

HEMORAGIA DIGESTIVĂ ÎN PATOLOGIA PEDIATRICĂ

Dr. Gabriela Păduraru, Dr. Ancuța Ignat, Dr. Smaranda Diaconescu, Dr. V.V. Lupu,
Dr. Claudia Olaru, Prof. Dr. Marin Burlea

Clinica a V-a Pediatrie-Gastroenterologie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Hemoragia digestivă la copil poate evolua de la forma ocultă până la manifestări majore cu risc vital. Etiologia cuprinde boli extradigestive (patologia acută a sistemului nervos, coagulopatii, hipertensiune portală etc.) sau digestive (infecțioase, malformative, inflamatorii etc.) cu o frecvență nuanțată de vârstă. Anamneza grevată de numeroase posibilități de eroare se completează cu o explorare sistematizată abordându-se: gravitatea pierderii de sânge, reflectarea acesteia asupra funcției organelor vitale, depistarea unei cauze medicale sau a unei cauze chirurgicale preexistente (malformativă) sau dobândite. Tratamentul este nuanțat de severitatea pierderii de sânge, de necesarul de medicamente cu impact etiopatogenetic. Endoscopia digestivă, pe lângă rolul ei important ca metodă de diagnostic, reprezintă uneori și o metodă terapeutică.

Cuvinte cheie: copil, hemoragie, digestiv, endoscopie

INTRODUCERE

Hemoragia digestivă este una dintre cele mai grave probleme ce trebuie diagnosticată și tratată de către gastroenterologul pediatru. Sângerările gastrointestinale severe sunt rare în populația pediatrică și nu sunt, prin urmare, bine documentate. Conform unui important raport, sângerările rectale s-au înregistrat la 0,3% dintre cei peste 40.000 de pacienți care s-au prezentat la Departamentul de Urgențe pentru copii din Boston între septembrie 1991 și august 1992. (1) Hemoragiile gastrointestinale oculte prezintă dificultăți în identificarea exactă a sursei de sângerare. Există numeroase etiologii, variind de la cele care necesită tratament urgent până la cele care se rezolvă spontan fără terapie. (2) Un studiu realizat de Bai Y. și colab. (2011) a demonstrat că principalele cauze de hemoragie gastrointestinală inferioară la copiii chinezi sunt reprezentate de polipii colorectali, colita cronică și invaginația. Diverticulul, cea mai frecventă cauză de sângerare gastrică inferioară în rândul populațiilor de vest, este mai puțin frecventă în China. (3)

DEFINIȚII

Melena reprezintă scaunul negru, lucios, asociat cu hemoragie esofagiană, gastrică sau intestinală superioară. Culoarea neagră este cauzată de oxidarea fierului din hemoglobină în timpul pasajului prin ileon și colon. *Hematochezia* reprezintă eliminarea de sânge roșu aprins sau închis prin rect, de obicei asociată cu sângerarea intestinului subțire distal sau a colonului. *Hematemiza* semnifică vărsătura cu sânge digerat sau care conține sânge proaspăt, de obicei asociată cu hemoragia tractului digestiv proximal de ligamentul lui Treitz. Vărsătura „în zaț de cafea” indică un contact lung al sângelui cu suc gastric, care sub acțiunea acidului clorhidric permite transformarea hemoglobinei în clorhidrat de hematină. Vărsătura care conține sânge roșu indică o hemoragie activă care determină un contact de scurtă durată a sângelui cu suc gastric.

Anamneza

În cazul unui copil cu hemoragie digestivă, trebuie stabilite sursa, frecvența, amploarea, durata

Autor de corespondență:

Dr. Valeriu V. Lupu, Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Str. Universității Nr. 16, Cod 700115, Iași, România

e-mail: valeriu1upu@yahoo.com

sângerării, prezența altor simptome gastrointestinale (diaree, dureri abdominale, constipație, vărsături) și prezența simptomelor sistemice (febră, rash, vertij, paloare, palpitații, extremități reci). La pacienții stabili, anamneza trebuie să cuprindă detalii despre antecedentele personale patologice: boli gastrointestinale (polipi, ulcere, colite), boli hepatice, hipertensiune portală, diateze hemoragice, reacții la anestezie, medicație (AINS, warfarină, utilizarea recentă de antibiotice), călătorii recente, contact cu alți bolnavi sau contact cu animale. De asemenea, se subliniază antecedentele heredo-colaterale semnificative. Se realizează un scurt istoric pentru copiii cu hemoragii acute, iar cei în stare critică trebuie în primul rând stabiliți.

În unele cazuri, părinții raportează prezența „sângelui” în scaun sau vărsături când, de fapt, sângele nu este prezent. Unele alimente și medicamente pot schimba culoarea scaunelor și vărsăturilor. Culoarea roșie apare în cazul ingestiei de bomboane, fructe, sfeclă, laxative, fenitoină, rifamicină. Culoarea neagră este dată de bismut, cărbune activat, fier, spanac, afine. (4-6)

Examenul fizic

După efectuarea anamnezei, trebuie stabilit dacă hemoragia reprezintă o urgență sau nu. Aceasta se realizează cu ajutorul examenului fizic și al analizelor de laborator.

La examenul fizic se poate observa prezența palorii tegumentare, a icterului, a echimozelor, telangiectaziilor, rashului, deshidratării, diferite sângerări de la nivelul extremității cefalice. La nivel cardiovascular se stabilește tensiunea arterială, pulsul, umplerea capilară. Palparea abdomenului poate evidenția un abdomen dureros sau o hepatosplenomegalie. La nivelul perineului se pot observa fisuri, fistule, indurații, hemoroizi externi sau anomalii ale vaselor. (5)

Instalarea anemiei (paloarea) este corelată cu o pierdere semnificativă de sânge. Sângerarea cronică este mai bine tolerată decât cea acută și are o probabilitate mai mică de decompensare cardiovasculară. Prezența tahicardiei și a hipertensiunii ortostatice indică rata de decompensare cardiacă indiferent de durata sângerării. Plasarea unei sonde nazogastrice este de multe ori necesară pentru a evalua sângerările de la nivelul tractului gastro-intestinal. (23) Dacă lichidul de aspirație este clar și nu conține sânge „în zaț de cafea” sau sânge proaspăt, sângerarea proximal de ligamentul lui Treitz este puțin probabilă. Dacă lichidul de aspirație conține sânge proaspăt, sursa sângerării este cel mai probabil proximal de ligamentul lui Treitz

