

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

**Cause e meccanismi di infiammazione nelle malattie
dell'apparato digerente**

Ciclo XX

Settore/i scientifico disciplinari di afferenza: MED 18 ; MED 09

TITOLO TESI

**Il Trattamento Combinato della Malattia Perianale di Crohn:
Chirurgia e Farmaci Biologici**

Presentata da: dott. Silvio Laureti

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Massimo Campieri

Prof. Gilberto Poggioli

Esame finale anno 2008

INDICE

PARTE GENERALE

| | | |
|------------------------------------|-----|----|
| 1. INTRODUZIONE | Pag | 3 |
| 1.1 Definizione..... | Pag | 4 |
| 1.2 Eziopatogenesi..... | Pag | 4 |
| 1.3 Classificazione | Pag | 7 |
| 1.4 Aspetti clinici..... | Pag | 6 |
| 1.5 Diagnosi..... | Pag | 9 |
| | | |
| 2. TERAPIA MEDICA | Pag | 12 |
| | | |
| 3. TERAPIA CHIRURGICA | Pag | 23 |

PARTE SPERIMENTALE

| | | |
|---|------|----|
| 1. TRATTAMENTO COMBINATO CHIRURGIA PIU’ INFUSIONE SISTEMICA DI INFLIXIMAB | Pag | 33 |
| | | |
| 2. TRATTAMENTO COMBINATO CHIRURGIA PIU’ INIEZIONE LOCALE DI INFLIXIMAB | .Pag | 43 |
| | | |
| 3. TRATTAMENTO COMBINATO CHIRURGIA PIU’ INIEZIONE LOCALE DI INFLIXIMAB PIU’ SURGISIS | .Pag | 49 |
| | | |
| BIBLIOGRAFIA | Pag | 53 |

PARTE GENERALE

1. INTRODUZIONE

La malattia di Crohn è complicata dalla presenza delle fistole perianali nel 17-43% dei pazienti. La sede della malattia influisce sulla incidenza delle fistole perianali; infatti, come confermano diversi studi, la localizzazione al colon ha una più alta incidenza di fistole perianali rispetto alla sola localizzazione ileale, inoltre questa incidenza raggiunge il 100% nei pazienti con il retto coinvolto dalla malattia

La localizzazione perianale è una manifestazione molto invalidante della malattia di Crohn. Il trattamento chirurgico consiste essenzialmente nel drenaggio degli ascessi per il controllo della sepsi e l'uso a lungo termine di drenaggio con setoni. I pazienti con malattia perianale maligna spesso richiedono un intervento di proctectomia con stomia definitiva. Del tutto recentemente l'algoritmo della terapia della malattia perianale di Crohn è stato modificato con l'introduzione dei farmaci e delle protesi biologiche. Quello che è importante sottolineare è che questi nuovi trattamenti possono ed in parte lo hanno già fatto, modificare le prospettive per quei malati sottoposti a drenaggio della sepsi, passando da una prospettiva di controllo delle fistole ad una prospettiva di guarigione vera e propria.

FISTOLE ANORETTALI

DEFINIZIONE

Una fistola anorettale è un tramite tra l'anoretto e il perineo. Una fistola può essere composta da tramiti primitivi o secondari e si può rispettivamente definire semplice o complessa. La comprensione e la conoscenza esatta del percorso della fistola è fondamentale per la radicalità del trattamento chirurgico. Il rischio di sepsi ricorrente o recidivo della fistola è molto elevato, se non sono trattati tutti i tramiti secondari. Tuttavia il trattamento chirurgico delle fistole che attraversano lo sfintere esterno può essere gravato da danni severi dell'apparato sfinteriale anale con elevato rischio di incontinenza fecale. Pertanto il trattamento adeguato delle fistole anorettali è notevolmente influenzato dall'esperienza e dal giudizio dell'operatore, il quale deve tenere conto del notevole rischio di recidiva o di compromissione della continenza.

EZIOPATOGENESI

Gran parte delle fistole si instaurano dopo drenaggio di un precedente ascesso anorettale, ma non tutti gli ascessi sono complicati da una fistola, e non tutti i pazienti con fistola riferiscono una storia di pregressa sepsi anorettale.

L'ascesso perianale è una comune urgenza chirurgica. L'ascesso perianale può essere la manifestazione di una sottostante malattia coloretale, come il M. di Crohn, la colite ulcerosa e neoplasie del retto, o di corpi estranei, di un trauma o di infezioni specifiche. La sepsi anorettale è più comune se le difese immunitarie sono disunite come nell'AIDS, nelle neoplasie, nelle discrasie ematiche e nel diabete mellito. Occasionalmente l'ascesso anorettale può essere complicato da una fascite necrotizzante.

L'ascesso perianale 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.

Per una migliore comprensione dell'eziopatogenesi, dell'evoluzione e della classificazione delle fistole perianali è utile richiamare alcuni elementi di anatomia. La muscolatura anorettale del pavimento pelvico si dispone a formare due cilindri concentrici. Il cilindro interno è costituito dalla porzione terminale dello strato muscolare circolare del retto e costituisce lo sfintere interno. Il cilindro esterno è composto dalla porzione centrale del muscolo elevatore dell'ano che forma il diaframma che separa la pelvi dal perineo. L'elevatore è costituito dal muscolo ileo-coccigeo, pubo-coccigeo, pubo-rettale e sfintere esterno dell'ano. Gli ultimi due vanno a costituire il cilindro esterno.

Il pubo-rettale origina dal pube, circonda il retto originando la cosiddetta fionda pubo-rettale. Lo sfintere esterno è la prosecuzione caudale del muscolo elevatore dell'ano e si dispone intorno allo sfintere interno. I due cilindri sono separati dalla prosecuzione della muscolatura longitudinale del colon che a questo livello è costituita prevalentemente da tessuto fibroso.

Questo tessuto, nella porzione più distale, dà origine a setti fibroelastici che separano lo sfintere esterno in fasci attorno all'ano. Pertanto lo spazio intersfinterico, è uno spazio virtuale contenente tessuto aureolare lasso, vasi linfatici e sanguigni e in cui si localizzano le ghiandole anali, i cui dotti escretori si aprono nelle cripte anali.

Vi sono poi due spazi costituiti da tessuto lasso: il primo è situato al di sopra del muscolo elevatore, intorno al retto e delimitato superiormente dal peritoneo e lateralmente dalle ossa pelviche e dal muscolo ileopsoas; il secondo spazio è la fossa ischiorettale, localizzato al di sotto dell'elevatore e intorno al complesso sfinteriale anale, delimitato superiormente dal tessuto cutaneo e sottocutaneo.

Questi concetti anatomici consentono di comprendere più chiaramente la diffusione della sepsi perianale: infatti si ritiene che l'ascesso nasca nello spazio intersfinterico conseguentemente a un'infezione di una ghiandola anale.

L'infezione può estendersi nelle seguenti direzioni:

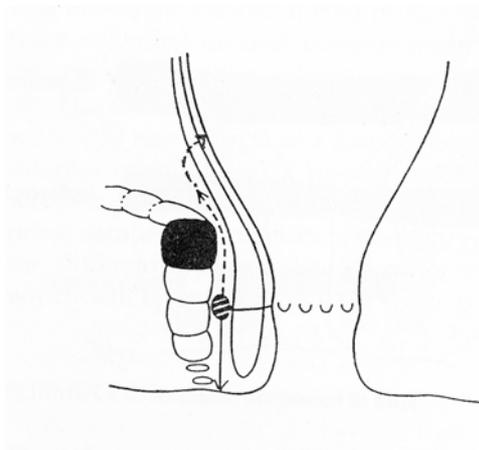
- Distalmente lungo lo spazio intersfinterico verso il basso, verso la regione perianale (ascesso perianale).
- Verso l'alto (ascesso intersfinterico alto), potendo attraversare la muscolatura rettale in alto e localizzarsi nello spazio al di sopra degli elevatori (ascesso al di sopra degli elevatori).
- Lateralmente attraverso il muscolo longitudinale congiunto e attraverso le fibre più basse dello sfintere anale esterno nello spazio ischiorettale (ascesso ischiorettale).

- La suppurazione può, comunque, avanzare verso il lume del canale anale, lungo il decorso del canale anale stesso, dando esito ad un ascesso sottomucoso.
- Una volta che un ascesso si è localizzato in uno specifico sito anatomico, un'ulteriore estensione può avere luogo attorno al canale anale. La diffusione circonferenziale è particolarmente comune nella fossa ischiorettale. L'estensione da un lato all'altro, attraverso la linea mediana posteriore, esita in un tipico ascesso a ferro di cavallo. La diffusione circonferenziale può avvenire anche in pazienti con un ascesso intersfinterico e occasionalmente negli ascessi perianali.

CLASSIFICAZIONE

Date queste promesse anatomiche, Parks nel 1976 ha classificato le fistole in quattro tipi.

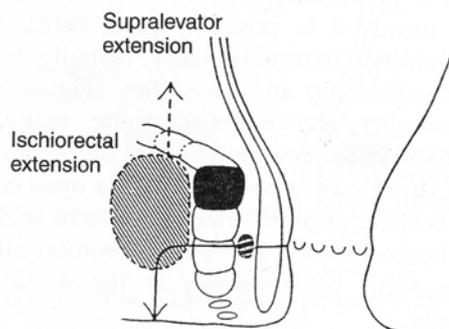
Fistola intersfinterica



Il traggito 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. Spesso l'orifizio esterno può riepitelizzarsi impedendo il drenaggio spontaneo e ciò rende ragione delle riascessualizzazioni della fistola. 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. E' possibile inoltre che

l'infezione nello spazio intersfinterico si propaghi esclusivamente verso l'alto senza alcun orifizio esterno nella cute perianale.



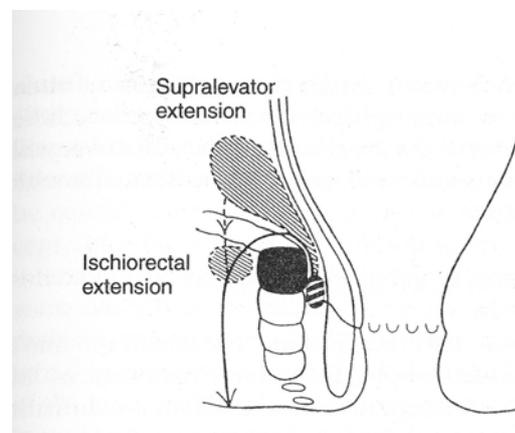
Fistola transsfinterica

Il traggito attraversa lo sfintere esterno lungo i setti fibroelastici. Lo sfintere può essere

attraversato a un livello basso, interessandone solo una piccola parte dello spessore, e si dirige verso la cute perianale (fistola transfinterica bassa). 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). Anche in questo caso l'orifizio esterno può riepitelizzarsi provocando riascesualizzazione della fistola. Può essere presente un tragitto secondario che può determinare una raccolta asessuale in alto nella fossa ischiorettale o al di sopra del piano degli elevatori.

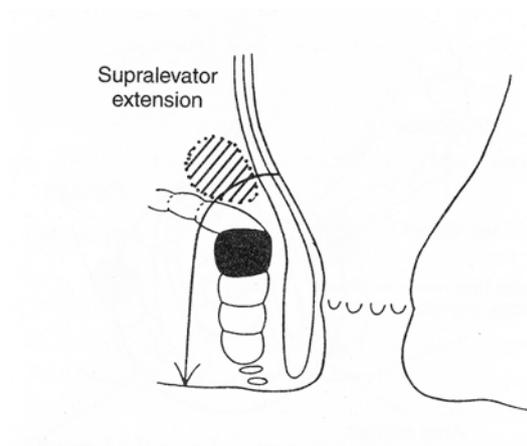
Fistola soprasfinterica

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 extrasfinterica

Il tragitto non interessa il complesso sfinteriale, ma dallo spazio sopraelevatore si dirige direttamente verso la fossa ischiorettale. Esse 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.



Fistole a ferro di cavallo

L'infezione si propaga lungo un tragitto orizzontale con un'estensione circonferenziale. In questi tipi di fistola un orifizio esterno o un ascesso si localizzano controlateralmente rispetto all'orifizio interno. La propagazione circonferenziale avviene

più di frequente nello spazio ischiorettale, ma può avvenire sia nello spazio dei sopraelevatori che lungo il piano intersfinterico. In questo ultimo caso però il percorso della sepsi è generalmente limitato solo a una piccola porzione di circonferenza.

Regola di Goodsall-Salamon

La regola dice che, osservando il paziente in posizione ginecologica, tracciando una linea orizzontale ideale passante trasversalmente all'ano:

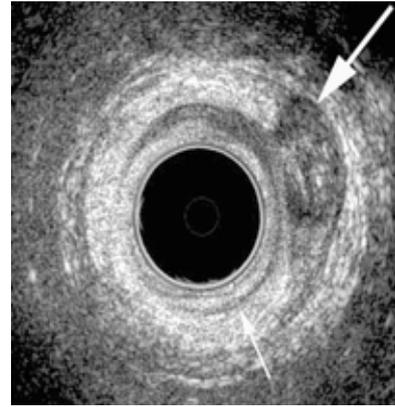
- agli orifizi esterni che si trovano anteriormente rispetto a tale linea corrisponde un orifizio interno localizzato alla stessa ora e il tragitto possiede un decorso rettilineo;
- agli orifizi che si trovano posteriormente a tale linea corrisponde un orifizio interno localizzato a livello della commessura posteriore; il tragitto possiede un decorso arcuato in direzione anteriore.

DIAGNOSI

La diagnosi di fistola perianale è clinica e generalmente facile. La diagnostica strumentale è fondamentale per definire le caratteristiche della fistola che condizionano la scelta del trattamento. Preoperatoriamente occorre identificare l'orifizio interno, i tragitti secondari ed eventuali raccolte asessuali, e stabilire quali rapporti il tragitto fistoloso contrae con il complesso sfinteriale. Se 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. Inoltre i ripetuti trattamenti chirurgici, a causa delle fibrosi cicatriziali, determinano una distorsione dell'ano che può determinare stenosi e incontinenza. L'ecografia trans rettale, la RM pelvica e la valutazione chirurgica in anestesia generale (EUA) sono gli esami di prima scelta.

