

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE

Ciclo XXVII

Settore Concorsuale di afferenza: 06/C1

Settore Scientifico disciplinare: MED/18

**Trattamento della malattia paranale complessa di Crohn:
rescue therapy dopo fallimento dei farmaci biologici**

Presentata da: Dott. Lorenzo Gentilini

Coordinatore Dottorato

Prof. Andrea Stella

Relatore

Prof. Gilberto Poggioli

Esame finale anno 2015

INDICE

PARTE GENERALE

1 INTRODUZIONE	Pag 4
1.1 Epidemiologia e definizione della malattia paranale	Pag 4
1.2 Eziopatogenesi e classificazione della malattia paranale fistolizzante	Pag 6
1.3 Diagnosi	Pag 10
2 TERAPIA	Pag 14
2.1 Terapia medica tradizionale	Pag 14
2.2 Terapia chirurgica tradizionale	Pag 14
2.3 Evoluzioni terapeutiche: farmaci biologici	Pag 19
2.4 Evoluzioni terapeutiche: chirurgia riparativa	Pag 23

PARTE SPERIMENTALE

1. INTRODUZIONE	Pag 27
2. MATERIALI E METODI	Pag 29
2.1 Background dello studio	Pag 29
2.2 Popolazione dello studio	Pag 31
2.3 Procedure chirurgiche eseguite	Pag 34
2.4 Definizione e valutazione dei risultati	Pag 36
2.5 Raccolta dati	Pag 37
2.6 Analisi statistica	Pag 38
3. RISULTATI	Pag 39
3.1 Risultati chirurgia riparativa Gruppo A	Pag 39
3.2 Risultati chirurgia riparativa Gruppo B	Pag 45
3.3 Risultati chirurgia riparativa: confronto fra Gruppi	Pag 46
4. DISCUSSIONE	Pag 48
5. CONCLUSIONE	Pag 54
6. BIBLIOGRAFIA	Pag 55

PARTE GENERALE

1 INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia e definizione della malattia paranale

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria cronica intestinale che può coinvolgere tutto il tratto gastroenterico, l'interessamento dell'intestino è di tipo discontinuo e a tutto spessore ¹.

Sono stati descritti due picchi di insorgenza, il primo in soggetti giovani con età compresa fra 20-35 anni ed il secondo dopo i 65 anni, senza distinzione fra i due sessi. La prevalenza è diverse nelle varie aree del mondo, in particolare nei Paesi industrializzati come gli Stati Uniti e il Nord Europa il tasso di incidenza è di 10-15 nuovi casi per 100.000 abitanti per anno.

La malattia ha due diverse forme di espressione definite stenotomica e fistolizzata, distinte dalla tendenza nel primo caso alla formazione di stenosi intestinali e nel secondo dall'insorgenza di fistole.

Una manifestazione particolarmente invalidante del Crohn è rappresentata dalla malattia paranale. Un recente studio di popolazione neozelandese ha evidenziato un rischio di insorgenza di malattia paranale progressivamente aumentato con il passare degli anni. Il rischio stimato è di circa il 30% a 10 anni fino a più del 40% dopo 20

anni di malattia; oltre la metà dei pazienti riferisce l'insorgenza di malattia paranale dopo più di 6 mesi dall'esordio clinico del morbo di Crohn ².

Come per la malattia addominale anche nella malattia paranale viene descritta una forma non-fistolizzante ed una fistolizzante.

La malattia paranale non fistolizzante comprende stenosi o ulcere profonde del canale anale (cavitating ulcers), marische (skin tags) ed emorroidi. Queste condizioni cliniche sono riportate in circa il 50% dei pazienti con interessamento paranale ^{2,3}. Di più semplice gestione rispetto alla malattia paranale fistolizzante possono comunque rappresentare l'esordio di un processo fistolizzante (stenosi o ulcere) o condurre in caso di fallimento terapeutico alla stomia definitiva ^{3,4}.

La malattia fistolizzante è molto più invalidante rispetto alla forma non fistolizzante. È descritta in più del 90% dei pazienti con malattia paranale ed è caratterizzata dall'insorgenza di fistole ed ascessi ².

La sede della malattia influenza notevolmente l'incidenza delle fistole perianali. Diversi studi hanno dimostrato come pazienti con colite di Crohn abbiano un rischio molto maggiore di insorgenza di fistole (40% dei casi) se confrontati con pazienti con localizzazione ileale di malattia (10-12%). Questo rischio aumenta potenzialmente fino al 95-100% dei casi in presenza di una severa proctite ⁵.

La malattia paranale fistolizzante rappresenta una condizione molto invalidante per il paziente, nella maggior parte dei casi giovane, con significativo peggioramento della

qualità di vita. Inoltre in letteratura è stato descritto per questi pazienti un rischio di stomia definitiva, con o senza proctectomia, che può arrivare fino al 30-50% in caso di proctite associata ⁴⁶⁷.

In considerazione dell'alta incidenza di questa patologia, del forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti e della difficoltà di trattamento, la malattia paranale di Crohn rappresenta ancora oggi una grossa sfida per la chirurgia delle malattie infiammatorie croniche intestinali.

1.2 Eziopatogenesi e classificazione della malattia paranale fistolizzante

La malattia paranale fistolizzante è rappresentata da ascessi e fistole paranalari. L'ascesso perianale è caratterizzato dalla presenza di materiale purulento nello spazio perirettale; deriva dall'infezione batterica del tessuto cellulare lasso circostante una ghiandola anale. Si sviluppa come complicanza di una infezione della cute o di una infezione delle ghiandole anali che si trovano nel piano intersfinterico, tra lo sfintere anale esterno e quello interno e i cui dotti si aprono sulla linea dentata. Gli ascessi possono essere o meno sostenuti dalla presenza di una fistola paranale e rappresentano un'urgenza chirurgica, caratterizzata dalla necessità di drenare il perineo per risolvere la sepsi.

Una fistola anorettale è un tramite tra l'anoretto e il perineo; può essere costituita da un solo tramite principale o da un tramite principale associato a tramiti secondari, come in caso di fistole a ferro di cavallo.

La maggior parte delle fistole si instaurano dopo drenaggio spontaneo o chirurgico di un precedente ascesso anorettale anche se si possono riscontrare fistole paranalì in assenza di pregressa sepsi anorettale.

La classificazione delle fistole paranalì piú utilizzata è stata proposta da Parks nel 1976 e distingue le fistole in base al loro decorso rispetto allo sfintere anale interno ed esterno ⁸.

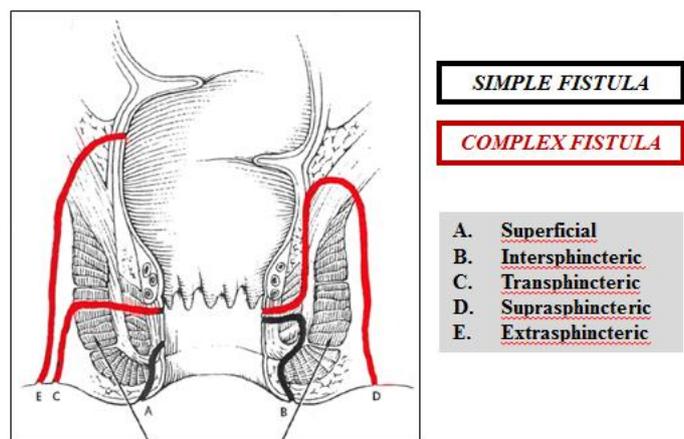


Fig.1 Classificazione di Parks

(Fig. 1)

Vengono così descritte diversi tipi di fistole:

A. Fistola superficiale

Il tragitto passa al di sotto di entrambi gli sfinteri anali (fistola semplice)

B. Fistola intersfinterica

Il tragitto si estende lungo lo spazio intersfinterico. Questo tipo di fistola è generalmente semplice, cioè si dirige verso il basso e si apre nella cute perianale (fistola semplice). Occasionalmente la fistola intersfinterica può estendersi verso l'alto e formare un tramite che si apre nel retto oppure può

determinare un ascesso al di sopra del piano degli elevatori, in questo caso è possibile si presenti senza alcun orifizio esterno nella cute perianale (fistola complessa)

C. Fistola transfinterica

Il tragitto attraversa lo sfintere esterno. Lo sfintere può essere attraversato a un livello basso, interessandone solo una piccola parte dello spessore, dirigendosi subito verso la cute perianale (fistola transfinterica bassa - semplice) Oppure l'attraversamento può avvenire a un livello più alto, interessando tutto lo spessore del muscolo aprendosi nello spazio ischiorettale e nel perineo (fistola transfinterica alta - complessa)

D. Fistola soprasfinterica

Il tragitto si propaga verso l'alto e attraversa il muscolo elevatore al di sopra del complesso sfinteriale e prosegue nello spazio ischiorettale. Questa fistola può associarsi a un ascesso al di sopra degli elevatori (fistola complessa)

E. Fistola extrasfinterica

Il tragitto non interessa il complesso sfinteriale, ma dallo spazio sopraelevatore si dirige direttamente verso la fossa ischiorettale. Possono essere di origine iatrogena e fare seguito a un trattamento inadeguato delle fistole perianali,

oppure possono essere dovute a patologie rettali che danno origine a un ascesso pelvico (fistola complessa)

Utilizzando la classificazione di Parks è possibile quindi distinguere le fistole su base clinica in fistole semplici e complesse. Quelle semplici sono fistole superficiali, intersfinteriche o trans-sfinteriche basse, dotate di un solo orifizio e non associate ad ascessi o connesse a strutture anatomiche adiacenti. Le fistole complesse sono caratterizzate dal coinvolgimento di una significativa porzione dello sfintere anale e possono essere transfinteriche, soprastfinteriche, extra-sfinteriche, a ferro di cavallo, dotate di multipli orifizi, associate ad ascessi peri-anali e/o connesse a strutture adiacenti.

Nella descrizione delle fistole paranalali di Crohn va infine tenuta in considerazione la regola di Goodsall-Salomon. (Fig. 2)

La regola di Goodsall, o legge di Goodsall – Salmon è utile per dedurre, con buona approssimazione e probabilità elevata, la direzione del tragitto fistoloso in base alla sede dell'orifizio esterno di una fistola anale,

si deve ricordare tale regola che comprende in realtà le 3 proposizioni seguenti:

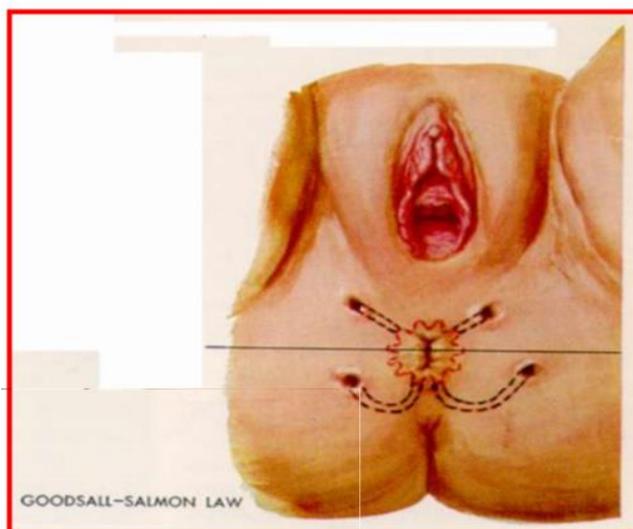


Fig.2 Regola di Goodsall-Salomon

- 1) Gli orifizi esterni localizzati nel quadrante perianale anteriore (cioè ‘sopra l’equatore’ dato da un piano orizzontale passante per l’ano) corrispondono, di solito, a un tragitto fistoloso diretto, con un orifizio interno posto alla stessa ‘ora’ in cui si trova l’orifizio esterno

- 2) Gli orifizi esterni localizzati nel quadrante posteriore (cioè sotto l’orizzonte dato dal piano prima descritto) corrispondono a un tragitto fistoloso curvilineo, a convessità posteriore, con orifizio interno localizzato posteriormente al margine anale sulla linea mediana

- 3) Gli orifizi esterni anteriori è localizzati a più di 3 cm di distanza dal margine anale, devono far sospettare e ricercare un tragitto fistoloso con orifizio interno posto al polo posteriore

1.3 Diagnosi

La comprensione e la conoscenza esatta del percorso della fistola è fondamentale per la radicalità del trattamento chirurgico. Il rischio di sepsi ricorrente o di recidiva della fistola è molto elevato se non sono trattati tutti i tramiti secondari. Per questo motivo è fondamentale in fase diagnostica la corretta identificazione dell’anatomia del

tramite fistoloso. L'obiettivo della diagnosi è infatti quello di identificare quelli che vengono definiti i "5 elementi essenziali di Goodsall" ovvero:

1. Orifizio interno
2. Orifizio esterno
3. Decorso del tramite primitivo
4. Presenza e decorso di eventuali tramiti secondari
5. Presenza di condizioni cliniche che potrebbero complicare la fistola

Valutazione clinica

La diagnosi di primo livello è generalmente clinica; consiste nella valutazione clinica che viene eseguita mediante esplorazione rettale con l'utilizzo di specilli e anoscopio.

