

# Angiodisplasie gastrointestinali sanguinanti. Nostra esperienza e revisione della letteratura

Amedeo Lonardo, Milena Greco, Alberto Grisendi†

The aim of the present study was to draw an outline of the clinical epidemiology of bleeding gastrointestinal angiodysplasias. The study includes a report of a case and of our series of patients with bleeding gastrointestinal angiodysplasias admitted, between 1993 and 2003, to a ward of Internal Medicine where digestive endoscopy is also performed. A review of the literature is also provided. An 80-year-old cirrhotic woman with aortic stenosis, was referred to our Department because of anemia due to melena. In spite of 13 hospitalizations during which numerous diagnostic procedures including endoscopy, X-ray studies, arteriography, labeled red blood cells scanning and laparotomy with intraoperative ileoscopy, the site and nature of the bleeding lesion remained unidentified. Her red blood cell requirement progressively increased from 6 U in 1993 to 24 U in 1994 to 40 U as of September 1995. Enteroscopy disclosed duodeno-jejunal angiodysplasia. The patient subsequently received 35 additional red blood cell units during 7 new admissions. Between 1993 and 2003, 24 patients were identified. They were mainly women and their average age was 77 years. Angiodysplasias were localized in the large bowel in 92% of cases. Comorbidities included: heart disease (79%), chronic liver disease (29%) and chronic renal failure (21%). One fourth of patients were under anticoagulant drugs or had a hemostatic blood disorder. All patients received blood transfusions and endoscopic treatment was performed in approximately half of the cases. The most relevant updates are related to the pathogenic relationship between aortic stenosis, von Willebrand's disease and bleeding gastrointestinal angiodysplasias, the hemostatic alterations associated with liver cirrhosis or with chronic renal failure and the diagnosis and treatment of bleeding gastrointestinal angiodysplasias. A better understanding of the clinical epidemiology of bleeding gastrointestinal angiodysplasias may facilitate their diagnosis and contribute to an effective clinical management.

(Ann Ital Med Int 2004; 19: 122-127)

**Key words:** Aortic stenosis; Bleeding gastrointestinal angiodysplasias; Chronic renal failure; Diagnosis and treatment; Liver cirrhosis; von Willebrand's disease.

*Tu  
Sospeso  
Nel vuoto del futuro  
Noi  
Appesi  
Al filo dei ricordi  
Della tua presenza*

## Introduzione

Le malformazioni vascolari del tratto gastrointestinale sono una causa frequente di emorragia digestiva acuta o cronica<sup>1,2</sup> e rappresentano un gruppo eterogeneo di lesioni che comprende le teleangectasie e le angiodisplasie. Le teleangectasie di solito appartengono alla sindrome di Rendu-Osler-Weber (o teleangectasia emorragica ereditaria), che associa lesioni diffuse di naso, cute, polmoni, cervello e tratto gastrointestinale<sup>3,4</sup>.

Le angiodisplasie sono piccole dilatazioni vascolari che colpiscono inizialmente le vene della sottomucosa del tubo digerente e poi le venule mucose e i capillari; alla fine, quando viene persa la competenza dello sfintere precapillare, si può sviluppare una comunicazione artero-venosa. L'origine delle angiodisplasie è sconosciuta, ma è verosimile che in massima parte esse siano di natura degenerativa, secondarie o ad un'ostruzione intermittente delle vene sottomucose o all'ipossiemia nel corso dell'invecchiamento<sup>5,6</sup>. Le angiodisplasie possono osservarsi come lesioni singole o multiple in una o più sedi del digerente prossimale o distale. Le angiodisplasie non sono rare nel paziente geriatrico nel quale possono rimanere asintomatiche<sup>7</sup>, oppure provocare emorragia digestiva<sup>8-13</sup>.

Le angiodisplasie gastrointestinali (AGI) sono state riportate in associazione con varie malattie, quali la stenosi aortica<sup>14</sup>, l'insufficienza renale cronica<sup>15</sup>, e la malattia di von Willebrand<sup>16</sup>. Tuttavia i pochi dati relativi al profilo di epidemiologia clinica delle AGI pubblicati da autori italiani provengono da casistiche di tipo endoscopico, cardiologico o chirurgico<sup>17-19</sup> che potrebbero presentare una *bias* nella stima delle associazioni delle AGI con alcune patologie internistiche.

