

Tiflite acuta dopo trattamento chemioterapico con taxani

E. GAGLIANO, A. TONANTE, F. TARANTO, M. MAMO, G. STURNIOLO²,
F. COLONESE, G. STURNIOLO¹

RIASSUNTO: Tiflite acuta dopo trattamento chemioterapico con taxani.

E. GAGLIANO, A. TONANTE, F. TARANTO, M. MAMO, G. STURNIOLO,
F. COLONESE, G. STURNIOLO

Gli Autori presentano un caso di tiflite acuta insorta in una paziente già operata per carcinoma mammario e sottoposta a trattamento chemioterapico.

Prendendo spunto dal caso, tracciano brevemente il profilo clinico, diagnostico, terapeutico e prognostico di questa rara patologia.

SUMMARY: Acute typhlitis associated with taxane-based chemotherapy.

E. GAGLIANO, A. TONANTE, F. TARANTO, M. MAMO, G. STURNIOLO,
F. COLONESE, G. STURNIOLO

A rare case of acute typhlitis is reported. The patient had undergone chemotherapy for a breast cancer.

Clinical and diagnostic tools as well as general and topical care are examined.

KEY WORDS: Tiflite - Chemioterapia - Intervento chirurgico.
Typhlitis - Chemotherapy - Surgery.

Introduzione

La tiflite (dal greco *tuflos*, cieco) fu descritta per la prima volta da Wagner et al. nel 1970 come forma di colite necrotizzante, più spesso localizzata al cieco, in bambini leucemici (6).

Enterocolite neutropenica, enterocolite necrotizzante, sindrome ileociecale sono tutti termini usati come sinonimi (1).

Anche se identificata inizialmente in pazienti con leucemia, essa deve considerarsi una sindrome più che una specifica entità clinica, talora associata ad altre neoplasie in trattamento chemioterapico soprattutto con farmaci che inducono granulocitopenia, o a situazioni di immunocompromissione (trapianti, malattia di Castleman, anemia aplastica, AIDS) (1, 2).

Caso clinico

Paziente di 38 anni, di sesso femminile, sottoposta un anno prima ad intervento chirurgico di quadrantectomia per carcinoma duttale della mammella destra e successivamente, due mesi prima del ricovero presso la nostra UOC, ad intervento chirurgico per recidiva, seguito da un ciclo di chemioterapia con taxani secondo lo schema TEC ovvero cicli di 21 giorni con docetaxel (TXT) 115 mg, epirubicina (EPI) 115 mg, ciclofosfomide (CTX) 750 mg.

Giunge alla nostra osservazione d'urgenza nel luglio 2005 con la diagnosi di "appendicite acuta". L'inizio della sintomatologia risale a circa diciotto ore precedenti il ricovero, con la comparsa di dolore di tipo colico in corrispondenza del fianco e della fossa iliaca destri e febbre nelle ore successive, la sintomatologia dolorosa si accentuava.

All'osservazione la paziente si presenta in condizioni cliniche generali scadute. I parametri di laboratorio non erano significativi.

L'esame radiologico diretto dell'addome eseguito in decubito supino obbligato evidenziava: "alcuni livelli idroaerei intestinali, senza aria libera in cavità peritoneale, e discreta distensione gassosa di alcune anse intestinali". L'esame radiologico del torace era negativo così come risultavano nella norma E.C.G e visita cardiologia. L'ecografia addominale documentava "in corrispondenza dell'emiaddome destro, la presenza di un'ansa intestinale verosimilmente riferibile a colon ascendente, con marcato ispessimento parietale diffuso. Nel contesto del lume abbondante presenza di gas. Alla valutazione con color-Doppler presenza di segnali vascolari intraparietali. Modesta falda fluida intorno all'ansa nello spazio epatorenale e nel cavo di Douglas".