La valutazione clinica risulta decisamente più accurata se viene condotta in anestesia generale. (Fig.3)



Fig.3 Valutazione clinica in anestesia

L'esame chirurgico in anestesia generale (EUA, exploration under anesthesia) va considerato come il gold standard della diagnosi clinica. Particolarmente indicato in pazienti in cui per il dolore non è possibile eseguire una valutazione ambulatoriale. In manie esperte può fornire una definizione accurata dell'anatomia delle fistole in rapporto agli sfinteri, associata alla possibilità del contestuale drenaggio chirurgico

della sepsi. L'esplorazione digitale permette di individuare tutte le raccolte ascessuali presenti, anche quelle più profonde e quelle del setto retto-vaginale. L'anoscopia consente di valutare l'eventuale presenza di localizzazione rettale della malattia e



Fig.4 Fistulografia con H2O2

delle ulcere del canale anale origine delle fistole. La specillazione dei tramiti fistolosi consente di valutare il rapporto di ogni tramite fistoloso con gli sfinteri. Se tale manovra risultasse difficoltosa per la complessità del tramite, la fistulografia intraoperatoria con H2O2 introdotta attraverso l'orifizio esterno della fistola può essere di aiuto nell'individuare l'orifizio interno e quindi il decorso del tramite. (Fig.4)

La diagnosi si può avvalere anche di alcune indagini strumentali, infatti, se nei casi più complessi si procede al trattamento della fistola, senza un'accurata valutazione strumentale, ci si espone a due rischi: il primo è la possibilità di creare una lesione sfinteriale, con conseguente incontinenza; il secondo rischio consiste nella persistenza di focolai di sepsi che inevitabilmente porterà alla recidiva.

Le indagini strumentali più utilizzate sono l'ecografia transrettale e la MRI pelvica.

Ecografia transrettale

L'ecografia transrettale è un esame semplice e ben tollerato dal paziente.

Viene eseguito attraverso l'introduzione di una sonda endoanale con il paziente in decubito laterale sinistro. L'ausilio dell'iniezione dell'acqua ossigenata nella fistola attraverso l'orifizio esterno consente di meglio definire le sue caratteristiche, in quanto riflette un'immagine

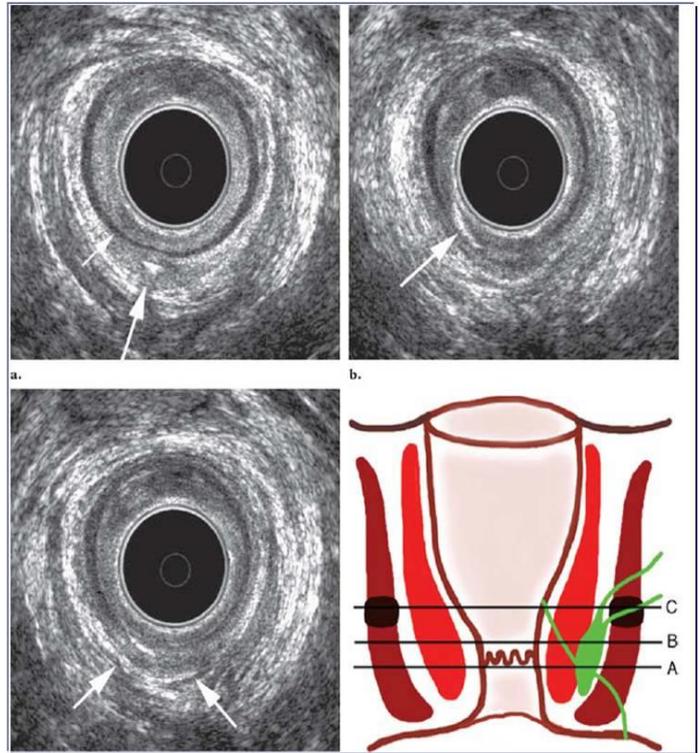


Fig.5 Ecografia transanale con H2O2

iperecogena che disegna morfologicamente la fistola (Fig. 5)

Il limite principale di tale metodica è rappresentato dal fatto di essere una procedura operatore-dipendente che richiede esperienza. Inoltre non è praticabile in caso di stenosi serrate del canale anale o del retto basso. Risulta infine dotato di scarsa sensibilità in caso di raccolte ascessuali alte, site al di sopra delle fosse ischio-rettali

Risonanza magnetica pelvica

La risonanza magnetica ha un'accuratezza diagnostica superiore al 90% permettendo di definire con precisione i rapporti del tragitto fistoloso con gli sfinteri e con la

muscolatura perineale. L'indagine è indubbiamente più costosa dell'ecografia, per tale motivo, anche se numerosi studi hanno comprovato l'elevatissima sensibilità e specificità della metodica, è probabilmente più opportuno riservarne l'uso preoperatorio nei pazienti già sottoposti ad intervento chirurgico con sospetta recidiva di ascesso, difficilmente valutabile ad un esame clinico per la presenza di tessuto cicatriziale e scarsa tollerabilità del paziente.

2 TERAPIA

2.1 Terapia medica tradizionale

La terapia medica tradizionale si basa sull'utilizzo di antibiotici. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della ciprofloxacina e il metronidazolo da soli o in associazione per ottenere un miglioramento del quadro paranale; tali risultati però non sono mantenuti nel tempo, ma gravati da un alto tasso di ripresa della malattia paranale alla sospensione del trattamento.

2.2 Terapia chirurgica tradizionale

Il trattamento cardine della malattia paranale di Crohn è chirurgico. La maggior parte delle fistole idiopatiche sono semplici e possono essere curate mediante fistulotomia.

Fistulotomia

Questa procedura chirurgica consiste nell'apertura del tragitto fistoloso lungo l'intera lunghezza sulla guida di uno specillo introdotto attraverso l'orifizio fistoloso esterno fino alla sua fuoriuscita dall'orifizio interno. (Fig.6)

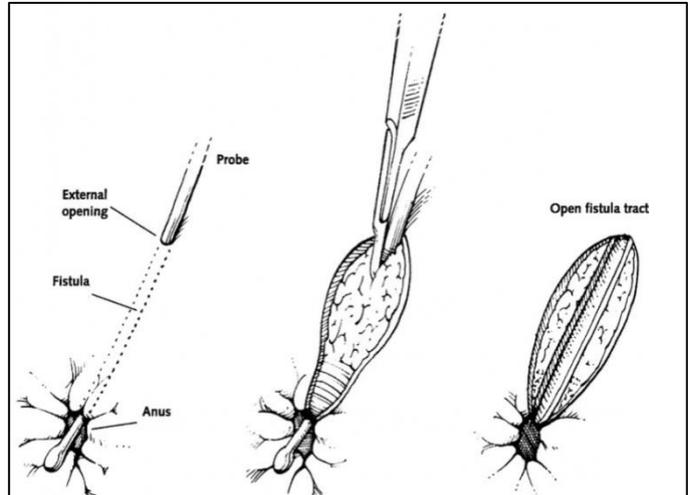


Fig.6 Fistulotomia

Nel caso di pazienti con malattia di Crohn sono candidate a questo tipo di

intervento esclusivamente le fistole intersfinteriche basse e le fistole extrasfinteriche ovvero le fistole definite semplici. Oltre ad essere quindi applicabile in un numero ristretto di pazienti, questa procedura è associata ad una percentuale di recidiva compresa fra lo 0 e il 9%, con un rischio di compromissione della continenza quantificato fra lo 0 e il 17%⁹.

Tale trattamento comporta un rischio per la continenza ancora più elevato in caso di fistole complesse, pertanto questa procedura in questi casi è altamente controindicata.

Il trattamento delle fistole complesse è anch'esso chirurgico ma finalizzato prima di tutto non alla guarigione della fistola ma al controllo e alla cura della sepsi.

L'ascesso o gli ascessi vanno drenati rispettando alcune regole come la necessità di creare un drenaggio ampio della sepsi anche se questo comporta un'ampia apertura dello spazio perianale. Si deve per tanto procedere ad una fistulectomia.

Fistulectomia

Consiste nell'escissione del tessuto circostante la fistola, a partire dalla cute circostante l'orifizio esterno ed il tessuto adiposo che circonda il tramite, fino all'emergenza del tramite dalla parete del retto o del canale anale. La forma di tale escissione deve essere conica ("cone-like technique"), con ampia base a livello della cute ed apice a livello dell'origine della fistola, affinché la ferita chirurgica si chiuda per seconda intenzione ,dall'apice verso la base. In tal modo si evita, o quantomeno si riduce in maniera significativa, il rischio di chiusura precoce della porzione piu' esterna cutanea, con conseguente rischio di recidiva ascessuale.

(Fig.7)



Fig.7 Fistulectomia cone-like

Setone di drenaggio

In fistole alte e complesse la fistulectomia viene associata al posizionamento di un setone di drenaggio lungo il decorso del tramite fistoloso residuo. Il posizionamento del setone richiede un'accurata identificazione del tragitto fistoloso per evitare di creare "false vie". Tali metodi hanno la funzione non solo di risolvere la sepsi ma anche di rendere cronica la fistola in modo da eliminare, nel limite del possibile, la formazione di altri tragitti fistolosi. Contrariamente a quanto avveniva alcuni anni fa, in cui l'atteggiamento prevalente era di posizionare questi setoni in trazione, oggi si preferisce lasciarli lassi " loose seton". Ciò è particolarmente vero nel caso di pazienti affetti da malattia di Crohn. Oltre ad esercitare la sua funzione di drenaggio della sepsi il setone permette nel tempo di favorire una lenta sezione della fistola, con minor rischio di deficit sfinteriali rispetto all'intervento di fistulotomia classico.

