

Una rara complicanza della resezione intestinale in epoca perinatale: le ulcere perianastomotiche (analisi di otto casi)

A rare complication of perinatal bowel resection: perianastomotic ulceration (analysis of eight cases)

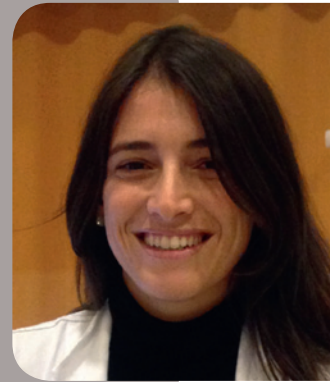
INTRODUZIONE

Le ulcere della mucosa in sede perianastomotica rappresentano una rara complicanza tardiva della chirurgia gastrointestinale, eseguita in epoca neonatale per condizioni malformative intestinali congenite o acquisite (es. volvolo, NEC)^{1,2}. Le ulcere hanno sede nella mucosa dei monconi dell'anastomosi e rappresentano una delle cause meno frequenti e note di sanguinamento gastrointestinale.

Dal 1988 sono stati descritti in letteratura 38 casi (Tab. I) ed una recente analisi retrospettiva francese ha analizzato la ricorrenza di tale complicanza nella popolazione pediatrica sottoposta a chirurgia in epoca neonatale identificando 11 casi³. Come descritto dagli autori francesi, la sintomatologia di esordio può presentarsi anche molti anni dopo l'intervento chirurgico, essere poco manifesta e non accompagnarsi a sintomi gastrointestinali di rilievo. Il sintomo di presentazione più frequentemente riscontrato è un'anemia ferrocarenziale spesso grave, secondaria al sanguinamento occulto e scarsamente responsiva alla supplementazione marziale per os e per via endovenosa⁴. La diagnosi è spesso difficile, il sanguinamento è raramente manifesto e poiché spesso il sito dell'anastomosi non è facilmente indagabile^{4,5} sono necessarie più procedure diagnostiche per riuscire a visualizzare le lesioni^{5,6}. L'eziologia di tale complicanza rimane ad oggi sconosciuta e incerta^{3,6}. La terapia medica e chirurgica impiegata nei casi descritti si è dimostrata di limitata efficacia, inoltre la patologia è gravata da un alto tasso di recidiva e ricorrenza, rappresentando una condizione particolarmente insidiosa, cronica e a potenziale rischio di vita^{3,5}.

Negli ultimi decenni si è assistito ad un avanzamento delle cure intensive neonatali con miglioramento della prognosi dei bambini affetti da gravi patolo-

Elena Chiocca¹ (foto)
Giuseppe Maggiore²
Salvatore Oliva³
Giovanni Di Nardo³
Salvatore Cucchiara³



¹ Tumori Pediatrici e Trapianto di Cellule Staminali Azienda Ospedaliero Universitaria "A. Meyer, Firenze; ² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Gastroenterologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Chiara, Pisa; ³ Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia e Epatologia Pediatrica, Azienda Policlinico Umberto I, Roma

Key words

Perianastomotic ulceration • Children • Gastrointestinal bleeding

Abstract

Perianastomotic ulcerations represent a late and frequently unrecognized complication of perinatal surgery. We retrospectively reviewed 8 cases which presented iron deficiency anaemia related to occult gastrointestinal bleeding. The diagnosis was difficult and required many investigations, but it was finally obtained through endoscopic procedures. The pathogenesis of this disorder is unclear and its natural history is characterized by high frequency relapse. The treatment is empiric, based on pharmacological therapy (antibiotics, proton pump inhibitors) and on reintervention in case of severe and intractable symptomatic disease.

Indirizzo per la corrispondenza

Elena Chiocca
viale Pieraccini 24, 50139 Firenze
E-mail: e.chiocca@meyer.it

TABELLA I.

Studi di letteratura.