Università degli Studi di Messina
Dipartimento di Discipline Chirurgiche Generali e Speciali
Cattedra di Chirurgia Generale
UOC di Chirurgia Generale ad indirizzo Gastrointestinale
(Direttore: Prof. G. Sturniolo¹)

¹ Giovanni

² Giacomo

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Una successiva ecografia addominale con mezzo di contrasto confermava "in corrispondenza dell'emiaddome destro, la presenza di alcune anse intestinali verosimilmente riferibili al cieco ed al colon ascendente con ispessimento diffuso della parete e bolle gassose all'interno del lume". La valutazione con color-Doppler ribadiva la "presenza di numerosi segnali vascolari intraparietali ed intensa impregnazione dei segmenti intestinali interessati dal processo patologico".

I rilievi descritti orientano per la probabile natura flogistica di tali alterazioni, ma per ulteriore approfondimento diagnostico viene eseguito nella stessa giornata esame TC addominale completo con mezzo di contrasto (mdc) che rileva "in fossa iliaca destra, ganga di tessuto patologico con ispessimento concentrico delle pareti del cieco, del colon destro e dell'ultima ansa ileale, ipervascolarizzate con ipertrofia dei rami dell'arteria colica destra. In tale contesto non è identificabile l'immagine dell'appendice. Presenza di discreto versamento peritoneale addomino-pelvico." Previa opportuna preparazione la paziente veniva quindi sottoposta ad intervento chirurgico.

Descrizione dell'intervento. Laparotomia trans-rettale destra. Il cieco e il colon ascendente appaiono dislocati anteriormente e presentano pareti edematose ed ispessite. La loro mobilizzazione dà esito all'apertura di una raccolta retrociecale costituita da materiale sieropurulento (circa 200 cc, prelevato per esame colturale e citologico). Le pareti della cavità ascessuale, costituite da cieco, colon ascendente distale e parete posteriore dell'addome, appaiono intensamente edematose e tappezzate da pseudomembrane fibrinose. Indenne l'appendice. Toilette della cavità ascessuale e posizionamento di drenaggio Ch 21 nella cavità ascessuale e nel piccolo bacino.

Il decorso postoperatorio è regolare, la canalizzazione avviene in V giornata con rimozione dei drenaggi in V e VI giornata, seguita da graduale rialimentazione.

Nonostante una evidente ripresa delle condizioni generali, perdurava lieve rialzo della temperatura corporea. Dall'indagine TC addome con mdcv eseguita in VI giornata postoperatoria, risultava evidente gli esiti del recente intervento chirurgico con imbibizione del retto medio e dei muscoli obliqui di destra. Si osservava inoltre, a livello del cieco e della porzione prossimale del colon ascendente, la presenza di notevole ispessimento parietale con aspetto "pseudopolipoide" (spessore massimo variabile da 1 cm a 2,5 cm) caratterizzato da intensa impregnazione contrasto grafica e dilatazione del segmento colico (diametro massimo di 8 cm) e di plurime anse ileali. Inoltre era presente discreta quantità di fluido nel contesto delle anse ileo-ciecali in cavità peritoneale tra le anse stesse e nel cavo di Douglas. Altro sottile film fluido risultava apprezzabile nella doccia parieto-colica destra.

Il decorso clinico proseguiva regolarmente con normalizzazione della temperatura corporea.

Prima della dimissione (XV giornata), la paziente fu rivalutata con esame ecografico dell'addome che dimostrava un reperto sostanzialmente normalizzato a livello colico; in particolare, non era più evidenziabile la modica falda fluida nello spazio epato-renale e nel Douglas e non vi era più evidenza di cavità ascessuale.

Clinicamente le condizioni generali della paziente erano buone, in assenza di febbre l'unico parametro ematochimico alterato era la leucopenia da mielosoppressione. Pertanto veniva richiesta una consulenza oncologica che consigliava terapia con G-CSF (granulocyte-colony-stimulating factor), EPO, vitamina B12, folati, ferro, oltre a successivi controlli emometrici.

La paziente è quindi dimessa con diagnosi di peritonite acuta saccata da presunta tiflite acuta post-chemioterapia (in soggetto già operato per carcinoma mammario).