și continuă să fie activă. În ceea ce privește sursa distală, cea mai bună evaluare a sângerării active este analiza vizuală a scaunului și măsurarea hemoglobinei și a hematocritului. (9)

Intervenții inițiale

Copilul cu hemoragie gastrointestinală se poate prezenta în condiții stabile sau cu diferite grade de insuficiență cardiovasculară, ajungând până la șoc. În timpul evaluării inițiale, se prind două linii venoase. În funcție de nevoia de fluide necesară pentru resuscitare, se administrează rapid (30-60 min.) ser fiziologic 10-20 ml/kg. Dacă sângerarea este rapidă, acest volum poate necesita înlocuirea cu masă eritrocitară și factori de coagulare. Un nivel al Hb peste 8 g/dl este de obicei suficient. Tratatamentul endoscopic la un pacient instabil hemodinamic nu este recomandat. (5)

Analize de laborator și studii imagistice

În ceea ce privește analizele de laborator, prezența anemiei cu un volum normal de eritrocite indică pierderea acută de sânge. Pentru pierderea cronică de sânge, reducerea numărului eritrocitelor, a hemoglobinei și a hematocritului sunt cei mai utili indicatori. De asemenea, se realizează profilul metabolic complet (electroliti, transaminaze) și se dozează fibrinogenul, VSH-ul, proteina C reactivă. Examenul coproparazitologic poate evidenția prezența *E. coli/O157H7*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*; toxinele A și B ale *C. difficile*, *Cryptococcus* și *Giardia*. Se efectuează testele Hemocult și Gastrocult. (7,8)

În urma rezultatelor primelor analize și după stabilizarea pacientului se determină sursa sângerării. Pacienții cu hematemeză, melenă sau ambele, necesită analize de laborator limitate dacă nu prezintă semne de insuficiență cardiovasculară, boli sistemice sau hipertensiune arterială. În acest caz, o hemoleucogramă completă cu dozarea protrombinei și a timpului parțial de tromboplastină este necesară. Pacienții cu semne și simptome de hipertensiune portală izolată sau boli cronice hepatice necesită o evaluare completă a funcției de sinteză, metabolizare și excreție hepatică. (5)

Studiile imagistice includ ecografia abdominală, studiul Doppler al fluxului sanguin hepatic, modalități avansate de imagistică precum computer tomografia și rezonanța magnetică nucleară și puncția-biopsie hepatică. (10) În metaanaliza realizată de Wu L.M. și colab. (2010), la un total de 9 studii ce au inclus 198 de pacienți s-a ajuns la concluzia că angiografia CT este precisă, rentabilă,

utilă în diagnosticul hemoragiilor gastrointestinale acute și poate preciza sursa exactă a sângerării. (11)

Alte metode frecvent utilizate în diagnosticul hemoragiei tractului gastrointestinal sunt reprezentate de diferite tehnici de endoscopie: esofagogastroduodenoscopia, sigmoidoscopia flexibilă, colonoscopia, videocapsulaendoscopică. Antao B. și colab. (2007), în urma unui studiu efectuat pe 37 de copii, au ajuns la concluzia că videocapsula endoscopică este un instrument neinvaziv, util pentru investigarea intestinului subțire la copil, acesta fiind superior și mai sensibil decât alte investigații endoscopice și radiologice convenționale. (12)

Endoscopia digestivă

În timpul endoscopiei, mucoasa poate fi vizualizată, poate fi identificat locul sângerării și se pot obține biopsii și culturi. În plus, leziunile pot fi fotografiate pentru o examinare ulterioară. Factorii de risc pentru resângerarea unui ulcer (vas vizibil) pot fi identificați și tratați în timpul intervenției.

Selectarea pacienților pentru examenul endoscopic este de obicei ușoară. Copiii cu anemie și test Hemocult pozitiv, chiar și în absența melenei, hematocheziei sau hematemezei pot necesita endoscopie digestivă superioară pentru stabilirea diagnosticului. În cazul în care un copil este suspectat de colită alergică sau infecțioasă sau de un polip colonic, colonoscopia reprezintă examinarea de elecție (sau sigmoidoscopia flexibilă pentru copiii suspectați de colită alergică).

Conform studiului realizat de James P. Franciosi și colab. (2010), într-un interval de 20 de ani, endoscopia digestivă superioară efectuată copiilor cu prezentare clinică mai puțin severă și colectarea unui număr mai mare de biopsii per procedură poate contribui la creșterea incidenței tulburărilor gastrointestinale la copii (durerile abdominale au crescut de la 23% la 43%), chiar dacă în același timp s-a înregistrat o scădere a subiecților cu hemoragie gastrointestinală (de la 34% la 5%). (13)

Pregătirea pacientului este foarte importantă pentru reușita examinării. În situațiile de urgență, resuscitarea pacientului are prioritate în fața unei examinări efectuate la un pacient instabil. Copilul trebuie pregătit în mod corespunzător pentru endoscopie astfel încât mucoasa să fie vizibilă. De exemplu, un pacient cu hematochiezie nedureroasă la care scintigrafia pentru diverticul Meckel a ieșit negativă și nu a avut intestinul pregătit, nu este un candidat potrivit pentru o colonoscopie de succes, cu excepția cazului în care sângerarea este extrem de rapidă și astfel, sângele poate acționa ca un

purgativ. Chiar și în această situație, probabilitatea de a detecta locul sângerării este îmbunătățită de o epurare colonică rapidă. (5,14,15)

În cazul unor hemoragii digestive superioare, studii recente sugerează că pacientul necesită doar 2-3 ore de post după un prânz de lichid limpede înainte de sedare sau anestezie. (16,17) În cazul în care nu este o urgență, un post prelungit este recomandat pacienților suspectați de stenoze, boală de reflux gastroesofagian sau stenoză de pilor pentru a permite golirea stomacului înainte de examinare.

TRATAMENT

După stabilirea diagnosticului, se alege modalitatea de tratament cu cele mai mari șanse de reușită și cu cele mai puține efecte adverse (Tabelul 1).