Autore, data	Sesso	Patologia di base	Età anastomosi	Età inizio sintomi	Età diagnosi	
Rickham, 1977	M	N/A	N/A	N/A	N/A	
Parashar, 1988	M	Volvolo	0	N/A	4	
	M	Invaginazione	0,3	N/A	13	
	M	Atresia	0	N/A	12	
	F	NEC	0,1	N/A	11	
	M	Gastroschisi	0,3	2,3	3,4	
Couper, 1989	3M, 1F	Gastroschisi	N/A	da 4 a 12	N/A	
		Atresia	N/A		N/A	
		Gastroschisi	N/A		N/A	
		Atresia	N/A		N/A	
Hamilton, 1992	M	NEC	0,4	7	7	
	M	Gastroschisi	0	5	5	
Peterson, 1993	M	Volvolo	3	13	13,3	
	F	NEC	0,8	8	9	
Goldszidt, 1994	M	NEC	0,3	11,5	12	
Bhargava, 1995	M	NEC	N/A	14,5	16	
	M	Estrofia vescicale	N/A	13	14	
Sondheimer, 1998		NEC	0,8	13	16,5	
		NEC	1,3	13,3	16	
		NEC	N/A	12,5	13,3	
		NEC	0,3	9,5	10	
		NEC	N/A	8,8	11,8	
Arnbjornsson, 1999		NEC	0,1	4,5	6	
	M	Atresia	0,8	6	8	
	Chari, 2000	F	Atresia	0,5	11	11
		M	Onfalocele	< 2	N/A	N/A
	Weersma, 2007	M	Atresia	N/A	13	23
Charbit-Henrion, 2014	M	Gastroschisi	0,2	16,5	17	
	M	NEC	1,5	6,2	6,5	
	M	Gastroschisi e NEC	0,6	9,2	10	
	F	Gastroschisi	0	8	11	
	M	Gastroschisi	0,2	3,3	10,7	
	M	Estrofia vescicale	0,1	N/A	12	
	M	Atresia	0,1	0,8	6,3	
	F	Hirschsprung	2,1	1,7	10	
	F	Atresia	1,2	6,3	10	
	M	Atresia	0	3,8	4,5	
F	NEC	0,8	1,6	3,7		

N/A: not available.

Trattamento	Outcome
No trattamento	
Chirurgia	Asintomatico x 18 mesi postintervento
Sulfasalazina	Asintomatico
Chirurgia	Asintomatico x 18 mesi postintervento
Sulfasalazina	Trattamento iniziato recentemente
N/A	
Farmaco antiacido, chirurgia	Recidiva 4 mesi postintervento
Farmaco antiacido, chirurgia	Asintomatico 7 mesi postintervento
Farmaco antiacido	N/A
Farmaco antiacido	N/A
Chirurgia, multifarmaci, ileostomia, chiusura stomia	Non sanguinamento con ileostomia, recidiva 6 mesi dopo la chiusura
Chirurgia	Recidiva
Farmaci antiacidi, chirurgia	Asintomatico a 7 mesi postintervento
Sucralfato, colestiramina, dieta priva di lattosio	Asintomatico a 3 anni con dieta priva di lattosio
Mesalazina, chirurgia	Recidiva 7 mesi postintervento
Farmaco antiacido, chirurgia	Asintomatico a 3 mesi postintervento
Chirurgia	Asintomatico a 6 mesi postintervento
Chirurgia	Recidiva 1 mese postintervento
Colestiramina	No efficace
ATB, chirurgia	Recidiva 2 mesi postintervento
Sulfasalazina, mesalazina, chirurgia	Recidiva 3 mesi postintervento
Antinfiammatori, chirurgia	Normale colonscopia a 2 mesi postintervento
Sucralfato, mesalazina, ATB, chirurgia	Recidiva 3 mesi postintervento
Ranitidina, ATB	Recidiva dopo sospensione ranitidina
Chirurgia	Recidiva 11 mesi postintervento
Mesalazina	Non efficace
Chirurgia	Asintomatico a 12 mesi postintervento
Antibiotici, Mesalazina	Recidiva dopo 3 anni, in remissione dopo terapia
Antibiotici, Colestiramina, Mesalazina, Budesonide, Chirurgia	Remissione a 5 aa dopo intervento
Antibiotici, Chirurgia, Infliximab	Recidiva a 3 aa dopo chirurgia, remissione a 3 aa dopo terapia medica
Mesalazina, Budesonide, Probiotici, Chirurgia	Recidiva dopo 1 aa chirurgia
Antibiotici, Mesalazina, Sucralfato, Chirurgia	Recidiva dopo 1 aa chirurgia
Nessuno	N/A
Antibiotici, Mesalazina, Probiotici, Chirurgia x 2	Recidiva dopo pochi mesi da entrambi gli interventi
Nessuno	N/A
Nessuno	N/A
Antibiotici, Mesalazina, Chirurgia	Remissione a 3 aa chirurgia
Chirurgia	Remissione a 5 mesi chirurgia