A distanza di 18 mesi (febbraio 2007), la paziente torna alla nostra osservazione. Clinicamente presenta una tumefazione dolente in regione inguinale destra ricoperta da cute edematosa lievemente iperemica. Gli esami ematochimici risultano nella norma. L'ecografia addominale documenta ispessimento dello psoas destro, sino alla sua inserzione femorale, con struttura muscolare diffusamente disomo-

genea e ipocogena e perdita del normale aspetto fibrillare e presenza nel contesto di alcuni spots iperecogeni come da "riverberi" gassosi. Il reperto è suggestivo per ascesso muscolare. Coesistono linfonodi con caratteri di reattività.

Alla TC addominale si rileva, "in fossa iliaca destra, tessuto patologico che assume *enhancement* dopo mezzo di contrasto, verosimilmente a partenza dall'appendice, che appare discretamente distesa e inglobata da tale tessuto. Presenti plurime bolle gassose nel contesto. Ispessiti il cieco e il colon destro con pareti ipervascolarizzate. Dal versante esterno del cieco prende origine un tramite fistoloso nastriforme che si dirige in senso cranio-caudale e medio-laterale, nel contesto dei tessuti molli inguinali, a destra; ispessimento dello psoas omolaterale fino alla sua inserzione. E' presente inoltre ispessimento del muscolo iliaco e dei muscoli della regione anteriore della coscia (retto femorale e sartorio). Il tessuto adiposo della regione inguino femorale appare fortemente disomogeneo".

A clima opaco è presente "a livello del cieco, una breve stenosi serrata dal cui versante esterno origina tramite fistoloso nastriforme che si dirige in senso cranio-caudale e medio-laterale, nel contesto dei tessuti molli inguinali a destra". Un tenue seriato conferma la presenza del tramite fistoloso. La paziente viene quindi sottoposta ad intervento chirurgico.

Descrizione del secondo intervento. Accesso al cavo addominale attraverso la cicatrice transrettale destra del precedente intervento. Si reperta imponente quadro aderenziale che coinvolge anse ileali, epiploon, cieco, colon ascendente e parete anterolaterale destra dell'addome. Le manovre di dissezione, eseguite con difficoltà per le tenaci aderenze tra le pareti ciecali e la parete addominale causano l'apertura di un tramite fistoloso che origina dalla parete laterale del cieco e si fa strada nel canale crurale, sino a raggiungere il piano sottocutaneo della regione inguino-crurale. La mobilizzazione del cieco e del colon ascendente mette in evidenza imponente quadro sclerocicatrizzale che interessa le pareti dell'emiaddome inferiore destro (fascia dello psoas, vasi iliaco-femorali).

In considerazione delle precarie condizioni parietali del viscere si decide di esteriorizzarlo mediante ciecostomia su tubo di Petzer. Si procede anche al prelievo di un frammento di parete ciecale per esame istologico che conferma la natura flogistica cronica aspecifica del processo tiftitico.

La chiusura della ciecostomia è stata effettuata a distanza di 6 mesi. Ad oggi la paziente risulta in buona salute e libera da malattia neoplastica.

Discussione

La percentuale di incidenza di tiflite è variabile e non esattamente quantificabile; la correlazione tra segni clinici e rilievi autoptici portavano per primi Wagner e coll. a definire alcuni criteri per la diagnosi di tale patologia (3, 4).

Essi identificarono infatti la sindrome nel 10% di 191 pazienti pediatriche decedute di leucemia acuta. Katz e coll. riportarono una incidenza del 24% in uno studio su 170 pazienti con leucemia acuta (14).

Anche se l'esatta incidenza di questa patologia resta indeterminato essa è sicuramente in aumento, di pari passo con l'avvento di nuovi chemioterapici ad azione mielosoppressiva (5, 6).

Va ribadito che la tiflite è da considerarsi una sindrome piuttosto che un'entità nosologica specifica, sia per la grande varietà di manifestazioni cliniche sia per un'eziopa-

togenesi non univoca dove la neutropenia è solo uno dei fattori determinanti.