U.O. di Medicina Interna e Gastroenterologia (Primario: Dr. Enrico De Micheli), Ospedale Civile di Modena  
© 2004 CEPI Srl

Questo contributo scientifico è dedicato alla memoria del Dr. A. Grisendi.

Il nostro studio consiste in due parti: la presentazione della nostra esperienza in tema di AGI sanguinanti (che si articola nella descrizione di un caso clinico e nella presentazione della nostra casistica) e una revisione della letteratura sull'argomento.

### Angiodisplasie gastrointestinali sanguinanti: nostra esperienza

Viene descritto in dettaglio il caso clinico della prima paziente con angiodisplasia che ha stimolato il nostro interesse per le AGI. Segue una revisione retrospettiva della casistica di AGI sanguinanti.

#### Caso clinico

Donna di 80 anni, con epatopatia documentata dal 1990. Nel marzo 1993 giunge all'osservazione per anemia da melena. Cirrosi da virus dell'epatite C positivo con macrosteatosi del 30% degli epatociti più splenomegalia di grado lieve senza varici; diabete mellito di tipo 2; stenosi aortica di grado lieve (gradiente valvolare 27-43 mmHg). Nella norma tempo di protrombina e INR.

La sede e la natura della lesione emorragica rimangono a lungo non identificate: nel corso delle varie degenze (13 più alcuni ricoveri in day-hospital) la paziente è stata sottoposta con esito negativo non contributivo a tre esofago-gastroduodenoscopia; quattro colonscopie; un clisma del tenue; due radiografie del digerente con pasto frazionato; un'angiografia del tripode celiaco; una scintigrafia con eritrociti marcati; una scintigrafia con tecnezio per la ricerca del diverticolo di Meckel; una laparotomia con ileoscopia intraoperatoria.

Nonostante la terapia con octreotide, il consumo di eritrociti è andato crescendo da: 6 U nel 1993; 24 U nel 1994; 40 U fino al settembre 1995. Il mese dopo viene sottoposta ad enteroscopia presso l'Ospedale Mauriziano di Torino dove riceve diagnosi di angiodisplasie minute duodeno-digiunali. Successivamente la paziente ha necessitato di altri 7 ricoveri (fino all'ottobre 1996) con un consumo di 35 ulteriori sacche di sangue, continuando la terapia con longastatina. Alla fine del 1995 compare sincope e nel giugno 1996 fibrillazione atriale. Nel medesimo ricovero viene descritta un'ulcera bulbare *Helicobacter pylori* negativa non sanguinante (attribuita a farmaci antinfiammatori non steroidei usati per gonartrosi e guarita al successivo controllo endoscopico) e visualizzate varici della base della lingua (non giudicate necessitare un trattamento dall'otorinolaringoiatra). Nell'ottobre 1996 (data ultima di osservazione) l'entità della stenosi aortica è definita severa da un gradiente transvalvolare di 78 mmHg; il compenso della cirrosi epatica si è sempre mantenuto in

classe funzionale A di Child-Pugh. La paziente è deceduta in altra sede ospedaliera.

#### Rassegna casistica

Utilizzando i registri cartacei e l'archivio elettronico del Servizio di Endoscopia (relativo alle indagini colonscopiche) nonché gli archivi casistici personali degli autori, sono stati individuati tutti i pazienti che hanno ricevuto diagnosi di angiodisplasia negli anni 1993-2003. Dai loro nominativi si è risaliti alle rispettive cartelle cliniche dalle quali sono stati ricavati i dati anagrafici (età, sesso), le malattie associate di natura internistica desumibili dalla cartella clinica, il tipo di terapia praticata. Tutti i pazienti sono stati studiati presso la nostra Unità Operativa.

La tabella I riassume i risultati relativi allo studio di epidemiologia clinica delle AGI osservate nella nostra Unità Operativa. In sintesi, lo studio retrospettivo 1993-2003 su 24 pazienti consecutivi (nel periodo in studio sono stati effettuati mediamente 1200 ricoveri/anno) ricoverati per emorragia da AGI dimostra la presenza di età media avan-

TABELLA I. Aspetti anagrafici e clinici della casistica.

