

Modalità di approccio chirurgico nei pazienti con morbo di Crohn: inquadramento secondo la classificazione di Vienna



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 485-496



Paolo Luigi Colombo, Mario Benedetti, Francesco Paolo Tinozzi,
Elena Ticozzelli, Nirvana Maroni, Antonio Di Sabatino°, Stefano Tinozzi

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e dei Trapianti d'Organo, Istituto di Chirurgia Generale Gastroenterologica e Mammaria
Istituto di Clinica Medica I e Gastroenterologia°, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

Different approaches for medical or surgical management of Crohn's disease: the importance of the classification of Vienna

The Vienna classification of Crohn's disease provides defined criteria for a phenotypic classification of the disease, considering that phenotypic parameters reflect the contribution of both genetic and environmental factors to the expression of disease. The classification includes mainly three criteria as part of the natural course of disease: age at the diagnosis, location and behaviour and it provides distinct definitions to categorize Crohn's patients into 24 subgroups.

In this study we attempt to define the clinical importance of the Vienna classification and the possibility to optimize medical care of Crohn's disease according to patient subgroups.

Early age at the diagnosis is associated with a greater prevalence of a family history, greater small bowel involvement, more complicated stricturing disease and a higher frequency of surgery. Surgery is based on exact knowledge of location: L1 patients might profit the most from resective surgery, L4 patients from strictureplasty. Stricturing behaviour (B2) might be the most appropriate subgroup for surgical treatment. Penetrating behaviour (B3) is confirmed as an important risk for early postoperative recurrence; patients in the penetrating behaviour group (i.e. fistulas) have a specific indication for immunosuppressive or anti-tumour necrosis factor- α therapy.

KEY WORDS: Clinical pattern of Crohn's disease, Crohn's disease, Vienna classification.

I pazienti affetti da morbo di Crohn (MC) in più del 50% dei casi vanno incontro nel corso della loro vita ad almeno un intervento chirurgico per il trattamento delle diverse forme e dei differenti quadri clinici della malattia di base.

Questa constatazione, già messa in evidenza da Summers et al. nel 1979¹ sulla base di un'ampia indagine clinica sul MC, viene nuovamente ripresentata e sottolineata nel 1991 da Michelassi et al.² che, da una esperienza protratta per più di 18 anni su una casistica di 1379 pazienti, rileva la necessità per i 2/3 di questi di essere sottoposti ad almeno un procedimento chirurgico per la risoluzione delle varie complicanze della malattia. Un recente lavoro di Taschieri et al.³ pure sottolinea come i pazienti affetti da MC vadano incontro, a 10 ed a 20

anni dalla diagnosi, ad intervento chirurgico volto al trattamento di una complicanza in percentuale compresa fra il 74% ed il 96% rispettivamente, e come questi dovranno ricorrere nei 10 anni successivi ad ulteriori interventi chirurgici per recidiva della malattia nel 16-53% dei casi².

La ragione del costante interesse in campo chirurgico rivolto in passato ed attualmente al MC deriva da questi rilievi di ordine epidemiologico-clinico, che hanno indotto non solo alla ricerca di soluzioni tattiche e tecniche tendenti all'abbandono di terapie chirurgiche demolitive e reiterate, ma anche alla valutazione sempre più appropriata e tempestiva del momento dell'approccio chirurgico al paziente con MC dopo avere applicato ed esaurito tutte le possibili opzioni terapeutiche di ordine medico.

Pervenuto in Redazione Novembre 2005. Accettato per la pubblicazione Marzo 2006.

Per la corrispondenza: Dott. Mario Benedetti, Istituto di Chirurgia Generale Gastroenterologica e Mammaria, IRCCS Policlinico San Matteo, Piazzale Golgi 5, 27100 Pavia (e-mail: mariobene@libero.it).

Considerazioni generali

Sotto il profilo chirurgico l'approccio ai pazienti con MC deve prendere in considerazione in primo luogo la loca-

lizzazione della malattia nell'ambito di tutto il tratto digerente (ileale, ileo-colico e colico più frequentemente, tratto intestinale alto o prossimale più raramente), ma deve anche, e con pari importanza, valutare e soppesare le differenti espressioni cliniche della malattia infiammatoria intestinale da cui il paziente è affetto.

