

## Enterorragia massiva da diverticolosi sigmoidea in corso di terapia antiaggregante. Caso clinico

E. SPAZIANI, F. STAGNITTI, M. IOZZINO, E. NOTARIANNI, R. CIANNI, S. TOCCACELI, E.G. CASCIARO, P. GAMMARDELLA, A. DI FILIPPO, V. POLICICCHIO, A. MARTELLUCCI, A. STAGNITTI, A. BUDAK, E. DI PUCCHIO, B. CALÌ, F. DE ANGELIS, S. CORELLI

**RIASSUNTO:** Enterorragia massiva da diverticolosi sigmoidea in corso di terapia antiaggregante. Caso clinico.

E. SPAZIANI, F. STAGNITTI, M. IOZZINO, E. NOTARIANNI, R. CIANNI, S. TOCCACELI, E.G. CASCIARO, P. GAMMARDELLA, A. DI FILIPPO, V. POLICICCHIO, A. MARTELLUCCI, A. STAGNITTI, A. BUDAK, E. DI PUCCHIO, B. CALÌ, F. DE ANGELIS, S. CORELLI

*Di frequente riscontro nei Paesi Occidentali, la malattia diverticolare nel 5% dei casi può essere causa di grave sanguinamento, instabilità emodinamica e rischio di vita per il paziente.*

*Gli Autori riportano il caso di una paziente di 74 anni giunta alla loro osservazione con segni e sintomi da grave enterorragia. La paziente era in trattamento antiaggregante con acido acetilsalicilico clopidogrel per la prevenzione della restenosi dopo posizionamento di stent coronarici automedicati per sindrome coronarica acuta. Assumeva contemporaneamente rosuvastatina per il controllo della ipercolesterolemia primaria.*

*La gravità del sanguinamento ha richiesto la stabilizzazione emodinamica mediante infusione di colloidi e sangue intero. Le emorragie iterative, in numero di sette, hanno consigliato l'esecuzione di un'arteriografia selettiva che ha dimostrato un sanguinamento nel territorio di distribuzione delle arterie sigmoidee e dell'arteria rettale superiore. Nel corso della metodica interventistica si è proceduto ad embolizzazione del tronco comune dell'arteria mesenterica inferiore con spirale metallica tipo BALT, seguita da arresto dell'emorragia.*

*La rettosigmoidocolonscopia eseguita a distanza di 15 giorni dalla procedura embolizzante ha dimostrato la presenza di malattia diverticolare del sigma.*

*Sicuramente la terapia con acido acetilsalicilico e clopidogrel ha contribuito in maniera determinante alla gravità dell'episodio emorragico che ha messo a rischio di vita la paziente. Alla luce di recenti evidenze sperimentali e cliniche è inoltre ipotizzabile un ruolo delle statine nel favorire il sanguinamento mediante un effetto ipoaggregante piastrinico.*

**SUMMARY:** Massive lower gastrointestinal bleeding due to diverticular disease during antiplatelet therapy. Case report.

E. SPAZIANI, F. STAGNITTI, M. IOZZINO, E. NOTARIANNI, R. CIANNI, S. TOCCACELI, E.G. CASCIARO, P. GAMMARDELLA, A. DI FILIPPO, V. POLICICCHIO, A. MARTELLUCCI, A. STAGNITTI, A. BUDAK, E. DI PUCCHIO, B. CALÌ, F. DE ANGELIS, S. CORELLI

*The diverticular disease is very frequent in the western countries; in 5% of the cases it is the cause of serious bleeding, haemodynamic instability and death risk for the patient.*

*The authors report a case of 74 years old patient with severe lower gastrointestinal bleeding. She was under antiplatelet treatment with acetylsalicylic acid (100 mg/day) and clopidogrel (75 mg/day) for preventing the restenosis of medicated stents positioned to treat an acute coronary syndrome. At the same time the patient was under treatment for primary hypercholesterolemia with rosuvastatin (20 mg/day).*

*The severe haemorrhage demanded the haemodynamic stabilization, realized by colloid infusion and blood transfusions. The bleeding continued; the selective arteriography showed its origin from the areas of the sigmoid and superior hemorrhoidal arteries. During the procedure, the embolization of the inferior mesenteric artery using spiral type BALT was performed, with consequent bleeding interruption.*

