



LINEE-GUIDA ACOI
TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI CROHN

Responsabile: Aldo Infantino

ACO I – COMMISSIONE TRIALS:

Presidente: Giovanni Romano

Vicepresidente: Vincenzo Fazio

Post-editing: Raffaele Nudo

Authors, Contributors, Editors

Annalisa Aratari

Gastroenterologia

A.C.O. San Filippo Neri, Roma

Fiorenzo Botti

U.O.C. di Chirurgia Generale e d'Urgenza

IRCCS Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Università degli Studi di Milano, Milano

Alberto Carrara

U.O.C. di Chirurgia Generale e d'Urgenza

IRCCS Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Università degli Studi di Milano, Milano

Emanuele Casciani

Responsabile U.O.S. Diagnostica del trauma in Urgenza.

Umberto I Policlinico di Roma, Roma

Marco Catarci

Chirurgia Generale e Oncologica,

A.C.O. San Filippo Neri, Roma

Paola Cerro

Direttore U.O.C. Radiologia

Presidio Nuovo Regina Margherita, Roma

Ettore Contessini-Avesani

U.O.C. di Chirurgia Generale e d'Urgenza

IRCCS Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Università degli Studi di Milano, Milano

Maurizio Coscia

Unità di Chirurgia Generale Prof. Poggioli

Azienda Ospedaliera Universitaria Sant' Orsola-Malpighi, Bologna

Roberto Di Mitri

Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

ARNAS Ospedali "Civico – Di Cristina – Benfratelli", Palermo

Vincenzo Fazio

Chirurgia Generale e d'Urgenza

ARNAS Ospedali "Civico – Di Cristina – Benfratelli", Palermo

Ferdinando Ficari

Dipartimento di Fisiopatologia Clinica – Unità di chirurgia

Università degli Studi di Firenze, Firenze.

Nando Gallese

*Unità Operativa di Chirurgia e Colonproctologia
UCP "Sardegna" C.d.C Sant'Antonio, Cagliari*

Lorenzo Gentilini

*Unità di Chirurgia Generale
Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola-Malpighi, Bologna*

Gianfranco Gualdi

*U.O.C. Radiologia d'Urgenza
Umberto I Policlinico di Roma, Roma*

Giovanni Battista Grassi

*Chirurgia Generale e Oncologica
A.C.O. San Filippo Neri, Roma*

Aldo Infantino

*Struttura Complessa di Chirurgia Generale San Vito
San Vito al Tagliamento*

Silvio Laureti

*Unità di Chirurgia Generale
Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola-Malpighi, Bologna*

Stefano Mancini

*Chirurgia Generale e Oncologica
A.C.O. San Filippo Neri, Roma*

Gabriele Masselli

*U.O.C. Radiologia d'Urgenza
Umberto I Policlinico di Roma, Roma*

Francesco Nudo

*UOC Chirurgia Generale e Trapianti,
Umberto I Policlinico di Roma, Sapienza Università di Roma, Roma*

Raffaele Nudo

*UOC di Chirurgia Generale e Laparoscopia
C.d.C Fabia Mater Accreditata SSN, Roma*

Claudio Papi

*Gastroenterologia
A.C.O. San Filippo Neri, Roma*

Mariangela Podda

*Unità di Chirurgia Generale
Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola-Malpighi, Bologna*

Gilberto Poggioli

Unità di Chirurgia Generale

Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

Micaela Pronesti

SOD Chirurgia Apparato Digerente

A.O.U. Careggi, Firenze

Armando Speciale

U.O.C. di Chirurgia Genenerale

Presidio Ospedaliero "V. Cervello" - A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello" Palermo

Gaspare Solina

U.O.C. di Chirurgia Genenerale

Presidio Ospedaliero "V. Cervello" - A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello" Palermo

Francesco Tonelli

Direttore SOD Chirurgia Apparato Digerente Dipartimento di Fisiopatologia Clinica – Unità di Chirurgia

Università degli Studi di Firenze, A.O.U. Careggi, Firenze

Silvia Trapani

Dipartimento di Medicina Clinica

Umberto I Policlinico di Roma, Sapienza Università di Roma, Roma

Federica Ugolini

Unità di Chirurgia Generale

Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

Abbreviazioni

MC : Malattia di Crohn

CU : Colite Ulcerosa

LE : Livello di Evidenza

GR : Grado di Raccomandazione

IBD : Malattia Infiammatoria Intestinale

PIL : Linfoma Intestinale Primitivo

CRC : Cancro Colo Rettale

LGD : Displasia Lieve

HGD : Displasia Severa

ID : Displasia Indefinita

DALMs : Dysplasia associated lesion or mass

EUS : Ecoendoscopia

DBE : Double balloon enteroscopy

VCE : Endoscopia con Videocapsula

INDICE

1. Prefazione	10
2. Introduzione	12
3. Allegato1 (Statements)	15
3.1. Inquadramento clinico	
3.2. Tecniche d'imaging prechirurgiche nella Malattia di Crohn	
3.3. Ruolo dell'endoscopia nella malattia di Crohn	
3.4. Il supporto nutrizionale nella malattia di Crohn	
3.5. Timing chirurgico	
3.6. Appendicite e Crohn	
3.7. Stenosi e fistole: enteriche e coliche	
3.8. Patologia anoperineale	
3.9. Trattamento chirurgico delle recidive post-chirurgiche in pazienti affetti da MC	
3.10. La terapia chirurgica in urgenza	
3.11. La Chirurgia laparoscopica nella Malattia di Crohn	
3.12. Il cancro	
4. Inquadramento clinico e nella MC	29
4.1. Sintomatologia	
4.2. Diagnosi	
4.3. Definizioni	
4.4. Classificazione	
5. Tecniche d'imaging prechirurgiche nella MC	39
5.1. <i>Introduzione</i>	
5.2. Procedure raccomandate per stabilire la diagnosi di MC	
5.2.1. Diretta dell'addome.	

5.2.2.	Ecografia.	
5.2.3.	TC multislice ed RM.	
5.3.	Procedure raccomandate per l'individuazione delle complicanze extraluminali:	
5.3.1.	Diretta dell'addome.	
5.3.2.	Ecografia	
5.3.3.	TC multislice ed RM	
5.4.	Diagnosi di fistole perianali	
6.	Ruolo dell'endoscopia nella Malattia di Crohn	51
7.	Il supporto nutrizionale nella MC	62
7.1.	Introduzione	
7.2.	Quando è indicata la NP pre-operatoria?	
7.3.	Quando è indicata la NP post-operatoria?	
7.4.	E' necessario lo svezzamento dalla NP?	
7.5.	Quando è indicata la nutrizione enterale preoperatoria	
8.	Timing chirurgico	68
8.1.	Introduzione	
8.2.	Malattia ileocecale localizzata	
9.	Appendicite e Crohn	75
9.1.	Introduzione	
9.2.	Considerazioni statistiche	
9.3.	Problemi diagnostici	
9.4.	Gestione del paziente	
9.5.	Conclusioni	
10.	Stenosi e Fistole: enteriche e coliche	83
10.1.	Introduzione	

10.2.Malattia dell'ileo ed ileocolica

10.2.1.Forma Stenosante

10.2.2.Malattia Penetrante

10.2.3.Ascessi intra-addominali

10.2.4.Perforazioni libere

10.2.5.Fistole

10.2.6.Terapia Chirurgica

10.2.7.Indicazioni

10.2.8.Stenosi

10.2.9.Tecnica Chirurgica

10.2.10.Ascessi Intraaddominali

10.2.11.Fistole

10.3.Malattia di Crohn del colon

10.3.1.Preparazione all'intervento

10.3.2.Approccio Chirurgico

10.3.3.Tecniche di anastomosi

10.3.4.Risultati Chirurgia

10.3.5.Recidiva di malattia dopo chirurgia

10.4.Conclusioni

11. **Patologia ano-perineale** 101

11.1.Introduzione

11.2.Trattamento chirurgico tradizionale

11.3.Terapie biologiche

12. **Trattamento chirurgico delle recidive post-chirurgiche da MC** 106

12.1.Forme duodenali-digiunali

12.2.Forme digiunali e digiuno-ileali (TENUE)

12.3.	Forme ileali ed ileo-coliche	
12.4.	Forme coliche	
13.	La terapia chirurgica in urgenza	114
13.1.	Introduzione	
13.2.	Occlusione intestinale	
13.3.	Ascesso addominale	
13.4.	Perforazione intestinale	
13.5.	Emorragia	
13.6.	Colite acuta severa	
13.7.	Megacolon tossico	
14.	La Chirurgia laparoscopica nella MC	127
15.	Il cancro	132
15.1.	Introduzione	
15.2.	Crohn e carcinoma del tenue	
15.2.1.	Aspetti clinici e diagnostici	
15.2.2.	Fattori di rischio	
15.3.	Malattia di Crohn e carcinoma del colon retto	
15.4.	Crohn colico e rischio di cancro	
15.4.1.	Aspetti clinici e diagnostici	
15.5.	Displasia e Crohn colico	
15.6.	Marcatori biologici	
15.7.	Prevenzione e trattamento	
15.8.	Malattia perineale e cancro	
15.9.	Altri tumori su Crohn	
15.10.	Il Crohn e cancro: Conclusioni	

1. Prefazione

Rodolfo Vincenti

In tema di linee guida e della loro utilizzazione è doveroso ricordare i grandi passi che sono avvenuti nell'ultimo decennio. In una edizione di *Effective Health Care* dell'aprile 2000 venne pubblicato dal CeVEAS (Centro di valutazione della efficacia della assistenza sanitaria) un ampio sondaggio su come vengono considerate le linee guida da parte di chi poi avrebbe il dovere di conoscerle ed applicarle: su circa 2000 medici apparve evidente un profondo scetticismo dei colleghi verso l'importanza delle stesse.

Da allora, fortunatamente, molte cose sono cambiate, forse anche perchè le "linee guida" sono entrate a far parte della politica sanitaria italiana a partire dall'approvazione del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, che prevedeva un Programma nazionale per il loro sviluppo e la loro applicazione. Oltre che dalla capacità di produrre documenti validi, il progetto del Programma si è qualificato anche per la possibilità di modificare alcuni degli atteggiamenti e delle convinzioni dei medici stessi nei confronti delle linee guida. Una sfida che, forte dell'esempio di altri paesi europei e nord americani rassicurante sulla fattibilità dell'impresa, ha previsto tempi lunghi per compiere un salto culturale e vincere resistenze e pregiudizi radicati. Oggi possiamo affermare che le linee guida in medicina hanno assunto un ruolo determinante nell'esercizio quotidiano della professione.

La definizione di linee guida fornita da l'Institute of Medicine quali "raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nelle decisioni sulla gestione appropriata di specifiche condizioni cliniche" stabilisce che esse siano una serie di raccomandazioni, e non obblighi per il medico, che nascono dall'incontro tra le revisioni sistematiche delle prove e la loro valutazione critica da parte di una commissione multidisciplinare e che non solo devono orientare il medico nelle sue scelte, ma assistere gli amministratori nell'attuazione delle decisioni prese dal clinico. Si tratta, parafrasando una esplicita espressione di Italo Calvino, di un "iperromanzo": "libro ultracompiuto che lascia intenzionalmente un piccolo spiraglio all'incompletezza".

Una Associazione scientifica, quale ACOI è, che ha come principi fondamentali la formazione e la tutela della figura professionale del chirurgo, non poteva rimanere inerte di fronte alla necessità, ormai acclarata, di formulare, attraverso metodologie corrette e

scientificamente validate, linee guida per i percorsi diagnostici e i trattamenti delle patologie chirurgiche. In tre anni di intenso lavoro, sotto la guida attenta di Giovanni Romano e i membri della Commissione da lui presieduta, ha prodotto i risultati attesi e prosegue, con le presenti “per il trattamento chirurgico della malattia di Crohn”, il proprio difficile, ma utilissimo, percorso, nello specifico utilizzando l’azione positiva, la competenza specifica, il rigore scientifico e l’impegno di Aldo Infantino e del team che coordina.

La peculiarità dell’argomento, che, nelle sue molteplici sfaccettature, sintomatologie e presentazioni impegna a fondo tutti i chirurghi, spesso in centri non di riferimento, rende tale opera, se possibile, ancora più godibile ed utilizzabile per definire la strategia diagnostico-terapeutica ragionevolmente percorribile in quanto basata sulle Evidenze maggiormente raccomandate.

Non posso non esprimere un formidabile apprezzamento per l’impegno (sono oltre 500 le voci bibliografiche citate) e soprattutto per la corretta metodologia messa in campo dagli Autori.

L’azione scientifica e il ruolo di guida della ACOI rappresenta un esempio di come la conoscenza, arricchita e potenziata dall’impegno e dall’amore per la professione, possa portare alla stesura di testi didattici e formativi, sempre più necessari per poter assicurare al malato le indispensabili competenze aggiornate e le terapie compatibili con le più attuali certezze.

Un siffatto costruttivo lavoro potrà essere utilizzato da tutti i chirurghi come percorso prioritario, basato sulle evidenze scientifiche disponibili, ancorché ritagliato e adattato alle contingenze conoscitive e strumentali della propria Unità Operativa di Chirurgia. Nella soddisfazione, condivisa da tutti i componenti del Consiglio Direttivo dell’ACOI, di poter sempre contare su un gruppo così altamente qualificato, mi auguro che si possa proseguire nella strada intrapresa affinché la nostra Associazione possa sempre di più rappresentare la Guida di riferimento per le nostre attività professionali.

2. Introduzione

Aldo Infantino

Il trattamento chirurgico della malattia di Crohn è stato scelto dalla Commissione Linee Guida come argomento in evoluzione che impegna un'ampia percentuale di chirurghi, spesso anche in Centri non di riferimento. Lo scopo di questo lavoro è fornire ai Soci ACOI, attraverso l'opinione di esperti e la disamina dell'evidenza in letteratura, una traccia di trattamento nelle poliedriche manifestazioni di questa malattia, una strategia chirurgica che si fondi sulla "Medicina Basata sull'Evidenza (EBM) come utile guida alla best-practice. Al fine di garantire la produzione di linee-guida improntate ad una metodologia rigorosa e aggiornata, l'ASSR e l'ISS hanno recentemente pubblicato un manuale metodologico su "Come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica", manuale che farà metodologicamente da supporto nella preparazione del documento.

Le Linee guida nascono quindi per:

- garantire l'appropriatezza degli interventi
- ridurre al minimo la variabilità decisionali in clinica
- equilibrare la carenza di conoscenze e la soggettività decisionale
- essere basate sull'evidenza.

Il documento finale dovrà contenere la conoscenza delle migliori prove scientifiche disponibili e la dichiarazione esplicita su i Livelli di Evidenza (Levels of Evidence) e la importanza/rilevanza/adattabilità/priorità della loro implementazione

I livelli di evidenza vanno da I a V (Tab. I). I gradi di raccomandazione ricavati sono A, B e C (Tab. II).

Livello di evidenza

I	Trial randomizzati controllati con $p < 0.05$, con metodologia appropriata
II	Trial randomizzati controllati con $p > 0.05$, o inadeguato numero di pazienti arruolati e/o metodologia inappropriata
III	Trial non randomizzati con gruppi di controllo arruolati contemporaneamente
IV	Trial non randomizzati con gruppi di controllo arruolati precedentemente
V	Report di casi clinici

Tabella I. Livelli di evidenza¹

Grado di raccomandazione

A supportato da almeno 2 trial con livello I di evidenza senza evidenze contrarie di trial di livello I

B supportato da un solo trial con livello I di evidenza

oppure da 2 o più trial con livello I di evidenza con evidenze contrarie provenienti da trial con livello I di evidenza oppure da almeno 2 trial di livello II di evidenza

C supportato da trial con livello III-V di evidenza

Tabella II. Gradi di Raccomandazione³

La Commissione puntualizza che la scarsità di evidenze di una determinata affermazione non significa automaticamente “evidenza contro”. Molti degli assunti su cui si basa la pratica quotidiana poggiano sull’esperienza clinica nostra e di chi ci ha preceduto. A sostegno di molti atteggiamenti clinici, che spesso sono i più diffusi, si fa fatica a trovare lavori scientifici eseguiti secondo le regole della buona pratica clinica: non per questo dobbiamo confutare o abbandonare ciò che da anni consigliamo con successo ai nostri pazienti.

La Medicina basata sull’evidenza è un importante mezzo per guidare la pratica clinica, ma come ogni altro mezzo, se utilizzato in maniera automatica e senza l’ausilio del buon senso clinico e dell’esperienza personale, può portare a conclusioni pericolosamente errate ⁴.

Nella stesura del “Consensus Statement” la commissione ha individuato dodici capitoli (vedi indice). Ogni capitolo è stato affidato ed elaborato, in base a specifici temi individuati dal panel, ad uno o più membri della Commissione. Il lavoro della Commissione si è svolto attraverso numerose comunicazioni e valutazioni “on line” degli elaborati e “working meeting”, tenuti ogni tre mesi.

Nel corso dei working meeting tutti gli elaborati sono stati revisionati in riunione plenaria: i livelli di evidenza ed i gradi di raccomandazione sono stati discussi e rivisti ogni volta fino a raggiungere il “Consensus Statement” della stesura finale.

I membri del gruppo di lavoro consigliato dalla Commissione “Linee Guida” sono stati definiti nella riunione del Maggio 2010 nel corso del “XX9 Congresso” ACOI di Paestum.

Il tema trattato è stato oggetto di ricerca bibliografica in Letteratura scientifica, e di comparazione con linee guida già pubblicate da altri enti scientifici internazionali.

Bibliografia

1. Field MJ, Lohr KN (eds). Guidelines for clinical practice: from development to use. 1992 Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, DC
2. PNLG. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale Metodologico. ISS & ASSR, Roma 2002
3. Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, Buie WD, Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2007 Nov;50(11):1735-46..
4. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. Gastroenterology 2003 Nov;125(5):1503-7.

3. Allegato 1

STATEMENTS

3.1 Inquadramento clinico

La sintomatologia della malattia di Crohn (MC) è eterogenea, ma include generalmente diarrea per più di 6 settimane, dolore addominale e/o calo ponderale. Tali sintomi devono indicare il sospetto di MC, specialmente nei giovani. Sono comuni anche sintomi generali quali astenia, anoressia e febbre [LE V, GR C]

Non esiste un gold standard per la diagnosi di MC. Questa deve essere confermata da una valutazione clinica e dalla combinazione di indagini endoscopiche, istologiche, radiologiche e di laboratorio. La determinazione del fenotipo genetico non è attualmente raccomandata per la diagnosi e il trattamento della MC [LE V, GR C]

Una anamnesi accurata deve includere domande circa l'esordio dei sintomi, viaggi recenti, intolleranze alimentari, assunzione di farmaci (inclusi antibiotici e FANS), e pregressa appendicectomia [LE V, GR C]

Particolare attenzione va posta riguardo a fattori di rischio quali il fumo, la storia familiare di MC e una gastroenterite infettiva recente [LE II, GR B]

Le indagini di laboratorio devono essere mirate al riscontro di segni di risposta infiammatoria acuta o cronica, anemia, disidratazione e segni di malnutrizione o malassorbimento [LE V, GR C]

Inizialmente va richiesto il dosaggio della proteina C-reattiva (PCR) nel siero [LE II, GR B] o, in alternativa, quello della velocità di eritrosedimentazione (VES), oltre ad un emocromo completo [LE V, GR C].

Possono essere dosati altri marcatori biochimici di infiammazione intestinale, particolarmente la calprotectina fecale [LE II, GR B]

E' raccomandata un'indagine microbiologica completa per escludere una diarrea infettiva, inclusa quella per il Clostridium difficile [LE II, GR B], eventualmente integrata da altri test fecali in caso di viaggio in aree endemiche [LE V, GR C]

I livelli sierici di PCR sono utili per stimare il rischio di ricaduta clinica [LE II, GR B]. Livelli elevati di PCR sono indicativi di malattia attiva [LE II, GR B] o di una complicanza ad etiologia batterica [LE III, GR C]. I livelli sierici di CRP possono essere utilizzati per monitorizzare il trattamento e per il follow-up [LE II, GR B]

Nel sospetto clinico di MC, la colon-ileoscopia con biopsie multiple è la procedura di prima linea per stabilire la diagnosi [LE I, GR A]. A prescindere dal riscontro endoscopico, sono necessarie altre indagini per esaminare l'eventuale presenza e l'estensione della MC in altre localizzazioni del tratto gastroenterico [LE V, GR C]

Si sollecita l'uso della classificazione di Montréal nella MC. Non esiste al momento evidenza clinica per implementare l'uso clinico routinario dei test genetici o dei marcatori sierologici per la classificazione della MC. Il decorso della MC può essere predetto alla diagnosi in base a fattori clinici (giovane età, localizzazione ileocolica e presenza di malattia perianale) che vanno tenuti in conto nel determinare la strategia terapeutica iniziale [LE II, GR C]

3.2 Tecniche d'imaging prechirurgiche nella Malattia di Crohn

La prima procedura da eseguire per stabilire la diagnosi di MC è l'ileocolonscopia con biopsie dell'ileo terminale e/o del colon [LE I, GR A]

L'enterografia/enteroclisi TC o RM rappresentano le metodiche d'imaging con la più alta accuratezza nella individuazione del coinvolgimento intestinale della MC, incluse le complicanze extramurali [LE I, GR B]

La videocapsula per lo studio del tenue dovrebbe essere riservata a quei pazienti con elevato sospetto clinico di MC con ileo-colonscopia ed altre tecniche d'imaging negative [LE II, GR B]

La TC e la RM sono le metodiche d'imaging raccomandate per l'individuazione delle complicanze extraparietali della MC [LE I, GR A]

Si può utilizzare l'ecografia ma possiede un'accuratezza diagnostica inferiore [LE II, GR B]

La RM della pelvi dovrebbe essere la metodica d'imaging iniziale dal momento che è accurata, non invasiva, sebbene non sia necessaria nelle fistole semplici [LE II, GR B].

L'ecografia endoanale richiede esperienza, ma può avere una accuratezza equivalente a quella della RM della pelvi nel completare l'esame obiettivo in sedazione se è stata esclusa una stenosi del retto [LE II, GR B]. La fistulografia non è raccomandata [LE III, GR C]

3.3 RUOLO DELL'ENDOSCOPIA NELLA MALATTIA DI CROHN

Nel sospetto di MC, l'ileoscopia con biopsie del tratto terminale dell'ileo così come di ciascun segmento del colon con la ricerca delle prove microscopiche di MC sono le procedure di prima linea per stabilire la diagnosi [I LE, GR A]. Indipendentemente dalle conclusioni cui giunge l'ileoscopia, si raccomandano ulteriori indagini al fine di identificare la localizzazione e l'estensione della MC in qualunque zona del tratto digestivo superiore e del piccolo intestino [LE V, GR C].

L'endoscopia del piccolo intestino con videocapsula (SBCE) dovrebbe essere riservata a quei pazienti nei quali rimane alto il sospetto di MC nonostante la negatività dell'ileoscopia e degli esami radiologici (SBE/SBFT o TC o RMN) [LE II, GR B]. L'enteroscopia con doppio palloncino (DBE) dovrebbe essere riservata a situazioni specifiche, nelle quali i campioni biotici provenienti da aree sospette sono importanti per la diagnosi o nelle quali è ragionevole effettuare una dilatazione delle stenosi [LE V, GR C]

La dilatazione endoscopica delle stenosi nella Malattia di Crohn è la tecnica da preferire per il trattamento delle stenosi corte ed accessibili. Tale metodica dovrebbe essere attuata solo in Istituzioni con un idoneo supporto chirurgico [LE II, GR B]

L'ecografia anorettale richiede una particolare competenza, ma può essere equivalente alla RM per il completamento di accertamento sotto anestesia, nel caso sia stata esclusa una stenosi [EL II , GR B] . Non si raccomanda l'esecuzione di una fistolografia [EL III, GR C]

La RM pelvica dovrebbe essere la procedura di prima istanza dal momento che è accurata e non invasiva, anche se non è necessaria in caso di fistole semplici [EL II, GR B]

3.4 Il supporto nutrizionale nella malattia di Crohn

E' di fondamentale importanza applicare i principi della valutazione dello stato nutrizionale e seguire le indicazioni per un supporto nutrizionale perioperatorio, ma la fase pre-operatoria deve essere considerata come quella fondamentale nella preparazione del paziente all'intervento chirurgico. Questa è indicata nei pazienti con malnutrizione severa che non possono essere supportati adeguatamente per os o per via enterale [LE I , GR A]

La NP conduce a beneficio nelle seguenti situazioni cliniche

- Pazienti malnutriti nei quali la nutrizione enterale non è attuabile o tollerata [LE II, GR A].
- Pazienti che per complicanze post-operatorie non sono in grado o non possono assorbire un adeguato apporto nutrizionale orale/enterale per almeno 7 giorni [LE II, GR A].
- Pazienti nei quali esiste l'indicazione ad un supporto nutrizionale (es. con fistole enterocutanee) e nei quali non è possibile fornire un adeguato supporto nutrizionale per via enterale (> 60% dei fabbisogni) l'associazione enterale ed NP trova la sua applicazione [LE II-V, GR C]
- Le comuni richieste energetiche sono 25 Kcal/Kg/die che possono giungere a 30Kcal/kg/die in condizioni di stress [LE II-IV, GR B].
- Per limitare il catabolismo sono necessari circa 1.5-2 g/kg di proteine [LE II, GR B].
- In tutti i pazienti che dopo chirurgia non sono in grado di riprendere una assunzione orale di alimenti o integratori nutrizionali e nei quali la NP è

attuata devono ricevere su base giornaliera l'integrazione di multivitaminici e di elementi traccia [LE III, GR C].

- **Si ritiene che il rapporto tra glucosio e lipidi sia 60:40 delle calorie non proteiche allo scopo anche di prevenire colestasi che in certi pazienti può giungere alla steatosi epatica [LE III-V, GR C]**

Non è necessario lo svezzamento dalla NP [LE I-IV, GR A]

Pazienti con rischio nutrizionale elevato possono beneficiare di un supporto nutrizionale per 10-14 giorni prima dell'intervento chirurgico, anche se questo deve essere rinviato [LE II, GR A]

3.5 Timing chirurgico

La somministrazione di prednisolone 20 mg/die (o steroide equivalente) per più di sei settimane è un fattore di rischio per un significativo aumento delle complicanze perioperatorie [LE II, GR B]

La chirurgia dovrebbe per quanto possibile essere differita dopo una corretta sospensione degli steroidi [LE V, GR C]

L'azatioprina può essere continuata nel periodo perioperatorio e oltre con sicurezza [LE II, GR B]

Se la somministrazione concomitante o precedente di farmaci biologici anti-TNF determini un aumento delle complicanze chirurgiche rimane un punto controverso [LE III, GR C]

In linea di massima, considerando la complessità e la eterogeneità dei quadri clinici di MC, le decisioni terapeutiche sul caso individuale dovrebbero essere sempre discusse in meeting multidisciplinari, soprattutto in caso di MC complicata [LE 5, GR D]

La MC ileocecale localizzata (estensione < 40 cm) con sintomi ostruttivi e assenza di infiammazione attiva dovrebbe essere trattata con resezione chirurgica [LE II, GR C]

3.6 Appendicite e Crohn

L'esame endoscopico (Pancolon-ileoscopia) con biopsia intestinale, risulta fondamentale, ma possibile solo nei casi in cui la situazione acuta regredisca in risposta alla terapia medica; l'esame istologico precisa tutti gli altri casi in cui il trattamento chirurgico diviene inevitabile [LE I , GR A]

La risoluzione dell'episodio acuto consente, inoltre, la pianificazione di tutte le altre possibilità diagnostiche (studio laboratoristico dei parametri di flogosi, immunologia, Rx diretta e/o con mdc, TC, RM, Ecografia, tests genetici, videocapsula, ecc.) [LE III-IV , GR C]

In fase acuta, la possibilità dell'alto numero di variabili cliniche nel singolo caso, rende impossibile sistematizzare con precisione il management del paziente: in questi casi, le scelte diagnostiche e terapeutiche possono basarsi su indicazioni comuni di massima, ma risentono molto dell'espressione più o meno acuta della forma morbosa, delle caratteristiche generali del soggetto colpito, della situazione locale, della condizione o meno di recidiva della malattia di Crohn, dell'esperienza specifica dell'equipe Medica, nonché dell'intuito clinico dei Medici stessi, parametro difficilmente quantizzabile e catalogabile [LE V GR C]

Il livello di evidenza dell'importanza del trattamento chirurgico si basa su un numero limitato di studi prospettici randomizzati, ma con indicazioni sufficienti a stabilire che le resezioni estese oltreché non necessarie, sono potenzialmente dannose, quindi non raccomandate [LE II-III , GR B]

In linea di massima, in presenza di diagnosi accertata di malattia di Crohn, in caso di appendicite è indicato, in prima battuta, un tentativo di terapia medica conservativa che induca alla remissione della flogosi acuta; altrimenti, in caso di irrinunciabile necessità chirurgica, le manovre operatorie dovrebbero essere indirizzate a trattamenti di minima, con drenaggio delle raccolte [LE III , GR C] e massimo controllo dell'ampiezza delle eventuali resezioni, limitate, se possibile, alla semplice appendicectomia [LE III-IV , GR C]

3.7 STENOSI E FISTOLE: ENTERICHE E COLICHE

La malattia di Crohn limitata all'ileo o quella ileocolica con una estensione massima di 40 cm e con sintomi di ostruzione ma senza segni significativi di flogosi attiva dovrebbero essere trattati in prima istanza con intervento chirurgico [LE II, GR C]

Lo stesso trattamento andrebbe attuato in quei pazienti, con analogo localizzazione ma con indice di malattia (CDI) superiore a 220 ma senza segni riferibili ad ostruzione dal momento che se pure rispondono bene alla terapia steroidea, pur tuttavia durante il corso della malattia sicuramente dovranno essere sottoposti ad intervento resettivo per il manifestarsi di complicanze conseguenti a stenosi, fistole o ascessi; intervento che li metterà al riparo da ripresa della malattia in circa il 50% dei casi, a differenza di quanto sembra avvenire per i pazienti trattati con la sola terapia medica [LE II, GR C]

La stricturoplastica rappresenta, in caso di stenosi, una alternativa valida, con risultati sovrapponibili sia a breve che a lungo termine, in termini di sicurezza e di efficacia [LE II, GR C]

Le più in uso sono la Heinecke-Mikulicz e la Finney : la prima con indicazione per le stenosi inferiori ai 10 cm di lunghezza, mentre la seconda andrebbe utilizzata per stenosi comprese fra i 10 ed i 20 cm [LE II, GR C]

Gli ascessi intraaddominali rappresentano una sicura indicazione all'intervento chirurgico in una fase relativamente precoce [LE V, GR C], dal momento che un trattamento immunosoppressivo prolungato può aumentare il rischio di sepsi e compromettere la capacità di cicatrizzazione in caso di anastomosi

In paziente stabile e in caso di diagnosi preoperatoria, il trattamento è rappresentato dal drenaggio percutaneo eco o TC guidato, associato a terapia antibiotica seguito eventualmente in una fase successiva, quando cioè la fase settica e flogistica dovuta all'ascesso è regredita, da un intervento resettivo in un tempo, resezione anastomosi, invece che in due tempi e questo soprattutto se l'ascesso è concomitante ad una fase attiva della malattia [LE III, GR C]

Ove si mostri necessario il ricorso all'intervento chirurgico (meno di un terzo di interessamento del colon), è preferibile una resezione limitata alla porzione interessata [EL III, RG C]

Per quanto riguarda il ripristino della continuità intestinale dopo colectomia totale le evidenze suggeriscono che, non sia consigliato il confezionamento di pouch ileali [LE II, GR B]

Per il trattamento delle stenosi con stricturoplastica la maggior parte degli esperti concorda nel non considerarle una opzione possibile, anche se non esistono sufficienti evidenza in letteratura [LE IV, GR D], mentre per le stenosi corte, inferiori ai 4 cm di lunghezza, e per quelle conseguenti a resezione anastomosi ileocolica, c'è evidenza sufficiente ad affermare che la dilatazione endoscopica è da preferirsi alla resezione [LE II, GR B]

I corticosteroidi rappresentano un fattore di rischio rilevante per complicanze postoperatorie [LE II, GR B], per cui andrebbero se possibile interrotti [LE V, GR C]

L'aziotiprina può essere somministrata sia nel periodo perioperatorio che in quello successivo [LE II, GR B]

Lo sviluppo delle tecniche laparoscopiche ha fatto sì che al giorno d'oggi la laparoscopia o quanto meno la chirurgia video assistita sia preferibile alla tradizionale tecnica open [LE II, GR B], tranne che nei casi più complessi o in caso di resezioni ricorrenti per i quali non esistono sufficienti evidenze nel raccomandare la metodica [LE III, GR C]

L'anastomosi latero-laterale ad ampio lume, eseguita con suturatrice meccanica (o manuale), è la tecnica di scelta (dopo resezione ileocecale) [LE II, GR B]

Le Tiopurine (Azotioprina, 6Mercaptopurina) risultano essere più efficaci di Mesalazina, Metronidazolo, Butesonide, ma richiedono un monitoraggio continuo dei loro effetti tossici [LE II, GR B]

3.8 Patologia anoperineale

Il trattamento chirurgico delle fistole deve essere eseguito sia per fistole semplici che per fistole complesse [LE IV, GR C]; il primo obiettivo della chirurgia è il controllo e la cura della sepsi che deve essere eseguito in regime di urgenza [LE V, GR C]

La forma di tale escissione deve essere conica (“cone-like technique”), con ampia base a livello della cute ed apice a livello dell'origine della fistola, allo scopo di garantire una progressiva chiusura della ferita chirurgica per seconda intenzione dall'apice verso la base; in tale modo si riduce significativamente il rischio di chiusura precoce della porzione più esterna della fistulectomia a cui conseguirebbe inevitabilmente la recidiva ascessuale [LE IV, GR C]

Il setone è un drenaggio quindi deve essere un “ loose seton”, non va messo in tensione [LE IV, GR C]. I tempi per la rimozione del setone di drenaggio devono essere stabiliti dopo accurata valutazione clinica e sono strettamente condizionati dal tipo di terapia associata al trattamento chirurgico tradizionale [LE IV, GR C]

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 [LE I, GR B]

In considerazione dei buoni risultati clinici ottenuti nei pazienti trattati con terapie biologiche oggi l'uso combinato di terapie biologiche e trattamento chirurgico è fortemente raccomandato nonostante non vi siano al momento molti trials a disposizione [LE IV, GR C]

Oltre alla infiltrazione locale di Infliximab , oggi è proponibile anche l'infiltrazione di Adalimumab [LE IV, GR C]. In caso di successo della terapia biologica è strettamente raccomandato proseguire la somministrazione del farmaco come terapia di mantenimento [Infliximab LE I, GR A; Adalimumab LE I, GR B] controllando periodicamente l'assenza di raccolte non drenate ed escludendo recidive ascessuali [LE IV, GR C]. La terapia di mantenimento dovrebbe essere proseguita per almeno un anno [LE I, GR A]

La valutazione dei risultati del trattamento della malattia fistolizzante di Crohn può avvalersi del Perianal Disease Activity Index [LE I, GR B] ma integrandolo con esame obiettivo eseguito sotto anestesia da personale esperto [LE II, GR B], ecografia transanale [LE I, GR B] e RM pelvica eseguita presso un centro radiologico di riferimento per lo studio della malattia perianale di Crohn [LE I, GR B]

3.9 Trattamento chirurgico delle recidive post-chirurgiche in pazienti affetti da MC

Il livello di evidenza (LE) riguardo al tipo di tecnica da attuare è di classe III o IV e il grado di raccomandazione (GR) di classe C.

Non esistono, al momento, studi randomizzati riguardo alla differenza tra resezione e stricturoplastica in termini di rischio di recidiva [LE III, GR C]

Nel caso in cui la dilatazione per via endoscopica non sia attuabile - stenosi eccessivamente serrata, rischio di perforazione elevato, etc. - si può decidere per una terapia chirurgica di tipo resettivo, oppure, preferibilmente, conservativo ed effettuare dunque stricturoplastiche

La terapia chirurgica in questa sede può consistere in resezioni segmentarie, che interessano esclusivamente la regione sede di recidiva, in colectomia totale con ileo-retto anastomosi, o in proctocolectomia, a seconda della localizzazione, dell'estensione e dell'eventuale coinvolgimento perianale della malattia [GR C]

3.10 La terapia chirurgica in urgenza

Un ascesso addominale concomitante a Malattia di Crohn del piccolo intestino in fase acuta dovrebbe preferibilmente essere gestito con gli antibiotici, il drenaggio percutaneo o chirurgico seguito da resezione ritardato se necessario [LE III, GR C]

I pazienti con ascessi enteroparietali, entero-enterici, intramesenterici di grandi dimensioni o con ascessi retroperitoneali possono essere gestiti con antibiotici e drenaggio percutaneo.

Se questo approccio non è perseguibile o dà esito negativo, il paziente deve essere sottoposto a drenaggio chirurgico con o senza resezione.

[LE III, GR B]

Va praticata una toilette peritoneale, resezione ed ileostomia di protezione in urgenza [LE III, GR B]

E' opportuno escludere altri motivi di sanguinamento (ulcera duodenale).