gie gastrointestinali, sottoposti a chirurgia neonatale. Per tale ragione è probabile che assisteremo nei prossimi anni ad un incremento dell'incidenza di tale complicanza, con la necessità di un maggior impegno per ricono-

scerla o sospettarla, in presenza di alcuni elementi anamnestici e anche in assenza di evidente sintomatologia gastrointestinale, al fine di poter intraprendere tempestivamente il corretto iter diagnostico-terapeutico.

ESPERIENZA DI DUE CENTRI

A fronte delle scarse evidenze in letteratura, approfittiamo di questo articolo per descrivere la casistica di due centri SIGENP dove abbiamo analizza-

TABELLA II.

Caratteristiche cliniche dei pazienti.

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4	Paziente 5	Paziente 6	Paziente 7	Paziente 8
Sesso	M	M	M	F	M	M	M	F
Data di nascita	27/01/99	27/04/2003	15/03/98	08/04/98	30/07/89	12/06/96	26/09/00	29/06/05
Età gestazionale	36	34	37	40	38	35	-	39
Peso alla nascita	1,8	1,6	2,2	3,2	2,4	1,7	-	-
Patologia di base	Atresia ileale	M di Hirschsprung Volvolo	M di Hirschsprung Tetraparesi spastica	Atresia ileale	M di Hirschsprung	Atresia ileale	Volvolo fetale, perforazione e peritonite meconiale in paziente con Sindrome di Marfan	NEC
Età intervento chirurgico	Alla nascita	15 giorni	12 giorni	Alla nascita	5 giorni	Alla nascita	Alla nascita	Alla nascita
Tipo di intervento chirurgico	Resezione	Soave + resezione per Volvolo	Duhamel	Resezione	Soave	Resezione	Resezione intestinale ileo stomia intestinale ricanalizzazione ad 1 anno di vita	Resezione
Tipo di anastomosi	T-T	T-T	T-L	T-T	T-T	T-T	T-T	T-T
Età comparsa sintomi	4 anni	6 anni	2 anni	9 anni	4 anni	8 anni	13 anni	8 anni
Sintomo esordio	Anemia	Rettorragia	Rettorragia	Anemia	Rettorragia	Anemia + rettorragia	Anemia	Anemia
Anemia ferrocarenziale	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Necessità di trasfusioni	No	Sì	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Difetto di crescita	No	Sì	Sì	No	No	No	No	Sì
Riscontro sangue feci- RSO	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Dolore addominale	No	No	No	No	Sì	No	No	No

to retrospettivamente otto casi (6 seguiti presso la Sapienza di Roma - Prof. Salvatore Cucchiara, e 2 seguiti presso l'Università di Pisa - Prof. Giuseppe Maggiore) di ulcere anastomotiche che avevano eseguito, in epoca neonatale, un intervento chirurgico con resezione intestinale. Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono riassunte nella Tabella II.

Tutti i pazienti hanno avuto bisogno di numerose procedure diagnostiche per la formulazione della corretta diagnosi (5,5 procedure per paziente). Le procedure diagnostiche sono state di natura endoscopica nella maggior parte dei pazienti (63%) (colonscopia in tre casi, enteroscopia a doppio pallone in due casi), mentre in tre pazienti le ulcere sono state visualizzate tramite esame con videocapsula.