(Fig.8)

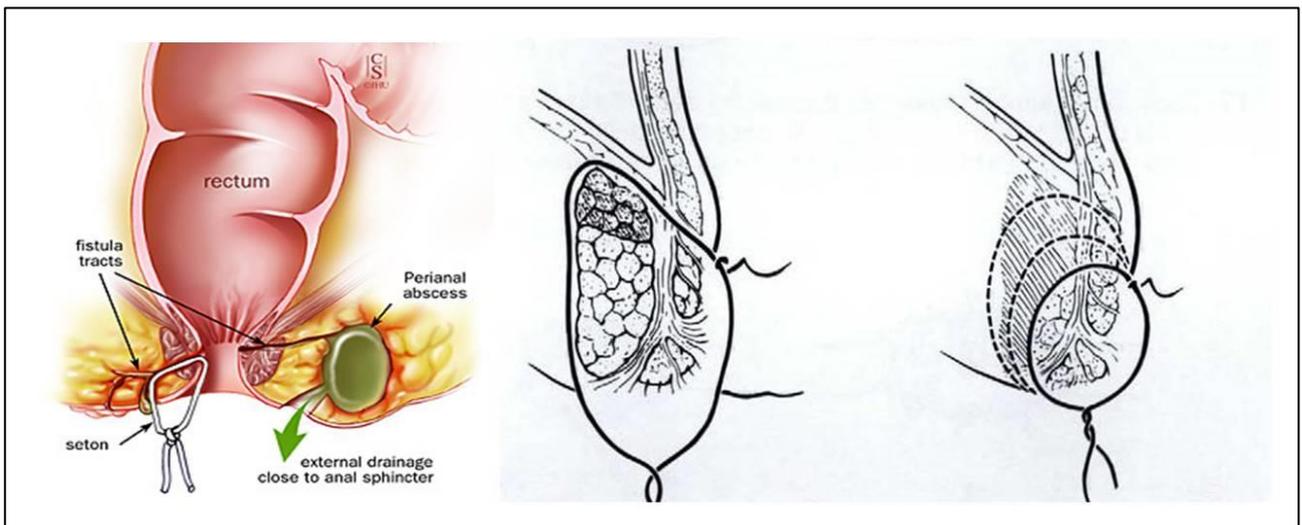


Fig.8 Posizionamenti di setone e fistulotomia lenta

Posizionamento di sonde di Pezzer

Nei tramiti complessi e nelle fistole a ferro di cavallo, che spesso hanno un andamento circolare o semi circolare attorno al retto, trovano applicazione drenaggi temporanei che vengono ottenuti attraverso cateteri a fungo per poter essere mantenuti in posizione. Spesso



Fig.9 Sonda di Pezzer

questo tipo di sonda rappresenta una terapia ponte fino alla chirurgia. Sono ben tollerate dal paziente e permettono di eseguire periodici lavaggi finalizzati all'evacuazione di eventuale materiale purulento raccolto (Fig.9).

Confezionamento di stomia derivativa

Pazienti con malattia paranale particolarmente severa o con associata proctite possono essere sottoposti al confezionamento di ileostomia derivativa, associata o meno a contestuale colectomia.

Rientrano in questi casi quei pazienti in cui l'estensione della fistola è tale da creare una situazione di sepsi cronica attorno al retto, che oltre alla sintomatologia dolorosa e l'iperpiressia determina una insopportabile qualità di vita, esasperata dai movimenti defecatori. Nei casi più gravi, la malattia paranale assume un andamento, per così

dire, "maligno" ed è stata giustamente definita " malignant perianal Crohn's disease" da Alexander- Williams ¹⁰.

In questi casi è possibile sottoporre il paziente al solo confezionamento di ileostomia derivativa, procedura facilmente eseguibile con accesso laparoscopico. Il confezionamento di una slit ileostomy risulta efficace nella guarigione della malattia paranale solo in assenza di malattia attiva a carico del colon e del retto. I risultati di questa procedura in pazienti con contestuale attività di malattia colica sono infatti deludenti.

In caso, infatti, di malattia paranale di Crohn associata ad un quadro di severa proctocolite è decisamente più efficace sottoporre il paziente ad un primo tempo chirurgico di colectomia subtotale con affondamento del retto, confezionamento di ileostomia terminale e trattamento contemporaneo della malattia paranale. Successivamente i pazienti dovrebbero essere trattati con terapia medico-chirurgica per la risoluzione della malattia paranale e della proctite associata ed eventualmente ricanalizzati mediante il confezionamento di un'anastomosi ileo-rettale a guarigione avvenuta ¹¹.

2.3 Evoluzioni terapeutiche: farmaci biologici

L'introduzione negli ultimi 15 anni dei farmaci biologici ha cambiato radicalmente l'approccio alla malattia paranale di Crohn. Con i biologici si è arrivati ad una terapia etiologica, infatti, questi farmaci vanno ad agire contro il Tumor Necrosis Factor

(TNF-alpha), una citochina pro-infiammatoria che gioca un ruolo fondamentale nell'amplificazione dell'infiammazione nella malattia di Crohn. Il TNF-alpha è prodotto principalmente da monociti, macrofagi e linfociti T ed è capace di reclutare cellule infiammatorie circolanti nelle sedi della flogosi, indurre edema, promuovere la formazione del granuloma e attivare la cascata coagulativa con conseguente microtrombosi dei vasi. Le terapie biologiche dirette contro il TNF sono rappresentate dall'impiego di anticorpi monoclonali o di recettori solubili. L'efficacia di questi farmaci nella guarigione della malattia paranale è documentata da diversi studi in letteratura ¹²⁻¹⁵.

Se da un lato il loro impiego ha permesso di cambiare il target del trattamento della malattia di Crohn, da una prospettiva di controllo della sepsi verso una definitiva risoluzione della malattia paranale, dall'altro se non utilizzati in modo adeguato, possono risultare estremamente pericolosi per il paziente. Il loro impiego necessita, infatti, di un accurato controllo della sepsi ottenuto con la chirurgia. Ogni paziente candidato al trattamento con farmaci biologici deve a tal fine essere sottoposto ad accurato drenaggio chirurgico pre-terapia biologica e monitorizzato periodicamente durante tutto il trattamento da personale chirurgico esperto. L'associazione della terapia biologica alla bonifica chirurgica, rappresentata dal drenaggio e il posizionamento di setoni, ha ridotto notevolmente il rischio di recidiva ascessuale, che nei pazienti trattati con biologici senza il completo controllo della sepsi perineale pre-trattamento è di circa il 11-12% ^{13 14}.

Dati di letteratura documentano un successo dell'approccio bio-chirurgico compreso fra il 47 e il 67% dei casi trattati ¹⁶⁻¹⁸.

I farmaci biologici attualmente in uso per la malattia di Crohn sono due: l'Infliximab e l'Adalimumab.

Infliximab

E' un anticorpo monoclonale chimerico A2 anti-TNF- alpha. Consiste nel 75% di IgG umane (nella regione costante) unite al 25% di origine murina (nella regione variabile). Dai diversi studi clinici effettuati nell'ultimo decennio si è potuto desumere che per quanto riguarda la malattia di Crohn, la terapia con Infliximab è efficace nell'induzione e nel mantenimento della remissione clinica, nella chiusura delle fistole enterocutanee, perianali e rettovaginali e nel mantenimento della chiusura di queste. Inoltre è utile nello svezzamento dalla terapia con corticosteroidi ¹²⁻¹⁸. Il farmaco viene normalmente somministrato alla dose di 5-10mg/Kg mediante infusione endovenosa ogni 8 settimane dopo un iniziale periodo di induzione, secondo le linee guida ECCO ¹⁹.

Gli effetti collaterali più frequentemente riportati nei trial sono stati la cefalea, la nausea, le infezioni delle vie aeree superiori e il dolore addominale. Reazioni di ipersensibilità si possono verificare durante la lenta infusione del farmaco e i sintomi possono includere febbre, cefalea, nausea, rash cutanei e vomito. Più rari l'orticaria e il broncospasmo. Una bassa percentuale dei pazienti lamenta effetti collaterali seri

tali da richiedere l'ospedalizzazione. Sono stati riportati rari casi di lesioni carcinomatose e linfoproliferative: adenocarcinomi, mielomi multipli e linfomi.

Alcuni pazienti possono presentare controindicazioni alla somministrazione del farmaco, come ad esempio la presenza di stenosi addominali. Recentemente per il trattamento di questi pazienti è stato proposto un trattamento locale ²⁰. Questo tipo di trattamento consiste nella somministrazione sottomucosa in prossimità dell'orifizio fistoloso interno di 15 mg di farmaco ogni 4 settimane, eseguibile in regime di day surgery. Grazie a questo approccio si riducono gli effetti sistemici del farmaco, riducendo contestualmente la dose di farmaco somministrato per paziente, mantenendone gli effetti in termini di guarigione della malattia paranale ²⁰. La riduzione della dose e degli effetti sistemici rende possibile il trattamento farmacologico anche per quei pazienti con controindicazioni al trattamento sistemico.

La natura chimerica del farmaco e la presenza di una componente murina può in alcuni casi portare alla formazione di anticorpi contro il farmaco stesso, che ne determinano una perdita di efficacia clinica.

Adalimumab

È un anticorpo monoclonale anti TNF- α , composto da una immunoglobulina di classe IgG1 completamente umanizzata, riducendo così i rischi di sviluppo di anticorpi contro il farmaco. Pertanto risulta essere una valida alternativa terapeutica per i pazienti non-responder o che sono intolleranti all'Infliximab ^{21 22}.

Viene normalmente somministrato per via sistemica mediante iniezioni sottocutanee di 40 mg di farmaco ogni 15 giorni dopo un iniziale periodo di induzione ¹⁹.

Le controindicazioni e gli effetti collaterali sono simili a quelli riportati per il trattamento con Infliximab ¹⁹. Similmente a quanto già riportato per l'infliximab, anche il trattamento con Adalimumab può essere tentato mediante somministrazione locale. In questi casi il farmaco viene iniettato a livello sottomucoso in prossimità dell'orifizio interno della fistola, ogni 15 giorni alla dose di 40 mg per iniezione ²³. I risultati di questo tipo di trattamento rimangono soddisfacenti ^{23 24}.

2.4 Evoluzioni terapeutiche: chirurgia riparativa

Recentemente l'algoritmo terapeutico della malattia perianale di Crohn si è arricchito di procedure chirurgiche finalizzate alla chiusura per prima intenzione della fistola stessa. Queste metodiche inizialmente proposte per pazienti con fistole idiopatiche sono state in seguito applicate anche in pazienti con malattia di Crohn.

Rientrano fra queste procedure il confezionamento di flap endorettale di avanzamento mucoso e l'utilizzo di protesi biologiche. I primi studi riportati in letteratura documentavano alte possibilità di successo con l'impiego di queste tecniche ^{25 26}. Tuttavia i limiti principali di questi studi erano rappresentati dall'attenta selezione dei pazienti, nella maggior parte dei casi pazienti con fistole semplici e in assenza di

coinvolgimento rettale. Successivi studi, infatti, volti a valutare l'efficacia di queste tecniche in popolazioni più ampie di malati con fistole complesse non hanno riportato i risultati sperati, con percentuali di successo in molti casi deludenti.

Protesi biologiche

L'uso di biomateriali, quali il Surgisis e Biodesign, è stato introdotto solo recentemente nel trattamento della malattia perianale di Crohn. Queste protesi, derivate dalla sottomucosa intestinale porcina liofilizzata, sono costituite da un biomateriale acellulare per la riparazione tissutale attraverso una matrice simile ad una impalcatura tridimensionale e biodegradabile con struttura e composizione del tutto naturali. Le protesi biologiche sono anallergiche e non vengono incapsulate dopo l'impianto chirurgico, ma gradualmente rimodellate favorendo la riparazione tissutale con tessuto neoformato dall'ospite (o tessuto nativo). Sono costituite da una matrice tridimensionale (ECM) formata per il 90% da vari tipi di collagene, e per il 10% da proteine non collageniche.

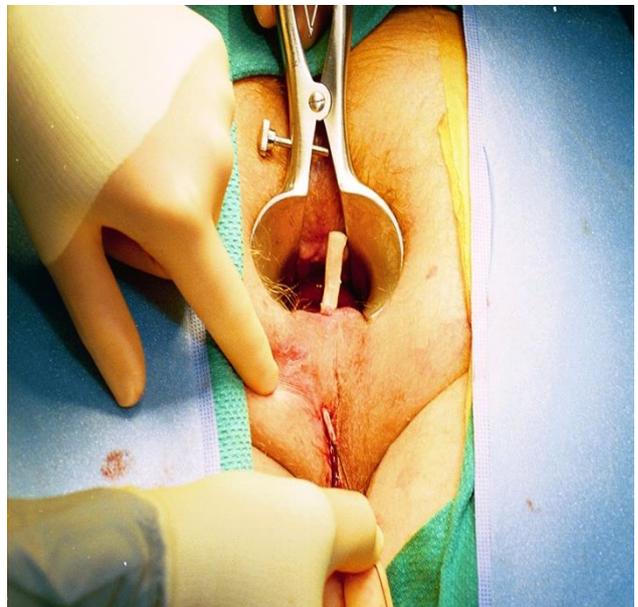


Fig.10 Applicazione di protesi biologica

Contrariamente a quanto avviene con i farmaci biologici, che richiedono più sedute terapeutiche per paziente, l'applicazione delle protesi biologiche si propone l'obiettivo della chiusura dei tramiti fistolosi più

semplici già dopo la prima applicazione del prodotto, solo in alcuni casi è richiesto l'utilizzo di più protesi.

