e in quelli che possono presentare una concomitante patologia aortica come ad esempio aneurisma o dissezione. L'angioRM con gadolinio può essere utile nella diagnosi di ischemia intestinale cronica, recentemente ha registrato dei progressi con miglioramento della qualità delle immagini e riduzione del tempo di acquisizione delle immagini. Possiede una sensibilità ed una specificità del 95-100% nello studio dei vasi mesenterici ⁽³⁰⁾; comparata con l'angiografia, a volte può sovrastimare il grado di stenosi arteriosa in presenza di stent o di calcificazioni parietali. È indicata nei pazienti con allergia al mezzo di contrasto ed ha rappresentato la metodica di scelta per lo studio dell'ischemia intestinale cronica nei pazienti con insufficienza renale, nei quali è controindicata l'angioTAC e l'arteriografia, fino a quando non si è scoperto che il gadolinio può peggiorare l'insufficienza renale determinando il possibile sviluppo di fibrosi sistemica. Tale metodica diagnostica è meno utilizzata rispetto all'angiografia e all'angioTAC. L'angioTAC e l'angioRM pur avendo il vantaggio di essere metodiche non invasive possiedono un ruolo diagnostico limitato nella patologia dell'arteria mesenterica inferiore: ciò potrebbe rappresentare un'ulteriore indicazione all'esame angiografico. L'endoscopia del tratto digestivo superiore ha un ruolo secondario nella diagnosi di ischemia intestinale e può evidenziare la presenza di ulcere gastriche o di gastroduodeniti su base ischemica. La tonometria è un'indagine diagnostica utilizzata nei pazienti con ischemia gastrointestinale per documentare un'ipoperfusione tissutale con ischemia della mucosa mediante l'introduzione endoluminale di un catetere con pallone nello stomaco o nell'intestino. Tale tecnica si basa sulla capacità dell'anidride carbonica della mucosa gastrointestinale di diffondere in maniera omogenea ed equilibrata all'interno del lume e successivamente dentro il pallone di silicone permeabile a tale gas che in seguito verrà analizzato. La successiva misurazione del gradiente tra l'anidride carbonica del lume gastrointestinale e quella del sangue ematico convenzionalmente stabilita permette di determinare, in caso di aumento di tale gradiente, la presenza di ipoperfusione della mucosa con ischemia gastrointestinale ⁽³²⁾.

Prognosi

Si è dimostrato che la patologia vascolare mesenterica anche se asintomatica rappresenta nel tempo un indice significativo di morbilità e mortalità con possibile evoluzione verso l'ischemia mesenterica acuta e l'infarto intestinale. In uno studio condotto su pazienti asintomatici con stenosi del lume maggiori del 50% nei tre vasi splancnici principali si è riscontrato che l'86% dei pazienti ha sviluppato dei sintomi clinici durante un follow-up medio di sei anni con una mortalità complessiva di circa il 40% ⁽³⁰⁾.

Trattamento

In molti casi il trattamento dell'ischemia mesenterica cronica non è considerato urgente, tuttavia nei pazienti sintomatici una precoce terapia è necessaria dato il decorso debilitante dell'ischemia mesenterica cronica e le possibili complicanze che possono determinare la comparsa di infarto intestinale. La terapia dipende dalla sede, dall'estensione e dal tipo di patologia dei vasi splancnici. La rivascolarizzazione chirurgica ha rappresentato per diversi decenni la terapia tradizionale dell'ischemia intestinale cronica con tre tipologie di intervento: a) l'endoarterectomia mesenterica transaortica o transarteriosa, b) il bypass chirurgico e c) il reimpianto vascolare dell'arteria mesenterica superiore. I risultati della rivascolarizzazione chirurgica dipendono dal tipo di intervento utilizzato, dal numero di vasi splancnici rivascolarizzati e da concomitanti interventi chirurgici come la ricostruzione dell'aorta addominale. Tuttavia è stato osservato che la rivascolarizzazione della sola arteria mesenterica superiore, nel caso in cui fosse impossibile rivascolarizzare gli altri vasi splancnici, consente una scomparsa dei sintomi a lungo termine. L'endoarterectomia prevede la rimozione della placca ateromasica con gli strati più interni della parete con piano di clivaggio nella tonaca media e si utilizza per ottenere una rivascolarizzazione mesenterica primaria in uno o più vasi in caso di ischemia mesenterica acuta o cronica. In uno studio prospettico in pazienti con ischemia mesenterica cronica l'efficacia iniziale della tecnica è stata del 93% dei casi con percentuali di pervietà dei vasi ad uno e tre anni di distanza rispettivamente del $85 \pm 10\%$ e $77 \pm 11.7\%$ ⁽³³⁾, altri studi hanno tuttavia evidenziato le complicanze di tale tecnica con ricomparsa dei sintomi ed insorgenza di trombosi ⁽³³⁾. L'endoarterectomia transaortica consente risultati migliori di quella transarteriosa e trova una sua indicazione nei pazienti che presentano contemporaneamente una patologia aterosclerotica dei vasi arteriosi mesenterici e delle arterie renali consentendo di trattare entrambe le patologie con bassi tassi di mortalità ⁽³³⁾. L'intervento chirurgico di bypass prevede l'attuazione di pontaggi aortomesenterici mediante l'utilizzo di materiali protesici (dacron, politetrafluoroetilene) o di vasi venosi autologhi (vena safena o vena femorale superficiale). Esistono due tipi di bypass: anterogrado con ripristino del flusso ematico proveniente dall'aorta toracica o sopraceliaca e retrogrado con flusso ematico proveniente dall'aorta sottorenale o dall'arteria iliaca interna. Tale intervento permette il ripristino del flusso ematico in uno o più vasi dato che spesso si riscontrano pazienti con stenosi critiche od

occlusioni sia dell'arteria mesenterica superiore che del tripode celiaco, a volte è interessata l'arteria mesenterica inferiore. La rivascolarizzazione isolata dell'arteria mesenterica inferiore viene attuata nei casi in cui non è possibile rivascolarizzare il tripode celiaco e l'arteria mesenterica superiore. Esiste una controversia tra i diversi autori sull'utilizzo di vene autologhe o di materiali protesici: sebbene alcuni studi abbiano dimostrato una maggiore durata a lungo termine dei materiali protesici, in presenza di necrosi intestinale o di sepsi è necessario utilizzare come innesti i vasi venosi autologhi per evitare la contaminazione e la perdita dell'innesto. Uno studio sui bypass chirurgici eseguiti sia con la vena femorale superficiale che con la vena safena non mostra differenze significative nei risultati tra le due differenti vene autologhe ⁽³³⁾. Per valutare i risultati a lungo termine di un intervento di bypass molti autori hanno considerato la durata dell'assenza della sintomatologia, il grado di pervietà dell'innesto e la sopravvivenza globale dei pazienti. Il grado di pervietà dell'innesto da solo non rappresenta un parametro oggettivo di successo dell'intervento chirurgico in quanto si correla alla ricomparsa dei sintomi solo in un terzo dei casi, tuttavia esso rappresenta un parametro facilmente valutabile all'ecocolordoppler; pertanto la condizione clinica del paziente dovrebbe essere correlata al grado di pervietà dell'innesto per considerare efficace l'intervento di bypass. Un parametro oggettivo proposto da diversi autori nel valutare l'efficacia dell'intervento chirurgico è l'aumento ponderale secondario all'incremento del flusso ematico intestinale e alla scomparsa dei sintomi: l'incremento in tempi brevi del peso corporeo di oltre 10 kg dopo intervento chirurgico suggerisce un esito positivo dell'intervento ⁽³²⁾. Uno studio comparativo sul bypass chirurgico anterogrado e retrogrado ha riscontrato a cinque anni di distanza una pervietà dell'innesto nel 78% dei casi ed una sopravvivenza complessiva del 71% dei pazienti: si affermava che il bypass anterogrado era preferibile a quello retrogrado per un maggiore periodo di tempo di asintomaticità dei pazienti e per una minore percentuale di morbilità ⁽³³⁾. L'intervento di reimpianto dell'arteria mesenterica superiore prevede il reimpianto diretto di tale vaso arterioso in aorta con l'ausilio di protesi. La scelta del tipo di tecnica chirurgica di rivascolarizzazione generalmente si basa sulla preferenza e sull'esperienza del chirurgo, tuttavia la maggioranza dei centri con notevole esperienza ritiene che l'endoarterectomia transaortica o il bypass anterogrado sia del tripode celiaco che dell'arteria mesenterica superiore garantiscano i migliori risultati a lungo termine ⁽³²⁾. La terapia endovascolare mediante angioplastica mesenterica percutanea transluminale con eventuale posizionamento di stent è divenuta nelle ultime due decadi un efficace trattamento minimamente invasivo per le lesioni stenotiche od occlusive dei vasi mesenterici rappresentando un'alternativa al bypass chirurgico. Il paziente candidato ideale al trattamento endovascolare deve essere affetto da lesioni aterosclerotiche stenotiche od occlusive di brevi segmenti arteriosi inferiori ai 10 cm di lunghezza situate in prossimità dell'ostio dell'arteria mesenterica superiore o del tripode celiaco: mentre l'angioplastica percutanea ha mostrato per lesioni in sede ostiale un'iniziale percentuale di successo del 95%, in caso di lesioni od occlusioni non ostiali tale percentuale si riduce al 78% ⁽³³⁾. La presenza di lesioni vasali occlusive rende tecnicamente più difficile l'esecuzione della procedura endovascolare. Il trattamento delle lesioni stenotiche od occlusive dell'arteria mesenterica superiore ha la priorità su quello delle lesioni del tripode celiaco o dell'arteria mesenterica inferiore anche se alcuni studi su pazienti con concomitanti lesioni delle

due arterie mesenteriche hanno dimostrato che il solo trattamento delle lesioni dell'arteria mesenterica inferiore ha determinato una condizione di asintomaticità dei pazienti nei follow up a lungo termine. La terapia endovascolare può essere utilizzata anche in caso di trombosi venosa mesenterica cronica mediante infusione di urokinasi o altri agenti trombolitici o mediante trombolisi meccanica percutanea mediante l'utilizzo di soluzioni saline ad alta pressione per dissolvere il coagulo ematico venoso. La terapia endovascolare in base ai differenti studi clinici si è dimostrata sicura con una minima morbilità e mortalità e si associa ad una più breve degenza ospedaliera. Il posizionamento di uno stent in corso di angioplastica si associa ad un maggiore successo tecnico immediato della procedura interventistica sebbene la percentuale di restenosi a lungo termine sembra essere sovrapponibile a quella dell'angioplastica: circa un terzo dei pazienti necessiterà di un reintervento. Rappresentano indicazioni al posizionamento di uno stent una stenosi residua dopo angioplastica > 30%, un gradiente pressorio in corrispondenza della lesione > di 15 mm Hg, stenosi calcifiche all'ostio o stenosi eccentriche parietali di grado severo, occlusioni croniche e la presenza di dissezione vasale dopo angioplastica. Un miglioramento della tecnologia degli stent ed una più efficace strategia terapeutica contro l'iperplasia intimale dovrebbe risolvere tale problema in futuro. È auspicabile l'utilizzo di stent medicati come avviene nel trattamento delle sindromi coronariche. Il trattamento endovascolare può essere utilizzato nei pazienti troppo malnutriti per sottoporsi immediatamente ad un intervento di rivascolarizzazione chirurgica al fine di far loro riacquisire del peso corporeo e migliorarne lo stato nutrizionale riducendo i rischi di complicanze postoperatorie ⁽³⁶⁾. L'angioplastica e/o il posizionamento di uno stent nei pazienti con sindrome da compressione estrinseca del ligamento mediano arcuato del diaframma è associata ad un'alta percentuale di fallimento ed è sconsigliata da molti autori: l'angiografia in tali casi mostra una lesione non ostiale, eccentrica, nella parte antero-superiore del tripode celiaco che diviene più pronunciata durante l'espiazione profonda ⁽³⁶⁾. Il trattamento endovascolare trova indicazione in caso di compressione estrinseca diaframmatica del tripode celiaco nei pazienti malnutriti e ad elevato rischio chirurgico. La reale efficacia dell'intervento chirurgico di rivascolarizzazione e dell'angioplastica percutanea è difficile da determinare per i differenti criteri utilizzati dai vari studiosi. L'intervento chirurgico di rivascolarizzazione ha una mortalità perioperatoria dello 0-16%, una morbilità operatoria del 19-54%, una percentuale di successo tecnico del 59-100%, una recidiva con ricomparsa dei sintomi dello 0-26.5% ed una pervietà dell'innesto a cinque anni del 57-89% dei casi ⁽³⁷⁾; recenti studi hanno dimostrato una percentuale di successo > 90% ed un tasso di recidive < 10%. L'angioplastica mesenterica percutanea presenta una mortalità perioperatoria dello 0-13%, una morbilità operatoria dello 3-15%, una percentuale di successo tecnico del 79-100%, una recidiva con ricomparsa della sintomatologia del 10-67% ⁽¹⁾. Gli studi basati sull'utilizzo dell'angioplastica mesenterica percutanea sono ottenuti su un piccolo numero di pazienti considerati ad elevato rischio chirurgico e dimostrano una maggiore percentuale di ricomparsa dei sintomi a distanza rispetto alla rivascolarizzazione chirurgica. La maggiore morbilità e mortalità della rivascolarizzazione chirurgica sono in parte giustificate dalla malnutrizione, dal calo ponderale e dai bassi livelli di albumina dei pazienti operati ⁽³⁷⁾. Non esistono studi randomizzati di confronto tra la rivascolarizzazione chirurgica e la terapia endovascolare delle lesioni vasali splanchniche. Da molti