Primariamente bisogna fare un tentativo di controllo endoscopico o radiologico. Se esso è infruttuoso o impossibile, se il paziente è emodinamicamente instabile oppure l'emorragia è ricorrente o quando ci sono anche altre indicazioni alla resezione, bisogna fare la resezione in urgenza [EL III, GR B]

I pazienti con emorragia massiva, ovunque sia insorta possono essere trattati con tecniche di radiologia interventistica e/o endoscopiche. Se il paziente è troppo

instabile o se questo tipo di approccio non è attuabile o non ha successo si dovrebbe ricorrere all'intervento chirurgico [LE III; GR B]

I pazienti con colite acuta e con sintomi o segni di perforazione imminente o in atto dovrebbero essere sottoposti ad intervento chirurgico [LE III , GR B]

in urgenza la colectomia totale con ileostomia e fistola mucosa chiusa del sigma-retto incorporata nella parete della parte inferiore della laparotomia [GR B]

Si pratica terapia medica adeguata. Se vi è un chiaro miglioramento essa si continua, ma se non vi è risposta in 1-3 gg si esegue la colectomia totale in urgenza. In caso di chiaro miglioramento con la terapia medica, si fa la colectomia totale in elezione [LE III, GRB]

3.11 La Chirurgia laparoscopica nella Malattia di Crohn

Non è ancora del tutto conclusivo se le resezioni laparoscopiche offrano al paziente ulteriori vantaggi oltre a quello di una ridotta degenza. Ed inoltre Le resezioni laparoscopiche non sembrano appropriate nei casi più complessi. [LE II, GR C]

1) Da proporre in casi selezionati [LE I]

2) La tecnica laparoscopica per il Crohn ileocolico è sovrapponibile alla tecnica tradizionale in termini di risultati a distanza se eseguita in centri ad alto flusso con esperienza di chirurgia laparoscopica resettiva intestinale. [LE I, GR A]

3) Offre i seguenti vantaggi sul decorso postoperatorio:

- minore dolore postoperatorio [LE II]**
- degenza più breve [LE II]**
- ripresa più celere della motilità intestinale [LE II]**
- minore rischio di patologie di parete (infezione della ferita, laparoccele) [LE II]**
- un miglior risultato estetico [LE I]**
- minori costi sociali (legati alla riabilitazione più precoce) [LE I]**

Gli svantaggi attuali dell' approccio laparoscopico:

- 1) Un aumento dei tempi operatori [LE II]**
- 2) Maggiori costi immediati dell' intervento [LE I]**

3.12 Il cancro

Le biopsie andranno eseguite durante l'atto operatorio e valutate al congelatore, soprattutto nelle zone più consistenti e rigide o di aspetto più irregolare anche se la possibilità di escludere un carcinoma potenziale non è certa [LE III, GR B]

Particolare attenzione quindi deve essere posta alla malattia di lunga durata (anche se a differenza della CU il cancro può presentarsi anche all'esordio della malattia), ai pazienti mai operati in precedenza con stenosi divenute sintomatiche (malattia stenotante), o con malattia penetrante-fistolizzante, con imaging modificato rispetto ad indagini precedenti e che rispondono poco alla terapia medica. Sono da considerare a rischio i pazienti operati di bypass con ampie aree escluse non controllabili; infine nella scelta di confezionare stricturoplastiche su stenosi molto datate è raccomandato procedere a biopsia intraoperatoria [LE III, GR B]

La vera prevenzione per il cancro colico sporadico e nelle IBD è al momento lo screening endoscopico alla ricerca delle lesioni precancerose displasiche [LE III, GR B]

La displasia di ogni grado evidenziata dovrebbe essere confermata da un secondo anatomopatologo [GR C]

La displasia di grado severo (HGD) insorta su lesione piatta, confermata da un altro anatomopatologo dovrebbe comportare l'intervento (una proctocolectomia con ileoanoanastomosi nella CU, assai raramente nella MC dove la scelta dell'intervento è legata a molti fattori) [GR C]

La evidenza di una displasia indefinita (sec Riddel) confermata da un secondo anatomopatologo richiede una sorveglianza endoscopica ravvicinata ad es. dopo 6 mesi [GR C]

I pazienti con malattia di lunga durata devono essere sottoposti a sorveglianza endoscopica [LE III, GR B]

Pazienti con CRC, HGD, DALM o LGD multifocale del colon o del retto dovrebbero essere sottoposti ad intervento resettivo [LE III, GR B]

La prevenzione dovrebbe essere attuata con una adeguata sorveglianza endoscopica dei pazienti a rischio per evidenziare la presenza di displasia lieve o severa o il cancro in fase precoce [LE III, GR B]

Complessivamente quindi la potenziale precancerosi costituita dalla malattia di Crohn presenta evidenti difficoltà di diagnosi e trattamento e gli studi anche accurati si confrontano con numeri e situazioni di difficile valutazione tali che difficilmente possono discostarsi da [LE III e GR B]

4. Inquadramento clinico

Marco Catarci, Annalisa Aratari, Stefano Mancini, Claudio Papi, Giovanni Battista Grassi*

4.1 Sintomatologia

La sintomatologia della malattia di Crohn (MC) è eterogenea, ma include generalmente diarrea per più di 6 settimane, dolore addominale e/o calo ponderale. Tali sintomi devono indicare il sospetto di MC, specialmente nei giovani. Sono comuni anche sintomi generali quali astenia, anoressia e febbre [LE V, GR C]

La Malattia di Crohn (MC) si presenta più frequentemente nella tarda adolescenza o in età giovanile ed è ugualmente distribuita tra i due sessi¹; può coinvolgere tutto il tratto gastrointestinale, dalla bocca all'ano, ed è caratterizzata da esacerbazioni focali e un andamento clinico intermittente durante tutta la vita del paziente. Ciò nonostante, la grande maggioranza delle localizzazioni macroscopiche di malattia si concentra in tre sedi: intestino tenue, colon-retto, intestino tenue e colon-retto. Il comportamento clinico della malattia può essere influenzato dalla risposta al processo infiammatorio: insorgenza di fibrosi della parete intestinale e conseguente stenosi del lume (malattia stenotante), penetrazione nella parete del viscere e formazione di fistole con organi limitrofi o con la cute (malattia fistolizzante). Alla diagnosi, la maggioranza dei casi non presenta ancora nessuno dei due comportamenti, ma nel corso degli anni questi possono anche alternarsi in oltre il 50% dei casi². La sintomatologia della MC è influenzata dalla localizzazione, dal comportamento e dalla severità della malattia, nonché dalle varie forme di trattamento, e per quanto estremamente eterogenea, una diarrea della durata di più di 6 settimane, dolore addominale e calo ponderale sono quasi sempre invariabilmente presenti. La diarrea è il sintomo di presentazione più frequente³, definito come una diminuzione nella consistenza delle feci per più di 6 settimane, in modo da differenziarla da forme autolimitate di diarrea ad etiologia infettiva⁴. Sintomi addominali aspecifici che ricordano una sindrome da colon irritabile, una anemia "sine causa" e il ritardo di crescita in età infantile devono essere presi in considerazione per evitare ritardi diagnostici. Il dolore addominale e il calo ponderale sono presenti in circa il 70% e il 60% dei casi, mentre sangue e/o muco sono presenti nelle feci del 40-50% dei pazienti con localizzazione colica di malattia⁵. Alcuni pazienti possono presentare una sintomatologia d'esordio del tutto extraintestinale, caratterizzata prevalentemente da disturbi dell'apparato muscolo-scheletrico a livello delle articolazioni assiali o periferiche⁶. Le fistole perianali sono presenti alla diagnosi nel 10% dei casi⁷ e la presenza di malattia perianale aumenta nel corso della malattia proporzionalmente alla localizzazione distale della malattia: va infatti dal 12% della malattia ileale isolata al 92% dei casi con malattia localizzata al retto⁸. La

localizzazione più frequente di malattia rimane l'ileo terminale, coinvolto in circa i due terzi dei casi.

4.2 Diagnosi

Non esiste un gold standard per la diagnosi di MC. Questa deve essere confermata da una valutazione clinica e dalla combinazione di indagini endoscopiche, istologiche, radiologiche e di laboratorio. La determinazione del fenotipo genetico non è attualmente raccomandata per la diagnosi e il trattamento della MC [LE V, GR C]

Considerata l'eterogeneità della MC, la diagnosi dipende sostanzialmente dal riscontro istologico di un quadro infiammatorio intestinale discontinuo e spesso granulomatoso⁵, nel contesto di un quadro clinico e strumentale⁹ compatibile (criteri World Gastroenterology Organization, Tab. 1).

Tab 1

Criteri	Clinici	Radiologici	Endoscopici	Biopatici	Operatori
Lesioni discontinue o segmentarie		+	+		+
Aspetto ad acciottolato o ulcera longitudinale		+	+		+
Infiammazione trasmurale	+	+		+	+
Granulomi non caseosi				+	+
Fistole	+	+			+
Malattia perianale	+				

Ciò nonostante, durante il primo anno dalla diagnosi questa cambia a colite ulcerosa nel 5% dei casi con localizzazione colica di malattia. Una forma infiammatoria del colon non classificabile come MC o colite ulcerosa viene indicata come "colite non classificata", mentre il termine di "colite indeterminata" va riservato alle diagnosi effettuate su un preparato operatorio¹⁰ e non applicato a tutti i casi di dubbio diagnostico.

Esistono più di 30 loci genici di suscettibilità per la MC. Nessuno di questi, tuttavia, è associato con un rischio di sviluppare la MC sufficientemente elevato da garantirne l'uso nella pratica clinica¹¹.

Una anamnesi accurata deve includere domande circa l'esordio dei sintomi, viaggi recenti, intolleranze alimentari, assunzione di farmaci (inclusi antibiotici e FANS), e pregressa appendicectomia [LE V, GR C]

Particolare attenzione va posta riguardo a fattori di rischio quali il fumo, la storia familiare di MC e una gastroenterite infettiva recente [LE II, GR B]

Il fumo, una pregressa appendicectomia e una anamnesi familiare positiva per malattia infiammatoria intestinale cronica sono fattori di rischio noti per la MC^{12, 13}. Nell'anno successivo un episodio di gastroenterite infettiva il rischio di sviluppare una MC aumenta di 4 volte¹⁴, mentre l'associazione con l'uso di FANS è meno consistente¹⁵.

Le indagini di laboratorio devono essere mirate al riscontro di segni di risposta infiammatoria acuta o cronica, anemia, disidratazione e segni di malnutrizione o malassorbimento [LE V, GR C]

Inizialmente va richiesto il dosaggio della proteina C-reattiva (PCR) nel siero [LE II, GR B] o, in alternativa, quello della velocità di eritrosedimentazione (VES), oltre ad un emocromo completo [LE V, GR C].

Possono essere dosati altri marcatori biochimici di infiammazione intestinale, particolarmente la calprotectina fecale [LE II, GR B].

E' raccomandata un'indagine microbiologica completa per escludere una diarrea infettiva, inclusa quella per il Clostridium difficile [LE II, GR B], eventualmente integrata da altri test fecali in caso di viaggio in aree endemiche [LE V, GR C].

I livelli sierici di PCR sono utili per stimare il rischio di ricaduta clinica [LE II, GR B]. Livelli elevati di PCR sono indicativi di malattia attiva [LE II, GR B] o di una complicanza ad etiologia batterica [LE III, GR C]. I livelli sierici di CRP possono essere utilizzati per monitorizzare il trattamento e per il follow-up [LE II, GR B]

L'anemia e la trombocitosi rappresentano il riscontro più frequente nell'emocromo dei pazienti con MC. La PCR e la VES sono indicatori aspecifici di flogosi. La PCR si correla ampiamente con l'attività della MC misurata mediante altri indici grazie alla sua emivita di 19 ore¹⁶, mentre la VES è meno accurata, risentendo maggiormente delle variazioni delle

proteine plasmatiche e del colume delle cellule circolanti. Ciononostante, le variazioni della VES si correlano meglio con la MC a localizzazione colica che con quella a localizzazione ileale¹⁷. Il dosaggio dei marcatori fecali di infiammazione si correla molto bene con le malattie infiammatorie croniche intestinali, particolarmente quello della calprotectina fecale, che presenta un valore predittivo positivo pari all'85-90% nella diagnosi differenziale con la sindrome da colon irritabile, e della lattoferrina fecale^{18, 19}. Tutti questi marcatori di flogosi vengono comunque utilizzati clinicamente più per il follow-up che per la diagnosi di MC. Recentemente, il dosaggio ad alta sensibilità della PCR sierica ha mostrato una correlazione ancora più marcata rispetto alla PCR standard con l'attività di malattia, ma questi risultati devono essere riprodotti prima di poterne raccomandare l'uso nella pratica clinica²⁰. Esiste una crescente evidenza che la guarigione della mucosa rappresenti un valido marcatore surrogato del controllo di malattia, ma la diagnosi endoscopica di guarigione è purtroppo invasiva e non sempre possibile. La concentrazione fecale della calprotectina e della lattoferrina riflette la migrazione di granulociti neutrofili all'interno del lume attraverso la parete intestinale malata. Entrambe sono proteine stabili resistenti alla degradazione, misurabili facilmente nelle feci attraverso l'immunoassorbimento. Nella MC, dei livelli fecali elevati di calprotectina e lattoferrina presentano un valore predittivo positivo > 90% per malattia attiva rilevabile endoscopicamente, e, nonostante un tasso di falsi negativi del 30-40%, rimangono comunque un marcatore surrogato più accurato rispetto alla CRP sierica e al CDAI²¹.

Nel sospetto clinico di MC, la colonileoscopia con biopsie multiple è la procedura di prima linea per stabilire la diagnosi [LE I, GR A]. A prescindere dal riscontro endoscopico, sono necessarie altre indagini per esaminare l'eventuale presenza e l'estensione della MC in altre localizzazioni del tratto gastroenterico [LE V, GR C]

La colonscopia con biopsie multiple è una procedura di prima linea ben consolidata per stabilire la diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale²². Una estensione dell'esame endoscopico all'ileo è possibile in circa l'85% dei casi e aumenta le potenzialità diagnostiche dell'esame per la MC²³. La ileoscopia ha un'accuratezza diagnostica per la MC dell'ileo terminale maggiore rispetto a quella delle tecniche radiologiche, TC e RM incluse^{24, 25}, soprattutto in caso di forme lievi. Si rimanda al capitolo sulla diagnosi radiologica di queste linee guida per lo studio dell'estensione di malattia.

4.3 Definizioni

Nel 2004, la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), forum di specialisti nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino attivo sin dal 2000 e coinvolgente 32 paesi Europei, ha tenuto un consensus meeting, successivamente rivisitato da una task force ad hoc nel mese di ottobre 2008. Questo importante sforzo scientifico e organizzativo ha prodotto delle linee guida pubblicate nel corso dello scorso anno, diffuse e seguite in tutta

Europa²⁶⁻²⁸, nelle quali alcuni termini di uso comune nella diagnosi e nella terapia della MC sono stati precisamente, a volte arbitrariamente, definiti.

La attività clinica della MC è stata definita come lieve, moderata o severa (Tab. 2) sulla base del Crohn's Disease Activity Index (CDAI)²⁹⁻³¹.

Tab. 2

Grado di MC	Lieve	Moderata	Severa
CDAI (29-31)	150-220	220-450	>450
Esempio clinico	Paziente ambulatoriale, capacità alimentare conservata, calo ponderale < 10%	Vomito intermittente, calo ponderale > 10%, trattamento per forma lieve inefficace o massa addominale palpabile, non occlusione conclamata, CRP al di sopra dei valori normali	Cachessia (BMI < 18 Kg/m ²) o evidenza di occlusione o di ascesso; sintomi persistenti a trattamento aggressivo, CRP aumentata

La remissione della MC viene definita come CDAI < 150³², e gli studi che valutino tale parametro devono avere un periodo di osservazione clinica di almeno 12 mesi³³. La risposta alla terapia nella MC viene considerata come una diminuzione di CDAI \geq 100. La ricaduta (o relapse) viene espressa come la insorgenza di nuovi sintomi in un paziente in remissione, preferibilmente confortata da riscontri endoscopici o di laboratorio e confermata da un CDAI > 150 o un aumento \geq 70 nei trials clinici. Per ricaduta precoce si intende arbitrariamente una ricaduta entro tre mesi dalla remissione. In base alla sua frequenza, la ricaduta si definisce infrequente (fino ad un episodio/anno), frequente (2 o più episodi/anno) o continua (sintomi persistenti di MC attiva senza remissione). In base alla risposta alla terapia steroidea, inoltre, la MC si definisce steroideo-refrattaria (malattia attiva nonostante prednisolone fino a 0,75 mg/kg/die per un periodo di 4 settimane) o steroideo-dipendente (impossibilità di ridurre il dosaggio di prednisolone a <10 mg/Kg/die o di Budesonide <3 mg/Kg/die entro tre mesi dall'inizio della terapia steroidea senza ricaduta; ricaduta entro tre mesi dal termine della terapia steroidea). Il termine recidiva va riservato al riscontro di nuove lesioni dopo terapia chirurgica. Per recidiva morfologica si intende pertanto la comparsa di nuove lesioni dopo la resezione chirurgica macroscopicamente completa di quelle pre-esistenti, generalmente a livello ileale terminale o anastomotico, riscontrata endoscopicamente, radiologicamente o chirurgicamente. La recidiva endoscopica viene valutata e graduata in base ai criteri di Rutgeerts et al.³⁴, mentre la semplice iperemia o edema della mucosa non sono considerati segni di recidiva.

Inoltre, la MC può essere definita come localizzata (meno di 30 cm di estensione, tipicamente ileocecale, ma anche del tenue prossimale o del colon) o come estensiva (>100 cm di estensione a prescindere dalla localizzazione), lasciando un'area grigia per le estensioni di malattia tra i 30 e i 100 cm.

4.4 Classificazione

Si sollecita l'uso della classificazione di Montréal nella MC. Non esiste al momento evidenza clinica per implementare l'uso clinico routinario dei test genetici o dei marcatori sierologici per la classificazione della MC. Il decorso della MC può essere predetto alla diagnosi in base a fattori clinici (giovane età, localizzazione ileocolica e presenza di malattia perianale) che vanno tenuti in conto nel determinare la strategia terapeutica iniziale [LE II, GR C]

Lo scopo di un accurato inquadramento clinico è quello di influenzare correttamente il trattamento più appropriato. Nel passato sono state utilizzate differenti classificazioni della MC: in base al fenotipo clinico (Classificazioni di Roma o Vienna, modificate a Montréal, Tab. 3), in base alla attività clinica e in base alla risposta alla terapia (steroido-resistenza o steroido-dipendenza).

Tab. 3

	Vienna 1998 (35)	Montréal 2003 (36, 37)
Età alla diagnosi	A1 < 40 anni A2 > 40 anni	A1 < 16 anni A2 16-40 anni A3 > 40 anni
Localizzazione	L1 Ileo terminale L2 Colon L3 Ileo-colon L4 Tratto superiore	L1 Ileo terminale L2 Colon L3 Ileo-colon L4 Tratto superiore
Comportamento clinico	B1 Non stenosante – Non penetrante B2 Stenosante B3 Penetrante	B1 Non stenosante – Non penetrante B2 Stenosante B3 Penetrante P Perianale

La superiorità della classificazione di Montréal è stata dimostrata in una popolazione orientale³⁸, particolarmente riguardo alla diagnosi precoce di cambiamento del fenotipo clinico con eventuale ricorso alla chirurgia.

Con l'avvento della terapia medica di seconda linea con immunosoppressori e farmaci biologici, i cui effetti collaterali non sono propriamente trascurabili, è nata l'esigenza di identificare quanto più precocemente possibile i pazienti con MC ad evoluzione rapida e severa, con il fine di iniziare precocemente il trattamento medico "intensivo". I fattori prognostici più frequentemente indagati per definire un'evoluzione infausta nel primo anno di malattia sono: sintomi disabilitanti prolungati con qualità di vita scadente, riacutizzazioni ripetute con o senza ospedalizzazione, insorgenza di lesioni penetranti o stenosanti irreversibili, necessità ripetuta di trattamento con steroidi, necessità di intervento chirurgico. Diversi studi di coorte hanno identificato i seguenti fattori indipendenti di malattia disabilitante entro i primi 5 anni dalla diagnosi: presenza di lesioni perianali e/o localizzazione ileale e colica e/o giovane età alla diagnosi. Quando due o più di questi fattori sono presenti insieme il paziente è candidato ad un trattamento precoce con immunosoppressori e/o biologici³⁹⁻⁴¹.

Bibliografia

1. Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504–17.
2. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82.
3. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518–32.
4. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1461–3.
5. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:353–9.
6. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627–35.
7. Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875–80.
8. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980;21:525-7.
9. World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Inflammatory bowel disease: a global perspective. June 2009. disponibile alla URL <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-disease.html>
10. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease—'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978;31:567–77.

11. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:955–62.
12. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:40–6.
13. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:21–5.
14. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:1588–94.
15. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Lichtenberger C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1371–80.
16. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661–5.
17. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:643–6.
18. D'Inca R, Dal PE, Di LV, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:429–37.
19. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lysterly D, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1309–14.
20. Jones J, Loftus Jr EV, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1218–24.
21. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40–6.
22. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1984;30:167–72.
23. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947–53.
24. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: metaanalysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247:64–79.

25. Marshall JK, Cawdron R, Zealley I, Riddell RH, Somers S, Irvine EJ. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1321–9.
26. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:7-27.
27. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:28-62.
28. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:63-101.
29. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;315:514.
30. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439–44.
31. Best WR, Bectel JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979;77:843–6.
32. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512–30.
33. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i1–i15.
34. Rutgeers P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
35. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8–15.
36. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5–36.
37. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.
38. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000;231:38–45.
39. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650–6.

40. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948–54.
41. Seksik P, Loftus Jr EV, Beaugerie L, et al. Validation of predictors of 5-year disabling CD in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota, 1983-1996. *Gastroenterology* 2007;132:A17.

5. Tecniche d'imaging prechirurgiche nella malattia di Crohn

Paola Cerro, Emanuele Casciani, Gabriele Masselli, Gianfranco Gualdi

5.1 Introduzione

Uno studio radiologico pre-chirurgico nei pazienti affetti da Malattia di Crohn (MC) dovrebbe seguire le stesse strategie utilizzate per stabilire la diagnosi, la sede e l'estensione della MC, con particolare riguardo alle tecniche radiologiche che permettono di valutare l'entità delle stenosi, l'attività della malattia a livello dell'ansa stenotica e l'individuazione delle complicanze extraparietali, come le fistole, i flemmoni e gli ascessi, che possono avere una implicazione chirurgica.

5.2 Procedure raccomandate per stabilire la diagnosi di MC

La prima procedura da eseguire per stabilire la diagnosi di MC si è l'ileocolonscopia con biopsie dell'ileo terminale e/o del colon [LE I, GR A]

Indipendentemente dai reperti rilevati alla ileocolonscopia, si raccomanda di studiare la sede e l'estensione di ogni localizzazione di MC nel tratto gastrointestinale alto o a livello del piccolo intestino [Opinione degli esperti].

A tal fine

l'enterografia/enteroclisi TC o RM rappresentano le metodiche d'imaging con la più alta accuratezza nella individuazione del coinvolgimento intestinale della MC, incluse le complicanze extramurali [LE I, GR B]

Nella scelta delle metodiche d'imaging da utilizzare bisogna considerare l'esposizione alle radiazioni ionizzanti della TC e degli studi baritati. Visto la minore sensibilità degli studi con bario, è bene preferire altre metodiche se disponibili. Anche l'ecografia permette di valutare una eventuale infiammazione intestinale.

La videocapsula per lo studio del tenue dovrebbe essere riservata a quei pazienti con elevato sospetto clinico di MC con ileocolonscopia ed altre tecniche d'imaging negative [LE II, GR B]

La diagnosi di MC si basa su una combinazione di elementi clinici, di laboratorio, istologici e di reperti radiologici¹. La colonscopia con multipli prelievi bioptici è la tecnica d'elezione per la diagnosi di colite². L'ileoscopia con biopsie può essere ottenuta in almeno l'85% delle colonscopie ed aumenta la diagnosi di MC nei pazienti che presentano i sintomi delle IBD²⁻⁵. L'ileoscopia è superiore alle metodiche d'imaging, comprese la TC e la RM, nella diagnosi di MC a livello dell'ileo terminale, specie in caso di lesioni in fase iniziale^{6,7}. I reperti tipici e la distribuzione delle localizzazioni rilevabili con le tecniche d'imaging (ecografia, TC ed RM) forniscono comunque informazioni che possono supportare la diagnosi di MC con buona sensibilità e specificità⁸. Le tecniche d'imaging vengono utilizzate anche per differenziare la MC da altre condizioni che possono causare infiammazione del colon, come la rettocolite ulcerosa. Negli ultimi 10 anni, vi è stato un costante sviluppo di nuove strategie terapeutiche il cui successo si basa anche sulla accurata diagnosi e sulla estensione della malattia. Con le nuove metodiche di imaging è possibile individuare oltre alla sede della malattia, il sottotipo e la severità; in particolare è possibile porre la diagnosi differenziale tra malattia in fase attiva a livello di una stenosi ileale (che può rispondere alla terapia medica) e malattia fibrotica che non risponde alla terapia medica e deve essere trattata con terapia chirurgica. La videocapsula (SBCE) è una nuova metodica che permette una diretta visualizzazione delle lesioni del piccolo intestino nei pazienti affetti da IBD che possono sfuggire all'endoscopia tradizionale o agli esami radiologici. L'accuratezza della SBCE nella diagnosi delle lesioni da MC a livello del piccolo intestino è superiore a quella di altre metodiche (studio radiologico del digerente, enteroclisi TC o RM), ma la SBCE può sottostimare modificazioni infiammatorie extraparietali anche severe⁹⁻¹⁴. Controindicazioni all'utilizzo della SBCE sono la presenza di stenosi, fistole, pacemaker o altri impianti elettromedicali e disordini della deglutizione¹⁵. La SBCE ha un elevato valore predittivo negativo, consentendo di escludere con certezza quasi assoluta una MC a livello del piccolo intestino in caso di un esame negativo. Purtroppo la metodica ha una bassa specificità dal momento che più del 10% di soggetti sani ha delle erosioni od alterazioni della mucosa di carattere aspecifico a livello del piccolo intestino, per cui la loro individuazione non è sufficiente, da sola, a stabilire

diagnosi di MC.

5.2.1 Diretta dell'addome.

Nei pazienti affetti da IBD, la diretta dell'addome può rilevare anomalie, quali ispessimento delle pareti, distensione delle anse ed anomala distribuzione delle feci, ma i falsi positivi variano tra il 16% ed il 20% ed il basso valore predittivo positivo (62%) di un radiogramma normale, rendono la metodica non utilizzabile come test di screening nella fase iniziale della malattia. Una diretta negativa non esclude l'utilizzo di altre metodiche d'imaging ed una diretta positiva necessita comunque di accertamenti diagnostici più approfonditi per caratterizzare il tipo di IBD, la sede, la distribuzione delle lesioni e la severità. Per queste ragioni, la diretta dell'addome non è essenziale quando la malattia all'esordio è tipica e non severa.

Studi con bario del tratto gastrointestinale. Gli studi con bario del tratto gastrointestinale (l'enteroclisi ed il tenue seriato) sono stati per anni le prime metodiche radiologiche nella diagnosi di MC, grazie alla elevata sensibilità nella diagnosi di MC del piccolo intestino con elevato valore predittivo positivo e negativo^{16,17}, ma le nuove tecniche d'imaging, grazie alla elevata sensibilità, alla superiorità nella valutazione parietale ed extraparietale, alla panoramicità ed alla possibilità di riconoscere la natura di una stenosi hanno sostituito gli studi con il bario nella valutazione iniziale. Esiste una buona correlazione tra esami baritati e enterografia/enteroclisi TC ed RM, ma questi ultimi consentono una valutazione della attività della malattia ed una accurata valutazione delle complicanze extraparietali¹⁸.

5.2.2 Ecografia.

Numerosi studi hanno valutato l'abilità dell'ecografia (US) nel dimostrare la presenza di MC⁸. I reperti US rilevabili in caso di MC includono l'ispessimento delle pareti intestinali (≥ 4 -5mm), l'aspetto "target" nelle sezioni assiali ed una ridotta od assente peristalsi nelle anse interessate. Gli US consentono inoltre di fornire indicazioni sulla attività di malattia, in particolare a livello dell'ileo distale senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, dato particolarmente importante nei pazienti giovani¹⁹. L'uso del mezzo di contrasto ²⁰ ed il doppler^{21,22} aumentano la sensibilità e la specificità della metodica nella individuazione della attività della malattia. Secondo alcuni autori²³, un importante ausilio è la somministrazione di mezzo di contrasto non assorbibile iso-osmolare (PEG) per os che migliora notevolmente la distensione delle anse, migliorando l'accuratezza della metodica. Purtroppo la difficoltà nella visualizzazione di tutte le anse intestinali e l'elevata variabilità

interosservatore rappresentano dei significativi svantaggi della metodica. Tuttavia in situazioni in cui è auspicabile una valutazione preliminare come nelle fasi iniziali o in urgenza, gli US rappresentano uno strumento prezioso, ampiamente disponibile e poco costoso per valutare la sede e l'estensione delle malattie infiammatorie e di eventuali complicanze extraparietali, anche se con accuratezza diagnostica inferiore alla TC ed alla RM.

5.2.3 TC multislice ed RM.

La MC può interessare l'ileo nelle sedi in cui l'endoscopio non può arrivare o coinvolgere l'ileo prossimale (10% dei pazienti). Inoltre al momento della diagnosi il 15,5% dei pazienti presenta lesioni extraparietali come le fistole, i flemmoni o gli ascessi²⁴. L'endoscopia e le metodiche d'imaging sono complementari nella definizione della sede e dell'estensione della MC, essendo entrambe importanti per la programmazione terapeutica¹⁹. La TC e la RM sono le attuali metodiche standard per la valutazione del piccolo intestino e sono in grado di stabilire l'estensione e l'attività della malattia sulla base dell'ispessimento della parete, dell'incremento della densità parietale dopo mezzo di contrasto e dell'aumento dei vasa recta adiacenti all'ansa interessata ("comb sign"). Il grado di ispessimento parietale insieme alla modalità di incremento parietale (aspetto omogeneo versus stratificato) ed alla presenza di edema della sottomucosa ed ulcerazioni parietali sono i segni che permettono di definire il grado di severità e di attività della malattia^{25,26}. La TC e la RM hanno la stessa accuratezza diagnostica nella individuazione delle lesioni infiammatorie del piccolo intestino ^{8,27-29} ed hanno la stessa elevata accuratezza identificazione delle complicanze extraparietali.

Rispetto alla RM, la TC è più disponibile sul territorio, l'esecuzione dell'esame richiede meno tempo e l'interpretazione delle immagini è più facile nei pazienti non collaboranti per minori artefatti da movimento, da peristalsi e da apnea. Gli esami di fluoroscopia e la TC erogano una discreta dose di radiazioni^{29,30}. Considerando la giovane età dei pazienti affetti da IBD e la necessità di ripetere numerosi controlli nel tempo, l'esposizione a radiazioni ionizzanti erogata da esami TC ripetuti può aumentare nel tempo il rischio di cancro²⁹. Vi sono due studi che dimostrano comunque la possibilità di ridurre la dose di esposizione, preservando la qualità degli esami con apparecchi di TC multislice^{30,31}. Comunque la RM dovrebbe essere favorita alla TC, quando possibile, specialmente nei pazienti giovani. La RM permette inoltre di effettuare la diagnosi differenziale tra stenosi da malattia attiva e stenosi fibrotica, grazie all'analisi del segnale nelle sequenze T2-

pesate ed alla modalità di incremento dopo mezzo di contrasto (aspetto stratificato versus omogeneo).

Sia la TC che la RM necessitano di una adeguata distensione della anse intestinali che si ottiene somministrando mezzo di contrasto che può avvenire per os (enterografia) o attraverso un sondino naso-digiunale (enteroclisi)³². Con l'enteroclisi si ottiene una migliore distensione delle anse intestinali, ma il posizionamento del sondino comporta l'esposizione a radiazioni ionizzanti e discomfort per il paziente. Vi è un solo studio che ha paragonato le due tecniche in RM ed afferma che con la enteroclisi si ottiene una distensione migliore rispetto alla enterografia, ma l'accuratezza diagnostica delle due tecniche è risultata sovrapponibile³². Allo stesso modo si ottiene una migliore distensione delle anse con l'enteroclisi TC rispetto alla enterografia TC, senza comunque un significativo vantaggio nella accuratezza diagnostica²⁶.

L'attendibilità diagnostica della TC e della RM per le localizzazioni da MC a livello del colon è in crescita ed è strettamente in rapporto con la tecnica utilizzata. La RM presenta una elevata sensibilità e specificità per l'individuazioni di lesioni a livello del colon se si utilizza la somministrazione di contrasto per ev ed il lume colico viene disteso con mezzo di contrasto somministrato per via retrograda³⁴⁻³⁶. Due studi hanno dimostrato una bassa sensibilità della TC nella caratterizzazione delle lesioni infiammatorie a livello del colon^{37,38}. Un solo studio ha rilevato una elevata sensibilità e specificità dell'ecografia con mezzo di contrasto per via retrograda per lo studio delle localizzazioni di MC a livello del colon³⁹.

5.3 Procedure raccomandate per l'individuazione delle complicanze extraluminali:

La TC e la RM sono le metodiche d'imaging raccomandate per l'individuazione delle complicanze extraparietali della MC [LE I, GR A]

Si può utilizzare l'ecografia ma possiede un'accuratezza diagnostica inferiore [LE II, GR B]

5.3.1 Diretta dell'addome.

Nei pazienti che si presentano con i sintomi dell'addome acuto, la diretta dell'addome è utile in quanto consente in tempi brevi di individuare l'oclusione intestinale, la perforazione, un megacolon tossico, fornendo indicazioni sul trattamento da eseguire.

La diretta dell'addome non può comunque definire la causa dell'occlusione, rendendo spesso necessaria l'esecuzione di una TC o di una RM. Se si sospetta una perforazione la diretta dell'addome è utile per valutare la presenza di aria libera.

Studi con bario del tratto gastrointestinale. Gli studi con bario sono utili per valutare le complicanze, quali le stenosi e le fistole. Nei pazienti con addome acuto, gli studi con bario non sono indicati per il rischio di perforazione. Per la valutazione del colon nei pazienti con riacutizzazione di malattia, la colonscopia ha soppiantato il clisma opaco. Nei pazienti con un basso rischio di perforazione, un clisma opaco eseguito con cura può ancora fornire informazioni preziose soprattutto se si sospettano fistole o stenosi. Nei pazienti che si presentano con dolore, una massa palpabile o febbre, in cui si sospetta un ascesso, gli studi con bario hanno un ruolo marginale. Gli studi con bario possono dimostrare un tragitto fistoloso che comunica con un ascesso, ma sono necessari ulteriori accertamenti per guidare l'eventuale drenaggio percutaneo ed inoltre uno studio negativo non preclude l'utilizzo di altre tecniche d'imaging.

5.3.2 Ecografia.

L'ecografia (US) è una metodica operatore-dipendente, ma facilmente disponibile che consente comunque di rilevare complicanze extraparietali da MC, anche se l'accuratezza diagnostica è inferiore rispetto alla TC dal momento che gli US sono gravati da diversi falsi positivi⁴⁰. Gli US hanno un ruolo limitato nella gestione delle complicanze della MC, tranne nei pazienti pediatrici e nei pazienti con fistole perianali. Il rischio associato alle radiazioni ionizzanti rende comunque la metodica utilizzabile nei pazienti pediatrici che devono eseguire numerosi controlli. Il Doppler può valutare l'attività della malattia a livello della stenosi^{41,42}, come peraltro l'utilizzo del mezzo di contrasto³⁷. L'ecografia è stata utilizzata anche per individuare dilatazioni prestenotiche in caso di stenosi serrate del piccolo intestino che sono candidate alla chirurgia⁴³.

5.3.3 TC multislice ed RM.

Sia la TC che la RM possiedono una elevata accuratezza diagnostica per la individuazione dei flemmoni, degli ascessi e delle fistole nella MC^{26, 44-50}.

Gli esami con bario possiedono una sensibilità notevolmente inferiore alla TC ed alla RM per l'individuazione di fistole tra le anse intestinali ed altri organi, mentre le tre metodiche possiedono la stessa sensibilità nella identificazione delle fistole entero-enteriche⁵¹. L'utilizzo della TC con un mezzo di contrasto positivo somministrato per os (gastrografin)

può essere superiore alla RM per distinguere un ascesso da anse distese e conglomerate coinvolte da un processo flogistico. I pazienti occlusi o sub-occlusi dovrebbero essere sottoposti a TC o RM; l'esame può essere eseguito anche senza la somministrazione di mezzo di contrasto per os dal momento che, in questi casi, le anse sono già distese e ripiene di fluido in virtù dello stato occlusivo.

Entrambe le metodiche sono superiori agli studi con bario per l'individuazione delle stenosi^{44, 50,51}. Il confronto diretto tra TC ed RM nella identificazioni di una varietà di lesioni a livello del piccolo intestino ha dimostrato elevata sensibilità e specificità per entrambe le metodiche⁴. L'enteroclisi rispetto all'enterografia sia in TC che in RM porta a risultati sovrapponibili per quanto riguarda l'individuazione delle stenosi anche se si ottiene una distensione migliore quando si utilizza l'enteroclisi^{26, 32} e con questa tecnica è possibile rilevare stenosi di basso grado.

La diagnosi differenziale tra una stenosi infiammatoria rispetto ad una stenosi fibrotica è cruciale per la scelta della terapia, ed il valore diagnostico delle attuali tecniche d'imaging per effettuare questa distinzione non è stato ancora sufficientemente sviscerato, anche se vi sono studi molto promettenti, specie per la RM (52). La TC e la RM possono dimostrare l'attività della MC a livello della stenosi sulla base della presenza di edema parietale, delle ulcerazioni della mucosa e del tipo di incremento contrastografico della parete^{42,53}.

Per l'individuazione di una stenosi a livello del colon o a livello dell'ileo terminale, la prima tecnica da utilizzare è l'ileocolonscopia in quanto consente anche una definizione istologica. Quando la stenosi è invalicabile con il colonscopio, la RM o la colografia TC possono essere utilizzate per valutare eventuali localizzazioni di MC nel colon non esplorato.

5.4 Diagnosi di fistole perianali

La RM della pelvi dovrebbe essere la metodica d'imaging iniziale dal momento che è accurata, non invasiva, sebbene non sia necessaria nelle fistole semplici [LE II, GR B].

L'ecografia endoanale richiede esperienza, ma può avere una accuratezza equivalente a quella della RM della pelvi nel completare l'esame obiettivo in sedazione se è stata esclusa una stenosi del retto [LE II, GR B]. La fistulografia non è raccomandata [LE III, GR C]

L'approccio diagnostico è un aspetto cruciale nella gestione delle fistole perianali da MC, dal momento che l'imaging influenza la strategia terapeutica. Varie tecniche sono state descritte per lo studio delle fistole tra cui l'esame obiettivo in sedazione, la fistolografia, l'ecografia endoanale e la RM.

L'esame obiettivo in sedazione è la metodica più sensibile con un'accuratezza del 90%^{54,55}, con il vantaggio di eseguire procedure chirurgiche terapeutiche, ma è fondamentale ottenere il consenso informato prima dell'intervento nel caso in cui vi siano reperti inaspettati. In caso di dolore perianale la causa è quasi sempre un ascesso. Se si sospetta o è presente un ascesso, un' esplorazione in sedazione con associato drenaggio è la procedura di scelta per prevenire le conseguenze di una sepsi non drenata. Se è possibile eseguire una RM in tempi brevi, questa dovrebbe essere eseguita prima dell'esplorazione in sedazione. La RM ha un'accuratezza del 76-100% rispetto all'esplorazione in sedazione nella individuazione delle fistole perianali e fornisce informazioni aggiuntive⁵⁶⁻⁵⁸ alla visita. L'ecografia endoanale ha un'accuratezza del 56-100%, ed è particolarmente elevata in mani esperte (59-61). Ognuna delle tecniche sopra citate per lo studio delle fistole può essere associata con la colonscopia per valutare la presenza di flogosi del retto-sigma. Alcune esperienze suggeriscono che il trattamento della fistola fallisce senza il consensuale trattamento dell'attività della MC sottostante^{62,63}.