La procedura di applicazione della protesi viene eseguita in regime di day surgery con paziente in anestesia generale o spinale. Il primo step della procedura consiste nel

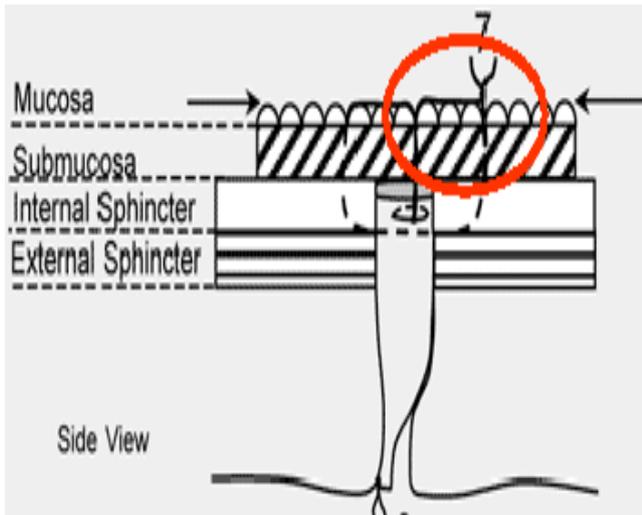


Fig.11 Ancoraggio della protesi biologica

identificare il tramite della fistola e l'eventuale presenza di raccolte non drenate, che devono essere bonificate mediante una fistulectomia cone-like. Successivamente deve essere identificato l'orifizio interno della fistola e la mucosa circostante ad esso deve essere infiltrata con adrenalina 1:100000. La

protesi biologica deve quindi essere reidratata e trascinata lungo il tragitto della fistola, mediante l'ausilio di uno specillo dall'orifizio interno a quello esterno. La porzione eccedente di protesi fuori dall'orifizio esterno deve essere rimossa. La protesi viene quindi ancorata a livello dell'orifizio interno tramite sutura allo sfintere interno con PDS 2.0. L'orifizio esterno della fistola deve essere mantenuto aperto al fine di garantire il drenaggio di eventuali secrezioni. Infine la protesi a livello dell'orifizio interno deve essere coperta mediante il confezionamento di una flap mucoso a U. (Fig 11)

Flap di avanzamento mucoso endorettale

Questa tecnica inizialmente proposta da Fazio²⁵ è finalizzata alla chiusura della fistola sul piano muscolare e mucoso. La tecnica chirurgica prevede l'identificazione del tramite della fistola e dell'orifizio interno. Il primo step in caso di sepsi non drenata è rappresentato da una bonifica mediante fistulectomia. Successivamente sarà necessario procedere a infiltrazione sottomucosa a livello dell'orifizio interno della fistola con adrenalina 1:100000. In seguito la mucosa dovrà essere scollata dal piano muscolare a partire da circa 1 cm dall'orifizio interno procedendo lateralmente confezionando un ampio lembo di mucosa a U. Il lembo mucoso deve essere staccato dal piano sfinteriale in modo estremamente accurato al fine di evitare danni alle strutture muscolari potenziali cause di incontinenza. Inoltre il lembo ottenuto deve essere riccamente vascolarizzato al fine di prevenire una possibile deiscenza precoce della sutura. L'orifizio fistoloso sul piano muscolare una volta identificato deve essere chiuso mediante confezionamento di sutura a borsa di tabacco in monofilamento riassorbibile. Il lembo mucoso ottenuto deve essere trascinato a chiusura dell'orifizio fistoloso e suturato al piano muscolare mediante sutura a punti staccati senza tensione. (Fig. 12)

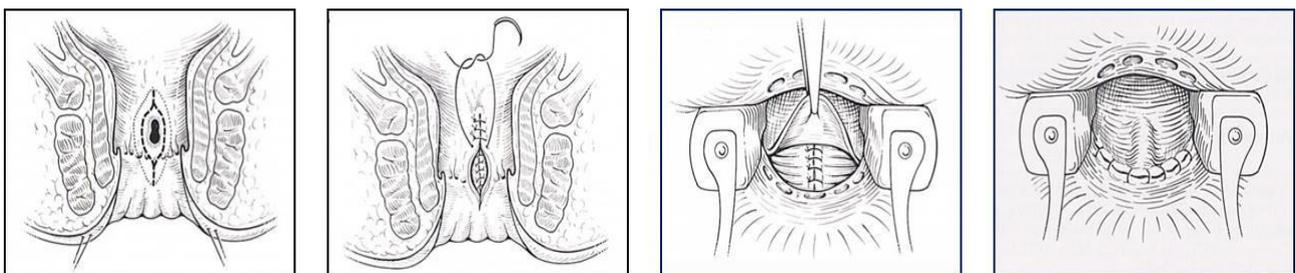


Fig.12 Confezionamento di Flap mucoso endoanale

PARTE SPERIMENTALE

1. INTRODUZIONE

Molti autori hanno dimostrato come in caso di malattia paranale complessa di Crohn la chirurgia da sola sia efficace nel controllo della sintomatologia e della sepsi. Tuttavia raramente il solo approccio chirurgico permette di ottenere una guarigione completa del quadro clinico. Ciò è ottenibile in caso di fistole semplici, mentre in tutti i casi di fistole complesse la chirurgia isolata è associata a basse possibilità di guarigione e ad alti tassi di recidiva ⁹. Lo stesso discorso può essere applicato alla chirurgia ripartiva. Dati di letteratura dimostrano una guarigione completa della malattia paranale con chirurgia ripartiva solo in casi altamente selezionati con retto risparmiato ²⁷⁻²⁹.

L'introduzione di farmaci biologici anti-TNF-alpha negli ultimi anni ha cambiato radicalmente la prospettiva terapeutica per questi pazienti, passando dal solo controllo della sepsi, alla possibilità di una chiusura completa delle fistole. Tuttavia, nonostante molteplici esperienze positive riportate in letteratura, la percentuale di pazienti non responders a questo tipo di approccio bio-chirurgico è estremamente variabile. Le percentuali di successo dopo combinazione di chirurgia e trattamento biologico, infatti, variano nei diversi studi dallo 0% al 75% ³⁰⁻³⁴. Ciò che al momento

non è ancora ben definito in letteratura è come comportarsi con i pazienti non responders al trattamento bio-chirurgico ormai consolidato.

In questi casi, spesso, pur non ottenendo una chiusura completa delle fistole perianali, si assiste ad una guarigione della mucosa del canale anale e del retto, che potrebbe permettere di eseguire una chirurgia di chiusura diretta della fistole stesse ^{11 35}. Questo tipo di approccio chirurgico potrebbe avvalersi dell'utilizzo di protesi biologiche o del confezionamento di flap endorettali di avanzamento mucoso.

L'impiego di questo tipo di chirurgia riparativa, come rescue therapy in caso di fallimento del trattamento con farmaci biologici, potrebbe cambiare radicalmente il destino di questi pazienti, sfruttando il miglioramento della mucosa rettale ottenuto con i biologici.

L'obiettivo del presente studio è quello di valutare applicabilità, efficacia e sicurezza di questo tipo di chirurgia riparativa, in pazienti non responders al trattamento biologico, ma che grazie ad esso abbiano ottenuto un mucosal healing del retto.

Al fine di perseguire questi obiettivi è stato condotto uno studio prospettico della durata di tre anni, su una popolazione di pazienti con malattia paranale complessa di Crohn, sottoposti a trattamenti di chirurgia ripartiva (applicazione di protesi biologiche o confezionamento di flap mucosi endoanali) come rescue therapy dopo il fallimento dell'ormai tradizionale approccio bio-chirurgico protratto per almeno un anno.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Background dello studio

Dal gennaio 2004 al dicembre 2014 presso l'U.O. di Chirurgia Generale Prof. Poggioli sono stati trattati chirurgicamente 410 pazienti (197 maschi – 213 femmine) con malattia paranale complessa di Crohn. Di questi 111 pazienti (54 maschi – 57 femmine) sono stati trattati esclusivamente con terapia chirurgica, senza l'utilizzo abbinato di terapia biologica. In 40 casi, all'inizio della nostra esperienza, la scelta era stata dettata dall'assenza di una proctite associata, mentre 71 casi presentavano una controindicazione al trattamento biologico.

I rimanenti 299 pazienti (143 maschi-156 femmine) sono stati trattati con approccio bio-chirurgico in associazione con la SSD Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali Prof. Campieri. Dopo un iniziale drenaggio chirurgico, rappresentato in tutti i casi da una “fistulectomia cone-like” con posizionamento di setone, i pazienti venivano sottoposti a trattamento medico con farmaci biologici sistemici o locali, con successiva rimozione del setone al termine dell'induzione farmacologica.

I trattamenti biologici eseguiti sono stati i seguenti:

- 95 pazienti trattati con infusione endovenose di Infliximab a 5 mg/kg a 0-2-6 settimane e in seguito ogni 8 settimane.

- 156 pazienti trattati con Adalimumab alla dose di 80-160 mg iniezioni sottocute a 0-2 settimane ed in seguito 40 mg ogni 2 settimane. Dei 156 pazienti 109 non erano mai stati trattati con biologici, mentre 48 erano stati trattati dopo il fallimento di un pregresso trattamento con Infliximab.
- 97 pazienti trattati con iniezioni locale in regime di day surgery di 15 mg di Infliximab ogni 4 settimane in prossimità dell'orifizio interno della fistola. Dei 97 pazienti 79 presentavano controindicazioni al trattamento sistemico ed erano naive ai biologici, mentre in 18 il trattamento era stato proposto dopo il fallimento di un trattamento sistemico.
- 34 pazienti trattati con iniezioni locali di 40 mg di Adalimumab ogni 2 settimane in regime ambulatoriale. La tecnica utilizzata è stata la medesima delle iniezioni locali di Infliximab. Dei pazienti trattati con questa metodica 16 erano naive al trattamento biologico mentre in 18 si era già assistito ad un fallimento dell'Infliximab.

Il successo riportato di questo tipo di approccio è stato del 62.8% con guarigione di 188 pazienti dopo un tempo medio di trattamento di 42 settimane. A fronte di questo risultato la percentuale di fallimento è stata del 37.2%, con 111 pazienti che non hanno ottenuto una completa chiusura delle fistole. Questo gruppo di pazienti è stato utilizzato per l'arruolamento della popolazione principale dello studio prospettico.

2.2 Popolazioni dello studio

Il presente studio prospettico è stato condotto dal Gennaio 2012 al Dicembre 2014 e basato sull'arruolamento di due diversi gruppi di studio, un gruppo principale definito Gruppo A e un gruppo secondario Gruppo B.

Gruppo A

Questo gruppo rappresenta la corte principale dello studio ed include 80 casi di malattia paranale complessa di Crohn. I pazienti sono stati individuati fra i 111 precedentemente descritti, che avevano riportato un fallimento del trattamento bio-chirurgico protratto per almeno un anno. Ogni paziente arruolato rispondeva ai seguenti criteri di inclusione-esclusione.

