

Opzioni chirurgiche nel trattamento della malattia di Crohn a localizzazione perianale



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 6, 2003

P. DANELLI¹, C. BARTOLUCCI¹,
G.M. SAMPIETRO¹, V. PANIZZO¹,
A. SARTANI¹, G. MACONI², F. PARENTE²,
A.M. TASCHIERI¹

Università degli Studi di Milano - Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco" - Ospedale Luigi Sacco - Azienda Ospedaliera e Polo Universitario - Milano
¹Cattedra e Divisione di Chirurgia Generale
Direttore: Prof. Angelo Maria Taschieri
²Cattedra e Divisione di Gastroenterologia
Direttore: Prof. Gabriele Bianchi Porro

Introduzione

Nella sua trattazione (1), Crohn, nel 1932, non fa alcun cenno alle manifestazioni ano-rettali della malattia. È stato Bissel, nel 1934, il primo ad enfatizzare l'alta incidenza di fistole anali in pazienti affetti da MC. Sono state necessarie altre tre decadi, però, prima che i chirurghi riconoscessero a pieno titolo la localizzazione perianale come manifestazione a sé stante. Il 40% circa dei pazienti con malattia di Crohn (MC) presenta un coinvolgimento perianale, con un'incidenza che aumenta progressivamente con l'approssimarsi della malattia al canale anale (2, 3, 4).

La difficoltà nel definire la reale incidenza della malattia perianale è dovuta al fatto che spesso le lesioni sono asintomatiche e non vengono annotate dai clinici.

L'interessamento di tale area è strettamente correlato alla particolare densità di tessuto linfoide, principalmente attorno alle strutture ghiandolari poste nello spazio intersfinterico. La localizzazione perianale, sebbene non fatale, può incrementare notevolmente la morbilità associata alla MC. Le lesioni principali sono ragadi, marische ed ulcerazioni, cui possono conseguire stenosi del canale anale, ascessi, fistole perianali, retto-vaginali o ano-vaginali.

I sintomi sono spesso correlati con l'attività della patologia intestinale, che deve essere attentamente valutata e correttamente trattata (farmacologicamente e, se necessario, chirurgicamente) *in primis*. Solo quando la malattia prossimale è in remissione si può pensare di trattare le eventuali lesioni perianali ancora sintomatiche.

Abstract

SURGICAL OPTIONS IN THE TREATMENT OF PERIANAL CROHN'S DISEASE

Introduction: About 40% of patients with Crohn's disease (CD) have a perianal involvement. Despite the recent introduction of anti-TNF antibody, this therapy has uncertain long-term results and surgery still remains a major treatment option.

Aims & Methods: This study relates our experience in surgical management of perianal CD without anti-TNF treatment. From July 92 to February 02, 37 patients with perianal Crohn's disease were treated, 43 underwent local operations or faecal diversion for fistulas and/or abscesses. Patients not requiring surgery or in therapy with anti-TNF were excluded from the study. We analysed the outcome of surgical treatment for perianal CD.

Results: Male to female ratio was 1:0.6, median age was 36.9 years (range 17-62). Perianal disease included 32 fistulas (16 trans-sphincteric, 2 superficial, 2 ano-vaginal, 10 multiple and complex, 2 horseshoe) and 7 abscesses (5 perianal, 2 ischio-rectal). Local surgery included 1 abscess drainage, 5 abscess drainage and fistula incision with seton insertion, 2 fistulotomy, 9 partial fistulectomy and seton insertion. At surgery, 40% of patients were ongoing a medical treatment with 5-ASA and/or antibiotics, 40% with steroids and/or immunosuppressors, 15% only with 5-ASA and 5% no ongoing treatment. The horseshoe fistulas were managed with a fistulotomy and seton insertion. One patient with ano-vaginal fistula required proctectomy and the other one total proctocolectomy. Patients treated by diverting colonostomy (3) had fistula recurrence after its closure in 100%. 20% of patients required total proctocolectomy and ileostomy for extensive intestinal disease. Of the 27 patients undergoing seton insertion or fistulotomy none had faecal incontinence due to the operation and 38% had a 1 year recurrence.