Bibliografia

1. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohn's and Colitis* 2010; 4:7-27
2. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, et al. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1984;30:167-72
3. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93: 201-6
4. Cherian S, Singh P. Is routine ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2324-9
5. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease. exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947-53

6. Horsthuis K, Stokkers PC, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdom Imaging* 2008;33:407–16
7. Marshall JK, Cawdron R, Zealley I, Riddell RH, Somers S, Irvine EJ. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal. Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1321–9
8. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247:64–79
9. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005;54:1721–7
10. Voderholzer WA, Beinhoelzl J, Rogalla P, et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005;54:369–73
11. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123:999–1005
12. Golder SK, Schreyer AG, Endlicher E, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:97–104
13. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:954–64.
14. Casciani E, Masselli G, Di Nardo G, MR enterography versus capsule endoscopy in paediatric patients with suspected Crohn's disease. *Eur Radiol.* 2010 Oct 5
15. Hommes DW, van Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1561–73
16. Cirillo LC, Camera L, Della Noce M et al. Accuracy of enteroclysis in Crohn's disease of the small bowel: a retrospective study. *Eur Radiol* 2000; 10:1894-98
17. Nolan DJ, Gourthoyiannis NC. Crohn's disease of the small intestine: a review of the radiological appearances in 100 consecutive patients examined by a barium infusion technique. *Clin Radiol* 1980; 31: 597-603
18. Lee SS, Kim AH, Yang SH et al. Crohn Disease of the Small Bowel: Comparison of CT Enterography, MR Enterography, and Small-Bowel Follow-Through as Diagnostic Techniques *Radiology.* 2009; 251: 751-761
19. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005;236:95–101
20. Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, et al. Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1256–65

21. Martinez MJ, Ripollés T, Paredes JM, et al. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging* 2009;34:141–8
22. Rapaccini GL, Pompili M, Orefice R, et al. Contrast-enhanced power doppler of the intestinal wall in the evaluation of patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:188–94
23. Pallotta N, Tomei E, Viscido A, et al. Small intestine contrast ultrasonography: an alternative to radiology in the assessment of small bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:146-53
24. Mylonaki M, Langmead L, Pantès A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:775–8
25. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:1325–32
26. Wold PB, Fletcher JG, Johnson MCMC, Sandborn WJ. Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy—feasibility study. *Radiology* 2003;229:275–81
27. Schmidt S, Lepori D, Meuwly JY, et al. Prospective comparison of MR enteroclysis with multidetector spiral-CT enteroclysis: interobserver agreement and sensitivity by means of "sign-by-sign" correlation. *Eur Radiol* 2003;13:1303–11
28. Siddiki H, Fidler JL, Fletcher JG et al. Prospective Comparison of State-of-the-Art MR Enterography and CT Enterography in Small-Bowel Crohn's Disease. *AJR* 2009; 193:113–121
29. Desmond AN; O'Regan K, Curran C et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut* 2008;57:1524–1529
30. Kambadakone AR, Prakash P, Hahn PF, Sahani DV. Low-dose CT examinations in Crohn's disease: impact on image quality, diagnostic performance and radiation dose. *AJR* 2010; 195:78–88
31. Allen BC, Baker ME, Einstein DM. Effect of altering automatic exposure control settings and quality reference mAs on radiation dose, image quality and diagnostic efficacy in MDCT enterography of active inflammatory Crohn's disease. *AJR* 2010; 195:89–100
32. Negaard A, Paulsen V, Sandvik L, et al. A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis. *Eur Radiol* 2007;17:2294–301
33. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357: 2277–84
34. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in Crohn disease. *Gut* 2009; 58:1113-20

35. Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut* 2005;54: 257–63
36. Dinter DJ, Chakraborty A, Brade J, et al. Endoscopy and magnetic resonance imaging in patients with Crohn's disease: a retrospective single-centre comparative study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:207–16
37. Ota Y, Matsui T, Ono H, et al. Value of virtual computed tomographic colonography for Crohn's colitis: comparison with endoscopy and barium enema. *Abdom Imaging* 2003;28:778–83
38. Tarjan Z, Zagoni T, Györke T, et al. Spiral CT colonography in inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000;35:193–8
39. Bru C, Sans M, Defelitto MM, et al. Hydrocolonic sonography for evaluating inflammatory bowel disease. *AJR* 2001;177:99–105
40. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intraabdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1545–55
41. Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, et al. Doppler US in patients with Crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology* 2000;217:787–91.
42. Esteban JM, Aleixandre A, Hurtado MJ, et al. Contrast-enhanced power Doppler ultrasound in the diagnosis and follow-up of inflammatory abdominal masses in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15: 253–9
43. Chiorean MV, Sandrasegaran K, Saxena R, et al. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2541–50
44. Gourtsoyiannis NC, Grammatikakis J, Papamastorakis G, Koutroumabakis et al. Imaging of small intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis. *Eur Radiol* 2006;16:1915–25
45. Masselli G, Casciani E, Poletini E, et al. Assessment of Crohn's disease in the small bowel: Prospective comparison of magnetic resonance enteroclysis with conventional enteroclysis. *Eur Radiol* 2006;16:2817–27
46. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, et al. Crohn disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT enterography—correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology* 2006; 238:505–516
47. Huprich JE, Rosen MP, Fidler JL, et al. ACR Appropriateness criteria on Crohn's disease. *J Am Coll Radiol* 2010; 7:94–102
48. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, et al. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *RadioGraphics* 2006; 26:641–657; discussion, 657–662
49. Sailer J, Peloschek P, Schober E, et al. Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *AJR* 2005;185:1575–81

50. Seiderer J, Herrmann K, Diepolder H, et al. Double-balloon enteroscopy versus magnetic resonance enteroclysis in diagnosing suspected small-bowel Crohn's disease: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1376–85
51. Hara AK, Leighton JA, Heigh RI, et al. Crohn disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. *Radiology* 2006;238:128–34
52. Messaris E, Chandolias N, Grand D, Pricolo V. Role of Magnetic Resonance Enterography in the Management of Crohn Disease *Arch Surg.* 2010;145(5): 471-475
53. Parente F, Maconi G, Bollani S, et al. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut* 2002;50:490–5
54. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875–80
55. Haggett PJ, Moore NR, Shearman JD et al. Pelvic and perineal complications of Crohn's disease: assessment using magnetic resonance imaging. *Gut* 1995;36:407–10
56. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1130–4
57. Skalej M, Makowiec F, Weinlich M, et al. Magnetic resonance imaging in perianal Crohn's disease. *Dtsch Med Wochenschr* 1993;118:1791–6
58. Koelbel G, Schmiedl U, Majer MC, et al. Diagnosis of fistulae and sinus tracts in patients with Crohn disease: value of MR imaging. *AJR* 1989;152:999–1003
59. van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SGM. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002;45:39–46
60. Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Poen AC, et al. Assessment and classification of fistula-in-ano in patients with Crohn's disease by hydrogen peroxide enhanced transanal ultrasound. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:292–7
61. Orsoni P, Barthet M, Portie F, et al. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999;86:360–4
62. Buchanan GN, et al. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in Ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology* 2004;233:674–81
63. Halligan S, Stoker J. Imaging of fistula in Ano. *Radiology* 2006;239: 18–32

6. RUOLO DELL'ENDOSCOPIA NELLA MALATTIA DI CROHN

Roberto Di Mitri, Vincenzo Fazio

L'endoscopia digestiva, tradizionale o con mono o doppio pallone, l'endoscopia con videocapsula e l'ecoendoscopia svolgono un ruolo di primo piano nel management della Malattia di Crohn (MC) sia nella fase diagnostica iniziale (valutazione diagnostica, attività di malattia ed estensione), nel follow-up (risposta alla terapia biologica/mucosal healing, valutazione della recidiva post-chirurgica e sorveglianza anti-neoplastica) sia nella diagnostica e nel trattamento delle sue complicanze.

Lo statement 2F delle linee guida dell'ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) recita come segue:

ECCO statement 2F

Nel sospetto di MC, l'ileoscopia con biopsie del tratto terminale dell'ileo così come di ciascun segmento del colon con la ricerca delle prove microscopiche di MC sono le procedure di prima linea per stabilire la diagnosi [I LE, GR A]. Indipendentemente dalle conclusioni cui giunge l'ileoscopia, si raccomandano ulteriori indagini al fine di identificare la localizzazione e l'estensione della MC in qualunque zona del tratto digestivo superiore e del piccolo intestino [LE V, GR C].

La MC ha un'incidenza variabile nei vari segmenti dell'apparato digerente come si può evidenziare dalla tabella seguente che mostra la distribuzione percentuale delle lesione endoscopiche

MC	%
Ileo-colica	40%
Solo ileo	30%
Solo colon	20%
Duodeno	5%

MC	%
Retto	5%

Dunque nella fase diagnostica iniziale, la valutazione endoscopica del tratto digestivo superiore ha come obiettivo il riconoscimento di quelle forme di malattia con interessamento del tratto digestivo alto, quali le situazioni con localizzazioni duodeno-digionali alte, il cui riconoscimento è di fondamentale importanza per l'interpretazione della sintomatologia e per l'orientamento della terapia medica o chirurgica¹.

La pancoloscopia con ileoscopia retrograda con prelievi biotici costituisce l'indagine strumentale principale, insieme con la valutazione radiologica del tenue, per il riconoscimento della MC². In particolare l'ileoscopia retrograda eseguita pressochè routinariamente o comunque in almeno l'85% delle colonscopie diagnostiche aumenta la sensibilità diagnostica dell'indagine endoscopica per la diagnosi di MC nei pazienti che esprimono una sintomatologia sospetta per IBD²⁻⁵. L'esame endoscopico consente il riconoscimento delle lesioni endoscopiche di maggior riscontro patognomoniche per MC ovvero l'aspetto ad acciottolato, le ulcere profonde e serpiginose, le lesioni anali ed inoltre alcune caratteristiche distintive della malattia ossia la discontinuità delle lesioni, l'interessamento dell'ileo terminale e nella maggior parte dei casi il risparmio del retto⁶.

Uno dei principali obiettivi dell'esame endoscopico del colon e dell'ileo è la diagnosi differenziale con altre malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) ed in particolare con la rettocolite ulcerosa (CU) ovvero con altre forme di IBD quali l'IBD aspecifica, le coliti indeterminate e le coliti microscopiche.

La seguente tabella riporta le caratteristiche endoscopiche differenziali fra MC e CU.

Lesione	RCU	M. di Crohn
Distribuzione delle lesioni	Continua	Discontinua, segmentaria
Proctocolite diffusa	Spesso presente	Raramente presente
Fragilità della mucosa	Molto comune	Abbastanza comune
Interessamento del retto	+ + +	+
Interessamento del colon destro	+	+ + +
Interessamento dell'ileo terminale	Assente	Frequente
Lesioni discontinue	0	+ +
Ulcere aftoidi e/o lineari	Assenti	Comuni
Ulcerazioni o erosioni	+ +	+ +
Aspetto ad acciottolato	Assente	Comune
Pseudopolipi	+ +	+
Stenosi e/o fistole	Rare	Comuni

Dalla valutazione di queste caratteristiche è stato formulato uno score diagnostico differenziale che consente una diagnosi di probabilità orientata per l'una o l'altra patologia con un dato di sensibilità abbastanza elevato di circa il 92%.

Lesione endoscopica	SCORE
Malattia di Crohn più probabile:	
Discontinuità dell'interessamento mucoso	+ 55
Aspetto ad "acciottolato"	+ 8
Ulcere aftoidi / serpiginose / lineari	+ 4
Ulcere vaste / profonde	+ 4
Risparmio del retto	+ 5
Lesioni anali	+ 15
Rettocolite ulcerosa più probabile:	
Interessamento mucoso continuo	- 2
Granularità	- 3
Disegno vascolare non visibile	- 2
Erosioni o microulcere	- 7
Interessamento rettale	- 2

Valori > 4 sono suggestivi di malattia di Crohn; < 4 sono suggestivi di RCU

SENSIBILITA': 92 %⁹⁻¹⁰

L'esame endoscopico nella fase diagnostica consente la valutazione dell'attività di malattia e la sua estensione attraverso l'integrazione delle varie metodiche endoscopiche (EGDS, pancoloscopia con ileoscopia retrograda, radiologia del tenue, ed in casi selezionati endoscopia con videocapsula ed enteroscopia con mono o doppio pallone)⁷⁻⁸.

Per ciò che riguarda l'attività di malattia è stato definito uno score endoscopico come segue¹¹

GRADO DI ATTIVITA'	ASPETTO ENDOSCOPICO
Quiescente	- disegno vascolare della mucosa alterato o scomparso - granulosità della mucosa
Lieve	- iperemia diffusa o focale

Moderato	- ulcere aftoidi o di piccole dimensioni (< 5 mm), in numero minore di 10 in un tratto di 10 cm
Severo	- ulcere multiple grandi (> 5 mm), in numero maggiore di 10 in un tratto di 10 cm

Un tentativo di grading di attività di malattia è quello proposto da Daperno et al. che cerca di elaborare uno score semplice, affidabile e riproducibile attraverso il SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)¹²

VARIABILE	PUNTEGGIO SES-CD			
	0	1	2	3
Presenza di ulcere	Nessuna	Ulcere aftoidi (0.1 – 0.5 cm)	Ulcere limitate (0.5 – 2 cm)	Ulcere estese (> 2 cm)
Superficie ulcerata	0	< 10%	10 – 30%	> 30%
Superficie affetta da altre lesioni	Segmento non affetto	< 50%	50 – 75%	> 75 %
Presenza e tipo di stenosi	Nessuna	Singola oltrepassabile	Multipla oltrepassabile	Non oltrepassabile
Numero di segmenti affetti da malattia: tutte le variabili = 0 almeno 1 variabile = 1				

Anche nel paziente operato l'attività di malattia valutabile endoscopicamente è stata standardizzata da Rutgeerts che ha elaborato uno score che esprime differenti gradi di recidiva endoscopica più o meno associati alla recidiva clinica di malattia. Nella tabella seguente lo score per la valutazione della recidiva post-chirurgica nella MC.

SCORE RECIDIVA POST-CHIRURGICA (Rutgeerts Score)¹³

GRADO	ASPETTO ENDOSCOPICO
0	Assenza di lesioni a carico dell'ileo terminale
1	≤ 5 ulcere aftoidi
2	> 5 ulcere aftoidi con mucosa interposta normale o lesioni a salto ("skip areas") di lesioni maggiori o localizzate sull'anastomosi ileo-colica (estensione < 1 cm)
3	Ileite aftosa con mucosa diffusamente iperemica

Punteggi di 3 o 4 sono associati ad una elevata incidenza di recidiva clinica di malattia di Crohn.

La valutazione dell'estensione di malattia prevede l'integrazione dell'endoscopia diagnostica classica con lo studio radiologico del tenue e con le altre metodiche endoscopiche di ultima generazione quali l'endoscopia con videocapsula e/o l'enteroscopia con la metodica del mono o del doppio pallone⁷. Con l'integrazione di tali metodiche si riesce ad ottenere una pressochè completa valutazione dell'estensione di malattia ed una definizione del pattern sulla scorta delle indicazioni fornite dalla Classificazione di Vienna ed in particolare la distinzione fra pattern infiammatorio, stenosante e fistolizzante, tipizzando dunque la malattia con un'accurata individuazione delle eventuali complicanze attive.

ECCO statement 21

L'endoscopia del piccolo intestino con videocapsula (SBCE) dovrebbe essere riservata a quei pazienti nei quali rimane alto il sospetto di MC non ostante la negatività dell'ileoscopia e degli esami radiologici (SBE/SBFT o TC o RMN) [LE II , GR B]. L'enteroscopia con doppio palloncino (DBE) dovrebbe essere riservata a situazioni specifiche, nelle quali i campioni biotici provenienti da aree sospette sono importanti per la diagnosi o nelle quali è ragionevole effettuare una dilatazione delle stenosi [LE V, GR C]

L'endoscopia del tenue con videocapsula ha dimostrato avere un'elevata sensibilità comparabile con con MR e con CT per la diagnosi delle lesioni del piccolo intestino, in particolare per la ricerca delle erosioni mucose superficiali⁸. Per tale motivo potrebbe essere utilizzata come metodica di primo livello, dopo aver escluso stenosi con la capsula patency, ovvero come metodica di secondo livello allorquando rimanga un forte sospetto di MC nonostante vi sia una negatività dell'esame radiologico e dell'ileo-colonscopia. Fra i pazienti con diagnosi già nota di MC del piccolo intestino, l'endoscopia con videocapsula potrebbe essere utilizzata per la determinazione dell'estensione di malattia e della severità

delle lesioni, per la valutazione della recidiva post-chirurgica di malattia e per la valutazione del “mucosal healing” dopo terapia con biologici¹⁴.

L’enteroscopia con mono o doppio pallone ha una sensibilità maggiore della metodica radiologica nella ricerca delle lesioni del piccolo intestino, col vantaggio dei prelievi istologici, anche se l’esecuzione della tecnica, alquanto indaginosa, è limitata alle indicazioni terapeutiche, in particolare la dilatazione endoscopica delle stenosi brevi¹⁵.

ECCO Statement 71

La dilatazione endoscopica delle stenosi nella Malattia di Crohn è la tecnica da preferire per il trattamento delle stenosi corte ed accessibili. Tale metodica dovrebbe essere attuata solo in Istituzioni con un idoneo supporto chirurgico [LE II , GR B]

Relativamente alla diagnostica e soprattutto al trattamento delle complicanze della MC, le linee guida ECCO prevedono per l’endoscopia un ruolo di primaria importanza prevalentemente nel trattamento conservativo delle stenosi brevi in alternativa alla stricturoplastica.

La dilatazione endoscopica è ormai la metodica accettata per il trattamento delle stenosi di grado lieve-moderato con un beneficio clinico a breve e medio termine^{16,17}. Molti esperti considerano che la dilatazione delle stenosi nella MC potrebbe avere un ruolo nella fase pre-chirurgica. Non esistono dati di letteratura a sostegno di questo atteggiamento. La tecnica è gravata dal rischio di complicanze, prevalentemente perforative, che eventualmente richiedono l’intervento chirurgico in urgenza¹⁸. Una review di 13 studi che hanno arruolato 347 pazienti con MC trattati con dilatazione endoscopica per stenosi anastomotiche post-chirurgiche, riporta un successo tecnico nell’86% dei casi con un beneficio clinico a lungo termine nel 58% dei pazienti. Le stenosi trattate avevano una lunghezza < or = 4 cm e furono associate a un decorso surgery-free sebbene con una incidenza di complicanze perforative del 2%¹⁹. Lo studio ha concluso definendo la tecnica efficace e sicura in particolare nel trattamento delle stenosi brevi anastomotiche, determinando un differimento della chirurgia in media di 3 anni. Gli stessi dati sono stati confermati su series più piccole in lavori successivi²⁰.

ECCO Statement 9C

L'ecografia anorettale richiede una particolare competenza, ma può essere equivalente alla RM per il completamento di accertamento sotto anestesia, nel caso sia stata esclusa una stenosi [EL II , GR B] . Non si raccomanda l'esecuzione di una fistolografia [EL III, GR C]

ECCO Statement 9A

La RM pelvica dovrebbe essere la procedura di prima istanza dal momento che è accurata e non invasiva, anche se non è necessaria in caso di fistole semplici [EL II, GR B]

Qualche cenno alla diagnostica della MC perianale complicata in cui l'ecoendoscopia (EUS) con contrasto di perossido di idrogeno, laddove eseguita da mani esperte, nonostante presenta un'accuratezza diagnostica del 56-100%, viene marginalmente impiegata nella valutazione delle fistole e raccolte perianali assumendo comunque un ruolo complementare alla MR pelvica con mezzo di contrasto²¹. L'EUS con tecnica radiale può essere impiegata in combinazione con l'MR come tecnica di imaging complementare per l'individuazione e lo studio dei tramiti fistolosi e la ricerca delle raccolte ascessuali anche di piccole dimensioni²². A tutt'oggi comunque nei centri con comprovata esperienza rimane l'RM la tecnica diagnostica preferita per la valutazione della malattia perianale.

E' ben noto che i pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali hanno un rischio aumentato di cancro del colon. Ciò è sicuramente statisticamente più significativo nei pazienti affetti da CU, mentre nella MC il rischio relativo è da 2 a 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Ciò detto mentre nella CU è previsto un programma di screening ben preciso in considerazione del reale rischio aumentato, nella MC a tutt'oggi non è standardizzato un preciso programma di sorveglianza antineoplastica. Comunque basandosi sul principio che le IBD come tali determinerebbero attraverso la cascata

infiammazione – displasia – cancro la sequenza di eventi che aumenterebbe il rischio di cancro, è conseguenziale che anche la MC rientra in un protocollo di sorveglianza del CCR mirato alla ricerca delle lesioni precancerose displasiche [LE III, GR B]²⁵⁻²⁶. In particolare si tenderebbe ad avviare il programma di screening prevalentemente nei casi di malattia ad esordio giovanile e di lunga durata, con coesistenza di altre patologie quali per esempio colangite sclerosante o con familiarità per cancro colo-rettale²⁷.

Il cancro del tenue nella MC risulta mediamente 30 volte più frequente e si manifesta circa 20 anni prima rispetto alla popolazione normale, dove comunque questo tipo di tumore rappresenta solo l'1-5% di tutte le neoplasie gastroenteriche²⁸. La durata di malattia, la giovane età del paziente al suo esordio, l'estensione dell'interessamento del piccolo intestino e la coesistenza di altre situazioni cliniche concomitanti costituiscono sicuramente dei fattori prognostici a favore dell'aumento del rischio di cancro del piccolo intestino nei pazienti con MC. In tali situazioni sicuramente è da considerare il ruolo potenzialmente importante svolto dalla videocapsula e dall'enteroscopia con mono o doppio pallone, integrative alle indagini radiologiche, comunque non ancora uniformemente diffuse sul territorio, che potrebbero svolgere un ruolo importante sia nella fase dello screening nei pazienti a rischio che nella fase di definizione diagnostica dei casi sospetti²⁹.

L'esame endoscopico di base con campionamento biptico random, eseguito con prelievi nei 4 quadranti ogni 10 cm a partire dal ceco con un minimo di 32 prelievi biptici, ogni 1-2 anni, costituisce dunque l'indagine principe per lo screening per pazienti con malattia di lunga durata (8-10 anni) come viene unanimemente consigliato dalle linee guida ASGE ed EPAGE³². In particolare l'applicazione delle moderne tecniche endoscopiche in cui l'endoscopia diagnostica si arricchisce delle tecniche di magnificazione di immagine, della cromoendoscopia con i coloranti vitali o con le nuove metodiche elettroniche (NBI, FICE ed i-Scan) e per ultimo dell'endomicroscopia confocale, permetterebbero il migliore riconoscimento delle alterazioni displasiche, molto spesso difficilmente distinguibili dalla rimanente mucosa, in quanto lesioni piane, consentendo la possibilità di eseguire biopsie mirate su lesioni sospette³⁰⁻³². Altro invece sono le DALMs (Dysplasia-Associated Lesions or Masses) meglio riconoscibili poiché associate a lesioni o masse. Vi è un sostanziale accordo dunque su una sorveglianza ogni tre anni dopo i 10 anni di malattia, ogni 2 dopo i 20 anni ed ogni anno dopo i 30 anni o quando siano presenti particolari fattori di rischio come ad esempio la colangite sclerosante. Di fatto il riconoscimento della displasia di alto

grado o di basso grado multifocale ha un impatto gestionale fondamentale poiché costituisce ferma indicazione alla chirurgia³¹⁻³².

Bibliografia

1. Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G, Geboes K, Broeckaert L, Talloen L. Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy* 1980;12(6):288–94
2. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1984;30(3):167–72
3. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93(2): 201–6
4. Cherian S, Singh P. Is routine ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. *Am J Gastroenterol* 2004;99(12):2324–9
5. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):947–53
6. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Paris Y, Valleur P, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol* 2002;97(12):3102–7
7. Tillack C, Seiderer J, Brand S, Göke B, Reiser MF, Schaefer C, et al. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 (9):1219–28
8. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, Stock K, Lesske J, Göbel CM, et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005;54 (12):1721–7
9. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987;92(1):181-5.
10. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Gut* 1989;30:983–989.

11. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512–30
12. Daperno M, Van Assche G, Gevers AM, Baert F, Pera A, D'Haens G, Rutgeerts P. The Crohn's disease endoscopic score (CDES) is a simple index to assess endoscopic severity of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122(4):S1376.
13. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–963
14. Voderholzer WA, Beinhözl J, Rogalla P, Murrer S, Schachschal G, Lochs H, et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005;54(3):369–73
15. Seiderer J, Herrmann K, Diepolder H, Schoenberg SO, Wagner AC, Göke B, et al. Double-balloon enteroscopy versus magnetic resonance enteroclysis in diagnosing suspected small-bowel Crohn's disease: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(11):1376–85
16. Breysse Y, Janssens JF, Coremans G, et al. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. *Gastrointest Endosc* 1992;38:142–7
17. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, et al. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:485–8
18. Broering DC, Eisenberger CF, Koch A, et al. Strictureplasty for large bowel stenosis in Crohn's disease: quality of life after surgical therapy. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:81–7.
19. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, Taggi F, Winn S and Morini S. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 26, 1457–1464
20. Scimeca D, Mocciaro F, Cottone M, Montalbano LM, D'Amico G, Olivo M, Orlando R, Orlando A. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic intestinal Crohn's disease strictures. *Dig Liver Dis* 2010;
21. Orsoni P, Barthet M, Portie F, et al. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999;86:360–4
22. Buchanan GN, et al. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in Ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology* 2004;233:674–81

23. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 63–101
24. Van Assche G, Dignass A, Panes J et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 7–27
25. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1097-1104
26. Von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 839-855
27. M. G. Laukoetter, R. Mennigen, C. Mareike Hannig, N. Osada, E. Rijcken, T. Vowinkel, C. F. Krieglstein, N. Senninger, C. Anthoni, M. Bruewer. Intestinal Cancer Risk in Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg*. December 2010
28. Piton G, Cosnes J, Monnet E, et al. Risk factors associated with small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. *Big Risk, Small Risk: Small Bowel Cancer in Crohn's Disease. Am J Gastroenterol*. 2008;103:1730 – 1736
29. Kodaira C, Osawa S, Mochizuki C, Sato Y, Nishino M, Yamada T, Takayanagi Y, Takagaki K, Sugimoto K, Kanaoka S, Furuta T, Ikuma M. A case of small bowel adenocarcinoma in a patient with Crohn's disease detected by PET/CT and doubleballoon enteroscopy. *World J Gastroenterol* 2009; 15(14): 1774-1778
30. C. Trovato, A. Sonzogni, G. Fiori, D. Ravizza, D. Tamayo, F. Botti, A. Carrara, A. Zefelippo, E. Contessini-Avesani and C. Crosta. Confocal laser endomicroscopy for the detection of mucosal changes in ileal pouches after restorative proctocolectomy. *Digestive and Liver Disease* 41 (2009) 578–585
31. Mitchell PJ, Salmo E, Haboubi NY. Inflammatory bowel disease: the problems of dysplasia and surveillance. *Tech Coloproctol* (2007) 11:299–309
32. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *GIE* 2006; 63(4):558-565

7. Il supporto nutrizionale nella malattia di Crohn

Ferdinando Ficari

7.1 Premesse

La malattia di Crohn (MC) rappresenta una patologia a grave rischio di malnutrizione e si ritiene che un documentato calo ponderale possa essere presente in circa il 20%-40% dei pazienti non ospedalizzati¹. Mentre in uno studio sulla prevalenza della malnutrizione al momento dell'ammissione in ospedale, questa è stata documentata in circa il 40% dei pazienti, la più alta tra pazienti affetti da patologie benigne ed inoltre è stato osservato che la degenza era prolungata di oltre il 40%².

La malnutrizione nella MC è in relazione a varie condizioni, tra cui : 1) ridotto intake calorico proteico per anoressia, o per ridurre la sintomatologia addominale quali dolore e la diarrea; 2) malassorbimento; 3) perdita di nutrienti attraverso la mucosa danneggiata e proteinodispersione; 4) aumento dei fabbisogni per lo stato infiammatorio e terapia steroidea prolungata; 5) pregresse resezioni intestinali con sindrome da intestino corto^{3,4}.

Il ruolo atteso del supporto nutrizionale nella MC è quello di correggere i deficit nutrizionali, indurre una remissione della malattia attiva non complicata, indurre il controllo e la possibile chiusura spontanea di fistole, di costituire una modalità terapeutica nel periodo perioperatorio allo scopo di diminuire le complicanze post-chirurgiche e di rappresentare quindi una importante terapia nella fase di preparazione del paziente candidato all' intervento chirurgico^{5,6}.

E' fondamentale la valutazione dello stato nutrizionale e la classificazione del grado di malnutrizione presente per indicare l' appropriato tipo di supporto da intraprendere e la via di somministrazione⁷.

Nella moderna pratica chirurgica è consigliabile nella gestione del paziente operato di promuovere un "accelerato" recupero (fast-track surgery - ERAS), che comprende anche una rialimentazione precoce nei primi giorni post-operatori; pertanto, le indicazioni ad una nutrizione artificiale perioperatoria sono diminuite e solo una minoranza di pazienti può beneficiare del suo impiego. Ciò deriva dall'attenta valutazione preoperatoria, durante la fase di pre-ospedalizzazione, dello stato nutrizionale dei pazienti (es. calo ponderale, indice di massa corporea alterato, alterazioni indici biochimici nutrizionali) e solo coloro che presentano tali alterazioni sono a maggior rischio di complicanze postoperatorie e quindi candidati ad un supporto artificiale perioperatorio; certamente, questo trova una sua indicazione quando si manifestano complicanze chirurgiche e settiche nel periodo postoperatorio.

Quindi,

è di fondamentale importanza applicare i principi della valutazione dello stato nutrizionale e seguire le indicazioni per un supporto nutrizionale perioperatorio, ma la fase preoperatoria deve essere considerata come quella fondamentale nella preparazione del paziente all'intervento chirurgico

Per tali motivi, da alcuni anni trova applicazione l'impiego di miscele nutrizionali per os (contenenti substrati specifici immunomodulanti) che i pazienti assumono nei 7 giorni prima dell'intervento chirurgico. Tale impostazione si è dimostrata utile nel diminuire la morbilità dopo chirurgia gastrointestinale maggiore ed una recente meta-analisi conclude che il suo impiego sia raccomandato [GRA]⁸.

Queste nuove prospettive giungono dalla Nutriceutica, cioè dall'impiego di specifici substrati nutrizionali che possano influenzare l'andamento della malattia e che svolgano al tempo stesso un ruolo nel prevenire la malnutrizione. Tra gli aminoacidi, alcuni posseggono specifiche proprietà immunomodulanti e che possono rivestire un ruolo terapeutico nel controllo dell'infiammazione intestinale. Tra quelli più studiati, la glutammina ne rappresenta il principale: il suo ruolo è quello di poter mantenere l'integrità intestinale ed è utilizzato non solo dagli enterociti (ne rappresenta la preferita principale fonte di energia da parte di essi) ma anche dalle cellule del sistema immunitario⁹. Alcune miscele per nutrizione enterale, assunte anche per os, contengono tale aminoacido e sono pertanto state proposte nella preparazione del paziente all'intervento chirurgico (immunonutrizione preoperatoria).

Sempre nel campo della nutriceutica, ma ora con più interesse per la malattia di Crohn, è stata studiata una formula per nutrizione enterale anche per os, contenente il transforming growth factor-beta 2 (TGF beta-2). Questa è una citochina regolatrice che influenza la produzione di una serie di citochine infiammatorie come IL-1, IL-6 e TNF alfa e che hanno un ruolo nella malattia. Pertanto, oggi disponibile tale formula per nutrizione enterale ed è stata impiegata per trattare pazienti affetti da Crohn sia in età pediatrica che adulta; è stato osservato, oltre ad effetto clinico, anche una riduzione delle lesioni infiammatorie sia a livello istologico che endoscopico, oltre che una diminuzione delle citochine proinfiammatorie circolanti. Sono stati pubblicati alcuni studi che dimostrano remissioni della malattia in pazienti trattati con l'assunzione orale di tale miscela nutrizionale arricchita del con il TGF beta-2. Allo stato attuale questo impiego deve essere ancora validato su larga scala anche se ha mostrato interessanti campi di applicazione e rappresenta una delle strade da percorrere nel campo delle terapie per la malattia di Crohn¹⁰.

7.2 Quando è indicata la NP pre-operatoria?

Questa è indicata nei pazienti con malnutrizione severa che non possono essere supportati adeguatamente per os o per via enterale [LE I , GR A]

Commenti:

L'indicazione all'impiego della NP nella MC segue quelle analoghe utilizzate per le per altre patologie dell'apparato digerente.

Studi retrospettivi e prospettici hanno ben documentato l'influenza dello stato nutrizionale sulla morbilità postoperatoria. Inoltre, un inadeguato apporto alimentare per più di 14 giorni è associato ad una più alta mortalità.

Molti studi hanno dimostrato che 7-10 giorni di NP preoperatoria migliora il decorso postoperatorio in termini di complicanze nei pazienti con severa malnutrizione e sottoposti a chirurgia maggiore¹¹.

7.3. Quando è indicata la NP post-operatoria?

La NP conduce a beneficio nelle seguenti situazioni cliniche:

- **Pazienti malnutriti nei quali la nutrizione enterale non è attuabile o tollerata [LE II, GR A].**
- **Pazienti che per complicanze post-operatorie non sono in grado o non possono assorbire un adeguato apporto nutrizionale orale/enterale per almeno 7 giorni [LE II, GR A].**
- **Pazienti nei quali esiste l'indicazione ad un supporto nutrizionale (es. con fistole enterocutanee) e nei quali non è possibile fornire un adeguato supporto nutrizionale per via enterale (> 60% dei fabbisogni) l'associazione enterale ed NP trova la sua applicazione [LE II-V, GR C]**

Commenti:

Nei pazienti nei quali durante postoperatorio viene ritardata l'assunzione orale per ritardato svuotamento gastrico, distensione ed ileo paralitico e non possono raggiunti i fabbisogni calorici-proteici per la via enterale, è indicata NP. Questa deve essere attuata anche in tutti i pazienti sottoposti ad estese stricturoplastiche e nei quali non è prevista una ripresa dell'alimentazione per os per almeno 7 giorni.

La NP postoperatoria di routine non trova la sua indicazione nei pazienti normonutriti o in quelli in cui è prevedibile una adeguata ripresa dell'alimentazione entro i 5-7 giorni.

Va ricordata l'impostazione moderna di una veloce ripresa delle varie funzioni digestive nel postoperatorio (fast-track surgery) e pertanto è auspicabile una ripresa della alimentazione in modo precoce facendo uso di un supporto nutrizionale per os (ONS) mediante integratori anche con specifici substrati^{11,12}.

Quali sono i fabbisogni energetici, proteici, di vitamine, di oligoelementi e qual'è il rapporto ottimale glucosio/lipidi nel periodo perioperatorio? ^{11,12}

- **Le comuni richieste energetiche sono 25 Kcal/Kg/die che possono giungere a 30Kcal/kg/die in condizioni di stress [LE II-IV, GR B].**
- **Per limitare il catabolismo sono necessari circa 1.5-2 g/kg di proteine [LE II, GR B].**
- **In tutti i pazienti che dopo chirurgia non sono in grado di riprendere una assunzione orale di alimenti o integratori nutrizionali e nei quali la NP è attuata devono ricevere su base giornaliera l'integrazione di multivitaminici e di elementi traccia [LE III, GR C].**
- **Si ritiene che il rapporto tra glucosio e lipidi sia 60:40 delle calorie non proteiche allo scopo anche di prevenire colestasi che in certi pazienti può giungere alla steatosi epatica [LE III-V, GR C]**

7.4E' necessario lo svezzamento dalla NP?

1. No [LE I-IV, GR A]

Commenti:

E' stato dimostrato che dopo l'interruzione improvvisa della miscela nutrizionale contenete circa 3,7 g/kg/die di glucosio, il valore della glicemia ritorna a valori di base pre-infusione dopo 60 minuti, senza alcun sintomo di ipoglicemia¹¹.

7.5 Quando è indicata la nutrizione enterale preoperatoria

2. Pazienti con rischio nutrizionale elevato possono beneficiare di un supporto nutrizionale per 10-14 giorni prima dell'intervento chirurgico, anche se questo deve essere rinviato [LE II, GR A]

Nella fase di preospedalizzazione bisogna valutare lo stato nutrizionale ed impostare a domicilio l'oral nutrition support (ONS), valutando la compliance dell'assunzione¹³⁻¹⁴.

La immunonutrizione nel paziente da sottoporre ad intervento chirurgico maggiore ha dimostrato che la ONS (3x 250 ml/die) per 7 giorni ha portato ad una riduzione della morbilità postoperatoria e della degenza postoperatoria, anche con un costo-beneficio a suo vantaggio¹³.

Pertanto, nella MC deve essere attuata tale impostazione domiciliare, facendo uso di una miscela nutrizionale arricchita di specifici substrati, quali il TFG beta-2¹⁰.

In alcune Regioni d' Italia esiste una continuità assistenziale per la fornitura delle miscele nutrizionali, per cui le Farmacie territoriali dispongono di esse ed il paziente ne può disporre senza costi per lui.

La successiva valutazione nutrizionale pre-ricovero dimostrerà il suo reale beneficio e quindi l'eventuale necessità di un supporto artificiale .

In conclusione, con la attuale impostazione di ricoveri programmati il giorno dell'intervento, di dimissione sempre più brevi e con l'attuazione dei protocolli ERAS, dobbiamo attuare il supporto nutrizionale nel paziente affetto da MC prima del suo ricovero cercando di ottenere la diminuzione del rischio di complicanze postoperatorie correlato alla condizione di malnutrizione.