Criteri di inclusione

- Malattia paranale complessa di Crohn
- Presenza di fistola paranale o retto-vaginale attiva o cronica
- Conferma istologica della malattia di Crohn
- Pregresso trattamento bio-chirurgico della durata di almeno un anno
- Fallimento del trattamento bio-chirurgico, inteso come mancata chiusura completa dei tramiti fistolosi

- Assenza di proctite associata o proctite guarita ottenuta con il trattamento biologico pregresso
- Presenza/assenza di stomia derivativa associata o meno a contestuale colectomia
- Adeguata informazione e consenso alle procedure

Criteri di esclusione

- Severa sepsi pelvica con necessità di procedere alla proctectomia
- Rifiuto del paziente della procedura di rescue therapy chirurgica
- Severa proctite con impossibilità di eseguire chirurgia ripartiva
- Impossibilità di acquisire adeguata informazione o il consenso alla procedura

Gli 80 pazienti arruolati (38 maschi-42 femmine) includevano 53 pazienti con fistole paranalali senza coinvolgimento vaginale e 27 pazienti con fistole retto-vaginali con o senza tramiti paranalali. Tutti i pazienti arruolati presentavano una mucosa rettale sana, presupposto ottimale per una chirurgia riparativa; in 59 casi si era assistito ad un mucosal healing ottenuto con i biologici, mentre 21 pazienti non avevano mai riportato proctite associata.

Gruppo B

Questo gruppo rappresenta una corte secondaria di pazienti altamente selezionati e sottoposti a chirurgia ripartiva diretta, senza pregresso trattamento bio-chirurgico.

Criteri di inclusione

- Pazienti con malattia paranale complessa di Crohn cronica, caratterizzata da un solo tramite paranale senza tramiti secondari e in assenza di sepsi perineale
- Conferma istologica della malattia di Crohn
- Assenza di proctite associata con mucosa del canale anale sana
- Assenza di attività di malattia addominale
- Adeguata informazione e consenso alle procedure

Criteri di esclusione

- Presenza di sepsi pelvica o perineale
- Presenza di coinvolgimento vaginale
- Rifiuto del paziente a sottoporsi alla procedura chirurgica
- Impossibilità di acquisire adeguata informazione o il consenso alla procedura
- Presenza di stomia derivativa
- Attiva o pregressa localizzazione colica di malattia

In accordo con i criteri di arruolamento descritti sono stati inclusi nel presente gruppo 20 pazienti con fistole paranale croniche, senza ascesso, con un unico tramite principale e mucosa del retto sana. Nessun pazienti presentava stomia derivativa.

2.3 Procedure chirurgiche eseguite

Gruppo A

72 pazienti sono stati sottoposti a singoli o ripetuti confezionamenti di flap mucosi di avanzamento endorettale, fino ad un massimo di tre procedure per paziente secondo i criteri riportati in tabella 1.

21 pazienti sono stati sottoposti al posizionamento di protesi biologiche di I o II generazione (7 Surgisis - 14 Biodesign) In 8 pazienti è stato tentato il posizionamento diretto di un plug biologico come prima procedura chirurgica. In 13 casi il posizionamento di un plug biologico è stato tentato come rescue therapy dopo il fallimento di uno o più flap endoanali (Tab. 1).

Gruppo B

Tutti e 20 i pazienti sono stati inizialmente sottoposti al confezionamento di un flap di avanzamento mucoso endorettale a singola procedura. 6 pazienti sono stati trattati con il posizionamento di protesi biologica di II generazione (Biodesign) in caso di fallimento di un pregresso flap endorettale. Le tecniche chirurgiche utilizzate sono riportate in tabella 1.

Procedure chirurgica	Descrizione
Drenaggio della sepsi perianale	<ul style="list-style-type: none"> • Drenaggio dell'ascesso se presente mediante fistulectomia "cone-like" <p>Escissione a cono del tessuto attorno alla fistola, dall'orifizio esterno verso l'interno (base del cono verso la cute perianale e apice all'origine della fistola) al fine di ridurre il rischio di chiusura precoce della porzione esterna con recidiva ascessuale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semplificazione delle fistole complesse con rimozione dei tramiti fistolosi secondari • Rimozione degli eventuali setoni rimasti in sede
Flap di avanzamento mucoso endorettale	<ul style="list-style-type: none"> • Iniezione sottomucosa di adrenalina 1:100.000 • Incisione della mucosa in prossimità dell'orifizio fistoloso interno • Scollamento accurato della mucosa dal piano muscolare sfinteriale • Confezionamento di ampio lembo mucoso a U • Chiusura del tramite della fistola a livello del piano muscolare con sutura a borsa di tabacco con filamento riassorbibile 2/0 PDS • Avanzamento del lembo mucoso confezionato a chiusura del tramite della fistola • Sutura del lembo ben vascolarizzato al piano sfinteriale senza tensione • Eventuale ripetizione della stessa metodica in caso di fallimento di una prima procedura, fino ad un massimo di tre procedure/paziente

<p>Posizionamento di protesi biologiche</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Identificazione del tramite della fistola • Reidratazione del plug • Utilizzo di protesi biologiche Surgisiss o Biodesign • Applicazione della protesi nel tramite della fistola mediante l'utilizzo di uno specillo • Ancoraggio della protesi allo sfintere con sutura a punti staccati • Copertura con flap mucoso della protesi in prossimità dell'orifizio fistoloso interno • Mantenimento dell'orifizio esterno aperto per facilitare la fuoriuscita delle secrezioni
---	--

Tab.1 Schematizzazione delle principali procedure chirurgiche eseguite

2.4 Definizione e valutazione dei risultati.

Ogni paziente dello studio è stato seguito periodicamente a livello ambulatoriale. La prima valutazione veniva eseguita in I giornata postoperatoria e successivamente ogni 4 settimane, per identificare l'insorgenza di complicanze precoci o tardive e definire il risultato finale delle procedure utilizzate.

La valutazione dei risultati è stata eseguita utilizzando uno score clinico personale, già adottato dalla U.O. di Chirurgia Generale Prof. Poggioli in precedenti studi sul trattamento della malattia paranale di Crohn ²⁰.

Lo score adottato differenziava il risultato clinico delle procedure adottate con un valore da I a IV.

- Grado I: assenza di modificazioni o peggioramento della sepsi
- Grado II: assenza di formazioni ascessuali, ma persistenza di drenaggio purulento dalla fistola
- Grado III: chiusura parziale della fistola, assenza di drenaggio purulento ma mancata formazione di tessuto di granulazione
- Grado IV: chiusura completa della fistola con formazione di tessuto cicatriziale (tramite fistoloso non specillabile).

In caso di guarigione della fistola, grado IV, il dato clinico è stato confermato dall'esecuzione di RM pelvica o ecografia endoanale.

Il fallimento delle procedure è stato definito come la persistenza di una fistola cronica a tre mesi dalla procedura chirurgica o dalla recidiva precoce della stessa nei primi tre mesi dopo il raggiungimento di uno score IV. Il follow-up minimo di osservazione per definire quindi i risultati è stato per ogni paziente di almeno 6 mesi.

2.5 Raccolta dati

Per ogni pazienti arruolato nello studio sono stati raccolti i dati clinici preoperatori e le caratteristiche della malattia paranale (numero e tipo di fistola, presenza di proctite associata, coinvolgimento vaginale). Sono state valutate le caratteristiche della malattia a livello addominale (presenza di ileite o colite associata) e registrata la

presenza o meno di una stomia derivativa (con o senza colectomia associata). Infine sono stati registrati i dati del follow-up al fine di valutare l'efficacia e sicurezza delle procedure oggetto di studio.

2. 6 Analisi statistica

I dati raccolti sono stati registrati su un database creato specificatamente per il presente studio. L'analisi statistica è stata eseguita secondo le intenzioni dello studio e condotta con il programma statistico SPSS versione 20. I dati categoriali espressi in termini di percentuali sono stati utilizzati per il confronto fra gruppi e per il confronto fra diverse procedure chirurgiche nell'ambito dello stesso gruppo di studio. Le differenze riscontrate sono state analizzate mediante il test statistico di Chi-quadro corretto secondo Yates. È stato considerato statisticamente significativo un valore di $p < 0.05$

3. RISULTATI

3. 1 Risultati chirurgia riparativa Gruppo A

Fra i pazienti del Gruppo A 72 sono stati sottoposti al confezionamento di singolo o ripetuti flap di avanzamento mucoso e 8 a una riparazione diretta con protesi biologiche. Il posizionamento di una protesi biologica è stato tentato in 13 ulteriori pazienti dopo il fallimento di un iniziale confezionamento di flap.

Il follow up minimo e medio per i pazienti di questo gruppo di studio è stato rispettivamente di 6 e 11 mesi.

Risultati flap endoanale

Dei 72 pazienti trattati con singoli o ripetuti flap endoanali, 45 pazienti sono stati operati per fistola paranale isolata mentre 27 presentavano un coinvolgimento vaginale associato. Il successo complessivo di questa metodica è stato del 73.6% (53 pz). La guarigione dopo singola procedura chirurgica è stata del 59.7% (43 pz), un ulteriore 13.9% (10 pz) di successo è stato registrato dopo procedure ripetute fino ad un massimo di tre per paziente.

Differenziando i pazienti in base all'eventuale presenza di coinvolgimento vaginale si è osservata una guarigione del 77.7% dei pazienti con fistola paranale isolata (35/45) contro un 66.6% dei pazienti con fistola retto-vaginale (18/27), tale differenza non è

risultata statisticamente significativa ($p=ns$). Tuttavia la probabilità di successo al primo flap è stata significativamente più alta in pazienti con esclusivo interessamento paranale 68.8% (31pz) rispetto a pazienti con fistola retto vaginale 44.4% (12 pz) ($p<0.05$) vedi tabella 2.

	Paranale	Retto-vaginale	P
Guarita 1° flap	68.8% (31/45)	44.4% (12/27)	<0.05
Guarita 2°-3° flap	8.9% (4/45)	22.2% (6/27)	<0.05
Successo	77.7% (35/45)	66.6% (18/27)	ns

Tab.2 Risultati procedure flap mucoso endoanale

La presenza di una ileostomia derivativa non ha influenzato la probabilità di successo della procedura sia in pazienti trattati per fistola paranale, che in pazienti con fistola retto-vaginale ($p=ns$)

Valutando la localizzazione di malattia addominale associata si è osservato che il 12.5% (9 pz) aveva un'ileite associata, il 48.6% (35pz) una malattia ileo colica mentre una malattia colica era riportata dal restante 38.9% (28 pz) dei pazienti. La percentuale di successo in pazienti con malattia ileale è stata del 77.7% (7 pz) mentre in caso di localizzazione ileo-colica è stata dell'80% (28 pz). Il successo riportato in pazienti con localizzazione colica è stato invece decisamente più basso ovvero del

64% (18 pz). Pur avendo osservato per questa metodica, probabilità di successo minore in pazienti con localizzazione colica, tale differenza non è risultata statisticamente significativa (p=ns). Contrariamente a ciò considerando solo i pazienti con localizzazione colica, si è osservato che la probabilità di successo della procedura era strettamente associata alla presenza o meno del colon malato. Dei 28 pazienti con colite associata 11 erano stati sottoposti a colectomia mentre 17 avevano il colon in situ.