Età (anni)	
Media	77.20
Range	55-92
Sesso (F/M)	15/9
	1.6 (62%)
<i>Cardioepatopatia</i>	
Cardiopatia	19/24 (79%)
Coronarica	9/19 (47%)
Valvolare	8/19 (42%)
Ipertensiva	5/19 (26%)
Dilatativa	2/19 (10%)
Epatopatia	7/24 (29%)
HCV+	5/7 (71%)
CBP	1/7 (14%)
Metastasi a primitività ignota	1/7 (14%)
Epatopatia + cardiopatia	6/24 (25%)
<i>Sede angiodisplasia</i>	
Colon	22/24 (92%)
Duodeno-digiuno	2/24 (8%)
Colon + DD	1/24 (4%)
<i>Terapia</i>	
Solo emotrasfusioni	12/24 (50%)
Endoscopica	11/24 (46%)
Chirurgica	1/24 (4%)
<i>Condizioni associate</i>	
Nessuna	6/24 (25%)
TAO o coagulopatia	6/24 (25%)
IRC	5/24 (21%)
Diabete mellito di tipo 2	3/24 (12%)
Tireopatie	2/24 (8%)
Emopatie	2/24 (8%)

CBP = cirrosi biliare primitiva; DD = diagnosi differenziale; HCV = virus dell'epatite C; IRC = insufficienza renale cronica; TAO = terapia anticoagulante orale.

zata, la prevalenza femminile, la localizzazione delle AGI prevalente in sede del colon. Le malattie più spesso associate sono cardiache ed epatiche. Frequenti la presenza di terapia anticoagulante orale o coagulopatia. Una terapia emotrasfusiva è stata necessaria in tutti i pazienti.

### Revisione della letteratura

La ricerca su Medline, aggiornata all'8 aprile 2004, è stata effettuata utilizzando come parola chiave "angiodysplasia". Essa ha individuato 1008 voci bibliografiche delle quali la nostra rassegna non ambisce a fornire una sintesi esaustiva. Nella selezione delle referenze, gli autori hanno scelto e commentato le voci bibliografiche in funzione della loro utilità a interpretare e porre in una prospettiva di interesse internistico le osservazioni cliniche personali presentate in questo lavoro.

Benché possano rimanere asintomatiche, e quindi essere trovate fortuitamente durante esami endoscopici in circa il 3% di ultrasessantacinquenni non sanguinanti<sup>7</sup>, le angiodisplasie vengono sempre più spesso riconosciute come una causa principale di emorragia digestiva negli anziani<sup>8</sup>. Studi colonscopici condotti in pazienti esaminati specificamente per perdita ematica gastrointestinale hanno riportato incidenze variabili dal 2.6 al 6.2%<sup>9-13</sup>.

La patogenesi delle angiodisplasie è riferibile a modificazioni degenerative dei microvasi indotte dall'età, dalla cardiopatia/epatopatia (cirrosi) e dalla vasculopatia aterosclerotica ipertensiva pluridistrettuale. Il sanguinamento è indotto o facilitato dalla terapia farmacologica (terapia anticoagulante orale/antiaggreganti) da ipertensione splancnica (cardiopatia e cirrosi) e dalla disfunzione piastrinica (cirrosi e insufficienza renale cronica).

### Terapia farmacologica

Il riscontro di AGI sanguinanti in pazienti anziani che assumono antiaggreganti o terapia anticoagulante orale costituisce un'osservazione clinica comune. Il report di un caso in cui la terapia anticoagulante orale – condotta nel range terapeutico e non sospendibile per la presenza di una protesi valvolare cardiaca meccanica – è stata affiancata a terapia con octreotide a causa di AGI sanguinanti diffuse, farebbe ipotizzare che la terapia anticoagulante orale di per sé (e non solo il suo sovradosaggio) possa associarsi al rischio di sanguinamento da AGI<sup>20</sup>. Questa ipotesi è confermata dalla nostra esperienza.