*Fifteen days after the embolization, a rectosigmoidoscopy showed a sigmoid diverticular disease.*

*The treatment with acetylsalicylic acid and clopidogrel has surely contributed to the severity of the hemorrhage. Recent experimental and clinical evidences suggest a possible antiplatelet effect of the statins.*

**KEY WORDS:** Enterorragia - Antiaggregante - Embolizzazione. Proctorrhagia - Antiplatelet - Embolization.

## Introduzione

Nell'85-90% dei casi l'emissione di sangue rosso vivo dall'ano è causata da emorragie del tratto digestivo inferiore distalmente alla flessura duodeno-digiunale; nel restante 10-15% può far seguito ad un sanguini-

namento del tratto gastrointestinale superiore con fonte prossimale rispetto al Treitz. Ciò è più frequente quando le perdite ematiche superano i 100 ml con tempo di transito intestinale accelerato (1).

Quadri di enterorragia cronica sono spesso associati nelle donne a endometriosi intestinale (1).

La vascolarizzazione arteriosa splanchnica è sostenuta da rami del tronco celiaco, dell'arteria mesenterica superiore e della mesenterica inferiore. Queste strutture sono fra loro connesse da una complessa rete di circoli collaterali anastomotici (2). Tali arcate e circoli collaterali rivestono un ruolo clinico rilevante; permettono infatti il mantenimento della normale perfusione viscerale in caso di ostruzione dei tronchi arteriosi principali.

L'efficienza di tali circoli dipende dalla velocità di insorgenza delle lesioni vascolari; in caso di lesioni ad evoluzione lenta, essi hanno il tempo di svilupparsi assicurando una buona perfusione a valle. In caso di ostruzione acuta il mancato sviluppo del circolo vicariante può essere causa di necrosi ischemica del segmento intestinale interessato (2, 3).

Nell'ambito dei complessi anastomotici costituiti dalle arcate di Drummond e di Riolo, si identificano punti critici di vascolarizzazione che possono impedire, in alcune circostanze, il «salvataggio» delle anse e che tradizionalmente sono il punto di Griffith, il punto di Sudeck e il punto di Reiner (2-5).

Generalmente nei pazienti con sanguinamento abbondante è presente anche urgenza a defecare.

È importante definire nell'anamnesi le caratteristiche del sanguinamento (durata, primo episodio, recidiva) e l'eventuale assunzione di farmaci ad effetto antiaggregante piastrinico e anticoagulante (1, 6).

In caso di sanguinamento massivo l'arteriografia rappresenta il gold standard diagnostico e terapeutico. Questa metodica permette infatti di visualizzare i diversi distretti vascolari consentendo contemporaneamente l'esecuzione di varie procedure interventistiche (7).

## Caso clinico

I.B., femmina di 74 anni, viene ricoverata per "rettorragia" presso la U.O.C. di Chirurgia Universitaria Ospedale "A. Fiorini" di Terracina (LT). La paziente, vigile e collaborante, riferisce all'anamnesi sette scariche di sangue rosso vivo misto a feci nella giornata stessa del ricovero, nausea e dolore addominale prevalente nei quadranti addominali inferiori.

Nel maggio 2006 infarto del miocardio per cui veniva sottoposta a rivascularizzazione percutanea con posizionamento di due stent intracoronarici medicati. Da circa otto mesi in trattamento con acido acetilsalicilico 100 mg al giorno, clopidogrel 75 mg al giorno e rosuvastatina 20 mg al giorno.

La severità del sanguinamento determinava instabilità emodinamica, evidente pallore cutaneo, ipotensione arteriosa (PA 90/60

mmHg), tachicardia (FC 110 bpm), oliguria e polipnea.

All'esame obiettivo si evocava dolorabilità alla palpazione in ipogastrio e in fossa iliaca sinistra. Reperto auscultatorio di peristalsi accentuata. L'esplorazione rettale dimostrava la presenza in ampolla di sangue rosso vivo frammisto a feci.

Si provvede alla immediata sospensione della terapia antiaggregante e ipolipemizzante. Al ricovero reperto di modesta anemia (GR  $3,92 \times 10^6/U$ , Hb 11,2 g/dl) che si aggravava nel corso dei controlli successivi (GR  $3,01 \times 10^6/U$ , Hb 8,5 g/dl) imponendo la trasfusione di due unità di sangue intero.