In due pazienti è stato necessario ripetere l'esame in quanto la prima indagine era risultata negativa. Le lesioni si presentavano endoscopicamente come ulcerazioni di dimensioni variabili: da puntiformi fino a estese erosioni circonfenziali in prossimità della sede dell'anastomosi, frequentemente senza evidenza di sanguinamento attivo e ricoperte da mucosa iperemica e/o fibrina (Figg. 1-3).

La maggioranza dei pazienti ha beneficiato di un trattamento farmacologico a cicli ripetuti con tre diverse classi di farmaci (colestiramina, mesalazina e metronidazolo) in associazione tra loro. Un paziente ha eseguito anche un trattamento con Infliximab, mentre un altro è stato trattato con inibitori

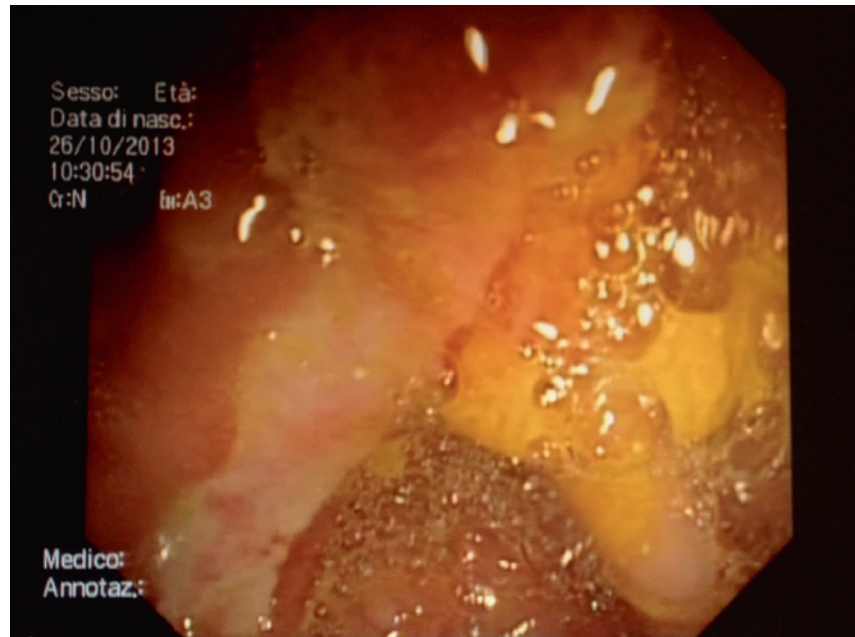


FIGURA 1.
 Ulcera anastomotica ileo-cecale (paziente 7).

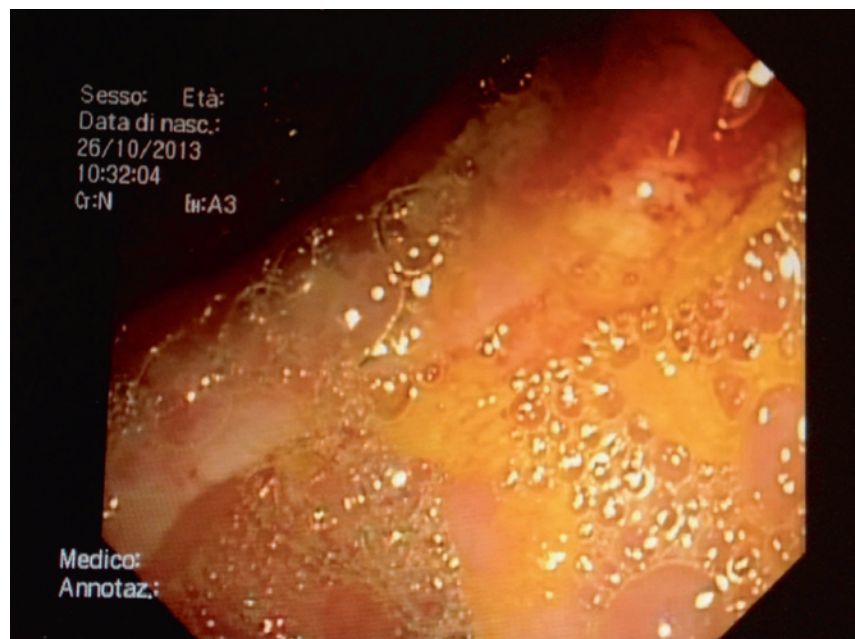


FIGURA 2.
 Ulcera anastomotica ileo-cecale (paziente 7).