studi si evince che il trattamento endovascolare deve essere attuato nei pazienti anziani, in quelli con elevato rischio chirurgico o nei casi di sintomatologia non ben definita o diagnosi incerta. Alcuni autori suggeriscono l'impiego del trattamento endovascolare come metodica di scelta in quanto meno invasiva ed associata a minori complicanze ⁽³⁸⁾. Uno studio della Mayo Clinic in pazienti con ischemia mesenterica cronica ha dimostrato che quelli sottoposti ad angioplastica con stent hanno una probabilità cinque volte maggiore di sviluppare una restenosi, sette volte maggiore di ricomparsa di sintomi e quattro volte maggiore di essere sottoposti ad un secondo intervento, rispetto ai pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica ⁽³⁷⁾. Se l'esame obiettivo e la storia clinica del paziente evidenziano un elevato sospetto di ischemia intestinale cronica (dolore addominale postprandiale e perdita di peso) il paziente deve sottoporsi ad esame ecocolordoppler dei vasi splancnici: se l'esame è positivo per patologia arteriosa si renderà necessario un'angiografia con eventuale angioplastica e posizionamento di stent o un intervento di rivascolarizzazione chirurgica qualora fallisca la procedura interventistica angiografica: in questo gruppo di pazienti sintomatici devono essere trattate anche le lesioni stenotiche o occlusive di singoli vasi. I pazienti con elevato sospetto di ischemia intestinale cronica con ecocolordoppler negativo o non eseguibile e quelli con moderato sospetto di ischemia intestinale (dolore addominale atipico, cambiamenti del regime alimentare e possibile perdita di peso, concomitante malattia aterosclerotica) con esame ecocolordoppler positivo devono sottoporsi ad esame angiografico: in questo gruppo di pazienti con patologia arteriosa è indicato il trattamento interventistico percutaneo o, in caso di suo fallimento, l'intervento chirurgico qualora siano presenti i segni angiografici di patologia occlusiva di almeno due vasi. Nei pazienti con moderato sospetto di ischemia intestinale conica con esame ecocolordoppler negativo e in quelli con basso sospetto di ischemia intestinale (assente dolore addominale, non dimagrimento, concomitante malattia aterosclerotica) con ecocolordoppler positivo per lesioni arteriose è indicato l'esame angioTAC o angioRM che potrebbero evidenziare altre patologie addominali: in questi pazienti in assenza di una significativa sintomatologia addominale e di una chiara perdita di peso è più difficile valutare i benefici di un eventuale trattamento endovascolare o chirurgico con insorgenza di possibili complicanze. Pertanto in questo gruppo di pazienti se si riscontra la presenza di stenosi maggiori del 70% in almeno due vasi si consiglia di rivolgersi al medico qualora in futuro comparissero i sintomi dell'ischemia intestinale cronica o una perdita di peso non desiderata, viceversa si consiglia di sottoporsi ad arteriografia con procedura interventistica o ad intervento chirurgico di rivascolarizzazione qualora sia stata già posta indicazione ad interventi di ricostruzione dell'aorta addominale o ad interventi chirurgici addominali con possibile interruzione dei circoli collaterali. Se l'angioTAC o l'angioRM mostrano stenosi inferiori al 70% di due o meno vasi splancnici non è necessario procedere ad altri esami strumentali. Nei pazienti con basso rischio di ischemia intestinale ed ecocolordoppler negativo non si richiedono ulteriori esami strumentali. Se le indagini strumentali evidenziano una trombosi venosa mesenterica è indicata una terapia medica basta sull'utilizzo di anticoagulanti orali o antiaggreganti piastrinici al fine di ridurre la mortalità e l'insorgenza di episodi di trombosi venosa acuta ⁽³³⁾: in tali pazienti se non esistono controindicazioni è indicata una terapia anticoagulante col warfarin a vita. L'intervento di rivascolarizzazione può essere effettuato per via

chirurgica mediante bypass, reimpianto di vasi, sezione di eventuale legamento arcuato o mediante procedure endovascolari. Le procedure endovascolari presentano delle complicanze variabili tra lo 0% e il 3.4% delle quali la più frequente è l'ematoma; in letteratura è stato riportato un singolo caso di ischemia mesenterica acuta letale secondario a dissezione dell'arteria mesenterica superiore in corso di angiografia ⁽³¹⁾.

Conclusioni

L'ischemia mesenterica cronica rappresenta una rara causa di ischemia intestinale che può complicarsi in ischemia acuta ed infarto intestinale. Non sempre è presente una sintomatologia caratteristica, nè esistono esami di laboratorio specifici. Generalmente la sintomatologia clinica insorge quando sono colpiti da lesioni ateromasiche almeno due dei tre vasi splancnici principali. Una diagnosi precoce si basa su un elevato sospetto clinico associato alla storia medica, all'esame clinico del paziente, all'esito degli esami strumentali e all'esclusione di differenti cause di dolore addominale. L'ecocolordoppler costituisce l'esame di primo livello nel sospetto di ischemia mesenterica cronica. La terapia chirurgica rappresenta il trattamento definitivo con possibilità di rivascularizzare molteplici arterie sede di stenosi o di occlusione e contemporaneamente di trattare eventuali lesioni associate. Le procedure endovascolari con eventuale apposizione di stent costituiscono un'ottima alternativa terapeutica in caso di lesioni occlusive di singoli vasi o di brevi segmenti di vasi in pazienti con ridotta aspettativa di vita, elevato rischio chirurgico o nei quali non è indicato un reintervento chirurgico al fine di ridurre la morbilità, la mortalità e la degenza operatoria. Sono necessari degli studi randomizzati prospettici per stabilire definitivamente il ruolo della chirurgia e delle procedure endovascolari nella gestione di pazienti con ischemia intestinale cronica in quanto attualmente non esistono delle linee guida sul tipo di intervento di rivascularizzazione, sul tipo di bypass, sul tipo di innesto, sul numero di vasi da rivascularizzare e sulla gestione dei pazienti asintomatici con malattia occlusiva dei tre vasi splancnici.

COLITE ISCHEMICA

Introduzione

La colite ischemica rappresenta la forma più comune di ischemia gastrointestinale costituendo più del 50% di tutti i casi ⁽³⁹⁾. L'ischemia del colon venne descritta per la prima volta come conseguenza di una legatura alta dell'arteria mesenterica inferiore nel corso di un intervento chirurgico di resezione colica sinistra per carcinoma ⁽⁴⁰⁾. Il termine colite ischemica è stato successivamente coniato da Marston nel 1966 per descrivere un'entità clinica con un'eziologia multifattoriale, differenti presentazioni cliniche e tre pattern tipici: a) ischemia transitoria reversibile, b) ulcere ischemiche con stenosi e c) colite ischemica gangrenosa ⁽⁴¹⁾. Ha un'incidenza nella popolazione generale di 4.5-44 casi/100.000 persone/anno ⁽⁴²⁾ e di un caso ogni duemila ricoveri ospedalieri ⁽⁴³⁾, ma tale incidenza è tuttavia sottostimata a causa di forme di ischemia del colon che spesso si manifestano con sintomatologia di lieve intensità e decorso transitorio o che erroneamente vengono diagnosticate come malattie infiammatorie croniche intestinali o coliti infettive. L'ischemia del colon nel 90% dei casi insorge in pazienti con più di sessant'anni, anche se i pazienti più giovani possono essere egualmente interessati da tale patologia ⁽⁴⁴⁾. L'incidenza di tale condizione è probabilmente destinata ad aumentare a causa dell'invecchiamento della popolazione. La colite ischemica colpisce principalmente le donne rispetto agli uomini ⁽⁴⁵⁾. Un'improvvisa alterazione della perfusione ematica di uno o più segmenti colici, determinata dalla compromissione della circolazione sistemica o da variazioni anatomiche e/o funzionali nella locale vascolarizzazione mesenterica, è responsabile dell'insorgenza della colite ischemica con coinvolgimento dello strato mucoso o di più strati fino ad interessare tutta la parete. Tuttavia la causa determinante l'evento ischemico spesso non può essere stabilita. La colite ischemica si associa o meno alla presenza di occlusione dei vasi mesenterici. Le forme lievi di colite ischemica sono le più frequenti, hanno un decorso transitorio e autolimitante, interessano esclusivamente la tonaca mucosa e sottomucosa e regrediscono spontaneamente o con terapia medica, quelle severe sono meno frequenti, interessano tutti gli strati parietali, possono complicarsi con la necrosi o la gangrena, spesso necessitano di un intervento chirurgico e a volte determinano il decesso del paziente.

Fattori di rischio

Diversi fattori di rischio possono favorire l'insorgenza della colite ischemica. È stata riscontrata una maggiore incidenza di malattia nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia vascolare, ad emodialisi e in quelli affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva, patologie cardiovascolari (scompenso cardiaco congestizio, fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa), arteriosclerosi, ipotensione, insufficienza renale, diabete mellito, coagulopatie, collagenopatie, sindrome del colon irritabile e stipsi. La broncopneumopatia cronica ostruttiva associata ad ipossiemia potrebbe