Partendo da queste considerazioni, nel Congresso Mondiale di Gastroenterologia di Vienna del 1998 è stata proposta una stratificazione del MC in base alle diverse forme di presentazione clinica della malattia, al fine di identificare parametri clinici dotati di valore prognostico e, quindi, utilizzabili nel porre le indicazioni chirurgiche. La "ALB's Crohn's Classification" o *Classificazione di Vienna*⁴⁻⁶ prende in considerazione le tre seguenti variabili:

1°- età al momento della diagnosi (Age- A)

A1 < 40 anni

A2 = 40 anni

2°- localizzazione della malattia (Location-L)

L1 ileo terminale

L2 colon

L3 ileocolon

L4 tratto intestinale prossimale

3°- forma o comportamento clinico (Behaviour-B)

B1 infiammatorio, non-stenosante, non-penetrante

B2 stenosante

B3 penetrante/fistolizzante (fistole intra-addominali o perianali, masse infiammatorie e/o ascessi)

La classificazione di Vienna è stata recentemente applicata con fini prognostici e terapeutici ad una coorte di 200 pazienti con MC residenti nella contea di Olmsted, Minnesota⁷. Questi pazienti presentavano nel 73% dei casi età inferiore a 40 anni e = 40 anni nel 26.5%. La localizzazione di malattia nel 41.5% dei soggetti era ileale, nel 34.5% colica, nel 21.5% ileo-colica e nel rimanente 2.5% a carico del tratto digestivo prossimale. Prendendo in esame il comportamento clinico della malattia, nel 37.5% dei soggetti si è riscontrata la forma infiammatoria pura non complicata, nel 9% forme stenose, e nel 53% forme penetranti, caratterizzate da fistole di vario tipo e/o da masse infiammatorie od ascessi. La maggior parte dei pazienti che ha preso parte allo studio (84.5%) ha conservato nel corso del periodo di osservazione la stessa localizzazione di malattia rilevata nell'iniziale stratificazione, mentre il 34% ha mantenuto nel tempo il medesimo comportamento clinico. In particolare non è stata rilevata una relazione tra età al momento della diagnosi e sede o stadio di malattia. Tuttavia il MC con localizzazione ileale ed ileo-colica ha mostrato una stretta associazione con il quadro clinico di tipo penetrante/fistolizzante (B3), mentre il MC colico è risultato più frequentemente associato con le forme infiammatorie pure (B1). L'intervento chirurgico è stato necessario nell'82% dei pazienti con MC ileale, nel 60% dei soggetti con MC ileo-colico, nel 22% dei pazienti con MC colico e solo nel 20% dei pazienti con MC localizzato nel tratto digerente prossimale.

Bernell⁸ in una casistica di 907 pazienti con MC a sede primitiva ileociecale rileva un elevato rischio di resezione chirurgica in fase precoce (entro il primo anno dalla diagnosi) nel 61% dei soggetti. Questo dato deporrebbe per un alto indice di morbilità durante la fase iniziale della malattia ileociecale (quadro ostruttivo o sintomatologia fibrostenotica). L'incidenza di resezione sale al 77% a 5 anni e all'83% a 10 anni. La recidiva dopo la prima resezione si manifesta nel 28% e nel 36% dei casi a 5 ed a 10 anni, rispettivamente. L'appartenenza del soggetto all'età giovanile al momento della diagnosi si associa a bassa incidenza di resezione primaria. Il MC perianale ed il dato anamnestico di pregresse estese resezioni dell'ileo terminale si accompagnano ad alta incidenza di recidiva, mentre la resezione attuata per forme perforanti, massa infiammatoria palpabile e/o ascesso, fa rilevare diminuita incidenza di recidiva.

Utilizzando le variabili cliniche espresse nella classificazione di Vienna, Panaccione et al.⁹ ha dimostrato un'associazione tra comportamento biologico, età alla diagnosi e localizzazione di malattia. Da questo studio emerge che il parametro "localizzazione" di malattia assume valore di forte e stabile predittore fenotipico di prognosi e di terapia chirurgica, mentre i parametri "età alla diagnosi", e "comportamento clinico" non sono forti predittori fenotipici indipendenti. Vengono, inoltre, identificati due fenotipi particolarmente aggressivi di MC (A1L1B3, A2L1B3): i pazienti con queste caratteristiche saranno candidati ad un maggior numero di resezioni chirurgiche.