La **fistulografia** è un esame che non ha più significato clinico in quanto non fornisce alcun dato riguardo ai rapporti fra il tramite fistoloso e gli sfinteri.

L'*ecografia transrettale* è un esame semplice, poco costoso, ripetibile, ben tollerato e di rapida esecuzione. E' tuttavia operatore-dipendente e richiede esperienza. L'esame viene eseguito attraverso l'introduzione di una sonda endoanale con il paziente in decubito laterale sinistro (posizione di Sims). 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 iperecogena che disegna morfologicamente la fistola. Il limite di tale metodica è rappresentato dalla frequente scarsa tollerabilità legata al dolore, all'impossibilità di esecuzione in caso di stenosi serrate del canale anale o del retto basso ed alla scarsa sensibilità in caso di raccolte accessuali alte, site al di sopra delle fosse ischio-rettali.

La *risonanza magnetica* ha il vantaggio di fornire immagini multiplanari con un'alta capacità di differenziazione dei tessuti molli e permette di definire con precisione il rapporto del tragitto fistoloso con gli sfinteri e con la muscolatura perineale, di individuare la presenza di ascessi e tragitti a ferro di cavallo. Permette inoltre la corretta valutazione dell'integrità sfinteriale degli spazi ischio-rettali e dei sopraelevatori. L'esame può essere seguito sia con bobine esterne sia con bobine transanali. L'indagine è indubbiamente più costosa dell'ecografia e più fastidiosa per il paziente. 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. Inoltre la valutazione con RM è da ritenere fondamentale per il monitoraggio di quei pazienti trattati con infusione sistemica di Infiximab, nei quali il rischio di falsa guarigione (chiusura dell'orifizio esterno ma permanenza del tramite) è elevatissimo e spesso mal valutabile ad un semplice esame clinico.

(Fig a). Rm pelvica eseguita in paziente con fistola a ferro di cavallo prima di trattamento con Infiximab per via sistemica. Il controllo (Fig b) eseguito nello stesso paziente dopo il trattamento, quando il paziente era stato giudicato guarito per la chiusura apparente dell'orifizio esterno, mostra che in realtà la fistola è ancora presente (freccia rossa)

Fig a

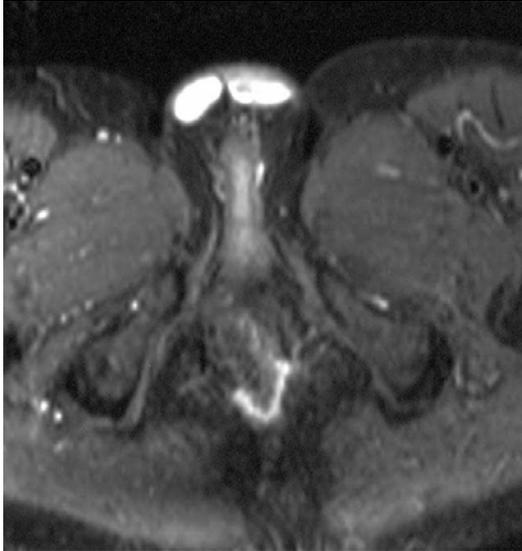
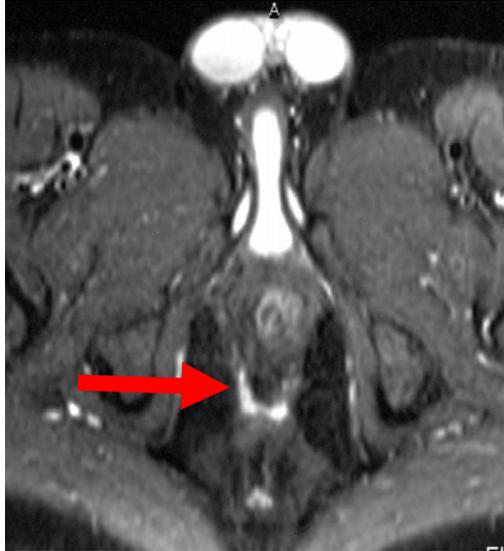
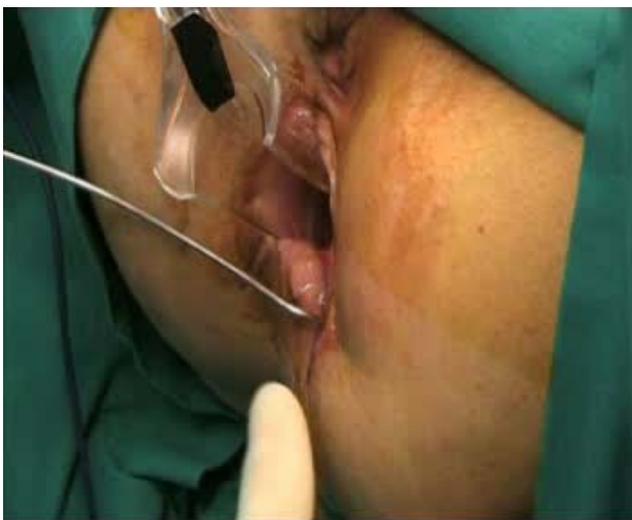


Fig b



L'esame chirurgico in anestesia generale (EUA) è da considerare il gold standard perché



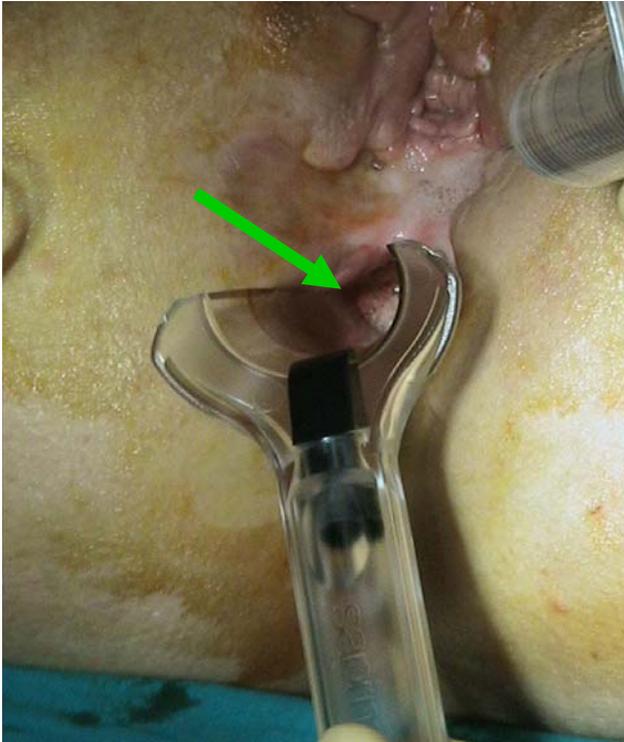
alla capacità di fornire, in mani esperte, una definizione accurata dell'anatomia delle fistole in rapporto agli sfinteri, unisce la possibilità dell'intervento chirurgico di drenaggio della sepsi.

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 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 fistolografia 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.



TERAPIA MEDICA

Nonostante il trattamento delle fistole peri-anali sia storicamente chirurgico, nella malattia di Crohn è spesso necessario associare anche la terapia medica che è basata sull'uso degli antibiotici.

L'efficacia di questa terapia è stata valutata in studi non controllati condotti su un piccolo numero di pazienti:

| | N° pz | Dosaggio | Risposta |
|-------------------|------------------|--|--|
| Bernstein | 21 | Metronidazolo 20 mg/kg/die | 48 % completa guarigione, 24% miglioramento |
| Jakobovits | 8 | Ciprofloxacina 1000-1500 mg/die | 50% completa guarigione |

Il metronidazolo è risultato efficace alla dose di 1-1,5 g/die, ma questi risultati sono controbilanciati dalla scarsa tollerabilità del farmaco e dalla recidiva delle fistole alla sua sospensione.

La terapia combinata con ciprofloxacina alla dose di 1000-1500 mg/die + metronidazolo alla dose di 500-1500 mg/die determina una completa guarigione nel 28% e un notevole miglioramento nel 64% dei pazienti.

Due studi aperti hanno valutato l'efficacia della ciclosporina nell'induzione e mantenimento della chiusura delle fistole. La metà dei pazienti presentava chiusura delle fistole dopo il trattamento per via parenterale, ma tutti i pazienti hanno presentato delle ricadute usando la formulazione orale.

Anche la 6-mercaptopurina sembra avere effetto nell'induzione e nel mantenimento della chiusura delle fistole, come dimostrano questi studi:

| | Nr Pz | Trattamento | Chiusura fistole | Miglioramento |
|-----------------|--------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
| Present | 58 | 6-MP Vs placebo | 31 % vs 6% | 24% vs 18% |
| Korelitz | 34 | 6-MP | 39% | 26% |
| Jeshion | 20 | Aza o 6-MP | 40 % | 67% |

Il ruolo del Tumor Necrosis Factor α (TNF α)

Numerose evidenze cliniche e sperimentali hanno sottolineato il ruolo di primo piano del TNF α come mediatore pro- infiammatorio nella MC. Questa citochina appartiene ad un'ampia famiglia di proteine e recettori coinvolti nelle risposte immunologiche. La forma di secrezione, prodotta principalmente da monociti, macrofagi e linfociti T, circola come omotrimerico (51 kD) ed ha molteplici funzioni. Nelle MICI sono di particolare rilievo la capacità di reclutare cellule infiammatorie circolanti nelle sedi della flogosi, indurre edema, attivare la cascata coagulativa e promuovere la formazione del granuloma.

Il TNF α determina l'adesione tra i neutrofilo e le cellule endoteliali attraverso diversi meccanismi: aumenta l'espressione delle selectine di membrana dell'endotelio, il numero di CD11b/CD18 sulla superficie dei neutrofilo e la produzione di IL-8 da parte dell'endotelio e delle cellule epiteliali.

L'effetto pro-coagulante del TNF α dipende dall'attivazione della via estrinseca ed è mediato da altre citochine (IL-6), la cui secrezione è stimolata dal TNF α stesso. Al contrario il TNF α stimola direttamente la fibrinolisi, anche se l'effetto complessivo è a favore della microtrombosi dei vasi. Infatti, sperimentalmente la neutralizzazione del TNF α con anticorpi monoclonali riduce lo stato di ipercoagulabilità ematica.

Il TNF α media la formazione del granuloma infiammatorio determinando una aumentata produzione del *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), una chemochina della famiglia delle chemochine CC, responsabile del reclutamento dei monociti circolanti nel sito di infiammazione.

L'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie è caratteristico delle MICI in fase di attività, sebbene molti studi diano risultati contrastanti sulla loro reale produzione.

Tali perplessità sono valide anche per gli studi che hanno valutato la produzione di TNF α . Numerosi studi evidenziano che il numero di cellule produttrici TNF α a livello della lamina propria è più elevato nei pazienti con MC rispetto ai controlli.

La distribuzione delle cellule positive per il TNF α nello spessore della mucosa è diverso nella MC rispetto alla CU. Nella MC, le cellule positive per il TNF α sono presenti in tutto lo spessore della mucosa, sino alla lamina propria profonda. Nella CU, invece, solo i macrofagi sottoepiteliali producono TNF α .

Nonostante la malattia di Crohn si localizzi nell'intestino a tutto spessore, la produzione di TNF α è aumentata soprattutto a livello della mucosa e del lume intestinale. Infatti, in campioni di feci di bambini malati le concentrazioni di questa citochina sono alte, mentre quelle sieriche sono basse. Tuttavia, le concentrazioni sieriche di entrambi i recettori solubili del TNF superano i limiti di normalità nella MC attiva.

I recenti progressi nell'individuazione dei meccanismi coinvolti nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) hanno portato all'identificazione di nuovi possibili target per la terapia; allo stesso tempo, l'estrema specificità di questi nuovi approcci terapeutici, collettivamente definiti col termine di "terapia biologica", potrebbero permettere di evidenziare la relativa importanza di ciascun target terapeutico nella patogenesi delle MICI.

Nell'ambito della terapia biologica si possono individuare cinque categorie diverse:

1. Preparazioni biologiche native o isolate;
2. Proteine o peptici ricombinanti;
3. Terapia basata sull'uso di Anticorpi Monoclonali;
4. Terapia basata sull'impiego di acidi nucleici;
5. Terapia genica.

La prima categoria include proteine isolate dal sangue o dal siero (fattori della coagulazione, immunoglobuline) od i classici vaccini con microrganismi morti, attenuati o vivi.

La grande categoria dei peptidi o delle proteine ricombinanti include diverse classi di peptidi o proteine che condividono la caratteristica di essere prodotti in sistemi cellulari ricombinanti. Fra i più importanti per le MICI, vanno ricordate le citochine ricombinanti, gli antagonisti recettoriali delle citochine ed i recettori solubili per le citochine stesse.

Gli anticorpi monoclonali possono essere preparati per bloccare qualunque sostanza ad attività immunogenetica. Il loro utilizzo può essere limitato dallo sviluppo di immunità

umorale contro queste proteine non native, in genere preparata in animali da esperimento (HAMA, human anti-mouse antibodies).

La chimerizzazione, ovvero la parziale umanizzazione, degli anticorpi monoclonali ha determinato un miglioramento di questo problema, tuttavia anticorpi anti-anticorpi chimerici possono essere ugualmente prodotti, probabilmente diretti contro epitopi non nativi ancora presenti nella regione variabile.

Attualmente vengono anche prodotti anticorpi completamente umanizzati.

Gli agenti biologici basati sull'impiego di acidi nucleici include un piccolo, ma crescente, gruppo di composti. I più promettenti sono gli oligonucleotidi antisense cioè oligonucleotidi sintetici di DNA a singola elica, con sequenza complementare all'mRNA target. Il legame dell'oligonucleotide antisense all'mRNA target, ne determina la degradazione e l'inibizione della produzione della proteina.

Infine, la terapia genica consiste nel trattamento di cellule target con fattori o citochine oppure nell'inserzione o delezione di specifici geni in cellule isolate in coltura che, alla fine del trattamento, vengono reintrodotte nell'ospite.

L'eventuale applicazione ed efficacia di questi metodi nelle MICI dipenderà dall'identificazione dei geni target appropriati.

