

Angiodisplasia dell'intestino tenue: una possibile causa di anemizzazione nell'IRC anche di grado lieve

M. Bonomini¹, V. Siroli¹, A. Milano², U. Brummer¹, F. Laterza², M.P. Caldarella², P. Cappelli¹, M. Neri²

¹Istituto di Clinica Nefrologica-Emodialisi e ²Servizio di Endoscopia Digestiva, Università "G. d'Annunzio" e Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata", Chieti

Angiodysplasia of the small bowel: A possible cause of anemia even in mild chronic renal failure

Background. Gastroenteric angiodysplasia (AD) is a vascular lesion characterized by vascular ectasias to the submucous sheath of the gastrointestinal tract. Lesions can be flat or raised, isolated or grouped and can break or ulcerate causing acute hemorrhage or, more commonly, chronic bleeding.

Case-report. We describe a 65-year-old patient with a 3-yr history of chronic renal failure (CRF), who gradually developed anemia (hemoglobin (Hb) 10 g/dl) without any episodes of clinically relevant bleeding or any exposure to bleeding risk factors. Blood pressure (BP) was normal and renal function was stable (serum creatinine (Cr) 1.9 mg/dl). Routine laboratory tests showed a slight reduction in serum iron and transferrin saturation and a slightly elevated absolute reticulocyte count. These findings were associated with a positive occult gastrointestinal blood test and raised the clinical suspicion of chronic gastrointestinal blood loss. Oesophagogastro-duodenoscopy and colonoscopy demonstrated an absence of significant lesions, suggesting the need to investigate for a lesion localized in the small intestine. Capsular endoscopy, a recently developed endoscopic technique, particularly suited for small bowel pathology, was performed, and demonstrated the presence of an angiodysplastic lesion, located in the jejunum.

Conclusions. Our case report supports the necessity for a complete clinical and laboratory evaluation of the possible causes of anemia superimposed on relative erythropoietin deficiency in CRF patients. When gastrointestinal blood loss is suspected, the entire gastroenteric tract should be examined to search for the bleeding sites. Our report also demonstrates that AD could be responsible for gastrointestinal bleeding even in mild CRF and not only, as usually reported, in end-stage renal disease (ESRD). Capsular endoscopy offers the unique possibility to determine the bleeding site in the small intestine and appears as an effective diagnostic procedure in CRF patients. (*G Ital Nefrol* 2005; 22: 171-6)

KEY WORDS: Anemia, Gastrointestinal angiodysplasia, Capsular endoscopy, Chronic renal failure

PAROLE CHIAVE: Anemia, Angiodisplasia gastrointestinale, Endoscopia capsulare, Insufficienza renale cronica

Introduzione

L'angiodisplasia gastrointestinale è una distinta entità patologica e clinica caratterizzata da ectasie vascolari che interessano lo strato sottomucoso del tratto gastroenterico. Le lesioni angiodisplasiche possono essere piane o leggermente rialzate sulla superficie della mucosa, isolate o a gruppi, e possono rompersi o ulcerarsi provocando una emorragia acuta o, più frequentemente, un sanguinamento cronico.

Un sanguinamento gastrointestinale da lesioni angiodisplasiche è riportato in studi retrospettivi come un evento relativamente frequente nel paziente con insufficienza renale cronica (IRC) (1-4), anche se tali casistiche fanno sostanzialmente riferimento a pazienti con IRC terminale in trattamento sostitutivo. Le lesioni sono generalmente multiple, presentano un'elevata tendenza al risanguinamento e sono più spesso localizzate a livello di stomaco, duodeno e colon (2-4).

Riportiamo un caso di anemizzazione da angiodisplasia del digiuno in un paziente con IRC di grado lieve.

Caso Clinico

CP, maschio di 65 anni, è arrivato per la prima volta alla nostra osservazione nel giugno 2003 per una valutazione clinico-terapeutica in merito ad un quadro di IRC, diagnosticata nel marzo 2001 e attribuita a nefroangiosclerosi. Riferiva di essere affetto da circa 20 anni da ipertensione arteriosa, in attuale buon controllo farmacologico con terapia a base di calcio-antagonisti.