favorire la ridotta ossigenazione della parete colica. La fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco congestizio determinano una riduzione del lavoro cardiaco e della perfusione ematica intestinale e possono generare la formazione di emboli nella circolazione sistemica. Un alterato rilascio endoteliale di sostanze vasoattive determinanti vasodilatazione, come ad esempio l'ossido nitrico, presente nell'ipertensione, nel diabete e nell'artrite reumatoide, potrebbe giustificare l'incrementato rischio nei pazienti con le suddette patologie di sviluppare la colite ischemica ^(46,47). Le forme occlusive di colite ischemica possono interessare i vasi arteriosi o venosi mesenterici e nell'ambito dei vasi arteriosi colpiscono principalmente i piccoli vasi ⁽⁴⁸⁾. Gli emboli, i trombi o i traumatismi dei vasi arteriosi mesenterici e le malattie dei piccoli vasi arteriosi quali il diabete, le vasculiti, l'amiloidosi e l'artrite reumatoide, possono determinare la comparsa di una forma vascolare occlusiva di ischemia colica. L'embolizzazione angiografica in corso di sanguinamenti acuti gastro-intestinali può costituire una rara causa di colite ischemica transmurale. L'occlusione dei vasi venosi mesenterici può essere causata da disordini coagulativi o essere secondaria a patologie come la pancreatite o l'ipertensione portale. Stati di ipercoagulabilità congeniti quali deficit di proteina C e/o proteina S, deficit di antitrombina III, mutazione del fattore V di Leiden o della protrombina o acquisiti come la presenza di anticorpi antifosfolipidi rappresentano un fattore di rischio di ischemia del colon di tipo occlusivo. Un recente studio prospettico ha evidenziato la presenza di trombofilia nel 28% dei pazienti affetti da colite ischemica ⁽⁴⁹⁾, in un altro studio di screening della trombofilia su pazienti con ischemia del colon è stata riscontrata una maggiore associazione tra colite ischemica con mutazione del fattore V di Leiden e presenza di anticorpi antifosfolipidi⁽⁵⁰⁾. La colite ischemica di tipo occlusivo può insorgere anche dopo chirurgia vascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale, bypass aorto-coronarico, chirurgia del colon o colonscopia. Essa compare nell'1-7% dei casi dopo 24-36 ore da un intervento sull'aorta addominale con legatura iatrogena dell'arteria mesenterica inferiore ⁽⁵¹⁾. Le forme non occlusive di ischemia del colon possono verificarsi come complicanza di uno stato di shock, di un'ostruzione del colon o dopo assunzione di determinate categorie di farmaci. Stati di ipoperfusione determinati da scompenso cardiaco congestizio, transitorio stato ipotensivo perioperatorio, intensa attività fisica, shock settico, emorragico o ipovolemico, possono causare forme non occlusive di colite ischemica. Altre cause di ischemia non occlusiva sono le ostruzioni meccaniche del colon determinate dalla presenza di tumori, aderenze, ernie, volvoli, diverticoliti o prolapsi ⁽⁵¹⁾. I farmaci predisponenti l'insorgenza di ischemia non occlusiva sono costituiti da antibiotici, agenti chemioterapici (alcaloidi della vinca, taxani), farmaci inducenti costipazione, glucosidi cardioattivi, diuretici, ormoni, statine, droghe, agenti immunosoppressivi, lassativi, antinfiammatori non steroidei, psicofarmaci, agonisti/antagonisti serotoninergici e vasopressori. I farmaci oppioidi e non oppioidi determinanti stipsi favoriscono l'insorgenza della colite ischemica mediante o un incremento della pressione all'interno del colon che causa una diminuzione del flusso ematico ⁽⁵²⁾ o un'azione diretta sul flusso ematico diretto alla mucosa colica ⁽⁵³⁾. La colite ischemica può manifestarsi in persone apparentemente in buona salute senza che possa individuarsi una causa scatenante: si ipotizza in questi casi che tale ischemia del colon sia riferibile ad una forma non occlusiva localizzata ⁽⁵⁴⁾. In pazienti giovani cause predisponenti di colite ischemica sono le vasculiti (ad esempio il LES, la periarterite nodosa), l'uso

di estrogeni, cocaina o anfetamine, l'intensa attività fisica o i disordini ereditari della coagulazione. Uno studio ha dimostrato che la colite ischemica rappresenta una possibile complicanza nelle donne in trattamento con terapia ormonale sostitutiva ⁽⁵⁵⁾. Alcune forme di colite ischemica sono causate da infezioni batteriche o virali. Sia il batterio *Escherichia coli* 0157: H7 che il citomegalovirus possono causare un danno endoteliale con successiva aggregazione piastrinica, coagulazione intravasale e lesioni microangiopatiche con trombi di fibrina determinanti l'insorgenza di una colite ischemica emorragica ⁽¹⁾.

Fisiopatologia

Il colon è predisposto al danno ischemico per il suo relativamente ridotto flusso ematico e per il suo microcircolo meno sviluppato rispetto a quello dell'intestino tenue. Le due principali arterie che irrorano il colon sono l'arteria mesenterica superiore e l'arteria mesenterica inferiore: la prima fornisce l'apporto ematico al colon ascendente e al trasverso, la seconda al colon discendente e al sigma, mentre il retto è vascolarizzato dalle arterie iliache interne. Il colon è protetto dal danno ischemico mediante un apporto ematico collaterale basato su un sistema di arcate che connettono le due principali arterie; tuttavia alcuni segmenti colici, come la flessura splenica ed il sigma, sede di connessione di due circolazioni arteriose (dette pertanto "regioni spartiacque"), sono più soggette al danno ischemico. Inoltre esistono delle varianti anatomiche, come l'assenza dell'arteria marginale di Drummond nel 5% della popolazione, che aumentano il rischio ischemico. I vasi retti sono più piccoli e meno sviluppati nel colon destro rispetto al colon sinistro. Un circolo ematico collaterale tra l'arteria mesenterica inferiore e le arterie iliache interne si instaura attraverso i vasi emorroidari pertanto un danno ischemico al retto si verifica raramente grazie al suddetto circolo collaterale. Il danno ischemico del colon è il risultato sia di una locale ipoperfusione durante il periodo ischemico che di un danno da riperfusione con la ripresa del flusso ematico. Il danno da riperfusione si associa al rilascio di radicali liberi dell'ossigeno che determinano perossidazione lipidica delle membrane cellulari con lisi cellulare e danno dei tessuti. Se il periodo ischemico è prolungato nel tempo l'ipoperfusione ematica determina un'ipossia del segmento colico interessato con morte cellulare e coinvolge progressivamente gli strati parietali a partire dalla mucosa fino alla sierosa.

Classificazione

La colite ischemica può essere classificata in forme gangrenose e forme non gangrenose, queste ultime in base al decorso si possono ulteriormente suddividere in transitorie e croniche. Secondo la classificazione di Brandt e Boley ⁽⁴³⁾ esistono sei forme differenti di colite ischemica: 1) ischemia colica reversibile (emorragia sottomucosa o intramurale), 2) colite transitoria, 3) colite ischemica ulcerativa cronica, 4) stenosi ischemica del colon, 5) gangrena del colon e 6) pancolite fulminante. La colite ischemica non gangrenosa interessa gli strati di mucosa e sottomucosa e si verifica

nell'80-85% dei casi: in forma transitoria nel 50% dei casi e in forma cronica nei restanti casi. Le forme croniche di colite ischemica non gangrenosa a loro volta si manifestano come colite cronica segmentaria nel 20-25% dei casi o come stenosi nel 10-15% dei casi. Fattori predittivi di una forma cronica di ischemia del colon sono l'età avanzata, un più lungo intervallo di tempo trascorso tra l'inizio della malattia e il termine della sintomatologia subiettiva e un periodo di tempo prolungato necessario alla normalizzazione dei livelli ematici di globuli bianchi e della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES). La gangrena si verifica nel 15-20% dei pazienti con colite ischemica e richiede una laparotomia al più presto possibile. La pancolite fulminante è rara verificandosi solo nell'1% dei casi. Ciascuna parte del colon può essere interessata dal danno ischemico ma il colon sinistro rappresenta la sede predominante in circa il 75% dei casi, la flessura splenica è interessata in circa il 25% dei casi e il solo colon destro in circa il 10% dei casi ⁽⁴³⁾. In circa il 3% dei casi può instaurarsi una proctosigmoidite ischemica ⁽⁵⁶⁾; l'ischemia rettale è rara a causa di un buon circolo ematico collaterale. La proctosigmoidite, secondo alcuni autori, è determinata da un'alterazione dell'emodinamica che si sovrappone ad un restringimento aterosclerotico dei vasi arteriosi aorto-iliaci.

Presentazione clinica

La sintomatologia clinica della colite ischemica è variabile e dipende dalla severità e dall'estensione dell'ischemia, non esistono sintomi o segni specifici di malattia. La maggior parte dei pazienti presentano dolore addominale improvviso e di natura crampiforme, diarrea e urgenza alla defecazione. Il dolore è generalmente di lieve-moderata entità, localizzato nel fianco sinistro o fossa iliaca sinistra qualora l'ischemia interessi il colon sinistro o nella parte centrale dell'addome se sono colpiti il colon destro e il colon trasverso. Il dolore addominale è seguito entro ventiquattro ore dalla comparsa di un lieve sanguinamento rettale, di colore rosso vivo o scuro, generalmente frammisto alle feci. In caso di concomitante occlusione intestinale sono presenti anoressia, nausea, vomito e distensione addominale; l'iperpiressia è infrequente. La presenza di abbondante ematochezia con instabilità emodinamica e necessità di trasfusioni ematiche suggerisce un'altra diagnosi. Nell'anziano la sintomatologia non è sempre ben specifica. L'esame clinico dell'addome evidenzia una lieve-moderata resistenza al di sopra del segmento colico ischemico. In caso di severa ischemia con infarto transmurale e necrosi, il paziente presenta segni di peritonite come rebound positivo e contrattura di difesa addominale associati ad acidosi metabolica e shock settico. L'ischemia isolata del colon destro è più frequente nei pazienti con insufficienza renale cronica, sottoposti ad emodialisi e in stato di shock ed è caratterizzata da dolore addominale senza diarrea e sanguinamento rettale. L'ischemia isolata del colon destro potrebbe essere l'evento che preannuncia un'ostruzione focale o uno spasmo, altrimenti clinicamente silente, dell'arteria mesenterica superiore. È stato osservato che diversi pazienti hanno sviluppato un'ischemia mesenterica acuta entro alcune settimane dalla comparsa dell'ischemia del colon destro. La proctosigmoidite ha una

presentazione clinica sovrapponibile all'ischemia di segmenti colici più prossimali: i pazienti presentano dolore addominale o pelvico, diarrea e sanguinamento gastrointestinale.

Diagnosi

La diagnosi di colite ischemica costituisce una sfida per la sintomatologia clinica non specifica e spesso autolimitantesi. Essa si fonda su un elevato indice di sospetto clinico ed è ottenuta dalla combinazione di precoci e ripetute valutazioni cliniche con esami radiologici ed endoscopici. La cronologia dei sintomi e segni clinici e la condizioni di salute del paziente dovrebbero essere attentamente valutate. Particolare attenzione bisogna porre ad eventuali fattori predisponenti l'ischemia del colon quali l'intensa attività fisica, la disidratazione, l'uso di droghe, la trombofilia, la chirurgia dell'aorta, i bypass aorto-coronarici, le vasculiti, le patologie cardiovascolari associate ad ipotensione, le lesioni ostruttive del colon, le infezioni. La presenza di sintomi e segni clinici quali il dolore addominale di lieve-moderata entità, la diarrea, la resistenza addominale, un lieve sanguinamento gastrointestinale, anche in assenza di fattori di rischio, dovrebbe far prendere in considerazione la colite ischemica come possibile causa di malattia. Una valutazione clinica del paziente precoce e ripetuta nel tempo, con l'ausilio di esami radiologici ed endoscopici, è indispensabile per evitare delle complicazioni. Tutti i pazienti affetti da colite ischemica dovrebbero essere sottoposti a coprocultura con ricerca di Salmonella, Shigella, Campylobacter ed Escherichia coli, inoltre dovrebbero essere escluse infezioni parassitarie e virali come quelle da cytomegalovirus. Il ritardo nella diagnosi è frequente poiché molte volte, in particolar modo nell'anziano, essa si presenta in maniera subdola e atipica. Fortunatamente nella maggior parte dei pazienti la colite ischemica presenta una risoluzione dei segni e dei sintomi clinici entro 24-48 ore dall'insorgenza dell'evento ischemico. La diagnosi di colite ischemica si basa sull'utilizzo di esami di laboratorio, di indagini strumentali radiologiche e della colonscopia.

Es di laboratorio

Nel sangue diversi marcatori di ischemia sono stati valutati nel siero come i lattati, l'LDH, il CPK, l'amilasi, la fosfatasi alcalina, i leucociti, il fosfato inorganico, l'iFABP e l'alfa-glutazione-S-transferasi. Questi marcatori sono stati principalmente studiati nell'ischemia intestinale acuta e nessuno di essi si è dimostrato fino ad oggi essere specifico nella diagnosi di colite ischemica. I livelli sierici di tali marcatori sono raramente aumentati nell'ischemia colica in fase iniziale mentre si presentano al di sopra della norma tardivamente quando l'ischemia è già in fase avanzata. Alcuni studi hanno dimostrato un incremento dei livelli sierici del D-lattato nei pazienti con ischemia del colon. Il D-Lattato, stereoisomero del lattato, viene prodotto dai batteri intestinali durante il processo della fermentazione particolarmente all'interno del colon. Nei soggetti sani i suoi livelli ematici sono trascurabili mentre in seguito dell'ischemia della mucosa del colon penetra nella

circolazione portale e giunge al fegato che non è in grado di metabolizzarlo, pertanto è possibile dosarne i livelli ematici. Due studi clinici hanno dimostrato che il D-Lattato presenta un sensibilità dell'82-90% ed una specificità del 77-87% nel predire una precoce ischemia del colon ^(57,58). Si riscontra una lieve leucocitosi neutrofila (>15.000 cellule/mm³) nel 46% dei casi ⁽²⁹⁾ e all'emogas un pH < 7.34 in circa il 12% dei casi.