TARGETS DELLA TERAPIA BIOLOGICA

Le attuali conoscenze della patogenesi delle MICI hanno portato all'individuazione di cinque possibili target principali per la terapia biologica:

1. l'attivazione delle cellule T;
2. le citochine proinfiammatorie;
3. le cellule T CD4 positive ed i sottogruppi Th1 e Th2;
4. le molecole d'adesione ed il reclutamento dei leucociti;
5. i mediatori non-specifici del danno tissutale e della riparazione del danno stesso.

I tre target centrali (2,3,4,) sono gli unici per i quali esistano studi clinici controllati e saranno quindi oggetto di questo capitolo.

Citochine proinfiammatorie

IL-1 e TNF- α rappresentano i prototipi delle citochine proinfiammatorie e giocano un ruolo fondamentale nell'amplificazione dell'infiammazione nelle MICI . Infatti, queste citochine stimolano il rilascio di altri mediatori solubili dell'infiammazione e del danno tissutale, aumentano l'espressione delle molecole d'adesione e quindi il reclutamento di altre cellule infiammatorie nella mucosa. Inoltre attivano altri macrofagi ed aumentano l'attività di presentazione dell'antigene.

L'antagonista recettoriale dell'IL-1 è prodotto endogenamente, in concentrazioni elevate in risposta a stimoli postinfiammatori, limitando gli effetti dell'IL-1.

Risultati incoraggianti ottenuti nei modelli sperimentali hanno suggerito il possibile utilizzo dell'antagonista recettoriale dell'IL-1 nelle MICI per cui in questo ambito sono stati condotti diversi trial clinici.

Il TNF- α è prodotto principalmente dai monociti, dai macrofagi e dalle cellule T attivate.

Le terapie biologiche dirette contro il TNF- α sono rappresentate dall'impiego di anticorpi monoclonali o di recettori solubili.

I linfociti T CD4 + regolano aspetti critici della risposta immune specifica: sono classificati come Th1 o Th2 sulla base delle funzioni e delle capacità di produrre specifiche citochine. I Th1 regolano la risposta immune cellulo-mediata e secernono IL-2 e INF- γ . In contrasto, i Th2 regolano la risposta immune umorale e secernono IL-4, 5, 6, 10 e 13.

Questi due sottogruppi di cellule T si regolano vicendevolmente attraverso le citochine prodotte. Infatti, l'INF- γ inibisce la risposta Th2 mediata ed IL-4 e 10 inibiscono la risposta Th1 mediata.

Sono state messe a punto quattro strategie terapeutiche aventi come target le cellule TCD4+ :

- 1.inibizione delle cellule CD4+ con anticorpi anti- CD4;
- 2.somministrazione di citochine ricombinanti immunoregolatorie, prevalentemente Th2, e l'IL-10 è già stata utilizzata in trial nell'uomo;
- 3.l'inibizione di citochine che dirigono la risposta verso le cellule Th1 (anti-INF γ ed anti-IL12) utilizzati negli animali da esperimento;
- 4.blocco dei segnali in grado di stimolare la risposta Th1 (tecnica non ancora utilizzata neanche in modelli sperimentali).

Il reclutamento dei leucociti nelle aree infiammate è un processo complesso diretto da una serie di specifiche interazioni di molecole presenti nella superficie delle cellule. Inizia con una transitoria adesione dei leucociti alle cellule endoteliali mediate da una serie di selectine, presenti sulla superficie delle cellule endoteliali e dei leucociti, con un successivo *rolling* dei leucociti sulla superficie endoteliale. La presenza di specifiche chemochine, ovvero di citochine con attività chemotattica, secrete dalle cellule infiammatorie attivate induce l'espressione d'integrine sulla superficie leucocitaria con successivo legame con specifiche molecole d'adesione espresse sulla superficie delle cellule endoteliali e successiva diapedesi.

Terapie biologiche sono state dirette verso le varie fasi del reclutamento leucocitario nei tessuti infiammati. La maggior parte sono state utilizzate in modelli sperimentali mentre i nucleotidi antisense ICAM-1 sono stati utilizzati in alcuni *trial* clinici nell'uomo per la terapia delle MICI.

Terapie biologiche attualmente valutate in trial clinici nella terapia delle MICI.

Anti -TNF α

INFLIXIMAB

L'anticorpo monoclonale chimerico A2 consiste nel 75% di IgG umane (nella regione costante) unite al 25% di origine murina (nella regione variabile). E' formato da due catene leggere e due catene pesanti legate tra loro da ponti disolfuro. L'Anti-TNF- α è in grado di legarsi sia al TNF libero sia a quello legato alle membrane.

Dai diversi studi clinici effettuati nell'ultimo decennio si è potuto desumere che per quanto riguarda la MC , 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 molto utile nello svezzamento dalla terapia con corticosteroidi.

Inoltre l'Infliximab oggi è utilizzato con grande beneficio nel trattamento di altre patologie quali l'Artrite Reumatoide, la Spondilite Anchilosante, l'Artrite Psoriasica, la Psoriasi a Placche e recentemente anche nella Colite Ulcerosa.

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 la febbre, cefalea, nausea, rash cutanei e vomito. Più rari l'orticaria e il broncospasmo. Una possibile conseguenza della somministrazione di anticorpi chimerici è lo sviluppo di HACA ovvero di anticorpi umani anti-anticorpi chimerici. Esiste una potenziale maggiore incidenza di reazioni all'infusione nei pazienti HACA positivi. Si sono inoltre verificate la formazione di autoanticorpi anti-Dna, di solito in bassa concentrazione e transitori e lo sviluppo di una sindrome lupus-simile. Una bassa percentuale dei pazienti ha lamentato effetti collaterali seri da richiedere l'ospedalizzazione. Sono stati riportati rari casi di lesioni linfoproliferative: mielomi multipli e linfomi.

CDP571

CDP571 è anticorpo umanizzato anti-TNF costituito da una chimera composta per il 95% da residui umani e per il 5% da residui murini.

Il primo studio è stato condotto su 31 pazienti con MC attivo e refrattario agli steroidi e si è dimostrato che CDP571 alla dose di 5 mg/kg provocava una importante riduzione del CDAI score alla 2° settimana in confronto al placebo. Dopo un importante studio pilota questa molecola è stata testata in uno studio controllato con placebo dose-finding. In questo studio 169 pazienti randomizzati ricevevano una singola dose di 10 o 20 mg/kg o placebo. Alla seconda settimana i pazienti trattati con CDP571 avevano mostrato una risposta clinica molto più elevata (45%) rispetto al placebo (27%). Ulteriori infusioni di CDP571/placebo erano somministrate ogni 8 settimane o ogni 12 settimane.

I casi di remissione clinica alla 24° settimana nel gruppo-CDP571 non sono stati significativamente maggiori rispetto ai casi nel gruppo-placebo.

In un successivo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e multicentrico, è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di CDP571 in 396 pazienti con MC. La percentuale dei pazienti, che avevano assunto tale molecola, che hanno raggiunto

poi una risposta clinica era significativamente maggiore alla 4° e 8° settimana rispetto a quelli che avevano assunto placebo, ma alla 28° settimana la differenza non era statisticamente significativa.

In conclusione , quindi, CDP571 ha mostrato benefici a breve termine come terapia di induzione ma non è risultato sufficiente a mantenere un effetto a lungo termine.

In un analisi esplorativa di un sottogruppo di pazienti con elevati livelli di PCR si è dimostrata una significativa differenza tra il numero di pazienti che hanno risposto clinicamente alla 2° settimana e tra la 12° e la 28° settimana, lasciando aperta la possibilità che CDP571 fosse più efficace in un selezionato gruppo di pazienti.

CDP571 non ha dimostrato capacità di svezzare i pazienti con MC dalla terapia steroidea ma è stato meglio tollerato nei pazienti che avevano mostrato reazione allergica all'infusione di Infliximab.

Da questi risultati si deduce che CDP571 è un farmaco sicuro ma non efficace come l'Infliximab nella MC.

CDP870

Una terza molecola(CDP870) è un frammento di Fab peghilato dell'anticorpo monoclonale anti-TNF α . In uno studio controllato con placebo dose finding, 292 pazienti con MC ad attività severa-moderata randomizzati hanno ricevuto una dose sottocutanea di CDP870 (100, 200 o 400mg) o placebo alle settimane 0, 4 e 8. Il gruppo che ha ricevuto CDP870 400 mg ha mostrato una risposta clinica maggiore rispetto agli altri gruppi in tutti i time points. Anche alla 10° settimana i casi di risposta erano stati più alti tra i pazienti che avevano ricevuto 400 mg piuttosto che il placebo, ma alla 12° settimana non vi sono state differenze su 119 pazienti con PCR aumentata, invece, la risposta clinica tra coloro che avevano ricevuto 400 mg di CDP870 e placebo era significativa anche alla 12° settimana. Questi studi hanno quindi dimostrato che CDP870 è più efficace tra i pazienti con PCR elevata. Questa molecola sembra essere più sicura e meno immunogenica rispetto all'Infliximab, la sua efficacia tuttavia è verosimilmente inferiore.

ADALIMUMAB

Adalimumab è un anticorpo monoclonale anti TNF- α , composto da una immunoglobulina di classe IgG1 completamente umanizzata che è risultata efficace quanto l'Infliximab nel trattamento dei pazienti con Artrite Reumatoide. Studi in vitro hanno rivelato che questo anticorpo ha lo stesso effetto dell'Infliximab nell'indurre apoptosi nei monociti. Dato che questa molecola non è stata allestita con alcuna sequenza peptidica murina, ci si aspetta che sia meno immunogenica e più tollerata rispetto all'Infliximab.

Due studi pilota non controllati con Adalimumab su pazienti affetti da MC che non avevano risposto o avevano sviluppato intolleranza all'Infliximab hanno mostrato che la sua somministrazione sottocutanea è ben tollerata suggerendo il beneficio clinico dello stesso.

In uno studio multicentrico condotto su alcuni casi di MC attiva la percentuale di remissione clinica di remissione clinica di pazienti che avevano ricevuto Adalimumab alla dose di 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2, era significativamente maggiore rispetto a quella del gruppo placebo (36% vs 12%). Da questi risultati, si deduce che l'Adalimumab possa essere efficace nel trattamento della MC e che potrebbe essere una valida alternativa terapeutica per i pazienti non-responder o che sono intolleranti all'Infliximab.

ETANERCEPT

L'Etanercept è una proteina di fusione ricombinante umana composta da due porzioni identiche solubili del recettore per il TNF- α (p75) legate al frammento Fc di una IgG1 monoclonale. Il farmaco, somministrabile sottocute, è risultato efficace nel trattamento dell'artrite reumatoide, mentre i risultati di alcuni studi condotti nei pazienti con MC attiva depongono per un'inefficacia del farmaco.

Altre strategie

IL-10 ricombinante

Un'altra possibilità della terapia biologica è quella consistente nell'impiego dell'IL-10 ricombinante. L'efficacia di questa citochina è stata valutata in uno studio controllato vs

placebo in doppio-cieco; 329 pazienti con Crohn attivo hanno ricevuto placebo o 1,4,8,20 mcg/kg di IL-10, somministrati per via sottocutanea per 28giorni consecutivi. Complessivamente solo il 46% dei pazienti trattati con IL-10 alla dose di 8 mg/Kg hanno ottenuto una risposta positiva rispetto al 27% dei pazienti trattati con placebo. Le motivazioni alla base di questo deludente risultato risiedono verosimilmente in una differente capacità di risposta dei linfociti all'IL 10 in vivo rispetto alle aspettative preliminari.

IL-11 ricombinante

In uno studio randomizzato vs placebo 65 pazienti con MC attivo e steroideo-resistente è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di tre differenti dosi di IL-11 ricombinante (5,16 o 40 mcg/kg) somministrate due o cinque volte la settimana per tre settimane. La somministrazione della IL-11 ricombinante è stata ben tollerata; i pazienti trattati con la dose di 16 mcg/kg hanno ottenuto la più alta percentuale di risposta clinica positiva (42% nel gruppo trattato per cinque volte la settimana e 33% in quello trattato per due volte rispetto al 7% ottenuto con il placebo).

Oligonucleotidi antisenso ICAM-1

In un piccolo studio in doppio-cieco vs placebo 20 pazienti con M. di Crohn attivo e refrattario agli steroidi è stata valutata l'efficacia dell'ISIS 2302, inibitore selettivo dell'espressione delle ICAM-1. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o una delle tre dosi dell'ISIS 2302 (0,5-1 o 2 mg/kg) somministrati e.v. a giorni alterni per 28 giorni. Alla fine del trattamento 7 su 15 pazienti trattati con ISIS 2302 e 1 su 5 trattati con placebo hanno ottenuto una remissione clinica (CDAI inferiore < a 150); ISIS 2302 è stato ben tollerato nella maggior parte dei pazienti.

In conclusione, le terapie biologiche possiedono un grande potenziale per il miglioramento della terapia delle MICI. Tuttavia il loro ruolo nella terapia a lungo termine non è chiaro; inoltre il loro costo è elevato e la maggior parte di esse richiede una somministrazione per via parenterale.

Per entrare a far parte dell'armamentario terapeutico standard il loro utilizzo deve essere giustificato dall'elevata efficacia e da un ottimo indice terapeutico.

In ogni caso l'impiego dei farmaci biologici è in grado di determinare nuovi progressi nell'individuazione dei meccanismi patogenetici e dei target ottimali per la terapia medica delle MICI.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

La terapia delle fistole perianali è essenzialmente chirurgica. L'eliminazione dei tragitti fistolosi e il drenaggio di ogni raccolta infetta associata sono i presupposti della terapia delle fistole, atti ad assicurare la guarigione e la prevenzione delle recidive. Il rispetto assoluto dell'integrità sfinteriale e della continenza rappresentano sia un vincolo che un obiettivo primario.