BIBLIOGRAFIA

1. 1.A.R.Eliakim et al. Nutrition status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterology 2009, June 7; 15(21): 2570-78)
2. 2.M.O' Sullivan. Joint Nutrition Society and Irish Nutrition Society Institute Symposium on "Nutrition and autoimmune disease,- Nutrition in Crohn's disease Proceedings of the Nutrition Society (2009), 68, 127-134
3. L.Pironi e F.Ficari, La nutrizione artificiale nelle malattie infiammatorie intestinali – Linee Guida SINPE per la NA Ospedaliera; Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale Enterale , Anno 20 S5, 87-89, 2002
4. X.Hébuterne et al. Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease . Gastroent. Clinique et Biologique 2009; 33, suppl.3, S235-S244
5. S.B.Hanauer, Medical Management of Crohn's Disease : Treatment algorithms 2009. Dig. Dis 2009; 27: 536-541
6. M.J.Carter et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004; 53 (suppl V) v1-v16

7. AA vari, Indicazioni alla NA e La valutazione nutrizionale– Linee Guida SINPE per la NA Ospedaliera; Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale Enterale , Anno 20 S5, 5-11, 2002
8. Y.Cerantola et al Immunonutrition in gastrointestinal surgery. Br. J. Surgery 2011; 98:37-48
9. E. Roth, Immune and cell modulation by amino acid. Clin Nutr. 2007,26,535-544
10. B.Dupont et al. Enteral nutrition in adult Crohn's disease: present status and perspective. Mol Nutr. Food Res 2008, 52, 875-884
11. M.Braga et al ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition : Surgery. Clinical Nutrition 28 (2009) 378-386
12. A.Van Gossum et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition : Gastroenterology. Clinical Nutrition 28 (2009) 415-427
13. A.Weimann et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Surgery including Organ Transplantation. Clinical Nutrition (2006) 25, 224-244
14. H.Lochs et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Gastroenterology. Clinical Nutrition (2006) 25, 260-274

8. Timing chirurgico

Marco Catarci, Annalisa Aratari, Stefano Mancini, Claudio Papi, Giovanni Battista Grassi

8.1 Premessa

Il trattamento chirurgico è un evento pressoché inevitabile nel corso della MC, e la sua probabilità aumenta nel corso della malattia: 20-40% nel primo anno, da 30 a 70% nei dieci anni e 70-90% nei 15 anni dopo la diagnosi. La chirurgia è generalmente indicata per complicanze occlusive o settiche, per l'insuccesso della terapia medica, per l'insorgenza di displasia e cancro, o per il ritardo di crescita in età pediatrica. D'altra parte, la chirurgia non cura la MC: circa un anno dopo la resezione chirurgica, il 70% dei pazienti presenta una recidiva endoscopica, dopo 5 anni il 20-60% dei pazienti sviluppa una recidiva clinica e il 15-50% dei pazienti necessita di un ulteriore intervento chirurgico¹⁻³. Alcuni studi di popolazione hanno evidenziato che il paziente-tipo con MC spende mediamente il 40% della sua vita in remissione post-chirurgica (3). Questa osservazione rende ben conto del fatto che la chirurgia offre comunque il periodo di remissione clinica più lungo al momento disponibile, e apre la controversia su quale sia il momento più appropriato per inserire l'intervento chirurgico nell'algoritmo terapeutico della MC^{1,2}.

Lasciando da parte la malattia perianale, che viene separatamente analizzata in altro capitolo di queste linee guida, l'avvento della terapia steroidea più di 50 anni or sono e, successivamente, della terapia immunosoppressiva e dei farmaci biologici ha relegato la chirurgia al fondo (strategia "step-up") dell'algoritmo terapeutico⁴, riservandola spesso al trattamento delle complicanze con il rationale di evitare l'insorgenza di una sindrome da intestino corto da resezioni multiple ripetute⁵. Fermo restando il concetto che al giorno d'oggi la maggioranza dei casi di questa sindrome è il frutto di interventi ravvicinati per l'insorgenza di complicanze anastomotiche specifiche piuttosto che di interventi distanziati per recidiva, la chirurgia si presenta con un ruolo perfettamente complementare alla terapia medica⁶, in quanto l'uso diffuso degli immunosoppressori non ha modificato la storia naturale della MC né il tasso di ricorso ad intervento chirurgico⁷. La scelta del corretto timing chirurgico rappresenta pertanto un aspetto particolarmente controverso.

Interazioni terapia farmacologica-intervento chirurgico

Poiché la maggioranza dei casi di MC giunge all'intervento chirurgico dopo uno o più cicli di terapia farmacologica, è interessante valutare le interazioni e il timing più opportuno in base al farmaco somministrato in precedenza.

La somministrazione di prednisolone 20 mg/die (o steroide equivalente) per più di sei settimane è un fattore di rischio per un significativo aumento delle complicanze perioperatorie [LE II, GR B]

Pertanto, la chirurgia dovrebbe per quanto possibile essere differita dopo una corretta sospensione degli steroidi [LE V, GR C]

Il trattamento steroideo prolungato costituisce un fattore di rischio per le complicanze anastomotiche e settiche degli interventi resettivi⁸⁻¹⁰, e l'intervento, al di fuori dei casi urgenti, dovrebbe pertanto seguire il corretto tapering dello steroide⁶.

L'azatioprina può essere continuata nel periodo perioperatorio e oltre con sicurezza [LE II, GR B]

Non esiste evidenza che l'azatioprina somministrata nel periodo perioperatorio determini un aumento del rischio di complicanze chirurgiche^{9, 11, 12}, sebbene tale evidenza non sia conclusiva¹³.

Se la somministrazione concomitante o precedente di farmaci biologici anti-TNF determini un aumento delle complicanze chirurgiche rimane un punto controverso [LE III, GR C]

L'intervallo di sicurezza tra tale terapia e la chirurgia rimane non definito.

Esiste ancora una evidenza discordante sul presunto ruolo dei farmaci biologici somministrati prima dell'intervento nel determinismo di un aumento delle complicanze perioperatorie^{11,14-16}. Sebbene la farmacocinetica degli anticorpi monoclonali anti-TNF

indichi una concentrazione persistente del farmaco per almeno otto settimane dopo la somministrazione, non esiste ancora consenso tra gli esperti circa la necessità e la durata di un intervallo “sicuro” prima della chirurgia⁶.

Indicazioni chirurgiche

In linea di massima, considerando la complessità e la eterogeneità dei quadri clinici di MC, le decisioni terapeutiche sul caso individuale dovrebbero essere sempre discusse in meeting multidisciplinari, soprattutto in caso di MC complicata [LE 5, GR D]

Un team multidisciplinare dovrebbe comprendere un gastroenterologo, un chirurgo coloretale e

tutte le altre figure professionali eventualmente coinvolte nella diagnosi e trattamento⁶. Questa strategia rappresenta la base per il miglioramento dei risultati terapeutici, eliminando ritardi diagnostici, concordando il timing dei vari tipi di trattamento, ottimizzando il rischio chirurgico e il trattamento perioperatorio¹⁷. L'eterogeneità delle localizzazioni e del fenotipo clinico di MC rende difficile la diffusione e la condivisione delle linee guida chirurgiche esistenti (58), soprattutto perché gran parte della evidenza sul trattamento chirurgico della MC deriva da studi osservazionali retrospettivi. Ciononostante, le raccomandazioni correnti sottolineano il concetto che l'opzione chirurgica debba essere discussa più o meno precocemente (o, a seconda dei punti di vista, tardivamente) in tutti i quadri clinici^{17, 19}.

8.2 Malattia ileocecale localizzata

Come già ricordato prima, in più della metà dei casi la MC si presenta all'ileo terminale o ileo-cecale, e il tasso di intervento chirurgico in questi casi è il più elevato, intorno al 90%, laddove nelle altre localizzazioni non raggiunge il 60%¹. I pazienti con localizzazione ileocecale rappresentano pertanto un interessante modello di studio per l'analisi del timing chirurgico più appropriato.

La MC ileocecale localizzata (estensione < 40 cm) con sintomi ostruttivi e assenza di infiammazione attiva dovrebbe essere trattata con resezione chirurgica [LE II, GR C]

Nonostante i buoni tassi di risposta al trattamento steroideo iniziale, questi pazienti richiedono quasi tutti un intervento chirurgico nel corso della loro malattia, e più del 50% non richiede ulteriori interventi. Al contrario, non esistono ancora studi sul follow-up a lungo termine (> 15 anni) dopo terapia medica, né studi comparativi sulla qualità di vita⁶. Fin dal 1970, alcuni autori hanno proposto la chirurgia “precoce” in questi casi ²⁰⁻²².con il seguente rationale: assenza di aumento del tasso di reinterventi per recidiva di malattia^{1,23}, migliore qualità di vita rispetto alla “escalation” prolungata della terapia medica⁶⁴⁻⁶⁶, minore tasso di complicanze perioperatorie e minore lunghezza del segmento intestinale resecato^{61 67, 68}. Attualmente, sia la chirurgia precoce che il trattamento con immunosoppressori rappresentano alternative terapeutiche accettate nella malattia ileale steroideo-dipendente^{29, 30}. Uno dei fattori fondamentali che hanno condizionato l’ascesa della chirurgia nel trattamento precoce della MC a localizzazione ileocecale è sicuramente l’avvento della chirurgia laparoscopica, la cui efficacia è stata dimostrata in due meta-analisi distinte^{31, 32} e in uno studio di popolazione³³. L’altro, non trascurabile, fattore è sicuramente il punto di vista dei pazienti, che sempre più frequentemente preferiscono l’intervento chirurgico alla terapia medica prolungata³⁴. Una risposta più concreta rispetto a questa controversia potrà forse derivare dai risultati del trial randomizzato multicentrico in corso in Olanda, che mette a confronto la resezione ileocecale laparoscopica e il trattamento con farmaci biologici³⁵.

Secondo un modello “Step-up” convenzionale, i casi “steroido-dipendenti” o “steroido-refrattari” vengono generalmente sottoposti ad una seconda linea di terapia con immunosoppressori e/o biologici, riservando la chirurgia ai non-responder. Attualmente, questa linea di terapia appare rationale nei casi poco idonei per la chirurgia (alto rischio chirurgico, malattia estesa), mentre nei pazienti a basso rischio con malattia limitata la chirurgia dovrebbe essere considerata un valida alternativa terapeutica al prolungato trattamento farmacologico.

Bibliografia

1. Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1303-12.
2. Alós R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn’s disease: A key issue in the management. *World J Gastroenterol* 2008;14:5532-9.

3. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117:49–57.
4. Rutgeerts PJ. An historical overview of the treatment of Crohn's disease: why do we need biological therapies? *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4 Suppl 3:S3-S9.
5. Siassi M, Weiger A, Hohenberger W, Kessler H. Change in surgical therapy for Crohn's disease over 33 years: a prospective longitudinal study. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:319–24.
6. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:28-62.
7. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237– 41.
8. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra- abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1141-45.
9. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:320–6.
10. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur P. Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 2007;50:331-6.
11. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T, Harmsen WS, Schleck CD, Sandborn WJ. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:878-83.
12. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery* 2003;34:565–72.
13. Myrelid P, Andersson P, Sjö Dahl R, Olaison G. Immunosuppression for Crohn's disease is associated with increased frequency of anastomotic complications. *Colorectal Dis* 2004;6:26.

14. Marchal L, D'Haens G, Van Assche G, Vermeire S, Noman M, Ferrante M, Hiele M, Bueno De Mesquita M, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:749-54.
15. Appau KA, Fazio VW, Shen B, Church JM, Lashner B, Remzi F, et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1738-44.
16. Yamamoto T, Bain IM, Mylonakis E, Allan RN, Keighley MR. Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:708-13.
17. Nicholls J. The inflammatory bowel disease unit and the multidisciplinary team meeting. *Colorectal Dis* 2007; 9: 477.
18. Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, Buie WD, and the Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1735-46.
19. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-83.
20. Krause U. Early or late operation in the treatment of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1971;6:479-81.
21. Hulten L. Surgical management and strategy in classical Crohn's disease. *Int Surg* 1992;77:2-8.
22. Lindhagen T, Ekelund GT, Leandor L, Hildell J, Lindstrom C, Wenckert A. Pre and Post-operative complications in Crohn's disease with special reference to duration of preoperative disease history. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:194- 203.
23. Windsor ACJ. Ileal Crohn's disease is best treated by surgery. *Gut* 2002;51:11-2.
24. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994;106:287-96.
25. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1603-9.
26. Thirlby RC, Land JC, Fenster LF, Lonborg R. Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Arch Surg* 1998;133:826-32.

27. Hulten L. Surgical treatment of Crohn's disease of the small bowel or ileocecum. *World J Surg* 1988;12:180–5.
28. Fast S, Helleberg R, Hulten L, Magnusson O. Early complications after surgical treatment for Crohn's disease with particular reference to factors affecting their development. *Acta Chir Scand* 1980;146: 519.
29. Kennedy ED, Urbach DR, Krahn MD, Steinhart AH, Cohen Z, McLeod RS. Azathioprine or ileocolonic resection for steroid-dependent terminal ileal Crohn's disease? A Markov analysis. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2120–30.
30. Bemelman WA, Ivenski M, van Hogezaand RA, Hermans J, Veenendaal RA, Griffioen G. How effective is extensive nonsurgical treatment of patients with clinically active Crohn's disease of the terminal ileum in preventing surgery? *Dig Surg* 2001;18:56–60.
31. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc* 2006;20:1036–44.
32. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:576–85.
33. Lesperance K, Martin MJ, Lehmann R, Brounts L, Steele SR. National trends and outcomes for the surgical therapy of ileocolonic Crohn's disease: a population-based analysis of laparoscopic vs. open approaches. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1251-9.
34. Scott NA, Hughes LE. Timing of ileocolonic resection for symptomatic Crohn's disease – the patient's view. *Gut* 1994;35:656–7.
35. Eshuis EJ, Bemelman WA, van Bodegraven AA, et al. Laparoscopic ileocolic resection versus infliximab treatment of distal ileitis in Crohn's disease: a randomized multicenter trial (LIR!C-trial). *BMC Surg* 2008;8:15-22.

9. Appendicite e Crohn

Nando Gallese

9.1 Introduzione

Pur potendo presentare esordio con sintomi extraintestinali, nella maggior parte dei casi la malattia di Crohn ha un'espressione intestinale con localizzazione in qualsiasi tratto del tubo digerente, dalla bocca all'ano, ma con una tipica predilezione per l'ultima ansa ileale e la regione cieco-appendicolare che rende conto della poco precisa, ma storica denominazione di "ileite terminale".

La localizzazione appendicolare del Crohn, in particolare, può assumere connotazioni quantomai mutevoli che la collocano in un ampio ambito, esteso tra le competenze chirurgiche e interessi più tipicamente internistici.

Notevoli sono i problemi di riconoscimento diagnostico della condizione e di diagnostica differenziale con numerose altre patologie della regione¹.

Altrettanto complesse sono le scelte terapeutiche possibili, condizionate, per ogni singolo caso, dalla situazione locale e dall'esperienza specifica degli operatori².

9.2 Considerazioni statistiche

Una pregressa appendicectomia è frequente nella storia dei pazienti con malattia di Crohn.

Numerosi studi suggeriscono che l'appendicectomia sia associata ad un rischio futuro di malattia di Crohn; inoltre l'intervento di appendicectomia precedente la diagnosi di Crohn può predire un andamento clinico peggiore e un più alto rischio di interventi di resezione intestinale.

L'appendicectomia sembra costituire un fattore protettivo nei confronti della Rettocolite Ulcerosa³, mentre è ancora dubbio tale ruolo nel morbo di Crohn: la prevalenza di una pregressa appendicectomia nella RCU è significativamente più bassa che nella popolazione generale; infatti tale condizione è considerata protettiva verso l'insorgenza della RCU soprattutto se l'appendicectomia viene eseguita entro i 20 anni di età⁴.

Nella malattia di Crohn, invece, la prevalenza di appendicectomia è più elevata rispetto alla popolazione di controllo, ma spesso essa è determinata dal coinvolgimento della regione appendicolare soprattutto nelle localizzazioni all'ileo terminale.

Studi retrospettivi hanno evidenziato che ad una storia di pregressa appendicectomia corrisponde una bassa prevalenza della localizzazione colica del Crohn, ma non di quella

ileo-cecale.

In due centri di riferimento italiani per le IBD è stata condotta un'analisi⁵ su 1104 pazienti, di cui 390 con localizzazione ileale terminale e 399 ileocolica, prendendo in esame informazioni riguardanti l'età alla diagnosi, la localizzazione e il comportamento di malattia, l'eventuale appendicectomia, l'età dell'appendicectomia, l'intervallo tra appendicectomia e diagnosi di Crohn.

313 erano le appendicectomie prima della diagnosi di Crohn, con prevalenza statisticamente significativa ($p < 0.01$) di localizzazioni all'ileo terminale ed all'ileocolon, rispetto alla localizzazione al colon-retto.

E' stata evidenziata una correlazione statistica negativa tra appendicectomia e localizzazione colica della malattia di Crohn, suggerendone quindi un ruolo protettivo così come osservato per la RCU⁶.

Resta confermato invece il ruolo di fattore di rischio dell'appendicectomia per le localizzazioni ileali del Crohn⁷.

In accordo con altri studi simili (vedi bibliografia), è emerso che l'intervento di appendicectomia dopo i 20 aa si associa più frequentemente alla localizzazione ileale.

9.3 Problemi diagnostici

Spesso, in assenza di una condizione di Crohn già anamnesticamente conosciuta, la diagnosi pre-operatoria risulta notevolmente difficile e, anche al momento dell'intervento, solo un occhio esperto può sospettare la natura del processo patologico: la precisazione diagnostica è possibile solo con l'esame istologico sul preparato chirurgico.

I problemi diagnostici aumentano per i casi subacuti che, rispondendo alla terapia medica, non vengono indirizzati al tavolo operatorio e che, in assenza di ricerche specifiche, rimangono misconosciuti ed esposti a evoluzione incontrollata del processo patologico⁸.

Naturalmente, nel sospetto di Crohn, considerati tutti i sintomi predisponenti, compreso il fumo di sigaretta⁹,

l'esame endoscopico (Pancolon-ileoscopia) con biopsia intestinale, risulta fondamentale, ma possibile solo nei casi in cui la situazione acuta regredisca in risposta alla terapia medica; l'esame istologico precisa tutti gli altri casi in cui il trattamento chirurgico diviene inevitabile [LE I , GR A]

La risoluzione dell'episodio acuto consente, inoltre, la pianificazione di tutte le altre possibilità diagnostiche (studio laboratoristico dei parametri di flogosi¹⁰, immunologia, Rx diretta e/o con mdc, TC, RM, Ecografia, tests genetici, videocapsula, ecc.) [LE III-IV , GR C]

Le difficoltà diagnostiche, soprattutto in urgenza, possono riguardare un'appendicite Crohn-correlata che simuli sintomi di apparato (forme ad impronta gastroenteritica o emorragica) o a carico di organi limitrofi (reni, fegato e vie biliari, retto, genitali interni, ecc.); al contrario un'appendicite acuta aspecifica o di origine inconsueta (es.: Yersinia)¹¹ può assumere caratteri sintomatologici ed espressioni macroscopiche all'atto operatorio che possano erroneamente indurre a porre diagnosi di Crohn.

9.4 Gestione del paziente

In fase acuta, la possibilità dell'alto numero di variabili cliniche nel singolo caso, rende impossibile sistematizzare con precisione il management del paziente: in questi casi, le scelte diagnostiche e terapeutiche possono basarsi su indicazioni comuni di massima, ma risentono molto dell'espressione più o meno acuta della forma morbosa, delle caratteristiche generali del soggetto colpito, della situazione locale, della condizione o meno di recidiva della malattia di Crohn¹², dell'esperienza specifica dell'equipe Medica, nonché dell'intuito clinico dei Medici stessi, parametro difficilmente quantizzabile e catalogabile^{13,14} [LE V GR C]

La possibilità di remissione dell'appendicopatia acuta Crohn-correlata è condizionata dal sospetto diagnostico che induce all'introduzione di una terapia mirata (cortisonici,

immunosoppressori, ecc.) come integrazione dello schema terapeutico dietetico, antibiotico e antinfiammatorio comunemente adottato.

Anche nei casi in cui il Crohn venga preoperatoriamente o intraoperatoriamente riconosciuto e quindi adeguatamente trattato con estensione ragionata delle resezioni, non sempre limitate alla semplice appendicectomia, l'incidenza delle ricorrenze della malattia non subisce un significativo decremento¹⁵, per cui la chirurgia rappresenta una necessità terapeutica contingente, ma non una correzione stabile della malattia¹⁶, né un metodo di prevenzione di future recidive e /o complicanze^{17,18}.

In più la chirurgia resettiva espone a rischi specifici di complicanze a livello anastomotico, quali deiscenze, fistolizzazioni e stenosi^{19,20}.

Nei casi in cui esista già una diagnosi di Crohn, un'appendicite acuta dovrebbe, in prima battuta, essere trattata conservativamente, per quanto possibile e sottoposta, solo in caso di ineludibile necessità, a resezione chirurgica, sempre la più limitata possibile²¹, coadiuvata da terapia medica idonea^{22,23}, in considerazione del discreto rischio della necessità futura di ulteriori resezioni.

Ascessi para-appendicolari o peritiflitici eventualmente concomitanti, potrebbero, parimenti, essere minimalmente trattati con semplice drenaggio esterno^{24,25}.

Un argomento molto dibattuto è quello dell'opportunità di sottoporre ad appendicectomia il paziente pediatrico²⁶ quando, in un intervento per sospetta appendicite acuta, si scopra invece una ileite terminale da Crohn con interessamento appendicolare. Attualmente si preferisce eseguire l'appendicectomia (procedura anche diagnostica) dal momento che il rischio di fistolizzazione del moncone cecale è molto basso; infatti le fistole ileo-cecali interessano solitamente l'ileo terminale e non il cieco.

9.5 Conclusioni

La maggior parte dei casi (90%) di Crohn a localizzazione ileo-cecale richiedono, nel corso della storia clinica, un trattamento chirurgico in urgenza, urgenza differita o elezione, con rischio di ulteriori trattamenti chirurgici nel 50% di questi pazienti.

Naturalmente l'appendicectomia esclude la possibilità di recidiva specifica, ma non quella a carico del tratto ileo-cecale, né quella in altre sedi.

Non esiste evidenza che un'appendicectomia preventiva possa influenzare positivamente l'evoluzione della malattia di Crohn; al contrario un'appendicectomia potrebbe offrire l'innescò all'evoluzione peggiorativa e a complicazione delle lesioni locali²⁷.

Trials randomizzati e meta-analisi²⁸ concordano nell'indicare la terapia medica²⁹ come

altamente efficace in tutte le espressioni cliniche del Crohn³⁰ e in tutte le fasi della malattia, per cui il trattamento conservativo rappresenta il criterio di scelta³¹, da anteporre a qualsiasi indicazione chirurgica, anche nel caso specifico dell'appendicite Crohn-correlata.

Sarebbe auspicabile la validazione di un'efficace indice predittivo³² che possa indirizzare le scelte terapeutiche, ma, finora, non esiste nessun criterio affidabile³³.

Il livello di evidenza dell'importanza del trattamento chirurgico si basa su un numero limitato di studi prospettici randomizzati, ma con indicazioni sufficienti a stabilire che le resezioni estese oltrechè non necessarie, sono potenzialmente dannose, quindi non raccomandate [LE II-III , GR B]

In linea di massima, in presenza di diagnosi accertata di malattia di Crohn, in caso di appendicite è indicato, in prima battuta, un tentativo di terapia medica conservativa³⁴ che induca alla remissione della flogosi acuta^{35,36}; altrimenti, in caso di irrinunciabile necessità chirurgica, le manovre operatorie dovrebbero essere indirizzate a trattamenti di minima³⁷, con drenaggio delle raccolte [LE III , GR C]³⁸ e massimo controllo dell'ampiezza delle eventuali resezioni, limitate, se possibile, alla semplice appendicectomia [LE III-IV , GR C]

Nella pratica clinica, soprattutto in ambienti chirurgici con limitata esperienza nella gestione delle IBD, la scelta conservativa è spesso ardua e condizionata, oltrechè dalle conoscenze specifiche sull'argomento, dai comprensibili dubbi legati alla possibilità di decisione errata, con peggioramento dello stato locale e comparsa di complicazioni settiche, giustificabili dal punto di vista eminentemente clinico, ma molto poco giustificati, al giorno d'oggi, dal punto di vista giudiziario.

Bibliografia

1. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126(6):1518–32.
2. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al.

- European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* Mar 2006(Suppl 1):i16–35.
3. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344:808-14.
 4. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51:808-13.
 5. Caserta L., De Filippo FR., Riegler G. Relationship between anamnestic evidence of appendectomy and onset and clinical course of Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002 Jan; 97(1): 207-8.
 6. Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, Condino G, Zorzi F, Sica GS, et al. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic. *J Gastrointest Surg* 2009;13:246–52.
 7. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124(1):40–6.
 8. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i1–i15.
 9. Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, Keighley MR. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg* 2004;187:219–25.
 10. Tromm A, Tromm CD, Huppe D, Schwegler U, Krieg M, May B. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenter* 1992;27(9):774–8
 11. Gallese N. Peritonite da Yersinia: rara osservazione di un caso con indicazione chirurgica. *Recentia Medica* XXVIII-1/2:13-16 1989
 12. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl 5):V1–V16.
 13. Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjobahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg* 1983;70:519–21.
 14. Weston LA, Roberts PL, Schoetz Jr DJ, et al. Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. *Dis Colon Rectum* 1996;39:841–6.
 15. Hofer B, Bottger T, Hernandez-Richter T, Seifert JK, Junginger T. The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2001;48:152–5.
 16. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907

- patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000;87:1697–701.
17. Graadal O, Nygaard K. Crohn disease. Long-term effects of surgical treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994;114:1603–5.
 18. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, et al. Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997;63:627–33.
 19. Sachar DB, et al. Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009 Jul;15(7):1071–5.
 20. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665–72.
 21. Botti F, Carrara A, Antonelli B, Quadri F, Maino M, Cesana B, et al. The minimal bowel resection in Crohn's disease: analysis of prognostic factors on the surgical recurrence. *Ann Ital Chir* 2003;74:627–33.
 22. Welsch T, Hinz U, Loffler T, Muth G, Herfarth C, Schmidt J, et al. Early re-laparotomy for post-operative complications is a significant risk factor for recurrence after ileocaecal resection for Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1043–9.
 23. Caprilli R, Corrao G, Taddei G, Tonelli F, Torchio P, Viscido A. Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Dis Colon Rectum* 1996;39:335–41.
 24. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002;222:645–51.
 25. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:409–12.
 26. Telander RL, Schmeling DJ: Current management of Crohn's disease in childhood. *Seminars in Pediatric Surgery* 3(1):19-27, 1994.
 27. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, Goormastic M. Recurrence after surgery in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985;88:1826–33.
 28. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:1257–69.
 29. Peyrin-Biroulet L, Deltrenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009 Aug;104(8):2089–96.
 30. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugierie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244–50.

31. Sampietro GM, Corsi F, Maconi G, Ardizzone S, Frontali A, Corona A, et al. Prospective study of long-term results and prognostic factors after conservative surgery for small bowel Crohn's disease. *Clin Gastroenter Hepatol* 2009;7:183–91.
32. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650–6.
33. Harvey RF, Bradshaw JM A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
34. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:409–12.
35. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004;99:91–6.
36. Fazio VW, Marchetti F. Recurrent Crohn's disease and resection margins: bigger is not better. *Adv Surg* 1999;32:135–68.
37. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002;222:645–51.
38. Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:1132–1147.
39. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984;74:979–83.
40. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47(4):506–13

10. STENOSI E FISTOLE: ENTERICHE E COLICHE

Raffaele Nudo, Francesco Nudo, Silvia Trapani

10.1 Introduzione

Nel 1932 Crohn, Ginzburg e Oppenheimer pubblicavano, su JAMA, un lavoro dal titolo: "Regional ileitis. A pathologic and clinic entity". In tale lavoro veniva descritta una malattia definita "dell'ileo terminale", che decorreva con quadri clinici già sporadicamente descritti nella seconda metà del XIX secolo, ma a quei tempi attribuiti alla tubercolosi intestinale per la presenza di lesioni di tipo granulomatoso.

Gli Autori suddivisero la malattia in quattro sottogruppi: quadro di addome acuto, quadro di enterite ulcerativa, quadro di occlusione intestinale, quadro caratterizzato da fistole persistenti e intrattabili.

Inizialmente si ritenne che la malattia fosse limitata solo ad alcuni segmenti dell'ileo, ma ben presto si riconobbe che poteva essere interessata qualunque parte del tubo digerente ad iniziare dall'esofago per passare a stomaco, duodeno e colon.

Nel 1967 Crohn riassunse, sul numero 52 di Gastroenterology, i caratteri che portano alla concezione attuale della malattia che porta il suo nome.

Il decorso del morbo di Crohn è caratterizzato fondamentalmente a livello locale da due tipi di complicanze conseguenti alla iniziale forma infiammatoria: complicanze di tipo stenosante e complicanze di tipo penetrante¹. Vari studi sono concordi nello stimare che esse si svilupperanno nel 18,6% dei pazienti entro 90 giorni dalla diagnosi e nel 50% entro i 20 anni, influenzando in maniera notevolmente negativa la qualità di vita dei pazienti e costituendo, a volte, un problema terapeutico di particolare complessità²⁻³.

In questo capitolo ci occuperemo della localizzazione a livello del piccolo intestino e del colon.

10.2 Malattia dell'ileo ed ileocolica

10.2.1 Forma Stenosante

In base alla classificazione di Montreal 2005 sul morbo di Crohn, le stenosi vanno definite come la costante presenza di restringimento luminale, rilevato radiologicamente, endoscopicamente o nel corso di una procedura chirurgica, associato ad una dilatazione prestenotica, con i segni clinici di ostruzione in assenza di fissurazioni (L1 o L3 B2).

Si possono presentare come singolo restringimento o come restringimenti multipli e manifestarsi con una sintomatologia occlusiva acuta o cronica; a livello del piccolo intestino, in particolar modo, la sintomatologia acuta insorge in conseguenza della ingestione di alimenti ad alto residuo come frutta o vegetali.

Da un punto di vista fisiopatologico le stenosi conseguono alla fibrosi che deriva dalla alterazione del fisiologico equilibrio fra fattori fibrotici ed antifibrotici, indotta dalla flogosi intramurale cronica caratteristica della MC; tale alterazione comporta una guarigione irregolare, con evoluzione in fibrostenosi in circa un terzo dei casi.

La patogenesi di quanto sopraddetto è scarsamente conosciuta, anche se alcuni studi avrebbero dimostrato come il fattore di crescita trasformante (TGF) β 1, di concerto con le proteine Smad e il fattore di crescita insulinico (IGF) 1, svolga un ruolo fondamentale nel promuovere la trascrizione del gene per le proteine del collagene, soprattutto collagene di tipo III e fibronectina; la contrazione dei fibroblasti verrebbe facilitata dalla iperespressione di TGF β 1 [4]. Un'indagine su un possibile collegamento tra MC fibrostenotica e mutazioni genetiche hanno dimostrato che qualsiasi mutazione del gene NOD2/CARD15 R702W, G908R e sequenze 3020InsC è frequentemente associata a questo particolare fenotipo. La fibrosi è più frequente nei pazienti che presentano il polimorfismo CX3CR1 allele V249⁴.

10.2.2 Malattia Penetrante

Per malattia di tipo penetrante si deve intendere quella forma di MC complicata : da masse di tipo infiammatorio associate o meno ad ascessi, da perforazioni libere, da fistole intraddominali o perianali.

10.2.3 Ascessi intra-addominali

Circa il 25% dei pazienti con MC svilupperà nel corso della sua malattia un ascesso intra-addominale. E questo o in conseguenza di una perforazione locale associata o meno ad una fistola o postoperatoriamente per una infezione intra-addominale, o per una deiscenza anastomotica.

Da un punto di vista della classificazione gli ascessi si suddividono in : intraperitoneali, infraintestinali, intramesenterici e retroperitoneali.

Si presentano alla palpazione dell'addome come una massa di consistenza elastica, e con caratteristiche cliniche non facilmente distinguibili da una riacutizzazione della fase infiammatoria della malattia. TC ed Ecografia possono essere di aiuto nella diagnosi, per

quanto nel 50% dei casi la conferma diagnostica la si ha soltanto nel corso di una laparotomia esplorativa ⁵.

10.2.4 Perforazioni libere

Sono una rara complicanza della MC e si verificano tipicamente durante una riacutizzazione della malattia, di solito in prossimità di un tratto stenotico. Richiedono una laparotomia d'urgenza con resezione del tratto intestinale interessato. Assolutamente da escludere una semplice enterorrafia della perforazione che è gravata da una alta percentuale di mortalità ⁶.

10.2.5 Fistole

Le fistole rappresentano circa il 35% delle complicanze locali del MC, anche se nella maggior parte dei casi vengono identificate come complicanza postoperatoria per deiscenza di anastomosi o di stricturoplastica.

Esse vengono classificate in :

- Interne : enteroenteriche, enterovesicali, enterovaginali
- Esterne : enterocutanee

Le fistole enteroenteriche sono le più comuni fra quelle interne e possono causare pochi sintomi a meno che non determinino ostruzione o siano causa di ascessi.

Le fistole enterovesicali si manifestano con pneumaturia o infezioni ricorrenti delle vie urinarie. Cistografia, TC e cistoscopia rappresentano le basi delle indagini diagnostiche.

Le fistole enterovaginali si manifestano con emissione di aria o di feci dalla vagina e sono di solito conseguenti ad interventi di isterectomia.

Le fistole enterocutanee di solito si verificano nel decorso postoperatorio in conseguenza di una deiscenza anastomotica o in pazienti in una fase avanzata di malattia caratterizzata da frequenti esacerbazioni.

La maggior parte si aprono sulla parete anteriore dell'addome in corrispondenza di una pregressa incisione chirurgica o nelle vicinanze di una eventuale ileostomia.

10.2.6 Terapia Chirurgica

I progressi nella terapia medica, attuatisi in questi ultimi dieci anni, hanno cambiato drasticamente le indicazioni al trattamento chirurgico della MC.

Ed infatti la tendenza attuale è quella di considerare la chirurgia come l'ultima risorsa, laddove il trattamento farmacologico non abbia avuto effetto, pur se va riconosciuto, che questa tendenza comporta l'implicito rischio di un maggior numero di complicanza post operatorie (49%) nei pazienti operati in fasi più avanzate della malattia rispetto a quelli (12%), operati più precocemente ⁷ . In termini probabilistici, si è visto come durata della malattia e sua localizzazione siano strettamente correlati alla necessità di avviare alla chirurgia: si calcola che per i pazienti con localizzazione limitata all'ileo la probabilità di ricorrere all'intervento sia del 50% a cinque anni dalla diagnosi e del 70% a 10, mentre quelli con localizzazione ileocolica richiederanno un trattamento chirurgico nel 75% dopo cinque anni e nel 90% dopo 10 anni.

E questo perché dopo tale periodo di tempo si potranno verificare complicanze rappresentate, nella maggior parte dei casi da stenosi, o perforazioni (ascessi, fistole, perforazioni libere) singolarmente o associate fra loro, con relativi episodi ricorrenti di occlusione intestinale e meno frequentemente da emorragie, cancro.

10.2.7 Indicazioni

E' indubbio che la maggior parte dei pazienti richiedono un intervento chirurgico a causa delle complicanze della propria malattia, rappresentate il più delle volte da ripetuti episodi di occlusione intestinale dovuti a stenosi o perforazioni (ascessi, fistole, perforazioni libere) e meno di frequente a causa di fenomeni emorragici o cancro.

La malattia di Crohn limitata all'ileo o quella ileocolica con una estensione massima di 40 cm e con sintomi di ostruzione ma senza segni significativi di flogosi attiva dovrebbero essere trattati in prima istanza con intervento chirurgico [LE II, GR C]
Lo stesso trattamento andrebbe attuato in quei pazienti, con analoga localizzazione ma con indice di malattia (CDI) superiore a 220 ma senza segni riferibili ad ostruzione dal momento che se pure rispondono bene alla terapia steroidea, pur tuttavia durante il corso della malattia sicuramente dovranno essere sottoposti ad intervento resettivo per il manifestarsi di complicanze conseguenti a stenosi, fistole o ascessi; intervento che li metterà al riparo da ripresa della malattia in circa il 50% dei casi, a differenza di quanto sembra avvenire per i pazienti trattati con la sola terapia medica [LE II, GR C]⁸

La chirurgia prevede abitualmente il ricorso alla resezione. Raramente si è costretti a ricorrere alla ileostomia definitiva o a bypass interni.

Ora per quanto riguarda i livelli di evidenza su cui basare il tipo di trattamento chirurgico, anche se non esiste un numero adeguato di studi prospettici randomizzati, tuttavia vi è buona evidenza che non siano necessarie resezioni intestinali estese, che peraltro sono potenzialmente pericolose soprattutto per il rischio, che si verifichi una sindrome da intestino corto.

Ne consegue che la tendenza è quella di limitare l'atto chirurgico al tratto di intestino, responsabile del quadro clinico che ha richiesto l'intervento.

10.2.8 Stenosi

Se come detto in precedenza è valido il concetto di limitare il più possibile gli interventi resettivi e la loro estensione

la stricturoplastica rappresenta, in caso di stenosi, una alternativa valida, con risultati sovrapponibili sia a breve che a lungo termine, in termini di sicurezza e di efficacia [LE II, GR C]

Il concetto di tale tipo di intervento fu introdotto nella pratica chirurgica per la prima volta nel 1970, in India, da Katariya (9), come trattamento delle stenosi tubercolari del grosso intestino e poi esteso con successo alle stenosi di Crohn da Lee e Papaioannou¹⁰.

Inizialmente sorsero dei dubbi riguardanti la possibilità di un aumento della frequenza di recidive conseguenti alla stricturoplastica, dubbi considerati successivamente largamente infondati dal momento che, come detto in precedenza, le stenosi di Crohn sono dovute o ai processi di cicatrizzazione o alla fibrosi connaturata alla malattia stessa.

Anche le iniziali controindicazioni alla stricturoplastica, per quei tratti di piccolo intestino interessati da un processo infiammatorio acuto sono state riviste e ritenute allo stato attuale controindicazioni di tipo relativo.