I livelli pressori risultavano nella norma (PA 130/80 mmHg) come pure l'esame obiettivo generale. La temperatura corporea era di 36.5°C. Le principali indagini laboratoristiche di base sono riportate nella Tabella I. Rispetto ai precedenti controlli visionati, l'IRC risultava stabile (creatinemia 1.8 mg/dL a settembre 2002), mentre il grado di anemia era più accentuato rispetto al passato (Hb 11.5 g/dL a settembre 2002 con successiva lenta ma progressiva riduzione). Un'indagine ecografica addominale non mostrava lesioni patologiche ad eccezione di una lieve riduzione delle dimensioni delle ombre renali. L'anamnesi era negativa per episodi di sanguinamento clinicamente rilevanti.

Test di verifica

1) Come avresti proseguito a questo punto?

- Istituzione terapia con proteine eritropoietiche
- Ripetizione dell'emocromo a distanza di tempo
- Ulteriori indagini per valutazione anemia
- Emotrasfusione
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Successive indagini effettuate per meglio definire l'origine dello stato anemico, mostravano normali valori dei test della coagulazione (PT, PTT), acido folico e vitamina B12, PTH, LDH, aptoglobina e bilirubina diretta e indiretta; nella norma risultava l'elettroforesi siero-proteica; il test di Coombs diretto ed indiretto era negativo. La conta reticolocitaria era aumentata; positiva risultava la ricerca del sangue occulto nelle feci, confermata in due controlli successivi. Per valutare una possibile causa gastrointestinale alla base dell'anemia, sono state eseguite una esofagogastro-duodenoscopia (EGDS) ed una retto-sigmoido-colonscopia, che tuttavia non hanno evidenziato la presenza di lesioni possibili fonti di sanguinamento.

TABELLA I - PRINCIPALI PARAMETRI LABORATORISTICI

Azotemia	78 mg/dL
Creatininemia	1.9 mg/dL
Clearance creatinina	43 mL/min
Stadio DOQI	3
Emoglobina	10 g/dL
Globuli rossi	3.100.000/mm ³
MCV	81 fl
MCHC	33.3 g/dL
MCH	32.1 pg
Piastrine	225.000/mm ³
Leucociti	7.100/mm ³
Sideremia	19 µg/dL
Ferritina	38 µg/dL
Saturazione transferrina	19 %
PCR	0.3 mg/dL

Test di verifica

2) Quale indagine eseguiresti successivamente?

- Rx apparato digerente con pasto baritato
- Scintigrafia con solfuro colloidale o eritrociti, marcati con Tc99
- Angiografia mesenterica selettiva
- Ulteriori indagini endoscopiche
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Il paziente è stato successivamente sottoposto ad endoscopia capsulare, una tecnica endoscopica innovativa basata sull'ingestione di una video capsula che una volta ingerita è in grado di attraversare l'intero piccolo intestino grazie al semplice movimento peristaltico, in assenza di insufflazione gassosa.

Lo strumentario necessario per eseguire un esame (Given Diagnostic Imaging System, capsule M2A, Given Imaging Ltd) è composto da una video capsula, da una serie di 8 antenne esterne che vengono adese all'addome, da un recorder esterno in tutto simile ad un comune hard disk di un computer, da un set di batterie che occorrono per l'alimentazione del recorder e da una console/computer per l'analisi, il post processing e la visualizzazione dei risultati.

La capsula ingerita dal paziente, monouso, delle dimensioni di 11mm x 23mm e del peso di circa 4 gr, è rivestita da materiale resistente alla pressione, biocompatibile e presenta un'estremità trasparente di forma sferica che ne assi-

cura la progressione e permette la visione anche a diretto contatto con la parete viscerale. All'interno componenti principali sono il sensore di immagini CMOS, la fonte luminosa e le batterie della durata di circa 8h. La capsula una volta ingerita acquisisce 2 fotogrammi/secondo per l'intero tragitto arrivando ad ottenere più di 50.000 fotogrammi per ogni esame.