Il corretto trattamento delle fistole perianali deve tenere conto di due categorie: *fistole semplici* e *fistole complesse*. Il termine *fistola complessa* descrive le fistole il cui trattamento comporta un elevato rischio di compromissione della continenza. È l'entità dell'interessamento del muscolo sfintere esterno il primo aspetto per distinguere una *fistola semplice* da una *complessa*: la *fistola* è semplice quando interessa meno della metà del suo spessore sull'emicirconferenza posteriore e meno del 30% sull'emicirconferenza anteriore nel sesso maschile. Perciò sono *fistole semplici* la *fistola intersfinterica* e la *fistola transfinterica bassa*. Sono *complesse* tutte le fistole in cui vi è un interessamento dello sfintere esterno maggiore, cioè le *fistole soprasfinteriche*, le *fistole transfinteriche alte* e le *fistole extrasfinteriche*, e inoltre le fistole anteriori nel sesso femminile, quando vi sono dei tragitti secondari, le *fistole a ferro di cavallo*, le recidive, quelle associate a incontinenza e quelle che rappresentano la localizzazione perianale nel *M. di Crohn*. La distinzione nelle due categorie, semplice e complessa, è fondamentale nella scelta del trattamento. La maggior parte delle fistole sono semplici e possono essere curate mediante fistulotomia, cioè con la messa a piatto del tragitto. La messa a piatto delle fistole complesse ha un rischio elevato di deficit della continenza ed è perciò assolutamente controindicata.

Opzioni terapeutiche

Fistulotomia. Consiste nell'apertura del tragitto fistoloso lungo l'intera lunghezza, mediante sezione o diatermocoagulazione, sulla guida di uno specillo introdotto attraverso l'orifizio fistoloso esterno fino alla sua fuoriuscita dall'orifizio interno. Candidate a questo tipo di intervento sono esclusivamente le fistole intersfinteriche e le fistole

extrasfinteriche basse. E' stata riportata una percentuale di recidiva dello 0-9% e di compromissione della continenza dello 0-17%.

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 e



a

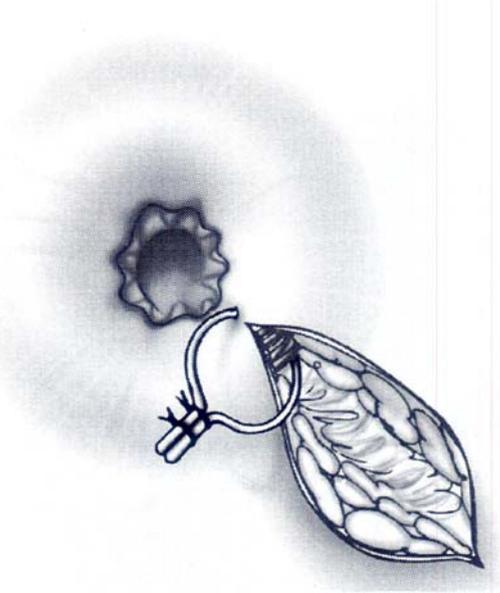
livello dell'origine della fistola, affinché la ferita chirurgica si chiuda per seconda intenzione dall'apice verso la base. In tal modo si evita, o quantomeno si riduce in maniera significativa, il rischio di chiusura precoce della porzione piu' esterna cutanea, con conseguente rischio di recidiva ascessuale.



CONE-LIKE TECHNIQUE

La fistulectomia deve essere eseguita con l'escissione del tessuto circostante la fistola e deve avere la forma di un cono, con base ampia a livello della cute circostante l'orifizio esterno e base a livello dell'emergenza della fistola dalla parete del retto o del canale anale.

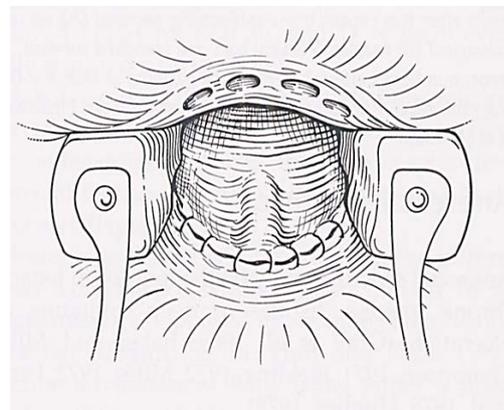
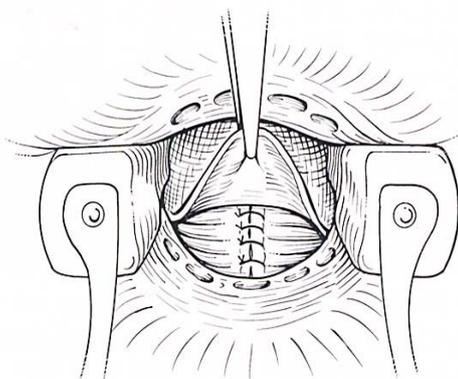
Setone. Consiste nel posizionamento, con l'ausilio di uno specillo, di un filo di sutura (setone) all'interno del tragitto fistoloso. E' preferibile utilizzare un filo in monofilamento non riassorbibile (prolene o nylon). Deve essere lasciato lasso, con lo scopo di drenare la sepsi e



favorire la guarigione. Non è più considerato indicato, nei pazienti con malattia di Crohn, lasciare il setone in trazione, con l'obiettivo di creare una sezione lenta del muscolo. Queste stesse modificazioni permettono anche un'eventuale fistulotomia differita, con un rischio minore d'incontinenza rispetto alla fistulotomia eseguita in prima battuta. Il posizionamento del setone può essere anche associato all'escissione della porzione extrasfinterica del tragitto, in associazione all'asportazione di eventuali tragitti secondari e al drenaggio di raccolte asessuali

(cone-like fistulectomia). Non esiste un tempo definito di permanenza del filo. Il paziente deve essere seguito ambulatorialmente valutando l'entità della secrezione corpuscolata. Il setone potrà essere rimosso una volta accertata la scomparsa dei segni di sepsi. Il setone non arreca generalmente fastidio ai pazienti e non richiede medicazioni.

Mucosal advancement flap. Questa tecnica consiste nella chiusura dell'orifizio interno mediante trasposizione verso il basso della porzione di mucosa e muscolatura circolare



interna del retto (flap) sovrastanti l'orifizio. Questo trattamento oblitera il punto di partenza dell'infezione e non comporta la sezione dello sfintere esterno. La sua

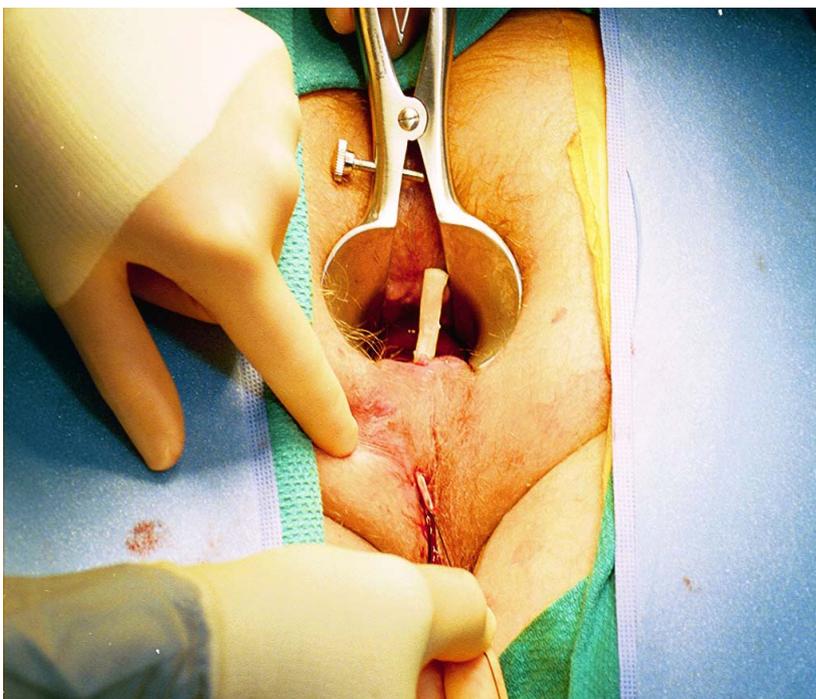
indicazione principale è il trattamento delle fistole complesse transfinteriche. Sono state riportate percentuali di guarigione comprese tra il 58 e il 98% e un rischio di incontinenza minore e maggiore rispettivamente del 31 e del 12%.

Colla di fibrina e terapie innovative. La colla di fibrina è un sigillante tissutale che simula la fisiologica formazione del coagulo. Quando viene applicato nella fistola il coagulo di fibrina sigilla il tragitto fistoloso, stimola la migrazione, la proliferazione e l'attivazione di fibroblasti. La colla di fibrina viene iniettata all'interno del tragitto fistoloso dopo un'accurata detersione del materiale purulento. E' un trattamento che trova indicazione sia nelle fistole semplici, con percentuali di guarigione del 60-70%, che nelle fistole complesse, con percentuali di guarigione che vanno dal 14 al 60%. E' ripetibile e non vi sono rischi di compromissione della continenza.

Protesi biologiche. Il trapianto di fibroblasti umani autologhi e lo xenotrapianto di sottomucosa intestinale porcina liofilizzata (Surgisis) sono ulteriori opzioni terapeutiche innovative che richiedono casistiche ampie per dimostrarne l'efficacia.

Solo recentemente è stato introdotto nel trattamento della malattia perianale in pazienti affetti da IBD l'uso dei biomateriali quali il SURGISIS.

Il SURGISIS è un biomateriale acellulare per la riparazione tissutale attraverso una



matrice (ECM) simile ad una impalcatura tridimensionale e biodegradabile con struttura e composizione del tutto naturali. Il prodotto, materiale non "cross-linked", non da allergie crociate, non viene incapsulato dopo l'impianto chirurgico, ma gradualmente rimodellato, ottenendosi così tessuto neoformato

dall'ospite (o tessuto nativo). La matrice extracellulare (ECM) deriva dalla sottomucosa di

intestino di maiale (Small Intestinal Submucosa). Il prodotto finale è una matrice tridimensionale (ECM) formata per il 90% da vari tipi di collagene, e per il 10 % da proteine non-collageniche ed altre biomolecole che comprendono glicosamminoglicani, proteoglicani, glicoproteine, elastina, laminina.

Al contrario dei trattamenti con biologici locali, che richiedono più sedute terapeutiche per paziente, l'applicazione del SURGISIS si propone l'obiettivo della chiusura dei tramiti fistolosi più semplici già dopo la prima applicazione del prodotto.

Il trattamento viene eseguito in regime di day surgery e consiste nell'applicazione del biomateriale all'interno del tramite fistoloso.

Il SURGISIS posizionato attraverso l'orifizio esterno della fistola e quindi trascinato all'interno della stessa viene fissato mediante punti riassorbibili alla sottomucosa e ricoperto sul versante rettale da un flap mucoso. Una volta in sede il biomateriale promuove un progressivo rimodellamento tissutale favorendo la crescita di tessuto nativo che garantisce la chiusura del tramite fistoloso.

Studi preliminari condotti su questo presidio hanno evidenziato la sua sicurezza ed efficacia:

Armstrong e collaboratori hanno riportato una casistica di 36 pazienti trattati con SURGISIS affetti da malattia di Crohn riportando un 80% di risultati terapeutici positivi al primo trattamento. Sempre dallo stesso autore è stata sottolineata la superiorità terapeutica in termini di efficacia del SURGISIS rispetto ad altri presidi biologici come l'applicazione nel tramite fistoloso di colla di fibrina.

DISCUSSIONE

La Malattia perianale associata a Malattia di Crohn di qualsiasi distretto digestivo, è un evento frequente e di varia gravità.

Gli scenari clinici sono vari. Si passa infatti dai fenomeni fastidiosi pruriginosi legati a papille ipertrofiche e marische a fenomeni dolorosi come le ragadi e le evoluzioni di ulcere del canale anale come le stenosi fino a fenomeni più gravi rappresentati soprattutto dalle complicanze settiche; cioè gli ascessi e le fistole che ne sono la causa.

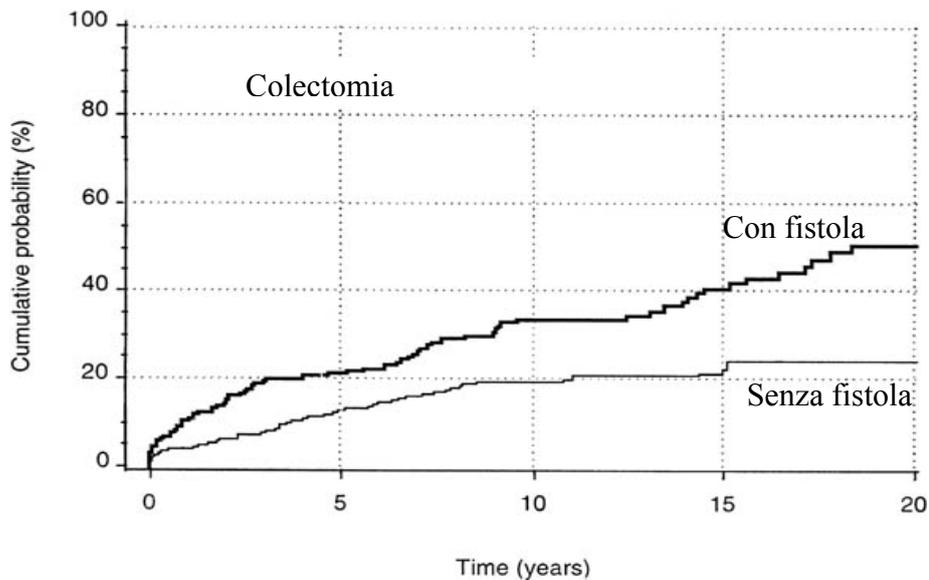
Spesso l'estensione della fistola è tale da creare una situazione di sepsi cronica attorno al retto che oltre alla sintomatologia dolorosa e l'iperpiressia è tale da creare una insopportabile qualità di vita esasperata dai movimenti defecatori. Nei casi più gravi, la malattia paranale assume un andamento, per così dire, "maligno" ed è stata giustamente definita "malignant perianal Crohn's disease" da Alexander-Williams.