Non solo, ma se recenti evidenze dimostrano che il precoce ricorso a resezioni limitate, in MC non complicata che coinvolge la regione ileocecale, comportano un risultato terapeutico pieno in circa il 70% dei casi, non è da escludere che analoghi risultati si possano ottenere ricorrendo alla stricturoplastica, con il vantaggio di limitare e ridurre il malassorbimento conseguente alle resezioni ileali. Ed infatti in una meta-analisi di 1825 stricturoplastiche eseguite in prima istanza in più di 500 pazienti Tichansky ed altri hanno rilevato che la frequenza media di reintervento era del 18,9%¹¹⁻¹².

La curva di Kaplan-Meier dimostrano ¹² :

la prima (Fig. 1) che più del 70% dei pazienti che hanno subito una stricturoplastica in prima istanza non necessitano di successivi interventi a distanza di 41 mesi,

la seconda (Fig.2) che circa un terzo dei pazienti che sono stati sottoposti ad intervento per ripresa della malattia, non necessitano di ulteriore trattamento chirurgico a 30 mesi.

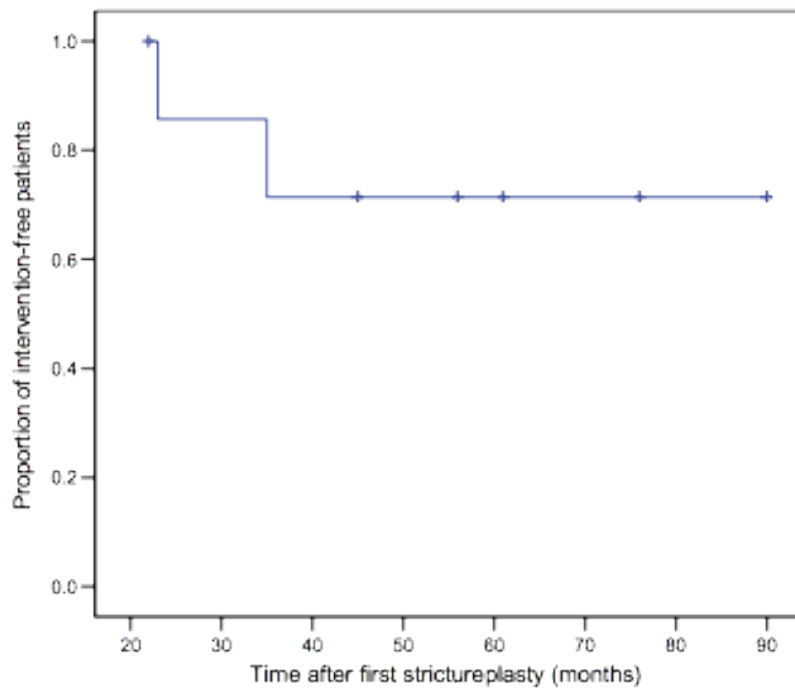


Fig.1 Curva di Kaplan-Meier, che dimostra la proporzione dei pazienti che non devono essere rioperati dopo stricturoplastica primitiva senza resezione associata.

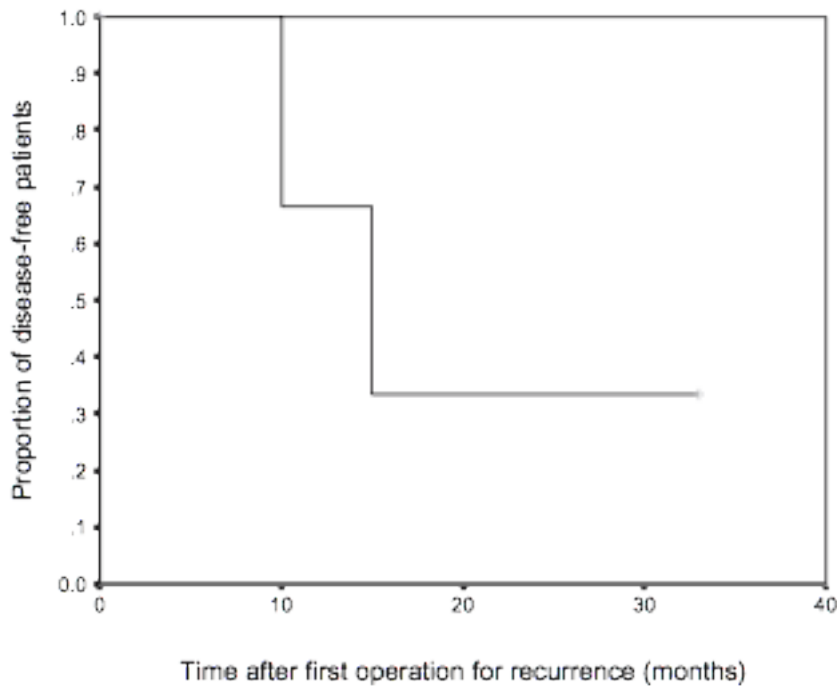


Fig.2 Curva di Kaplan-Meier che dimostra la proporzione dei pazienti che non vanno rioperati dopo il primo intervento per recidiva

10.2.9 Tecnica chirurgica

La stricturoplastica può essere confezionata secondo varie tecniche, la cui scelta dipende dalla lunghezza della stenosi.

Le più in uso sono la Heinecke-Mikulicz e la Finney : la prima con indicazione per le stenosi inferiori ai 10 cm di lunghezza, mentre la seconda andrebbe utilizzata per stenosi comprese fra i 10 ed i 20 cm [LE II, GR C]

A queste due classiche tecniche si è aggiunta la tecnica di di Michelassi, che è indicata in caso di stenosi superiori ai 30 cm di lunghezza e nelle skip lesion; per quanto riguarda quest'ultima comunque non esistono dati sufficienti a confermarne l'efficacia in termini di frequenza di recidiva e di sicurezza in pazienti con malattia stenotica ed in fase attiva¹³.

La stricturoplastica secondo Heinecke-Mikulicz prevede una incisione lineare antimesenterica, attraverso la stenosi e per una estensione di circa 3 cm su entrambi i lati, seguita da una sutura trasversale della parete in singolo strato a punti staccati.

Nella tecnica di Finney l'intestino stenotico è ripiegato a ferro di cavallo e la stenosi è sezionata sul margine antimesenterico e chiusa laterolateralmente. Tichansky e coll hanno riportato una minore incidenza di reinterventi in pazienti operati con questo tipo di tecnica rispetto a quello operati con tecnica di Heinecke-Mikulicz¹⁴.

La stricturoplastica di Michelassi prevede il confezionamento di una entero-enteroanastomosi laterolaterale isoperistaltica.

Alternative alla chirurgia, resezione o stricturoplastica, in caso di stenosi isolata inferiore ai 10 cm di lunghezza o in caso di stenosi anastomotica, sia ileale che colica sono rappresentate dalla dilatazione con pallone idrostatico e dalla iniezione intralesionale di steroidi dopo la dilatazione.

10.2.10 Ascessi intraaddominali

Gli ascessi intraaddominali rappresentano una sicura indicazione all'intervento chirurgico in una fase relativamente precoce [LE V, GR C], dal momento che un trattamento immunosoppressivo prolungato può aumentare il rischio di sepsi e compromettere la capacità di cicatrizzazione in caso di anastomosi

in pazienti che fra l'altro presentano un quadro nutrizionale carente.

La chirurgia comporta abitualmente una resezione intestinale ed il drenaggio dell'ascesso. Una anastomosi immediata deve essere presa in considerazione se i fattori locali e quelli generali predispongono ad un buon consolidamento della stessa. In caso contrario, e questo il più delle volte, si rende necessario il confezionamento di una stomia temporanea. In caso poi di ascessi inframesenterici o di ascessi rinvenuti al momento della separazione di anse intestinali (ascessi infraintestinali), si deve procedere al loro drenaggio intraoperatorio mediante aspirazione e successiva esclusione del segmento interessato, abboccandone entrambi i capi alla superficie cutanea a tipo fistola mucosa e confezionando una entero-enteroanastomosi fra il segmento distale e quello prossimale, dal momento che una resezione in questa fase comporterebbe il rischio di contaminazione peritoneale oltre alla difficoltà legata ad un peduncolo vascolare insufficiente¹⁵.

Una opzione alternativa alla chirurgia,

in paziente stabile e in caso di diagnosi preoperatoria, è rappresentata dal drenaggio percutaneo eco o TC guidato, associato a terapia antibiotica seguito in una fase successiva, quando cioè la fase settica e flogistica dovuta all'ascesso è regredita, da un intervento resettivo in un tempo, resezione anastomosi, invece che in due tempi e questo soprattutto se l'ascesso è concomitante ad una fase attiva della malattia [LE III, GR C]

Non tutti i pazienti comunque necessitano di intervento resettivo dopo drenaggio percutaneo. Quest'ultimo infatti si rende indispensabile solo in quei pazienti in cui un esame radiologico con mezzo di contrasto introdotto attraverso il catetere dimostri una comunicazione fra cavità ascessuale ed intestino. Gli altri possono essere avviati al follow up.

E comunque vari autori hanno rilevato che circa 1/3 di pazienti trattati col solo drenaggio percutaneo, dovevano ricorrere entro 1 anno all'intervento chirurgico per recidiva¹⁶.

Nel caso infine ci si viene a trovare di fronte ad un ascesso ileocolico strettamente adeso ai vasi iliaci o all'uretere, va preso in considerazione il confezionamento di un bypass, che può essere convertito in resezione pochi mesi dopo, una volta che l'infiammazione acuta è regredita.

10.2.11 Fistole

Le fistole enteroenteriche trovano indicazione alla chirurgia quando creano un bypass intestinale lungo e quindi tale da determinare diarrea e malassorbimento

Il trattamento chirurgico nella maggior parte dei casi, è rappresentato da resezione anastomosi in un tempo, a meno che il paziente non sia denutrito, settico o abbia perso una quantità eccessiva di sangue durante l'intervento. La resezione interessa la sorgente della fistola, nella maggior parte dei casi rappresentata dall'ileo terminale, con una wedge resection e sutura del segmento adiacente interessato. La semplice sutura della breccia colica non va eseguita in caso di fistola ileosigmoidea, dal momento che le colorrafie sono particolarmente esposte alla deiscenza. In tali casi è preferibile una resezione limitata del sigma e seguente anastomosi.

Le fistole enterovesicali vanno trattate chirurgicamente separando il piccolo intestino dalla vescica e procedendo successivamente a resezione anastomosi intestinale e sutura vescicale con posizionamento di urinario da rimuovere dopo 10 giorni.

Le fistole enterovaginali richiedono una resezione ed anastomosi dell'ansa fistolizzata ed uno sbrigliamento ed una chiusura della vagina con l'interposizione di omento fra vagina suturata ed anastomosi intestinale.

Le fistole enterocutanee spontanee non rappresentano di per sé una indicazione alla chirurgia; gli sforzi iniziali vanno concentrati nel controllo dell'infezione, nella protezione della cute e nel riequilibrio elettrolitico. Fatto questo è necessario mediante gli opportuni esami radiologici identificare decorso ed anatomia della fistola, per pianificare la procedura definitiva. Nel caso invece di fistole enterocutanee postoperatorie precoci è necessaria una enterostomia escludente immediata.

10.3 Malattia di Crohn del colon

La localizzazione esclusivamente colica del MC rappresenta il 15-25% di tutti i casi. La rettorragia costituisce la manifestazione clinica più frequente (46% dei casi contro il 17% dei casi a localizzazione ileale); altri sintomi, quali dolori addominali, diarrea, malnutrizione sono comuni e percentualmente simili alla localizzazione ileocolica o ileale. Complicanze della colite di Crohn sono rappresentate dalle stenosi, che si manifestano con i segni della occlusione o della subocclusione intestinale e dal megacolon tossico analogo a quello che può verificarsi, anche se più frequentemente nella rettocolite ulcerosa.

Ora,

ove si mostri necessario il ricorso all'intervento chirurgico (meno di un terzo di interessamento del colon), è preferibile una resezione limitata alla porzione interessata [EL III, RG C]

Le evidenze sono meno chiare quando si tratta di pazienti con malattia macroscopicamente evidente in due segmenti del colon, particolarmente distanti fra loro. Infatti metà degli esperti concorda nel consigliare una resezione segmentaria dell'area interessata macroscopicamente con il confezionamento di due anastomosi mentre l'altra metà è favorevole ad una colectomia subtotala con anastomosi ileorettale, quando siano

interessati il colon ascendente e l'intero sigma. Le decisioni vengono lasciate alle preferenze personali del chirurgo in accordo con il paziente.

Per quanto riguarda il ripristino della continuità intestinale dopo colectomia totale le evidenze suggeriscono che, non sia consigliato il confezionamento di pouch ileali [LE II, GR B]

dal momento che molte analisi retrospettive hanno evidenziato una frequenza di complicanze (stenosi, incontinenza, difetto della pouch) pari al 50% ¹⁷⁻¹⁸.

Per quanto riguarda poi il trattamento delle stenosi con stricturoplastica la maggior parte degli esperti concorda nel non considerarle una opzione possibile, anche se non esistono sufficienti evidenza in letteratura [LE IV, GR D], mentre per le stenosi corte, inferiori ai 4 cm di lunghezza, e per quelle conseguenti a resezione anastomosi ileocolica, c'è evidenza sufficiente ad affermare che la dilatazione endoscopica è da preferirsi alla resezione [LE II, GR B),

anche se va eseguita con un periodo di sorveglianza di 24 ore, per la possibilità di complicanze di tipo perforativo, che potrebbero richiedere un intervento chirurgico.

10.3.1 Preparazione all'intervento

La preparazione all'intervento prevede una adeguata documentazione sulla estensione della malattia e la eventuale presenza di sepsi.

Nel caso sia necessario il paziente va riequilibrato dal punto di vista elettrolitico e nutrizionale, va effettuata prevenzione contro i tromboembolismi venosi con eparina e compressione degli arti inferiori, va rivista la terapia con corticosteroidi ed immunosoppressori e va eseguita adeguata preparazione intestinale, nel caso di coinvolgimento del colon; naturalmente in caso di ostruzione non si procederà ad alcuna toilette intestinale. Verrà effettuata profilassi antibiotica all'induzione dell'anestesia e nelle 24 ore successive. Quest'ultima verrà proseguita per ulteriori 5 giorni in presenza di significanti contaminazioni intraoperatorie.

Per quanto riguarda i farmaci assunti nel periodo che ha preceduto l'intervento chirurgico:

i corticosteroidi rappresentano un fattore di rischio rilevante per complicanze postoperatorie [LE II, GR B], per cui andrebbero se possibile interrotti [LE V, GR C]

L'azotioiprina può essere somministrata sia nel periodo perioperatorio che in quello successivo [LE II, GR B]

senza effetti collaterali; rimane controversa la frequenza di complicanze postoperatorie per quanto riguarda la somministrazione di anticorpi monoclonali (antiTNF) come anche quanto tempo prima dell'intervento vadano sospesi [LE III, GR D]; riguardo a quest'ultimo problema gli esperti si esprimono in proporzioni del tutto eguali: alcuni di essi sostengono che vada sospesa un mese prima, altri per un periodo più lungo, altri ancora non ha importanza il quando. Fatto sta che la farmacocinetica di questi farmaci è tale che la concentrazione terapeutica persiste dopo infusione per almeno otto settimane.

Ovviamente il consenso informato riguarderà l'estensione della malattia, il tipo e l'estensione dell'intervento chirurgico, l'eventuale possibilità di una stomia e tutto quanto riguarda il decorso post operatorio ad iniziare dalla terapia antidolorifica per finire alle complicanze : emorragia, fistola o deiscenza anastomotica, infezioni e quant'altro.

10.3.2 Approccio Chirurgico

Lo sviluppo delle tecniche laparoscopiche ha fatto sì che al giorno d'oggi la laparoscopia o quanto meno la chirurgia video assistita sia preferibile alla tradizionale tecnica open [LE II, GR B], tranne che nei casi più complessi o in caso di resezioni ricorrenti per i quali non esistono sufficienti evidenze nel raccomandare la metodica [LE III, GR C]

Diverse ricerche, condotte negli ultimi anni, hanno infatti dimostrato che esistono dei sostanziali benefici nella sua utilizzazione; in particolare due meta-analisi rispettivamente di 14 e 15 studi hanno evidenziato significativi vantaggi rappresentati da: una morbilità post operatoria più bassa (8% vs 16%) una ridotta mortalità (0,2% vs 0,9% p<0,01) una

ripresa più rapida delle funzioni intestinali ed un periodo di ricovero ospedaliero più breve¹⁹⁻²⁰. Si riducono infine le sindromi aderenziali e le incisioni chirurgiche notevolmente meno estese mettono al riparo dai laparoceli.

L'approccio laparoscopico può essere impiegato per tutte le esigenze chirurgiche a iniziare dalle resezioni ileocoliche, per finire alle stricturoplastiche alle resezioni del piccolo intestino, al confezionamento di stomie²¹.

Tuttavia uno dei suoi limiti è rappresentato dal fatto che si corre il rischio di sottostimare la estensione della malattia e che non sempre è possibile condurre a termine l'intervento in presenza di masse infiammatorie, ascessi o fistole; inoltre nel caso di malattia di Crohn ricorrente e caratterizzata dalla presenza di ascessi e fistole complesse l'indice di conversione è elevato e comunque non esistono livelli di evidenza accettabili di fattibilità e sicurezza della metodica²².

Per quanto riguarda poi il confronto con la tecnica open in una metaanalisi condotta da Tilney (23) si è evidenziato che non vi erano significative differenze in termini di perdite ematiche, deiscenze anastomotiche, ostruzione intestinale, infezioni della ferita o formazione di ascessi intra addominali.

10.3.3 Tecniche di anastomosi

Vi è buona evidenza che

l'anastomosi latero-laterale ad ampio lume eseguita con suturatrice meccanica è la tecnica di scelta [LE II, GR B]

Una metaanalisi del 2007²⁴ di otto studi pubblicati fra il 1998 ed il 2005 e che mettevano a confronto le anastomosi meccaniche termino-terminali con le latero-laterali e che comprendevano 712 anastomosi eseguite in 661 pazienti, infatti, dimostrava che le anastomosi termino-terminali eseguite dopo resezione ileocolica, erano associate ad un maggior numero di deiscenze anastomotiche e di complicanze post operatorie rispetto alle latero-laterali.

Non vanno comunque trascurate le conclusioni di un precedente lavoro di Scarpa e coll.²⁵ nel quale si afferma che la discriminante per successive complicanze anastomotiche è rappresentata dall'ampiezza del lume dell'anastomosi e non dal modo di confezionarla.

Per quanto riguarda invece la ripresa di malattia in sede perianastomotica in nessuno dei due lavori vengono riportate differenze significative fra termino-terminale e latero-laterale.

10.3.4 Risultati chirurgici

I risultati della terapia chirurgica vanno valutati in base alla mortalità, morbilità, qualità di vita, recidive. Nella esperienza del Mount Sinai la mortalità postoperatoria era del 3,2% avendo come causa più comune la sepsi nel breve termine (30 giorni) (26) e severi disturbi elettrolitici da sindrome da intestino corto nel lungo termine.

Per quanto riguarda la morbilità le complicanze maggiori, rappresentate più frequentemente da ostruzione intestinale, infezioni intraaddominali o di parete, fistole e deiscenze anastomotiche gravano sul 10% dei pazienti operati. Le complicanze più severe, si verificano con maggiore frequenza in pazienti immunodepressi da precedenti terapie immunosoppressive o operati per sepsi intraaddominale.

Per quanto riguarda specificatamente le complicanze di ordine generale conseguenti a resezione del piccolo intestino, esse sono rappresentate dalla calcolosi della colecisti, dalla litiasi renale ed ureterale, dalle alterazioni elettrolitiche e metaboliche in generale. La sindrome da intestino corto risulta inevitabile in una piccola percentuale di pazienti, quale risultato di ripetute resezioni intestinali soprattutto in pazienti precedentemente sottoposti a resezioni intestinali estese²⁷. Questa sindrome richiederà trattamento con NPT, con i rischi conseguenti rappresentati come risaputo da infezione dei cateteri di infusione, tromboembolismo venoso ed insufficienza epatica su base metabolica.

10.3.5 Recidiva di malattia dopo chirurgia

Per recidiva vanno intese quelle manifestazioni di malattia non solo sintomatiche o tali da richiedere un reintervento, ma anche quelle rilevabili solo endoscopicamente o radiologicamente. I dati relativi ad uno studio endoscopico eseguito nel controllo postoperatorio di pazienti sottoposti a resezione-anastomosi, per ileite terminale, hanno evidenziato come l'endoscopia abbia rilevato una infiammazione tipica del MC 12 mesi dopo la resezione in assenza di manifestazioni cliniche e che la severità del quadro endoscopico era predittivo di quella del quadro morboso conclamato²⁸.

In complesso il rischio di recidiva susseguente al resezione ed anastomosi varia dal 29% al 35% a cinque anni, dal 52% al 55% a 10 anni, dal 60% al 75% a 15 anni, e sfiora il 94% a 25 anni²⁹⁻³⁰.

In caso comunque di ripresa dei sintomi della malattia, non sempre è necessario il ricorso al reintervento; questo si rende necessario nel 25% - 35% dei casi a 5 anni e nel 40% - 70% a 13 anni³¹⁻³².

I fattori di rischio per recidiva sono correlati all'età del paziente al momento del primo intervento chirurgico, alla localizzazione della malattia ed alla sua estensione (localizzazione ileocolica maggiore rispetto alla ileale) al quadro della malattia (perforazione maggiore rispetto alla stenosi), alle abitudini di vita post operatorie (fumo di sigaretta).

Al fine di ridurre il numero delle recidive o quantomeno aumentare l'intervallo libero da malattia sicuramente giocano un ruolo importante le abitudini di vita fra le quali l'astensione dal fumo si è rivelata particolarmente importante.

Una nutrizione enterale postoperatoria > 1200 kcal/die si è rivelata efficace mentre ancora contraddittorii sono le evidenze che riguardano l'utilizzo di alcune categorie di farmaci: gli antiinfiammatori (Mesalazina) alla dose di 4 g/die è efficace solo nei pazienti con malattia limitata all'ileo; gli antibiotici (Metronidazolo 20mg pro Kg/die) riduce le recidive ad un anno ma non può essere usato per lunghi periodi a causa degli effetti collaterali; i cortisonici (Budesonide 6mg/die) riduce le manifestazioni endoscopiche ma non quelle cliniche in pazienti con quadro clinico di tipo infiammatorio ma non fibrostenotico³³⁻³⁴⁻³⁵.

Le Tiopurine (Azotioprina, 6Mercaptopurina) risultano essere più efficaci dei farmaci soprammenzionati ma richiedono un monitoraggio continuo dei loro effetti tossici [LE II, GR B]³⁶

10.4 Conclusioni

Nonostante i progressi nel trattamento medico alcuni pazienti affetti da MC richiederanno un intervento chirurgico durante il corso della malattia, per il sopravvenire di complicanze quali stenosi, ascessi, fistole, non altrimenti trattabili.

La valutazione dei pazienti candidati alla chirurgia è fondamentale come d'altronde lo è la scelta del timing dell'intervento, il tipo e l'entità dello stesso al fine di ottenere i risultati migliori a breve e a lungo termine oltre che a ridurre al minimo le complicanze postoperatorie.

BIBLIOGRAFIA

1. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the world congresses of gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm. Bowel Dis.* 2000; 6: 8–15
2. Freeman HJ. Long-term natural history of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009 March 21; 15(11): 1315-1318
3. Kelvin T. Thia,* ,§ William J. Sandborn,* William S. Harmsen,‡ Alan R. Zinsmeister,‡ And Edward V. Loftus, Jr*. Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort: *Gastroenterology* 2010; 139: 1147–1155
4. Sabate JM, Ameziane N, Lamoril J, et al. The V249I polymorphism of the CX3CR1 gene is associated with fibrostenotic disease behaviour in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 Aug; 20 (8): 748-55.
5. Michelassi F., Fichera A. Indications for surgery in inflammatory bowel disease. Kirsner JB, editor. *Inflammatory bowel disease*. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 616–25
6. Greenstein AJ, Sachar DB, Mann D, et al. Spontaneous free perforation and perforated abscess in 30 patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 1987;205:72–6
7. Hulten L. Surgical treatment of Crohn's disease of the small bowel or ileocecum. *World J Surg* 1988;12:180–5
8. A. Dignass,¹, G. Van Assche,¹, J.O. Lindsay, M. Lémann, J. Söderholm, J.F. Colombel, S. Danese, A. D'Hoore, M. Gassull, F. Gomollón, D.W. Hommes, P. Michetti, C. O'Morain, T. Öresland, A. Windsor, E.F. Stange, S.P.L. Travis for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010 4, 28–62
9. Katariya RN, Sood S, Rao PG, Rao PL. Stricture-plasty for tubercular strictures of the gastro-intestinal tract. *Br J Surg* 1977 64:496–498
10. Lee EC, Papaioannou N. Minimal surgery for chronic obstruction in patients with extensive or universal Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1982 64:229–233
11. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus SM, Fry RD Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2000 43:911–919
12. Pratik R., Devinder K, Strictureplasty for active Crohn's disease *Int J Colorectal Dis* 2006 21: 427–432

13. Michelassi F Side-to-side iso- peristaltic strictureplasty for multiple Crohn's strictures. *Dis Colon Rectum* 1996 39:345–349
14. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, et al. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2000;43:911–9
15. Hulten L. Surgical treatment of Crohn's disease of the small bowel or ileocecum. *World J Surg* 1988;12:180–5
16. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2283–9
17. Sagar PM, Dozois RR, Wolff BG. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996;39:893–8.
18. de Oca J, Sanchez-Santos R, Rague JM, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:171–5.
19. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc* 2006;20(7):1036–44
20. Lesperance K, Martin MJ, Lehmann R, Brounts L, Steele SR. National trends and outcomes for the surgical therapy of ileocolonic Crohn's disease: a population-based analysis of laparoscopic vs. open approaches. *J Gastrointest Surg* 2009 Jul;13(7):1251-9.
21. Casillas S, Delaney CP. Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease. *Dig Surg* 2005;22:135–42.
22. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Marceau C, Rouach Y, Lavergne-Slove A, et al. Factors that predict conversion in 69 consecutive patients undergoing laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005;48(12):2302–8.
23. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc* 2006;20: 1036–44.
24. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50(10):1674–87.

25. Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, et al. Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2004;51(58):1053–7.
26. Greenstein AJ, Meyers S, Sher L, et al. Surgery and its sequelae in Crohn's colitis and ileocolitis. *Arch Surg* 1981;116:285–8.
27. Agwunobi AO, Carlson GL, Anderson ID, et al. Mechanisms of intestinal failure in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1834–7
28. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine. *European Cooperative Crohn's disease Study VI. Gastroenterology* 2000;118:264–73.
29. Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S, et al. Factor affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1986;29:495–502.
30. Trnka YM, Glotzer DJ, Kasdon EJ, et al. The long-term outcome of restorative operation in Crohn's disease: influence of location, prognostic factors and surgical guidelines. *Ann Surg* 1982;196:345–55.
31. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, et al. Recurrence after surgery in Crohn's disease: relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology* 1985;88:1826–33.
32. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000;231:38–45.
33. McDonald PJ, Fazio VW, Farmer RG, et al. Perforating and nonperforating Crohn's disease: an unpredictable guide to recurrence after surgery. *Dis Colon Rectum* 1989;32: 117–20.
34. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002;51:405–9
35. Marteau P, Lemann M, Seksik P, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii LA1* for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006;55:842–7.
36. Domenech E, Scala L, Bernal I, et al. Azathioprine and mesalazine in the prevention of postsurgical recurrence of Crohn's disease: a retrospective study. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:563–7.

11. Patologia anoperineale

S. Laureti, L. Gentilini, M. Coscia, M. Podda, F. Ugolini, G. Poggioli

11.1 Introduzione

La malattia paranale ha un'incidenza elevata nei pazienti affetti da malattia di Crohn ed in molti casi si assiste a quadri clinici complessi e altamente invalidanti. Il trattamento chirurgico di questa espressione di malattia è radicalmente cambiato negli ultimi anni con l'introduzione di nuovi farmaci e presidi biologici modificando radicalmente l'end-point terapeutico, passando da un semplice controllo della sepsi a una vera e propria prospettiva di guarigione.

La malattia paranale di Crohn frequentemente si presenta con quadri complessi e altamente invalidanti associandosi a sintomatologia dolorosa, perdita di materiale purulento e fecale che peggiorano significativamente la qualità di vita di pazienti nella maggior parte giovani.

Nei casi più gravi, la malattia paranale assume un andamento, per così dire, "maligno" ed è stata giustamente definita "malignant perianal Crohn's disease" ¹

Rientrano nell'ambito della malattia paranale "maligna" quei pazienti con fistole alte e complesse, fistole retto-vaginali, forme progressive, non responsive alla terapia medica e chirurgica, spesso non correlate allo stato di attività della malattia intestinale e con ampia distruzione tissutale. Il rischio di evoluzione in tal senso della malattia è stimato in una percentuale variabile fra il 3-7% dei pazienti con una storia di malattia di Crohn a localizzazione addominale di vecchia data e fra lo 0-7% dei pazienti con interessamento paranale da molti anni.

11.2 Trattamento chirurgico tradizionale

Storicamente il ruolo della chirurgia, oltre al miglioramento della qualità della vita, è sempre stato quello di evitare o almeno differire la proctectomia per i pazienti affetti da forme maligne di malattia ²; l'introduzione nell'ultimo decennio dei farmaci biologici ha radicalmente modificato l'algoritmo terapeutico di questa patologia.

Il trattamento chirurgico delle fistole deve essere eseguito sia per fistole semplici che per fistole complesse [LE IV, GR C]; il primo obiettivo della chirurgia è il controllo e la cura della sepsi che deve essere eseguito in regime di urgenza [LE V, GR C]

Le raccolte asessuali ed i tramiti fistolosi devono essere trattati mediante un ampio drenaggio, anche se questo comporta una consistente apertura degli spazi perianali procedendo ad una fistulectomia. Tale manovra consiste nell'escissione del tessuto circostante la fistola, con partenza dalla cute circostante l'orifizio esterno ed il tessuto adiposo che circonda il tramite, fino all'emergenza del tramite dalla parete del retto o del canale anale.

La forma di tale escissione deve essere conica (“cone-like technique”), con ampia base a livello della cute ed apice a livello dell'origine della fistola, allo scopo di garantire una progressiva chiusura della ferita chirurgica per seconda intenzione dall'apice verso la base; in tale modo si riduce significativamente il rischio di chiusura precoce della porzione più esterna della fistulectomia a cui conseguirebbe inevitabilmente la recidiva ascessuale [LE IV, GR C]

Per fistole alte o complesse il tramite fistoloso residuo deve essere trattato con il posizionamento di un setone di drenaggio, manovra che richiede un' accurata identificazione del tragitto fistoloso per evitare di creare “false strade”.

Tale metodo ha 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 permette di ottenere la soluzione del problema acuto della sepsi restituendo al paziente una qualità di vita accettabile anche per anni.

Il setone è un drenaggio quindi deve essere un “ loose seton”, non va messo in tensione [LE IV, GR C]. I tempi per la rimozione del setone di drenaggio devono essere stabiliti dopo accurata valutazione clinica e sono strettamente condizionati dal tipo di terapia associata al trattamento chirurgico tradizionale [LE IV, GR C]

11.3 Terapie biologiche

L'introduzione delle terapie biologiche, primo fra tutti l'Infliximab, ha radicalmente modificato l'approccio al paziente affetto da malattia perianale di Crohn

Diversi studi clinici effettuati nell'ultimo decennio hanno evidenziato come

la terapia con Infliximab sia efficace nell'induzione e nel mantenimento della remissione clinica, nella chiusura delle fistole enterocutanee, perianali e rettovaginali e nel mantenimento della chiusura di queste LE I, GR B] ^{3,4}

L'evoluzione delle terapie biologiche ha portato all'introduzione nella pratica clinica di nuove molecole efficaci nel trattamento della malattia fistolizzante paranale di Crohn come l'Adalimumab. La sua efficacia è stata dimostrata sia come farmaco di seconda linea in paziente non responsivi alla terapia con Infliximab [LE IV, GR C] sia in tutti quei pazienti intolleranti all'Infliximab o in chi ne ha sviluppato una resistenza [LE I, GR B]. ⁵ I farmaci anti-TNF devono quindi essere considerati come trattamento medico di prima scelta nella gestione della malattia paranale complessa di Crohn [Influximab LE I, GR A; Adalimumab LE I, GR B].

In considerazione dei buoni risultati clinici ottenuti nei pazienti trattati con terapie biologiche oggi l'uso combinato di terapie biologiche e trattamento chirurgico è fortemente raccomandato nonostante non vi siano al momento molti trials a disposizione [LE IV, GR C].

In caso il paziente non possa essere sottoposto a trattamenti sistemici con farmaci biologici, per la presenza di controindicazione o reazioni avverse al trattamento stesso, sono state proposte infusioni locali del farmaco da associare alla procedura chirurgica.

La somministrazione locale del biologico ha dimostrato di avere un'efficacia paragonabile al trattamento sistemico nella gestione del paziente affetto da malattia perianale di Crohn. Oltre alla infiltrazione locale di Infliximab , oggi è proponibile anche l'infiltrazione di Adalimumab [LE IV, GR C]. In caso di successo della terapia biologica è strettamente raccomandato proseguire la somministrazione del farmaco come terapia di mantenimento [Infliximab LE I, GR A; Adalimumab LE I, GR B] controllando periodicamente l'assenza di raccolte non drenate ed escludendo recidive ascessuali [LE IV, GR C]. La terapia di mantenimento dovrebbe essere proseguita per almeno un anno [LE I, GR A]¹¹

La valutazione dei risultati del trattamento della malattia fistolizzante di Crohn può avvalersi del Perianal Disease Activity Index [LE I, GR B] ma integrandolo con esame obiettivo eseguito sotto anestesia da personale esperto [LE II, GR B] ¹², ecografia transanale [LE I, GR B] ¹³ e RM pelvica eseguita presso un centro radiologico di riferimento per lo studio della malattia perianale di Crohn [LE I, GR B]

¹⁴

Bibliografia

1. Alexander-Williams J, Buchmann P. Perianal Crohn's disease. World J Surg 1980; 4: 203-8
2. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Lofberg R. Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. Gastroenterology 1998 Jun; 114 (6): 1151-60
3. 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
4. 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
5. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut 2009; 58:940-8

6. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003 Mar; 9 (2): 98-103
7. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006 Dec; 49 (12): 1837-41
8. Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A et al. Does Infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1754-60
9. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F et al. Local injection of Infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005 April; 48: 768-774
10. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Bazzi P, Coscia M, Gentilini L, Rizzello F, Gionchetti P. Local Injection of adalimumab for perianal Crohn's Disease: Better than infliximab? *Inflamm Bowel Dis* 2010 Oct; 16(10): 1631
11. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al, Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *N Eng J Med* 2004; 350:876-85
12. Orsoni P, Barthet M, Portier F et al. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999;86:360-4
13. Van Bodegraven AA, slots CE, Felt-Bersma RJ et al. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002;45:39-46
14. Gourtsoyiannis NC, Grammatikakis J, Papamastorakis G, Koutroumabakis et al. Imaging of small intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis. *Eur Radiol* 2006;16:1915–25

12. Trattamento chirurgico delle recidive post-chirurgiche in pazienti affetti da MC

Micaela Pronesti , Francesco Tonelli

La terapia chirurgica rappresenta tuttora uno dei capisaldi nel trattamento della MC, una soluzione spesso inevitabile, atta a curare i sintomi e le complicanze della malattia laddove la terapia medica abbia fallito. Gli importanti sviluppi avvenuti nell'ultimo decennio in campo farmaceutico hanno, d'altra parte, conferito un ruolo di primo piano alla terapia medica, e la chirurgia tende ad essere considerata, oggi, come ultima possibilità nel trattamento di questi pazienti ¹⁻⁵.

La terapia chirurgica non può essere considerata “curativa”, dal momento che la caratteristica principale di questa patologia è proprio quella di recidivare, anche in seguito a trattamento di resezione chirurgica che asporti completamente le aree interessate dalle lesioni sia macro- che microscopicamente.

I pazienti affetti da MC da più di 10 anni hanno una probabilità pari al 50% di necessitare di un intervento chirurgico, e del 78% se affetti da >20 anni e, nonostante i progressi ottenuti, sia a livello farmacologico che chirurgico, nella MC le recidive e il loro trattamento continuano a rappresentare uno dei problemi principali. Il rischio di recidiva è stimato in media pari al 18,74 % (range 13-24%) a 5 anni, ed al 40,6% (range 34-53) a 10 anni, a seconda degli studi considerati , e circa 1/3 dei pazienti necessiterà, nel corso della propria vita, di più di 1 intervento ^{5,6}.

In passato l'atteggiamento chirurgico risultava più “aggressivo”, e la resezione radicale rappresentava, pertanto, il trattamento di prima scelta. Il caratteristico andamento cronico-recidivante della malattia, così come le complicanze stesse connesse al trattamento chirurgico resettivo, quali soprattutto la sindrome da intestino corto, hanno ben presto, tuttavia, messo in discussione questo tipo di terapia. Oggi si preferisce un approccio quanto più possibile conservativo, pertanto tecniche quali le stricturoplastiche e le resezioni di minima sono considerate spesso da preferire alla classica resezione⁷⁻¹¹. Frequentemente vengono eseguiti interventi combinati tra loro, come resezioni e Sxpl, a maggior ragione in caso di malattia molto estesa o nella quale le lesioni siano distanti tra loro.

Per recidiva si può intendere quella strumentale-endoscopica, che solitamente è la più precoce, e/o radiologica , quella clinica e infine quella chirurgica

In passato si riteneva che la recidiva post-operatoria avesse, in genere, le stesse

caratteristiche della lesione primitiva, ripetendo i tempi, i modi, e la sede della malattia iniziale. La sede del primo intervento risulta essere, effettivamente, spesso quella con tasso di recidiva più alto, ma dato che fino ad un terzo delle recidive può verificarsi in altra sede, questa teoria risulta oggi controversa, e d'altra parte, nella nostra esperienza personale il dato non trova conferma. Le caratteristiche della recidiva sono, inoltre, solitamente influenzate dalla localizzazione della lesione primitiva – l'anastomosi nel caso dell'intestino tenue, il tratto preanastomotico o neo-ileo-terminale nelle lesioni ileo-coliche - e dalla tecnica chirurgica utilizzata: le stricturoplastiche si associano di norma a tassi di recidiva più bassi rispetto alle resezioni¹².