La pacienții cu hemoragie digestivă superioară tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni (IPP) este cel mai utilizat. Studiile recente recomandă terapia intravenoasă cu IPP. Teoretic, pH-ul gastric alcalin poate determina formarea cheagurilor de sânge, iar administrarea intravenoasă a terapiei cu IPP este mai rapidă decât administrarea orală a terapiei. (5)

TABELUL 1. Conduita terapeutică

<p>Tratamentul de susținere Lichide intravenoase (ser fiziologic, soluție Ringer) Produce sanguine (masă eritocitară, plasmă proaspătă înghețată)</p>
<p>Tratament etiopatogenic Inhibitori de receptori H₂ (ranitidina, cimetidina, famotidina, nizatidina) IPP (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol) Analogul somatostatinei (octreotid)</p>
<p>Tratamentul endoscopic Injectarea (agenți sclerozanți, epinefrină, soluții hipertone) Coagulare (termocoagulare, electrocoagulare, laser, cu plasmă argon) Ligaturarea varicelor Polipectomie</p>

În trecut, lavajul gastric și administrarea de vasopresină erau principalele tratamente pentru pacienții cu suspiciune de ulcer de stres, varice și gastrită difuză. Unii gastroenterologi pediatri utilizează lavajul gastric nu ca terapie, ci pentru a pregăti pacientul pentru endoscopie sau pentru evaluarea sângerării active.

Vasopresina este un agent eficient care reduce fluxul de sânge splahnice și, astfel, reduce hemoragiile gastrointestinale. De asemenea, sunt cunoscute efectele sale secundare importante precum ischemia intestinală, care au limitat în mod semnificativ utilizarea sa. De când a devenit disponibil analogul

somatostatinei, octreotid, utilizarea vasopresinei a scăzut în mod constant. Somatostatina este la fel de eficace ca și vasopresina, reduce mai puțin fluxul de sânge sistemic și are o frecvență și severitate redusă a efectelor adverse în comparație cu vasopresina, totuși trebuie folosită cu prudență.

Mecanismul prin care octreotidul reduce fluxul sanguin splanhnic nu este cunoscut (5). Pentru hemoragia gastrointestinală acută se administrează 1 μg/kg bolus, cu o doză maximă de 50 μg, apoi 1-2 μg/kg/h perfuzie continuă. (18,19) După oprirea hemoragiei sau după terapia endoscopică, doza este redusă treptat. Octreotidul poate fi administrat din nou dacă sângerarea reapare. Conform studiului realizat de Al-Hussaini A și colab. (2012), octreotidul oferă un plus de valoare pentru arsenalul terapeutic al gastroenterologului pediatru pentru o mare varietate de afecțiuni. Reacțiile adverse grave pot să apară (prelungirea intervalului QT, fibrilație ventriculară, hiperglicemie, deficit de hormon de creștere, hipertensiune arterială) și pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție. (20)

Metodele terapeutice endoscopice includ termocoagularea, electrocoagularea, hemostaza mecanică (montarea de clipuri), coagularea cu plasmă argon, injectarea de adrenalină sau agenți sclerozanți. (6) Presiunea poate fi folosită pentru a tampona locul sângerării. (21)

Ulcerile la care sunt vizibile vase de sânge pot fi injectate cu diferiți agenți sclerozanți sau hemostatici. Adrenalina ar trebui folosită cu precauție, la o doză bine stabilită. De altfel, pentru toate metodele de injectare, doza trebuie să fie precisă și posibilele efecte adverse trebuie cunoscute foarte bine. Pentru hemostaza varicelor esofagiene se folosesc injecții intra și paravariceale și ligatura varicelor. Tehnicile pot fi modificate pentru sângerarea varicelor gastrice. Pentru sângerările ulcerului se folosesc și clipuri hemostatice. Polipii pot fi îndepărtați cu ajutorul electrocauterului.

Hemoragia digestivă la nou-născuți și sugari

Diagnosticul de sângerare gastrointestinală la nou-născut prezintă probleme speciale. Sângerarea masivă la nou-născut este neobișnuită. Când apare hemoragie semnificativă, rezerva limitată a nou-născutului îl predispune la decompensare rapidă. Cea mai frecventă cauză a prezenței sângelui în scaun sau în vărsături este înghițirea de sânge, fie din lichidul amniotic, fie de la o fisură a mamei care alăptează.

Testul Apt poate fi folosit pentru a demonstra originea maternă a sângelui. Acest test pleacă de la premisa că hemoglobina fetală are o rezistență mai

mare la denaturarea alcalină decât hemoglobina adultului. De asemenea, spectrofotometria poate distinge cele 2 tipuri de hemoglobină. (22)

Ulceratii gastrice sau duodenale pot să apară la nou-născut în condiții de stres (asfixie, traumatisme, sepsis, hemoragie intracraniană, boli cardiace congenitale). Pot apărea și coagulopatii asociate cu sângerarea. Cauzele coagulopatiilor pot fi: deficiența de vitamină K, purpura trombocitopenică idiopatică maternă, utilizarea de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, hemofilia sau boala von Willebrand. (28)

Pe lângă etiologiile enumerate anterior, la copii mai mari de o lună mai pot apărea și alte cauze de sângerare, aceasta fiind de obicei ocultă, dar suficientă astfel încât să se asocieze cu anemie. Sângerarea este rareori singurul simptom. Singure sau asociate, vărsăturile, refluxul gastroesofagian și iritabilitate sunt frecvent întâlnite.

La nou-născuți și sugari sunt câteva situații în care apare rectoragia. Intoleranța la proteinele din laptele de vacă sau proteinele din soia se manifestă prin scaune cu striuri de sânge și mucus, chiar și în lipsa altor simptome precum erupțiile cutanate, vărsăturile sau anafilaxia. Sigmoidoscopia flexibilă cu biopsie poate stabili imediat diagnosticul. Enterocolita necrozantă este o cauză importantă de sângerare deoarece poate progresa rapid dacă nu este diagnosticată și tratată.

Malrotația se manifestă prin hematochezie asociată cu distensie abdominală și vărsături. Tratatamentul constă în intervenție chirurgicală de urgență.

Infecția cu organisme enterice poate cauza sângerare în perioada neonatală, dar mai frecvent este întâlnită la copii cu vârste mai mari de o lună.