Non esiste un atteggiamento concorde da parte di chirurghi e gastroenterologi riguardo la terapia ideale di questa malattia. Si va dalle poche armi mediche (soprattutto antibiotici) ad un atteggiamento che i chirurghi definiscono "HANDS OFF" (letteralmente "via le mani"), cioè conservativo, fino ad un atteggiamento chirurgicamente fortemente aggressivo di cui parleremo in seguito.

Certo è che la malattia paranale pur essendo simile in rapporto alla localizzazione digestiva addominale, assume una diversa valenza a seconda che le lesioni paranal si presentino associate a malattia digiuno-ileale o ileo-cecale piuttosto che ad una colite.

E' sicuramente semplicistico ed in definitiva non vero affermare che la malattia paranale associata ad ileite terminale o digiuno-ileite è sempre curabile con conservazione della normale via di evacuazione, invece una malattia paranale associata a colite pone forti rischi di amputazione del retto.

Certamente però in questo ultimo caso anche la sintomatologia (diarrea, muco e spesso anche ematica) e soprattutto la presenza di una localizzazione rettale, anche bassa, della malattia pongono difficili problemi di gestione dell'ammalato. Si dice in genere che in caso di grave malattia paranale con colite il goal deve essere quello di "evitare e/o dilazionare una proctectomia". Lapidus et al hanno dimostrato che la presenza di fistole perianali, inoltre, correla con la necessità di stomia definitiva (Fig.).



Figura

Probabilità di stomia definitiva in pazienti con o senza fistola.



Quali sono i principi che devono guidare la terapia della malattia paranale e fra questi quelli della sua forma più grave, cioè la sepsi?

Innanzitutto il primo principio è curare la sepsi. “Ubi pus, ubi evacuat” dicevano i latini ed il principio è più che mai valido.

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 ed il posizionamento di setoni nei tramiti fistolosi chiaramente identificabili senza creare falsi tragitti.

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.

Questo tipo di approccio chirurgico non è la soluzione del problema nel senso di una

guarigione, ma

spesso

rappresenta

una soluzione

di un problema

acuto come la

sepsi che rende

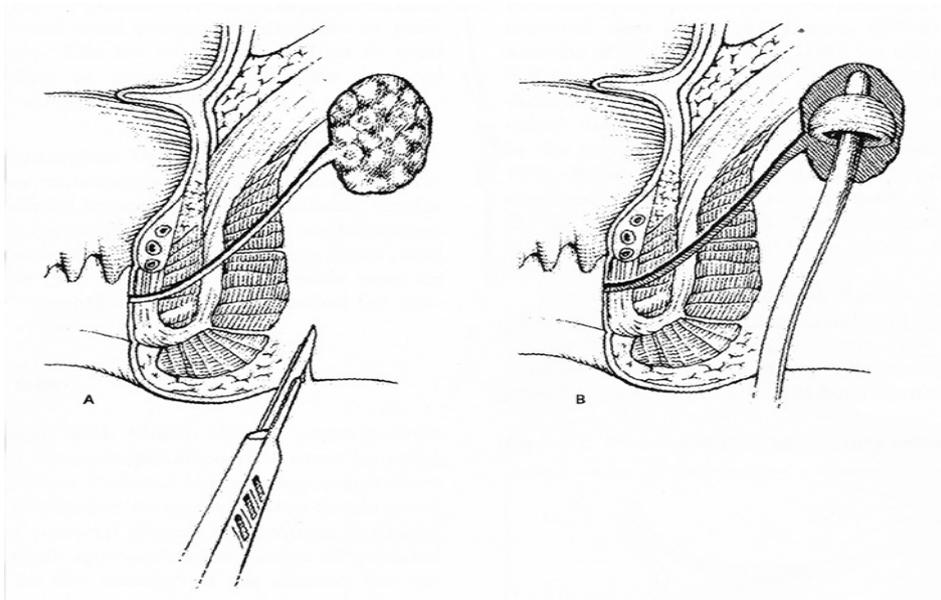
la qualità di

vita dei

pazienti

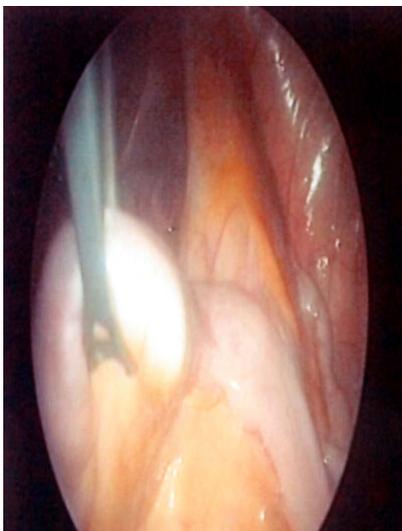
accettabile

anche per anni



vista la buona tollerabilità di questi setoni o sonde.

Ci sono altri casi in cui un atteggiamento chirurgico più aggressivo è consigliabile. Sono questi i casi di fistole semplici extra od intersfinteriche nelle quali la fistulotomia è l'opzione preferibile come nei casi di fistola in pazienti non affetti da malattia di Crohn.



Negli altri casi di fistole più profonde questo atteggiamento può portare a veri e propri disastri, come la mancata chiusura del tramite.

Altre forme di terapia chirurgica aggressiva sono non da tutti accettate e sono rappresentate dalle fistulectomia e chiusura del tramite interno con un flap di avanzamento del tessuto endorettale. Sono procedure che anche in mani esperte hanno un' alta percentuale di complicanze. Per migliorare i risultati gli Autori sono concordi nell'accompagnare o precedere questa

procedura con la costruzione di una **loop oostomy**. Questa procedura è divenuta recentemente molto più popolare per la possibilità di eseguirla, come già segnalato precedentemente, per via laparoscopica con ridotto ricovero ospedaliero.

Una situazione molto comune e molto invalidante ed in cui l'atteggiamento chirurgico aggressivo in un certo senso si impone è la fistola retto vaginale. L'utilizzo del setone si impone all'inizio per cronicizzare e fibrotizzare il tramite in modo da impedire l'insorgere di una complicanza temibile quale l'ascesso del setto vaginale. Tale approccio può essere

risolutivo nelle fistole esterne poste sulla rima vulvare; negli altri casi occorre procedere alla terapia chirurgica di fistulectomia e chiusura dell'origine rettale della fistola mediante flap di avanzamento di un lembo vaginale, meglio come proposto da Fazio di un lembo di parete rettale a tutto spessore. L'intervento in mani superesperte non raggiunge il 75% di successo anche dopo ripetuti tentativi e va assolutamente protetto da una stomia.

L'intervento di Ileostomia è ancora oggi un intervento tecnicamente difficile e gravato da un rischio significativo di complicanze. Ogni step chirurgico presenta rischi specifici la cui incidenza può essere ridotta adottando alcuni accorgimenti tecnici. Il trattamento delle complicanze è spesso tecnicamente complesso, anche se possibile attraverso interventi di re-do pouch o re-do anastomosis. La terapia delle complicanze è comunque gravata da alte percentuali di insuccesso soprattutto dal punto di vista funzionale anche nelle mani più esperte. Le *fistole pouch-anali e pouch-vaginali* rappresentano complicanze a distanza severe e fortemente invalidanti per i pazienti; la loro comparsa implica problemi di tipo diagnostico ed il trattamento chirurgico in questi casi è tuttora molto controverso. La comparsa di fistole perianali tardive rappresenta infatti più che una complicanza settica legata all'intervento, una manifestazione della malattia di base dovuta all'approfondirsi di un'ulcera e, in una percentuale dei casi non ancora definita, può rappresentare il segno di una malattia di Crohn non diagnosticata precedentemente. Tale dato trova la sua conferma nel fatto che l'orifizio interno della fistola è quasi sempre sottoanastomotico. Questa complicanza assume particolare importanza nella donna in quanto spesso si manifesta sotto forma di fastidiose e spesso invalidanti fistole pouch-vaginali.

Il trattamento deve essere conservativo, tramite posizionamento di setone per il drenaggio del tramite fistoloso. Nei casi invece di fistola pouch-vaginali la terapia deve essere più aggressiva utilizzando dei lembi muscolari come il muscolo gracile della coscia da interporre fra retto e vagina; questo intervento richiede la costruzione di una ileostomia di protezione.

Del tutto recentemente questo algoritmo nella terapia delle complicanze settiche da malattia paranale di Crohn e dopo ileostomia è stato modificato con l'introduzione dell'Infliximab. Molte sono le cose dette su questo farmaco che ha suscitato tante speranze ed anche qualche delusione.

Studi di Rutgeerts e di Present nel 1999-2000 fanno risalire al 50-55% i successi nella terapia di fistole perianali con infusione venosa di Infliximab. Una grossa limitazione all'uso di questo farmaco è la presenza di stenosi serrate a livello soprattutto ileale: da questo si può evincere che vengono esclusi tutti o quasi i pazienti che presentano una

malattia severa a livello dell'ultima ansa o una recidiva anastomotica e che costituiscono un grosso numero di pazienti. Un tentativo di by-passare questo impedimento è stato proposto da Lichtiger del Mount Sinai di New York attraverso l'infusione locale di Infliximab a livello delle fistole. I casi trattati sono troppo pochi e nemmeno le premesse di farmacodinamica sono troppo chiare per potere trarre conclusioni.

Quello che è importante sottolineare è che questo farmaco può ed in parte lo ha già fatto, modificare le prospettive per quei malati sottoposti a drenaggio della sepsi, passando da una prospettiva di controllo delle fistole ad una prospettiva di guarigione vera e propria.

La nostra esperienza va in questa direzione.

PARTE SPERIMENTALE

TRATTAMENTO COMBINATO: CHIRURGIA PIU' INFUSIONE SISTEMICA DI INFLIXIMAB

1. PREMESSE

L'introduzione dell'infliximab ha portato 2 grosse novità: per la prima volta è stato effettuato uno studio controllato avente come obiettivo la terapia delle fistole; è stata dimostrata un'efficacia non solo nel breve ma anche nel lungo periodo.

Il grande limite degli studi condotti con Infliximab (Present et al., Sands et al) sia nell'induzione della guarigione che nel mantenimento, è nella modalità di valutazione del successo terapeutico. La chiusura delle fistole, infatti, veniva giudicata con la semplice manovra di leggera compressione dell'orifizio esterno, assolutamente insufficiente nella valutazione della chiusura del tragitto fistoloso.

Questo tipo di valutazione ha portato alla formazione di ascessi perianali, registrati nell'11% dei pazienti nello studio di Present e nel 12% dei casi nello studio di Sands. L'alta percentuale di questa complicanza è verosimilmente dovuta ad una valutazione effettuata in modo superficiale (chiusura dell'orifizio esterno) e può essere espressione della persistente pervietà dell'orifizio interno del tramite fistoloso, condizione che predispone alla formazione di raccolte asessuali durante il trattamento con Infliximab.

Per ottimizzare la valutazione delle fistole perianali, Schwartz ha confrontato l'accuratezza di varie metodiche ottenendo i seguenti risultati: il 91% con Ecografia trans- anale (ETA), l'87% con Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) e per il 91% con

valutazione chirurgica sotto anestesia (VSA). La combinazione di due metodiche conduce ad una accuratezza del 100%.

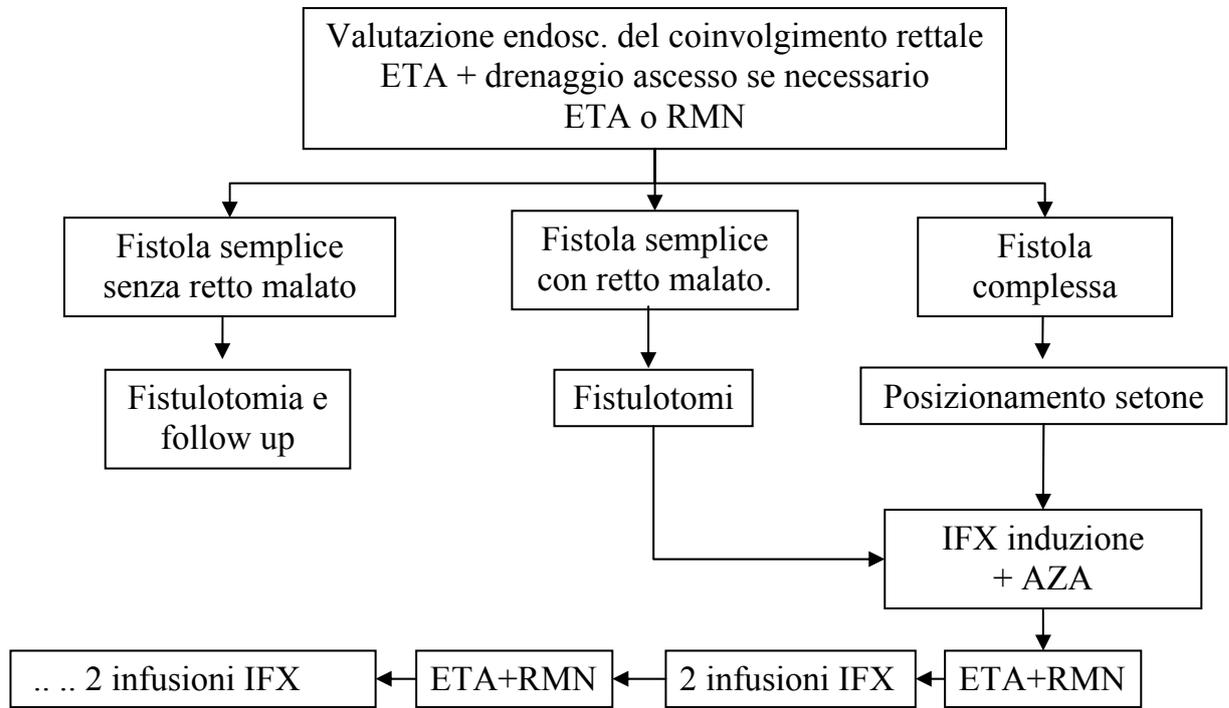


Figura 11. Algoritmo terapeutico della malattia perianale.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Scopo dello studio è di valutare l'efficacia di un trattamento combinato con Infliximab e chirurgia nella chiusura completa del tragitto fistoloso o la sua cronicizzazione in pazienti con malattia di Crohn e fistole perianali

3. MATERIALI E METODI

Caratteristiche della popolazione studiata

Sono stati arruolati nello studio 96 pazienti consecutivi con malattia perianale di Crohn complessa.