All'emogasanalisi con prelievo radiale reperto di ipossia arteriosa (pO<sub>2</sub> 68 mmHg) e normocapnia (pCO<sub>2</sub> 31,7 mmHg) per cui si procedeva ad ossigenoterapia in maschera.

Le recidive emorragiche, causa di progressiva compromissione dei parametri vitali e di laboratorio, in paziente con pregressa malattia coronarica multivasale, consigliavano l'esecuzione in regime d'urgenza di una angiografia per identificare la fonte del sanguinamento. La paziente, assistita dal medico rianimatore, viene trasferita presso il servizio di radiologia interventistica.

Mediante accesso transfemorale destro si eseguiva arteriografia selettiva della mesenterica superiore e della mesenterica inferiore. Si visualizzava ectasia sacciforme dell'aorta addominale a monte e a valle dell'origine della mesenterica inferiore, spandimento di mezzo di contrasto (mdc) in corrispondenza dell'area delle arterie sigmoidea e rettale superiore (Fig. 1). Si procedeva ad embolizzazione della mesenterica inferiore con spirale metallica tipo BALT 6x120, seguita da arresto pressoché immediato del sanguinamento (Fig. 2).

Nei giorni successivi si registrava un miglioramento delle condizioni generali con rapida normalizzazione dei parametri vitali ed ematochimici.

A distanza di 15 giorni dalla procedura embolizzante, la paziente era sottoposta, in modesta sedazione, rettosigmoidocolonscopia che evidenziava la presenza di multiple estroflessioni diverticolari frequenti nel sigma. In particolare, si identificava un diverticolo di circa 2 cm con segni di recente flogosi acuta probabile sede del pregresso sanguinamento.

La paziente veniva dimessa in ventesima giornata dall'episodio emorragico con indicazioni dietetiche e terapeutiche specifiche per malattia diverticolare complicata.



**Fig. 1** - Cateterismo supraselettivo dell'arteria mesenterica inferiore con accesso transfemorale destro; il cateterismo è stato possibile solo con catetere angiografico tipo SIM 1 4 Fr anziché 5 Fr. Spandimento di mezzo di contrasto per emorragia attiva nel territorio di distribuzione delle arterie sigmoidea e rettale superiore.

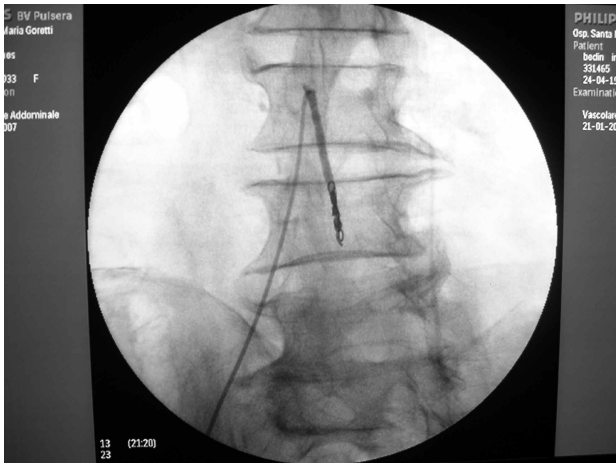


Fig. 2 - Embolizzazione dell'arteria mesenterica inferiore con spirale BALT 6x120 rilasciata prima della confluenza dell'arcata di Riolo. Alla iniezione di mezzo di contrasto (mdc) si dimostra la occlusione del vaso con mancata opacizzazione dello stesso a valle della spirale. L'immediato arresto del sanguinamento è inoltre dimostrato dal ristagno di mdc nell'arteria mesenterica inferiore a monte della spirale.

## Discussione

La frequenza della malattia diverticolare è assai elevata in particolare nel mondo occidentale con un picco di incidenza che può raggiungere quasi il 50% dopo la sesta decade di vita. Il cambiamento delle abitudini alimentari, con un passaggio da una dieta ricca ad una povera di scorie, verificatosi in Occidente nell'ultimo secolo sembra il fattore eziologico più importante (7).