Fisurile anale, invaginația și diverticulul Meckel sunt cele mai frecvente cauze de pierderi sanguine la această grupă de vârstă. Fisurile anale apar la copiii cu constipație cronică. Invaginația se manifestă prin dureri colicative, scaune cu aspecte de „jeleu de coacăze” și tumoră abdominală. Reducerea invaginației se realizează cu ajutorul clismei baritate. Diverticulul Meckel determină sângerare rectală nedureroasă, în cantitate mare.

Hemoragia digestivă la copiii mici și copiii de vârstă școlară

Copii mici și copii de vârstă școlară prezintă numeroase cauze de hemoragie digestivă, multe dintre ele fiind comune nou-născuților și sugariilor. Aproape toate ulcerile preșcolariilor și copiilor de vârstă școlară sunt secundare unor boli sistemice, traumatismelor craniene, infecțiilor grave cu șoc sau medicamentelor. Infecția cu *Helicobacter pylori*

asociată ulcerăției poate apărea la această grupă de vârstă, mai ales la populația cu risc.

Hematemeza izolată poate apărea la pacienții cu leziune Dieulafoy. Leziunea Dieulafoy reprezintă o malformație vasculară caracterizată prin prezența unui vas cu diametru mare în submucoasă, ce ajunge la suprafață din cauza unui defect al mucoasei. În cele mai multe cazuri, leziunea apare la nivelul stomacului, deși au fost raportate cazuri și la nivelul duodenului, jejunului, ileonului și colonului. Tratamentul de elecție este cel endoscopic, deși unii pacienți necesită intervenție chirurgicală în cazul în care leziunea este distal de unghiul lui Treitz. (25)

În cazul unei hematemeze trebuie luat în considerare și sindromul Mallory-Weiss, o entitate anatomoclinică având ca substrat lezional ruptura mucoasei cardioesofagiene, secundară unor eforturi de vărsătură. Este necesară examinarea cu atenție a abdomenului. Prezența hepatosplenomegaliei poate sugera prezența varicelor gastroesofagiene subiacente unei boli hepatice sau hipertensiunii portale extrahepatice (transformarea cavernoasă a venei porte).

Purpura Henoch-Schönlein se poate manifesta cu sângerare în cantitate variabilă, mai frecvent prin hematochezie asociată de obicei cu dureri abdominale.

Cele mai comune cauze de sângerare gastro-intestinală inferioară la această grupă de vârstă sunt reprezentate de infecțiile cu organisme enterice, fisurile anale, invaginațiile și diverticulul Meckel.

Sângerarea rectală nedureroasă la copii poate fi cauzată de polipi. Dacă polipul este în rect, scaunul este acoperit cu sânge roșu. Când polipul se află mai proximal, sângele poate fi de culoare închisă, amestecat cu scaunul. Colonoscopia cu polipectomie este tratamentul de elecție. El-Shabrawi MH și colab. (2011) au realizat un studiu prospectiv pe 174 de copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, care s-au prezentat pentru sângerare rectală cu sânge proaspăt. Diagnosticul de polipi colorectali s-a înregistrat la 100 de pacienți (57,4%). Polipectomia a avut succes în toate cazurile. Astfel, s-a ajuns la concluzia că la copiii egipteni, polipii colorectali sunt relativ frecvenți și sunt o cauză de sângerare rectală ușor tratabilă. (23)

Hiperplazia limfonodulară la copii este frecventă. Malformațiile arteriovenoase, deseori prezente la această grupă de vârstă, pot deveni simptomatice încă din perioada neonatală. Aceste malformații sunt asociate cu sindroame precum Osler Weber Rendu (telangectazie hemoragică ereditară), sindromul Klippel-Trenaunay, sindromul Turner cu telangectazii intestinale și scleroză progresivă

sistemică cu telangectazii (CREST). Anomaliile vasculare izolate sunt reprezentate de hemangiome.

Hemoragia digestivă la adolescenți

În multe cazuri, diagnosticul diferențial la adolescenți se aseamănă cu cel al adulților tineri. Aceștia pot prezenta melenă sau hematemză, în funcție de severitatea sângerării. Melena este cauzată cel mai frecvent de boli ale acidului peptic (esofagite, gastrite, ulcer duodenal și gastric, infecție *H. pylori*) și se asociază cu dureri abdominale sau simptome de reflux. Folosirea în exces a anti-inflamatoarelor nesteroidiene a crescut frecvența sângerărilor gastrice. Alte medicamente responsabile de sângerările gastrointestinale sunt: doxiciclina, potasiul, sulfatul feros și alendronatul.

Colitele sunt cele mai întâlnite cauze de sângerare rectală la această vârstă. Colita infecțioasă este mai frecventă decât cea ulcerativă și cea din boala Crohn. Colitele infecțioase au o durată scurtă și prezintă semne acute de boală. Cele mai frecvente infecții ce determină sângerarea rectală sunt reprezentate de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Escherichia coli O157:H7* și *Clostridium difficile*.

Sindromul polipozic juvenil poate fi prezent la copiii mari și adolescenți. Polipii trebuie îndepărtați și trimiși la anatomopatolog pentru diagnostic deoarece ei sunt asociați cu un mare risc de malignizare, la fel ca și alte sindroame polipozice: polipoza adenomatoasă familială, sindromul Peutz-Jeghers și cancerul colorectal nonpolipozic ereditar (sindromul Lynch). (24)

La pacienții cu pierdere de sânge și anemie, atunci când endoscopia digestivă superioară și colonoscopia nu reușesc să identifice cauza sau locul de sângerare, videocapsula este un instrument adjuvant din ce în ce mai frecvent utilizat la copii și adolescenți. (26)

CONCLUZII

Hemoragia digestivă este un motiv important și relativ frecvent de prezentare a pacienților la gastroenterologul pediatru. Cauzele variază de la falsa sângerare determinată de ingestia unor anumite alimente sau simpla sângerare de la o fisură anală până la sângerări care pun viața în pericol, precum hemoragia de la nivelul varicelor esofagiene, secundară bolilor hepatice cronice și hipertensiunii portale. În ceea ce privește sursa, diagnosticarea ei necesită sârguință și îndemănare pentru a obține detaliile necesare unui tratament corect.