Diagnosi strumentale

Gli esami radiologici utilizzati nella diagnosi della colite ischemica sono rappresentati dalla radiografia dell'addome, dal clisma opaco, dalla TAC, dall'angiografia selettiva dei vasi mesenterici, dall'ecografia, dall'ecocolordoppler, dalla scintigrafia e dalla colonscopia. La radiografia diretta dell'addome ha un uso limitato nella diagnosi di colite ischemica, può mettere in evidenza, in circa il 20% dei pazienti, segni specifici quali i "thumbprinting" (emorragia ed edema della sottomucosa) in presenza di un ispessimento parietale e la presenza pneumatosi, segno di ischemia del colon in fase avanzata. Più frequentemente la radiografia dell'addome mostra segni non specifici quali la distensione meteorica delle anse e la presenza di livelli idroaerei. Quando si riscontra mediante tale metodica la presenza di aria libera nella cavità addominale secondaria ad una perforazione colica, aria nello spessore della parete intestinale o aria all'interno della vena porta si rende necessaria una laparotomia d'emergenza. La radiografia costituisce in definitiva, data la bassa specificità, un esame utile per escludere la perforazione del colon e la presenza di pneumoperitoneo. Il clisma opaco, basato sulla somministrazione di aria e di mezzo di contrasto radiopaco, può far sospettare la diagnosi di colite ischemica mostrando segni più o meno specifici quali i "thumbprinting", gli pseudotumori, le ulcere, l'edema parietale, la deformità eccentrica della parete e le stenosi, tuttavia non esclude altre forme di colite come le malattie infiammatorie intestinali e la colite pseudomembranosa. Tale procedura diagnostica andrebbe evitata in caso di sospetto clinico di gangrena o perforazione del colon ed inoltre rende difficoltosa l'esecuzione di esami successivi quali l'angiografia o la colonscopia per la presenza di mezzo contrasto residuo nel lume colico. Il clisma opaco tuttavia è ancora un esame utilizzato per la valutazione o la sorveglianza di eventuali complicanze associate quali le stenosi o la colite ischemica persistente. L'esame TAC con mezzo di contrasto viene spesso utilizzato come iniziale esame diagnostico nel paziente con dolore addominale non specifico. Tale metodica permette di escludere altre condizioni patologiche che possono presentarsi in maniera simile alla colite ischemica e in alcuni casi può consentire di giungere alla corretta diagnosi di colite ischemica evidenziandone la sede e le possibili complicanze, tuttavia le immagini non sono specifiche. Le alterazioni parietali del colon evidenziate con tale metodica non consentono di diagnosticare o prevedere lo sviluppo di infarto del colon. In caso di ischemia del colon non trasmurale è possibile riscontrare la presenza di iniziale ispessimento parietale, dei "thumbprinting", di infarcimento dei tessuti pericolici e di liquido endoperitoneale. In caso di occlusione completa dell'arteria mesenterica superiore o inferiore la parete del colon si presenta assottigliata con concomitante dilatazione del lume e l'esame TAC può

evidenziare la presenza di trombi arteriosi. In caso di ischemia della parete del colon a tutto spessore possono evidenziarsi delle stenosi parietali o svilupparsi un megacolon tossico. Altri segni evidenziabili con tale metodica ed associati a prognosi infausta sono la pneumatosi e la presenza di aria nelle vene mesenteriche. L'angiografia selettiva dei vasi mesenterici normalmente non possiede alcun ruolo nella valutazione e nella gestione della colite ischemica in quanto spesso dal momento della comparsa dei sintomi al suo svolgimento la perfusione ematica al colon è già ritornata nella norma. Tale metodica riveste una sua utilità in due casi: quando si sospetta un'ischemia mesenterica acuta che non può essere chiaramente differenziata da una forma severa di colite ischemica in base alla sintomatologia e quando vi è un isolato coinvolgimento del colon destro che suggerisce una possibile occlusione dell'arteria mesenterica superiore. L'ecografia costituisce un esame sensibile nell'individuare alterazioni della parete del colon come l'ispessimento parietale, una differente ecogenicità del grasso pericolicco e presenza di liquido libero endoperitoneale, inoltre permette di determinare sede e lunghezza del segmento colico ischemico. L'ecocolordoppler consente di differenziare l'ispessimento parietale colico di natura infiammatoria da quello di natura ischemica. Qualora un flusso ematico arterioso non sia identificabile col box colore o al doppler si dovrebbe pensare ad un evento ischemico ed escludere virtualmente un processo flogistico del colon, tuttavia solo il 50% dei pazienti con ischemia del colon presentano tale caratteristica al color-doppler. Tale metodica costituisce un esame operatore-dipendente limitato dalla presenza di meteorismo intestinale e possiede una ridotta sensibilità nello studio delle patologie vascolari con ridotto flusso ematico. La scintigrafia con leucociti marcati con In-111 o Tc-99 è stata recentemente utilizzata nella diagnosi di colite ischemica dimostrando con successo la presenza di infarto del colon. La colonscopia rappresenta l'esame più sensibile e specifico nella diagnosi della colite ischemica essendosi sostituita negli ultimi anni al clisma opaco come indagine diagnostica maggiormente utilizzata. Permette la visualizzazione diretta della mucosa del colon e consente l'esecuzione di biopsie con esame istologico. Tuttavia ad eccezione della gangrena della mucosa del colon non esistono segni endoscopici ed istologici patognomonici di colite ischemica, inoltre il quadro endoscopico è variabile e dipende dalla durata e dalla severità dell'insulto ischemico. È consigliabile una colonscopia entro quarantotto ore dalla comparsa dei sintomi per una precoce e corretta diagnosi. Negli stadi precoci dell'ischemia del colon solo gli strati della mucosa e della sottomucosa vengono interessati. Nelle fasi iniziali la colonscopia può evidenziare la presenza di focali aree di mucosa pallida ed edematosa alternate ad aree di mucosa con petecchie emorragiche o ulcerazioni superficiali. Con la progressione del processo ischemico è possibile evidenziare la presenza di noduli emorragici aggettanti nel lume, i quali rappresentano l'edema e l'emorragia all'interno della tonaca sottomucosa. Tali noduli corrispondono ai "thumbprints" o agli pseudotumori evidenziati al clisma opaco. Normalmente l'emorragia sottomucosa viene riassorbita entro quarantotto o viene evacuata nel lume colico in seguito ad ulcerazione della mucosa. Più tardivamente può osservarsi un eritema localizzato associato o meno ad ulcerazioni e sanguinamento. La colonscopia ha il limite di poter visualizzare e sottoporre a biopsia solo lo strato mucoso, rendendo difficile una diagnosi differenziale tra ischemia mucosa e ischemia trasmurale. Nei casi di severa ischemia del colon con infarto trasmurale la mucosa si presenta di colorito

grigio-verde o nero e possono essere presenti pseudopolipi o pseudomembrane. Qualora si istaurasse una condizione di ischemia cronica, a distanza di settimane o mesi dall'insorgenza, è possibile rilevare la presenza di aree di atrofia della mucosa o di stenosi. Alterazioni istologiche associate alla colite ischemica sono l'edema, le cripte distorte, l'emorragia della mucosa e sottomucosa, le cellule infiammatorie nella lamina propria, il tessuto di granulazione, trombi piastrinici all'interno dei vasi e la necrosi. Quando si è verificata la complicanza stenotica la fibrosi è predominante sulla flogosi. Segni endoscopici che consentono di differenziare la colite ischemica dalle malattie infiammatorie intestinali sono la distribuzione segmentaria, il mancato coinvolgimento del retto e la rapida risoluzione nei controlli successivi. Particolare attenzione bisogna porre durante lo svolgimento della colonscopia evitando l'eccessiva insufflazione di aria che può determinare la perforazione del viscere, inoltre la distensione del colon con pressione endoluminale maggiore di 30 mm Hg causa un'ulteriore diminuzione della perfusione ematica parietale⁽⁵⁹⁾. L'utilizzo dell'anidride carbonica (CO₂) per distendere la parete colica riduce il rischio di perforazione in quanto essa viene rapidamente assorbita ed inoltre determina una vasodilatazione migliorando la perfusione ematica del colon. Non bisogna sottoporre il paziente ad esame endoscopico qualora fossero presenti segni di peritonite e qualora tale esame rivelasse la presenza di gangrena bisognerebbe sospenderlo e sottoporre il paziente ad una laparotomia al più presto. È preferibile sottoporre il paziente ad una pancolonscopia quando le condizioni cliniche lo permettano, in quanto solo nel 30% dei casi la colite ischemica si localizza prossimalmente alla flessura splenica. La colonscopia con biopsia della mucosa rettale consente di porre diagnosi di proctosigmoidite ischemica.

Diagnosi differenziale

La colite ischemica va posta in diagnosi differenziale con la colite infettiva (in particolare da *Clostridium Difficile*), le malattie infiammatorie intestinali, la colite pseudomembranosa, la diverticolite, il colon irritabile, il carcinoma del colon, l'occlusione intestinale, la pancreatite e l'ischemia mesenterica acuta nel caso di forme severe. La proctosigmoidite isolata deve essere posta in diagnosi differenziale con le malattie infiammatorie intestinali.

Trattamento

Il trattamento della colite ischemica dipende dall'insorgenza e dalla severità della presentazione clinica. La maggior parte dei casi di ischemia del colon sono transitori e si risolvono spontaneamente ed in questi casi non è richiesto alcun trattamento terapeutico. Le forme lievi di colite ischemica possono essere seguite con controlli periodici ambulatoriali e si trattano con dieta liquida ed antibiotici, le forme severe di ischemia necessitano di ricovero ospedaliero. In assenza di gangrena o perforazione del colon bisogna attuare misure di supporto dei parametri vitali e

sottoporre i pazienti a riposo intestinale fornendo il corretto apporto di liquidi, per ripristinare il volume extracellulare, e di nutrienti. La nutrizione parenterale totale è necessaria nei pazienti che necessitano di un prolungato riposo intestinale o che presentano controindicazioni all'intervento chirurgico. Se possibile, è necessario sospendere l'assunzione di farmaci vasopressori o di altra categoria che si associano all'ischemia del colon, di purganti orali o di preparazioni intestinali che durante la fase acuta dell'ischemia possono determinare la perforazione o l'insorgenza di una dilatazione tossica del colon. Mentre l'uso di cortisonici per via sistemica può potenziare il danno ischemico e predisporre alla perforazione parietale del colon, i cortisonici per via topica possono avere un ruolo nel trattamento dei pazienti con colite ischemica cronica sebbene non esistano in letteratura studi clinici che supportino il loro utilizzo. In presenza di occlusione intestinale è opportuno posizionare un sondino naso-gastrico, mentre l'uso di una sonda rettale può essere utile nel decomprimere un colon meteorico. Sebbene non vi sia un'evidenza clinica di reali benefici nell'uomo, è consigliata una terapia antibiotica a largo spettro verso batteri aerobi ed anaerobi nelle forme moderate-severe di ischemia colica per ridurre il rischio di traslocazione batterica e di sepsi che potrebbero verificarsi con la perdita dell'integrità della mucosa colica. Diversi studi sperimentali sugli animali hanno dimostrato una riduzione dell'estensione e della severità del danno ischemico intestinale quando gli antibiotici vengono somministrati prima o durante l'evento ischemico ⁽⁶⁰⁾. Altri studi hanno dimostrato che gli antibiotici possono prolungare nei ratti la sopravvivenza dopo ischemia intestinale ⁽⁶¹⁾. L'utilizzo di antibiotici è inoltre giustificato dalla difficoltà nel predire i casi di ischemia del colon che progrediscono in gangrena. Ulteriori studi sperimentali hanno dimostrato che sostanze quali la papaverina, l'isoproterenolo, l'istamina, la bradichinina, la serotonina, l'adenosina, il polipeptide intestinale vasoattivo e il glucagone, possiedono un effetto vasodilatante e migliorano il flusso ematico locale e l'ossigenazione tissutale del colon. Frequenti controlli clinici dell'addome, attento monitoraggio di parametri vitali e periodici controlli radiologici ed endoscopici sono necessari nella gestione di tali pazienti consentendo di seguire l'evoluzione della colite ischemica verso la guarigione o la sua progressione in una forma cronica o la comparsa di complicanze. Il sospetto clinico di infarto del colon può insorgere se malgrado la terapia medica ci sono segni di deterioramento clinico come sepsi, febbre persistente, leucocitosi, irritazione peritoneale, dolore addominale protratto, diarrea o sanguinamento da più di due settimane, presenza di aria libera all'interno della cavità addominale: in tali casi è necessario un intervento chirurgico d'emergenza. Altre condizioni che impongono una laparotomia d'emergenza sono la presenza di sanguinamento massivo e di colite fulminante con o senza megacolon tossico. Circa il 20% dei pazienti con colite ischemica acuta necessita di un intervento chirurgico con tassi di mortalità che giungono fino al 60% ⁽⁶²⁾. Durante l'intervento chirurgico, confermata la diagnosi di necrosi del colon, è indispensabile procedere all'exeresi di tutto il segmento colico necrotico facendo attenzione a far cadere i margini di resezione su tessuto sano. Tuttavia alla laparotomia l'aspetto esterno dell'intestino può essere normale in quanto la sierosa può essere risparmiata dal danno ischemico nonostante si sia già verificato un esteso danno ischemico della mucosa. L'estensione della resezione dovrebbe basarsi sulla distribuzione della malattia valutata con i differenti esami preoperatori. Differenti tecniche intraoperatorie di