L'età al momento della diagnosi sembra correlata, anche se il dato non è ancora definitivo¹⁰, alle modalità di presentazione del MC. L'esordio giovanile si accompagna ad una prevalenza familiare e si associa ad interessamento del piccolo intestino con forme in genere più complicate, soprattutto stenose, e quindi più frequentemente candidabili al trattamento chirurgico¹¹. L'esordio in età più avanzata si associa ad un prevalente interessamento a livello colico e ad un intervallo più breve fra inizio della sintomatologia, prima resezione e successiva recidiva di malattia¹². Secondo Rocca et al.¹⁰ il quadro clinico di esordio e le modalità di comportamento biologico del MC sono parametri significativamente, ma indipendentemente associati al numero di interventi chirurgici. I pazienti con quadro iniziale a tipo addome acuto (*Acute Abdomen Like AAL*) sono stati sottoposti ad un maggior numero di atti chirurgici (1.1/10 anni) rispetto ai pazienti con esordio subacuto (*Indolent IND*) o lentamente progressivo (0.4/10 anni). Così pure le forme infiammatorie non complicate (B1) si associano ad un minor numero di interventi (0.2/10 anni) rispetto alle forme stenose (B2) (0.8/10 anni) o fistolizzate (B3) (0.9/10 anni). La maggiore incidenza di interventi chirurgici si riscontra entro il primo anno dalla diagnosi e si associa prevalentemente ad occlusione intestinale per stenosi¹³.

Anche Louis et al.¹⁴ nella revisione di una casistica di 297 pazienti con MC regolarmente seguiti nel tempo

denunciano una buona stabilità di sede della malattia. Sebbene la proporzione di pazienti che presentarono diversa localizzazione di malattia fosse apparso statisticamente significativo dopo 5 anni ($p=0,01$), dopo 10 anni di osservazione solo nel 15,9% dei pazienti si ebbe cambiamento di sede ($p<0,001$). Gli A al contrario osservarono un più rapido e prominente mutamento del comportamento clinico della malattia (*behaviour*) che apparve già significativo dopo un anno ($p=0,04$). Nel corso di 10 anni il 45,9% dei pazienti mostrò una variazione del comportamento clinico ($p<0,0001$). La variazione più marcata risultò da forma non-stenosante/non-penetrante (B1) a malattia stenosante B2 (27,1%; $p<0,0001$) o penetrante B3 (29,4%; $p<0,0001$).

L'età al momento della diagnosi secondo gli A non risulta influenzare né la sede, né il comportamento biologico della malattia. Il MC ileale si presentò più spesso con carattere stenosante, mentre il MC colico ed ileocolico più spesso penetrante. Questo rilievo era già presente alla diagnosi e divenne sempre più rilevante dopo 10 anni ($p<0,05$). In base a queste osservazioni gli A concludono che la sede di malattia, come definita dalla classificazione di Vienna, è un fenotipo relativamente stabile potenzialmente determinato da influenze ambientali o genetiche costanti e che probabilmente potrebbe rappresentare una caratteristica rilevante in studi fenotipo-genotipo. Il comportamento biologico della malattia subisce invece variazioni drammatiche nel corso evolutivo del MC e non può essere utilizzato per analisi fenotipo-genotipo. La manifestazione di un comportamento clinico stenosante o penetrante probabilmente rappresenta un fenomeno multifattoriale coinvolgente sia fattori ambientali (inclusi i tipi di trattamento) sia fattori genetici. I fattori genetici potrebbero essere più importanti nell'influencare la rapidità con cui si realizza una forma penetrante o stenosante e non nel determinare il quadro clinico terminale della malattia. Si potrebbe, infatti, ritenere che alcuni aspetti del metabolismo del tessuto connettivo siano geneticamente determinati ad influenzare il manifestarsi di complicanze stenosanti o penetranti¹⁵.

Valutazione preoperatoria e preparazione del paziente

Secondo la classificazione di Vienna le variabili a cui bisogna attribuire maggiore valore nel porre l'indicazione chirurgica e quindi nel precisare, entro certi limiti, il tipo di intervento operatorio da eseguire sono la sede di malattia e, soprattutto, il suo comportamento biologico, cioè la sua differente espressione clinico-patologica (infiammatoria, stenosante, fistolizzante/penetrante). Pertanto è necessario valutare preoperatoriamente nel modo più accurato possibile tali parametri attraverso lo studio radiologico del tubo digerente prossimale, il clisma del tenue, la colonscopia, la scintigrafia con leucociti marcati con ^{99m}Tecnezio, l'ecografia con mezzo di contrasto endovenoso e la TC addominale. Ma la decisio-

ne finale ed il giudizio sulle reali condizioni dell'intestino si compie solo al tavolo operatorio in corso di laparotomia, all'ispezione dei visceri, valutando accuratamente l'aspetto di ogni segmento patologico, la sua consistenza, l'estensione delle lesioni, e le eventuali alterazioni presenti a livello mesenterico.