Conclusions: Perianal CD is a heterogeneous entity, therefore its management is still controversial. Moreover, a high percentage of patients (18% in our series) requires a major surgery due to the extension and seriousness of rectal involvement. In our survey only 12 patients (39%), with trans-sphincteric fistula, could have been theoretically treated with anti-TNF. We wonder if the cost-and-benefit of this medical treatment justifies its application on patients that could undergo a surgical treatment with good long term results.

Key words: Crohn's disease, surgery perianal, medical therapy.

Riassunto

Introduzione: Circa il 40% dei pazienti con malattia di Crohn (MC) ha un coinvolgimento perianale. Nonostante la terapia medica recentemente introdotta, che si avvale di anticorpi anti-TNF e che ha dato risultati incerti nel lungo periodo, la chirurgia rimane tuttora la strategia terapeutica più seguita.

Materiali e metodi: In questo studio riportiamo la nostra esperienza nel trattamento chirurgico della MC perianale, non associato all'utilizzo di anti-TNF. Dal luglio 1992 al febbraio 2002 abbiamo trattato 37 pazienti affetti da malattia di Crohn a localizzazione perianale, sottoponendoli complessivamente a 43 interventi, locali o di deviazione fecale, per fistole ed ascessi. I pazienti che non richiedevano particolari interventi chirurgici o in terapia con anti-TNF sono stati esclusi dallo studio. Abbiamo quindi analizzato la riuscita del trattamento chirurgico.

Risultati: Il rapporto tra maschi e femmine era di 1:0,6; l'età media di 36,9 (con un range di 17-62). Le lesioni perianali includevano 32 fistole (16 transfinteriche, 2 superficiali, 2 retto-vaginali, 10 multiple e complesse, 2 a ferro di cavallo) e 7 ascessi (5 perianali, 2 ischio-rettali). Gli interventi chirurgici locali comprendevano 1 drenaggio di ascesso, 5 drenaggi di ascessi associati a fistulotomia e posizionamento di setone, 2 fistulotomie e 9 fistulotomie parziali associate a posizionamento di setone. Al momento dell'intervento, il 40% dei pazienti stava assumendo 5-ASA e/o antibiotici, il 40% steroidi e/o immunosoppressori, il 15% solamente 5-ASA, mentre il 15% non era in terapia. Le fistole a ferro di cavallo sono state trattate con fistulotomia parziale ed inserzione di setone. Una delle due pazienti portatrici di fistola retto-vaginale è stata sottoposta a proctectomia, l'altra a proctocolectomia. I pazienti sottoposti al confezionamento di stomia escludente (3) hanno avuto una recidiva di malattia nel 100% dei casi dopo ricanalizzazione. Il 20% circa dei pazienti ha richiesto un intervento di proctocolectomia totale con ileostomia definitiva per la notevole estensione della patologia intestinale. Nei 27 pazienti sottoposti a fistulotomia e/o inserzione di setone non si è assistito a nessun caso di incontinenza fecale; il 38% ha avuto una recidiva a 12 mesi.

Conclusioni: La malattia di Crohn a localizzazione perianale è un'entità eterogenea, per tale motivo il suo trattamento risulta tuttora controverso. Un'elevata percentuale di pazienti (il 18% nel nostro studio) richiede interventi di chirurgia maggiore per l'estensione e la gravità del coinvolgimento rettale. Nella nostra casistica solo 12 pazienti (il 39%) portatori di fistola transfinterica potevano essere trattati con anti-TNF. Ci chiediamo perciò se il rapporto costo-beneficio di tale terapia giustifichi la sua applicazione a pazienti che sarebbero altrimenti sottoposti a trattamento chirurgico con buoni risultati a lungo termine.

Parole chiave: Malattia di Crohn, chirurgia perianale, terapia medica.

Prima di ricorrere ad un trattamento chirurgico, soprattutto in caso di lesioni perianali paucisintomatiche, è bene inoltre intraprendere una terapia medica, basata sull'utilizzo di antibiotici, corticosteroidi, sulfasalazina, mesalazina e farmaci immunosoppressori. L'utilizzo degli

anticorpi anti-TNF (infiximab), ultimo ritrovato in materia di terapia farmacologica contro la malattia fistolizzante, dimostra efficacia prolungata solamente in un esiguo numero di pazienti (5, 6, 7, 8).