Criteri di inclusione erano:

- Malattia di Crohn diagnosticata da almeno 4 mesi mediante endoscopia e/o radiologia tradizionale
- Malattia di Crohn attiva steroide-dipendente o steroide-resistente, con intolleranza od inefficacia della terapia immunosoppressiva
- Presenza di malattia perianale complessa definita mediante VSA e ETA o RM
- Uso di valido sistema anti-concezionale
- Adeguata informazione e consenso alle procedure

Criteri di esclusione erano:

- pregresso contatto con il *Mycobacterium Tuberculosis*
- infezioni in atto
- ascessi o produzione di materiale purulento
- leucopenia, piastrinopenia, eritropenia
- cardiopatie
- malattie demielinizzanti
- gravidanza e allattamento

- neoplasie maligne

Sono stati arruolati 40 maschi e 56 femmine di età media 36,3 anni (range 17-54); durata media della malattia 8,37 anni (Range 0,7-28). Erano presenti 3 fistole semplici con associata malattia del retto; 63 complesse; 22 fistole complesse con plurimi orifizi; 8 fistole a ferro di cavallo.

In 70 pazienti era stato posizionato almeno un setone a drenaggio delle fistole.

Inoltre il 3,5% presentava una associata stenosi anale o rettale; la localizzazione della malattia era ileale nel 15,6% dei casi, colica nel 32,4% dei casi di cui il 12,9% con il retto coinvolto dalla malattia e ileo-colica nel 52% dei casi di cui l'8% con retto coinvolto; inoltre 13 pazienti erano portatori di ileo o colostomia di protezione eseguite prima del trattamento; 46 pazienti avevano subito un intervento resettivo prima dell'intervento, con confezionamento di anastomosi ileo-colica o ileo-rettale.

Il 27% dei pazienti erano fumatori, il 60,5% non fumatori e il 12,5% dei pazienti erano ex fumatori.

Le terapie concomitanti, in corso al momento dell'arruolamento includevano farmaci quali: corticosteroidi tradizionali (metilprednisolone)(12,5%) e di nuova generazione (budesonide/beclometasone)(6,3%) per via generale, azatioprina/6-mercaptopurina (67,7%), mesalazina (44,8%) ed antibiotici.

| | |
|---------------------------|-------------|
| Maschi/femmine | 41,6%/58,4% |
| Durata malattia: media | 36,3% |
| range | (17-54) |
| Fumatori | 27% |
| Non fumatori | 60,5% |
| Ex fumatori | 12,5% |
| Sede malattia: ileale | 15,6% |
| colica | 32,4% |
| ileo-colica | 52% |
| Stenosi anale/rettale | 3,5% |

| | |
|--------------------------------|-------|
| Tipo di fistola: | |
| semplice+retto malato | 3,1% |
| complesse | 65,6% |
| compl. + plurimi orifizi | 22,9% |
| ferro di cavallo | 8,4% |
| Interventi pre-studio: | |
| ileo/colostomia | 13,5% |
| resezioni | 47,9% |
| N° di infusioni: | |
| media | 7,2 |
| range | 1-14 |
| Terapie concomitanti: | |
| Steroidi tradizionali | 12,5% |
| Steroidi a bassa disponibilità | |
| Immunosoppressori | 6,3% |
| Mesalazina | 67,7% |
| Antibiotici | 44,8% |
| | 26,1% |

Tabella 3: Popolazione in studio

Farmaci utilizzati nello studio

Infliximab (Remicade ®), anticorpo monoclonale chimerico diretto contro il TNF α , somministrato alla dose di 5 mg/kg;

Premedicazione a base di idrocortisone (Flebocortid®) alla dose di 200mg/100 ml di soluzione fisiologica, e clorfenamina (Trimeton®) alla dose di 10 mg/100 ml di soluzione fisiologica.

Score di valutazione

Per la valutazione dei risultati è stato usato uno score personale che prevede 4 gradi di risposta:

- Grado 1: assenza di modificazioni o peggioramento;
- Grado 2: assenza di formazioni ascessuali ma persistente drenaggio purulento dalla fistola;
- Grado 3: assenza di drenaggio purulento ma mancata formazione di tessuto di granulazione;
- Grado 4: chiusura della fistola con formazione di tessuto cicatriziale.

Questo score, già proposto da Poggioli ed al, differisce dagli score clinici normalmente in uso per la maggiore accuratezza nella valutazione della chiusura o meno del tragitto fistoloso.

Disegno dello studio

La stadiazione della malattia doveva essere effettuata entro i 12 mesi precedenti l'inizio del trattamento attraverso l'esecuzione di esami radiologici ed endoscopici; è stato effettuato uno screening per escludere la presenza di una TBC latente e di un'infezione da virus dell'epatite B e C; inoltre sono stati effettuati esami di laboratorio per valutare la funzionalità epatica, pancreatica e renale.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a VSA ed ETA o RM nelle due settimane prima dell'inizio del trattamento.

Tutti i pazienti che sono risultati eleggibili sono stati sottoposti ad una infusione di Infliximab alla dose di 5 mg/kg al tempo 0 (inizio), 2 settimane e 6 settimane e a seguire ogni 8 settimane sino alla chiusura del tragitto fistoloso o mancata risposta al trattamento; La completa chiusura del tragitto fistoloso e la completa mancanza di risposta sono state considerate come criterio per la sospensione del trattamento.

L'infusione di farmaco è stata preceduta in tutti i pazienti da una premedicazione con idrocortisone sistemico e di antistaminico per ridurre il rischio di formazione di anticorpi anti-infliximab e reazione allergica.

Prima di ogni infusione i pazienti venivano sottoposti a controlli laboratoristici tramite l'esecuzione di esami ematici (emocromo, piastrine, VES, PCR, amilasi, transaminasi, γ -GT, creatinina).

I pazienti sono stati rivalutati mediante valutazione clinica, laboratoristica, esplorazione chirurgica (con anestesia generale se necessario) ed esecuzione di ETA o una RM ai tempi t 10 (dopo l'induzione della remissione mediante 3 infusioni di farmaco), t 34 (dopo 6 infusioni di farmaco e t 58 dopo 9 infusioni).

4. RISULTATI

Sei pazienti sono stati esclusi dalla valutazione per lo sviluppo di complicanze o deviazioni maggiori dal protocollo (1 positività di HBsag, 1 sviluppo di MGUS, 4 reazioni allergiche alla prima infusione).

La valutazione finale al termine dello studio mostra che il 43,3% dei pazienti ha raggiunto la completa chiusura della fistola (grado 4), il 30% ha mostrato la persistenza di un minimo tramite fistoloso non drenante (grado 3), il 5,6 % presentava ancora una secrezione purulenta dall'orifizio esterno ed il 21,1% non ha mostrato alcun miglioramento o addirittura ha sviluppato un peggioramento del quadro dopo il trattamento.

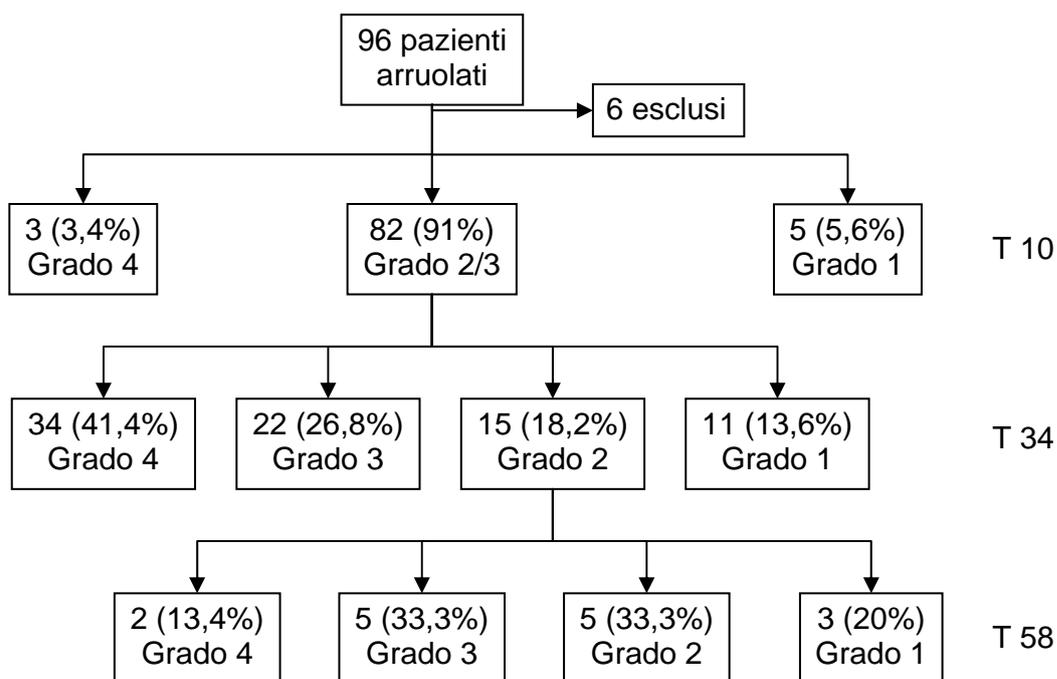


Figura 12. Flow-chart della progressione dello studio

1° step, induzione della risposta/remissione

Al t 10, 5/90 (5,6%) presentavano un grado 1 (*non responder*), 3/90 (3,4%) presentavano un grado 4 (*healing*).

Il 91% dei pazienti rientrava nel grado 2/3 (*responder*) e quindi sono passati alla fase successiva dello studio.

2° step, mantenimento

A t34 11/82 (13,6%) dei pazienti ha sospeso lo studio per perdita di risposta (grado 1); di questi, 3 hanno presentato severe reazioni allergiche, 2 hanno mostrato alterazione dei valori dell'emocromo, 2 hanno sviluppato una sepsi perianale, 1 ha sviluppato una psoriasi paradossa e 3 sono stati sottoposti ad asportazione del retto per severa malattia; questi pazienti sono stati in seguito sottoposti a terapie alternative (advancement flap endorettale, collagen plug, iniezione di colla di fibrina, iniezione di infliximab locale).

34/82 (41,4%) ha sospeso il trattamento per completa guarigione del tragitto fistoloso (grado 4) mentre 22/82 (26,8%) presentavano un grado 3 (*high responder*); i restanti 15/82 (18,2%) dei pazienti rientrava nel grado 2 e perciò ha proseguito le infusioni.

Al terzo momento di osservazione (t 58) 2/15 (13,4%) hanno raggiunto il grado 4, 5/15 (33,3%) rientrava nel grado 3, 5/15 (33,3%) nel grado 2 e 3/15 (20%) nel grado 1; di questi ultimi tutti e tre i pazienti hanno sviluppato una sepsi perianale.

Quattro degli otto pazienti con il retto coinvolto ne hanno subito l'asportazione.

Il numero medio di infusioni di Infliximab effettuato per ottenere la parziale o totale chiusura delle fistole è stato di 6,4 (range).

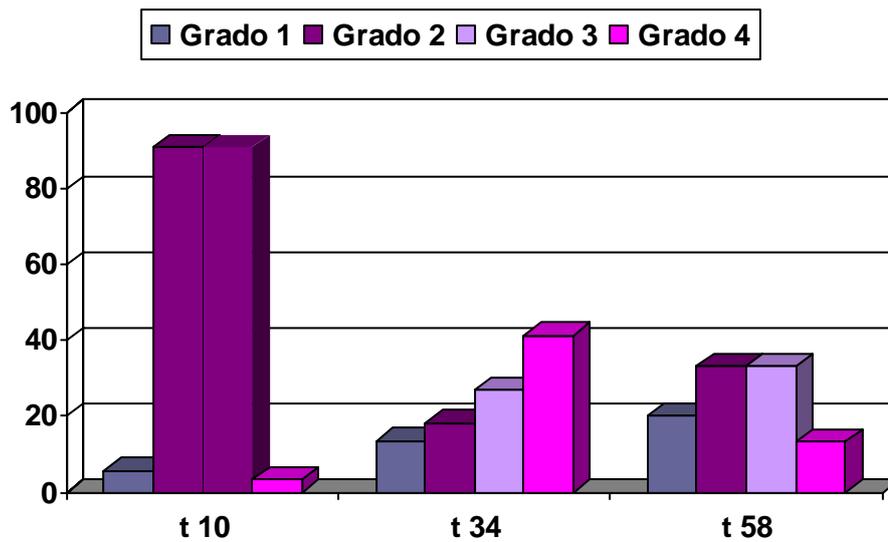


Figura 13: Risultati ottenuti nei diversi steps di valutazione.

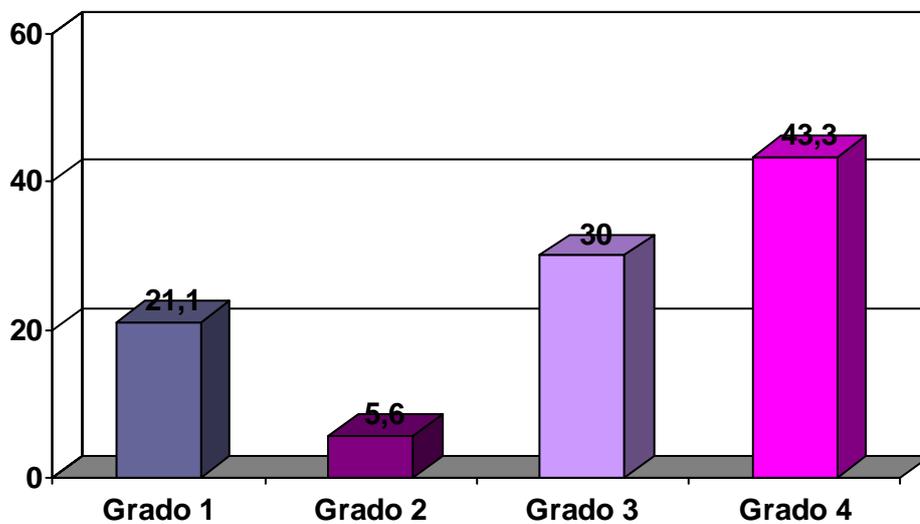


Figura 14: Risultati globali alla fine del periodo di studio.