Prima dell'inizio dell'esame, sull'addome del paziente vengono posizionate 8 antenne che hanno sia il compito di ricevere le immagini sia di permettere la localizzazione della capsula durante il passaggio nell'intestino. Tali antenne vengono poi collegate al recorder esterno insieme alla sorgente energetica (batterie). L'esame ha inizio con l'ingestione della capsula e ha una durata di circa 8 ore durante il quale il paziente non deve necessariamente essere confinato in ambito ospedaliero; nelle prime 2 ore il paziente viene mantenuto a digiuno completo, mentre può assumere liquidi dopo 2 ore e fare un piccolo spuntino dopo 4 ore. Al termine della procedura il recorder viene collegato al computer per il post-processing che permette di ottenere dall'insieme dei fotogrammi un video che l'esaminatore potrà visionare a velocità superiori a quelle di registrazione fino a 25 fotogrammi/secondo. Il tempo di analisi per ogni indagine può variare da 45 minuti a 2 ore, in relazione al quesito clinico, alla complessità del quadro endoscopico e non ultimo all'esperienza dell'esaminatore.

Tramite l'effettuazione dell'endoscopia capsulare è stata evidenziata la presenza di una lesione piana di colorito rosso ciliegia localizzata al digiuno, compatibile con angiодisplasia allo stato non sanguinante (Fig. 1).

Discussione

La valutazione dell'anemia deve essere effettuata nei pazienti con IRC e proseguita sistematicamente quando Hb < 11 g/dL nei due sessi prima della pubertà e nelle donne in età fertile, e quando Hb < 12 g/dL nei maschi adulti e nelle donne in menopausa (5). Ciò al fine di valutare la presenza di possibili cause di anemia sovrapposte al deficit di eritropoietina, che possono essere reversibili, e comunque sempre prima di iniziare il trattamento con proteine eritropoietiche.

Nel caso clinico riportato, l'effettuazione di indagini di base e complementari per definire l'origine dello stato anemico del paziente, ha consentito di escludere la presenza di disturbi midollari, processi infiammatori, deficit di folati e vitamina B12, emolisi, e severe carenze marziali. Era tuttavia presente un MCV eritrocitario ai limiti inferiori della norma che, unitamente al riscontro di sangue occulto nelle feci e di una conta reticulocitaria elevata, poneva il sospetto di una cronica perdita gastro-intestinale.

Varie lesioni possono provocare un sanguinamento gastro-intestinale nel paziente con IRC, tra cui in particolare l'angiодisplasia. La prevalenza dell'angiодisplasia



Fig. 1 - Endoscopia capsulare. Lesione di tipo angiодisplasico allo stato non sanguinante localizzata nella parte prossimale del digiuno.

gastro-intestinale appare aumentata (19-32%) nei pazienti con IRC terminale (2-4). Tuttavia, non sono frequenti i casi riportati di angiодisplasia gastro-intestinale nell'IRC lieve, come il caso clinico qui descritto. L'eziologia dell'angiодisplasia è a tutt'oggi sconosciuta. Accanto all'ipotesi di alterazioni degenerative che si determinano con l'avanzare dell'età, recentemente è stato suggerito che le ectasie vascolari potrebbero originare da alterazioni dell'angiogenesi (6, 7). Nell'uremia, altri meccanismi patogenetici ipotizzati includono alterazioni della motilità gastrointestinale da elevati livelli di gastrina e/o pepsinogeno, alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, degenerazione tissutale indotta dalla deposizione di β -2 microglobulina, aumentata pressione idrostatica venosa, e progressiva riduzione della funzionalità renale (8, 9).

L'angiодisplasia può manifestarsi clinicamente nel paziente uremico con emorragie gastro-intestinali massive o con una lenta ma progressiva anemizzazione che si sviluppa indipendentemente dalla eventuale terapia in atto con EPO (10). I sanguinamenti possono recidivare, tuttavia il decorso clinico è estremamente variabile da caso a caso. Data la preferenziale localizzazione dell'angiодisplasia gastro-intestinale dei pazienti uremici nel tratto gastroenterico superiore e nel colon (2, 3), EGDS e colonscopia rappresentano il primo approccio diagnostico per valutare la presenza di lesioni possibili causa di sanguinamento. La negatività di tali indagini non permette comunque di escludere completamente un possibile sanguinamento gastro-intestinale, perché le lesioni angiодisplasiche possono interessare anche il digiuno (1).