La terapia chirurgica delle recidive non differisce in modo sostanziale da quella applicata nel caso delle lesioni primitive e viene attuata prendendo in considerazione fattori quali:

- le condizioni cliniche e sintomatologiche del paziente
- la sede di localizzazione della malattia e la forma con cui essa si presenta (stenosante, infiammatoria o penetrante)
- l'esperienza dell'operatore che esegue il trattamento

Il livello di evidenza (LE) riguardo al tipo di tecnica da attuare è di classe III o IV e il grado di raccomandazione (GR) di classe C

Al momento non esistono, infatti, studi randomizzati controllati riguardo a quali siano le tecniche da preferire in relazione al tipo e alla sede delle lesioni¹³.

Una distinzione importante riguardo al tipo di trattamento più opportuno da effettuare è relativa alla sede di malattia.

12.1 Forme duodenali-digiunali

Le recidive che si verificano in sede duodeno-digiunale sono più frequentemente di tipo stenosante. Le stenosi possono essere di tipo breve e multiplo - più frequenti - o di tipo lungo e continuo. La terapia chirurgica che viene eseguita dipende dal tipo, dalla gravità e dall'estensione delle lesioni, e può essere rappresentata da resezione o da stricturoplastica (vari tipi di stricturoplastica, a seconda dell'estensione della stenosi)

In questa sede, più frequentemente che in altre, vengono eseguite le stricturoplastiche, al fine di evitare le complicanze connesse con estese resezioni di questo tratto di intestino¹². L'alternativa può essere un bypass mediante gastro-enteroanastomosi, con eventuale vagotomia. Questa tecnica è oggi meno utilizzata che in passato, visti i possibili rischi di complicanze quali l'ulcera peptica, la proliferazione batterica nel segmento bypassato, l'instaurarsi di forme complicate di malattia – ascessi, emorragie, perforazioni-, l'esposizione a rischi di ordine cancerologico, analoghi a quelli che si osservano per le forme di ileite terminale. Essa , tuttavia, ancora effettuata in alcuni centri, risultando comunque efficace nella risoluzione della sintomatologia, di relativa facile esecuzione, e con risparmio di intestino rispetto alla resezione, soprattutto in questa sede, dove la resezione risulterebbe troppo complessa e demolitiva¹².

Infine, negli ultimi anni, con l'introduzione della tecnica con doppio palloncino, e solo per casi selezionati - stenosi brevi e comunque in sedi raggiungibili facilmente dallo strumento - sono state eseguite dilatazioni endoscopiche²²

12.2 Forme digiunali e digiuno-ileali (TENUE)

Le forme digiunali sono quelle con tasso di recidiva post-chirurgica più elevato, e si presentano solitamente con lesioni di tipo stenosante, e frequentemente interessano la regione peri-anastomotica: pertanto a tale livello trovano spesso indicazione le stricturoplastiche¹² . In alternativa è possibile eseguire resezioni intestinali ma, a meno che l'estensione o le caratteristiche della lesione non lo rendano prettamente necessario, si preferisce attuare tecniche di tipo conservativo.

Non esistono, al momento, studi randomizzati riguardo alla differenza tra resezione e stricturoplastica in termini di rischio di recidiva [LE III, GR C]

Le meta-analisi condotte fino ad oggi non mostrano sostanziali differenze in termini di complicanze post operatorie e di rischio di recidiva tra le due metodiche, pertanto si preferisce attuare tecniche conservative rispetto a quelle demolitive^{9,15-18}.

Nei casi in cui la lunghezza delle lesioni sia < di 10 cm si ricorre, solitamente, a stricturoplastiche di tipo convenzionale. Nei casi in cui, invece, l'estensione del tratto malato sia maggiore, si può comunque decidere di eseguire stricturoplastiche non convenzionali, quali la stricturoplastica latero-laterale isoperistaltica, al fine di evitare complicanze come la sindrome da intestino corto^{4,11,19-21}.

12.3 Forme ileali ed ileo-coliche

Le recidive che si verificano a livello ileale interessano solitamente il tratto pre-anastomotico o neo-ileo-terminale. Queste si prestano, normalmente, al trattamento elettivo di dilatazione endoscopica

Tale tecnica, introdotta per la prima volta da Brower nel 1986, trova indicazione in stenosi che siano facilmente raggiungibili dallo strumento, uniche e di lunghezza non superiore ai 4-5 cm, non eccessivamente fibrotiche e in assenza di ulcere attive. Alcuni autori ritengono utile anche l'iniezione intralesionale di corticosteroidi al momento della dilatazione, al fine di prevenire le recidive, ma recenti meta-analisi riportano al riguardo dati controversi. Non esistono al momento studi randomizzati che analizzino la possibilità di utilizzare i farmaci inibitori del TNF α .

Nel caso in cui la dilatazione per via endoscopica non sia attuabile - stenosi eccessivamente serrata, rischio di perforazione elevato, etc. - si può decidere per una terapia chirurgica di tipo resettivo, oppure, preferibilmente, conservativo ed effettuare dunque stricturoplastiche.

Al momento non sono noti studi randomizzati che definiscano se la dilatazione endoscopica sia da preferire o meno a quella chirurgica di tipo conservativo (stricturoplastica), ed una recente meta-analisi evidenzia come i dati ad oggi disponibili siano ancora insufficienti, data anche la diversità delle metodiche, così come dei follow-up presi in considerazione, per concludere in modo attendibile quale sia il trattamento superiore in termini di efficacia, complicanze e rischio di recidiva^{12, 22-31}.

12.4 Forme coliche

Le recidive che interessano il colon si localizzano solitamente a livello dell'anastomosi, ma possono anche presentarsi come lesioni multiple, interessando simultaneamente più tratti, oppure, ancora, come lesioni uniche di varia estensione³.

La terapia chirurgica in questa sede può consistere in resezioni segmentarie, che interessano esclusivamente la regione sede di recidiva, in colectomia totale con ileo-retto anastomosi, o in proctocolectomia, a seconda della localizzazione, dell'estensione e dell'eventuale coinvolgimento perianale della malattia [GR C]

I livelli di evidenza mostrano come gli interventi più demolitivi, quali la colectomia totale e la proctocolectomia, si associno a tassi di recidiva più bassi rispetto alla resezione segmentaria, ma quest'ultima è caratterizzata da complicanze post-operatorie più basse, garantisce una funzionalità maggiore e riduce il rischio di ricorrere a stomia definitiva. Pertanto, per lesioni brevi e saltuarie che non interessino in modo troppo esteso il colon, si preferisce attuare resezioni segmentarie³¹⁻³⁷.

Se la recidiva interessa l'anastomosi ileo-rettale o ileo-ale e la stenosi non è eccessivamente serrata si può decidere per la dilatazione endoscopica³⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Graadal O, Nygard K. Crohn disease. Long-term effects of surgical treatment. Tidsskr Nor Laegeforen. 1994 May 30;114(14):1603-5.
2. Nordgren SR, Fath SB, Oresland TO. Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. Scand J Gastroenterol. 1994 Dec;29(12):1122-8.

3. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, MacKeigan JM, Mazier WP, Belknap K, Chen SH. Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997;63:627-33.
4. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lèmann M, Soederholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassul M, Gomollòn F, Hommes DW, Michetti P, O'Morai C, Oeresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SPL, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4, 28-62.
5. L. Peyrin-Biroulet, E.V. Loftus, J. Colombel, and W.J. Sandborn, The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *The American journal of gastroenterology*, vol. 105, 2010, pp. 289-97.
6. Tonelli F., Fazi M., Ficari F., Garcea A. (2006), Malattie infiammatorie croniche intestinali, in Dionigi R., *Chirurgia. Vol I*, Milano, Masso Elsevier, 17: 800-813.
7. Sampietro GM, Sartani A, Danelli P, Ghizzoni M, Sposito C, Maconi G, Parente E, Taschieri AM. Strictureplasty in the surgical treatment of complicated Crohn's disease. *Ann Ital Chir*. 2003 Nov-Dec; 74(6):659-63.
8. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus SM, Fry RD. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon rectum*, 2000 Jul;43(7):911-9.
9. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis*. 2007 Oct;9(8):686-94.
10. Fearnhead NS, Chowdhury R, Box B, George BD, Jewell DP, Mortensen NJ. Long-term follow-up of strictureplasty for Crohn's disease. *Br J Surg*. 2006 Apr;93(4): 475-82.
11. Michelassi F and Upadhyay Ga, Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease, *The Journal of surgical research*, vol. 117, 2004, pp. 71-8.
12. A. Fichera, S. Lovadina, M. Rubin, F. Cimino, R.D. Hurst, and F. Michelassi. Patterns and operative treatment of recurrent Crohn's disease: a prospective longitudinal study. *Surgery*, vol. 140, 2006, pp. 649-54.
13. G.R. Lichtenstein, S.B. Hanauer, and W.J. Sandborn, Management of Crohn's disease in adults. *The American journal of gastroenterology*, vol. 104, 2009, pp. 465-83; quiz 464, 484.
14. Greenstein A.J. et alii, Cancer in Crohn's disease after diversionary surgery. A report of seven carcinoma occurring in excluded bowel. *Am J Surg* 1978; 135:86.

15. Tonelli F., Ficari F: Strictureplasty in Crohn's disease: a surgical option. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(7): 920-26
16. Poggioli G., Stocchi L, Laureti S, Selleri S, Marra C, Magalotti C, Magalotti C, Cavallari A: Conservative Surgical Management of Terminal Ileitis: Side-to-side Enterocolic Anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:234-239
17. Shatari T., Clark MA, Yamamoto T. et al: Long strictureplasty is a safe and effective as short strictureplasty in small-bowel Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2004; 6(6): 438.
18. T. Yamamoto, V.W. Fazio, and P.P. Tekkis. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the colon and rectum*, vol. 50, 2007, pp. 1968-86.
19. Tonelli F., M. Fedi, G.M. Paroli, and M. Fazi, "Indications and results of side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease.," *Diseases of the colon and rectum*, vol. 47, 2004, pp. 494-501.
20. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Ugolini F. A new model of strictureplasty for multiple and long stenoses in Crohn's ileitis: side-to-side diseased to disease-free anastomosis. *Dis Colon Rectum*, 2003 Jan;(1):127-30.
21. Fazio V.W., Tjandra J.J.: Strictureplasty for Crohn's disease with multiple long strictures. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(1): 71-72.
22. Wibmer A25:1149-1157G, Kroesen AJ, Groene J, Buhr HJ, Ritz JP. Comparison of Strictureplasty and endoscopic balloon dilatation for stricturing Crohn's disease – review of the literature. *Int J Colorectal Dis*, 2010;25:1149-1157.
23. Brower RA. Hydrostatic balloon dilatation of a terminal ileal stricture secondary to Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 1986; 29:640-645
24. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic ballon dilatation of ileocolonic Crohns Strictures: a prospective longterm analysis. *Gut.* 1995, 36:577-580.
25. Blomberg B, Rolny P, Jarnerot G. Endoscopic tratment of anastomotic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy.*1991 Jul;23(4):195-8.
26. East JE, Brooker JC, Rutter MD, Saunders BP. A pilot study of intrastricture steroid versus placebo injection after ballon dilatation of Crohn's strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 May; 15(9):1065-9. Epub 2007 Jul 12.

27. Ramboer C, Verhamme M, Dhondt E, Huys S, Van Eygen K, Vermeire L. Endoscopic treatment of stenosis in recurrent Crohn's disease with balloon dilatation combined with local corticosteroid injectio. *Gastrointest Endosc.* 1995 Sep; 42(3):252-5.
28. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, Taggi F, Winn S, Morini S. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Dec;26(11-12):1457-64.
29. Morini S, Hassan C, Lorenzetti R, Zullo A, Cerro P, Winn S, Giustini M, Taggi F. Long-term outcome of endoscopic pneumatic dilatation in Crohn's disease. *Dig Liuver Dis.* 2003 Dec;35(12):893-7.
30. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, Shah SG, Williams CB, Saunders BP. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003 May;15(5):485-8.
31. Breyssem Y, Janssens JF, Coremans G, Vantrappen G, Hendrickx G, Rutgeerts P. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. *Gastrointest Endosc.* 1992 Mar-Apr;38(2):142-7.
32. Allan A, Andrews H, Hilton CJ, Keighley MR, Allan RN, Alexander-Williams J. Segmental colonic resection is an appropriate operation for short skip lesions due to Crohn's disease in the colon. *World J Surg.* 1989 Sep-Oct;13(5):611-4; discussion 615-6.
33. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Recurrence after colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum.* 2001 May;44(5):647-54;discussion 654.
34. Yamamoto T, Keighley MR. Proctocolectomy is associated with a higher complication rate but carries a lower recurrence rate than total colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1999 Dec;34(12):1212-5.
35. Tonelli F, Paroli GM. Colorectal Crohn's disease: indications to surgical treatment. *Ann Ital Chir.* 2003 Nov-Dec;74(6):665-72.
36. Longo WE, Ballantyne GH, Cahow CE. Treatment of Crohn's colitis. Segmental or total colectomy? *Arch Suerg.* 1988 May;123(5):588-90.
37. Anderson P, Olaison G, Hallbook O, Sjodahl R. Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis? *Dis Colon Rectum.* 2002 Jan;45(1):47-53.
38. B. Shen, V.W. Fazio, F.H. Remzi, C.P. Delaney, J. Achkar, A. Bennett, F. Khandwala, A. Brzezinski, J. Doumit, W. Liu, and B.a. Lashner, Endoscopic balloon dilation of ileal pouch strictures. *The American journal of gastroenterology*, vol. 99, 2004, pp. 2340-7.

13. La terapia chirurgica in urgenza

Gaspere Solina, Armando Speciale

13.1 Introduzione

La terapia chirurgica in urgenza della Malattia di Crohn è evenienza poco frequente perché si attua per complicanze che sono poco frequenti.

Da una review di casistica dal 1970 al 2002 si evince che la chirurgia d'urgenza si esegue nel 19.1% dei casi. Si nota anche che l'incidenza di interventi in urgenza si è progressivamente ridotta negli anni e, di contro, sono aumentati i casi di perforazione intestinale libera e di peritonite¹.

Ebbene, l'importanza e l'impatto che però ha una tale evenienza se si verifica in un Centro chirurgico non dedicato sono chockanti perché una gestione sbagliata del pz in queste rare ma particolari circostanze, può avere davvero brutte conseguenze.

Infatti nel 23.5% dei casi l'addome acuto è l'esordio che porta alla diagnosi di MC².

Come visto negli altri capitoli, la terapia chirurgica della M. di Crohn è soprattutto terapia delle sue complicanze e la tabella seguente ne fa un quadro sinottico.

Tavola sinottica riassuntiva

Complicanza	Trattamento		
	Conservativo medico	Chirurgico	
		Elezione	Urgenza
Occlusione intestinale acuta	Si		
Occlusione intestinale ricorrente		Si	
Ascesso addominale	Si (+/- drenaggio percutaneo)	Si (se non completa risoluzione)	Si (se incompleto o nessun drenaggio possibile o segni di sepsi generalizzata)

Fistola addominale entero-enterica	Si (se asintomatica)	Si (se sintomatica)	
Fistola addominale enterocutanea	Si	Si (se enterourologica, enteroginecologica o fallimento t. medica)	
Perforazione			Si
Emorragia	Si (endoscopica o angiografica)		Si (se fallimento o segni di instabilità di circolo)
Colite acuta severa	Si		Si (se non risposta in 3-5 gg.)
Megacolon tossico (come complicanza di Colite acuta)			Si
Megacolon tossico (esordio diretto)	Si	Si (se risposta alla t. medica)	Si (se non risposta in 1-3 gg.)
Malattia perianale (ascesso, fistola, etc.)	Approccio interdisciplinare: "Semplificazione" di malattia +Stabilizzazione (setoni)+ T. biologica		Si (bonifica chirurgica focolai settici)

Un Centro chirurgico non dedicato può incontrare questa patologia in urgenza nelle seguenti evenienze:

1- pz non ancora diagnosticato con dolore in f. iliaca dx che può simulare un attacco di appendicite acuta.

In questo caso le implicazioni sono duplici: diagnostiche e, se almeno la diagnosi di sospetto non è stata posta, chirurgiche.

Nel primo caso, l'anamnesi può orientare verso il sospetto di ileite: storia di dolore, febbre e storia di diarrea. In questo caso, se c'è almeno un'indagine di imaging che indica l'ileo infiammato bisogna fermarsi a riflettere.

Sorprendentemente, esiste un lavoro in cui solo nel 12% c'è stata conferma di ileite di Crohn ed in 1/3 dei casi l'ileite era di origine infettiva (p.e. *Yersinia spp.*)⁶.

Nel secondo caso, ci si può imbattere in una diagnosi di ascesso di Crohn o solo di ileite terminale in fase acuta, magari sub-occludente.

E' paradigmatico un vecchio articolo (del 1992) in cui la diagnosi di appendicite ac. e l'indicazione chirurgica, in quell'epoca, era correntemente clinica: si riportano 12 casi in cui invece dell'appendicite ac. è stata trovata alla laparotomia un'ileite terminale di Crohn.

Considerazioni interessanti:

1 - non era stata rilevato o era stata sottovalutato il dato di storia di dolore addominale e/o diarrea presente invece nell'83% dei pz. Mentre il dolore addominale poteva non essere derimente, la diarrea sì ma i dati sono congiunti.

2 - non è descritta tecnica diagnostica di imaging preoperatoria

3 - in tutti è stata eseguita appendicectomia anche se in 8/12 non era coinvolta dalla flogosi e in 4/12 (33%) si sono avute complicanze maggiori (ascesso, fistola)⁷

. In questi casi la raccomandazione è di astenersi da qualsiasi azione e, solo nel caso di ascesso, seguire le indicazioni del capitolo relativo.

Ho visto che c'è un capitolo interamente dedicato. Alcuni dati non sono citati e potrebbero essere utili.

In sostanza, credo che dobbiamo dare tre indicazioni:

- se ci troviamo di fronte ad un dolore addominale acuto in f. iliaca dx in pz. con M. di Crohn nota, bisogna comportarsi come nel caso di ascesso addominale e/o peritonite (v. paragrafo in questo capitolo)

- se ci troviamo di fronte ad un dolore in f. i. dx in pz. senza diagnosi di M. di Crohn, bisogna eseguire una attenta anamnesi e, se non dubbi, integrare con imaging (eco, TC, RMN in urgenza) per perseguire la terapia medica che è terapia di scelta

- se ci si trova con diagnosi intraoperatoria di Malattia non prima diagnosticata, bisogna fare toilette peritoneale ed astenersi dalla resezione e dalla appendicectomia. La terapia della M. di Crohn è medica, la diagnosi si può fare con le bio coloscopiche anziché sull'appendice levata (ammesso che sia coinvolta!), la resezione, oltre che non ancora necessaria, potrebbe essere più estesa del necessario a causa della flogosi acuta peritonitica che non fa discernere ansa con flogosi specifica da ansa con flogosi ab estrinseco ed a causa del fatto che ci si può trovare in Centro non dedicato e non addestrato a chirurgia resettiva conservativa.

Dalla tabella è possibile evidenziare i casi in cui le complicanze richiedono il trattamento in urgenza.

Questa evenienza è critica oltre che per il paziente, per lo staff chirurgico che si trova ad affrontarlo, potendosi trattare di centro chirurgico periferico e/o non dedicato o di paziente all'esordio di malattia fino a quel momento non nota.

13.2 Occlusione intestinale acuta

E' la complicanza più frequente e si associa alla localizzazione più frequente della malattia (ileite terminale): 35-54% , ma può presentarsi anche in caso di localizzazione digiuno-ileale (22-36%) o colica (5-17%).

E' difficile che la diagnostica non possa almeno fare sorgere il sospetto di M. di Crohn non diagnosticata, occludente.

Posto almeno il sospetto di M. di Crohn, l'occlusione è quasi sempre reversibile con la opportuna terapia medica (digiuno, NPT, decompressione intestinale, cortisone) e pertanto, in assenza di febbre o segni di peritonite, il pz non necessita di chirurgia in urgenza.

(Am. College of Gastroenterology practice guidelines, 2008) ³.

Il pz può quindi essere trasferito in Centro di riferimento per la valutazione multidisciplinare e la terapia più adatta.

13.3 Ascesso addominale.

L'ascesso è una massa flogistica ("piastrone") che origina sempre da una microperforazione intestinale e si associa a fistola visibile nel 40%, a stenosi severa a carico dell'ileo, più raramente del colon o della recidiva anastomotica, nel 51%⁴.

Si verifica in circa il 25% dei pazienti⁵.

Il "piastrone" si manifesta come un groviglio di alcune anse in cui sono coinvolte anche anse sane adiacenti. C'è presenza di fibrina sulle superfici che è alla base delle aderenze. Al centro può essere visibile la cavità ascessuale con le pareti necrotiche (intramesenterico, interintestinale, enteroparietale, retroperitoneale o pelvico) e l'ostio della fistola

Il quadro clinico può essere sub-acuto (dolore, massa palpabile, febbre) o acuto con dolore spontaneo significativo, segni di sepsi generalizzata (nel 28% dei casi di una casistica di 36 pz del St Mark's Hospital di Londra).⁶

C'è unanime consenso sul fatto che la terapia di scelta è conservativa associata a tecniche radiologiche interventistiche.

Nei casi in cui questo approccio non sia praticabile o non abbia sortito risultati ottimali, la viscerolisi ed il drenaggio chirurgico sono obbligatori [LE III, GR B].

La resezione intestinale del tratto che ha provocato questa complicanza può essere eseguito ma ciò è argomento di dibattito sui modi ed i tempi.

Discussione

ECCO Statement 7B

Un ascesso addominale concomitante a Malattia di Crohn del piccolo intestino in fase acuta dovrebbe preferibilmente essere gestito con gli antibiotici, il drenaggio percutaneo o chirurgico seguito da resezione ritardato se necessario [LE III, GR C]

Nel commento, il consensus preferisce il drenaggio percutaneo come primo approccio e rinviare la resezione solo se vi sono sintomi ostruttivi. Se non vi sono, il trattamento è delegato alla terapia medica.

Non ci sono studi randomizzati in letteratura per chiarire se il drenaggio percutaneo o chirurgico dovrebbe sempre essere seguito da una resezione differita; le opinioni variano anche se la maggior parte delle casistiche sono a favore di una resezione differita in elezione⁷.

American College of Gastroenterology practice guidelines:

“dovrebbe preferibilmente essere gestito con gli antibiotici, il drenaggio percutaneo o chirurgico seguita, se necessario, da resezione intestinale. Non ci sono dati controllati per indicare se il drenaggio percutaneo o chirurgico dovrebbe sempre essere seguita da una successiva resezione, tuttavia, la maggior parte della serie sono a favore di una resezione differita”³.

American Society of Colon and Rectal Surgeons: practice guidelines for Crohn's disease:

I pazienti con ascessi enteroparietali, entero-enterici, intramesenterici di grandi dimensioni o con ascessi retroperitoneali possono essere gestiti con antibiotici e drenaggio percutaneo.

Se questo approccio non è perseguibile o dà esito negativo, il paziente deve essere sottoposto a drenaggio chirurgico con o senza resezione.

[LE III, GR B]⁸.

Quindi,

1 - quanti sono i pz. in cui il drenaggio percutaneo può essere eseguito con successo?

2 - i pz. drenati con successo in modo conservativo, devono poi essere resecati?

3 - viceversa, che procedura chirurgica eseguire negli altri?

1 - Fattibilità e successo del drenaggio percutaneo

La fattibilità del drenaggio percutaneo è riportata essere molto varia: in una revisione di casistica della Cleveland Clinic su 94 pz in 10 aa (1997-2007), 51/94 sono stati trattati con approccio primario percutaneo che ha avuto successo in 31/51 (65%) e, all'analisi multivariata, l'insuccesso era legato al fenotipo malattia colica, all'uso di cortisone ed alla multilocularità dell'ascesso⁹.

Il tasso di successo nella serie di 87 pz. del gruppo bolognese è del 72%¹⁰.

Infine la casistica, più piccola (32 pz), del Massachusetts General Hospital di Boston dà invece un successo del 96%¹¹.

2 – Necessità di resezione dopo il drenaggio percutaneo

La non necessità della resezione dopo il successo del drenaggio percutaneo si basa sui dati di un'analisi a lungo periodo (almeno 60 gg. dal drenaggio) dei pz trattati con metodo conservativo¹¹.

Su 32 pz (con follow-up di 7.2 aa. dopo il drenaggio) non è stata eseguita chirurgia di principio.

In 16/32 (50%) la procedura è stata risolutiva, negli altri 16 no ma è stata ritentata e in 10/16 (62%) ha avuto successo a lungo tempo.

Viceversa, anche in quelli con iniziale successo (gli altri 16 pz), a lungo termine non per tutti il risultato si è mantenuto: in 7/32 si è mantenuto ma gli altri 9 poi sono stati operati.

Pertanto a lungo tempo ai 10 con iniziale insuccesso ma che al ritentativo hanno avuto drenato l'ascesso e non hanno richiesto intervento devono essere aggiunti i 7 che sono stati drenati e non hanno richiesto l'intervento, per un totale di 17/32 pari al 53%.

Due considerazioni critiche: il campione conteneva due tipologie differenti di pz (non operati e operati complicati) e, poi, fa riflettere la possibilità che la microperforazione può chiudersi spontaneamente e non riaprirsi a meno che la stenosi non rimanga stabile.

Le percentuali di successo sono le stesse anche nello studio della Yale University: su 51 pz trattati in 10 aa. con f-up medio di 3.75 aa., alcuni sono stati soltanto drenati ed altri operati: il 56% dei pz drenati sono poi stati operati in genere entro 3 mesi vs. il 12% dei pz che hanno rifatto un ascesso dopo la resezione. ⁽¹²⁾

Addirittura un'altra serie di 66 pz. del Massachusetts General Hospital di Boston raccolta dal 1991 al 2001 dà una quota solo di 1/3 di pz drenati che necessitano di resezione entro un anno¹³.

Ma forse questi sono dati troppo ottimistici se pensiamo ad una segnalazione in cui, posta la necessità di resezione dopo drenaggio percutaneo, la situazione settica locale era talmente impegnativa da richiedere in 3/19 casi una ileostomia di protezione all'anastomosi¹⁴.

3 – Comportamento in caso di fallimento del drenaggio percutaneo

Ma soprattutto nei pz. in cui il drenaggio percutaneo non è eseguibile o non è stato efficace, e lo stato settico non migliora, anzi peggiora, quale tipo di intervento, in urgenza, eseguire?

Obbligatoriamente un drenaggio chirurgico dopo viscerolisi.

Ma cosa associare? Una resezione? Un'ileostomia temporanea?

In tempi di consolidata chirurgia conservativa nella M. di Crohn con dati suggestivi di possibilità di non dovere resecare una parte di pz drenati in via percutanea, risulta difficile potere affermare che in sede di drenaggio chirurgico si debba procedere ad associare anche una resezione di principio.

D'altra parte, come è esperienza diffusa e come appare anche nel commento delle linee guida American Society of Colon and Rectal Surgeons

“l'eradicazione chirurgica dell' ascesso, generalmente, richiede l'asportazione del tratto di intestino malato responsabile dell'ascesso ed eventualmente, l'intestino sano che ha delimitato la sepsi. Ma la rimozione del tratto di intestino malato e di quello sano può comportare il rischio immediato o futuro di sindrome da intestino corto”⁸.

Pertanto, può essere ragionevole associare alla toilette dell'ascesso solo un'ileostomia temporanea in alternativa ad una resezione della cui corretta estensione non ci sarebbe certezza e che andrebbe associata in ogni caso ad ileostomia di protezione.

Di questo atteggiamento c'è antica memoria in Letteratura: il Gruppo del Mount Sinai H. di New York ha fatto un'analisi delle indicazioni all'ileostomia nella MC: in 3 aa. erano state confezionate 15 “loop ileostomy” di cui 9 in urgenza per: 5 ascessi +/-perforazione, 1 perforazione libera, 2 deiscenze di precedenti interventi e 1 occlusione intestinale. Nei 5 pz con ascesso e peritonite, è stata eseguita toilette ed ileostomia senza resezione che è stata differita quando le condizioni generali sono diventate migliori⁵.

13.4 Perforazione intestinale

E' rara evenienza (1-3%)¹⁶ anche se segnalazioni danno un'incidenza maggiore (15.6%) e 3/13 sono state manifestazioni di esordio della malattia prima misconosciuta¹⁷.

Si tratta di una perforazione intestinale spontanea, più frequente dell'intestino tenue, con spargimento di contenuto intestinale del cavo peritoneale e conseguente peritonite acuta. Questa situazione va distinta dalla peritonite acuta da ascesso addominale in cui non è presente liquido enterico libero.

Va praticata una toilette peritoneale, resezione ed ileostomia di protezione in urgenza [EL III, GR B]

Discussione

L'ileostomia è raccomandabile perché nella stessa Casistica di 13 interventi tutti resettivi e senza stomia di protezione, si sono sviluppate 8/13 complicanze (61.5%) e 3/8 direttamente legate a deiscenza¹⁷.

13.5 Emorragia

Rara (2-3%)¹⁶.

Origina da un'ulcera che ha eroso un vaso. La sede più frequente è il tenue (65%) e non identificata nel 23%¹⁸.

**E' opportuno escludere altri motivi di sanguinamento (ulcera duodenale).
Primariamente bisogna fare un tentativo di controllo endoscopico o radiologico. Se esso è infruttuoso o impossibile, se il pz è emodinamicamente instabile oppure l'emorragia è ricorrente o quando ci sono anche altre indicazioni alla resezione, bisogna fare la resezione in urgenza^{16, 19, 20} [EL III, GR B]**

American College of Gastroenterology practice guidelines:

I pazienti con emorragia massiva, ovunque sia insorta possono essere trattati con tecniche di radiologia interventistica e/o endoscopiche. Se il paziente è troppo instabile o se questo tipo di approccio non è attuabile o non ha successo si dovrebbe ricorrere all'intervento chirurgico [LE III; GR B]³

13.6 Colite acuta severa

E' complicanza temibile, più frequente nella MC che nella RCU: in un report di 164 pz. in 20 aa., in 110/164 (67.1%) era da MC, in 36/164 (21.9%) da RCU ed in 19/164 (11.6%) era da colite indeterminata.

La diagnosi preoperatoria, però, era discordante con quella definitiva nella metà dei casi²¹. Il quadro clinico di colite ac. severa può essere definito importandolo dalla definizione per la RCU sec. i criteri di Truelove e Witts:

>6 scariche/dì con sangue

febbre (>37.5-C)

tachicardia (>90 b/min)

anemia (Hb <75 % del normale)

VES elevata (>30 mm 1.h)²²

Non è presente distensione colica all'Rx diretta dell'addome.

Si pratica terapia medica adeguata. Se vi è un chiaro miglioramento essa si continua, ma se non vi è risposta in 3-5 gg si esegue in urgenza la colectomia totale con ileostomia e fistola mucosa chiusa del sigma-retto incorporata nella parete della parte inferiore della laparotomia [EL III, GR B].

Discussione

Secondo le attuali linee guida, la terapia chirurgica viene più frequentemente utilizzata su pz non responders alla t. medica piuttosto che a causa di urgenze in atto (124/164 vs 40/164 75.6% vs 24.4%).

Se si arriva alla perforazione, la mortalità è del 40%¹⁶.

Questo comportamento ha permesso di ottenere un significativo abbassamento della mortalità operatoria (0.6%) rimanendo comunque alta la morbilità (33%) con un tasso di reinterventi di 24/164 (14.6%)²¹.

Tale comportamento è raccomandato nelle linee guida attuali:

I pazienti con colite acuta e con sintomi o segni di perforazione imminente o in atto dovrebbero essere sottoposti ad intervento chirurgico [LE III , GR B]⁸.

British Society of Gastroenterology Guidelines

in urgenza la colectomia totale con ileostomia e fistola mucosa chiusa del sigma-retto incorporata nella parete della parte inferiore della laparotomia [GR B]²³.

13.7 Megacolon tossico

Si verifica nel 4-6 % di pz¹⁶

Può essere definito importando la definizione per la RCU sec. i criteri di Truelove e Witts:

>10 scariche diarroiche con sangue/dì

febbre (>37.5°C)

tachicardia (>90 b7min)

anemia che richiede transfusioni

VES elevata (>30 mm 1. h)

dilatazione colica all'Rx diretta >6 cm²⁴

distensione addominale²⁵

Può verificarsi come complicanza di Colite acuta severa o esordire direttamente.

Si pratica terapia medica adeguata. Se vi è un chiaro miglioramento essa si continua, ma se non vi è risposta in 1-3 gg si esegue la colectomia totale in urgenza. In caso di chiaro miglioramento con la terapia medica, si fa la colectomia totale in elezione [LE3, GRB].

Bibliografia

1. Siassi M, Weiger A, Hohenberger W, Kessler H. Changes in surgical therapy for Crohn's disease over 33 years: a prospective longitudinal study. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Mar;22(3):319-24.
2. Latella G, Cocco A, Angelucci E, Viscido A, Bacci S, Necozone S, Caprilli R. Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis.* 2009;41(4):269-76.
3. Am. College of Gastroenterology practice guidelines. Lichtenstein G. R, Hanauer S.B, Sandborn W. J and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn' s Disease in Adults. *Am.J.Gastroenterol.* advance online publication, 6 January 2009; doi: 10.1038/ajg.2008.168
4. Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, Ueki T, Nakabayashi S, Yao T, Futami K, Arima S, Ono H. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2004;39(5):441-8.
5. Ribeiro MB, Greenstein AJ, Yamazaki Y, Aufses AH Jr. Intraabdominal abscess in regional enteritis. *Ann Surg* 1991; 213:32-36
6. Jawhari A, Kamm M. A, Ong C, Forbes A, Bartram C. I . and Hawley P. R Intra-abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease: results of noninvasive and surgical management. *British Journal of Surgery* 1998, 85, 367–371
7. Dignass A, Van Assche G, Lindsay J.O, Lémann M, Söderholm J, Colombel J.F, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes D.W, Michetti P, O'Morain C, Öresland T,

Windsor A, Stange E.F, Travis S.P.L. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010)

8. American Society of Colon and Rectal Surgeons: practice guidelines for Crohn's disease. Strong S. A., Koltun W. A, Hyman N. H, Buie W. D. and the Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice Parameters for the Surgical Management of Crohn's Disease *Dis Colon Rectum*, 2007 Nov; 50(11): 1735-46.

9. Luz Moreira A, Stocchi L, Tan E, Tekkis PP, Fazio VW. Outcomes of Crohn's disease presenting with abdominopelvic abscess *Dis Colon Rectum*. 2009 May;52(5):906-12.

10. Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E, Rizzello F, Gionchetti P, Laureti S, Poggioli G, Campieri M. CT-guided percutaneous pelvic abscess drainage in Crohn's disease. *Tech Coloproctol*. 2006 Jul;10(2):99-105.

11. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and shortand long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002;222:645–51.

12. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:409–1

13. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2283-9.

14. Poritz LS, Koltun WA Percutaneous drainage and ileocelectomy for spontaneous intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 2007 Feb;11(2):204-8.

15. Slater G, Kreel I, Aufses A. H. jr. Temporary Loop Ileostomy in the Treatment of Crohn's Disease. *Ann. Surg.* 1978 Nov; 188(5): 706-9.

16. Berg DF, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002;184:45-51.

17. Werbin N, Haddad R, Greenberg R, Karin E, Skornick Y. Free perforation in Crohn's disease. *Isr Med Assoc J*. 2003 Mar;5(3):175-7.

18. Cirocco WC, Reilly JC, Rusin LC. Life threatening hemorrhage and exsanguination from Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995;38:85–95.)

19. Robert JR, Sachar DB, Greenstein AJ. Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Ann Surg* 1991;213:207–11.

20. Driver CP, Anderson DN, Keenan RA. Massive intestinal bleeding in association with Crohn's disease. *J R Coll Surg Edinb* 1996;41:152–4.
21. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, Lavergne-Slove A, Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg*. 2003 Sep;197(3):379-85
22. Truelove SC, Witts LF. Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041–8.
23. Carter M J, Lobo A J, Travis S P L, on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl V):v1–v16.
24. Jones JH, Chapman M. Definition of megacolon in colitis. *Gut* 1969;10:562–4
25. Hanauer SB. Drug therapy: inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334:841–8

14. La Chirurgia laparoscopica nella Malattia di Crohn

Armando Speciale, Gaspare Solina

Linee guida ACOI per la terapia chirurgica della Malattia di Crohn

E' l' ultima problematica che un gruppo "dedicato" può affrontare perché bisogna coniugare la necessaria esperienza in laparoscopia "avanzata" con la necessaria esperienza in chirurgia delle IBD.

- E' necessaria esperienza in laparoscopia "avanzata" perché:

1 - Si tratta quasi sempre di isolamenti difficili per lo spessore del meso

2 - E' frequente la presenza di adesioni che impongono viscerolisi difficili

3 - Ci vuole dimestichezza con la laparoscopia esplorativa per verificare in tempi ragionevoli la fattibilità della via d'accesso o l'eventuale conversione.

4 - E' necessaria una attrezzatura laparoscopica con tutti gli hardware ed i devices per advanced lap

5 - Bisogna tenere conto della maggiore frequenza di complicanze post operatorie precoci rispetto alla chirurgia resettiva neoplastica e della loro differente gestione sia clinica che nei confronti del paziente e del suo "entourage".

- E' necessaria esperienza in chirurgia delle IBD

1 - Per la valutazione delle indicazioni preoperatorie alla procedura laparoscopica

2 - Per la valutazione ed il riconoscimento intraoperatorio di localizzazioni e/o estensioni impreviste.

3 - Per la citata complessità di gestione delle complicanze

Di seguito le indicazioni, le controindicazioni dell'approccio laparoscopico secondo quanto esplicitato dalla totalità degli Autori che hanno pubblicato sull'argomento:

Indicazioni

- * malattia localizzata in particolar modo all'ileo terminale o alla recidiva ileo colica
- * stomia derivativa (per mal perianale severa)
- * colectomia totale
- * Stricturoplastica (solo pochi casi e sporadici studi non randomizzati)
- * Interventi in elezione

Controindicazioni

- * Interventi in urgenza/emergenza
- * Presenza di lesioni multiple (impossibilità di eseguire un'esplorazione accurata di tutto il piccolo intestino)
- * Ascessi, fistole o qualunque causa che aumenti le difficoltà tecniche o il rischio di sanguinamento)
- * Precedenti interventi chirurgici multipli (non controindicazione assoluta)

La letteratura degli ultimi 10 anni sull'argomento è molteplice ma è costituita essenzialmente da studi prevalentemente retrospettivi e di singole istituzioni che, con pregressa esperienza sull' approccio chirurgico tradizionale alla malattia hanno analizzato i risultati dell'approccio laparoscopico in prevalenza per resezioni ileociecali.