Secondo la classificazione di Vienna i pazienti con localizzazione di malattia a carico dell'ileo terminale (L1) beneficeranno principalmente della chirurgia resettiva, mentre nei soggetti con interessamento del tratto digerente prossimale (L4) avranno maggiore indicazione e successo le diverse forme di stricturoplastica⁴.

Se il paziente presenta condizioni generali precarie o assai debilitate, sarà opportuno ricorrere ad adeguato supporto nutrizionale (integrando la nutrizione parenterale totale con la somministrazione di vitamine specifiche ed elettroliti, e con trasfusioni di eritrociti, plasma ed albumina) ed alla preparazione meccanica dell'intero intestino, soprattutto quando l'intervento preveda la confezione di anastomosi intestinali.

Indicazioni chirurgiche

Una impostazione corretta ed essenziale delle indicazioni chirurgiche nel trattamento del MC è esposta da Cottone ed Orlando,³ i quali distinguono indicazioni indifferibili, da porsi in urgenza (perforazione, cancro, megacolon), ed indicazioni di elezione (stenosi, fistole, malattia resistente al trattamento medico, ascessi addominali, malattia perianale intrattabile).

Seguendo l'impostazione e l'inquadramento del MC secondo la classificazione di Vienna, le indicazioni classiche e più comuni riguardano le forme stenosanti B2 (quadro occlusivo intestinale), le forme penetranti/fistolizzanti B3 (manifestazioni settiche), le forme infiammatorie non complicate (B1) con insuccesso delle terapie mediche, dal momento che le altre complicanze (perforazione libera in addome, colite fulminante, megacolon tossico, emorragia e cancro) si presentano complessivamente in meno del 5% dei soggetti con MC candidati alla terapia chirurgica. Va tuttavia ricordato che, sebbene le indicazioni al trattamento chirurgico siano diverse in rapporto alla sede ed al quadro clinico della malattia, talvolta in uno specifico paziente esse possono coesistere.

Le forme stenosanti B2, "stricturing behaviour, quadro occlusivo intestinale"

La stenosi nel MC è responsabile di quadri differenti di occlusione intestinale, in genere cronica o più sporadicamente acuta, correlata a restringimento/ostruzione di un breve o lungo segmento intestinale. Essa può essere parziale, di grado elevato o completo. I sintomi fondamentali e più comuni dipendono dalla sede dell'ostru-

zione lungo il tratto gastrointestinale: ritardato svuotamento gastrico nella forma gastroduodenale, crampi e coliche postprandiali nelle forme digiuno-ileali, distensione addominale, dolore di tipo colico – sindrome di Koenig- e diarrea nella malattia ileocolica.

La predominanza del carattere stenotico (*stricturing behaviour* B2) come espressione principale della malattia intestinale costituisce l'indicazione più appropriata al trattamento chirurgico, ma il "timing", cioè il momento più opportuno dell'atto chirurgico, ed il tipo di intervento da eseguire devono essere stabiliti in base alla sede di malattia, alla lunghezza del tratto stenotico, al numero di precedenti episodi occlusivi ed al tipo di eventuali interventi chirurgici subiti.

Le opzioni chirurgiche da prendere in considerazione sono essenzialmente due: la resezione intestinale e la stricturoplastica. I procedimenti di bypass derivativi, e soprattutto i metodi di esclusione di un tratto di intestino, attualmente sono pressoché abbandonati poiché la creazione di un'ansa cieca comporta complicanze di ordine settico per contaminazione batterica, emorragie, ulcerazioni, fistolizzazioni e possibile insorgenza di neoplasie. La localizzazione di malattia di Crohn a livello gastroduodenale costituisce l'unica indicazione al bypass chirurgico (bypass gastrodigiunale) ¹⁶.

Alcuni autori affermano che la resezione costituisce l'intervento di scelta in presenza di fibrostenosi occlusiva, ^{17,18} e sottolineano che nella condotta exeretica si devono evitare resezioni intestinali massive con ampi margini di clearance prossimale e distale e con ampia demolizione del territorio linfonodale locoregionale, per non incorrere nella sindrome da intestino corto soprattutto in pazienti già resecati. Questo atteggiamento "più conservativo" è sottolineato anche da altri autori che attuano resezioni limitate, "miniresezioni", con exeresi del solo tratto intestinale patologico, ¹⁹ ovvero associano la miniresezione alle diverse tecniche di stricturoplastica ¹⁹⁻²¹. Il principio di limitare l'entità della resezione trova fondamento nel rilievo che non esistono differenze fra incidenza di recidiva nei pazienti con interessamento patologico dei margini di resezione rispetto a quelli che presentano margini di resezione indenni ²².