di pompa protonica (esomeprazolo) e colestiramina. Due pazienti non hanno ricevuto

alcuna terapia medica: in un caso in ragione del discreto controllo della malattia con

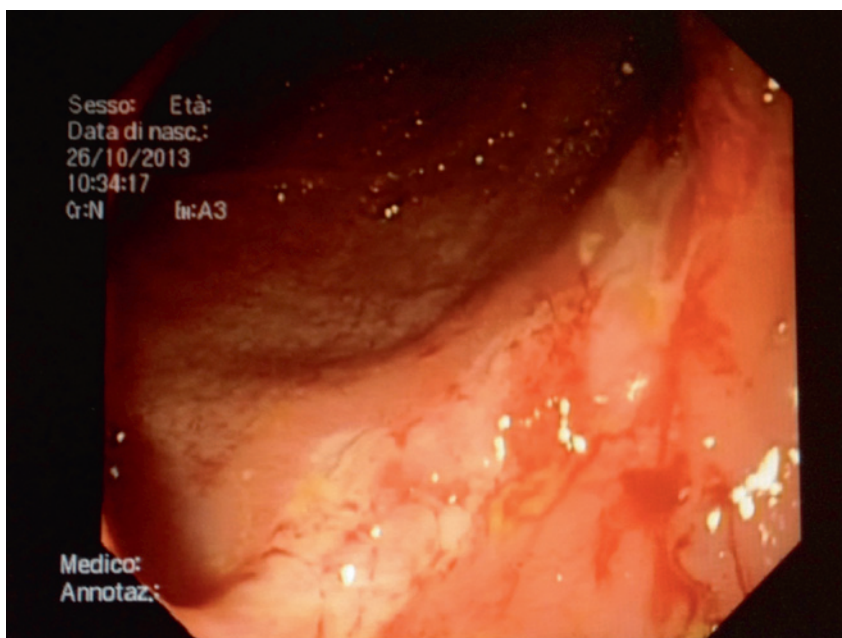


FIGURA 3.
Ulcera anastomotica ileo-cecale (paziente 7).

remissione spontanea delle lesioni, nell'altro invece a causa della gravità del quadro clinico ed endoscopico e per l'insoddisfacente controllo del sanguinamento che ha richiesto terapia chirurgica.

La metà dei pazienti è stata sottoposta a re-intervento chirurgico con resezione della lesione e riconfezionamento dell'anastomosi. In un caso è stato necessario re-intervenire ed eseguire una ileostomia a causa della persistenza della lesione con mancato controllo del sanguinamento.

Due pazienti sono stati trattati endoscopicamente con *Argon Plasma Coagulation*; in un caso si è verificata la remissione clinica, l'altro invece ha presentato recidiva clinica ed endoscopica.

Due pazienti non sottoposti a chirurgia sono stati trattati in maniera conservativa con PPI, colestiramina, e supplementazione

di ferro per os/ev ed attualmente sono in remissione clinica.

CONCLUSIONI

Le ulcere perianastomotiche sono una complicanza rara, spesso misconosciuta e di difficile diagnosi dei pazienti pediatrici sottoposti a resezione intestinale in epoca neonatale-perinatale. Il sintomo di esordio più frequente è rappresentato da un'anemia ferro-carenziale severa talora con necessità trasfusionale che s'instaura in maniera insidiosa ed è secondaria al sanguinamento occulto intestinale. L'anemia si sviluppa anche a distanza di molti anni dall'intervento chirurgico; nella nostra esperienza, l'età mediana di esordio era di 7 anni.