Da notare che la tiflite, anche se più spesso associata con leucemia e linfoma, è stata descritta in pazienti con altri tipi di tumori solidi in terapia chemioterapica (7, 8).

Inoltre, se da un lato l'insorgenza di tiflite nei pazienti con neoplasie ematologiche sembra essere supportata da una etiologia multifattoriale e non solo correlata alla crisi ematica, dall'altro essa si osserva anche in pazienti oncologici all'inizio della chemioterapia, quindi con funzione midollare ancora conservata e senza neutropenia (9, 10).

La sua eziopatogenesi sembra essere pertanto il risultato di una complessa interazione tra insulto mucoso locale e diminuite difese sistemiche (9).

È stato proposto che gli effetti tossici diretti della chemioterapia, come anche in parte dell'infiltrazione leucemica del colon, peraltro raramente osservata, alterino la mucosa colica. Ciò darebbe il via all'invasione batterica della parete intestinale, facilitata da una diminuzione delle difese immunitarie, nella maggior parte dei casi correlate alla neutropenia.

La produzione di endotossine batteriche determinerebbe infine necrosi della mucosa anche transmurale con possibili emorragia, perforazione, peritonite e infine sepsi (11-13).

Sono stati identificati i più svariati microrganismi nei pezzi operatori e nel liquido peritoneale: Gram negativi, Gram positivi, enterococchi, candida, citomegalovirus e *Clostridium septicum*, quest'ultimo attualmente considerato il patogeno principale (11); tipicamente assente è il *Clostridium difficile* (4).

Molti degli studi effettuati non mostrano differenze per quanto concerne i diversi chemioterapici riguardo allo sviluppo di complicanze intestinali (1). Di solito tuttavia l'enterocolite si verifica quando più chemioterapici sono associati, ma è stata anche osservata con singoli chemioterapici (4), più spesso i taxani. Hanno effetti tossici noti limitati, come mucosite e neutropenia ma possono determinare una colite ischemica; non è chiaro tuttavia come e se i loro effetti dannosi possano essere potenziati dall'associazione con altri chemioterapici, pur essendosicuramente a dose correlati (14-16). A livello cellulare i taxani legano una subunità della tubulina determinando la formazione di microtubuli stabili, non funzionali, con conseguente arresto delle mitosi, inibizione dell'angiogenesi e apoptosi (12). Questi processi sono stati documentati a livello ultrastrutturale in intestino, fegato, midollo osseo. Inoltre, la terapia con taxani prevede trattamento preventivo con desametasone che incide sull'immunodepressione, potendo mascherare lo stato febbrile (17, 19).

Dal punto di vista anatomopatologico, se la patologia è di prevalente pertinenza del cieco si parla di tiffli-

te, ma possono essere interessati anche l'ileo terminale, l'appendice, il colon ascendente. Il cieco risulta tuttavia il viscere più predisposto a questo tipo d'infezione per l'alto contenuto linfoide, la vascolarizzazione variabile e non molto ricca e la distensibilità (1). Non c'è evidenza circa la presenza di condizioni predisponenti, come infezioni o malattie sistemiche concomitanti (diabete), a parte la neutropenia peraltro non sempre presente (20, 21). La diagnosi clinica si basa su un corteo di sintomi: febbre e dolori addominali diffusi o localizzati tipicamente al quadrante inferiore destro, di solito sempre presenti e variamente associati a nausea, vomito, distensione addominale con ileo paralitico, resistenza localizzata, diarrea acquosa, raramente cieco palpabile, neutropenia, mucosità (22-24). I sintomi mimano un'appendicite acuta e compaiono solitamente 10-14 giorni dopo l'inizio della chemioterapia.