Anche i meno numerosi studi prospettici e non randomizzati hanno seguito sostanzialmente questi orientamenti che hanno consentito di estrapolare dalla letteratura degli ultimi 10 aa queste indicazioni, improntate alla prudenza, definite da tutti per " casi selezionati" ¹⁻⁴.

In effetti si tratta di chirurgia VL assistita in quanto la resezione, l'anastomosi o la stritturoplastica vengono spesso eseguite in extracorporea attraverso una piccola laparotomia.

Anche i primi due trials randomizzati: Milsom JW (2001)⁷ e la successiva revisione Maartense (2006)⁸ sono basati sulle stesse premesse sia per quanto attiene ai criteri di

inclusione ed esclusione dal trial che per la metodologia chirurgica. Conclusioni: sono confermati con incremento in significatività i vantaggi comuni alla tecnica VI in particolare: degenza (p 0,008), morbilità a 30 gg (p0,028), costi globali (p 0,042); a fronte di ciò va segnalato un aumento dei tempi operatori intorno al 13% (circa 25 ' P = 0,003).

In un ottica di prudenza si muovono conseguentemente attualmente anche le linee guida dei chirurghi europei dedicati anche per quanto attiene alle controindicazioni.

ECCO Statement 7F :

Non è ancora del tutto conclusivo se le resezioni laparoscopiche offrano al paziente ulteriori vantaggi oltre a quello di una ridotta degenza. Ed inoltre Le resezioni laparoscopiche non sembrano appropriate nei casi più complessi. [LE II, GR C]

Il trials prospettico randomizzato più recente è quello della Cleveland Clinic ⁽⁵⁾ che ha definitivamente sancito i vantaggi o quantomeno la complessiva sovrapposibilità di risultati della metodica VI vs quella open anche in termini di recidiva a lungo termine, confermando i risultati di precedenti studi retrospettivi (tab A)⁶:

tab A

Surgical Recurrence Rates			
	LICR (n = 63)	OICR (n = 50)	P Value
Surgical recurrence	6 (9.5)	12 (24)	0.18
Median time to recurrence (mo)	59.7	61.6	NS
Second surgical recurrence	0	4 (30)	NS
Third surgical recurrence	0	1	
Postoperative chemoprophylaxis	25 (39)	27 (54)	0.61
No. of patients with recurrences while taking chemoprophylaxis	4 (67)	5 (42)	NS

LICR = laparoscopic ileocolic resection; OICR = open ileocolic resection; NS = not significant. Data are numbers with percentages in parentheses unless otherwise indicated.

Lo studio della scuola di W. Fazio, confermando che: "I risultati a lungo termine di questo trial prospettico randomizzato confermano che le resezioni laparoscopiche sono quanto meno assimilabili a quelle open nel trattamento del Crohn ileocolico", si spinge timidamente un po' oltre nelle valutazioni conclusive del Trial affermando che nel braccio delle resezioni open i pazienti che nel follow-up necessitano ulteriori interventi sono significativamente di più rispetto quelli del gruppo laparo che richiedono interventi multipli (P = 0.006).

Possiamo pertanto sintetizzare nei seguenti termini l'utilizzo dell'approccio VL nella M di Crohn:

- 1) Da proporre in casi selezionati [LE I]**
- 2) La tecnica laparoscopica per il Crohn ileocolico è sovrapponibile alla tecnica tradizionale in termini di risultati a distanza se eseguita in centri ad alto flusso con esperienza di chirurgia laparoscopica resettiva intestinale. [LE I, GR A]**
- 3) Offre i seguenti vantaggi sul decorso postoperatorio:**
 - minore dolore postoperatorio [LE II]
 - degenza più [LE II]
 - ripresa più celere della motilità intestinale [LE II]
 - minore rischio di patologie di parete (infezione della ferita, laparocele) [LE II]
 - un miglior risultato estetico [LE I]
 - minori costi sociali (legati alla riabilitazione più precoce) [LE I]

Gli svantaggi attuali dell' approccio laparoscopico:

- 1) Un aumento dei tempi operatori [LE II]**
- 2) Maggiori costi immediati dell' intervento [LE I]**

Infine è' constatazione comune che l' approccio laparoscopico è ben accettato dal paziente anche quando si spiega la maggiore possibilità di conversione rispetto la chirurgia laparoscopica per altre malattie intestinali

Bibliografia

1. Alabaz O, Iroatulam A. J. N., Nessim A., Weiss E. G., Noguerras J. J. and Wexner S. D. Comparison of Laparoscopically Assisted and Conventional Ileocolic Resection for Crohn's Disease Eur J Surg 2000; 166: 213–217
2. Motson R. W., Kadirkamanathan S. S. and Gallegos N. Minimally invasive surgery for ileo–colic Crohn's disease. Colorectal Disease 2002; 4, 127–131

3. Hasegawa H., Watanabe M., Nishibori H., Okabayashi K., Hibi T. and Kitajima M.
4. Laparoscopic surgery for recurrent Crohn's disease . British Journal of Surgery 2003; 90: 970–973
5. Lesperance K, Martin MJ, Lehmann R, Brounts L, Steele SR National trends and outcomes for the surgical therapy of ileocolonic Crohn's disease: a population-based analysis of laparoscopic vs. open approaches. J Gastrointest Surg. 2009 Jul;13(7):1251-9.
6. Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. Surgery. 2008 Oct;144(4):622-7.
7. Lowney J. K., Dietz D. W., Birnbaum E. H., Kodner I. J., Mutch M. G., Fleshman J. W. Is There Any Difference in Recurrence Rates in Laparoscopic Ileocolic Resection for Crohn's Disease Compared With Conventional Surgery? A Long-Term, Follow-Up Study Dis Colon Rectum 2005; 49; 58–63
8. Milsom JW, Hammerhofer KA, Böhm B, Marcello P, Elson P, Fazio VW. Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 2001 Jan;44(1):1-8.
9. Maartense S., Dunker M. S., Slors J F M, Cuesta M. A., Pierik E. G. J. M., Gouma D. J., Hommes D.W., Sprangers M. A. and Bemelman W. A., Laparoscopic-Assisted Versus Open Ileocolic Resection for Crohn's Disease. A Randomized Trial. Ann Surg. 2006 February; 243(2): 143–149

15. Il cancro

Ettore Contessini-Avesani, Fiorenzo Botti, Alberto Carrara

15.1 Introduzione

Le malattie infiammatorie croniche intestinali come la colite ulcerosa (CU) e la malattia di Crohn (mc) presentano lesioni della mucosa o dell'intera parete intestinale con estensione e distribuzione diversa, che sono considerate tra le precancerosi per la loro potenziale evoluzione maligna.

L'incidenza e la prevalenza del cancro nella CU coinvolgendo il solo colon ed il retto sono attualmente meglio definite in quanto il colon è più facilmente esplorabile e le lesioni presenti biopsiabili ai vari livelli, con una indicazione alla sorveglianza ed al trattamento che sono standardizzati nella maggior parte degli studi più recenti.

Ciò ha portato a un accordo generale, pur con variabilità numerica, sulla probabilità cumulativa di sviluppare un carcinoma colo-rettale nella CU che raggiunge circa il 18% dopo 30 anni¹ di malattia.

Il rischio cancro nella MC appare comunque più contenuto rispetto alla CU, ma il quadro complessivo è più complicato dalla diversa e più estesa distribuzione della malattia che comporta la possibile insorgenza di cancro non solo nel colon e nel retto, ma anche in sedi diverse lungo tutto il tubo digerente ed in particolare a livello del piccolo intestino e delle fistole ano perineali oltre alla possibile associazione con cancri di origine diversa da quella epiteliale.

Il problema del cancro nella MC comporta quindi una serie di punti non completamente chiariti e sicuramente meno indagati rispetto alla CU.

Le caratteristiche della malattia coinvolgendo tratti estesi non esplorabili in modo preciso con l'endoscopia tradizionale rendono difficile la diagnosi dell'insorgenza di cancro difficile anche perché i segni clinici tendono a ricalcare quelli già tipici della MC e la pur raffinata diagnostica per immagini attuale (TAC, RMN, enteroTAC ed enteroRMN oltre al tradizionale clisma del tenue) non è in grado di evidenziare se non in forme molto avanzate il sospetto di trasformazione maligna.

Gli studi presenti in letteratura ed alcune metanalisi fondate sugli studi più affidabili confermano la necessità di una sorveglianza per il cancro colo-rettale (CRC) nel Crohn paragonabile a quella che viene suggerita per la CU, quindi con maggiore probabilità di una diagnosi e di una corretta indicazione operatoria. Il riscontro di un carcinoma a livello del tenue, nel Crohn, è più spesso un reperto incidentale intraoperatorio o addirittura una

sorpresa anatomopatologica per cui appare particolarmente importante sottolineare quelle situazioni o quelle indagini che potrebbero comportare un miglioramento nel trattamento e nella prognosi di questo aspetto della malattia.

15.2 Malattia di Crohn e carcinoma del tenue

Dopo la prima segnalazione del 1956⁽²⁾ di un carcinoma a livello delle lesioni intestinali caratteristiche della malattia, si sono avute in letteratura varie segnalazioni di questa associazione tendenti a evidenziarne l'incremento²¹. Come è noto i tumori del tenue sono piuttosto rari rappresentando dall'1 al 5% di tutte le neoplasie del tratto gastroenterico³. In una analisi del 2004⁽⁴⁾ di una coorte di 374 pazienti, affetti da MC, tra il 1962 ed il 1987 e seguiti fino al 1997 che pone a confronto i dati del registro nazionale del cancro in Danimarca rispetto a quelli della popolazione normale il rischio di cancro del tenue risultava 60 volte più elevato, pur su numeri bassi, mentre il cancro colo rettale risultava non significativamente aumentato rispetto a quanto atteso per i pazienti affetti dalla sola localizzazione colica della malattia. In una metanalisi del 2006⁵ del rischio cancro nel Crohn si evidenzia come per il tenue il rischio relativo sia 33,2 (15,9-60,9) e che tale rischio non si è ridotto negli ultimi 30 anni. Un'altra metanalisi inglese del 2007⁽⁶⁾ identifica il rischio relativo di cancro del tenue su valori simili ai precedenti con un 28,4 (95% CI, 14,46-55,66) rispetto alla popolazione normale. Anche questo studio evidenzia come il RR sia più alto nella popolazione del Nord America e dell'Inghilterra che in quella scandinava. Un dato interessante che emerge in questo lavoro è che il rischio di sviluppare il cancro è più elevato nei pazienti nei quali la malattia interessa solo il tenue che in quelli che presentano un coinvolgimento ileo-colico. Questo potrebbe essere spiegato con una maggiore possibilità di diagnosi e di un trattamento più precoce delle lesioni in questa sede piuttosto che sedi più prossimali non raggiungibili in condizioni standard e con sintomi spesso meno eclatanti fino al momento della trasformazione tumorale.

In un'altra accurata e recentissima metanalisi tedesca del dicembre 2010⁷ vengono sottolineati alcuni aspetti importanti. Innanzi tutto una incidenza globale nel MC di adenocarcinomi stimata dello 0,8/1000 pyd cioè una incidenza di 0,8 pazienti affetti da MC colpiti da cancro ogni 1000 pazienti durante un anno di osservazione. Dodici studi condotti negli USA ed in Canada e otto studi condotti in Europa portano alla stessa incidenza (USA/Canada 95% CI, 0,6-1,1/1000; Europa 95% CI, 0,4-1,2/1000) ed inoltre l'analisi degli studi effettuati in epoche precedenti (valutazione su tre periodi dal 1965 al 2008) non

rilevano una differenza significativa circa l'incidenza del cancro non confermando quindi un ipotetico trend in crescita del cancro su MC nel tempo. Tuttavia al riguardo del cancro del tenue viene sottolineato anche da questo studio un incremento di quasi 19 volte del rischio cancro rispetto alla popolazione.

Un altro aspetto che differenzia il cancro del tenue da quello del colon è nella variabilità dell'epoca di insorgenza rispetto all'inizio della malattia. Infatti il cancro del tenue si può manifestare all'esordio della malattia di Crohn in assenza di precedenti specifici oppure dopo molti anni dall'inizio dei sintomi. Come vedremo anche per il cancro del colon su MC non vi è la stessa correlazione di un aumento dell'incidenza del cancro con l'aumentare dell'età del paziente e della malattia, ma comunque mediamente il cancro si evidenzia nei pazienti circa 20 anni prima che nella popolazione comune.

Un altro studio francese del 2008⁸ evidenzia alcuni aspetti interessanti: nella loro analisi dei casi di cancro del tenue, come può sembrare ovvio, la forma maggiormente a rischio di sviluppare il cancro è quella fibrotico-stenosante, rispetto alla forma infiammatoria o a quella penetrante.

Un altro aspetto interessante di un lavoro precedente dello stesso gruppo⁹ compara l'età di insorgenza del cancro del tenue tra pazienti MC e non MC: l'insorgenza del cancro avviene in età più giovane nei pazienti con MC (mediana di 43 e 68 rispettivamente) ed inoltre la diagnosi preoperatoria era assai più rara nei pazienti con Crohn (5% e 55% rispettivamente) con un riscontro di adenocarcinomi ad anello con castone nel 35% dei casi affetti da MC contro nessuno di quelli non MC.

15.2.1 Aspetti clinici e diagnostici

Come abbiamo visto l'incidenza del cancro sul tenue malato è relativamente bassa e questo tende a ridurre anche l'attenzione che deve essere posta nel cercare di diagnosticare il cancro su MC prima che si sviluppino forme avanzate che vengono osservate al momento dell'intervento o addirittura rappresentano una sorpresa postoperatoria aumentando il rischio di una resezione non oncologica.

I lavori presenti in letteratura circa il cancro del tenue su Crohn sottolineano le difficoltà di una diagnosi precoce e comunque preoperatoria. Alcuni fattori sono determinanti nel rendere difficile la diagnosi come ad esempio la assenza di sintomi specifici riconducibili ad una comparsa di degenerazione. I sintomi secondari infatti alle stenosi digiunali ed ileali nel Crohn possono comportare dimagrimento, malassorbimento, dolore, diarrea, anemizzazione oltre ad episodi sub occlusivi ed occlusivi tipicamente riferibili alla malattia

e difficilmente riconducibili ad una degenerazione. Riguardo ai sintomi, se questi non recedono con le terapie mediche poste in atto soprattutto per quanto concerne il persistere di dimagrimento ed episodi sub occlusivi anche minori, appare indicato anche in assenza di evidenze strumentali procedere ad intervento chirurgico. Interessante il lavoro italiano¹⁹⁾ che analizza oltre a molti altri dati anche i sintomi relativi ai pazienti con cancro su MC. Tutti i pazienti, nella loro casistica, affetti da Crohn ileale si sono presentati con sintomatologia occlusiva a conferma che tale modalità di presentazione nel Crohn deve far pensare alla possibilità che la stenosi che determina lo stato occlusivo non sia di natura benigna come nella maggior parte dei casi.

A tutt'oggi appare difficoltosa una diagnosi di cancro del tenue per la difficoltà di esplorare questo tratto dell'intestino. Esami come il Clisma del Tenue, la Entero-RMN, e la EnteroTAC possono fornire immagini suggestive per evidenziare le stenosi e porre il sospetto diagnostico di neoplasia nei pazienti non affetti da Crohn, immagini che diventano decisamente dubbie in pazienti portatori della malattia ove quelle alterazioni sono presenti già normalmente. Queste indagini infatti tranne che per la presenza di evidenze indirette di neoplasia (presenza di metastasi epatiche ad es.) raramente sono in grado di porre il sospetto di una degenerazione. Un loro uso più frequente rispetto al passato di queste indagini può peraltro portare a valutare in quel malato in particolare un cambiamento delle caratteristiche delle immagini che unitamente al quadro clinico possono far sospettare la comparsa di una neoplasia.

In casi particolari potrebbero essere proposte indagini che per loro natura sono piuttosto costose (attualmente codificate come prestazioni rimborsabili dal SSN in Lombardia) e di utilizzo non sempre possibile (richiedono particolare esperienza dell'operatore), ma che potrebbero aiutare a raggiungere una diagnosi. Esse sono la endoscopia con Videocapsula (VCE) e la DBE (double balloon enteroscopy) che offrono la prima la possibilità di evidenziare la lesione (con il rischio di una ritenzione della capsula) e l'altra la possibilità di raggiungere la lesione, vederla e biopsiarla. Per il momento in un caso⁽¹⁰⁾ viene riportato l'uso della DBE per diagnosticare un cancro su Crohn confermato anche da una PET-TAC, ma questo tipo di segnalazioni è destinato probabilmente a moltiplicarsi nel tempo.

In realtà appare ancora piuttosto difficile fare diagnosi preoperatoria di ca del tenue ed il costo beneficio, tenendo conto dei molti pazienti che sarebbero da tenere sotto controllo, con possibili falsi positivi, risulta piuttosto squilibrato dato lo scarso numero di pazienti affetti. Anche nella nostra esperienza di cancro del tenue su Crohn la diagnosi è stata

eseguita preoperatoriamente in un solo caso di carcinoma esteso a livello ileociecale, mentre è stata intraoperatoria per un ca dell'ileo preterminale bypassato fistolizzato nel sigma ed in vescica, per un linfoma perforato su Crohn, per uno stenosante e fistolizzante ileale, mentre negli altri casi tra cui un tumore misto (adenoca e carcinoide) dell'ileo terminale⁽¹¹⁾ il riscontro è stato sempre una sorpresa postoperatoria sul referto dell'anatomopatologo. Come segnalato in letteratura^{4,15} le lesioni neoplastiche si verificano su zone cronicamente affette dalla malattia per cui le caratteristiche tissutali sono già così alterate che anche l'aspetto del pezzo o la sua apertura non sono sufficienti per il sospetto diagnostico di neoplasia.

Complessivamente si sono riscontrati nella nostra casistica di pazienti affetti da Crohn, 2 tumori a carico dell'appendice (1 mucinoso ed un carcinoide), 5 adenocarcinomi ileali (di cui uno coinvolgente il cieco ed uno su segmento ileale bypassato), 2 adenocarcinomi colici di cui uno su una pancolite con ileite terminale⁴³ e l'altro su stenosi ciecale da Crohn ed ileite terminale, un linfoma con perforazione su ileite estesa, 1 adenocarcinoma insorto su una fistola cronica perianale, e quattro casi di tumore concomitante col morbo di Crohn (un mesotelioma peritoneale, un GIST, e due adenocarcinomi, uno del sigma con un Crohn ileociecale e uno del retto prossimo all'ano in un Crohn pluri recidivo ileocolico).

15.2.2 Fattori di rischio

Come evidenziato in letteratura la diagnosi preoperatoria è quindi rara e diventa utile valutare quei parametri che potrebbero far emergere i casi con più elevato rischio di degenerazione. Lo studio francese già citato⁸ che confronta pazienti con Crohn che hanno sviluppato il cancro con pazienti affetti da MC rileva due aspetti interessanti. Uno riguarda direttamente il trattamento chirurgico evidenziando come i pazienti già sottoposti in precedenza a resezioni ileali presentano una probabilità ridottissima di sviluppare cancro e che un trattamento protratto per oltre due anni con 5aminosalicilati determina una minore incidenza di carcinoma del tenue. Questo effetto preventivo valutato anche per il cancro colico su MC e CU potrebbe però essere legato all'uso di questi farmaci in grado di controllare infiammazioni meno severe. Tenuto conto che una flogosi più severa e protratta nel tempo può comportare una alterazione displasica ed una evoluzione verso il cancro, a ridurre il rischio cancro non sarebbe tanto l'uso dei farmaci ma una forma di malattia meno aggressiva.

Particolare attenzione deve essere posta quindi alla valutazione delle caratteristiche predisponenti. Fra queste vanno considerati gli esiti di bypass chirurgici escludenti tratti

intestinali (più frequentemente l'ileo terminale ed il colon destro) non controllabili per la progressione silente della flogosi cronica e le stenosi ileali da molti anni pauci sintomatiche, che determinino fenomeni sub occlusivi o dimagrimento non giustificato. In assenza di miglioramento con brevi cicli di terapia questi pazienti andrebbero sottoposti ad una diagnostica raffinata e preferibilmente ad intervento in tempi brevi. Anche le forme penetranti-fistolizzanti (generalmente abbinate a stenosi croniche) devono essere valutate con attenzione.

L'intervento chirurgico, data la difficoltà di diagnosticare anche macroscopicamente l'avvenuta degenerazione rischia di essere oncologicamente inadeguato, in quanto non vi è generalmente nel Crohn l'indicazione a resezione estese non solo per quanto riguarda i margini viscerali, ma anche per quanto concerne i mesi e la linfoadenectomia. Le lesioni infiammatorie sono talora così importanti che soprattutto in presenza di mesi spessi ed in assenza di sospetti clinici di degenerazione la resezione deve essere condotta in prossimità del viscere in modo da evitare la lesione di strutture vicine o ricomprese nel processo flogistico.

La "sorpresa" postoperatoria di cancro pone così anche il problema circa l'effettiva asportazione ove possibile di tutta l'area potenzialmente affetta e di una eventuale radicalizzazione successiva. Dati i numeri comunque modesti non esiste una strategia validata riguardo questo aspetto e solo l'esperienza dell'operatore potrà indicare caso per caso la modalità di trattamento più corretta.

Un altro aspetto caratteristico del trattamento chirurgico della MC riguarda le stricturoplastiche. Questa tecnica ha fornito lusinghieri risultati sia in termini di efficacia sia come incidenza di recidive, paragonabile a quelle delle resezioni, ma col vantaggio di ridurre il rischio di una sindrome da intestino corto soprattutto nei plurioperati¹². Peraltro devono essere attentamente valutate le stenosi che vengono trattate per evitare di eseguire una stricturoplastica su tessuto potenzialmente con displasia severa o cancro.

Le biopsie andranno eseguite durante l'atto operatorio e valutate al congelatore, soprattutto nelle zone più consistenti e rigide o di aspetto più irregolare anche se la possibilità di escludere un carcinoma potenziale non è certa. [LE III, GR B]¹⁵. Fortunatamente i casi descritti di cancro insorti su stricturoplastiche del tenue sono a tutt'oggi pochi (3 + un caso di carcinoma su stricturoplastica duodenale¹³ per cui il rischio appare complessivamente molto contenuto e non tale da scoraggiare questa tecnica particolarmente adatta per trattare le recidive della MC.

Il cancro del tenue nella MC risulta mediamente 30 volte più frequente e si manifesta circa 20 anni prima che nella popolazione normale dove però questo tipo di tumore rappresenta solo dall'1 al 5% di tutte le neoplasie gastroenteriche. Nel Crohn del tenue la diagnosi di neoplasia appare assai più difficile rispetto alla popolazione normale in quanto i sintomi e le lesioni sono sovrapponibili a quelli della MC come caratteristiche ed imaging e nella maggior parte dei casi il riscontro è intraoperatorio o rappresenta una sorpresa postoperatoria dell'esame istologico del pezzo. Questo comporta il trattamento di pazienti spesso con forme avanzate di cancro a prognosi infausta.

Particolare attenzione quindi deve essere posta alla malattia di lunga durata (anche se a differenza della CUil cancro può presentarsi anche all'esordio della malattia), ai pazienti mai operati in precedenza con stenosi divenute sintomatiche (malattia stenotante), o con malattia penetrante-fistolizzante, con imaging modificato rispetto ad indagini precedenti e che rispondono poco alla terapia medica. Sono da considerare a rischio i pazienti operati di bypass con ampie aree escluse non controllabili; infine nella scelta di confezionare stricturoplastiche su stenosi molto datate è raccomandato procedere a biopsia intraoperatoria [LE III, GR B].

Le indagini come la entero-RMN o la Entero-TAC non consentono di migliorare la diagnosi preoperatoria mentre la video capsula, la endoscopia a doppio pallone e la TAC-PET sono al momento riservate a casi particolari

15.3 Malattia di Crohn e carcinoma del colon retto

La presenza di carcinomi a livello delle lesioni tipiche del morbo di Crohn del colon è un problema che pur inizialmente sottostimato è attualmente meglio chiarito nei suoi aspetti più controversi e trova un suo sostanziale inquadramento assimilando tale presenza a quella del carcinoma nella colite ulcerosa. Entrambe queste malattie costituiscono un gruppo a maggior rischio di sviluppare un carcinoma colo rettale (CRC) rispetto alla popolazione normale. Tuttavia l'eterogeneità della malattia di Crohn in cui il coinvolgimento colico è presente solo in una parte dei pazienti affetti comporta ulteriori problemi di inquadramento del problema. E' quindi molto importante mettere a punto quelle strategie che possono consentire di ridurre il rischio di diagnosticare il cancro su Crohn colico in fase avanzata o scoprirlo come per il cancro del tenue durante o dopo l'intervento. Intuitivamente trattandosi di lesioni del colon la diagnosi dovrebbe essere più semplice rispetto al tenue in quanto raggiungibili e biopsiabili per via endoscopica. Infatti le

linee guida in questo gruppo di pazienti ad alto rischio suggeriscono la colonscopia come base della prevenzione allo scopo di evidenziare le manifestazioni displasiche o la presenza iniziale di cancro così da poter sottoporre i pazienti a trattamento chirurgico con intento curativo. In realtà come ben sottolineato in letteratura e come è esperienza comune esiste una notevole differenza tra la sorveglianza e l'insorgenza del CRC nelle IBD e nella popolazione comune. La colonscopia risulta efficace nella presenza della sequenza adenoma-displasia-carcinoma di lesione polipoide e/o piana, comunque evidente rispetto alla circostante mucosa sana, mentre le lesioni precancerose nelle IBD possono essere presenti in mucosa senza particolari distinzioni da quella circostante con il rischio di non evidenziare la displasia dove essa è presente. In più appare dimostrato che alcuni aspetti della biologia molecolare del cancro nelle IBD comportano una diversa sequenza dalla displasia al cancro che può portare ad una diversa velocità di crescita rispetto al cancro sporadico.

Dunque la prevenzione deve prevedere il miglioramento della comprensione dei meccanismi di passaggio dall'infiammazione alla degenerazione e lo studio di marcatori biologici predittivi di una più probabile evoluzione verso il CRC, l'uso di colonscopi in grado di magnificare le immagini per guidare la scelta della sede delle biopsie ed infine una chemioprevenzione efficace nel ridurre il rischio di evoluzione carcinomatosa.

15.4 Crohn colico e rischio cancro

Da alcune delle metaanalisi che abbiamo già visto per il cancro del tenue si ricavano dati sul rischio di sviluppare il cancro nella MC a livello colico. Uno degli aspetti controversi riguarda l'incidenza del cancro nel Crohn rispetto al passato. Nel lavoro di Canavan⁵ e Von Roon⁶ il cancro del colon nella MC presenta un rischio relativo da 2 a 3 volte superiore rispetto alla popolazione base su vaste metaanalisi elaborate fino al 2005, mentre una recente metaanalisi tedesca⁷ conferma il dato e sottolinea l'incidenza del cancro per ogni anno di osservazione di pazienti affetti da MC (pyd). Lo studio valutando tre diversi periodi dal 1965 al 2008 evidenzia che non vi è una differenza significativa tra questi periodi e quindi non vi è un relativo incremento di incidenza del cancro a questo livello nel tempo. Riguardo al cancro del colon viene rilevata una incidenza di 0.5/1,000 pyd (95% CI, 0.3/1,000–0.6/1,000) con una prevalenza del 0.24% (95% CI, 0.19–0.28). Altro aspetto importante è l'età media di insorgenza del cancro colo rettale: 51,5 anni nella MC rispetto ai 71 del cancro sporadico con un anticipo quindi di 20 anni. Benché il rischio di cancro colo rettale sia aumentato nel Crohn esso appare minore rispetto al rischio nella

CU: infatti nella CU è di 2/1.000 pyd dopo 10 anni di durata di malattia, 7/1,000 pyd dopo 20 anni, e 12/1.000 pyd dopo 30 anni, che comporta una probabilità cumulativa del 18% dopo 30 anni. Questo significa che nella CU di lunga durata il rischio di cancro è 20 volte superiore a quello della MC(0.5/1,000 pyd)⁽⁷⁾. Questo studio sottolinea anche, che mentre la durata della malattia nella CU è un importante fattore di rischio per l'insorgenza di cancro, nella MC non è presente lo stesso incremento progressivo del rischio. Nel Crohn infatti il rischio non sembra crescere costantemente nel tempo in quanto il cancro può essere ritrovato anche in pazienti di recente diagnosi. Anche la distribuzione della malattia a livello ileo colico o esclusivamente colico non sembra determinare differenze sostanziali nel rischio cancro, mentre la sola localizzazione ileale non rappresenta un incremento di rischio del cancro colo rettale rispetto alla popolazione comune. Come per la CU appaiono fattori di rischio^{17,26}. l'inizio in giovane età della MC, la durata della malattia (pur con le differenze che abbiamo già visto), la presenza di colangite sclerosante, l'estensione della malattia a livello colico, una storia familiare di CRC. Il fumo di sigarette noto come fattore favorente la recidiva di malattia può mantenere il suo ruolo peraltro generico nel peggioramento dell'infiammazione favorendo quindi una evoluzione degenerativa.

15.4.1 Aspetti clinici e diagnostici

Come abbiamo visto per il cancro del tenue da MC anche per il cancro a livello del colon la diagnosi è spesso tardiva o del tutto mancante. Il problema è legato a molteplici fattori fra i quali in particolare appare difficile fare una distinzione tra l'insorgenza di sintomi correlabili con il normale andamento della malattia di Crohn oppure con il complicarsi della stessa per l'insorgenza di una trasformazione carcinomatosa. Alcuni studi^{17,19} hanno affrontato aspetti relativi al quadro clinico ma solo quello italiano recentemente pubblicato¹⁹ ha analizzato i sintomi di pazienti affetti dal cancro su MC correlandoli con pazienti affetti da MC.

La proctorragia e la perdita di peso non sono correlabili col cancro, mentre ad un'analisi univariata un'età più tardiva di intervento per insorgenza di sintomi nel cancro-MC rispetto ai controlli, la febbre, il vomito, l'oclusione, la diarrea risultano significativamente associate con il cancro

Il dolore addominale accompagna sia i pazienti affetti da cancro che i controlli e mentre la diarrea e la febbre sono presenti in maggior misura nei pazienti controllo, i sintomi occlusivi ed il vomito correlano in modo significativo col cancro. Questo aspetto appare importante e pur non essendo esclusivo del cancro del colon (come abbiamo visto anche

a livello ileale il comportamento è analogo) deve essere sottolineato perché unitamente agli altri sintomi evidenziati può fare nascere il sospetto di una riacutizzazione della malattia non legata al peggioramento dell'infiammazione, ma bensì ad una evoluzione carcinomatosa. Questo può portare ad una più attenta valutazione del caso con la messa in atto di tutti i mezzi diagnostici che possono avvalorare se non confermare l'ipotesi neoplastica. Una diagnosi preoperatoria può portare ad una più accurata programmazione dell'intervento con una diagnostica adeguata ad una stadiazione e un intervento condotto fin dall'inizio con intenti oncologici diverso quindi dalla abituale filosofia di trattamento della MC.

Rispetto al tenue la localizzazione colica presenta il vantaggio di consentire una sorveglianza del lume intestinale mediante la colonscopia e di conseguenza di poter eseguire un programma di base simile a quello proposto per i pazienti affetti da CU che prevede di iniziare i controlli sistematici a 8-10 anni dall'esordio della malattia. Tale sorveglianza dovrebbe essere eseguita anche nei pazienti in remissione clinica con malattia pauci sintomatica¹⁵ dove la comparsa di sintomi può essere confusa con una ripresa infiammatoria della malattia e non come una evoluzione degenerativa aumentando il rischio di un ritardo diagnostico ingiustificato. Viene classicamente consigliata l'esecuzione di biopsie random sui quattro quadranti ogni 10 cm sulla mucosa apparentemente indenne e naturalmente sulla mucosa patologica, su ogni zona vegetante o massa rilevata (DALMs) e nella sede delle stenosi. Gli pseudo polipi non sospetti possono essere trascurati, ma in presenza di un polipo di tipo adenomatoso va eseguita un'asportazione endoscopica e deve essere biopsiata la circostante mucosa per escludere la presenza di displasia.

Un recente lavoro della Cleveland Clinic¹⁸ riporta le differenze riscontrate in 30 anni di esperienza tra il Crohn e la CU complicati dalla comparsa di un CRC. Un dato in controtendenza rispetto ad altri lavori riguarda la diagnosi preoperatoria di cancro o displasia ottenuta nel 92,5% dei pazienti con solo un 3% di riscontro nel pezzo operatorio. Molti pazienti erano però riferiti alla Cleveland Clinic da altri centri una volta fatta la diagnosi di cancro su IBD e quindi il dato potrebbe non rappresentare la reale situazione dei pazienti con Crohn. Tuttavia appare confermato che un'attenta sorveglianza endoscopica può consentire una diagnosi preoperatoria anche se il cancro su Crohn si presenta comunque in uno stadio più avanzato rispetto alla CU. Inoltre se esiste una seppur lieve differenza⁽¹⁹⁾ nella presentazione dei sintomi tra i pazienti con Crohn affetti o no dal cancro, le differenze tra i pazienti con CU o MC affetti da cancro sono realmente

modeste ma interessanti. Nel Crohn prevale una colite destra rispetto alla pancolite nella MC, i sintomi sono piuttosto simili con una maggior frequenza di modifiche dell'alvo nella CU rispetto alla MC, dove in un 10% dei pazienti è presente dolore a livello del retto. Le stenosi invalicabili sono nettamente più frequenti nel Crohn mentre la presenza di tumori sincroni o di concomitante displasia è più elevata nella CU¹⁸. Dallo stesso studio si evidenzia come gli stadi clinici dei tumori siano significativamente più elevati nella MC che nella CU mentre il grading appare simile. Un numero più elevato di pazienti con Crohn sono sottoposti ad interventi palliativi in relazione ad una malattia più avanzata (MC 12%, CU 2%). Rispetto ad altri studi invece viene sottolineato che la sopravvivenza globale, l'intervallo libero di malattia e l'incidenza della recidiva nel CRC delle IBD appaiono molto simili a quelle del cancro sporadico¹⁸. Una peggiore prognosi per i pazienti affetti da MC rispetto a quelli con CU viene segnalata da altri studi²⁷, ma il numero di pazienti ridotto non consente di trarre conclusioni concrete.

15.5 Displasia e Crohn colico

Anche nel Crohn come nella CU la comparsa della displasia a livello della mucosa rappresenta una condizione precancerosa che deve essere ricercata e valutata allo scopo di poter sottoporre i pazienti ad intervento in una fase clinica favorevole

La sequenza displasia-carcinoma appare dimostrata e presenta caratteristiche diverse da quella osservabile nel cancro sporadico dove essa nasce su mucosa sana con tessuto adenomatoso piatto o più frequentemente polipoide. Nelle IBD è dimostrato che la displasia nasce nelle zone di tessuto infiammato dove può essere evidenziata su mucosa piatta (flat dysplasia) che non presenta aspetti macroscopici sospetti e può quindi essere diagnosticata con biopsie random della mucosa colica, oppure essere presente in zone rilevate della mucosa ben riconoscibili ma non resecabili definite come DALMs (dysplasia associated lesion or mass)²⁴. Secondo la classificazione di Riddell²⁸ la displasia viene classificata in quattro categorie che vanno dalla displasia lieve (LGD), la displasia indefinita (ID), la displasia severa (HGD) fino al cancro. Tale classificazione trova il suo punto debole nella difficoltà interpretativa che è strettamente dipendente dall'esperienza dell'anatomopatologo nel settore specifico e anche tra esperti spesso non vi è una identità di valutazione²⁵. Tuttavia il riscontro effettivo di displasia di qualsiasi grado costituisce un rischio di evoluzione verso il cancro meglio documentato nella MC. Nella CU infatti vari

lavori sottolineano come la presenza di displasia lieve associata a DALMs sia accompagnata nell'esame istologico del pezzo asportato al cancro nel 16% e la displasia severa addirittura nel 42%. D'altronde la frequenza di riscontro di displasia nella mucosa vicina al cancro si attesta tra il 40 ed il 100%. Anche il recente lavoro olandese⁽²⁵⁾ conferma che la LGD insorta sulla mucosa piatta (flat dysplasia) presenta un rischio aumentato di progredire verso la HGD ed il cancro, mentre la ID comporta un basso rischio, ma non è in grado di associare questo rischio a specifici parametri clinici in grado di indicare i soggetti con maggiori probabilità evolutive nella speranza che i biomarcatori siano in grado di facilitare questa selezione. Nel lavoro già citato di Kiran¹⁸ si evidenzia come nella casistica ampia di cancri nel 7% di CU e 10% di MC l'aspetto endoscopico rivelasse una semplice colite senza DALMs ma che nelle biopsie preoperatorie vi fu il riscontro di displasia o cancro in 12 su 16 di questi pazienti.

15.6 Marcatori biologici

E' confermato da tutti gli studi che la cronica infiammazione della mucosa ha una valenza carcinogenetica, ma non sono del tutto chiariti i meccanismi che comportano la modificazione cellulare fino alla comparsa della displasia

Questa può essere il risultato di un aumento della proliferazione cellulare e degli stress ossidativi²⁴ così come per le alterazioni molecolari osservate per il cancro colico sporadico che possono essere presenti anche nelle IBD. Il CRC sporadico risulta secondario ad una instabilità genomica caratterizzata nell'85% da instabilità cromosomica e nel 15% da instabilità micro satellitare. Anche nelle IBD questi meccanismi sono presenti in analoghe proporzioni ma intervengono nell'evoluzione verso il carcinoma in momenti diversi. Mentre nel CRC sporadico la perdita della funzione del gene APC interviene in uno stadio iniziale, tale condizione se si presenta lo fa tardivamente nelle IBD associate al cancro. Questo diverso comportamento del gene APC spiegherebbe la diversa incidenza di insorgenza della displasia su lesioni piatte nelle IBD rispetto a quelle polipoidi nel CRC sporadico²⁹. Al contrario del gene APC, le mutazioni del soppressore tumorale p53 sono frequentemente osservate in una fase iniziale della sequenza displasia-cancro nelle IBD mentre compaiono tardivamente nella sequenza adenoma-carcinoma tipica del CRC sporadico. Le mutazioni del p53 mantengono le anomalie del DNA attraverso la perdita dei meccanismi di riparazione e di quelli di apoptosi comportando quindi un incremento del

rischio di degenerazione. Uno studio americano retrospettivo⁽³¹⁾ ha cercato di correlare la presenza di una p53 elevata con l'evidenza di displasia nelle biopsie o nei pezzi asportati di pazienti affetti da Crohn. I pazienti erano suddivisi tra p53 positiva e negativa, omogenei per caratteristiche anamnestiche e cliniche; la mutazione (p53+) correlava con la presenza di displasia in tutti i soggetti tranne uno, mentre con p53 negativa la displasia era presente in solo un soggetto. Trattandosi di uno studio retrospettivo e su un piccolo campione di pazienti la suggerita possibile tendenza della elevata p53 ad anticipare la comparsa della displasia sia l'evoluzione successiva verso la displasia severa ed il cancro deve essere dimostrata e confermata. Anche la DNA aneuploidia (una instabilità numerica cromosomica) è stata studiata con l'intento di valutarne la presenza e la combinazione con la displasia nella sorveglianza del cancro colo rettale nella CU. Pochi sono i lavori al riguardo nella MC e una recente pubblicazione svedese⁽³⁰⁾ su una larga coorte di pazienti affetti da Crohn o da colite indeterminata ha dimostrato che la DNA aneuploidia e in particolare la sua S-phase correlano con la comparsa della displasia lieve e severa e con il cancro in percentuale elevata. In definitiva quindi lo scopo della ricerca di marcatori bioumorali è quello di ottenere insieme ai parametri clinici noti (età di insorgenza, durata della malattia, estensione, ereditarietà per CRC) una stratificazione dei pazienti con colite di Crohn da sottoporre ad una più stretta sorveglianza endoscopica in quanto più probabilmente destinati alla comparsa di displasia e cancro.