Digestive hemorrhage in pediatric pathology

**Gabriela Păduraru, Ancuța Ignat, Smaranda Diaconescu, V.V. Lupu,
Claudia Olaru, Marin Burlea**

*Vth Clinic of Pediatrics-Gastroenterology,
"Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iasi*

ABSTRACT

Digestive hemorrhage in children can evolve from the occult form up to major manifestations with vital risk. The etiology comprises extra-digestive (acute pathology of the nervous system, coagulopathies, portal hypertension, etc.) or digestive (infectious, malformative, inflammatory etc.) diseases with a frequency which depends on the age. The medical history encumbered by multiple error possibilities is supplemented with a synthesized exploration, which approaches: the seriousness of the blood loss, its reflection on the function of the vital organs, depicting a medical cause or a preexisting (malformative) or acquired surgical cause. The treatment depends on the seriousness of the blood loss, on the necessary drugs with ethiopathogenetic impact. Besides its important role as diagnostic method, the digestive endoscopy sometimes represents a therapeutic method.

Key words: child, hemorrhage, digestive, endoscopy

INTRODUCTION

The digestive hemorrhage is one of the most serious problems which have to be diagnosed and treated by the pediatric gastroenterologist. Severe gastrointestinal bleedings are rare in the pediatric population and therefore they are not very well documented. According to an important report, rectal bleedings were recorded in 0.3% of the total number of more than 40,000 patients who presented in the Children Emergency Department of Boston over the period from September 1991 and August 1992. (1) Occult gastrointestinal hemorrhages present difficulties in the exact identification of the bleeding source. There are multiple etiologies, varying from those which require emergency treatment up to the ones which can be solved spontaneously, without therapy. (2) A study carried out by Bai Y et al. (2011) proved that the main causes of the inferior gastrointestinal hemorrhage in Chinese children are represented by the colorectal adenoids, chronic colitis and the invagination. The diverticulum, the most frequent cause of inferior gastric bleeding among the Western populations, is less frequent in China. (3)

DEFINITIONS

Melena represents the black, glazing ejection, associated with esophageal, gastric or superior intestinal hemorrhage. The black color is caused by the oxidation of the hemoglobin iron over the passage through the ileum and colon. *Hematokinesis* consists of eliminating vermilion or dark blood through the rectum, usually associated with the

bleeding of the distal small intestine or of the colon. *Hematemesis* represents the vomit with digested blood or which contains fresh blood, usually associated with the hemorrhage of the digestive tract near the Treitz ligament. The "coffee grounds" vomit shows a long contact of the blood with the gastric juice, which allows under the action of the chlorine hydride the transformation of hemoglobin into hematine hydrochloride. The vomit which contains red blood shows an active hemorrhage which determines a short-term contact of the blood with the gastric juice.

MEDICAL HISTORY

In the case of a child suffering from digestive hemorrhage, we shall establish the source, frequency, volume, duration of the bleeding, the presence of other gastrointestinal symptoms (diarrhea, abdominal pains, constipation, vomit) and the presence of the systemic symptoms (fever, rash, dizziness, whiteness, palpitations, cold extremities). In stable patients, the medical history shall comprise details regarding the personal pathologic clinical record: gastrointestinal diseases (adenoids, ulcers, colitis), hepatic diseases, portal hypertension, hemorrhagic diatheses, reactions to anesthesia, medication (AINS, warfarin, the recent use of antibiotics), recent travels, contact with other ill persons or contact with animals. Moreover, the significant heredo-colateral antecedents shall be highlighted. One shall perform a brief history for the children with acute hemorrhages and the children in critic condition shall be first of all stabilized.

In certain cases, the parents report “blood” presence in the ejection or vomit when, in fact, the blood is not present. Certain food or drugs can change the color of the ejections or vomits. The red color appears in the case of the indigestion of candies, fruit, beet, laxatives, phenytoin, rifampicin. The black color is given by bismuth, activated carbon, iron, spinach, blueberries. (4-6)

Physical examination

After performing the medical history, one shall establish whether the hemorrhage represents an emergency or not. This operation shall be performed by means of the physical examination and of the laboratory analyses.

At the physical examination we can notice the presence of the tegument whiteness, jaundice, ecchymoses, telangiectasias, rash, dehydration, different bleedings at the level of the cephalic extremity. At cardiovascular level one shall establish the blood pressure, the cardiac output, the capillary refill. Stomach palpation can highlight a painful stomach or a hepatosplenomegaly. At perineum level, one can notice fissures, fistulae, indurations, external hemorrhoids or abnormalities of the vessels. (5)

Anemia (whiteness) installation is correlated with a significant blood loss. The chronic bleeding is better correlated than the acute one and presents a smaller probability of cardiovascular decompensation. Tachycardia and orthostatic high blood pressure presence shows the cardiac decompensation degree, regardless of the bleeding duration. Placing a nasogastric probe is often necessary in order to assess the bleedings at the level of the gastrointestinal tract. (23) If the aspiration liquid is clear and it does not contain “coffee grounds” blood or fresh blood, the bleeding close to the Treitz ligament is unlikely to occur. If the aspiration liquid contains fresh blood, the bleeding source is likely to be near the Treitz ligament and continues to be active. As regards the distal source, the best assessment of the active bleeding is the virtual analysis of the ejection and the measurement of the hemoglobin and of the hematocrit. (9)

Initial interventions

The child with gastrointestinal hemorrhage can present stable conditions or different degrees of heart failure, reaching the shock. Over the initial assessment, two vein lines are chosen. According to the fluids needed for the resuscitation, we shall quickly administer (30-60 minutes) physiologic

serum 10-20 ml/kg. If the bleeding is rapid, this volume can require the replacement with erythrocytic mass and coagulation factors. A hemoglobin level which exceeds 8 g/dl is usually enough. The endoscopic treatment in a hemodynamic instable patient is not recommended. (5)

Laboratory analyses and imagistic studies

With regard to the laboratory analyses, anemia presence with a normal volume of erythrocytes shows the acute blood loss. For the chronic blood loss, the reduction of the number of erythrocytes, of hemoglobin and of the hematocrit are the most useful markers. Moreover, we shall perform the complete metabolic profile (electrolytes, transaminases) and we shall dose the fibrinogen, the ESR, the reactive protein C. The coproparasitological examination can highlight the presence of *E. coli* / *O157H7*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, A and B toxins of *C. difficile*, *Cryptococcus* and *Giardia*. The Hemocult and Gastrocult testing shall be performed. (7, 8)