valutazione della vitalità intestinale vengono utilizzate quali l'ecocolordoppler, la colonscopia, la valutazione della superficie sierosa antimesenterica attraverso la fotopletismografia, la somministrazione endovena della fluorescina. In linea generale il segmento di colon resecato dovrebbe essere esaminato in sala operatoria per valutare il danno ischemico della mucosa e se necessario si dovrebbe estendere la resezione colica fino ad ottenere dei margini di resezione su tessuto sano. Resecato il segmento di colon ischemico è opportuno eseguire una colostomia o un'ileostomia prossimale di protezione. L'anastomosi ileo-colica o colo-colica in unico tempo dopo colectomia subtotale o parziale è inusuale: essa potrebbe essere presa in considerazione solo in condizioni di stabilità emodinamica del paziente e di margini di resezione intestinali chiaramente vitali e dovrebbe essere associata ad una stomia di protezione, preferibilmente una ileostomia ⁽⁶³⁾. Nei pazienti con colite ischemica transitoria, con scomparsa della sintomatologia clinica entro 24-48 ore e dei segni radiologici ed endoscopici entro due settimane, non è necessaria ulteriore terapia. Se si è verificata una severa ma transitoria ischemia con un quadro di colite ulcerativa segmentaria, il colon necessita da uno a sei mesi per la guarigione completa. I pazienti asintomatici andrebbero sottoposti a frequenti controlli per documentare l'avvenuta guarigione o l'eventuale insorgenza di stenosi o di colite persistente. Nei pazienti con ischemia cronica del colon la resezione del segmento colico ischemico è curativa ed un successivo sviluppo di ulteriore malattia ischemica è raro. Le stenosi del colon asintomatiche vanno sottoposte a controlli endoscopici in quanto possono regredire entro 12-24 mesi senza alcuna terapia medica, viceversa se esse sono sintomatiche e determinano occlusione intestinale viene posta indicazione ad intervento chirurgico di resezione colica segmentaria o a dilatazione endoscopica nei casi in cui è sconsigliata la terapia chirurgica.

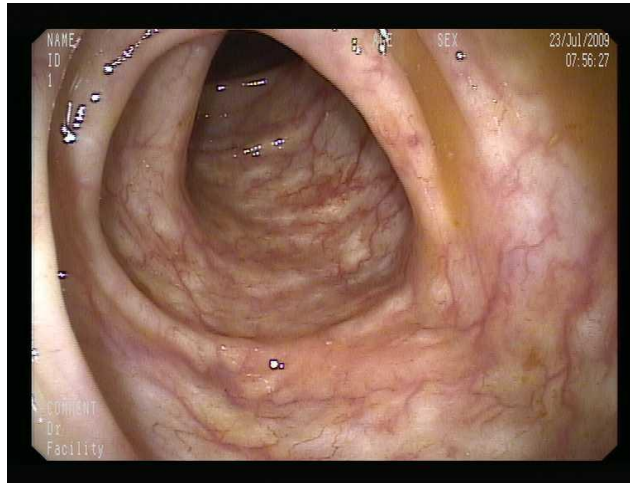
Prognosi

La prognosi della colite ischemica dipende dall'estensione, dalla severità e dalla velocità di insorgenza dell'insulto ischemico ed è fortemente influenzata dalla rapidità della diagnosi e da un'appropriata gestione clinica. Generalmente essa è buona in quanto nella maggior parte dei pazienti i sintomi e i segni clinici si risolvono entro 24-48 ore e il quadro radiologico-endoscopico si normalizza entro due settimane; nel caso in cui l'ischemia si localizza nel colon destro la prognosi a volte può non essere favorevole. Circa il 10% dei pazienti che inizialmente guariscono dall'evento ischemico del colon possono presentare dopo diversi mesi un'occlusione intestinale determinata dalla formazione di stenosi del lume colico, mentre un altro 20-30% di essi svilupperà una colite ischemica cronica caratterizzata da diarrea persistente, sanguinamento rettale e perdita di peso. Tali pazienti verranno sottoposti ad intervento di resezione segmentaria del colon ed anastomosi in unico tempo. L'ischemia colica presenta una prognosi peggiore nei pazienti anziani. Dagli studi clinici emergono dei risultati contrastanti riguardo la correlazione tra storia clinica dei pazienti e severità della colite ischemica: alcuni autori pensano che l'ipertensione arteriosa, una storia di cancro, il diabete mellito, la chirurgia dell'aorta, la patologia vascolare periferica e il coinvolgimento del lato destro del colon rappresentano dei fattori predisponenti ad una prognosi

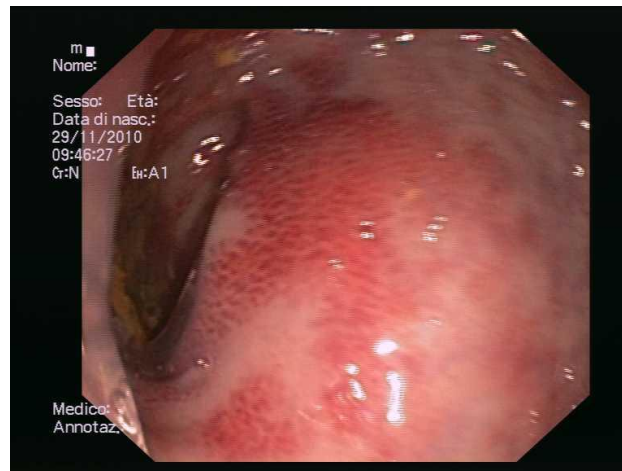
peggiore ⁽⁶⁴⁾, secondo altri autori tali fattori di rischio sono rappresentati da assenza di ematochezia, tachicardia, peritonite, anemia, iponatremia e stenosi del colon ⁽⁶⁵⁾. L'insufficiente circolo collaterale e il ridotto flusso ematico al colon destro sono considerati le cause di una scadente prognosi nei pazienti con ischemia isolata del colon destro che presentano una necessità cinque volte maggiore di intervento chirurgico e una mortalità due volte maggiore rispetto ai pazienti con ischemia del colon sinistro ⁽⁴⁵⁾. La colite ischemica presenta tassi di mortalità variabili dallo 0% a più del 50% nei casi in cui siano presenti complicanze quali la peritonite, la gangrena o la perforazione ⁽⁶⁶⁾.

Conclusioni

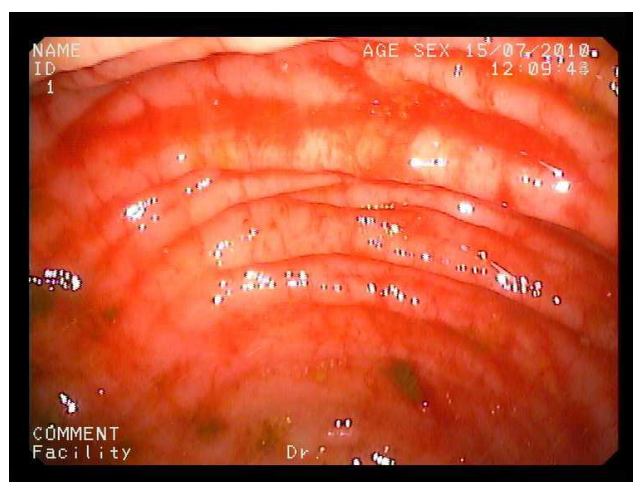
La colite ischemica è caratterizzata da un'eziologia multifattoriale e da una presentazione clinica variabile. Non esistono dei protocolli diagnostici determinati né specifici markers di laboratorio pertanto la diagnosi si basa principalmente sul sospetto clinico e su segni endoscopici e radiologici più o meno specifici. L'ischemia isolata del colon destro, data la più alta morbilità e mortalità rispetto all'ischemia del colon sinistro, necessita di una diagnosi precoce e di una gestione rapida ed efficace. La terapia dipende dall'estensione e dalla severità della malattia ischemica. La maggior parte delle forme di colite ischemica non gangrenosa sono transitorie e si risolvono spontaneamente senza insorgenza di complicanze. La forma gangrenosa è caratterizzata da un'elevata morbilità e mortalità. L'eziologia multifattoriale, le differenti presentazioni cliniche e la severità della malattia fanno sì che la diagnosi e la gestione della colite ischemica rappresentino una sfida per il medico. Potrebbe rivelarsi determinante nel ridurre l'incidenza della colite ischemica un'ottima gestione clinica delle malattie cardiovascolari, polmonari e metaboliche e un ridotto consumo di farmaci ed ormoni femminili che costituiscono dei fattori di rischio dell'ischemia del colon.