Anche il rischio di provocare incontinenza dello sfintere anale induce il chirurgo ad intervenire con cautela, per evitare ulteriori peggioramenti della patologia. Non tutte le lesioni perianali, inoltre, richiedono una terapia specifica; in particolare, le ragadi anali e le fistole perianali non associate ad ascessi o a secrezioni purulente sono raramente sintomatiche.

Le principali indicazioni chirurgiche sono quindi: ascessi (indicazione assoluta) (9, 10), fistole recidivanti, a decorso complesso e retto-vaginali (11, 12, 13, 14).

Il trattamento chirurgico della MC a localizzazione perianale è stato oggetto per anni di accese discussioni circa l'aggressività delle procedure utilizzate. Oggi è raccomandato da numerosi autori un approccio poco deturpante, che consenta il drenaggio delle fistole tramite il posizionamento di un setone di Sylastic (15, 16).

In caso di concomitante importante coinvolgimento del retto, però, la prognosi delle lesioni perianali, ma anche di eventuali interventi di chirurgia locale, è pessima. In questi casi si fa ricorso, perciò, ad interventi di chirurgia maggiore per permettere una risoluzione dello stato settico locale che minaccia l'integrità sfinteriale. S'interviene, a tale proposito, con confezionamento di stomie di protezione. Interventi quali la proctocolectomia totale, con confezionamento di ileostomia definitiva, vanno riservati ai casi di presenza concomitante di microretto o di incontinenza fecale con compromissione totale degli sfinteri (17, 18, 19, 20).

Pazienti e metodi

In questo studio riportiamo la nostra esperienza circa il trattamento chirurgico di ascessi e fistole perianali in attività in pazienti con malattia di Crohn, senza l'utilizzo di anticorpi anti-TNF α .

Nel periodo compreso tra Luglio 1992 e Dicembre 2002 sono giunti alla nostra osservazione 37 pazienti con MC perianale con indicazione ad intervento chirurgico.

Complessivamente 6 pazienti sono stati esclusi dallo studio: 3 perché portatori di stenosi del canale anale trattata con semplice dilatazione e 3 perché in terapia con Infiximab.

Nei 31 pazienti rimanenti la diagnosi di malattia di Crohn era confermata da esami strumentali (colonscopia con biopsie, ecografia delle anse, clisma opaco, clisma del tenue, TAC addome, RMN della pelvi, ecoendoscopia), biochimici (innalzamento degli indici di flogosi quali leucociti, VES, PCR, mucoproteine; alterazioni dei valori di Hb, proteine totali, albumina), e da reperti clinico-patologici (dolori addominali, febbre, calo ponderale, alterazioni dell'alvo).

Di ogni paziente è stata raccolta un'anamnesi accurata,

con particolare attenzione rivolta a dati circa età, sesso, sede e durata di malattia, tipo e numero di precedenti interventi chirurgici per MC, terapia farmacologica pre-operatoria. Le caratteristiche di ciascuno sono state introdotte in un data base, aggiornato con follow-up, comprendente il risultato degli esami diagnostico-strumentali eseguiti pre-operatoriamente, il tipo di intervento chirurgico effettuato, la terapia medica post-operatoria, le condizioni cliniche e la sintomatologia presentata a 6 e 12 mesi dall'intervento.

Pre-operatoriamente i pazienti sono stati tutti sottoposti, presso il nostro ambulatorio, ad esame obiettivo proctologico, comprendente esplorazione rettale, anosopia e rettoscopia. I casi che si sono rivelati di difficile definizione, con fistole a decorso alto o complesso o con multipli orifizi, sono stati indagati più approfonditamente con l'esecuzione di RMN pelvica o ESA (ecoendoscopia anale). I soggetti più anziani, con malattia perianale invecchiata, o con importante interessamento settico degli sfinteri anali, sono inoltre stati sottoposti a manometria rettale.

In seguito a tali accertamenti, è stata quindi posta indicazione all'intervento chirurgico. Gli interventi sono stati eseguiti in anestesia generale o spinale.