Based on the results obtained in the first analyses and after stabilizing the patient, the bleeding source shall be determined. The patients with hematemesis, melena or both, require limited laboratory analyses if they do not present heart failure signs, systemic diseases or high blood pressure. In this case, it is necessary to perform a complete hemoleucogram with the graduation of prothrombin and the partial time of thromboplastin. The patients who present signs and symptoms of isolated portal hypertension or hepatic chronic diseases require a complete assessment of the synthesis, metabolization and hepatic excretion function. (5)

The imagistic studies include the abdominal ultrasound, the Doppler study of the hepatic blood flow, advanced imagistic modalities such as the computer tomography and the nuclear magnetic resonance and the hepatic puncture-biopsy. (10) In the meta-analysis performed by Wu LM et al. (2010), which comprises a total number of 9 studies including 198 patients, it was drawn the conclusion that CT angiography is accurate, profitable, useful in the diagnostic of the acute gastrointestinal hemorrhages and that it can state the accurate source of the bleeding. (11)

Other methods frequently used in the diagnostic of the gastrointestinal tract hemorrhage are represented by different endoscopy techniques: esophagogastroduodenoscopy, flexible sigmoidoscopy, colonoscopy, video capsule endoscopy. Based on a study carried out on 37 children, Antao B et al. (2007) reached the conclusion that video capsule

endoscopy is a non-invasive instrument, useful for the investigation of the small intestine in children, this one being superior and more sensitive than other conventional endoscopic and radiologic investigations. (12)

Digestive endoscopy

During the endoscopy, the mucous membrane can be visualized, the bleeding place can be identified and biopsies and cultures can be obtained. Moreover, one can take photos of the lesions for a subsequent examination. The risk factors for the rebleeding of an ulcer (visible vessel) can be identified and treated during the intervention.

Patients' selection for the endoscopic examination is usually an easy process. The children with anemia and positive Hemocult testing, even in the absence of melena, hematochesis or hematemesis can require superior digestive endoscopy in order to establish the diagnostic. If a child is suspected of allergic or infectious colitis or colonic polyp, the colonoscopy represents the election examination (or the flexible sigmoidoscopy for the children suspected of allergic colitis).

According to the study performed by James P. Franciosi et al. (2010), over a period of 20 years, the superior digestive endoscopy performed to the children with less severe clinical presentation and the collection of a larger number of biopsies per procedure can contribute to the increase of the incidence of gastrointestinal troubles in children (the abdominal pains increased from 23% to 43%), even though at the same time a decrease of the subjects with gastrointestinal hemorrhage was recorded (from 34% to 5%). (13)

Preparing the patient is a very important process for the success of the examination. In emergency situations, patient's resuscitation has priority in front of an examination performed to an instable patient. The child has to be prepared accordingly for the endoscopy, so that the mucous membrane is visible. For instance, a patient with painless hematochesis for whom the scintigraphy for the Meckel diverticulum is negative and whose intestine was not prepared, is not a candidate fit for a successful colonoscopy, except the case when the bleeding is extremely fast and therefore, the blood can action as a purgative. Even in this situation, the probability of depicting the bleeding place is improved by a rapid colonic cleaning. (5, 14, 15)

In certain superior digestive hemorrhages, recent studies suggest that the patient only requires 2-3 hours of fast after a lunch with clear liquid before the sedation or anesthesia. (16, 17) If there is no

emergency, a longer fast is recommended for the patients suspected of stenoses, gastroesophageal reflux disease or pylorus stenosis in order to allow stomach emptying before the examination.

TREATMENT

After establishing the diagnostic, we shall choose the treatment modality with the highest success chances and the fewer side effects (Table 1).

In patients with superior digestive hemorrhage, the treatment with proton pump inhibitors is the most used. Recent studies recommend the intravenous therapy with proton pump inhibitors. Theoretically speaking, the alkaline gastric pH can determine blood cake formation, and the intravenous administration of the therapy with proton pump inhibitors is more rapid than the oral administration of the therapy. (5)

TABLE 1. Therapeutic behavior

Support treatment
Intravenous liquids (physiologic serum, Ringer solution)
Sanguine products (erythrocytary mass, recently frozen plasma)
Ethiopathogenic treatment
H ₂ receptor inhibitors (ranitidine, cimetidine, famotidine, nizatidine)
Proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole, esomeprazole, pantoprazole)
Somatostatine analogous (octreotide)
Endoscopic treatment
Injection (sclerosing agents, epinephrine, hypertonic solutions)
Coagulation (termocoagulation, electrocoagulation, laser, with argon plasma)
Varicose strangulation
Polypectomy

In the past, the gastric lavage and vasopressin administration were the main treatments for the patients suspected of ulcer caused by stress, varicose and diffuse gastritis. Certain pediatric gastroenterologists use the gastric lavage not as therapy, but in order to prepare the patient for endoscopy or in order to assess the active bleeding.

Vasopressin is an efficient agent which reduces the splahnic blood flow and therefore, reduces the gastrointestinal hemorrhages. Moreover, we know its important side effects such as the intestinal ischemia, which limited in a significant manner its use. Since somatostatine analogous, the octreotide, became available, vasopressin use has decreased on a constant basis. Somatostatine is as efficient as vasopressin, it reduces to a lesser extent the systemic blood flow and it has a reduced frequency and severity of the side effects as compared to vasopressin, nevertheless it must be used prudently.

The mechanism by means of which the octreotide reduces the splanchnic blood flow is not known (5). In the case of the acute gastrointestinal hemorrhage, we shall administer 1 µg/kg bolus, in a maximum dose of 50 µg, then 1-2 µg/kg/h continuous perfusion. (18, 19) When the hemorrhage stops or after the endoscopic therapy, the dose is progressively reduced. The octreotide can be administered again if the bleeding reappears. According to the study carried out by Al - Hussaini A et al. (2012), the octreotide offers an additional value for the therapeutic arsenal of the pediatric gastroenterologist for a wide range of affections. Serious side effects can appear (extension of the QT interval, ventricular fibrillation, hyperglycemia, growth hormone deficiency, high blood pressure) and the patients have to be carefully monitored. (20)

The endoscopic therapeutic methods include termocoagulation, electrocoagulation, mechanic haemostasis (clips mounting), coagulation with argon plasma, injection with adrenalin or with sclerosing agents. (6) Pressure can be used in order to tampon the bleeding place. (21)

The ulcers where the blood vessels are visible, different sclerosing or haemostatic agents can be injected. Adrenalin should be thoughtfully used, in a well established dose. Nevertheless, for all the injection methods, the dose must be precise and the possible side effects must be very well known. For the haemostasis of the esophageal varicose, intra and paravaricose injections and varicose ligation are used. The techniques can be modified for the bleeding of the gastric vessels. For ulcer bleedings, haemostatic clips are also used. Polyps can be removed by means of the electric cautery.