Pallore della mucosa colica



Disepitelizzazione della mucosa colica con aree di pallore



Sanguinamento della tonaca mucosa del colon

NOSTRA ESPERIENZA

Presso l'Unità Operativa di Chirurgia d'Urgenza dell'Azienda "Policlinico-Vittorio Emanuele" dell'Università di Catania nel periodo Gennaio 2002 - Dicembre 2009 sono stati diagnosticati complessivamente trentasette casi di ischemia mesenterica. È stato condotto uno studio retrospettivo su tali pazienti con analisi dei fattori di rischio, delle comorbidità, dei sintomi e dei segni clinici, degli esami di laboratorio e delle indagini strumentali al fine di potere determinare la presenza di eventuali segni premonitori di una probabile diagnosi di ischemia mesenterica secondaria ad un'insufficienza vascolare mesenterica. Dallo studio sono stati esclusi nove pazienti, tre per età inferiore ai sessant'anni e sei per altre cause di infarto intestinale (un caso di laparocèle strozzato con impegno del colon trasverso erniato all'interno, un caso di carcinoma del sigma stenosante con necrosi del cieco, tre casi di strozzamento e torsione di anse ileali da briglie aderenziali e un caso di ernia interna con impegno e strozzamento di anse ileali). Dei ventotto pazienti quindici erano di sesso maschile (53%) e tredici di sesso femminile (47%) con età media di 75 (65-92) anni. La degenza media ospedaliera è stata di 12 (1-52) giorni. Soltanto due dei ventotto pazienti erano privi di comorbidità e fattori di rischio; nei rimanenti ventisei pazienti l'ipertensione arteriosa era la comorbidità maggiormente rappresentata essendo presente in tredici pazienti (46%). Altre patologie associate erano il diabete mellito in nove pazienti (32%), la cardiopatia ischemica in sette pazienti (25%), la fibrillazione atriale cronica in sei pazienti (21%), l'insufficienza renale cronica e l'ischemia cerebrale in cinque pazienti (18%), il fumo in quattro pazienti (14%), lo scompenso cardiaco in tre pazienti (11%), l'anemia in due pazienti (7%); ulteriori patologie, raramente riscontrate, sono state un pregresso episodio di trombosi venosa profonda, l'epatite virale HCV e HBV correlata, la broncopneumopatia ostruttiva, la rettocolite ulcerosa, la dislipidemia, l'insufficienza venosa cronica e la vasculite. Soltanto quattordici dei ventotto pazienti assumevano terapia medica per il trattamento delle comorbidità: sei pazienti assumevano terapia antipertensiva, due pazienti terapia antipertensiva associata a farmaci inotropi positivi e ad antiaggreganti piastrinici, un paziente terapia antipertensiva associata ad insulina e ad antiaggreganti piastrinici, un paziente terapia antipertensiva con farmaci antiaggreganti, un paziente terapia anticoagulante orale con mesalazina, un paziente terapia antipertensiva associata a doppia antiaggregazione piastrinica (aspirina e ticlopidina), un altro ancora terapia antipertensiva associata ad antiaggreganti piastrinici, statine ed ipoglicemizzanti orali, un ultimo assumeva farmaci per l'ipertensione arteriosa associati ad ipoglicemizzanti orali, inotropi positivi e antiaritmici. Dei ventotto pazienti soltanto undici non riferivano in anamnesi pregressi interventi chirurgici, tutti gli altri erano stati sottoposti a differenti interventi chirurgici quali ernioplastica inguinale, resezione anteriore del retto per carcinoma, resezione epatica per echinococcosi, tromboarterectomia dell'arteria carotide destra, resezione intestinale per pregresso infarto, appendicectomia, colecistectomia, isterectomia, angioplastica dell'arteria iliaca interna destra, protesi d'anca, exeresi di meningioma cerebellare, exeresi di neoplasia mammaria; un paziente era stato operato quattro giorni prima di emicolectomia destra per un polipo del colon destro con displasia di alto grado. La sintomatologia d'esordio dei pazienti recatisi al Pronto Soccorso era variabile. Il sintomo maggiormente riferito è stato il dolore

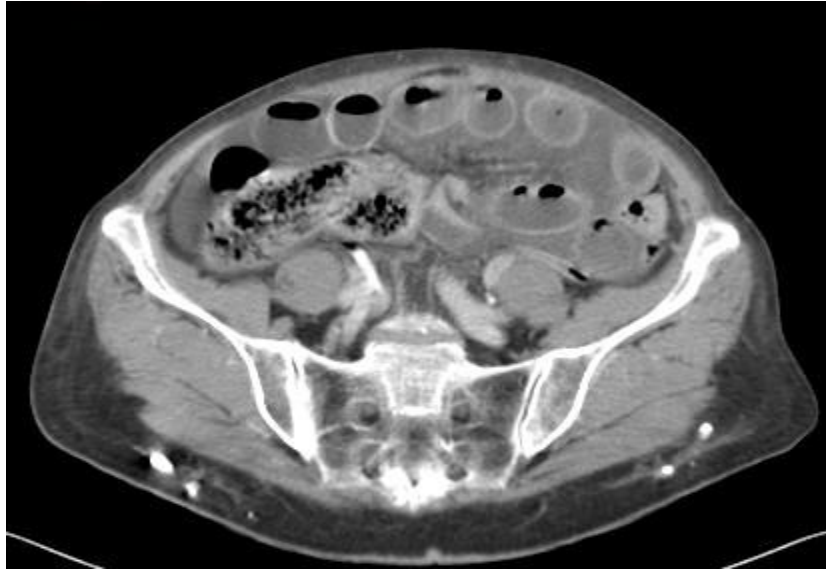
addominale diffuso o localizzato in un determinato quadrante addominale, presente in venticinque pazienti (89%); tre pazienti (11%) presentavano un quadro di addome acuto. Sintomi associati sono stati la nausea in due pazienti (7%), il vomito in sei pazienti (21%), l'alvo chiuso a feci e gas in nove pazienti (32%), la diarrea in sette pazienti (25%), l'ematochezia in cinque pazienti (18%), l'iperpiressia in due pazienti (7%) e l'ematemesi in un paziente (3.5%); sensorio obnubilato in sei pazienti (21%), un quadro di shock settico in un paziente (3.5%). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esami ematochimici e strumentali radiologici tra i quali radiografia del torace, radiografia dell' addome, TAC addome e colonscopia. Gli esami di laboratorio (purtroppo come quelli strumentali) non sono stati omogenei in tutti i pazienti. L'esame emogasanalitico, eseguito soltanto in diciassette pazienti, ha messo in evidenza, in tutti i casi (100%), la presenza di acidosi metabolica (pH compreso tra i valori di 7.18 e 7.34) con incremento dei lattati sierici. La leucocitosi neutrofila (12.500- 43.500 GB/mm³) è stata riscontrata in ventisette pazienti (96%), un incremento dei valori sierici di LDH (480-7952 U/L) in venti pazienti (71%), dell'amilasi (105-1335 U/L) in undici pazienti (40%), del CPK (408-3948 U/L) in sette pazienti (25%), del fibrinogeno (453-1187 mg/dl) in ventuno pazienti (75%), del D-dimero (707-5728) in sei pazienti (21%); il fosforo sierico è stato dosato solo in sette pazienti presentando valori elevati (5.6-7.8 mg/dl) in cinque pazienti (71%). La radiografia del torace è stata eseguita in ventisette pazienti (96%) presentando un quadro radiografico normale in nove pazienti (33%), un'incremento delle dimensioni dell'ombra cardiovascolare in quattordici pazienti (52%), la presenza di calcificazioni dell'aorta toracica in tre pazienti (11%) e la contemporanea presenza di incremento volumetrico dell'ombra cardiovascolare e di calcificazioni dell'aorta toracica in un paziente (4%). La radiografia diretta dell'addome è stata richiesta in diciannove pazienti (68%) ed è stata negativa in due pazienti (11%), nei rimanenti casi ha mostrato segni aspecifici quali la presenza di anse digiuno-ileali distese con livelli idroaerei in sei pazienti (32%), di livelli idroaerei all'interno di anse ileali (in nove pazienti, 47%) o del colon (un paziente, 5%), di distensione meteorica delle anse intestinali in un paziente (5%). L'esame TAC addome con mezzo di contrasto è stato eseguito soltanto in tredici pazienti (46%) ed ha messo in evidenza in due casi la scarsa opacizzazione dell'arteria mesenterica superiore associata ad ispessimento delle anse ileali, in un caso la trombosi associata della vena porta e della vena mesenterica superiore con ispessimento parietale delle anse ileali e versamento libero addominale, in un altro caso la trombosi della vena porta e della vena splenica, nei rimanenti casi la presenza di segni aspecifici quali anse ileali distese e a pareti ispessite con livelli idroaerei endoluminali, ispessimento delle pareti del colon, versamento libero endoaddominale e calcificazioni e/o trombi dell'aorta addominale e delle arterie iliache comuni. La colonscopia con biopsia è stata eseguita in un solo paziente, giunto al Pronto Soccorso per dolore in fossa iliaca sx ed ematochezia dalla notte precedente e con pregresso intervento di resezione anteriore del retto per carcinoma del retto superiore, ed ha mostrato (a quindici centimetri dal margine anale) la presenza di mucosa edematosa, congesta, friabile e sollevabile in pliche non appianabili con l'insufflazione di gas; l'esame istologico ha confermato la diagnosi di colite ischemica. Dei ventotto pazienti soltanto ventiquattro sono stati sottoposti ad intervento chirurgico: un paziente affetto da colite ischemica è stato trattato con terapia medica, due pazienti hanno rifiutato l'intervento chirurgico ed un paziente

è morto per insufficienza cardiorespiratoria in sala operatoria prima di essere operato. Sono state eseguite cinque laparotomie esplorative con riscontro di infarto intestinale massivo dalla seconda ansa digiunale al colon destro, dodici interventi di resezione parziale dell'ileo (con anastomosi ileo-ileale latero-laterale manuale in sei casi, latero-laterale meccanica in tre casi, termino-terminale manuale in un caso, termino-terminale meccanica in un caso e ileo-cecale termino-laterale meccanica in un caso), tre resezioni intestinali massive dell'ileo e del colon destro con anastomosi digiuno-colica meccanica latero-laterale in due casi (un'anastomosi complicata da deiscenza con successivo riconfezionamento manuale della medesima) e meccanica latero-terminale in un altro caso, una resezione di sigma con allestimento di colostomia, un'emicolectomia destra con anastomosi ileo-colica latero-laterale meccanica in un caso, una resezione dell'ileo distale e del colon trasverso anastomizzati in un paziente operato quattro giorni prima di emicolectomia destra ed un duplice intervento in un paziente con dapprima una resezione del colon discendente con allestimento di colostomia sul colon trasverso e successiva emicolectomia destra con exeresi del ceco, del sigma, del retto intraperitoneale e confezionamento di ileostomia definitiva per l'insorgenza di ischemia colica diffusa. Nel corso di ciascun singolo intervento chirurgico è stata riscontrata la presenza di infarto intestinale. La necrosi intestinale era localizzata in dodici pazienti a livello dell'ileo (necrosi segmentaria), in sette pazienti si estendeva dalla seconda ansa digiunale al colon destro, in un caso al sigma, in un altro caso si estendeva a tutto il colon e in due casi interessava l'ileo distale ed il colon destro o trasverso (nel paziente precedentemente sottoposto ad emicolectomia destra). Tutti gli interventi chirurgici sono stati eseguiti mediante laparotomia, in nessun paziente è stato attuato un intervento di rivascularizzazione chirurgica dei vasi mesenterici. La durata media dell'intervento chirurgico è stata di 210 (180-270) minuti. Non è stato eseguito alcun intervento di "second look" laparotomico o laparoscopico. Nel post-operatorio undici pazienti (40%) hanno avuto necessità di un trasferimento in un reparto di terapia intensiva in seguito a comparsa di insufficienza cardiorespiratoria (sette pazienti), stato settico (tre pazienti) o per monitoraggio dei parametri vitali (un paziente); in quattro pazienti è stata intrapresa la nutrizione parenterale totale nel post-operatorio. Altre complicanze postoperatorie sono state l'anemizzazione in nove pazienti con necessità di emotrasfusione, la comparsa di edema polmonare in due pazienti, di fibrillazione atriale parossistica in un paziente, di shock settico in due pazienti. Complicanze di tipo chirurgico sono state un caso di deiscenza dell'anastomosi digiuno-colica dopo due settimane in un paziente operato di infarto intestinale massivo, un caso di ascesso peristomale dopo un mese in paziente sottoposto a resezione delle ultime anse ileali con confezionamento di ileostomia, un caso di eviscerazione in decima giornata post-operatoria e un caso di necrosi del cieco, del sigma e del retto intraperitoneale in un paziente sottoposto due settimane prima a resezione del colon trasverso distale e del discendente con successiva emicolectomia destra con exeresi del sigma, del retto intraperitoneale ed allestimento di ileostomia definitiva. Dei ventotto pazienti, diciassette (60%) sono deceduti nel post-operatorio per insufficienza cardiorespiratoria, uno (4%) è deceduto in sala operatoria per la medesima condizione clinica prima di essere sottoposto ad intervento chirurgico e dieci (36%) sono stati dimessi. L'esame istologico del pezzo operatorio è stato possibile solo in venti pazienti, escludendo i cinque pazienti sottoposti a laparotomia esplorativa

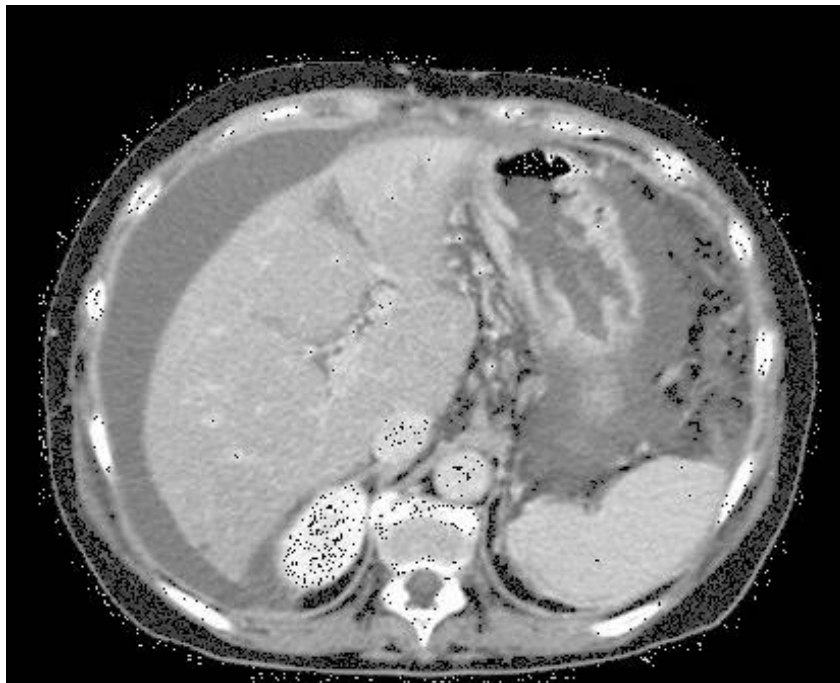
con successiva sutura parietale addominale, i due pazienti che hanno rifiutato l'intervento chirurgico e il paziente deceduto prima dell'intervento chirurgico esplorativo. L'anatomia patologica ha confermato la presenza di infarto intestinale trasmurale segmentario dell'ileo in dodici pazienti (60%), di infarto trasmurale massivo dell'ileo distale e del colon in due casi (10%), di necrosi parziale (tonaca mucosa e sottomucosa) dell'ileo in un caso (5%), di necrosi della mucosa ileale in tre casi (15%) e di necrosi della mucosa colica in due casi (10%).