Circa la diagnosi, la radiografia diretta dell'addome non è significativa: raramente si osserva pneumatosi intestinale. Il digiuno è controindicato per la possibile perforazione, così come la colonscopia (25, 26). L'ecografia addominale e la tomografia computerizzata trovano invece impiego elettivo nella diagnosi e nel follow-up dei pazienti, specie se integrate. In particolare, la TC consente una esatta valutazione degli spessori parietali (27, 28). Il trattamento delle enterocoliti neutropeniche è controverso. Alcuni propendono per una terapia di tipo conservativo, altri invece per l'intervento chirurgico d'urgenza. Non esistono trial comparativi randomizzati che valutino la maggiore efficacia dell'uno o dell'altro atteggiamento. D'altro canto, molti Autori suggeriscono che l'intervento chirurgico precoce sia preferibile particolarmente nei pazienti con una rapida evoluzione o un persistente quadro settico, e ovviamente in presenza di perforazione intestinale, ostruzione, o rettorragia incontrollabile altrimenti. In ogni caso lo stato clinico del paziente deve essere monitorato strettamente e se la terapia conservativa fallisce, l'intervento chirurgico va realizzato senza esitazione, tenendo sempre presente che l'enterocolite neutropenica può avere un largo spettro di gravità e che il trattamento va individualizzato. La terapia medica di supporto ha sicuramente determinato un aumento della percentuale di sopravvivenza. Si somministrano fluidi ed elettroliti, antibiotici a largo spettro, antimicotici, farmaci che stimolino la motilità colica e che correggano le anomalie della coagulazione, GCS-F per la mielosoppressione (neutropenia). In particolare, Shamberger e coll. (29) propongono quattro condizioni in cui s'impone l'intervento chirurgico: sanguinamento intestinale persistente dopo correzione della neutropenia e della eventuale coagulopatia; accertata perforazione; peggioramento dello stato generale nonostante la terapia medica di supporto; altre condizioni di patologia addominale, in assenza di neu-

tropenia acuto che richiedano di regola un trattamento chirurgico.

L'intervento è nella maggior parte dei casi una emicolectomia destra, raramente una ileostomia. Inizialmente, la mortalità per questa complicanza era intorno al 100% e la diagnosi veniva fatta solo all'autopsia. Con l'av-

vento di misure terapeutiche di supporto, di antibiotici ad ampio spettro, di una diagnosi precoce e di appropriati provvedimenti chirurgici, la percentuale di mortalità è diminuita drammaticamente, pur essendo ancora variabile tra il 6 ed il 55% in recenti lavori riportati da differenti centri (30, 31).