Nei pazienti trattati con flap endoanale dopo colectomia il successo riportato è stato del 91% contro il 47% ottenuto nei pazienti trattati con colon in situ, tale differenza è risultata statisticamente significativa (p<0.05) (Fig. 13-14)

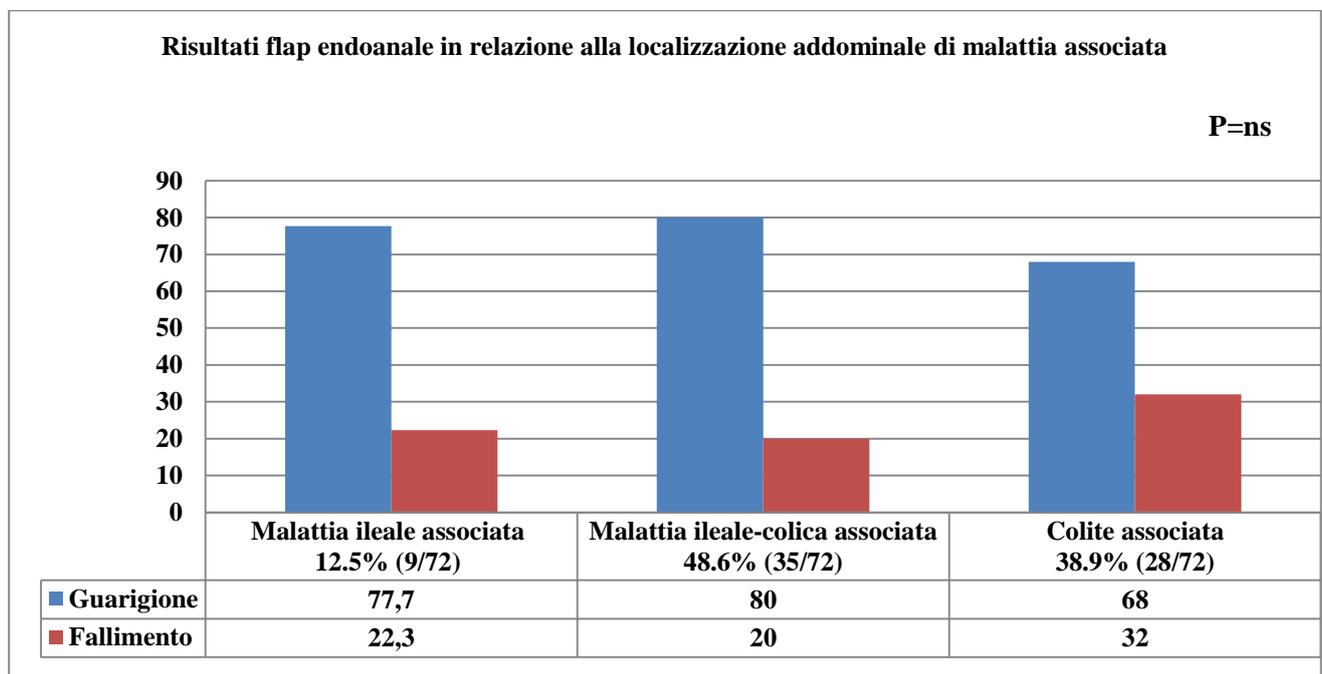


Fig.13 Risultati flap endoanale in relazione alla localizzazione addominale di malattia

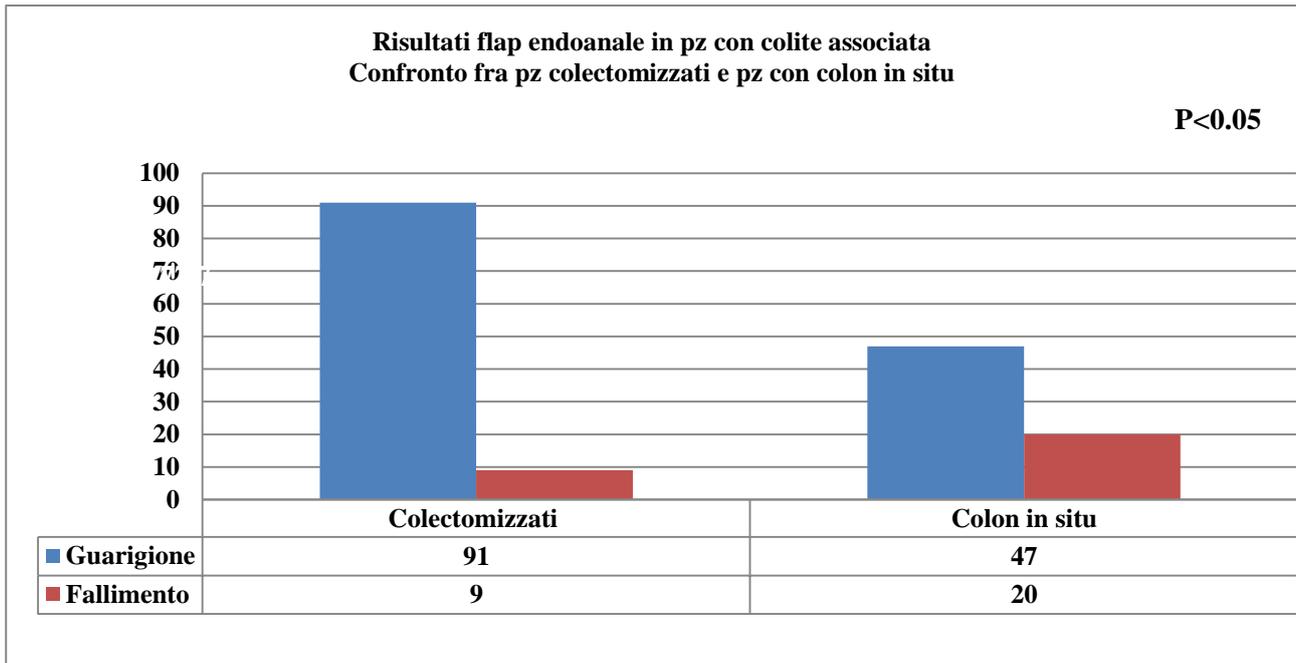


Fig.14 Risultati flap endoanale in pazienti con colite associata

Risultati protesi biologiche

Dei 21 pazienti trattati con protesi biologiche, 6 avevano una fistola rettovaginale mentre i restanti 15 presentavano fistole paranalie senza coinvolgimento vaginale.

Il successo complessivo della metodica è stato del 66.6% con una percentuale di guarigione del 73.3% in pazienti con fistola paranale e del 50% in caso di fistola retto-vaginale senza differenze statisticamente significative nei due casi ($p=ns$) (Fig. 15). Tutti i pazienti trattati per fistola retto-vaginale erano già stati sottoposti senza successo al confezionamento di un flap di avanzamento mucoso.

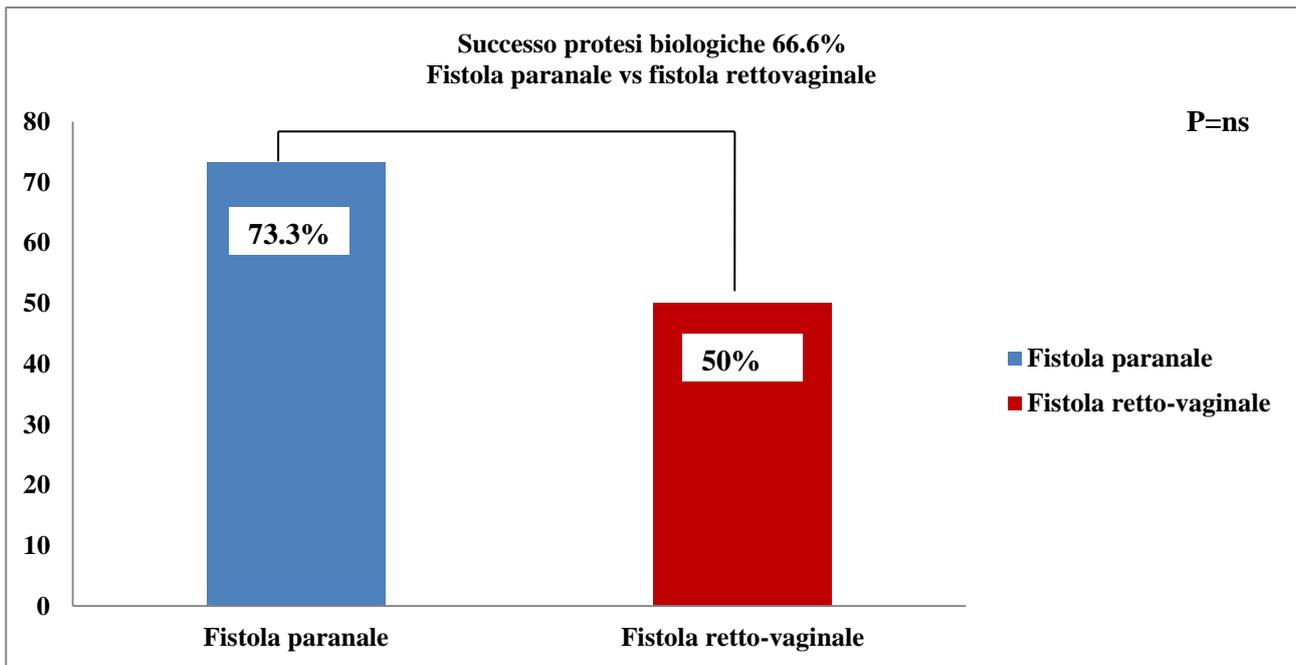


Fig.15 Risultati applicazione protesi biologiche

La presenza di una stomia derivativa, al momento del posizionamento della protesi biologica, non ha influenzato significativamente l'esito finale della procedura stessa in termini di guarigione, come già osservato per pazienti trattati con flap endoanale.

Successo globale chirurgia riparativa

Sommando i pazienti guariti con le due metodiche si è ottenuta un successo finale della chirurgia riparativa nei pazienti del Gruppo A del 83.7% (67/80 pz). Il successo della chirurgia riparativa è stato del 86.8% nei pazienti con malattia paranale (46/53 pz) e del 77.7% nei pazienti con fistola retto-vaginale (21/27 pz). Questa differenza non è risultata statisticamente significativa (p=ns). (Fig. 16)

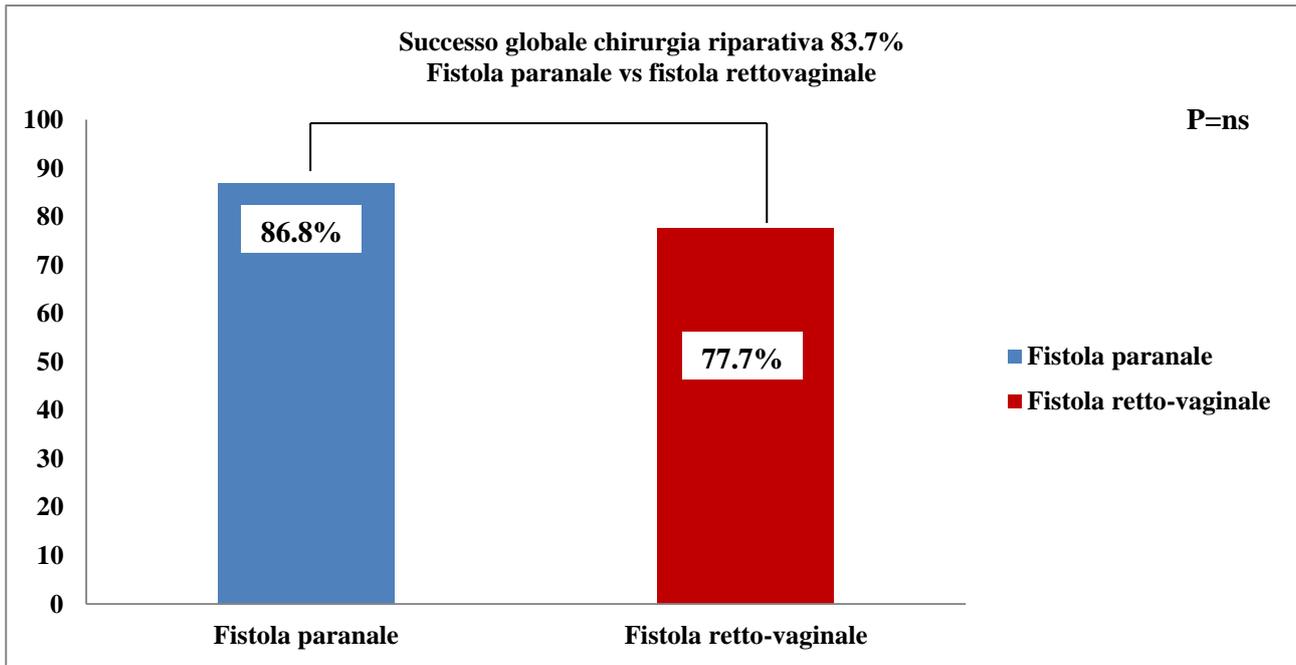


Fig.16 Risultato globale della chirurgia riparativa Gruppo A

E' stata infine valutato il successo globale della chirurgia riparativa in pazienti con retto da sempre risparmiato o con mucosa rettale guarita dopo terapia biologica. Fra i pazienti che avevano riportato un mucosal healing dopo terapia biologica la probabilità di guarigione è stata del 83% (49/59 pz) contro un successo dell' 85.7% (18/21 pz) riscontrato in pazienti che non avevano mai riportato una proctite associata (la differenza non è risultata statisticamente significativa, p=ns). (Fig 17)