Digestive hemorrhage in newborns and infants

The gastrointestinal bleeding diagnostic in newborns presents special problems. The massive bleeding in newborns is unusual. When the significant hemorrhage appears, the limited reserve of the newborn predisposes him to a fast decompensation. The most frequent cause of blood presence in the ejection or vomits is blood ingestion, either from the amniotic liquid either from a fissure of the nipple of the mother who nurses.

The apt test can be used in order to prove the maternal origin of the blood. This test starts from the premise that fetal hemoglobin has a greater resistance to the alkaline deformation than adult hemoglobin. Moreover, the spectrophotometry can distinguish the two types of hemoglobin. (22)

Gastric or duodenal ulcerations can appear in newborns within stress conditions (asphyxia,

traumatism, sepsis, intracranial hemorrhage, congenital heart diseases). Coagulopathies associated with bleeding can also appear. Among the causes of these coagulopathies we mention: vitamin K deficiency, maternal idiopathic thrombocytopenic purpura, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, hemophilia or von Willebrand disease. (28)

Besides the etiologies previously mentioned, in children exceeding the age of one month can also appear other bleeding causes, the bleeding being usually occult, but sufficient so as to be associated with anemia. The bleeding is seldom the only symptom. Alone or associated, vomits, gastroesophageal reflux and irritability are frequently met.

In newborns and infants there are certain situations where the rectal hemorrhage appears. The intolerance towards the proteins from the cow milk or soya proteins manifests through ejections with blood and mucus striae, even in the absence of other symptoms such as the cutaneous eruptions, vomits or anaphylaxis. The flexible sigmoidoscopy with biopsy can immediately establish the diagnostic. The necrotizing enterocolitis is an important cause of bleeding because it can progress rapidly if it is not diagnosed and treated.

The malrotation manifests by hematochesia associated with abdominal distention and vomits. The treatment consists of an emergency surgical intervention.

The infection with enteric organisms can cause bleeding in the neonatal period, but it is more frequently met in children who exceed the age of one month.

The anal fissures, invagination and Meckel diverticulum are the most frequent causes of sanguine losses in this age group. The anal fissures appear in children with chronic constipation. The invagination manifests by colicky pains, ejections with “cranberry jelly” aspect and abdominal tumor. Invagination reduction shall be performed by means of the barium enema. Meckel diverticulum determines the painless rectal bleeding, in a large quantity.

The digestive hemorrhage in small and school-age children

The small and school-age children present various causes of digestive hemorrhage, a large number of them being common to the newborns and infants. Almost all the ulcers of the pre-school and school-age children are secondary to certain systemic diseases, cranial traumatism, serious infections with shock or drugs. The infection with *Helicobacter pylori* associated to the ulceration can

appear in this age group, mainly in the risk population.

The isolated hematemesis can appear in patients with Dieulafoy lesion. The Dieulafoy lesion represents a vascular malformation characterized by the presence of a vessel with large diameter in the sub mucous membrane, which reaches the surface by means of a defect of the mucous membrane. In most cases, the lesion appears at stomach level even though there were also cases at duodenum, jejunum, ileum and colon level. The election treatment is the endoscopic one even though certain patients require surgical intervention if the lesion is distal from Treitz angle. (25)

In the case of a hematemesis, we shall also take into account Mallory-Weiss syndrome, an anatomic-clinical entity having as lesion sub layer the rupture of the cardio-esophageal mucous, secondary to certain vomit efforts. It is necessary to carefully examine the stomach. Hepatosplenomegaly presence can suggest the presence of gastroesophageal varicose subjacent to a hepatic disease or to the extra hepatic portal high blood pressure (the cavernous transformation of the portal vein).

Henoch-Schönlein purpura can manifest with a variable quantity of bleeding, more frequently through hematochezia usually associated with abdominal pains.

The most common causes of the inferior gastrointestinal bleeding in this age group are represented by the infections with enteric organisms, the anal fissures, the invaginations and the Meckel diverticulum.

The painless rectal bleeding in children can be caused by polyps. If the polyp is located inside the rectum, the ejection is covered with red blood. When the polyp is more proximal, the blood can be dark, mixed with the ejection. The polypectomy colonoscopy is the election treatment. El-Shabrawi MH et al. (2011) carried out a prospective study on 174 children aged between 2 and 12 years old, who presented with rectal bleeding with fresh blood. The diagnostic with colorectal polyps was registered in 100 patients (57.4%). The polypectomy succeeded in all cases. Therefore, the conclusion drawn up was that in Egyptian children, the colorectal polyps are relatively frequent and represent a slightly treatable rectal bleeding. (23)

The lymphonodular hyperplasia in children is frequent. The arterial venous malformations, seldom present in this age group, can become symptomatic even from the neonatal period. These malformations are associated with syndromes such as Osler Weber Rendu (hereditary hemorrhagic

telangectasia), Klippel-Trenaunay syndrome, Turner syndrome with intestinal telangectasias and progressive systemic sclerosis with telangectasias (CREST). The isolated vascular abnormalities are represented by haemangiomas.

The digestive hemorrhage in adolescents

In several cases, the differential diagnostic in adolescents is similar to the one established for young adults. These can present melena or hematemesis, depending on the bleeding seriousness. Melena is the most frequently caused by the diseases of the peptic acid (oesophagitis, gastritis, duodenal and gastric ulcer, *H. pylori* infection) and is associated with abdominal pains or reflux symptoms. The excessive use of non-steroidal anti-inflammatory drugs increased the frequency of the gastric bleedings. Other drugs responsible for the gastrointestinal bleedings are: doxycycline, potassium, ferrous sulfate and alendronate.

Colitis is the most frequent cause of rectal bleeding at this age. The infectious colitis is more frequent than the ulcerative one and than the one from the Crohn disease. The infectious colitis has a short duration and presents acute signs of disease. The most frequent infections which determine the rectal bleeding are represented by *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Escherichia coli O157:H7* and *Clostridium difficile*.