In base alla nostra esperienza ed alla localizzazione del tramite fistoloso in rapporto alle strutture anatomiche adiacenti abbiamo seguito alcuni criteri terapeutici.

Gli ascessi più superficiali sono stati semplicemente drenati; gli ascessi perianali ed ischiorettali sono stati incisi ed il drenaggio verso l'esterno è stato mantenuto grazie al posizionamento di un setone.

Per le fistole perianali molto complesse, tra cui fistole retto-vaginali, o già trattate più volte senza risultati apprezzabili, si è ricorsi ad una terapia chirurgica più aggressiva, con resezione colica e confezionamento di colostomia temporanea o ileostomia definitiva.

Le fistole transfinteriche sono state trattate con posizionamento di setone in Sylastic.

I tramite fistolosi sottomucosi o intersfinterici sono invece stati asportati in toto tramite fistulectomia, con particolare attenzione al risparmio degli sfinteri anali.

Infine, nei casi di fistole coinvolgenti gran parte dei muscoli sfinterici e con sbocchi multipli sono stati aperti i tratti esterni (fistulectomia parziale) ed è stato posizionato un setone per promuoverne la guarigione.

Durante gli interventi, un grosso ausilio nel rinvenimento degli sbocchi delle fistole all'interno del canale anale è stato dato dall'utilizzo di H₂O₂, inserita attraverso lo sbocco più superficiale delle fistole tramite un ago bottonuto. Tale tecnica si è rivelata tanto semplice quanto efficace, oltre ad essere poco costosa.

Nel post-operatorio, i nostri pazienti sono stati seguiti ambulatoriamente e posti in terapia farmacologica, in accordo con i colleghi gastroenterologi.

I pazienti sono stati sottoposti ad ulteriore follow-up tramite esecuzione di visite ambulatoriali programmate con scadenza semestrale e a controlli annuali endosonografici.

Risultati

L'età media era 36,9 anni, con un range compreso tra 17 e 62 anni; 19 uomini e 12 donne con un rapporto M:F=1:0,6. Tutti i pazienti da noi trattati avevano anche un coinvolgimento intestinale, più o meno importante. Il 45% presentava una localizzazione ileo-colica di malattia di Crohn (L3 secondo la "Classificazione di Vienna (21)"), il 19% solo colica (L2), il 18% digiuno-ileale (L4), il 9% esclusivamente rettale (L2) ed il rimanente 9% una localizzazione multipla ileale, colica e rettale (L3). Un soggetto aveva anche un interessamento gastrico. (Vedi Tabella I e Tabella II).

Nel 28% dei casi la malattia perianale è stata riscontrata al momento della diagnosi della MC intestinale; nell'11% dei pazienti, invece, i sintomi perianali sono stati accusati prima di quelli intestinali (in media 4-6 mesi prima), mentre nel 61% dei casi si sono sviluppati successivamente (anche 15 anni dopo).

I 31 pazienti arruolati nel nostro studio sono stati sottoposti ad un totale di 43 interventi (29 di chirurgia minore e 14 di chirurgia maggiore). Otto pazienti hanno richiesto più di un intervento chirurgico perianale e/o di chirurgia maggiore legato sempre a complicazioni a livello perianale.

Complessivamente le fistole trattate sono state 32 (16 transfinteriche, associate o meno ad ascessi, 2 superficiali, 2 retto-vaginali, 10 multiple e complesse e 2 a ferro di cavallo), gli ascessi, invece, 7 (5 perianali e 2 ischiorettali).

Tab. I – CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI INCLUSI NEL NOSTRO STUDIO

Numero totale di pazienti		31
Sesso	M	19
	F	12
Età media (anni)		36,9
Altre localizzazioni	digiuno-ileale	18%
	ileo-colica	45%
	colica	19%
	rettale	9%
	ileo-colo-rettale	9%

Tab. II – CLASSIFICAZIONE DI VIENNA

Età alla diagnosi	A1	<40 anni
	A2	>40 anni
Localizzazione	L1	ileale
	L2	colica
	L3	ileo-colica
	L4	tratto gastrointestinale superiore
Comportamento	B1	non stenosante/non fistolizzante
	B2	stenosante
	B3	fistolizzante

Sono stati eseguiti: 1 drenaggio semplice di raccolta ascessuale e 5 drenaggi di ascessi con incisione della fistola ed inserimento di setone. In un caso si è ricorso al confezionamento di ileostomia di protezione.