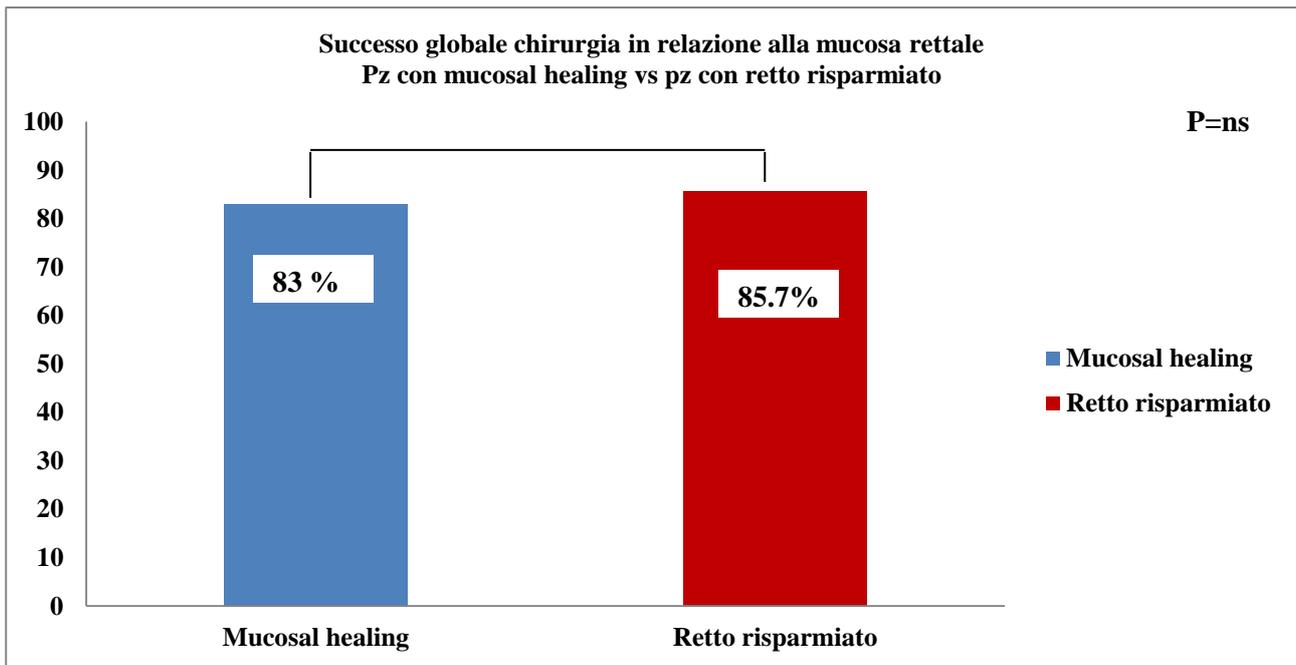


Fig.17 Risultati globali della chirurgia riparativa in relazione alla mucosa rettale

3.2 Risultati chirurgia riparativa Gruppo B

Nel gruppo B sono stati trattati 20 pazienti con malattia paranale senza interessamento vaginale. Tutti i pazienti presentavano fistole croniche senza segni di flogosi attiva. Nessun paziente aveva segni di malattia attiva addominale al momento della chirurgia riparativa.

Tutti i pazienti sono stati inizialmente sottoposti a singola procedura di confezionamento di flap di avanzamento mucoso. Il successo della metodica è stato del 55%. Dei 9 pazienti che hanno riportato un fallimento del flap 6 sono stati trattati con posizionamento di protesi biologiche con un successo del 66.6%.

La probabilità di successo cumulativa delle due procedure in pazienti altamente selezionati è stata del 75%.

Nessun paziente del Gruppo B aveva una stomia al momento della chirurgia.

3.3 Risultati chirurgia riparativa: confronto fra Gruppi

Il successo ottenuto globalmente con la chirurgia riparativa è stato simile nei due gruppi. Non si sono infatti riscontrate differenze significative in termini di chiusura delle fistole fra pazienti altamente selezionati del Gruppo B e i pazienti trattati dopo recupero della mucosa rettale del Gruppo A (75% vs 83.7%, p=ns). (Fig.18)

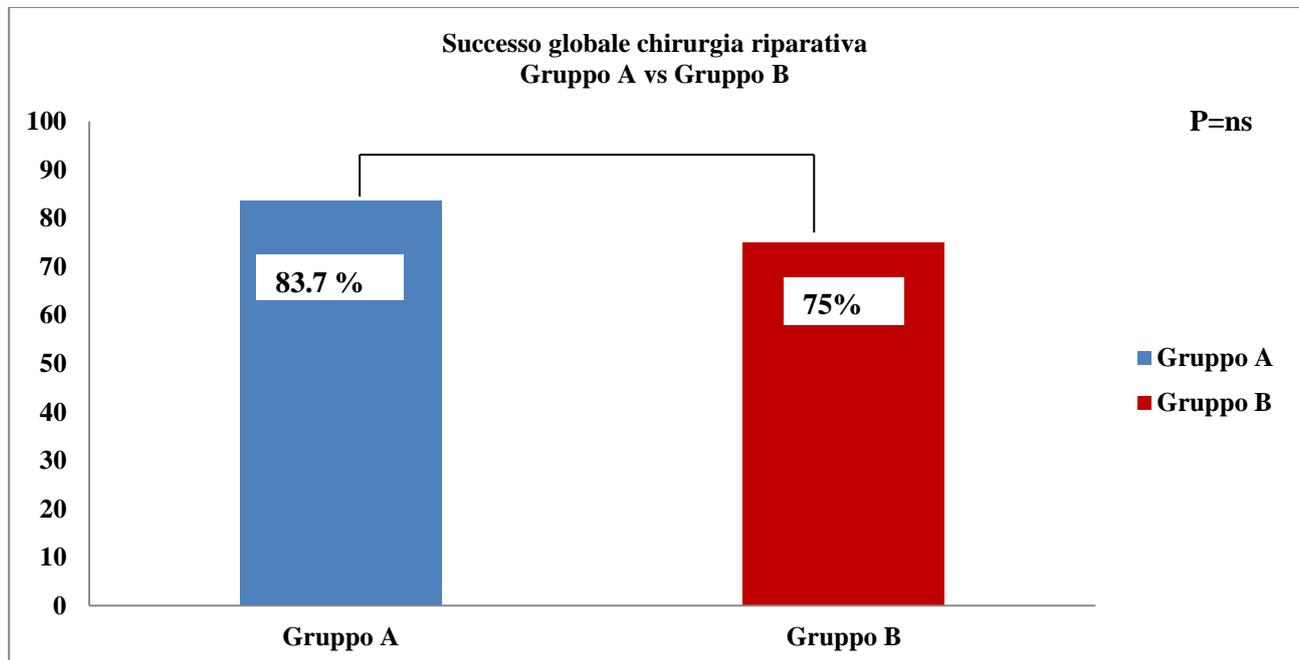


Fig.18 Risultati chirurgia riparativa confronto fra Gruppi

Analogamente, considerando solo pazienti senza coinvolgimento vaginale, non si sono riscontrate differenze fra pazienti del Gruppo A e B in termini di successo globale del confezionamento di flap mucosi (77% - 55%, p=ns) e posizionamento di plug biologici (73.3% - 66.6%, p=ns).

DISCUSSIONE

Il trattamento chirurgico della malattia paranale complessa di Crohn storicamente ha come obiettivo il controllo della sepsi e il miglioramento della clinica dei pazienti.

Raramente con la sola chirurgia si assiste ad una completa guarigione della malattia paranale. Il successo del solo approccio chirurgico in letteratura varia dal 13-38%.^{9 36}

³⁷ Tuttavia un tentativo di riparazione diretta delle fistole è stato descritto con un successo maggiore del 70% in un lavoro della Cleveland Clinic del 1998 in pazienti con retto risparmiato²⁷. Questo tipo di chirurgia ampiamente diffusa per la gestione delle fistole idiopatiche, trova nella malattia di Crohn scarsa applicazione, se non in casi altamente selezionati con completo risparmio del retto ed in assenza di coinvolgimento vaginale.²⁷⁻²⁹ Nel nostro studio, analogamente a quanto osservato in letteratura, il tentativo di riparazione diretta della fistola in paziente con queste caratteristiche ha ottenuto un successo del 75% in termini di chiusura definitiva del tramite fistoloso (Gruppo B). Il maggior limite della chirurgia ripartiva rimane tuttavia la sua scarsa applicabilità determinata dalle sue strettissime indicazioni.

Un cambiamento radicale nell'algoritmo terapeutico della malattia paranale è stato determinato dall'introduzione dei farmaci biologici. La nostra esperienza, in linea con i maggiori studi internazionali, ha dimostrato come la probabilità di successo nel trattamento della malattia paranale sia significativamente aumentata associando alla chirurgia un trattamento biologico sistemico^{16 32-34} o locale^{20 23-24}, raggiungendo percentuali di guarigione superiori al 70%. Nonostante ciò è necessario considerare

che una buona percentuale di pazienti non rispondono al trattamento bio-chirurgico combinato. Nella nostra esperienza questa percentuale è di circa il 37%; in particolare modo il fallimento è descritto in pazienti con proctite associata o coinvolgimento vaginale, fattori prognostici negativi già identificati da pregressi studi in letteratura³⁸⁻³⁹. Il destino di questi pazienti è molteplice. In alcuni casi il paziente è destinato ad una stomia definitiva^{3 4}, mentre più frequentemente si assiste alla cronicizzazione della malattia paranale che, in assenza di raccolte attive, continua ad essere trattata con protratte ed inefficaci terapie biologiche, esponendo il paziente ai rischi di una terapia immunosoppressiva prolungata e gravando in modo importante sui costi sanitari.

Molti di questi pazienti, pur non ottenendo una completa chiusura delle fistole, riportano una risoluzione delle ulcere del canale anale e una normalizzazione della mucosa del retto, come già descritto in pregressi lavori scientifici.⁴⁰

La rilevanza clinica del mucosal healing nella malattia di Crohn è ancora controversa in letteratura⁴¹⁻⁴³, ma nel caso della malattia paranale l'assenza di infiammazione mucosa può rappresentare l'elemento fondamentale per il successo di una chirurgia ripartiva intesa come confezionamento di flap mucosi endoanali o posizionamento di protesi biologiche.

Nei pazienti del Gruppo A dove questo tipo di chirurgia è stata tentata partendo da una mucosa rettale sana, in molti casi guarita dopo biologico, abbiamo ottenuto percentuali di successo della chirurgia ripartiva paragonabili a quelle ottenute in pazienti altamente selezionati del Gruppo B che non avevano mai avuto

coinvolgimento rettale (83.7% vs 75% nel Gruppo A e B rispettivamente). Il successo globale della chirurgia riparativa per i pazienti del Gruppo A è stato simile sia in pazienti con malattia paranale isolata sia in pazienti trattati per fistola retto-vaginale (86.8% vs 77.7%). Va inoltre notato come la presenza di una stomia derivativa al momento della chirurgia non abbia influenzato il successo finale delle procedure chirurgiche adottate. Non sono infine state riscontrate differenze in termini di guarigione in pazienti trattati dopo recupero della mucosa del retto e pazienti con mucosa rettale da sempre risparmiata.