Le tecniche di stricturoplastica trovano indicazione elettiva nelle localizzazioni stenotiche ileali od ileocoliche di MC non solo in caso di stenosi multiple, brevi, fibrotiche e poste a distanza dalla lesione principale (*skip lesions*), ²³⁻³¹ ma anche in stenosi di notevole lunghezza (>10 cm), ^{27,32} nei pazienti già sottoposti a pregresse resezioni e quindi potenzialmente soggetti a sindrome da intestino corto e nelle stenosi anastomotiche recidivanti a livello ileocolico. Recentemente la stricturoplastica ha trovato indicazione nelle forme ostruttive-stenotiche duodenali, rispetto agli interventi di gastrodigiuno-anastomosi o di duodenocefalo-pancreatectomia ³³.

Dalle iniziali stricturoplastiche di allargamento eseguite con tecnica di Heineke-Mikulicz, indicata per brevi stenosi fibrotiche con ridotta attività infiammatoria locale, si è

passati alla stricturoplastica secondo Finney per stenosi lunghe (>10 cm) con espressione flogistica più attiva, o brevi, ma multiple e ravvicinate, ed alla stricturoplastica latero-laterale isoperistaltica proposta da Michelassi et al., ²⁷ o alle diverse modalità di "bowel-sparing techniques" di Taschieri et al., ²⁹ entrambe indicate nelle stenosi uniche o multiple, ma coinvolgenti segmenti intestinali di notevole lunghezza (fino a 20-30 cm in media).

Sulla evoluzione nel tempo delle aree intestinali sede di stricturoplastica è interessante segnalare quanto descritto recentemente da Maconi et al., ³⁴ i quali mediante valutazione ecografica dello spessore della parete intestinale pre- e post-stricturoplastica o miniresezione hanno potuto stabilire, in una serie consecutiva di 85 pazienti, una significativa correlazione fra entità e lunghezza dell'ispessimento parietale e recidiva chirurgica. I pazienti, che dopo stricturoplastica non mostravano alcuna variazione dello spessore della parete intestinale, denunciavano in anamnesi una più alta incidenza di interventi chirurgici nel periodo precedente la stricturoplastica; gli stessi soggetti hanno presentato in tempi successivi maggior rischio di recidiva clinica e chirurgica.

La dilatazione endoscopica delle stenosi coliche od ileocoliche con cateteri a palloncino, in analogia alle metodiche di angioplastica vascolare coronarica, è tecnica di introduzione recente, ed è indicata nei soggetti pluriresecati e con stenosi brevi. Questo procedimento non invasivo offrirebbe risultati positivi in oltre il 60% dei casi ^{35,36}.

La recente identificazione di molecole, come l'IL-10 ed il micofenolato mofetil, in grado di inibire i meccanismi di fibrogenesi modulando la proliferazione e l'attivazione fibroblastica, ha suggerito nuove possibili strategie in grado di prevenire la formazione di stenosi fibrotiche. L'IL-10 è una citochina ad azione anti-infiammatoria la cui azione antifibrotica è stata già dimostrata nella fibrosi epatica ³⁷. Essa è in grado di inibire, sia *in vivo* che *in vitro*, l'attivazione delle cellule T e dei macrofagi, e la sintesi di citochine pro-infiammatorie, tra cui l'IL-6, che rappresenta uno dei principali induttori dei meccanismi di fibrogenesi ³⁸. Anche il micofenolato mofetil, grazie alla sua capacità di inibire la proliferazione della muscolatura liscia intestinale e la sintesi di fibronectina ³⁹, potrebbe rivelarsi utile nel prevenire la formazione di stenosi fibrotiche nel MC. Tuttavia ulteriori e più approfonditi studi sono necessari per chiarire il potenziale ruolo di tali molecole antifibrotiche nella prevenzione dei meccanismi di fibrogenesi in tale condizione.