Spesso sono necessarie più procedure diagnostiche per l'identificazione della causa del sanguinamento occulto. Inoltre

non è facile identificare durante l'esame endoscopico le ulcere di piccole dimensioni che possono andare incontro a parziale remissione/miglioramento clinico spontaneo. In ragione poi della resezione in epoca neonatale l'anatomia dell'intestino può risultare stravolta, complicando l'esecuzione dell'endoscopia.

L'esatta eziologia di questa condizione rimane a oggi sconosciuta; tra le possibili cause potrebbero esserci un disturbo della vascolarizzazione, un danno mucosale legato alla maggiore acidità del contenuto intestinale, un'aumentata concentrazione di acidi biliari, oppure una disbiosi intestinale con overgrowth batterico.

La terapia medica può avvalersi dell'impiego empirico di antibiotici (metronidazolo), antiacidi (ranitidina, sulcrafato, PPI), antiinfiammatori (mesalazina, budesonide) e resine leganti gli acidi biliari (colestiramina). Sebbene nessuna terapia si sia dimostrata efficace o superiore alle altre, come prima linea di trattamento rimane comunque indicato l'impiego di questi farmaci da soli o in associazione. La chirurgia, dato l'alto tasso di recidiva anche a distanza di pochi mesi o di anni, deve essere considerata come ultima opzione terapeutica nei pazienti che non rispondono alla terapia medica, che presentano sintomi gravi ed anemizazioni recidivanti o che siano eventualmente dipendenti da emotrasfusioni.

Saranno necessari studi futuri, magari proprio in ambito SILENIP, che includano un maggior numero di pazienti e più lunghi follow-up, al fine di poter

chiarire l'esatta incidenza di tale condizione, le causa e soprattutto la storia naturale al fine di poter definire il miglior approccio diagnostico-procedurale e valutare in maniera comparativa l'efficacia dei diversi trattamenti.

Bibliografia

- 1 Bhargava SA, Putnam PE, Kocoshis SA. *Gastrointestinal bleeding due to delayed perianastomotic ulceration in children*. Am J Gastroenterol 1995;90:807-9.
- 2 Chari ST, Keate RF. *Ileocolonic anastomotic ulcers: a case series and review of the literature*. Am J Gastroenterol 2000;95:1239-43.
- 3 Harbit-Henrion F, Chardot C, Ruemmele F, et al. *Anastomotic ulcerations after intestinal resection in infancy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59:531-6.
- 4 Weersma RK, Limburg AJ, Karrenbeld A, et al. *Iron deficiency anaemia 10 years after small bowel resection in infancy*. Gut 2007;56:463-88.
- 5 Ceylan H, Puntis JW, Abbott C, et al. *Recurrent perianastomotic ileo/jejuno-colic ulceration*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:450-2.
- 6 Abdulhannan P, Puntis JW. *Iron deficiency anaemia and perianastomotic ulceration as a late complication of ileal resection in infancy*. Gut 2008;57:428.

KEY POINTS

- Le ulcere perianastomatiche rappresentano una complicanza rara, tardiva e misconosciuta della chirurgia intestinale eseguita in epoca perinonatale.
- Il sintomo di esordio è rappresentato da un sanguinamento per lo più occulto che può rivelarsi come anemia microcitica severa e richiedere supplementazione di ferro ed emotrasfusioni.
- L'endoscopia risultata essere l'esame strumentale dirimente: nel sospetto diagnostico è importante studiare il corretto "timing" procedurale e indagare primariamente la regione dell'anastomosi.
- La terapia medica, con l'impiego empirico di diverse classi di farmaci (antibiotici, antiacidi, antiinfiammatori e resine leganti gli acidi biliari) deve essere considerata di prima scelta, mentre quella chirurgica, dato l'alto tasso di recidiva, considerata come ultima opzione terapeutica.
- Dato il miglioramento dell'assistenza neonatale è probabile che nei prossimi anni assisteremo ad un incremento dell'incidenza di tale complicanza: sono necessari studi futuri per definire il miglior approccio diagnostico-procedurale e valutare in maniera comparativa l'efficacia dei diversi trattamenti.