Le 2 fistole a ferro di cavallo sono state trattate mediante fistulotomia parziale ed inserimento di setone. Le pazienti con fistola ano-vaginale sono state sottoposte, dopo il fallimento di interventi conservativi, ad intervento di proctocolectomia totale con confezionamento di ileostomia definitiva in un caso, a proctectomia con confezionamento di anastomosi colo-ano nell'altro caso.

Il 30% dei pazienti con fistole complesse multiple è stato trattato con confezionamento di stomie di protezione; il 100% ha avuto una recidiva in seguito alla chiusura della stomia. Il 23% dei pazienti è stato sottoposto ad intervento di proctocolectomia totale ed ileostomia per l'elevata estensione della malattia. Dei 18 pazienti (53%) sottoposti ad inserimento di setone o a fistulotomia nessuno è andato incontro ad incontinenza fecale dovuta all'intervento e il 32% ha avuto una recidiva dopo un anno.

Otto pazienti (26%) erano già stati operati per malattia di Crohn a vari livelli intestinali, mentre dieci (32%) avevano già subito in precedenza interventi chirurgici per MC perianale.

Nel pre-operatorio i pazienti erano in terapia con: antibiotici, eventualmente associati a mesalazina, nel 40% dei casi; con cortisonici e/o immunosoppressori nel 40%; con la sola mesalazina nel 15% dei casi. Circa il 5% dei nostri pazienti, invece, non erano in terapia farmacologica al momento dell'intervento.

Dopo l'intervento chirurgico si è deciso di porli in terapia farmacologica con mesalazina topica (nel 35% dei casi) o con antibiotici associati o meno a immunosoppressori o cortisonici (nel 30%); nel 35% dei pazienti si è deciso di sospendere qualsiasi tipo di terapia medica ponendo il paziente in regime di semplice osservazione clinica.

Conclusioni e discussione

La malattia perianale nel MC è un'entità eterogenea e il suo approccio terapeutico è alquanto controverso. I pazienti che necessitano di intervento chirurgico presentano più frequentemente una malattia ano-rettale aggressiva e recidivante. Per questo motivo, i risultati della terapia chirurgica sono nella maggior parte dei casi molto deludenti, soprattutto nel corso di riacutizzazioni della malattia intestinale e di proctiti acute.

Il 21% degli interventi da noi eseguiti sono stati di chirurgia maggiore, come prima indicazione o per recidiva dopo trattamento locale. Vi si è ricorsi per rimuovere complicanze intestinali prossimali concomitanti, per escludere la regione retto-ano dal transito fecale o per asportare il retto e/o il colon malati.

Hanno avuto un buon decorso anche i due casi trattati con proctectomia ed anastomosi colo-ano; si è trattato, però, di interventi "sperimentali", condotti su pazienti altamente selezionati (con retto ammalato, ma con relativo risparmio della regione anale, funzione sfinteriale conservata e colon destro indenne da malattia) e con problemi psicologici legati al confezionamento di una

Tab. III – LA NOSTRA CASISTICA

Patologia	1° intervento	2° intervento
Fistole superficiali (2 pz.)	Fistulotomia (2 pz.)	
Fistole transfinteriche (11 pz.)	Fistulectomia parziale+setone (7 pz.) Setone (4 pz.)	Fistulectomia parziale+setone (1 pz.)
Ascesso+fistola transfinterica (5 pz.)	Drenaggio ascesso+setone (4 pz.) Ileostomia di protezione (1 pz.)	Colostomia di protezione (1 pz.) Ileostomia di protezione (2 pz.) Fistulotomia+setone (3 pz.)
Fistole multiple e complesse (10 pz.)	Ileostomia di protezione (1 pz.) Colostomia temporanea+fistulotomia (2 pz.) Proctocolectomia totale+ileostomia definitiva (2 pz.) Resezione retto+anastomosi colo-ano (1 pz.) Setoni multipli+parziale fistulotomia (1 pz.) Setoni multipli+drenaggio ascesso (2 pz.)	Proctocolectomia totale + + ileostomia definitiva (1 pz.)
Fistole a ferro di cavallo (2 pz.)	Fistulectomia+setone (2 pz.)	
Fistole retto-vaginali (2 pz.)	Proctocolectomia+ileostomia definitiva (1 pz.) Proctectomia+colo-ano anastomosi (1 pz.)	
Ascessi ischio-rettali (2 pz.)	Drenaggio (1 pz.) Drenaggio+fistulotomia+setone (1 pz.)	Fistulotomia+setone (1 pz.) Proctocolectomia totale + + ileostomia definitiva (1 pz.)