CONCLUSIONI

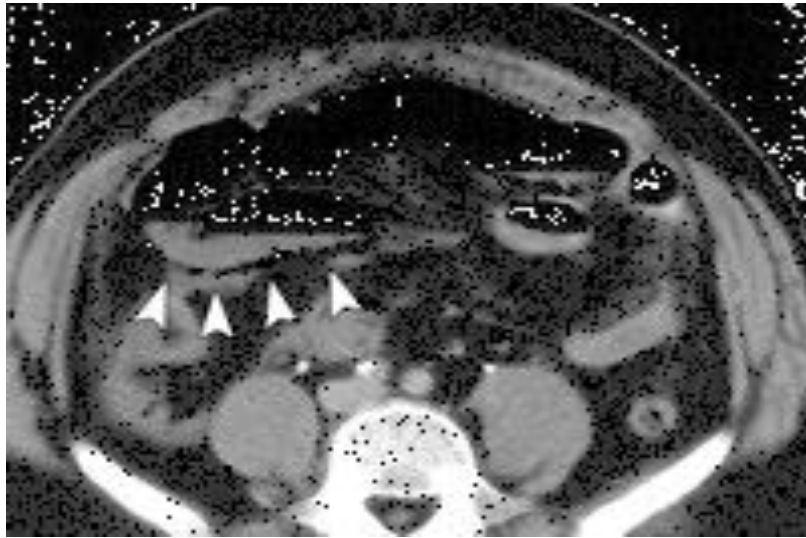
Lo studio retrospettivo condotto conferma la relativa rara frequenza, l'elevata mortalità e la difficoltà diagnostica dell'ischemia mesenterica nelle sue differenti forme cliniche. Attualmente non esistono esami di laboratorio né esami diagnostici strumentali che consentano di porre con certezza diagnosi di ischemia mesenterica in fase iniziale. Data la sintomatologia variegata ed aspecifica è necessario un elevato indice di sospetto da parte del clinico per giungere quanto prima possibile ad una rapida e corretta diagnosi. La prognosi di tale condizione patologica dipende dalla causa sottostante, dall'estensione del processo ischemico/necrotico, dall'intervallo di tempo tra la comparsa dei sintomi e la corretta diagnosi; essa è influenzata positivamente dalla rapidità della diagnosi e da un appropriato trattamento medico-chirurgico. Lo studio retrospettivo ha dimostrato che in tutti i pazienti la diagnosi è stata tardiva con insorgenza di necrosi intestinale parziale o a tutto spessore al momento dell'intervento chirurgico. Al fine di ridurre l'incidenza di ischemia mesenterica si rende necessaria nei pazienti a rischio una corretta terapia medica (ad esempio l'uso di anticoagulanti orali nei pazienti fibrillanti cronici) e uno screening diagnostico mediante ecocolordoppler per l'individuazione di eventuali stenosi critiche dei vasi splanchnici.



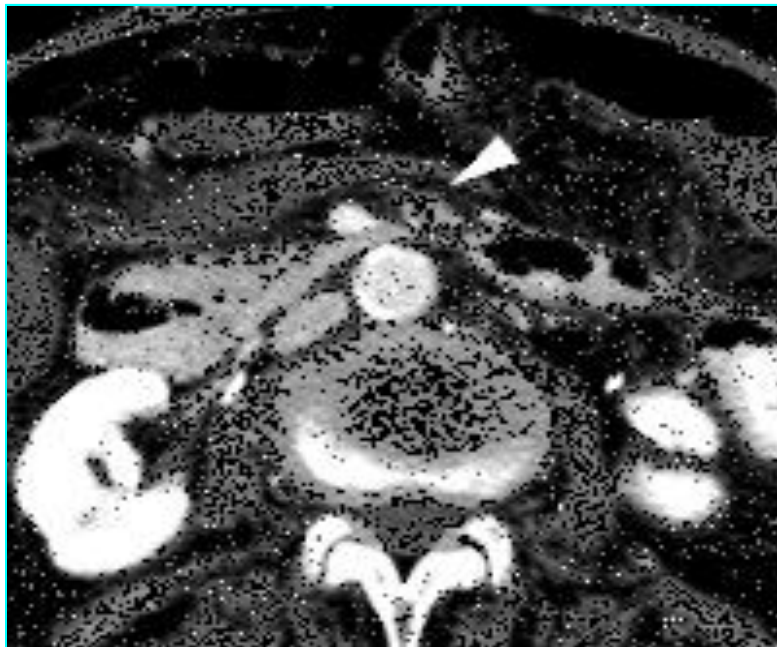
Ispessimento parietale delle anse intestinali con livelli idro-aerei