La patologia si manifesta con un ampio spettro di sintomi e di livelli di gravità. Circa l'80-85% dei portatori di diverticoli è asintomatico. Del restante campione, il 75% presenterà una malattia diverticolare sintomatica; nel restante 25% la patologia si manifesterà direttamente con la comparsa di una complicanza. La mortalità specifica è inferiore a 1 per 10.000 casi (8, 9).

Solitamente il decorso della malattia è caratterizzato da ricorrenti episodi di dolore crampiforme o persistente, di intensità variabile, in fossa iliaca sinistra, talvolta esteso ai quadranti inferiori dell'addome, della durata di alcuni giorni. Di solito peggiora coi pasti e migliora con l'evacuazione e l'emissione di gas. Quasi due terzi dei pazienti presentano alterazioni dell'alvo, più spesso stipsi che non diarrea, occasionalmente alterate.

Può esservi anche anemia sideropenica cronica, non necessariamente associata ai sintomi addominali (8, 9).

Un sanguinamento dall'ano di entità variabile può verificarsi nel 10-30% dei pazienti con diverticolosi. Nel 5% circa dei casi esso è grave e rappresenta la causa più frequente di emorragia bassa a rischio di vita per l'anziano.

Nella maggior parte dei casi a sanguinare è un solo diverticolo, nel momento in cui la tonaca media di una arteria penetrante adiacente allo strato muscolare del colon si assottiglia fino a rompersi (8).

A maggior rischio di sanguinamento sono gli anziani con malattia diverticolare asintomatica o misconosciuta che assumano contemporaneamente farmaci antiaggreganti e/o anticoagulanti, come nel caso da noi osservato (8).

Solitamente una rettoscopia consente di individuare la causa del sanguinamento (1).

Nel caso clinico giunto alla nostra osservazione l'emorragia, ad origine da un'arteria diverticolare, è stata all'esordio così abbondante da richiedere rapidamente terapia trasfusionale prima e procedura embolizzante poi. Nella fattispecie il sanguinamento riconosceva come importante concausa il trattamento medico seguito dalla paziente. Infatti, per prevenire la restenosi dopo posizionamento, previa angioplastica, di stent coronarici medicati a seguito di sindrome coronarica acuta, la paziente assumeva una associazione di acido acetilsalicilico e clopidogrel in aggiunta alla rosuvastatina per la riduzione degli elevati livelli di colesterolo.

Come noto l'acido acetilsalicilico è un antagonista del trombossano A2 di cui inibisce la sintesi per acetilazione irreversibile della cicloossigenasi 1 (10). Il clopidogrel, antagonista purinergico, inibisce la via dell'ADP nelle piastrine riducendone l'aggregazione (10). La rosuvastatina, infine, statina di ultima generazione, inibitore della idrossimetilglutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi), sembra comportarsi anch'essa come ipoaggregante piastrinico (11) ed avrebbe effetti variabili sui livelli plasmatici di fibrinogeno che necessitano di ulteriori verifiche (12).

Sicuramente l'acido acetilsalicilico e il clopidogrel hanno contribuito in maniera determinante alla comparsa, al mantenimento e alla gravità dell'emorragia. Ma va sottolineato il ruolo, di potenziamento del rischio emorragico, delle statine che, secondo evidenze sperimentali, sarebbero in grado di ridurre la produzione di trombi piastrinici in modelli animali (13).

L'embolizzazione dell'arteria mesenterica inferiore è stata eseguita in anestesia locale con accesso dall'arteria femorale destra. L'iniezione di mdc iodato aveva infatti permesso di evidenziare uno spandimento nel territorio di distribuzione delle arterie sigmoidea e retta superiore. L'indagine arteriografica è stata fortemente ostacolata dalla estesa degenerazione aterosclerotica dell'arteria mesenterica inferiore che determinava una significativa riduzione di calibro del vaso tale da obbligare all'embolizzazione del tronco in sede prossimale (Fig. 2).

Generalmente l'occlusione acuta dell'arteria mesenterica inferiore produce necrosi ischemica dei segmenti intestinali irrorati. Nel caso da noi osservato, tale

drammatica conseguenza non si è verificata perché l'insufficienza vascolare cronica del territorio mesenterico, instauratasi nel tempo, aveva favorito lo sviluppo di efficienti circoli collaterali di compenso che hanno assicurato la vascolarizzazione del colon sinistro, del sigma e del terzo superiore del retto dopo embolizzazione del tronco principale dell'arteria mesenterica inferiore.