L'identificazione di lesioni sanguinanti nel piccolo intestino può presentare diverse difficoltà diagnostiche. La radiologia tradizionale presenta un basso potere diagnostico ed è oggi scarsamente utilizzata. Tecniche scintigrafiche con solfuro colloidale o eritrociti, marcati con tecnezio 99, sono di utilità diagnostica solo in presenza di sanguinamenti attivi ed hanno inoltre il limite di non identificare la causa dell'emorragia. L'angiografia mesenterica selettiva è utile soprattutto nei pazienti con sanguinamenti massivi; l'identificazione del sanguinamento dipende peraltro dalla sua entità (che non deve essere inferiore a 0.5 mL/min), dalla tecnica angiografica utilizzata e dal momento in cui viene effettuata l'angiografia rispetto al periodo dell'emorragia. Il ridotto potere diagnostico di tali indagini ha spesso reso necessario in passato la laparotomia e l'endoscopia intraoperatoria per determinare la precisa sede del sanguinamento. Tecniche di enteroscopia possono consentire di esaminare tutto il piccolo intestino ed identificare sede e causa del sanguinamento. Tra queste, la push-enteroscopia e l'endoscopia con sonda rappresentano una effettiva procedura diagnostica, ma presentano numerosi svantaggi incluso un notevole disagio per il paziente, spesso sotto forma di vero e proprio dolore tale da richiedere sedazione o anestesia (11).

L'endoscopia capsulare rappresenta una tecnica innovativa nell'ambito della diagnostica endoscopica gastrointestinale, che offre importanti potenziali vantaggi rispetto alla diagnostica convenzionale e rappresenta un indubbio avanzamento rispetto alla push-enteroscopia per quanto concerne le patologie del piccolo intestino (12). Tale indagine permette una buona visualizzazione dalla bocca al colon fornendo informazioni preziose per un eventuale trattamento del paziente; presenta inoltre il vantaggio di essere ben tollerata dal paziente, con facilità di ingestione della capsula e assenza di dolore durante il tempo di esecuzione dell'esame. Lo svantaggio della metodica è l'impossibilità di effettuare prelievi biotici o interventi terapeutici contestuali. Le principali indicazioni all'uso della capsula sono il sanguinamento occulto/oscuo, il sospetto di malattia di Crohn, il morbo celiaco, la perdita di peso e il dolore addominale di n.d.d., le sindromi poliposiche ereditarie. Controindicazioni assolute sono rappresentate da stenosi documentate del piccolo intestino o pseudo-ostruzioni, disordini della deglutizione o della motilità intestinale, presenza di pace-maker o altri presidi elettronici impiantati; controindicazioni relative sono età < 16 anni, pregressi interventi chirurgici (Billroth II, by-pass intestinali), gravidanza, clinostatismo obbligato e presenza di diverticoli di grosse dimensioni (Zenker, diverticoli del colon).

Pur se relativamente nuova, l'endoscopia capsulare ha mostrato una elevata specificità nella popolazione generale per la diagnosi del sanguinamento gastro-intestinale occulto, all'origine del quale vi è spesso una lesione angiodisplastica (13-15). In precedenza avevamo riportato l'efficacia diagnostica dell'endoscopia capsulare nel rilevare

un'angiodisplasia del tenue in pazienti emodializzati con sanguinamento gastroenterico e negatività delle indagini gastroscopiche e colonscopiche (16). Nel caso clinico descritto, l'effettuazione dell'endoscopia capsulare ha consentito di evidenziare la presenza di una lesione di tipo angiodisplastico a livello del digiuno, confermando l'utilità di tale metodica endoscopica nel work-up diagnostico del sanguinamento gastro-intestinale nell'IRC.

Test di verifica

3) Quale è il miglior trattamento per l'angiodisplasia gastro-intestinale?