(pz. =pazienti)

Tab. IV – FOLLOW UP E RISULTATI

<i>Intervento</i>	<i>Risultati a 6 mesi</i>	<i>Risultati a 12 mesi</i>
Drenaggio ascesso (1)	100% di recidiva	
Drenaggio ascesso+setone (4)	100% di buon decorso	50% di recidiva
Drenaggio+setone+fistulotomia (1)	100% di buon decorso	100% di recidiva
Fistulotomia (3)	100% di guarigione	33% di recidiva
Fistulectomia/fistulotomia parziale + setone (10)	100% di guarigione	20% di recidiva
Setone (4) [1 pz. perso al follow-up]	16% di recidiva	33% di recidiva 16% di modesta incontinenza fecale
Ileostomia di protezione (3) [1 pz è ancora in follow-up]	100% di guarigione	50% di recidiva 50% ha sviluppato microretto
Colostomia di protezione (3)	66% di mancata guarigione	100% di recidiva
Proctocolectomia totale + + ileostomia definitiva (5)	100% di guarigione	100% di guarigione
Proctectomia+colo-ano anastomosi (2)	100% di guarigione	50% di soiling

stomia definitiva. I pazienti si sono dichiarati soddisfatti; a distanza di un anno, uno dei due lamentava modesto *soiling*.

I pazienti sottoposti al confezionamento di stomie di protezione, invece, non hanno sviluppato una completa remissione della patologia perianale o sono andati incontro a precoce riacutizzazione della sintomatologia subito dopo la ricanalizzazione, in linea con quanto riportato in letteratura. Questo tipo di intervento trova infatti indicazione solo per il trattamento dei casi più complessi, recidivanti, che necessitano di un pronto miglioramento della sintomatologia.

Gli interventi di chirurgia conservativa (locale), infine, hanno riportato, nel nostro studio, al follow-up a 12 mesi, una percentuale di recidiva pari al 38% (vedi dettagli nella Tabella IV).

Nella nostra casistica 12 pazienti (35%), portatori di fistola trans-sfinterica, erano teoricamente trattabili con anti-TNF, il farmaco attualmente più promettente per la cura della malattia di Crohn refrattaria. Dagli studi riportati in letteratura si evince che i soggetti con malattia perianale dimostrano una pronta risposta al farmaco (in media in 2 settimane), con chiusura, però, talvolta troppo precoce dell'orifizio esterno delle fistole, non accompagnata dalla guarigione della porzione più interna e con conseguente formazione di ascessi. Un altro possibile inconveniente di questa terapia, che potrebbe rendere necessario un successivo ricorso ad un trattamento chirurgico, è l'insorgenza di stenosi anale, legata presumibilmente alla scarificazione conseguente alla rapidità della guarigione indotta dal farmaco. Inoltre, è bene tenere in conto che più del 60% dei pazienti sviluppa reazioni indesiderate, di intensità da lieve a moderata e che non sono ancora disponibili dati circa eventuali effetti collaterali a lungo termine.

A fronte di risultati positivi a lungo termine non del tutto soddisfacenti (55% di chiusura completa a 6 settimane e tempo medio di riapertura della fistola di circa 3 mesi), è da valutare, dunque, se il rapporto costo-beneficio di questa terapia ne possa giustificare l'utilizzo in pazienti che potrebbero essere sottoposti esclusivamente a terapia chirurgica, con buoni risultati a lungo termine (22-25).