Versamento liquido periepatico



Pneumatosi intestinale

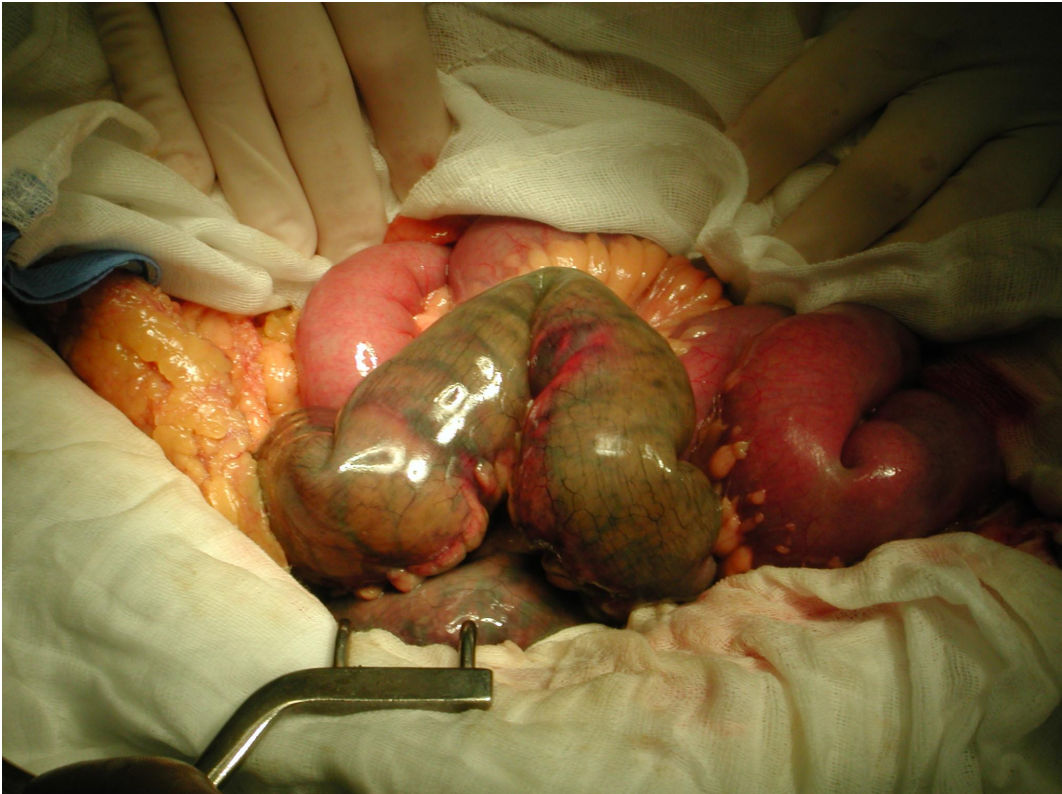


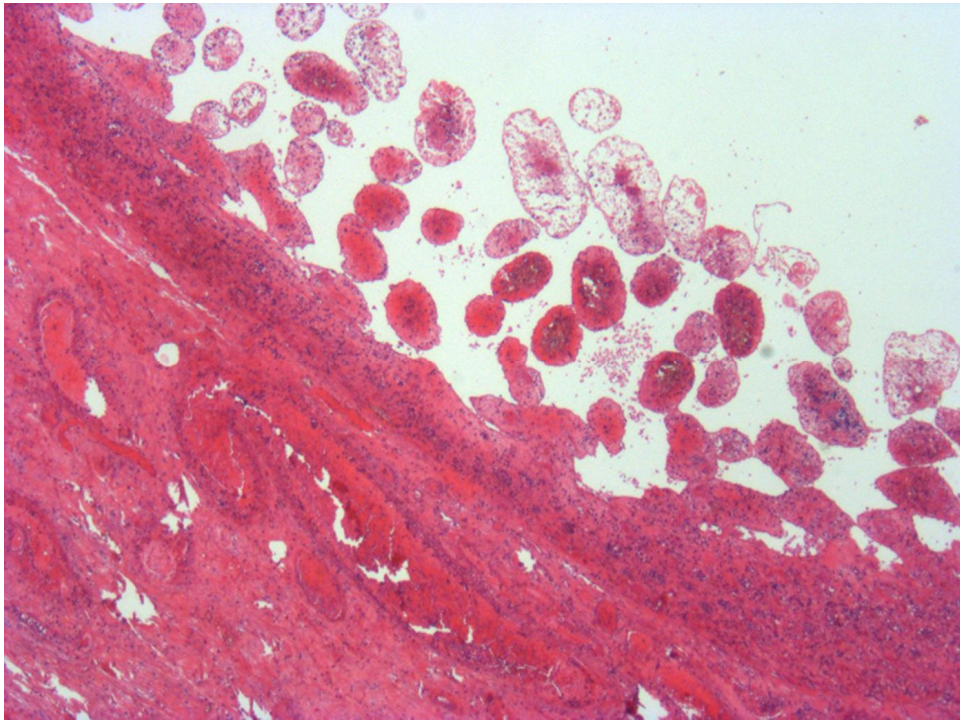
Trombosi arteria mesenterica superiore



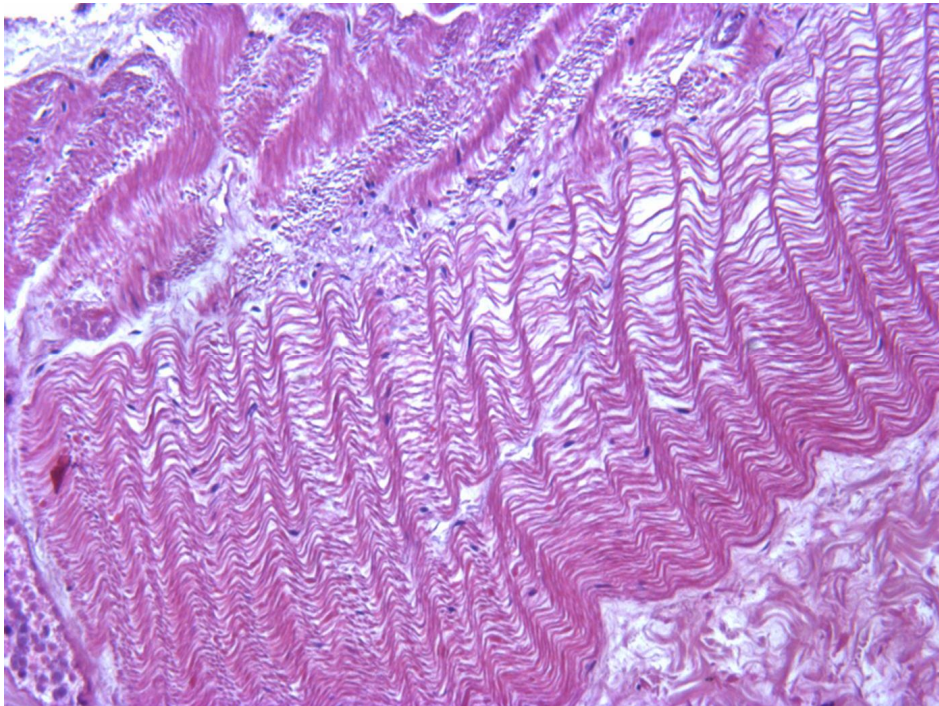
Stenosi arteria mesenterica superiore







Infarto emorragico intestinale



Fase pre-ischemica della tonaca muscolare della parete intestinale

BIBLIOGRAFIA

- 1) AGA “Technical review on intestinal ischemia”. *Gastroenterology* 2000;118:954-968.
- 2) Yasuhara H: “Acute Mesenteric Ischemia: The Challenge of Gastroenterology”. *Surg Today* 2005;35:185-195.
- 3) Wyers MC: “Acute Mesenteric Ischemia: Diagnostic Approach and Surgical Treatment”. *Semin Vasc Surg* 2010;23:9-20.
- 4) Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM: “Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology”. *Br J Surg* 2004;91:17-27.
- 5) Acosta S, Ogren M, Sternby NH, et al: “Incidence of acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery-A population-based study”. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:145-150.
- 6) Cokkins AJ: “Mesenteric Vascular Occlusion”. Balliere, Tindall and Cox: London, 1926.
- 7) Oldenburg WA, Lau L, Rodenberg T, Edmonds HJ, et al: “Acute Mesenteric Ischemia: a clinical review”. *Arch Intern Med* 2004;164:1054-1062.
- 8) Mamode N, Pickford I, Leiberman P: “Failure to improve outcome in acute mesenteric ischaemia: seven year review”. *Eur J Surg* 1999;165:203-208.
- 9) Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ, Hallett JW, et al: “Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival”. *J Vasc Surg* 2002;35:445-452.
- 10) Granger DN, Richardson PD, Kvietys PR, Mortillaro NA: “Intestinal blood flow”. *Gastroenterology* 1980;78:837-863.
- 11) Block T, Nilsson TK, Bjorck M, Acosta S: “Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia”. *The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2008;68(3):242-248.
- 12) Chiu YH, Huang MK, et al: “D-Dimer in patients with suspected acute mesenteric ischemia”. *Am Journal of Emergency Medicine* 2009;27:975-979.
- 13) Evennet NJ, Petrov MS, et al: “Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia”. *World J Surg* 2009;33:1374-1383.
- 14) Kolkman J, Bargeman M, et al: “Diagnosis and management of splanchnic ischemia”. *World J Gastroenterol* 2008;14(48):7309-7320.
- 15) Bowersox JC, Zwolak RM, Walsh DB, Schneider JR, et al: “Duplex ultrasonography in the diagnosis of celiac and mesenteric artery occlusive disease”. *J Vasc Surg* 1991;14:780-786.

- 16) Bjorck M, Acosta S, Lindberg F, Troeng T, Bergqvist D: "Revascularization of the superior mesenteric artery after acute thromboembolic occlusion". *Br J Surg* 2002;89:923-927.
- 17) Furukawa A, Kanasaki S, Kono N, Wakamiya M et al: "CT diagnosis of acute mesenteric ischemia from various causes". *AJR* 2009;192:408-416.
- 18) Meaney JF, Prince MR, Nostrant TT, et al: "Gadolinium-Enhanced MR angiography of visceral arteries in patients with suspected chronic mesenteric ischemia". *J Magn Reson Imaging* 1997;7:171-176.
- 19) Paral J, Ferko A, Plodr M, et al: "Laparoscopic diagnostic of acute bowel ischemia using ultraviolet light and fluorescein dye: an experimental study". *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007;17:291-295.
- 20) Modrall JG, Sadjadi J, Joiner DR, et al: "Comparison of superficial femoral vein and saphenous vein as conduits for mesenteric arterial bypass". *J Vasc Surg* 2003;37:362-366.
- 21) Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, et al: "Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s". *J Vasc Surg* 1994;20:688-697.
- 22) Yanar H, Taviloglu K, Ertekin C, et al: "Planned second-look laparoscopy in the laparoscopy in the management of acute mesenteric ischemia". *World J Gastroenterol* 2007;13(24):3350-3353.
- 23) MacSweeney ST, Postlethwaite JC: "Second-look laparoscopy in the management of acute mesenteric ischaemia". *Br J Surg* 1994;81:90.
- 24) Meng X, Liu L, Jang H, et al: "Indications and procedures for second-look surgery in acute mesenteric ischemia". *Surgery Today* 2010;40:700-705.
- 25) Haggmuller JW: "Acute mesenteric vascular occlusion: pathophysiology, clinical stages, diagnosis". *Langenbeckes Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* 1990:291-296.
- 26) Hau T, Ohmann C, et al: "Planned relaparotomy vs relaparotomy on demand in the treatment of intra-abdominal infections. The peritonitis study group of the surgical infection Society Europe". *Arch Surg* 1995;130:1193-1196.
- 27) Huang HH, Chang YC, et al: "Clinical factors and outcomes in patients with acute mesenteric ischemia in the emergency department". *J Chin Med Assoc* 2005;68(7):299-306.
- 28) Debus ES, Luther B, Daum H, et al: "Chronic intestinal ischemia". *Chirurg* 2009;80:473-484.
- 29) Korotinski S, Katz A, Malnick S: "Chronic ischaemic bowel disease in the aged go with the flow". *Age and Ageing* 2005; 34: 10-16.

- 30) Chandra A, Quinones-Baldrich WJ: "Chronic mesenteric ischaemia: how to select patients for invasive treatment". *Semin Vasc Surg* 2010;23:21-28.
- 31) Fargeaudou Y, Dray X, et al: "Ischemie mesenterique chronique: traitement endovasculaire". *J Radiol* 2008;89:68-70.
- 32) van Bockel JH, Geelkerken RH, Wasser MN: "Chronic splanchnic ischaemia". *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2001;15(1):99-119.
- 33) Sreenarasimhaiah J: "Chronic mesenteric ischemia". *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2005;19(2):283-295.
- 34) Lutgens L, Lambin P: "Biomarkers for radiation-induced small bowel epithelial damage: an emerging role for plasma citrulline". *World J Gastroenterol* 2007;13(22):3033-3042.
- 35) van Noord D, Mensink P, de Knecht RJ, et al: "Serum markers and intestinal mucosal injury in chronic gastrointestinal ischemia". *Dig Dis Sci* 2010.
- 36) Kougiyas P, El Sayed HF, et al: "Management of chronic mesenteric ischemia. The role of endovascular therapy". *J Endovasc Ther* 2007;14:395-405.
- 37) Atkins MD, Kwolek CJ, et al: "Surgical revascularization versus endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia: a comparative experience". *J Vasc Surg* 2007;45:1162-1171.
- 38) Soga J, Yokoi H, et al: "Endovascular treatment of chronic mesenteric ischemia". *Circ J* 2008;72:1198-1200.
- 39) Theodoropoulou A, Koutroubakis IE: "Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment". *World J Gastroenterol* 2008;14(48):7302-7308.
- 40) Shaw RS, Green TH: "Massive mesenteric infarction following inferior mesenteric-artery ligation in resection of the colon for carcinoma". *N Engl J Med* 1953;248:890-891.
- 41) Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC: "Ischemic colitis". *Gut* 1966;7:1-15.
- 42) Chang L, Khaler KH, Sarawate C, Quimbo R, Kralstein J: "Assessment of potential risk factors associated with ischaemic colitis". *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:3-42.
- 43) Brandt LJ, Boley SJ: "Colonic Ischemia". *Surg Clin North Am* 1992;72:203-229.
- 44) Binns JC, Isaacson P: "Age-related changes in the colonic blood supply: their relevance to ischaemic colitis". *Gut* 1978;19:384-390.
- 45) Sotiariadis J, Brandt LJ, Behin DS, Southern WN: "Ischemic colitis has a worse prognosis when isolated to the right side of the colon". *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2247-2252.

- 46) Nadar S, Blann AD, Lip GY: "Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension". *Curr Pharm Des* 2004;10:3591-3605.
- 47) Gonzales-Gay MA, Gonzales-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR et al.: "Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis". *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:67-70.
- 48) Longstreth GF, Yao JF: "Diseases and drugs that increase risk of acute large bowel ischemia". *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8:49-54.
- 49) Midian-Singh R, Polen A, Durishin C, Crock RD, Whittier FC, Fahmy N: "Ischemic colitis revisited: a prospective study identifying hypercoagulability as a risk factor". *South Med J* 2004;97:120-123.
- 50) Koutroubakis IE, Theodoropoulou A, Sfiridaki A, Kouroumalis EA: "Role of acquired and hereditary thrombotic risk factors in colon ischemia of ambulatory patients". *Gastroenterology* 2001;121:561-565.
- 51) Green BT, Tendler DA: "Ischemic colitis: a clinical review". *South Med J* 2005;98:217-222.
- 52) Walker AM, Bohn RL, Cali C, et al: "Risk factors for colon ischemia". *Am J Gastroenterol* 2004;99:1333-1337.
- 53) Anon R, Bosca MM, Sanchiz V, et al: "Factors predicting poor prognosis in ischemic colitis". *World J Gastroenterol* 2006;12:4875-4878.
- 54) Gandhi SK, Hanson MM, Vernava AM, Kaminski DL, Longo WE: "Ischemic colitis". *Dis Colon Rectum* 1996;39:88-100.
- 55) Zervoudis S, Grammatopoulos T, Iatrakis G, et al: "Ischemic colitis in postmenopausal women taking hormone replacement therapy". *Gynecol Endocrinol* 2008;24(5):257-260.
- 56) Sun MY, Maykel JA: "Ischemic colitis". *Clin Colon Rectal Surg* 2007;20:5-12.
- 57) Murray MJ, Gonze MD, Nowak LR, Cobb CF: "Serum D-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia". *Am J Surg* 1994;167:575-578.
- 58) Poeze M, Froom AHM, Greve JWM, Ramsay G: "D-lactate as an early marker of intestinal ischemia after ruptured abdominal aortic aneurysm repair". *Br J Surg* 1998;85:1221-1224.
- 59) Brandt LJ, Boley SJ, Sammartano RJ: "Carbon dioxide and room air insufflations of the colon: effects on colonic blood flow and intraluminal pressure in the dog". *Gastrointest Endosc* 1986;32:324-329.
- 60) Greenwald DA, Brandt LJ: "Colonic ischemia". *J Clin Gastroenterol* 1998;27:122-128.

- 61) Plonka AJ, Schentag JJ, Messinger S, et al: "Effects of enteral and intravenous antimicrobial treatment on survival following intestinal ischemia in rats". J Surg Res 1989;46:216-220.
- 62) Longo WE, Ballantyne GH, Gusberg RJ: "Ischemic colitis: patterns and prognosis". Dis Colon Rectum 1992;35:726-730.
- 63) Macdonald PH: "Ischaemic colitis". Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002;16:51-61.
- 64) Medina C, Vilaseca J, Videla S, Fabra R et al: "Outcome of patients with ischemic colitis: review of fifty-three cases". Dis Colon Rectum 2004;47:180-184.
- 65) Anon R, Bosca MM, Sanchiz V, Tosca J, et al: "Factors predicting poor prognosis in ischemic colitis". World J Gastroenterol 2006;12:4875-4878.
- 66) Longstreth GF, Yao JF: "Epidemiology, clinical features, high risk factors and outcome of acute large bowel ischemia". Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009;7:1075-1080.