## Conclusioni

Come noto, la formazione dei diverticoli sembra determinata da una taenia coli corta, dalla deposizione di collagene tipo III, da un'aumentata motilità del colon e da una dieta povera di fibre (8, 9).

L'80-85% dei pazienti resta asintomatico per tutta la vita e scopre di essere affetto da malattia diverticolare durante accertamenti diagnostici eseguiti per altri motivi (8, 9). Il restante 15-20% presenterà dolori addominali aspecifici, frequenti, ricorrenti, più spesso riferiti nei quadranti addominali di sinistra (8, 9).

Il 10-30% dei pazienti affetti da malattia diverticolare sintomatica o asintomatica andrà incontro ad almeno un episodio di rettorragia (8, 9). Fattori favorevoli a questa complicanza sono rappresentati dall'età del paziente, da patologie associate e da terapie con farmaci ad azione antiaggregante piastrinica e anticoagulante.

Sulla base di recenti evidenze sperimentali e clini-

che, sembra che le terapie ipolipemizzanti con statine possano contribuire ad aumentare il rischio di sanguinamento quando associate ad antiaggreganti e anticoagulanti (11-13).

Nel caso da noi osservato, la triade farmacologica acido acetilsalicilico, clopidogrel e rosuvastatina è verosimile abbia contribuito in maniera decisiva a determinare gravità e persistenza del sanguinamento.

Nonostante la sospensione di tali farmaci e la terapia trasfusionale eseguita non è stato possibile controllare l'emorragia. Si è reso pertanto necessario il ricorso all'embolizzazione dell'arteria mesenterica inferiore.

Pertanto la comparsa di "rettorragia" in paziente anziano deve far sospettare, tra le diverse cause, l'esistenza di una malattia diverticolare non diagnosticata perché paucisintomatica o asintomatica.

Va tenuto presente il rischio di sanguinamento in tutti i pazienti in trattamento antiaggregante. Nella nostra iniziale esperienza, il rischio di base aumenta con l'associazione acido acetilsalicilico-clopidogrel e si amplifica con la contemporanea somministrazione di statine.

Riteniamo utile, pertanto, sottoporre a sorveglianza clinica e di laboratorio tutti i pazienti in trattamento antiaggregante. La raccomandazione alla sorveglianza del rischio di sanguinamento è ancor di più necessaria nei pazienti con malattia coronarica multivasale in cui si impone anche l'uso di statine. Sono necessari studi clinici controllati a conferma della nostra ipotesi.

## Bibliografia

1. Coordinamento Nazionale Docenti Universitari Malattie dell'Apparato Digerente. Manuale di gastroenterologia. Unigestro. Editrice Gastroenterologica Italiana 2004-2006; 1:111-115.
2. Kornblith PL et al. Anatomy of the splanchnic circulation. *Surg Clin North Am.* 1992 Feb;72(1):1-30.
3. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris) 43-105 – 40-492.
4. Ali Shirkhoda et al. Contrast-enhanced MR Angiography of the Mesenteric Circulation: A Pictorial Essay. *Radiographics* 1998 Jul-Aug 18(4):851-65.
5. Jordan D Rosenblum et al. The mesenteric circulation. *Surg Clin North Am.* 1997 Apr;77(2):289-306.
6. Zuccaro G. Jr. Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1202-8.
7. Cittadini G. Diagnostica per immagini e radioterapia. Quinta Edizione. ECIG 2003; 1:392-393.
8. Almy TP et al. Diverticular disease of the colon. *N Engl J Med* 1980; 302: 324.
9. Naitove A et al. Diverticular disease of the colon. In: Sleisenger M et al. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management.* WB Saunders, Londra, 1993.
10. Goodman Gilman A, Hardman G J, Limbird L E. Le basi farmacologiche della terapia. Decima edizione. McGraw-Hill. *Farmacol* 2003; 1:1455-1456.
11. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblat M, Keidar S and Aviram M. Reduced susceptibility of low density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Arteriosclerosis*, 1997 B; 128: 11-18.
12. Rosenson R S and Tangney C C. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650.
13. Lacoste L, Lam J Y T, Hung J, Letchacovski G, Solymoss C B and Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation*; 1995, 92: 3172-3177.