Bibliografia

- 1) Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D.: *Regional ileitis: a pathological and clinical entity*. JAMA, 99:1323-1329, 1932.
- 2) Platell C., Mackay J., Collopy B.T., Fink R. et al.: *Anal pathology in patients with Crohn's disease*. Aus NZ J Surgery, 66: 5-9.
- 3) Sangwan Y., Schoetz D., Murray J.J. et al.: *Perianal Crohn's disease: results of local surgical treatment*. Dis Colon Rectum, Vol. 39 (5), 529-535, 1996, May.
- 4) Halme L., Saino P.: *Factors related to frequency, type and outcome of anal fistulas in Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, 38:55-59, 1995.
- 5) Arntt I.D., Mc Donald D. et al.: *Clinical use of infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience*. Alim Pharmac & Therap, Vol 15 (10):1639-1646, 2001.
- 6) Poritz L., Rowe W., Koltun W.: *Remicade® does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, Vol 45 (6), 771-775, 2002, Jun.
- 7) Present D.H., Rutgeerts P., Targan S., et al.: *Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*. Vol. 340:1398-1405, 1999, May.
- 8) Present D.H.: *Review article: the efficacy of infliximab in Crohn's disease-healing of fistulae*. Alim Pharmac & Therap, Vol. 13, 23, 1999, Sept.

- 9) Keighley M.R., Williams N.S.: *Surgery of the anus, rectum and colon*. Saunders Company Ltd., Loddon, 1997.
- 10) Makowiec F., Jehle E., Becker H. et al.: *Perianal abscess in Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, 40(4):443-450, 1997.
- 11) Halme L., Saino P.: *Factors related to frequency, type and outcome of anal fistulas in Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, 38:55-59, 1995.
- 12) Seow-Choen F., Nicholls R.J.: *Anal fistula*. BJS, 79:197-205, 1992.
- 13) Morrison J.G., et al.: *Surgical management of anorectal fistulas in Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, 32:492-496, 1989.
- 14) Morrison J.G., Gathright J.B. et al.: *Surgical management of anorectal fistulas in Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, 32:492-496, 1989.
- 15) Pearl R.K. Andrews J.R. et al.: *Role of the seton in the management of anorectal fistulas*. Dis Colon Rectum, 36:573-579, 1993.
- 16) Williams J.G. et al.: *Fistula-in-ano in Crohn's disease: result of aggressive surgical treatment*. Dis Colon Rectum, 34:378-384, 1991.
- 17) Yamamoto T., Allan R.N., Keighley M.R.: *Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease*. W J Surg, 24:1258-1263, 2000.
- 18) Edwards C.M., Gorge B.D., Jewell D.P. et al.: *Role of a defunctioning stoma in the management of large bowel Crohn's disease*. BJS, 87(8):1063-1066, 2000, Aug.
- 19) Winslet M.C., Andrews H., Allan A. et al.: *Fecal diversion in the management of the Crohn's disease of the colon*. Dis Colon Rectum, 36:757, 1993.
- 20) Lubbers E.J.C.: *Healing of the perianal wound after proctectomy for non malignant conditions*. Dis Colon Rectum, 25:351-357, 1982.
- 21) 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*. Inflammatory Bowel Disease, 6(1):8-15, 2000.
- 22) Arntt I.D., Mc Donald D. et al.: *Clinical use of infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience*. Alim Pharmac & Therap, 15(10):1639-1646, 2001.
- 23) Present D.H., Rutgeerts P., Targan S., et al.: *Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*. 340:1398-1405, 1999, May.
- 24) Present D.H.: *Review article: the efficacy of infliximab in Crohn's disease-healing of fistulae*. Alim Pharmac & Therap, 3:23, 1999, Sept.
- 25) Poritz L., Rowe W., Koltun W.: *Remicade® does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, 45(6):771-775, 2002, Jun.

Autore corrispondente:

Prof. Angelo Maria TASCHIERI
Università degli Studi di Milano - Dipartimento di Scienze
Cliniche "Luigi Sacco" - Ospedale Luigi Sacco - Azienda
Ospedaliera e Polo Universitario
Via G.B. Grassi
20157 MILANO