Analizzando le single procedure eseguite possiamo osservare che per quanto riguarda il flap endoanale abbiamo riportato una percentuale di guarigione cumulative del 73.6%. Va sottolineato che questo dato è stato ottenuto in alcuni casi con procedure ripetute fino a tre per paziente, come già proposto in precedenza da uno studio della Cleveland Clinic.⁴⁴ Il nostro risultato è simile a quello riportato da Soltani in una recente review della letteratura⁴⁵ in cui è descritta una probabilità di successo del 64% (range 33%-93%). Tuttavia due studi inclusi nella review mostrano percentuali di successo a breve termine del 75% e 71% che successivamente decrescono fino al 44% e 50% a causa di recidiva precoci^{46 47} I dati del nostro studio devono essere considerati più solidi in quanto il follow-up medio è stato di circa 1 anno e il successo è stato considerato come chiusura della fistola a tre mesi dalla procedura chirurgia, in assenza di recidive precoci nei tre mesi successivi alla dichiarata guarigione. Inoltre il dato clinico in tutti i casi è stato supportato da una conferma strumentale ottenuta mediante RM o ecografia endoanale.

La procedura di flap endoanale come rescue therapy dopo biologico è inoltre risultata efficace sia per pazienti con sola malattia paranale che per pazienti con coinvolgimento vaginale. Non si sono infatti riscontrate differenze significative nel successo globale della procedure in pazienti con o senza coinvolgimento vaginale (66.6% vs 77.7 %). Il trattamento per queste due tipologie di pazienti si è differenziato esclusivamente per una maggior necessità di procedure ripetute nei pazienti con fistola vaginale. Dall'analisi di questi dati si può quindi concludere che la procedure di flap mucoso endoanale rappresenta una valida alternativa dopo un fallimento di un trattamento biochirurgico con adeguato recupero della mucosa rettale. L'ottenimento di un mucosal healing può permettere inoltre di estendere le indicazioni storiche di questa procedura^{28 29} anche a pazienti con coinvolgimento vaginale, seppur questa manifestazione di malattia rappresenti ancora una condizione di difficile gestione, come dimostrato da una percentuale di insuccesso dopo prima procedura molto elevata (66.6%).

In merito al confezionamento di flap endoanale abbiamo infine osservato come il successo della procedura sia tendenzialmente stabile a prescindere dal tipo di localizzazione addominale associata. Seppur non si siano riscontrate significative differenze in termini di guarigione fra pazienti con malattia ileale, ileocolica o colica, i pazienti con malattia colica hanno presentato una percentuale di successo lievemente minore (68% vs 77.7 e 80% ottenuti in pazienti con malattia ileale ed ileocolica rispettivamente). Nell'ambito dei soli pazienti con colite di Crohn una differenza statisticamente significativa è stata riscontrata fra pazienti con colon in situ

o colectomizzati (47% vs 91%). Questo dato può essere probabilmente spiegato con una minor efficacia del farmaco biologico nel raggiungimento del mucosa healing nei pazienti con colite attiva non colectomizzati. Questo dato è in linea con uno studio del 2013 del nostro gruppo, che ha dimostrato come la guarigione della malattia paranale in pazienti con colite di Crohn trattati con biologico sia molto più alta dopo colectomia.¹¹

Analogamente a quanto osservato per il flap endoanale anche il posizionamento di plug biologici ha dato risultati soddisfacenti con guarigione del 66.6% dei pazienti trattati, senza differenze significative fra pazienti senza e con coinvolgimento vaginale (73.3% vs 50%). Questo tipo di metodica ha ottenuto molta attenzione negli ultimi 10 anni. Studi iniziali riportavano percentuali di successo di oltre l'80% sia in pazienti con fistole criptoghiandolari che con malattia di Crohn.^{26 48} Tuttavia molti studi in seguito non sono riusciti a riprodurre i risultati soddisfacenti delle prime esperienze, probabilmente per una inadeguata selezione dei pazienti, inesperienza con la metodica e variabilità delle popolazione di studio con conseguente difficoltà nella valutazione dei risultati. Una recente review di O'Riordan⁴⁹ ha riportato un successo complessivo della metodica in pazienti con malattia paranale complessa di Crohn del 54.8%, anche se molti studi inclusi nella review sono stati condotti su un campione molto limitato di pazienti.

Il nostro risultato del 66.6% di guarigione è soddisfacente e più alto del dato presentato nella review; ciò può essere dovuto ad una migliore selezione dei pazienti, rappresentata dall'inclusione di soli pazienti con mucosa del retto sana, e dalla

decisione di modificare la tecnica tradizionale di applicazione del plug mediante la sutura del plug stesso allo sfintere anale interno e al contestuale confezionamento di un lembo mucoso a copertura della protesi.

Dall'analisi di questi dati è inoltre possibile trarre una considerazione finale sul trattamento biochirurgico della malattia paranale di Crohn. Nella nostra esperienza abbiamo osservato un tempo medio di guarigione nei pazienti responders a questo approccio di 42 settimane; questo dato rispecchia quanto sottolineato da un recente studio che mostra come l'88% dei pazienti guariti con terapia biologica sia guarita nel primo anno di trattamento.³⁴

Sulla base di questa considerazione e dai risultati di questo studio suggeriamo una rivalutazione del paziente ad un anno dall'inizio del trattamento biochirurgico tradizionale; in presenza di malattia paranale non guarita associate a recupero della mucosa rettale raccomandiamo un tentativo chirurgico di riparazione diretta della fistula con sospensione della terapia biologica in atto.

Questo nuovo approccio potrebbe, come dimostrato dai presenti dati, aumentare le probabilità di guarigione dei pazienti non responders riducendo contestualmente i rischi di una terapia immunosoppressiva protratta e la spesa sanitaria.

CONCLUSIONE

La malattia paranale complessa di Crohn rappresenta una condizione clinica diffusa, invalidante e di difficile gestione. La chirurgia raramente ottiene una guarigione delle fistole, mentre più spesso permette il solo controllo della sepsi. Tradizionalmente le tecniche di chirurgia riparativa proposte per fistole idiopatiche sono difficilmente applicabili in pazienti con malattia di Crohn, se non in casi altamente selezionati senza malattia luminale attiva, coinvolgimento vaginale e proctite associate. L'introduzione dei farmaci biologici associati a chirurgia hanno aumentato le probabilità di guarigione; nonostante ciò un'ampia percentuale di pazienti non risponde a questo tipo di approccio. Il presente studio ha dimostrato come per questo tipo di pazienti la chirurgia riparativa (flap endoanali e posizionamento di protesi biologiche) rappresenti una valida alternativa al protrarsi inefficace delle terapie biologiche. Il successo di questo tipo di tecnica può infatti essere massimizzato sfruttando il mucosal healing del retto ottenuto con i biologici, fornendo ai pazienti un'ulteriore possibilità di guarigione e permettendo in molti casi la sospensione della terapia immunosoppressiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932; 99: 1323–1329
2. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB et al. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 773-7
3. Bougen G, Siproudhis L, Bretagne JF et al. Nonfistulizing perianal Crohn's disease: clinical features, epidemiology, and treatment. *IBD* 2010;16(8):1431-42
4. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG et al. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005 May; 241(5): 796-801; discussion 801-2
5. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002 Apr; 122(4): 875-80
6. Van Dongen LM, Lubbers EJ. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Arch Surg* 1986; 121: 1187-90
7. Mueller MH, Geis M, Glatzle J et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2007 Apr; 11(4): 529-37
8. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63(1):1-12
9. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003 Nov; 125(5):1508-30
10. Alexander-Williams J, Buchmann P. Perianal Crohn's disease. *World J Surg* 1980; 4: 203-8
11. Coscia M, Gentilini L, Laureti S et al. Risk of permanent stoma in extensive Crohn's colitis: the impact of biological drugs. *Colorectal Dis* 2013 Sep;15(9):1115-22

12. Present DH, Rugeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405
13. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85
14. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(10): 912-20
15. Sands BE, Blank MA, Diamond RH. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1127-36
16. Talbot C, Sagar PM, Johnston MJ, et al. Infliximab in the surgical management of complex fistulating anal Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2005; 7: 164-8
17. Tougeron D, Savoye G, Savoye-Collet C, et al. Predicting factors of fistula healing and clinical remission after infliximab-based combined therapy for perianal fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2008; 12 Nov (Epub ahead of print)
18. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, et al. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 577-83
19. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010 Feb; 4(1): 63-101
20. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F et al. Local injection of Infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005 Apr; 48(4):768-74

21. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58(7): 940-8
22. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(6): 675-80
23. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F et al. Local Injection of adalimumab for perianal Crohn's Disease: Better than infliximab? *IBD* 2010 Oct; 16(10): 1631
24. Tonelli F, Giudici F, Asteria CR. Effectiveness and safety of local adalimumab injection in patients with fistulizing perianal Crohn's disease: a pilot study. *Dis Colon Rectum* 2012;55(8):870-5
25. Ozuner G, Hull TL, Cartmill J et al. Long-term analysis of the use of transanal rectal advancement flaps for complicated anorectal/vaginal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996 Jan;39(1):10-4
26. O'Connor L, Champagne BJ, Ferguson MA et al. Efficacy of anal fistula plug in closure of Crohn's anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2006 Oct;49: 1569–1573
27. Marchesa P, Hull TL, Fazio VW. Advancement sleeve flaps for treatment of severe perianal Crohn's disease. *Br J Surg* 1998; 85:1695–1698.
28. Makowiec F, Jehle EC, Becker HD et al. Clinical course after transanal advancement flap repair of perianal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 1995;82:603–606.
29. Thekkinkattil Dk, Botterill L, Ambrose NS et al. Efficacy of the anal fistula plug in complex anorectal fistulae. *Colorectal Dis* 2009 Jul; 11(6):584-7
30. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006 Dec; 49(12):1837-41
31. Uchino M, Ikeuchi H, Bando T et al. Long-term efficacy of infliximab maintenance therapy for perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011 Mar; 17(9):1174-9

32. El-Gazzaz G, Hull T, Church JM et al. Biological immunomodulators improve the healing rate in surgically treated perianal Crohn's fistulas. *Colorectal Dis* 2012 Oct;14(10):1217-23.
33. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Aug;11(8):975-81
34. Haenning A, Staumont G, Lepage B et al. The results of seton drainage combined with anti-TNF α therapy for anal fistula in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2014 Nov; 26
35. Bouguen G, Trouilloud I, Siproudhis L et al. Long-term outcome of non-fistulizing (ulcers, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Oct; 30(7):749-56
36. Sugita A, Koganei K, Harada H et al. Surgery for Crohn's anal fistulas. *J Gastroenterol* 1995;30(suppl 8):143–146.
37. Williams JG, MacLeod CA, Rothenberger DA et al. Seton treatment of high anal fistulae. *Br J Surg* 1991;78:1159-1161
38. Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP et al. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004 Mar;99(3):445-9.
39. Gaertner WB, Madoff RD, Spencer MP et al. Results of combined medical and surgical treatment of recto-vaginal fistula in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2011 Jun;13(6):678-83
40. Nuerath MF, Simon Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012 Nov;61:1619–1635
41. Allez M, Lemann M, Bonnet J et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002 Apr;97:947.
42. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006 Mar ;63(3):433-42

43. Lama YL, Suarez CJ, Blazquez I et al. Mucosal healing in Crohn's disease: Relevance and controversies in real life clinical practice. Yago González-Lama, Cristina J. Suárez, Isabel, *Rev Esp Enferm Dig* 2014 Aug;106(7): 459-466
44. Jarrar A, Church J. Advancement flap repair: a good option for complex anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2011 Dec; 54(12):1537-41
45. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2010 Apr;53(4):486-95.
46. Hyman N. Endoanal advancement flap repair for complex anorectal fistulas. *Am J Surg.* 1999 Oct;178:337–340.
47. Makowiec F, Jehle EC, Becker HD et al. Clinical course after transanal advancement flap repair of perianal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 1995 May;82:603–606.
48. O'Connor L, Champagne BJ, Ferguson MA et al. Efficacy of anal fistula plug in closure of Crohn's anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2006 Oct;49: 1569–1573
49. O'Riordan JM, Datta I, Johnston C et al. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2012 Mar; 55(3):351-8