### Rapporti patogenetici tra stenosi aortica, sindrome di von Willebrand ed angiodisplasia gastrointestinale

La prima segnalazione di un'associazione tra AGI emorragiche e stenosi aortica (sindrome di Heyde) risale al

1958<sup>21</sup>. Successivamente la reale esistenza della sindrome di Heyde è stata messa in dubbio da studi endoscopici<sup>17,22,23</sup>. Tuttavia un recente studio ecocardiografico ha dimostrato un'incidenza di stenosi aortica severa 4.1 volte più frequente in pazienti con malformazioni arterovenose gastrointestinali che nella popolazione di controllo<sup>24</sup>. Inoltre l'osservazione di autentici casi di risoluzione dell'emorragia digestiva dopo sostituzione chirurgica della valvola aortica rappresentano un argomento molto solido a favore della realtà della sindrome di Heyde<sup>25-27</sup>. Warkentin et al. sono stati i primi ad avanzare prima<sup>28</sup> e dimostrare poi<sup>29</sup> l'ipotesi che la diatesi emorragica sottesa alla sindrome di Heyde sia dovuta ad una sindrome di von Willebrand acquisita di tipo 2. Secondo Veyradier et al.<sup>6</sup> la valvola aortica stenotica può indurre una perdita selettiva dei multimeri più ampi del fattore di von Willebrand, e ciò rappresenta il primo passo di una malattia di von Willebrand acquisita, che è capace di predisporre al sanguinamento da una coesistente angiodisplasia intestinale. Vincentelli et al.<sup>30</sup> hanno infine riportato che le anomalie del fattore di von Willebrand consistono nella proteolisi diretta dei multimeri di più grandi dimensioni del fattore di von Willebrand. Esse sono direttamente correlate alla severità della stenosi aortica e sono migliorate dalla sostituzione valvolare in assenza di un *mismatch* (definita come "effective orifice area" < 0.8 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> di area di superficie corporea) tra paziente e protesi.

### Alterazioni emostatiche in corso di epatopatia

Considerando il ruolo chiave nel processo coagulativo, le epatopatie si traducono in una variabile alterazione dell'emostasi<sup>31</sup> da cause multiple: difetti piastrinici quali-quantitativi; ridotta produzione di fattori coagulativi ed inibitori; deficit di vitamina K; sintesi di fattori della coagulazione abnormi; ridotta clearance da parte del sistema reticoloendoteliale di fattori attivati; iperfibrinolisi e coagulazione intravascolare disseminata. La piastrinopenia è attribuibile ad ipertensione portale, bassi livelli di trombopoietina<sup>32</sup>, autoanticorpi antiplastrine, specialmente presenti nelle epatopatie da virus dell'epatite C positivo<sup>33,34</sup>, deficit di folati e di vitamina B12 e presenza di una coagulopatia da consumo. Non è al momento ancora chiarito il peso clinico di difetti della funzione piastrinica nelle epatopatie. Il grado di compromissione di fattori della coagulazione è correlato alla gravità, alla tendenza emorragica e alla prognosi dell'epatopatia. Il fegato è sede di sintesi di tutti i fattori della coagulazione eccetto il fattore di von Willebrand. Nella cirrosi sono presenti ridotti livelli di fattori procoagulanti e dei loro inibitori. Nelle forme compensate il tempo di protrombina è di solito nel range normale mentre con il peggiorare del danno epati-

co si osserva un prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata e del tempo di protrombina; quest'ultima alterazione è correlata alla severità dell'insufficienza epatica ed è uno dei parametri inclusi nelle classificazioni di Child-Pugh e del Mayo End-stage Liver Disease<sup>35,36</sup>. Nella cirrosi sono inoltre presenti un'iperfibrinolisi che può aumentare il sanguinamento dalle mucose<sup>37</sup> e lesioni gastrointestinali di tipo simil-teleangectasico<sup>38</sup>.