CONCLUSIONI

Il TNF α sembra svolgere un ruolo chiave nella patogenesi della malattia di Crohn. Per tale motivo sono state messe a punto nuove terapie biologiche che inibiscono la produzione e/o l'attività di questa citochina.

La somministrazione di infliximab, anticorpo monoclonale anti-TNF α è risultata efficace nell'indurre e nel mantenere la chiusura delle fistole perianali.

Non sono stati ancora completamente chiariti i precisi meccanismi attraverso i quali l'infliximab determina questo effetto anche se sembra rilevante la capacità del farmaco nell'indurre apoptosi mediante l'attivazione della cascata del complemento.

L'infliximab è un potente strumento terapeutico, probabilmente capace di modificare la storia naturale della malattia, ma se non usato correttamente può esporre il paziente al rischio di complicanze settiche come è emerso ad esempio dallo studio di Present et al. In questo studio, infatti, le fistole peri-anali venivano considerate chiuse se, dopo valutazione clinica mediante la semplice compressione dell'orifizio cutaneo esterno, non si verificava gemizio di materiale purulento.

Il persistere in molti casi della pervietà dei tramiti fistolosi e dell'orifizio interno può spiegare lo sviluppo di complicanze asessuali durante il trattamento o la ripresa della malattia peri-anale al termine del trattamento (Hanauer et al).

Riteniamo che la valutazione combinata della malattia perianale attraverso differenti metodiche diagnostiche sia fondamentale per ottenere il miglior risultato con la terapia a base di infliximab.

Nel nostro studio abbiamo valutato l'efficacia dell'Infliximab nel trattamento della malattia di Crohn perianale combinato con una profonda bonifica chirurgica. L'obiettivo

che si è cercato di ottenere è, al contrario degli studi sinora effettuati, di chiudere completamente il tragitto fistoloso garantendo una maggiore durata di remissione della malattia perianale. Lo stretto follow up chirurgico, inoltre, ha minimizzato le complicanze settiche con 6/90 (6,6%) recidive di sepsi presenti soprattutto nei pazienti che non hanno risposto al trattamento.

In conclusione, infliximab associato alla terapia chirurgica rappresenta una valida combinazione terapeutica per la guarigione completa in larga parte dei pazienti con malattia perianale di Crohn.

TRATTAMENTO COMBINATO: CHIRURGIA PIU' INIEZIONE LOCALE DI INFLIXIMAB

Abbiamo trattato 49 pazienti con malattia perianale severa. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a drenaggio con setone o con mushroom catheter e la risoluzione della sepsi è stata confermata da esami di imaging come la tc o la RMN . Trentotto pazienti presentavano malattia stenotomizzante digiuno-ileale e quindi controindicazione al trattamento sistemico con Infliximab.

La nostra esperienza dimostra che il trattamento locale con Infliximab è efficace e sicuro (nessuno dei pazienti ha presentato complicanze maggiori), soprattutto in pazienti con malattia perianale complessa che presentano controindicazione al trattamento sistemico. Certamente ulteriori esperienze soprattutto con studi prospettici sono necessary per confermare questi dati. Infine, un recente studio del gruppo di Madrid, ha dimostrato l'efficacia dell'iniezione locale di cellule staminali autologhe ottenute da tessuto adiposo sottocutaneo. Gli Autori riferiscono il 75 % di guarigione delle fistole in 9 pazienti che non avevano precedentemente ottenuto una soddisfacente risposta clinica dopo trattamento medico e chirurgico. Il meccanismo biologico che comporta il successo di tale trattamento

è ancora sconosciuto. Le cellule staminali potrebbero differenziarsi in tessuto connettivo, muscolare o cicatriziale. Alternativamente, i fattori di crescita secreti dalle cellule potrebbero favorire la guarigione. I pazienti arruolati in tale studio erano infine sottoposti a trattamento medico e chirurgico; studi prospettici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia effettiva e la sicurezza di tale trattamento.

MATERIALI E METODI

52 pazienti con diagnosi di malattia di Crohn e presenza di fistole perianali complesse sono stati trattati con iniezione locale di Infliximab. 3 pazienti sono stati esclusi dallo studio per la breve durata del follow-up (< 3 mesi). L'indicazione al trattamento nei rimanenti 49 era la presenza di malattia paranale complessa con fistole non controllabili dalla terapia medica, drenaggio con setone, fistulotomia o asportazione del tramite fistoloso.

6 pazienti che presentavano una digiuno-ileite in assenza di stenosi critiche erano stati in precedenza sottoposti a terapia endovenosa con Infliximab senza significativi benefici. 38 pazienti non erano stati ritenuti idonei dai chirurghi e da esperti gastroenterologi al trattamento endovenoso per la presenza di digiuno-ileite a carattere fibrostenosante sintomatica. 5 pazienti avevano stenosi ileali associate a severa coloproctite e non erano stati trattati in precedenza con infusioni endovenose di Infliximab.

Riguardo ai 6 pazienti che avevano già eseguito una terapia endovenosa con Infliximab, uno era stato sottoposto a ripetute ed infruttuose plastiche dello sfintere, un secondo presentava un'ulcera del retto basso con ascesso dello spazio retrorettale ed era stato sottoposto a confezionamento di ileostomia *loop* temporanea; in quattro pazienti la malattia perianale si era aggravata nonostante la terapia endovenosa.

Dei 38 pazienti con malattia fibrostenosante, 6 non erano mai stati operati e 3 avevano una recidiva preanastomotica dopo resezione ileale o ileocolica. A questi pazienti era stata proposta alternativamente la soluzione chirurgica addominale e, successivamente, la terapia endovenosa con Infliximab per la gestione della malattia paranale: tuttavia, poiché i loro sintomi erano ancora controllati con la terapia medica, preferirono essere inclusi in questo studio.

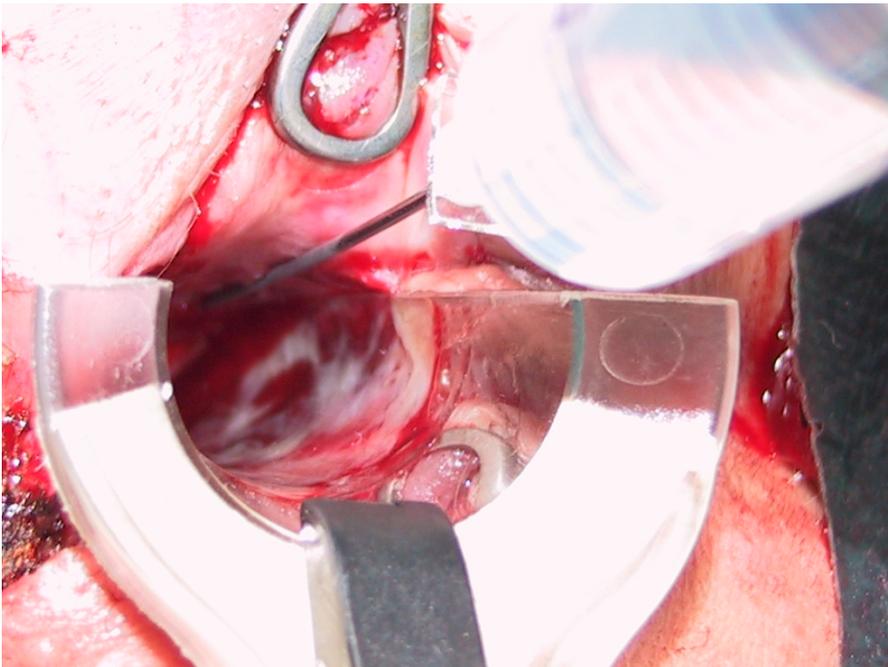
I 5 pazienti con associata ileite e coloproctite avevano sviluppato una malattia paranale difficile da gestire per la presenza delle fistole.

Tutti i pazienti seguivano antibioticoterapia con Ciprofloxacina (1g/die) o Metronidazolo (750-1000 mg/die).

Tutti i pazienti hanno accettato e sottoscritto un consenso informato attestante la natura sperimentale della procedura.

Tecnica dell'iniezione

Per ogni paziente abbiamo previsto 6 trattamenti, rispettivamente a 0, 4, 8, 12, 16 e 20 settimane. A tutti i pazienti è stata praticata un'anestesia generale o loco-regionale.



Ad ogni intervento si è proceduto ad ispezione, palpazione ed esplorazione con specilli per individuare tutti gli ascessi ed i tramiti fistolosi; il materiale purulento è stato drenato ed i tragitti fistolosi curettati. Se necessario, i tessuti necrotici ed infiammati sono stati asportati ad ogni intervento. I setoni di

drenaggio precedentemente posizionati sono stati rimossi al primo trattamento.

L'orifizio fistoloso interno veniva individuato mediante l'uso di anoscopio fissurato, iniettando perossido di idrogeno attraverso l'orifizio esterno. In seguito, venivano iniettati 15-21 mg di Infliximab diluiti in 10-14 ml di soluzione glucosata al 5% circonferenzialmente all'orifizio interno e, successivamente, nelle pareti del tragitto. All'inizio dell'esperienza veniva eseguita iniezione del farmaco anche a livello dell'orifizio esterno, ma in considerazione di un alto rischio

di chiusura precoce dello stesso con persistenza dell'orifizio interno, e quindi di formazione di accessi recidivi, tale metodica è stata abbandonata.

Il trattamento è stato eseguito in ogni fistola.

Ad ogni successivo trattamento, prima di procedere all'iniezione di Infliximab, l'efficacia della terapia veniva valutata separatamente da due degli autori (GP, SL) attraverso un completo esame della regione perineale utilizzando uno score personale di quattro gradi nel quale il successo veniva definito come la chiusura della fistola con tessuto cicatriziale documentato dall'esplorazione con specillo.

Follow-up

Il periodo di follow-up è stato definito a partire dalla prima iniezione. I pazienti che hanno raggiunto il Grado 4 entro il sesto trattamento sono stati sottoposti ad un'ulteriore iniezione di Infliximab in anestesia spinale dopo la chiusura della fistola. Dopo le sei iniezioni previste dal protocollo, il trattamento è stato continuato ad intervalli di 4 settimane e per un massimo di 12 iniezioni totali in quei pazienti che non avevano raggiunto il risultato di chiusura delle fistole. I pazienti che hanno manifestato importanti effetti collaterali sistemici all'Infliximab e complicanze addominali della malattia tali da richiedere un trattamento chirurgico immediato (come la colectomia subtotale) sono stati esclusi dallo studio.

RISULTATI

Il follow-up medio è stato 18,2 mesi (range 3-30). Non si sono verificate reazioni avverse maggiori. 5 pazienti hanno riportato una sensazione di pesantezza nel sito di iniezione per 5-6 giorni.



Fig. Esempio di guarigione di una fistola a ferro di cavallo dopo 9 iniezioni locali di Infliximab (Score 4)

Dei 38 pazienti con coesistente malattia intestinale fibrostenosante, 30 (79%) hanno raggiunto la chiusura delle fistole dopo 6-14 iniezioni, ottenendo il grado 4 dello score; in 6 si è ottenuta una riduzione quasi totale della secrezione purulenta e sono ancora in trattamento. Un paziente ha praticato l'auto-dilatazione per la presenza di stenosi rettale, che è peggiorata dopo il trattamento. L'ultimo paziente è fuoriuscito dal gruppo di studio dopo un'iniziale buona risposta per lo sviluppo di fistola uretro-rettale, trattata chirurgicamente (grado 1).

Dei 6 pazienti che non avevano risposto a precedenti terapie endovenose con Infliximab, il primo, trattato con 6 iniezioni locali e plastica dello sfintere, ha raggiunto la completa chiusura della fistola (grado 4) ma ha riportato un insoddisfacente risultato funzionale per la scarsa funzionalità dello sfintere. Il secondo paziente ha ottenuto la chiusura della cavità ascessuale dello spazio retro-rettale ed è stato con successo sottoposto a chiusura dell'orifizio interno con

flap mucoso, ma presenta ancora fistole perianali (grado 2). Un altro paziente ha sviluppato nuove fistole perianali tali da richiedere il confezionamento di una ileostomia loop e la

sospensione del trattamento (grado 1).

Negli altri 3 pazienti si è ottenuta una chiusura completa dei tramiti (grado 4).



Infine, 5 pazienti presentavano una coloproctite severa; 3 di essi non hanno risposto al trattamento locale e sono stati pertanto sottoposti a

colectomia con ileostomia di Brooke. I due pazienti rimanenti hanno presentato una riduzione quasi completa della secrezione purulenta dopo 7 e 9 trattamenti rispettivamente.

TRATTAMENTO COMBINATO: CHIRURGIA PIU' INFUSIONE LOCALE DI INFLIXIMAB PIU' APPLICAZIONE DI SURGISIS

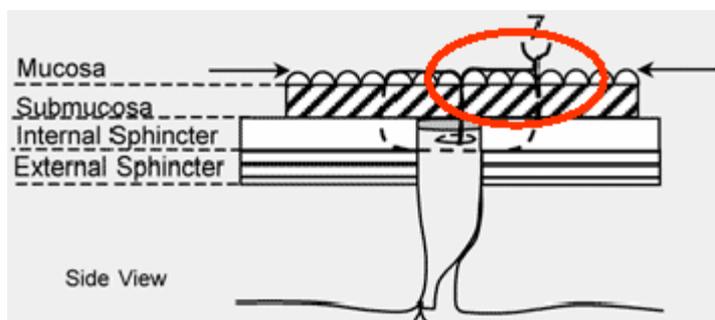
Cinque pazienti sono stati trattati con 3 iniezioni locali di Infliximab e l'applicazione di protesi biologica (Surgisis). Il principio su cui si basa questo nuovo trattamento è la constatazione di un netto miglioramento della qualità della mucosa circostante l'orifizio interno della fistola, tale da consentire l'esecuzione in sicurezza di un flap mucoso.

Dei cinque pazienti, 3 presentavano una fistola a ferro di cavallo posteriore per la quale erano stati trattati più volte chirurgicamente senza successo. Una presentava una fistola ano-vaginale e multipli orifizi fistolosi tutti originanti da un'unica ulcera anteriore del canale anale. In un ultimo paziente era presente una fistola pouch-anale sottoanastomotica.