Le forme penetranti/fistolizzanti B3 "penetrating behaviour, manifestazioni settiche"

L'espressione clinica cosiddetta "penetrante" del morbo di Crohn è responsabile di manifestazioni e di complicanze di tipo settico: fistole, masse infiammatorie, ascessi e, molto raramente, perforazione libera di viscere in addome.

a) LE FISTOLE

Le fistole rappresentano la complicità più comune della forma penetrante del MC e costituiscono un tramite tra un segmento intestinale patologico ed un altro tratto intestinale (fistole entero-enteriche) o un viscere cavo extra-intestinale (fistole entero-genitali, entero-vescicali, entero-biliari). Addizionalmente le fistole possono unire un tratto enterico patologico alla superficie corporea, sotto forma di fistola entero-cutanea o di fistola anale. Il rischio di comparsa di fistola nel corso della vita dei pazienti con MC è compreso fra il 20% ed il 40%, ma in alcune casistiche questa complicità ha un'incidenza compresa tra il 17% e l'85%⁴⁰. Le fistole e gli ascessi rappresentano un importante fattore di rischio di recidiva postoperatoria precoce⁴¹. La presenza di fistola di per sé costituisce indicazione al trattamento chirurgico solo in una netta minoranza di casi^{40,42-43}, ad esempio nelle fistole entero-cutanee ed entero-vaginali, ove la presenza ed il passaggio di materiale enterico a livello cutaneo o vaginale diviene motivo di disagio personale e sociale per il paziente; nelle fistole entero- o colo-vescicali nelle quali la connessione fra intestino ed apparato genitourinario sostiene ripetute infezioni urinarie ed eventuale compromissione renale; nelle fistole entero-enteriche che, realizzando bypass anatomici e funzionali di segmenti intestinali maggiori, comportano malassorbimento e/o importante diarrea. Le fistole interne scarsamente sintomatiche, soprattutto del tipo entero-enterico ed entero-vescicale, costituiscono indicazione chirurgica molto relativa. Solo in caso di quadro clinico acuto, per stato settico generale, per occlusione intestinale o per complicità settica ascessuale o post-ascessuale, l'indicazione chirurgica è imperativa e l'approccio chirurgico appare come la prima ed unica opzione terapeutica, avendo cura di mantenere il paziente sotto intensa terapia medica. Per le fistole esterne (raramente spontanee) post-operatorie e peristomali, l'indicazione chirurgica di resezione e di correzione è formale. Assai problematico ed ancora discusso è il tipo di approccio più appropriato e pertinente per le fistole perianali. Sulla base dei diversi metodi di trattamento applicati e dei risultati spesso deludenti che si sono ottenuti, attualmente il trattamento conservativo con controllo medico poliarticolato dei processi infiammatori appare il metodo standard di scelta. Tuttavia in caso di fistole semplici, alcuni autori ritengono indicato il trattamento chirurgico purché esso sia esente da un rischio significativo di incontinenza ed il paziente non presenti il rischio potenziale di una necessaria concomitante o successiva terapia immunosoppressiva. Al contrario, in caso di fistole complesse, risulta più indicato un atto chirurgico di minima o l'astensione e la rinuncia ad ogni atto chirurgico⁴⁰. In conclusione in caso di fistola da MC è necessario sotto il profilo medico: 1) definire l'anatomia della fistola, 2) drenare ogni focolaio settico presente, 3) tentare di eradicare il tragitto fistoloso con trattamento combinato medico e/o chirurgico, 4) prevenire la recidiva, 5) preservare