#### *Angiodisplasie gastrointestinali ed alterazioni emocoagulative in corso di insufficienza renale cronica*

Navab et al.<sup>15</sup> hanno individuato insufficienza renale cronica nel 35% di 65 pazienti con angiodisplasia. Recidive emorragiche di angiodisplasie del digerente prossimale si sono verificate, nel loro studio, più spesso nei pazienti con insufficienza renale che in coloro che avevano una normale funzione renale. L'associazione di insufficienza renale cronica con angiodisplasie sanguinanti<sup>39,40</sup> e con la malattia di von Willebrand acquisita è stata riportata anche da altri autori<sup>6,41,42</sup>.

#### *Diagnosi e trattamento delle angiodisplasie gastrointestinali*

Nei pazienti con AGI la diagnosi differenziale va posta con malattia di von Willebrand (disfunzione del fattore VIII acquisita + angiodisplasia), con la sindrome di Heyde (stenosi aortica + angiodisplasia) e la malattia di Rendu-Osler-Weber (familiarità, epistassi, teleangectasie, malformazioni viscerali arterovenose). L'aspetto endoscopico delle lesioni nella malattia di Rendu-Osler-Weber è indistinguibile dalla/e AGI ma la patologia tende ad essere più estesa<sup>43</sup>. Le AGI devono essere incluse nella diagnosi differenziale delle rettorragie, nelle emorragie gastrointestinali di origine oscura e nell'anemia sideropenica cronica. La diagnosi di sede è ovviamente essenziale per trattare le lesioni e prevenire le recidive<sup>44</sup>. Mentre le sedi anatomiche accessibili al gastroscopio ed al colonscopio di solito consentono una diagnosi relativamente agevole, le angiodisplasie del piccolo intestino spiegano fino al 40% dei sanguinamenti gastrointestinali di origine oscura<sup>45</sup>. In questa sede possono consentire la diagnosi la capsula endoscopica senza filo, l'enteroscopia, l'enteroscopia intraoperatoria o il clisma del tenue con tomografia computerizzata spirale e mezzo di contrasto endovenoso<sup>46-48</sup>. La scintigrafia con emazie marcate con tecnecio ha un ruolo controverso in quanto la sua non invasività è bilanciata negativamente dal fatto che risulta positiva in meno di un quarto dei pazienti e che può essere fuorviante in termini di localizzazione della sede emorragica (per cui quando positiva andrebbe confermata dall'arte-

riografia); la sua indicazione è riservata ai pazienti con sanguinamento attivo (stabili o meno) e l'indagine dovrebbe poter essere eseguita 24 ore su 24<sup>49</sup>. L'arteriografia associata alla tomografia computerizzata spirale è una tecnica sensibile, specifica, ben tollerata e minimamente invasiva per la diagnosi di angiodisplasia del colon<sup>50</sup>.

Benché la storia naturale delle AGI sia ampiamente sconosciuta e la letteratura sia carente di studi ben disegnati delle varie modalità terapeutiche, alcune conclusioni possono essere tratte<sup>44,51</sup>. L'emostasi endoscopica (mediante elettrocauterio, laser, coagulazione con plasma argon, band ligation<sup>52,53</sup>, radiologica o chirurgica è facilmente attuabile, controlla il sanguinamento in atto e può prevenire il risanguinamento. La terapia medica di supporto comprende<sup>51</sup>: la vigile (e speranzosa) attesa, la terapia dell'anemia con ferro o emotrasfusioni; la sospensione – se possibile – di antiaggreganti e di anticoagulanti; l'impiego di fattori della coagulazione<sup>54</sup>. L'uso di specifici farmaci non è supportato da dati scientifici, ma è generalmente riservato a malattie molto diffuse, a lesioni vascolari relativamente inaccessibili, a pazienti che continuino a sanguinare nonostante la terapia endoscopica o chirurgica o che non siano candidabili a tali terapie<sup>51</sup>. Per tali casi, nella pratica clinica si ricorre agli estrogeni – per i quali peraltro un criticato trial ha documentato l'inefficacia<sup>38,55</sup> – oppure a una serie di farmaci la cui prova di efficacia si fonda solo sui risultati di singole esperienze: somatostatina od octreotide a lunga durata d'azione<sup>20,56-58</sup>, acido tranexamico<sup>59</sup>, talidomide<sup>60</sup> o una combinazione tra le opzioni menzionate<sup>61</sup>.