- Resezione chirurgica del tratto affetto
- Terapia con estrogeni
- Tecniche emostatiche endoscopiche
- Terapia con somatostatina
- Il trattamento è dibattuto e può variare da caso a caso.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Il trattamento dell'angiodisplasia è a tutt'oggi dibattuto (1) e può variare da caso a caso, soprattutto in base alle caratteristiche del paziente, alla sede e all'entità del sanguinamento. Lesioni sanguinanti possono essere trattate endoscopicamente direttamente durante l'effettuazione della procedura endoscopica diagnostica, ma ciò non è sempre possibile per la patologia a carico del piccolo intestino. Un intervento chirurgico di resezione è necessario solo in caso di emorragie importanti, tali da richiedere ripetute emotrasfusioni. Una terapia a base di estrogeni-progesterone può essere effettuata allorché vi siano controindicazioni all'intervento chirurgico o le lesioni angiodisplastiche siano multiple e presenti in varie sedi. Gli ipotizzati meccanismi attraverso cui gli estrogeni possono ridurre l'attività emorragica dell'angiodisplasia includono stimolazione dell'attività coagulativa, miglioramento dell'integrità endoteliale e ritardo del microcircolo mesenterico (17). Sebbene siano stati riportati risultati favorevoli a seguito dell'impiego della terapia anche in pazienti uremici (18, 19) mancano i dati di studi clinici controllati. Un'altra opzione terapeutica è la somatostatina, somministrata per via arteriosa, sottocutanea o orale, che può ridurre i segni della patologia anche se non elimina le lesioni (20); può inoltre provocare importanti effetti collaterali quali ischemia a carico dei vasi coronarici, mesenterici e periferici, cui i pazienti con insufficienza renale sono particolarmente suscettibili (1).

Nel caso clinico riportato, considerando che il paziente non presentava sanguinamenti in atto dalla lesione angiodisplastica, che l'anemizzazione era avvenuta gradualmente, in assenza di sintomatologia clinica ad essa riferibile, e che

la terapia con estrogeni è meno efficace per le lesioni del tenue rispetto a stomaco e colon (21, 22), l'intervento terapeutico è stato di tipo conservativo. Dopo un periodo di osservazione in cui è stata documentata una stabilità dei valori di emoglobina e migliorato lo stato marziale, è stata istituita terapia con proteine eritropoietiche. Il follow-up a tutt'oggi eseguito non ha documentato ulteriori episodi di anemizzazione, con valori di Hb persistentemente > 11 g/dL.

In conclusione, il nostro caso conferma la necessità di una valutazione completa delle possibili cause di anemia nei pazienti con IRC anche di grado lieve. In presenza di anemizzazione da sospetta perdita ematica gastro-intestinale e non altrimenti spiegabile, occorre considerare anche in tali pazienti la possibile presenza di lesioni di tipo angiodisplastico ed esplorare tutto il tratto gastro-intestinale. Il caso clinico riportato suggerisce infine che l'endoscopia capsulare può essere considerata un'importante metodica non invasiva nell'identificazione di lesioni angiodisplastiche a carico del tenue in pazienti uremici con sanguinamento gastro-intestinale e negatività delle indagini gastroscopiche e colonscopiche.

Riassunto

Introduzione. L'angiodisplasia gastro-intestinale è una distinta entità patologica e clinica caratterizzata da ectasie vascolari che interessano lo strato sottomucoso del tratto gastroenterico. Le lesioni angiodisplastiche possono essere piane o leggermente rialzate sulla superficie della mucosa, isolate o a gruppi, e possono rompersi o ulcerarsi provocando una emorragia acuta o, più frequentemente, un sanguinamento cronico.

Caso clinico. Paziente maschio di 65 anni arrivato per la prima volta alla nostra osservazione nel giugno 2003 per una valutazione clinico-terapeutica in merito ad un quadro di insufficienza renale cronica. Le indagini di laboratorio evidenziavano una IRC di grado lieve (creatininemia 1.9 mg/dL) sostanzialmente stabile rispetto ai precedenti controlli; era altresì presente una anemia più accentuata rispet-

to al passato (Hb 10 g/dL), sviluppatasi gradualmente in assenza di episodi di sanguinamento clinicamente rilevanti o esposizione a fattori di rischio emorragico. Gli esami di laboratorio mostravano una percentuale di saturazione della transferrina del 19%, una conta reticolocitaria aumentata, e positività alla ricerca del sangue occulto nelle feci. Per valutare una possibile perdita ematica gastro-intestinale all'origine dell'anemizzazione, sono state eseguite una gastroscopia ed una rettosigmoidoscopia che tuttavia non hanno evidenziato la presenza di lesioni possibili fonti di sanguinamento. Nel sospetto di un sanguinamento a carico dell'intestino tenue, abbiamo sottoposto il paziente ad endoscopia capsulare, una tecnica endoscopica innovativa che offre importanti potenziali vantaggi rispetto alla diagnostica convenzionale per le patologie del piccolo intestino. Tale indagine endoscopica ha evidenziato la presenza di una lesione piana di colorito rosso ciliegia localizzata al digiuno, compatibile con angiodisplasia allo stato non sanguinante.