The juvenile polyposis syndrome can be present in big children and in adolescents. The polyps have to be removed and sent to the anatomic-pathologist for establishing a diagnostic, because they are associated with a great malignization risk, such as other polyposis syndromes: familial adenomatous polyposis, Peutz-Jeghers syndrome and the hereditary colorectal non-polyposis cancer (Lynch syndrome). (24)

In patients with blood loss and anemia, when the superior digestive endoscopy and the colonoscopy fail to identify the cause or place of the bleeding, the video capsule is an adjuvant instrument more and more frequently used in children and adolescents. (26)

CONCLUSIONS

The digestive hemorrhage is an important and relatively frequent reason for the patients who present to the pediatric gastroenterologist. The causes vary from the false bleeding determined by the ingestion of certain food or from the simple bleeding from an anal fissure up to bleedings which endanger the life, such as the hemorrhage at the

level of the esophageal varicose secondary to the chronic hepatic diseases and to the portal high blood pressure. With regard to the source, its

diagnostic requires diligence and know-how in order to obtain the details needed for an accurate treatment.

REFERENCES

1. **Teach S.J., Fleisher G.R.** – Rectal bleeding in the pediatric emergency department. *Ann Emerg Med.* 1994 Jun; 23(6):1252-8.
2. **Wyllie R., Hyams J.S., Kay M.** – Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 3rd ed. Philadelphia Saunders Elsevier, 2006.
3. **Bai Y., Peng J., Gao J., Zou D.W., Li Z.S.** – Epidemiology of lower gastrointestinal bleeding in China: single-center series and systematic analysis of Chinese literature with 53, 951 patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Apr; 26(4):678-82.
4. **Anonymous** – Fecal discoloration induced by drugs, chemicals and disease states. Rocky Mountain Drug Consultation Center, ed. Drugdex (database online), Vol. 93. 1997; Denver, CO: Micromedex.
5. **Friedlander J., Mamula P.** – Gastrointestinal hemorrhage. In: Wyllie R, Hyams Jeffrey S, Kay Marsha. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, Fourth Edition*, 2011; 14:146-153.
6. **Vargo J.J.** – Clinical applications of the argon plasma coagulator. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(1):81-88.
7. **Heitlinger L.A. McClung H.J.** – Gastrointestinal hemorrhage. In: Wyllie R, Hyams J.S., eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease Pathophysiology Diagnosis Management*. Philadelphia, PA: Saunders; 1999:64-72.
8. **Tunget C.L., Clark R.F., Manoguerra A.S., Turchen S.G.** – Iron overdose and detection of gastrointestinal bleeding with the hemocult and gastrocull assays. *Ann Emergency Med* 1995; 26(1):54-57.
9. **Cuellar R.E., Gavaler J.S., Alexander J.A., et al.** – Gastrointestinal tract hemorrhage. The value of a nasogastric aspirate. *Arch Intern Med* 1990; 150(7):1381-1384.
10. **Racadio J.M., Agha A.K., Johnson N.D., Warner B.W.** – Imaging and radiological interventional techniques for gastrointestinal bleeding in children. *Semin Pediatr Surg* 1999; 8(4):181-192.
11. **Wu L.M., Xu J.R., Yin Y., Qu X.H.** – Usefulness of CT angiography in diagnosing acute gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010 Aug 21; 16(31):3957-63.
12. **Antao B., Bishop J., Shawis R., Thomson M.** – Clinical application and diagnostic yield of wireless capsule endoscopy in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2007 Jun; 17(3):364-70.
13. **Franciosi J.P., Fiorino K., Ruchelli E., Shults J., Spergel J., Liacouras C.A., Leonard M.** – Changing indications for upper endoscopy in children during a 20-year period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Oct; 51(4):443-7.
14. **Marin Burlea, Gabriela Păduraru, Valeriu V. Lupu** – Endoscopia digestivă în pediatrie. Capitol VIII.4 C lordache (sub red): *Tratat de Pediatrie*, Edit. "Gr. T. Popa", UMF Iasi 2011, ISBN 978-606-544-046-3, pag. 515-524.
15. **Pashankar D.S., Uc A., Bishop W.P.** – Polyethylene glycol 3350 without electrolytes: a new safe, effective and palatable bowel preparation for colonoscopy in children. *J Pediatr* 2004; 144(3):358-362.
16. **Cote C.J.** – NPO after midnight for children – a reappraisal. *Anesthesiology* 1990; 72(4):589-592.
17. **Ingebo K.R., Rayhorn N.J., Hecht R.M., Shelton M.T., Silber G.H., Shub M.D.** – Sedation in children: adequacy of two-hour fasting. *J Pediatr* 1997; 131(1):155-158.
18. **Heikenen J.B., Pohl J.F., Werlin S.L., Bucuvalas J.C.** – Octreotide in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2002; 35(5):600-609.
19. **Siafakas C., Fox V.L., Nurko S.** – Use of octreotide for the treatment of severe gastrointestinal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 1998; 26(3):356-359.
20. **Al-Hussaini A., Butzner D.** – Therapeutic applications of octreotide in pediatric patients. *Saudi J Gastroenterol.* 2012 Mar-Apr; 18(2):87-94.
21. **Hunt P.S., Korman M.G., Hansky J., Parkin W.G.** – An 8-year prospective experience with balloon tamponade in emergency control of bleeding esophageal varices. *Dig Dis Sci* 1982; 27(5):413-416.
22. **Guritzky R.P., Rudnitsky G.** – Bloody neonatal diaper. *Ann Emergency Med* 1996; 27(5):662-664.
23. **El-Shabrawi M.H., El Din Z.E., Isa M., Kamal N., Hassanin F., El-Koofy N., El-Batran G., El-Makarem S.A., El-Hennawy A.** – Colorectal polyps: a frequently-missed cause of rectal bleeding in Egyptian children. *Ann Trop Paediatr.* 2011; 31(3):213-8.
24. **Aljebreen A.M., Fallone C.A., Barkun A.N.** – Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:172-178.
25. **Haidle J.L., Howe J.R.** – Juvenile polyposis syndrome. *Genereviews*, September, 2008.
26. **Kay M.H., Wyllie R.** – Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45:157-171.
27. **Ali A., Santisi J.M., Vargo J.** – Video capsule endoscopy: A voyage beyond the end of the scope. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(5):415-425.