la continenza e l'integrità sfinterica⁴⁰. In epoca recente sono state introdotte ed applicate nuove forme di terapia medica in alternativa al trattamento chirurgico delle fistole: la 6-mercaptopurina (6-MP), l'anticorpo anti-TNF- α , la talidomide ed il micofenolato mofetil. L'efficacia della 6-MP nella terapia del MC fistolizzato è stata valutata da Present et al.⁴² in un unico trial clinico controllato. Una completa chiusura della fistola si è avuta nel 31% dei pazienti trattati con 6-MP rispetto al 6% del gruppo placebo. Il tasso globale di risposta completa o parziale al trattamento con 6-MP è stato del 55% contro il 24% del gruppo placebo. La 6-MP risulterebbe efficace nella chiusura non solo delle fistole perineali, ma anche di quelle gastrocoliche ed enterovescicali^{45,46}. Recentemente, nella terapia del MC fistolizzato è stato utilizzato un anticorpo monoclonale murino anti-TNF- α (infliximab) in grado di bloccare sia il TNF- α solubile che quello transmembrana, con una conseguente riduzione della risposta infiammatoria sostenuta da citochine Th1⁴⁷. L'efficacia dell'infliximab nel trattamento delle fistole enterocutanee nel MC è stata valutata in un trial clinico randomizzato in doppio cieco contro placebo su 94 pazienti adulti, di cui il 10% portatori di fistole addominali ed il 90% di fistole anali. L'infliximab ha dimostrato una significativa efficacia nell'indurre la chiusura dei tragitti fistolosi: nel 68-56% dei pazienti si è osservata una diminuzione di oltre il 50% delle fistole aperte drenanti, con posologie rispettivamente di 5 mg/kg e 10 mg/kg per via endovenosa, contro il 26% dei pazienti del gruppo placebo. La chiusura completa di tutte le fistole si è avuta nel 55-38% dei pazienti sottoposti alle stesse dosi, rispetto al 13% dei pazienti placebo. La durata media di chiusura delle fistole è stata approssimativamente di 3 mesi⁴¹. L'efficacia del micofenolato mofetil è stata testata da Fickert et al.⁴⁸ in uno studio condotto su sei pazienti affetti da MC di cui quattro portatori di fistole perianali e due affetti da malattia cronicamente attiva. La somministrazione di 2 g/die per circa otto mesi ha portato ad un miglioramento globale di tutti e sei i pazienti e, in tre dei quattro fistolizzati, alla chiusura, per la prima volta, di tutte le fistole. Per poter, tuttavia, considerare il micofenolato mofetil una valida alternativa terapeutica in questa condizione, è necessario che in futuro vengano condotti trial clinici randomizzati su un maggior numero di pazienti affetti da MC fistolizzato. Terapie costose e ad esclusiva somministrazione endovenosa, come quella con infliximab, hanno orientato l'interesse dei ricercatori verso la talidomide, farmaco a somministrazione orale, dotato di una marcata azione immunosoppressiva grazie alla sua capacità di ridurre i livelli di TNF- α ed IL-12. L'efficacia della talidomide nella terapia del MC fistolizzato è stata valutata in due diversi trial clinici della durata entrambi di 12 mesi, utilizzando alti dosaggi (200-300 mg/die) nello studio di Ehrenpreis et al.⁴⁹, e dosi inferiori (50-100 mg/die) in quello di Vasiliauskas et al.⁵⁰, con un tasso di risposta nei pazienti con fistole peria-

nali del 67% e 83%, rispettivamente. Il farmaco è risultato ben tollerato in entrambi i casi, e gli effetti collaterali di più frequente riscontro sono stati sonnolenza, neuropatia periferica e dermatite. Tuttavia va sottolineato che tale farmaco possiede un elevato potere teratogeno e, pertanto, richiede non solo ulteriori sperimentazioni, ma anche un'attenta e scrupolosa gestione da parte dello specialista. Anche se non è stato ancora risolto il quesito se il comportamento biologico delle fistole intra-addominali e perianali sia differente, sembra tuttavia lecito ritenere adeguato un approccio terapeutico sovrapponibile e comune per entrambe ^{43,5}.

b) LE MASSE INFIAMMATORIE E GLI ASCCESSI

La comparsa di massa infiammatoria o di ascesso nella evoluzione clinica di un MC penetrante è di riscontro meno frequente rispetto alle fistole, ma deve sempre essere considerata come marker di malattia severa ^{51,52}. Poiché questa complicanza non risponde al trattamento medico, la presenza di una massa infiammatoria o di un ascesso in differenti sedi anatomiche, intra-addominale, intra-peritoneale (intramesenterico, interloop o enteroparietale) o retroperitoneale, perianale, perirettale, configura una precisa indicazione chirurgica di tipo laparotomico. L'intervento chirurgico di drenaggio e di *debridement* della massa ascessuale deve evitare o ridurre al minimo la contaminazione della cavità peritoneale e della parete addominale. Talvolta la risoluzione del quadro flogistico ascessuale richiede il ricorso a procedimenti di *open abdomen* con revisione programmata e ripetuta della cavità. In questi ultimi anni, tuttavia, sono stati introdotti nel trattamento degli ascessi addominali nuovi procedimenti terapeutici di tipo conservativo o miniinvasivo che si configurano nel drenaggio percutaneo della raccolta sotto guida ecografica o TC ^{53,54}. Il drenaggio percutaneo è particolarmente indicato in caso di estensione sottocutanea di ascessi intraperitoneali ed in talune forme di ascesso enteroparietale. L'applicazione delle tecniche di drenaggio percutaneo consente spesso (60-80%) di evitare un atto chirurgico di resezione o comunque di risolvere il quadro clinico di acuzie e di sepsi generalizzata permettendo l'intervento in fase di elezione ^{55,56}.