### **Conclusioni**

Le emorragie digestive da angiodisplasie rappresentano una patologia relativamente frequente, che comporta un elevato impegno di risorse sanitarie e che richiede un elevato indice di sospetto per un rapido riconoscimento e trattamento. A tal fine sembra vantaggiosa la conoscenza del profilo epidemiologico clinico dei pazienti con angiodisplasie sanguinanti. La prontezza della diagnosi endoscopica permette un efficace controllo dell'episodio acuto e la prevenzione del risanguinamento. La terapia medica ha un ruolo di supporto in tutti i casi, un dubbio ruolo specifico solo in casi molto selezionati.

### **Riassunto**

L'obiettivo di questo studio è di tracciare un profilo di epidemiologia clinica delle angiodisplasie gastrointestinali (AGI) sanguinanti sulla base della nostra casistica in soggetti con AGI osservati negli anni 1993-2003 e rivedere la letteratura inerente.



Lo studio comprende una descrizione della nostra esperienza (caso clinico e rassegna casistica) e revisione della letteratura, nel contesto di un'Unità Operativa di Medicina Interna che effettua anche endoscopia digestiva.

Viene descritta una paziente di 80 anni cirrotica e con stenosi aortica, osservata per anemia da melena. Sede e natura della lesione emorragica rimasero non identificate durante 13 ricoveri nel corso dei quali fu sottoposta ad endoscopie, radiografie, arteriografie, scintigrafie e laparotomia con ileoscopia intraoperatoria. Il consumo di eritrociti andò crescendo da 6 U nel 1993 a 24 U nel 1994 a 40 U fino al settembre 1995. L'enteroscopia evidenziò angioidisplasie duodeno-digiunali. Successivamente la paziente ricevette ancora 35 U di emazie durante 7 nuovi ricoveri.

Sono stati individuati 24 pazienti (prevalentemente donne), con età media di 77 anni. L'angioidisplasia è stata localizzata nel colon nel 92% dei casi. Malattie associate includevano: cardiopatia (79%), epatopatia cronica (29%), insufficienza renale cronica (21%). Un quarto dei pazienti assumeva terapia anticoagulante o presentava una coagulopatia. La terapia emotrasfusiva è stata effettuata in tutti; quella endoscopica in circa la metà dei casi.

Sono attuali i rapporti patogenetici tra stenosi aortica, malattia di von Willebrand e AGI sanguinanti; le alterazioni emocoagulative associate alla cirrosi o all'insufficienza renale cronica; la diagnosi e il trattamento delle AGI sanguinanti.

La conoscenza dell'epidemiologia clinica delle AGI sanguinanti può favorire la loro diagnosi e contribuire ad una gestione clinica efficace.

**Parole chiave:** Angioidisplasie gastrointestinali sanguinanti; Cirrosi epatica; Diagnosi e trattamento; Insufficienza renale cronica; Malattia di von Willebrand; Stenosi aortica.