Bibliografia

1. Karadoggan I, Undar L. Successful management of typhlitis in a patient with acute myeloblastic leukemia Turkish J Hematol 2001; 2:146-46.
2. Pestalozzi BC, Sotos GA, Choyke PL, Fisherman JS, Cowan KH, O'Shaughnessy JA. Typhlitis resulting from treatment with taxol and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. Cancer. 1993; 71(5):1797-800.
3. Keidan RD, Fanning J, Gatenby RA, Weese JL: Recurrent typhlitis. A disease from aggressive chemotherapy. Dis Colon Rectum. 1989 ; 32(3) :206-9.
4. Ibrahim NK, Sahin AA, Dubrow RA, Lynch PM, Boehnke-Michaud L, Valeo V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Lancet 2000 ; 355 :281-83.
5. Setzer O, Eucker J, Possinger K: Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy. Lancet 2000; 355: 1823-24.
6. Wagner ML, Rosenberg HS, Ferbach DJ, Singleton ED: Typhlitis: a complication of leukaemia in childhood. AJR Am J Roentgenol 1970; 109:341.
7. Gandy W Greenberg BR: Successful medical management of neutropenic enterocolitis. Cancer 1983; 51(8):1551-5.
8. Shaked A, Shinar E, Freund H: Neutropenic typhlitis: a plea for conservatism. Dis Colon Rectum 1983 ; 26(5) :351-2.
9. Starnes HF, Moore FD, Mentzer S, Osteen RT, Steele GD Jr., Wilson RE: Abdominal pain in neutropenic cancer patients. Cancer 1986; 57(3):616-21.
10. Cardenal F, Montes A, Lloret G, Segui J, Mesia R. Typhlitis associated with docetaxel treatment. J Natl Cancer Inst 1996; 88:1078-1079.
11. Pagani OC, Sessa G, Martinelli D et al: Dose-finding study of epidoxorubicin and docetaxel as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer. Ann. Oncol. 1999; 10:539-545.
12. Vas WG, Seeling R, Manhanta B, Patel B, Salimi Z, Markivee C et al: Neutropenic colitis: Evaluation with computed tomography. Ct J Comput Tomogr 1988; 12(3):211-5.
13. Merine D, Nussbaum AR, Fishman ED, Sanders RC: Sonographic observations in a patient with typhlitis. Clin Pediatr (Phila) 1989; 28(8):377-9.
14. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH Jr., Ferbach DJL: Typhlitis: an 18-year experience and postmortem review. Cancer 1990; 65(4):1041-7.
15. D'Amato G, Lima C R, Mahany J J, Haura E B: Neutropenic enterocolitis (typhilitis) associated with docetaxel therapy in a patient with non-small-cell lung cancer: case report and review of literature. Lung Cancer 2004; 44, 381-390.
16. Clemons M J, Valle J W, Harris M, Ellenbogen S, Howell A: Citrobacter freundii and fatal neutropenic enterocolitis following adjuvant chemotherapy for breast cancer. Clinical Oncology 1997; 9: 172-175
17. Stemmler H J, Kenngot S, Diepolder H, Heinemann V: Gastrointestinal toxicity associated with weekly docetaxel treatment. Ann Oncol 2002; 13:978-981
18. Kreis W, Petrylak D, Savarese D, Budman D: Colitis and docetaxel-based chemotherapy. Lancet 2000; 355(9221):2164
19. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P et al.: Neutropenic enterocolitis in patients with acute leucemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J Clin Oncol 2001; 19(3):756-61
20. Jain Y, Arya LS, Kataria R: Neutropenic enterocolitis in children with acute lymphoblastic leukaemia. Pediatr Hematol Oncol 2000; 17(1): 99-103
21. Newbold KM: Neutropenic enterocolitis: clinical and pathological review. Dig Dis 1989; 7(6):281-7
22. Adams GW, Ranch RF, Kelvin FM et al: CT detection of typhlitis. J Comput Assist Tomogr 1985; 9:363-5
23. Li Z, Ibrahim N K, Wathen J K, Wang M, Mante Menchu R P, Valero V, Theriault R, Buzdar A U, Hortobagyi G N: Colitis in patients with breast carcinoma treated with taxane-based chemotherapy. Cancer 2004; vol. 101, n 7:1508-13
24. Janni JW, Klanner E, Rack B, Sommer H, Friese K: Chemotherapy-associated enterocolitis a rare but potentially lethal side effect of adjuvant breast cancer treatment: a case report. Gynecol Geburtshilfliche Rundsch 2004; 44(4):240-3
25. Davila ML: Neutropenic enterocolitis. Curr Treat Options Gastroenterol 2006; 9(3):249-55
26. Cunningham SC, Fakhry K, Bass BL, Napolitano LM: Neutropenic enterocolitis in adults: case series and review of the literature. Dig Dis Sci 2005; 50(2):215-20
27. Gorschiuter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH et al: Neutropenic enterocolitis in adults: Systematic analysis of evidence quality. Eur J Haematol 2005; 75; 1-13
28. Deitch EA: Role of bacterial translocation in necrotizing enterocolitis. Acta Paediatr Suppl 1994; 396: 33-32
29. Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. Cancer. 1986 Feb 1;57(3): 603-9.
30. Koea AB, Shaw JHF. Surgical management of neutropenic enterocolitis. Br J Surg 1989; 76: 821-824
31. O'Connor K, Dijkstra B, Kelly L, et al: Successful conservative management of neutropenic enterocolitis: A report of two cases and review of the literature. ANZ J Surg 2003; 73(6); 463-465