Conclusioni. Il nostro caso conferma la necessità di una valutazione completa delle possibili cause di anemia sovrapposte al deficit relativo di eritropoietina nei pazienti con IRC. In presenza di anemizzazione da sospetta perdita ematica gastro-intestinale, occorre esplorare l'intero tratto gastroenterico alla ricerca di sedi di sanguinamento. Il caso riportato mostra anche che l'angiodisplasia può essere responsabile di sanguinamenti gastrointestinali anche nell'IRC di grado lieve e non solo, come generalmente descritto, nell'IRC terminale. L'endoscopia capsulare può essere considerata un'importante metodica non invasiva nell'identificazione di lesioni angiodisplastiche a carico del tenue in pazienti uremici con sanguinamento gastro-intestinale e negatività delle indagini gastroscopiche e colonscopiche.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Mario Bonomini
Istituto di Clinica Nefrologica
Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata"
Via dei Vestini
66013 Chieti
e-mail: m.bonomini@nephro.unich.it

Bibliografia

1. Poralla T. Angiodysplasia in the renal patient: how to diagnose and how to treat? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2188-91.
2. Dave PB, Romeu J, Antonelli A, Eiser AR. Gastrointestinal telangiectasias: A source of bleeding in patients receiving hemodialysis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1781-3
3. Marchuard SP, Weinstock JV. Gastrointestinal angiodysplasia in renal failure. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 482-4.
4. Zuckerman GR, Cornette GC, Clouse RE, Harter HR. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med* 1985; 102: 588-92.
5. Linee Guida per il trattamento dell'anemia nell'insufficienza renale cronica. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2003; Anno 20, S-24: S61-S82.
6. Roskell D, Boddolph S, Warren B. Apparent deficiency of mucosal vascular collagen type IV associated with angiodysplasia of the colon. *J Clin Pathol* 1998; 51: 18-20.
7. Lewis BS. Small intestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 67-97.
8. Navab F, Masters P, Subramani R, Ortego TJ, Thompson CH. Angiodysplasia in patients with renal insufficiency. *Am J*

- Gastroenterol 1989; 84: 1297-301.
9. Boley SJ, Sammartano R, Adams A, Di Biase AM, Kleinhaus S, Sprayregen S. On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon. *Gastroenterology* 1977; 72: 650-60.
 10. Di Liberato L, Sirolli V, Lattanzio R, et al. Endoscopy as a tool for diagnosing and treating gastrointestinal angiodysplasia in haemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1999; 7: 488-91.
 11. Swain CP. The role of enteroscopy in clinical practice. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1999; 1: 135-44.
 12. Fireman Z, Glukhovsky A, Jacob H, Lavy A, Lewkowicz S, Scapa E. Wireless capsule endoscopy. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 717-9.
 13. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, et al. A retrospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 999-1005.
 14. 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 (9): 685-9.
 15. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovsky A, et al. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology* 2000; 119: 1431-8.
 16. Brummer U, Laterza F, Cappelli P, et al. Non invasive wireless capsule endoscopy. A novel tool for diagnosing small-bowel angiodysplasia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 459.
 17. Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 807-18.
 18. Bronner MH, Pate MB, Cunningham JT, et al. Estrogen-progesterone therapy for bleeding gastrointestinal telangiectasias in chronic renal failure. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1986; 105: 371-4.
 19. Sloand JA, Schiff MJ. Beneficial effects of low-dose transdermal estrogen on bleeding time and clinical bleeding in uremia. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 22-6.
 20. Rossini FP, Arrigoni A, Pennazio M. Octreotide in the treatment of bleeding due to angiodysplasia of the small intestine. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1424-7.
 21. Lewis B, Salomon P, Rivera-MacMurray S, et al. Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 99-103.
 22. van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990; 1: 953-5.