Tecnica dell'intervento:

I pazienti sono stati trattati con drenaggio della sepsi, fistulectomia a cono ed iniezione locale di Infliximab come già illustrato nelle sezioni precedenti. Dopo 30 giorni dall'ultimo trattamento con Infliximab, il paziente è stato nuovamente trattato in AG.

Dopo aver idratato il plug biologico per circa 4 minuti in soluzione fisiologica, il plug è



stato trascinato nel tramite fistoloso dall'orifizio esterno a quello interno con l'ausilio di uno specillo scanalato. A livello dell'orifizio interno l'estremo del plug è stato fissato alla muscolaris mucosa con punti

staccati riassorbibili. L'orifizio interno è stato quindi coperto con un flap mucoso.

L'estremo distale è stato quindi fissato alla cute circostante l'orifizio esterno solo in modo parziale, in modo da consentire il drenaggio del materiale di secrezione.

Nei pazienti con fistole multiple o a ferro di cavallo, quindi originanti da un solo orifizio interno, il plug è stato posizionato in uno solo dei tramiti (il più ampio).

Risultati



Nei 3 pazienti con fistola a ferro di cavallo si è ottenuta la scomparsa del drenaggio purulento e quindi la chiusura dei tramiti fistolosi (grado 4), comprovata da una RM pelvica eseguita dopo 40 giorni dall'intervento.

Nella paziente con fistola ano-vaginale si è riscontrata la persistenza del tramite fistoloso ano-vaginale, peraltro con riduzione marcata del calibro, e la chiusura di tutti gli altri tramiti perianali (grado 3).

Nel paziente con fistola pouch-anale non si è ottenuta alcuna modificazione del quadro clinico, probabilmente dovuta all'espulsione del plug biologico nell'immediato post-operatorio (grado 1).



La RM dimostra la chiusura della fistola a ferro di cavallo

CONCLUSIONI

Il trattamento della malattia perianale di Crohn complessa rappresenta ancora oggi un problema controverso per gastroenterologi e chirurghi. In letteratura non esiste accordo sul tipo di atteggiamento consigliato e questo è probabilmente dovuto alla eterogeneità delle situazioni cliniche che si possono presentare ed alla mancanza di studi clinici prospettici randomizzati che paragonino i risultati dei trattamenti in categorie ben stratificate dei pazienti.

I recenti progressi nella conoscenza dei meccanismi fisiopatologici della malattia ed il conseguente uso dei farmaci biologici ha cambiato in modo significativo le possibilità terapeutiche. I risultati positivi riportati in letteratura dopo trattamento con infusione sistemica di Infliximab tuttavia non devono trarre in inganno, in quanto parte delle guarigioni riferite nella maggior parte dei reports sono solo temporanee chiusure dell'orifizio esterno della fistola e non reali guarigioni.

Tali limiti possono essere comunque superati con un approccio combinato medico e chirurgico del paziente.

Il drenaggio chirurgico della sepsi, infatti, rappresenta uno step fondamentale nell'algoritmo di trattamento di questi pazienti. Esso infatti, non solo garantisce un rapido miglioramento della qualità della vita del paziente, ma allo stesso tempo garantisce un terreno "pulito" sul quale si può agire in sicurezza con i nuovi farmaci biologici.

L'associazione di drenaggio chirurgico ed infusione sistemica di Infliximab ci consente di ottenere risultati significativamente migliori e soprattutto più stabili, perché diminuisce il rischio di recidiva della malattia.

L'iniezione locale di Infliximab, sempre associata al trattamento di drenaggio chirurgico della sepsi, inoltre, permette di trattare con terapia biologica anche quei pazienti che per la presenza di controindicazioni non possono essere trattati per via sistemica. Inoltre permette di migliorare la qualità della mucosa circostante l'orifizio interno della fistola, in modo da permettere l'esecuzione di interventi come la chiusura diretta del tramite con flap mucoso o applicazione di plug biologici come il Surgisis, che altrimenti avrebbero poche chance di successo.

Una prospettiva interessante è rappresentata dall'uso di cellule staminali, già riportato in letteratura ed impiegato con la stessa tecnica di iniezione locale di Remicade; ovviamente sono necessari studi prospettici per valutare la reale potenzialità di tale trattamento.

In conclusione, si può affermare che il futuro del trattamento della malattia perianale complessa di Crohn è già iniziato, ed è rappresentato da un cocktail ben bilanciato di chirurgia, farmaci biologici, protesi biologiche e cellule staminali.

LETTURE CONSIGLIATE

Azad Khan AK., Piris J., Truelove SC.: *An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine.* **Lancet 1997; 2: 892-895**

Barnic N., Darfeuille-Michaud A.: *Adherent-invasive Escherichia coli and Crohn's disease.* **Curr Opin Gastroenterol. 2007 Jan; 23 (1):16-20**

Barbara A., Hendrickson, Ranjana Gokhale and judy H. Cho: *Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease.* **Clin. Microbiol. Review 2002 January; 15 (1): 79-94**

Bell S.J., Kamm M.A.: *Review article:the clinical role of anti-TNF α by antibody treatment in Crohn's disease.* **Alim Phar Ther 2000; 14:501-514**

Blichfeldt P., Blomhoff J.P., Myhre E. et al: *Metronidazole in Crohn disease. A double blind cross over clinical trial.* **Scand J Gastroenterol 1978; 13:123-127**

Brignola C., De Simone G., Belloli C., et al: *Steroid treatment in active Crohn's disease: a comparision between two regimens of different duration.* **Alim Pharm Ther 1994; 8:465-468**

Casini-Raggi V., Kam L. , Chong Y.J.T., et al: *Mucosal imbalance of Interleukin-1 and Interleukin-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease: a novel mechanism of chronic inflammation.* **J Immunol 1995; 154: 2434-40**

D'Haens G., Rutgeers: *Valutazione endoscopica.* **In Prantera: La malattia di Crohn. Cap.6: 117-118**

D'Haens G., Van Deventer S.J.H., Van Hogezaand, Chalmers D., Kothe C., Rutgeers P.:*Endoscopic and histological healing with infliximab anti tumor necrosis factor*

antibodies in Crohn's disease: an European multicenter trial. Gastroenterology 1999; 116: 1029-1034

Duchmann R., Schmitt E., Knolle P. et al: *Tolerance towards resident intestinal flora in mice is abrogated in experimental colitis and restored by treatment with IL-10 or antibodies to IL-12. Eur J Immunol* 1996; 26:934-938

Fiocchi C.: *Cytokines in inflammatory bowel disease. Austin, TX. R.G.Landes; 1996*

Fiocchi C.: *Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. Gastroenterology* 1998; 115: 182-205

Gionchetti P., Morselli C., Rizzello F.: *Approccio integrato clinico-ecografico. Ecografia clinica del tratto gastroenterico; a cura di Vincenzo Arienti; ATHENA srl; seconda edizione 2006; 211-220*

Hanauer S, Lukas M, Macintosh D et al: *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF- α monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's Disease Gastroenterology* 2004;127:332.

Kam L.Y., M.D., Targan S.R., M.D.: *Cytokine-based therapies in inflammatory bowel disease. Curr Op Gastroenterol* 1999;15:302-307

Kozarsky KF, Couture LA.: *Message therapy: gene therapy that targets mRNA sequence and stability. Am J Hum Genet* 1997; 61: 790-794.

Kazuhiko Nakamura, Kuniomi Honda, Takahiro Mitzutani, Hirotada Akiho, Naohiko Harada : *Novel strategies for the treatment of inflammatory bowel disease : Selective inhibition of cytokines and adhesion molecules. World J. Gastroenterol. 2006 August 7 ; 12 (29) :4628-4635*

Peter Laszlo Lakatos : *Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease : Up or down ?* **World J. Gastroenterol. 2006 October 14 ; 12(38) :6102-6108**

Prantera C., Zannoni F., Scribano ML., et al: *An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn disease: a randomized, controlled clinical trial of Metronidazole plus Ciprofloxacin.* **Am J Gastroenterol 1996; 91:328-332**

Present D.H.: *Review article: The efficacy of Infliximab in Crohn's disease- healing of fistulae.* **Alim Pharm Ther 1999;13 (suppl.4): 23-28**

Present D.H., Rutgeerts P.,Targan S. et al.: *Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease.* **New Engl J Med 1999; 340: 1398-1405.**

Reinecker H.C., Loh E.Y., Ringler D.J. et al: *Monocyte Chemoattractant protein 1 gene expression in intestinal epithelial cells and inflammatory bowel disease mucosa.* **Gastroenterology1995;108: 40-50**

Rutgeerts O., Lofberg A., Malchow H. et al: *A comparison of Budesonide with Prednisolone for active Crohn's disease.* **N Engl J Med 1994; 331:842-845**

Rutgeerts P., Hiele M., Geboes K. et al: *Controlled trial of Metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection.* **Gastroenterology 1995; 108: 1617-1621**

Rutgeerts P., D'Haens G., van Deventer S.J.H., Present D.H., Mayer L., Hanauer S.B., Braakman T.A.J., De Woody K.L., Schaible T.F., Targan S.R.: *Crohn's disease cA2 study group. Retreatment with anti-TNF- α chimeric antibody (cA2) effectively maintains cA2-induced remission in Crohn's disease (abstr.).* **Gastroenterology 1997; 112: A1078.**

Rutgeerts P.J.: *Review article: Efficacy of Infliximab in Crohn's disease- induction and maintenance of remission.* **Alim Pharm Ther 1999; 13 (suppl.4): 9-15**

Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S et al: *Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind placebo-controlled trial.* **Gastroenterology 2001; 121(5):1242-6**

Sandborn W, Feagan B, Radford-Smith G et al: *A randomized, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to TNF- α , in patients with moderate to severe Crohn's disease.* **Gastroenterology 2003; 124: A-61**

Sandborn WJ, Hanauer S, Edward VL et al: *An open -label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to Infliximab for crohn's disease.***American Journal of Gastroenterology 2004: 99:1984-1989**

Sands BE.: *Biologic therapy for inflammatory bowel disease.* **Inflam Bowel Dis 1997; 3: 95-113.**

Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al: *Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease.* **N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):876-85.**

Sartor Balfour R., M.D.: *Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases.* **Am J Gastroenterol 1997; 92 Suppl.: 5-11**

Schreiber S., Fedorak RN, Nielsen OH et al: *Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Crohn's Disease IL-10 Cooperative Study group.* **Gastroenterology 2000; 119: 1781-3.**

Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak R et al: *CDP 870, a humanized anti TNF antibody fragment, induces clinical response with remission in patients with active Crohn's disease.***Gastroenterology 2003; 124:A-61.**

Schwartz D.A., Pemberton J.H., Sandborn W.J.: *Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn Disease.* **Ann Intern Med. 2001; 135:906-918.**

Sherman-Gold R: *Monoclonal antibodies: the evolution from the 80's magic bullets to mature, mainstream applications as clinical therapeutics.* **Genetic Eng News** 1997; 17: 4,35.

Singleton J.V., Hanauer S.B., Gitnik G.I. et al: *Mesalazine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16- week trial.* **Gastroenterology** 1993; 104: 1293-1301

Stein R.B., MD., Hanauer S.B.,MD: *Medical therapy for inflammatory bowel disease.* **N Am C Gastroenterol** 1999; 28: 297-321

Stenson V.: *Arachidonic acid metabolites in inflammatory bowel disease.* In : **Fiocchi C.** editor. *Cytokines in IBD.* Austin, TX. **R.G.Landes** 1996

Strober W., Fuss I., Mannon P.: *The fundamental basis of inflammatory bowel disease.* **J. Clin. Invest.** 2007 March 1; 117 (3): 514-521.

Targan S.R., Hanauer S.B., Van Deventer S.J.H., Meyer L., Present D.H., Braakman T., DeWoody K.L., Schaible T.F., Rutgeerts P.: *A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease.* **N Engl J Med** 1997; 337: 1029-1035.

Van Deventer S.J.H., Elson C.O., Fedorak R.N., et al: *Multiple dose of intravenous Interleukin-10 in steroid refractory Crohn's disease.* **Gastroenterology** 1997; 113: 383-389

Van Dulleman H., Van Deventer S., Hommes D., et al : *Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibodies (cA2).* **Gastroenterology** 1995; 109: 129-135

Van Deventer S.J.H.: *Review article: targeting TNF- α as a key cytokine in the inflammatory processes of crohn disease-The mechanism of action of Infliximab.* **Alim Phar Ther** 1999;13 (suppl. 4) :3-8

Van Dullemen H.M., Van Deventer S.J.H., Hommes D.W., Bijl HA, Jansen J, Tytgat G.N., Woody J.: *Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2).* **Gastroenterology** 1995;109:129-135.

Yacyshyn BR, Bowen-Yacyshyn MB, Jewell L, et al.: *A placebo-controlled trial of ICAM-1 antisense oligonucleotide in the treatment of Crohn's disease.* **Gastroenterology** 1998; 114: 1133-1142.

Alexander-Williams J, Buchmann P. *Perianal Crohn's disease.* **World J Surg** 1980; 4:203-8

Marchesa P, Hull TL, Fazio VW. *Advancement sleeve flaps for treatment of severe perianal Crohn's Disease.* **Br J Surg** 1998; 85: 1695-8

Hull TL, Fazio VW. *Surgical approaches to low ano-vaginal fistula in Crohn's Disease.* **Am J Surg** 1997; 173:95-8

Rutgeers P, D'Haens G, Targan S et al. *Efficacy and safety of retreatment with anti tumor necrosis factor antibody (Infliximab) to maintain remission in Crohn's Disease.* **Gastroenterology** 1999; 117: 761-9

Present DH, Rutgeers 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

Lichtiger S. *Healing of perianal fistulae by local injection of antibody of TNF.* **Gastroenterology** 2001; 120: suppl A3154.

Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F et al. *Local injection of Infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease.* **Dis Colon Rectum** , vol 45; 2005

Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D et al. *Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease.* Am J Gastroenterol. 2003 Feb;98(2):332-9.