15.7 Prevenzione e trattamento

I cardini della prevenzione nella MC sono quindi costituiti da un adeguato trattamento medico, da una corretta sorveglianza endoscopica, da un timing chirurgico puntuale e da un tipo di trattamento ritagliato sulla malattia di Crohn ma, qualora diagnosticato prima o in corso di intervento, con intenti oncologici

E' stata molto discussa (in letteratura esistono lavori che ne sostengono l'efficacia ed altri che la negano) l'opportunità di trattare i pazienti affetti dalla malattia in modo continuativo con 5 ASA allo scopo di sfruttare l'effetto preventivo del farmaco nella carcinogenesi della MC modulando l'infiammazione cronica alla base della malattia e la risposta del sistema immunitario soprattutto al riguardo della produzione di citochine³². I lavori più recenti tendono ad avvalorare l'ipotesi di una prevenzione offerta dal 5ASA nella CU³³ e tale effetto sembra essere confermato anche nella MC. L'effetto protettivo offerto dal 5 ASA unitamente ad un trattamento chirurgico più precoce ed aggressivo utilizzato in alcune nazioni in modo più esteso può spiegare una incidenza diversa del cancro colico e far

sperare che tale effetto porti ad una stabile riduzione del rischio cancro^(17, 24, 26, 29, 33). Altri farmaci sono stati valutati in relazione al loro potenziale protettivo come ad esempio i Folati, l'acido ursodesossicolico soprattutto nei casi con colangite sclerosante e le statine²⁹, ma nessuno ha raggiunto una sicura indicazione di effetto preventivo.

In effetti la vera prevenzione per il cancro colico sporadico e nelle IBD è al momento lo screening endoscopico alla ricerca delle lesioni precancerose displasiche [LE III, GR B]

Tuttavia esistono obiettive difficoltà che sono legate alla necessità di eseguire un numero molto elevato di biopsie random soprattutto quando non vi sono lesioni rilevate e prevalgono lesioni piatte difficilmente distinguibili dalla mucosa normale con elevato rischio di non cogliere le aree di mucosa affetta da displasia o cancro. Più agevoli da evidenziare le lesioni tipo DALMs (Dysplasia-Associated Lesions or Masses) o gli pseudo polipi che di fatto non costituiscono una lesione precancerosa. La presenza di lesioni adenomatose polipoidi può ulteriormente generare confusione sul tipo di trattamento, ma in assenza di displasia nel colon possono essere asportate come per la popolazione normale mantenendo poi il paziente in follow up sia per il rischio di cancro sporadico che su IBD. Discussa è anche la strategia più corretta per la sorveglianza endoscopica sia nelle modalità che nella frequenza. Considerati i fattori prognostici di rischio (età, età di insorgenza, estensione, colangite sclerosante, ecc) vi è un sostanziale accordo su una sorveglianza ogni tre anni dopo i 10 anni di malattia, ogni 2 dopo i 20 anni ed ogni anno dopo i 30 anni o quando siano presenti particolari fattori di rischio come ad esempio la colangite sclerosante. Tenuto conto dei costi relativi alla sorveglianza la necessità di un numero elevato di colonscopie con un numero elevato di biopsie comporta seri problemi ed inoltre la compliance del paziente spesso non è elevata e come descritto in alcuni lavori^(20,25,29), piuttosto insufficiente la capacità di cogliere realmente la presenza della displasia. Un sicuro miglioramento nello screening dei pazienti è offerto ora dalla possibilità di utilizzare endoscopi con migliore magnificazione dell'immagine, di tecniche come la cromo endoscopia e di endoscopi particolari in grado di ottenere in vivo una valutazione microscopica con la endomicroscopia confocale³⁵. In definitiva la possibilità di cogliere in fase precoce le modificazioni della mucosa sono legate sia alla possibilità di migliorare la sorveglianza endoscopica con adeguate biopsie e con gli strumenti più

idonei, sia nel selezionare quei pazienti che per fattori di rischio e presenza di modificazioni molecolari (p53, DNA aneuploidia, ecc) presentano una più elevata probabilità di cancerizzazione. Un recente lavoro olandese³⁴ sottolinea anche che i pazienti affetti da IBD sono frequentemente male informati circa la loro malattia e dei rischi che essi corrono con l'evolvere della malattia. Un miglioramento della conoscenza dei problemi può facilitare il programma di sorveglianza con una più precisa e consapevole partecipazione del paziente alle decisioni terapeutiche mediche e chirurgiche.

Una volta evidenziata la displasia nelle biopsie devono essere messe in atto delle strategie terapeutiche.

Secondo le raccomandazioni francesi²

la displasia di ogni grado evidenziata dovrebbe essere confermata da un secondo anatomopatologo [GR C]

La displasia di grado severo (HGD) insorta su lesione piatta, confermata da un altro anatomopatologo dovrebbe comportare l'intervento (una proctocolectomia con ileoanoanastomosi nella CU, assai raramente nella MC dove la scelta dell'intervento è legata a molti fattori) [GR C]

Poiché la displasia severa è una lesione precancerosa sicura deve essere seguita dall'intervento data la presenza di un carcinoma sincro in una percentuale elevata di casi.

La displasia lieve (LGD) su mucosa piatta, confermata da un secondo anatomopatologo, determina maggiore discussione sul suo trattamento. La tendenza ad una sorveglianza più ravvicinata era la linea più seguita fino a poco tempo fa soprattutto per la CU ma questo orientamento può essere esteso alla MC. Tenendo conto del fatto che la LGD scoperta alle biopsie si accompagna nel 19-20% dei casi con il CRC e che la LGD è in un terzo dei casi la sola anomalia istologica osservabile in pazienti operati per CRC, ne deriva che la sequenza LGD/HGD/CRC non è sistematicamente rispettata, per cui un atteggiamento prudenziale suggerisce il ricorso alla chirurgia in queste situazioni.

La evidenza di una displasia indefinita (sec Riddel) confermata da un secondo anatomopatologo richiede una sorveglianza endoscopica ravvicinata ad es. dopo 6 mesi [GR C]

La presenza di displasia su un polipo adenomatoso deve essere trattata come un adenoma sporadico, ma se il polipo è localizzato in un'area di colite non vi deve essere alcuna displasia né intorno alla base del polipo, né nella restante mucosa colica, altrimenti tale lesione dovrebbe essere considerata alla stregua di una DALM. Se confermata da un secondo anatomopatologo viene raccomandata la chirurgia [GR C].

Le raccomandazioni della American Society of Colon and Rectal Surgery¹⁵ non si discostano particolarmente da quelle sopra annunciate nel definire alcuni parametri pratici di trattamento nella MC in relazione al rischio cancro:

i pazienti con malattia di lunga durata devono essere sottoposti a sorveglianza endoscopica [LE III, GR B]

Essa dovrebbe iniziare dopo 8-10 anni dall'inizio dei sintomi e proseguita ogni uno o due anni da allora in poi. Le biopsie dovrebbero essere fatte sui 4 quadranti ogni 10 cm del colon e del retto e su ogni lesione, massa e stenosi evidenziate.

Pazienti con CRC, HGD, DALM o LGD multifocale del colon o del retto dovrebbero essere sottoposti ad intervento resettivo [LE III, GR B]

Il trattamento dei pazienti con LGD su mucosa piatta appare più discutibile per la possibilità documentata in alcuni studi di una mancata progressione.

Una indicazione al trattamento chirurgico nelle IBD, ed in particolare per la loro frequenza nel m. di Crohn, dovrebbe essere legata alla presenza di stenosi serrate che non consentono una sorveglianza endoscopica con il rischio di non poter diagnosticare in fase precoce la displasia e la possibile evoluzione delle lesioni stenosanti coliche spesso multiple. Tale situazione può esser sostenuta nella massima parte da stenosi benigne che

richiedono un trattamento solo quando siano accompagnate da problemi occlusivi, tuttavia vi è anche una notevole difficoltà a proporre un intervento chirurgico in assenza di una evidenza istologica di displasia o cancro e spesso anche con una malattia quiescente e pauci sintomatica. Tale aspetto non appare particolarmente sottolineato in letteratura, in relazione anche ad una casistica limitata, ma appare non diverso dal rischio che è documentato di aumentato rischio degenerativo nei tratti colici ed ileali esclusi da bypass o nei retti esclusi da stomie dopo resezione colica^{36,3}. In situazioni di questo tipo appare giustificato un atteggiamento aggressivo chirurgico soprattutto se associato ai già citati fattori di rischio, in aggiunta ai quali, sintomi non specifici e una reale difficoltà di diagnosi aumentano l'eventualità di arrivare ad una terapia tardiva con un incremento della mortalità.

Le caratteristiche della malattia di Crohn comportano d'altronde un notevole eclettismo nelle modalità di trattamento in relazione alle presentazioni della malattia ed in particolare alla possibile evoluzione verso il cancro. Va ricordato che nella Colite Ulcerosa la presenza di displasia o cancro non modifica, se non in minima parte e in situazioni particolari il tipo di intervento da eseguire quando le indicazioni sono quelle relative alla patologia (flogosi acuta, intolleranza ai farmaci ecc) con l'esecuzione di un trattamento demolitivo come la proctocolectomia restaurativa con l'esecuzione della pouch e più raramente la colectomia totale con ileo retto anastomosi; al contrario nel Crohn deve essere tenuto conto che un trattamento radicale come la proctocolectomia è legato alla necessità di una ileostomia definitiva, poiché solo in casi selezionati può essere proposto un intervento analogo a quello maggiormente effettuato in queste situazioni ai pazienti affetti da CU. In relazione a ciò è discussa la possibilità di sottoporre i pazienti affetti da Crohn colico a resezioni segmentarie coliche con modalità analoghe al trattamento del CRC sporadico. Nella vasta esperienza della Cleveland Clinic¹⁸, le resezioni segmentarie per cancro rappresentano il 40% circa degli interventi (prevalentemente nelle localizzazioni di destra), mentre nel 59% l'intervento eseguito era una colectomia totale o una proctocolectomia. La loro scelta più comune per una chirurgia più radicale indipendentemente dalla estensione della malattia appare legata a vari aspetti: la presenza di più di una localizzazione colica di malattia espone anche in assenza di displasia o cancro ad una precoce recidiva di malattia per cui una colectomia appare più indicata, la presenza di displasia o cancro trattata con resezione segmentaria espone nel 15% di casi al rischio di cancro metacroni nei 4 anni successivi, ed in definitiva quindi ogni volta che è possibile la proctocolectomia totale con ileostomia definitiva appare la scelta

più idonea in relazione anche alla necessità di mantenere una sorveglianza sul retto sia esso anastomizzato all'ileo o escluso.

Le stricturoplastiche particolarmente utilizzate a livello ileale soprattutto in caso di intestino ampiamente resecato, trovano scarsa indicazione nel Crohn colico dove la necessità di risparmiare il viscere è assai meno importante, per cui considerato anche il rischio neoplastico non vengono proposte che in condizioni particolari, non sono comunemente raccomandate, ne sono stati evidenziati particolari risultati dal loro impiego¹².

Il Crohn colo rettale come la Colite Ulcerosa è una nota situazione precancerosa anche se da vari studi l'incidenza del cancro appare inferiore nella MC, ma superiore a quella della popolazione comune. La documentata comparsa del cancro nelle zone affette ed infiammate spiega il maggior rischio evolutivo nelle forme estese di malattia a livello sia del colon che del retto e della maggior incidenza di displasia e cancri sincroni e metacroni nella MC. L'insorgenza in giovane età, l'estensione e la durata della malattia (pur con caratteristiche diverse dalla CU), la colangite sclerosante, la familiarità per CRC sono fattori di rischio cancro evidenziati sia per la MC che per la CU I sintomi tipo proctorragia e dimagrimento sono spesso assimilabili a quelli comuni della malattia di Crohn, ma particolare attenzione deve essere posta a quei pazienti che si presentino all'intervento in un'età più tardiva con insorgenza di sintomi quali la febbre, il vomito, l'occlusione e la diarrea che risultano significativamente associate con il cancro. Considerando tuttavia l'aspecificità dei sintomi ed il rischio di operare pazienti con una malattia avanzata,

la prevenzione dovrebbe essere attuata con una adeguata sorveglianza endoscopica dei pazienti a rischio per evidenziare la presenza di displasia lieve o severa o il cancro in fase precoce [LE III, GR B]

La sequenza displasia-cancro appare diversa rispetto al cancro sporadico rilevabile su lesioni piane o polipoidi perchè nasce dalla mucosa infiammata e piatta o in prossimità di lesioni rilevate (DALMs). Vi è un discreto accordo sul fatto che i pazienti con durata di malattia superiore a 8-10 anni dovrebbero essere sottoposti a colonscopia con adeguato campionamento biptico ogni 1-2 anni mediamente (meglio se ricorrendo a endoscopi a magnificazione di immagine o come i confocali o con tecniche di colorazione della mucosa come la cromoendoscopia).

Pazienti con LGD multifocale del colon o retto, con DALMs, con HGD o carcinoma devono essere sottoposti a resezione chirurgica [LE III, GR B]. Pazienti operati che presentino da lungo tempo segmenti intestinali esclusi (bypass, monconi rettali) o stenosi non superabili e non esplorabili dovrebbero essere sottoposti ad intervento chirurgico

A differenza della CU dove la chirurgia consente una proctocolectomia totale restaurativa, è discussa nella MC la corretta modalità di resezione in relazione alla estensione della malattia. Nelle localizzazioni destre può essere eseguita una emicolectomia destra, ma nelle altre localizzazioni è ritenuta più corretta una colectomia totale con ileorettoanastomosi o esclusione del retto che devono essere sorvegliati. Solo selezionati pazienti possono essere trattati con una pouch ileale. Data la difficoltà ed i costi di una sorveglianza dei pazienti affetti da Crohn colico, dovrebbe essere attuata sempre una chemio prevenzione con 5ASA che sembra essere in grado di ridurre il rischio con la sua azione antinfiammatoria e soprattutto dovrebbero essere implementate tutte le ricerche atte ad individuare mediante marcatori (p53, DNA aneuploidia, ecc) quei pazienti che presentino un rischio aumentato di sviluppare il cancro nelle aree infiammate.

15.8 Malattia perianale e cancro

Lo sviluppo di un carcinoma a livello della malattia perianale è una evenienza rara ma la segnalazione in letteratura di casi è in aumento. In due recenti review^{38,39} i casi complessivamente descritti sono 65. Pochi sono i lavori che presentano una casistica propria con più di 5-6 casi^{38,39,23,40}, mentre nella maggior parte dei lavori sono esaminati singoli pazienti. Alcuni aspetti descritti sono utili per cercare di individuare, in una sede spesso molto alterata, quei segni che possono indirizzare ad una diagnosi, anche qui come per tutte le altre localizzazioni, altrimenti tardiva. Il sesso femminile è più colpito e più precocemente (età media di 47/52 a.) rispetto a quello maschile³⁹, così come la comparsa della fistola prima della evidenza del cancro (8,3/16 anni) e la durata della malattia (18/24 anni). La sintomatologia è generalmente dominata dal dolore cronico che non si attenua dopo trattamento dell'eventuale ascesso (presente nel 40-45% dei casi) e dalla persistenza della fistola. L'origine della fistola può essere rettale, retto anale, anale e ano perineale. La diagnosi può risultare difficile per la difficoltà di esaminare il paziente per il dolore, la presenza di stenosi del canale anale e l'ispessimento del tessuto perianale. Una valutazione in anestesia può essere necessaria per eseguire biopsie mirate nel

sospetto di una lesione neoplastica tuttavia anche qui la diagnosi preoperatoria è stata ottenuta in solo il 20% dei casi ed esami come la ecografia del canale anale o la eco endoscopia (quando possibili) o anche la RMN pelvica non sono di ausilio per discriminare tra tessuto sclero-atrofico e presenza di cancro. Per le caratteristiche cliniche ed il ritardo diagnostico di mesi spesso la presentazione di questi tumori è in fase avanzata e la prognosi peggiore rispetto a pazienti non con malattia di Crohn⁴⁰. Da un punto di vista istologico si tratta di adenocarcinomi e di carcinomi squamocellulari che si ritrovano a livello dell'epitelio degenerato cresciuto nei tramiti fistolosi⁽⁴¹⁾. L'esatto meccanismo carcinogenetico non è del tutto chiaro e le ipotesi vanno dalla continua rigenerazione mucosa nei tramiti e nei tessuti cicatriziali ("scar tissue carcinoma") all'origine dall'epitelio delle ghiandole perianali.

La maggior parte dei pazienti hanno un precedente chirurgico per il Crohn con resezioni ileali fino a proctocolectomie totali⁽³⁹⁾. La presenza di carcinoma a livello dei tramiti fistolosi richiede un trattamento chirurgico aggressivo con ampia amputazione addomino-perineale del retto e ano, la cui prognosi è severa con una sopravvivenza a 3 anni del 54% e una alta mortalità ed incidenza di recidive nei pazienti con positività linfonodale³⁸.

Nella esperienza personale abbiamo avuto un solo caso di adenocarcinoma mucinoso originante da tramiti cronici di malattia perianale inizialmente drenata nel 1996 e successivamente trattata con terapia medica. Successive recidive nel 2008 e 2009 portavano ad ulteriori drenaggi. Una valutazione attenta poneva il sospetto di alterazione degenerativa confermata al drenaggio dell'ascesso, dal curettage dei tramiti e da ago biopsie nel tessuto circostante il tramite. La paziente fu sottoposta ad ampia amputazione retto ano perineale sec Miles con contemporaneo trattamento della concomitante malattia ileale (resezione ileociecale) e linfadenectomia inguinale bilaterale. La paziente dopo chemio-radioterapia adiuvante è libera da malattia a 12 mesi dall'intervento.

La cancerizzazione dei tramiti fistolosi perianali è un evento raro considerata la frequenza della malattia di Crohn a questo livello, ma la diagnosi tardiva determina un aggravamento della prognosi. Stenosi, dolore persistente, aumento non giustificato della consistenza dei tessuti devono essere valutati con il ricorso se necessario a esplorazione e biopsie in anestesia dato che la diagnostica per immagini normalmente non è di particolare aiuto. Un atteggiamento aggressivo chirurgico deve essere attuato, ma la prognosi è spesso infausta

15.9 Altri tumori su Crohn

Vi sono tumori che interessano l'apparato gastroenterico ma in sedi non coinvolte dal Crohn o che coinvolgono organi extraintestinali. Tra questi sono citati in letteratura i carcinoidi ed i linfomi per essere associati in misura maggiore rispetto alla popolazione normale alla MC. I carcinoidi potrebbero presentarsi con modalità analoghe a quelle del Crohn per mezzo dei mediatori dell'infiammazione quali l'interferon ed il TNF- α ²⁾ e con un aumento di incidenza stimato 15 volte superiore alla popolazione comune⁽⁴²⁾. Possono, quando localizzati all'ileo, essere posti in diagnosi differenziale col Crohn in relazione ad un corredo sintomatologico simile, ma se insorgono in pazienti anziani con sintomi cronici ricorrenti la possibile presenza di un carcinoide deve essere esclusa⁴⁴. Anche la localizzazione appendicolare dei carcinoidi è più frequente nel Crohn rispetto alla popolazione comune e può essere nel contesto della malattia di Crohn, come in un caso recente nella nostra esperienza, oppure in una appendice non coinvolta dalla malattia⁽⁴⁵⁾ come più frequentemente osservato. La presenza contemporanea del carcinoide in un tratto affetto è riportata in pochissimi casi in letteratura⁴⁶ e anche il caso da noi pubblicato di un neoplasia mista adenocarcinoma e carcinoide su un ileo terminale affetto rappresenta una vera eccezione¹¹.

Per quanto riguarda i linfomi anche essi sono descritti come localizzazioni intestinali ed extraintestinali abbinati al Crohn con incidenza superiore alla popolazione comune. Inoltre l'uso di farmaci immunosoppressori per lungo tempo e dei più recenti biologici fa sospettare un maggior riscontro di questi tumori in relazione al trattamento farmacologico. Un recente lavoro della Mayo Clinic prende in considerazione pazienti trattati con immunosoppressori in epoca precedente ai biologici mettendo in evidenza alcuni aspetti peculiari di 15 pazienti affetti da IBD e Linfoma intestinale primitivo (PIL) osservati in 40 anni (1960/2000) su un numero complessivo di pazienti IBD di 25789 e di PIL di 2332. La sintomatologia ancora una volta non è di aiuto dato che nei pazienti affetti il sintomo più comune era la diarrea con sangue, seguito dal dolore addominale e dalla perdita di peso presenti con caratteristiche analoghe nei pazienti affetti esclusivamente da IBD. In 8 pazienti la diagnosi è stata intraoperatoria, in 6 su biopsie endoscopiche, in uno autoptica, confermando anche qui la difficoltà di una diagnosi preoperatoria soprattutto in caso di localizzazione ileale come nel morbo di Crohn (MC 10 di cui 8 pazienti con localizzazione ileale). Nella maggior parte dei casi la localizzazione all'ileo terminale coincideva con la sede del PIL ed in tre casi si era manifestata con una perforazione ileale come nel caso osservato nella nostra esperienza e di altri descritti in letteratura⁴⁷. Nello studio solo 3 dei

pazienti avevano usato immunosoppressori per lungo periodo, ma è indubbio che l'immunosoppressione indotta in pazienti trapiantati comporta disturbi linfoproliferativi per cui tale meccanismo potrebbe essere in causa nel determinare un aumento di linfomi nel Crohn. L'insorgenza del PIL in sedi di malattia ribadisce, peraltro come già visto per gli adenocarcinomi, che l'infiammazione cronica è un fattore di rischio di degenerazione linfomatosa⁴⁸. Il trattamento chirurgico e/o chemioterapico in questi pazienti ottiene generalmente dei buoni risultati, sovrapponibili a quelli che si ottengono nel trattamento dei linfomi intestinali non Crohn.

Rimane quindi controverso, da alcuni studi ritenuto trascurabile e da altri sottolineato, il rischio indotto dagli immunosoppressori sullo sviluppo di linfomi. In una metanalisi di 6 studi nel 2005 fu evidenziato un rischio di linfoma associato all'uso di tiopurine di 4 volte superiore alla popolazione comune, con le caratteristiche nella maggior parte di casi di linfoma NH peraltro simili a quelli che si osservano nei trapiantati spesso associato ad infezione con Epstein-Barr virus⁴⁹.

Un pregevole commento dei belgi G. D'Haens e P. Rutgeerts⁵ al lavoro del gruppo di studio francese CESAME circa l'effetto degli immunosoppressori tiopurinici sull'insorgenza di linfomi ribadisce l'importanza di questo problema tenendo conto del largo uso che viene fatto di questi farmaci particolarmente attivi nella malattia e nella possibilità di ridurre o eliminare l'uso di cortisone. Un importante rilievo viene fatto circa la possibilità che la terapia combinata tiopurine ed anti TNF determinino di fatto un incremento di linfomi ed in particolare di T-cell linfoma epatosplenici spesso mortali, e sottolineano quindi l'opportunità di una monoterapia anche se non è ancora chiaro se l'uso del biologico da solo può ridurre il rischio di incremento di linfomi.

Oltre ai carcinomi vi sono tumori che si osservano con maggior frequenza rispetto alla popolazione normale nei pazienti affetti da Crohn. Fra questi i carcinoidi, più frequenti in aree non affette da Crohn ed i linfomi, più comunemente in segmenti affetti, sono di diagnosi difficile come per i carcinomi, in quanto i sintomi non si discostano da quelli comunemente presenti nella MC. Mentre per i carcinoidi si pensa che i meccanismi che ne determinano l'insorgenza siano simili a quelli del Crohn, per i linfomi sembra evidente che oltre ai fattori legati all'infiammazione cronica, entrino in gioco anche stimoli indotti dall'uso degli immunosoppressori. Quanto questi e ed i biologici possano favorire l'insorgenza di linfomi non è chiarito ma viene sconsigliato l'uso combinato di questi farmaci

15.10 Crohn e cancro: Conclusione

Appare evidente in letteratura che nella Malattia di Crohn vi è una incidenza di carcinomi nelle aree affette dalla malattia (tenue, colon, retto e ano) superiore a quella della popolazione normale

Pur con notevoli variazioni nei diversi studi e nelle metaanalisi, si evidenzia che nella malattia di lunga durata insorta in giovane età con maggiore estensione e severità della stessa e quando si aggiungano fattori di rischio quali la colangite sclerosante e la familiarità per cancro colo rettale, il rischio complessivo tende ad aumentare nel tempo soprattutto per la localizzazione colica. Non sono di aiuto sintomi specifici in quanto nella massima parte dei casi essi simulano una ripresa della malattia infiammatoria per cui la diagnosi è spesso intraoperatoria o addirittura una sorpresa rilevabile con l'esame istologico, determinando anche il rischio che l'intervento non sia oncologicamente corretto, date le modalità con cui si approccia normalmente la malattia. Nonostante una raffinata diagnostica per immagini risulta difficile distinguere le lesioni neoplastiche viscerali da quelle infiammatorie e solo la possibilità di vedere direttamente e di biopsiare le lesioni consente di ottenere una diagnosi preoperatoria. In relazione a ciò le localizzazioni al tenue del cancro su Crohn sono gravate da un alto rischio di ritardo diagnostico e quindi da una prognosi peggiore. Non ancora completamente definito il ruolo della Video Capsula e della tecnica di endoscopia a doppio pallone per costi, diffusione delle metodiche e reali vantaggi diagnostici. Per le localizzazioni coliche appare evidente che la sorveglianza endoscopica è la migliore arma a disposizione per individuare le lesioni precancerose. La necessità però di eseguire numerose biopsie random per evidenziare zone displasiche e talora i problemi connessi con le stenosi che rendono difficoltosa o impossibile la risalita dello strumento pongono seri problemi di gestione del paziente al clinico. La possibilità di utilizzare strumenti a magnificazione di immagine (endoscopia confocale) e tecniche di cromo endoscopia possono evidenziare le sedi da biopsiare, mentre l'impossibilità di sorvegliare il paziente con alto rischio dovrebbe orientare al trattamento chirurgico anche in assenza di sintomi invalidanti. Quando la diagnosi è preoperatoria a parità di stadio i risultati del trattamento sono assimilabili a quelli del cancro sporadico a parità di stadio.

Da un lato un rischio complessivo abbastanza basso, ma non trascurabile, e quindi una adeguata sorveglianza dei pazienti per non trattare solo casi con malattia avanzata e dall'altro cercare di utilizzare risorse e metodologie impegnative e costose in modo

proficuo, impone alla ricerca di definire meglio i pazienti a maggior rischio di sviluppare il cancro.

La diversa carcinogenesi rispetto al cancro sporadico che passa attraverso l'infiammazione, la displasia ed il cancro indica da un lato che deve essere perseguito dal punto di vista terapeutico l'obiettivo di ridurre l'infiammazione con un trattamento preventivo come ad esempio con il 5-ASA e dall'altro individuare quei marcatori (p53, DNA aneuploidia, ecc) che consentirebbero di selezionare i pazienti a maggior rischio e di indirizzare su di loro la sorveglianza per cogliere e trattare in fase preclinica le lesioni neoplastiche.

E' in fase di valutazione se l'uso continuo di farmaci immunosoppressori e dei biologici, oltre ad ottenere evidenti benefici sullo stato infiammatorio della mucosa, sia in grado di ridurre il rischio o se determinino invece un rischio aggiuntivo di sviluppo di tumori intestinali ed extraintestinali.

Complessivamente quindi la potenziale precancerosi costituita dalla malattia di Crohn presenta evidenti difficoltà di diagnosi e trattamento e gli studi anche accurati si confrontano con numeri e situazioni di difficile valutazione tali che difficilmente possono discostarsi da [LE III e GR B]

Bibliografia

1. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526–535.
2. Ginzburg L, Schneider KM, Dreizin DH, Levinson C. Carcinoma of the jejunum occurring in a case of regional enteritis. *Surgery* 1956; 39: 347-351
3. Barclay TH, Schapira DV. Malignant tumors of the small intestine. *Cancer* 1983; 51: 878-88
4. T. Jess, K. V. Winther, P. Munkholm, E. Langholz, V. Binder. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 287–293.
5. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1097-1104

6. Von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 839-855
7. M. G. Laukoetter, R. Mennigen, C. Mareike Hannig, N. Osada, E. Rijcken, T. Vowinkel, C. F. Krieglstein, N. Senninger, C. Anthoni, M. Bruewer. Intestinal Cancer Risk in Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg*. December 2010
8. Piton G, Cosnes J, Monnet E, et al. Risk factors associated with small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. *Big Risk, Small Risk: Small Bowel Cancer in Crohn's Disease. Am J Gastroenterol*. 2008;103:1730 – 1736.
9. Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J, et al. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:828–832.
10. Kodaira C, Osawa S, Mochizuki C, Sato Y, Nishino M, Yamada T, Takayanagi Y, Takagaki K, Sugimoto K, Kanaoka S, Furuta T, Ikuma M. A case of small bowel adenocarcinoma in a patient with Crohn's disease detected by PET/CT and double-balloon enteroscopy. *World J Gastroenterol* 2009; 15(14): 1774-1778
11. Cioffi U., De Simone M., Ferrero S., Ciulla M.M., Lemos A., Contessini-Avesani E. Synchronous adenocarcinoma and carcinoid tumor of the terminal ileum in a Crohn's disease patient. *BMC Cancer* 2005 5:- (157)
12. Takayuki Yamamoto, Victor W. Fazio, Paris P. Tekkis, Safety and Efficacy of Strictureplasty for Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1968–1986
13. Francesco Tonelli, Tatiana Bargellini, Francesca Leo, Gabriella Nesi. Duodenal adenocarcinoma arising at the strictureplasty site in a patient with Crohn's disease: report of a case. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:475–477
14. Rubio CA, Befrits R. Colorectal cancer in Crohn's disease—review of a 56-year experience in Karolinska Institute University Hospital. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2008;27:257–266.
15. Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, Buie WD; Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1735–1746.
16. Timothy L Zisman, David T Rubin. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease *World J Gastroenterol* 2008 May 7; 14(17): 2662-2669

17. C. Ruffolo, M. Scarpa, L. Polese, F. E. D'Amico, R. Boetto, A. Pozza, R. D'Inca, D. Checchin, G. C. Sturniolo, N. Bassi, I. Angriman. Clinical Presentation and Diagnosis of Intestinal Adenocarcinoma in Crohn's Disease: Analysis of Clinical Predictors and of the Life-Time Risk. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1746–1751
18. Ravi P. Kiran, MD, Wisam Houry, MD, James M. Church, MD, Ian C. Lavery, MD, Victor W. Fazio, MD, and Feza H. Remzi, MD Colorectal Cancer Complicating Inflammatory Bowel Disease. *Ann Surg* 2010;252: 330–335
19. S. Kersting, M. Bruewer, M. G. Laukoetter, E. M. Rijcken, R. Mennigen, H. Buerger, N. Senninger, C. F. Krieglstein. Intestinal cancer in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:411–417
20. P.J. Mitchell, E. Salmo, N.Y. Haboubi. Inflammatory bowel disease: the problems of dysplasia and surveillance *Tech Coloproctol* 2007;11:299–309
21. Dossett LA, White LM, Welch DC, Herline AJ, Muldoon RL, Schwartz DA, Wise PE. Small bowel adenocarcinoma complicating Crohn' disease: case series and review of the literature. *Am Surg* 2007; 73: 1181-1187
22. Cirincione E, Gorfine SR, Bauer JJ, Is Hartmann's procedure safe in Crohn's disease? Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 2000;43:544-547
23. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998;41:992-996.
24. F. Calabrò, C.N. Sternberg. Crohn's disease and cancer in Crohn's Disease. A multidisciplinary approach. Ed. Springer, 2010: 259-273
25. F. D.M. van Schaik, F.J.W. ten Kate, G. J. A. Offerhaus, M. E.I. Schipper, F. P. Vleggaar, C. J. van der Woude, P. C.F. Stokkers, D. J. de Jong, k D. W. Hommes, A. A. van Bodegraven, P. D. Siersema, and B. Oldenburg, on behalf of the Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Misclassification of Dysplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Consequences for Progression Rates to Advanced Neoplasia. *Inflamm Bowel Dis* 2010
26. E. Langholz. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Ther Adv Gastroenterol* 2010; 3(2) 77_86
27. Ouaiissi M1,2, Maggiori L1, Alves A1, Giger U2 , Sielezneff I2, Valleur P3, Sastre B2 and Panis Y1. Colorectal cancer complicating IBD: A comparative study in CD vs UC in 34 patients. *Colorectal Disease*,.2010

28. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol.* 1983;14:931–968.
29. S. Viennot, A. Deleporte, D. Moussata, S. Nancey, B. Flourié, J.M. Reimund. Colon cancer in inflammatory bowel disease: recent trends, questions and answers. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 2009; 33, Suppl. 3, S190-S201
30. S. Söderlund, B. Tribukait, Åke Öst, O. Broström, P. Karlén, R. Löfberg, J. Askling, and U. Sjöqvist. Colitis-associated DNA Aneuploidy and Dysplasia in Crohn's Disease and Risk of Colorectal Cancer. (*Inflamm Bowel Dis* 2010
31. J. W. Nathanson, N. E. Yadron, J. Farnan, S. Kinnear, J. Hart, D. T. Rubin. p53 Mutations are Associated with Dysplasia and Progression of Dysplasia in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53:474–480
32. Hanna Bessler, Meir Djaldetti. Role of the equilibrium between colon cancer and mononuclear cells in cytokine production. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2010;64:706–711
33. Velayos F, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinmeister AR, et al. predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis. A case control study. *Gastroenterology* 2006; 130:1941-9
34. J. E. Baarsa, C. A. Siegelb, A. van't Spijkerc, T. Markusd, E. J. Kuipersa,e, C. J. van der Woudea. Inflammatory bowel disease-patients are insufficiently educated about the basic characteristics of their disease and the associated risk of colorectal cancer. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42: 777–784
35. C. Trovato, A. Sonzogni, G. Fiori, D. Ravizza, D. Tamayo, F. Botti, A. Carrara, A. Zefelippo, E. Contessini-Avesani and C. Crosta. Confocal laser endomicroscopy for the detection of mucosal changes in ileal pouches after restorative proctocolectomy. *Digestive and Liver Disease* 2009; 41: 578–585
36. Itzkowitz SH, Present DH; Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 March;11(3): 314-21.
37. Hugh James Freeman. Colorectal cancer risk in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2008 March; 28; 14(12): 1810-1811

38. Iesalnieks I, Gaertner WB, Glass H, Strauch U, Hipp M, Agha A, Schlitt HJ. Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Oct; 16(10):1643-8.
39. M. Thomas, R. Bienkowski, T. J. Vandermeer, D. Trostle, B. Cagir. Malignant Transformation in Perianal Fistulas of Crohn's Disease: a Systematic Review of Literature. *J Gastrointest Surg* 2010; 14:66–73
40. Ficari F, Fazi M, Garcea A, Nesi G, Tonelli F. Anal carcinoma occurring in Crohn's disease patients with chronic anal fistula. *Suppl Tumori* 2005;4(3):S31.
41. Smith R, Hicks D, Tomljanovich PI, Lele SB, Rajput A, Dun KB. Adenocarcinoma arising from chronic perianal Crohn's disease: case report and review of the literature. *Am Surg*. 2008 Jan;74(1):59-61.
42. N.E. West, P.E. Wise, A.J. Herline, R.L. Muldoon, W.V. Chopp, and D.A. Schwartz. Carcinoid Tumors Are 15 Times More Common in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1129 –1134)
43. Prati M, Quadri F, Botti F, Carrara A, De Simone M, Cioffi U, Contessini Avesani E. Intestinal carcinoma in Crohn's disease. Report of four cases and review of the literature. *Minerva Chir*. 2002 Feb;57(1):29-33.
44. Bassi A, Loughran C, Foster P.: Carcinoid tumour of the terminal ileum simulating Crohn disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Sep;38(9):1004-6.
45. Freeman HJ., Appendiceal carcinoids in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2003 Jan;17(1):43-6
46. H. Hwang, J. Doyle, B. Chai. Incidental malignant carcinoid within Crohn ileitis. *J can chir*, Vol. 52, No 3, 2009 juin
47. A. Castrellon, P. A. Feldman, M. Suarez, S. Spector, L. Chua, J. Byrnes. Crohn's Disease Complicated by Primary Gastrointestinal Hodgkin's Lymphoma Presenting with Small Bowel Perforation. *J Gastrointest Liver Dis* September 2009 Vol.18 No 3, 359-361
48. S. D. Holubar, E. J. Dozois, E. V. Loftus Jr, S. H. Teh, L. A. Benavente, W. Scott Harmsen, M. B. G. Wolff, R. R. Cima, and D. W. Larson. Primary Intestinal Lymphoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Descriptive Series from the Prebiologic Therapy Era. *Inflamm Bowel Dis* 2010
49. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121–25.

50. Geert D'Haens, Paul Rutgeerts. Immunosuppression-associated lymphoma in IBD.
Comment to www.thelancet.com 2009 ; November 7: 374