### Bibliografia

- Meyer CT, Troncale FJ, Galloway S. Arterovenous malformations of the bowel. Analysis of 22 cases and review of the literature. *Medicine* 1981; 60: 36-48.
- Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000; 46 (Suppl 4): 1-5.
- Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995; 333: 918-24.
- Sabbà C, Pasculli G, Citrulli A, et al. Rendu-Osler-Weber disease: experience with 56 patients. *Ann Ital Med Int* 2002; 17: 173-9.
- Dodda G, Trotman BW. Gastrointestinal angioidisplasia. *J Assoc Acad Minor Phys* 1997; 8: 16-9.
- Veyradier A, Balian A, Wolf M, et al. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angioidisplasia of the digestive tract. *Gastroenterology* 2001; 120: 346-53.
- Fouch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 807-18.
- Sharma R, Gorbien MJ. Angiodysplasia and lower gastrointestinal tract bleeding in elderly patients. *Arch Intern Med* 1995; 155: 807-12.
- Richter JM, Hedberg SE, Athanasoulis CA, Schapiro RH. Angiodysplasia. Clinical presentation and colonoscopic diagnosis. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 481-5.
- Heer M, Sulser H, Hany A. Angiodysplasia of the colon: an expression of occlusive vascular disease. *Hepatogastroenterology* 1987; 34: 127-31.
- Hochter WJ, Weingart W, Kuhner E, Frimberg E, Ottenjann R. Angiodysplasia in the colon and rectum. Endoscopic morphology, localization and frequency. *Endoscopy* 1985; 17: 182-5.
- Danesh BJ, Spiliadis C, Williams CB, Zambartas CM. Angiodysplasia: an uncommon cause of colonic bleeding: colonoscopic evaluation of 1050 patients with rectal bleeding and anaemia. *Int J Colorectal Dis* 1987; 2: 218-22.
- Zuckerman G, Benitz J. A prospective study of bidirectional endoscopy (colonoscopy and upper endoscopy) in the evaluation of patients with occult gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 62-6.
- Boyle JM, Rowen HE, Saito H, Vivic WJ, Ankeley JL. Severe aortic stenosis in a patient with recurrent gastrointestinal bleeding - replacement of the aortic valve with porcine xenograft. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 135-9.
- Navab F, Masters P, Subramani R, Ortego TJ, Thompson CH. Angiodysplasia in patients with renal insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1297-301.
- Fressinaud E, Meyer D. International survey of patients with von Willebrand disease and angioidisplasia [letter]. *Thromb Haemost* 1993; 70: 546.
- Onglia C, Sabatini T, Rusconi C, et al. Prevalence of aortic valve stenosis in patients affected by gastrointestinal angioidisplasia. *Eur J Med* 1993; 2: 75-8.
- Arcidiacono G, De Domenico C, Battaglia E, et al. Angiodysplasia of the right colon and aortic stenosis. A case report. *Minerva Cardioangiol* 1996; 44: 173-7.
- Mattioli FP, Torre GC, Pugliesi M. 13 cases of angioidisplasia of the digestive system. *Ann Ital Chir* 2002; 73: 25-8.
- Blich M, Fruchter O, Edelstein S, Edoute Y. Somatostatin ameliorates chronic and refractory gastrointestinal bleeding caused by diffuse angioidisplasia in a patient on anticoagulation therapy. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 801-3.
- Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med* 1958; 259: 196.
- Bhutani MS, Gupta SC, Markert RJ, Barde CJ, Donese R, Gopalswamy N. A prospective controlled evaluation of endoscopic detection of angioidisplasia and its association with aortic valve disease. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 398-402.
- Gostout CJ. Angioidisplasia and aortic valve disease: let's close the book on this association. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 491-3.
- Batur P, Stewart WJ, Isaacson JH. Increased prevalence of aortic stenosis in patients with arterovenous malformations of the gastrointestinal tract in Heyde syndrome. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1821-4.
- Love JW, Jahnke EJ, Zacharias D, Davidson WA, Kidder WR, Luan LL. Calcific aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 1980; 302: 968.
- Granell B, Serratrice J, Berni E, et al. Heyde syndrome. *Presse Med* 2002; 31: 1451-3.
- Soran H, Lewis M, Whorwell PJ. Bleeding angioidisplasia: should we concentrate more on the aortic valve than on the bowel? *Int J Clin Pract* 2002; 56: 155-6.

28. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet* 1992; 340: 35-7.
29. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Gastrointestinal angiodysplasia and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 858-9.
30. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 343-9.
31. Amitrano L, Guardascione M, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 83-96.
32. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl I, et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood* 2000; 95: 795-801.
33. de Noronha R, Taylor BA, Wild G, Triger DR, Greaves M. Inter-relationships between platelet count, platelet IgG, serum IgG, immune complexes and severity of liver disease. *Clin Lab Haematol* 1991; 13: 127-35.
34. Pockras PJ, Duchini A, McMillan R, et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2040-5.
35. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
36. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. *Mayo End-stage Liver Disease. Hepatology* 2001; 33: 473-5.
37. Francis RB, Feinstein DI. Clinical significance of accelerated fibrinolysis in liver disease. *Haemostasis* 1984; 14: 460-5.
38. Hodgson H. Hormonal therapy for gastrointestinal angiodysplasia. *Lancet* 2002; 359: 1630-1.
39. Richardson JD, Lordon RE. Gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia: a difficult problem in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis therapy. *Am Surg* 1993; 59: 636-8.
40. Chalasani N, Cotsonis G, Wilcox CM. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2329-32.
41. Rodeghiero F, Castaman G, Lombardi R, Mannucci PM. Von Willebrand factor abnormalities in two patients with uraemia. *Lancet* 1988; 2: 1016-7.
42. Castaman G, Rodeghiero F, Lattuada A, La Greca G, Mannucci PM. Multimeric pattern of plasma and platelet von Willebrand factor is normal in uremic patients. *Am J Hematol* 1993; 44: 266-9.
43. Appleyard MN, Swain CP. Endoscopic difficulties in the diagnosis of upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 308-12.
44. Fogel R, Valdivia EA. Bleeding angiodysplasia of the colon. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002; 5: 225-30.
45. Morris AJ, Mokhashi M, Straiton M, Murray L, Mackenzie JF. Push enteroscopy and heater probe therapy for small bowel bleeding. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 394-7.
46. Ell C, Remke S, May A, Helou L, Henrich R, Mayer G. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002; 34: 685-9.
47. Douard R, Wind P, Panis Y, et al. Intraoperative enteroscopy for diagnosis and management of unexplained gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 2000; 180: 181-4.
48. Grassi R, di Mizio R, Romano S, Cappabianca S, del Vecchio W, Severini S. Multiple jejunal angiodysplasia detected by enema-helical CT. *Clin Imaging* 2000; 24: 61-3.
49. Al Qahtani AR, Satin R, Stern J, Gordon PH. Investigative modalities for massive lower gastrointestinal bleeding. *World J Surg* 2002; 26: 620-5.
50. Junquera F, Quiroga S, Saperas E, et al. Accuracy of helical computed tomographic angiography for the diagnosis of colonic angiodysplasia. *Gastroenterology* 2000; 119: 293-9.
51. Lewis BS. Medical and hormonal therapy in occult gastrointestinal bleeding. *Semin Gastrointest Dis* 1999; 10: 71-7.
52. Junquera F, Brullet E, Campo R, Calvet X, Puig-Divi V, Vergara M. Usefulness of endoscopic band ligation for bleeding small bowel vascular lesions. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 274-9.
53. Johanns W, Luis W, Janssen J, Kahl S, Greiner L. Argon plasma coagulation (APC) in gastroenterology: experimental and clinical experiences. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 581-7.
54. Zanon E, Vinello F, Casonato A, Girolami A. Early transfusion of factor VIII/von Willebrand factor concentrates seems to be effective in the treatment of gastrointestinal bleeding in patients with von Willebrand type III disease. *Haemophilia* 2001; 7: 500-3.
55. Junquera F, Lopez-Talavera JC, Mearin F, et al. Somatostatin plus isosorbide 5-mononitrate versus somatostatin in the control of acute gastro-oesophageal variceal bleeding: a double blind, randomised, placebo controlled clinical trial. *Gut* 2000; 46: 127-32.
56. Nardone G, Rocco A, Balzano T, Budillon G. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1429-36.
57. Orsi P, Guatti-Zuliani C, Okolcsanyi L. Long-acting octreotide is effective in controlling rebleeding angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 330-4.
58. Bowers M, McNulty O, Mayne E. Octreotide in the treatment of gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia in two patients with von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 2000; 108: 524-7.
59. Vujkovic B, Lavre J, Sabovic M. Successful treatment of bleeding from colonic angiodysplasia with tranexamic acid in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 536-8.
60. Shurafa M, Kamboj G. Thalidomide for the treatment of bleeding angiodysplasias. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 221-2.
61. Coppola A, De Stefano V, Tufano A, et al. Long-lasting intestinal bleeding in an old patient with multiple mucosal vascular abnormalities and Glanzmann's thrombasthenia: 3-year pharmacological management. *J Intern Med* 2002; 252: 271-5.

Manoscritto ricevuto l'8.1.2004, accettato il 21.4.2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Amedeo Lonardo, U.O. di Medicina Interna e Gastroenterologia, Ospedale Civile, Piazzale S. Agostino 2, 41100 Modena.  
E-mail: a.lonardo@libero.it