Forma infiammatoria non complicata (B1) con insuccesso delle terapie mediche

Il trattamento chirurgico si impone quando la terapia medica viene ritenuta insufficiente, ad esempio nel caso in cui la terapia steroidea od immunosoppressiva a posologie elevate risulti inadeguata ed inefficace. Per i pazienti asintomatici soggetti ad alte dosi di cortisonici, ma che manifestano recidiva sintomatologica con riduzione della dose dello steroide, l'intervento chirurgico può essere preso in considerazione per limitare la somministrazione del cortisonico. La chirurgia è pure indicata quando la malattia infiammatoria ha carattere evolutivo con

graduale peggioramento della sintomatologia o con esordio di nuove complicanze mentre il paziente è sotto terapia medica massimale. Ulteriore elemento da considerare nel giudizio di inefficacia e fallimento del trattamento medico è la comparsa o la presenza di complicanze correlate ai farmaci. Quando insorgono manifestazioni Cushingoidi, cataratta, glaucoma, ipertensione, necrosi asettica della testa del femore, miopatia, frattura dei corpi vertebrali, il trattamento medico, ovviamente inopportuno o dannoso per il paziente, deve essere sostituito dal trattamento chirurgico. In particolare, nel MC in età pediatrica si riscontra nel 15-30% dei casi ritardo della crescita: se questo rallentamento persiste, nonostante terapia medica e nutrizionale adeguata, deve essere prontamente intrapreso in età prepuberale il trattamento chirurgico. L'insuccesso del trattamento medico si riscontra in circa il 20-30% dei casi ⁵⁷. Bemelman et al. ⁵⁷ hanno cercato di studiare l'efficacia del trattamento medico prolungato nel MC dell'ileo terminale in fase clinicamente attiva, al fine di riconoscere parametri idonei ad identificare l'insuccesso di questo approccio non chirurgico. Parametri indipendenti di insuccesso della terapia medica risulterebbero l'allungamento dell'intervallo di tempo fra esordio ed esacerbazione della malattia, la presenza di stenosi e la coesistenza di manifestazioni extraintestinali. Da questi rilievi si dedurrebbe che la terapia medica deve essere protratta con estrema prudenza nei soggetti con stenosi enterica manifesta, espressioni cliniche extraintestinali o quadro di MC noto e diagnosticato da oltre 5 anni. Recentemente il ricorso all'infliximab ha rappresentato una svolta nel trattamento del MC a componente prevalentemente infiammatoria, con percentuale di risposta positiva nell'80% dei pazienti, ⁵⁸ e con mantenimento di una fase di remissione clinica nel 62% dopo ritrattamento ⁵⁹. Con una singola somministrazione endovenosa di questo farmaco è, infatti, possibile ottenere una marcata risposta clinica, endoscopica ed istologica, nella maggior parte dei pazienti refrattari ai protocolli terapeutici tradizionali. Nel trial di Targan et al. ⁵⁸ la più alta percentuale di risposta al trattamento con infliximab si è osservata utilizzando un dosaggio di 5 mg/kg, rispetto a dosaggi superiori (10 e 20 mg/kg). Il mantenimento a lungo termine dello stato di remissione della malattia può essere ottenuto con la somministrazione sistematica del farmaco ogni otto settimane. Sebbene nel trial di Rutgeerts et al. ⁵⁹ sul ritrattamento venisse utilizzato un dosaggio di 10 mg/kg, anche una dose inferiore, pari a 5 mg/kg, ha dimostrato di essere efficace nel garantire il mantenimento della remissione. Il ritrattamento ad intervalli di otto settimane è stato stabilito in base al fatto che i livelli di anticorpo anti-TNF- α nel siero sono misurabili per otto settimane dopo somministrazione di una dose di 5 mg/Kg. Ulteriori studi su più vasta scala sono necessari per comprendere la reale tollerabilità a lungo termine dell'infliximab e la sua efficacia nel trattamento del MC refrattario alla tradizionale terapia immunosoppressiva.

Perforazione libera in addome

La perforazione libera, intesa come rottura spontanea enterica o colica con versamento del contenuto intestinale nella cavità peritoneale, è più frequente nella colite ulcerosa, dove si manifesta invariabilmente a livello colico come conseguenza di dilatazione tossica. Nel MC essa si presenta a carico del piccolo intestino, in genere senza pregressa dilatazione intestinale, ed ha carattere di simultaneità nel piccolo e grosso intestino e di molteplicità sincrona o metacrona. Nel MC la perforazione libera in addome è complicanza piuttosto rara, con incidenza variabile a seconda degli autori dallo 0.5²¹ all'1.5-3%^{60,61}. Essa costituisce indicazione categorica all'intervento chirurgico urgente. La diagnosi di perforazione libera può apparire facile in base al rilievo di dolore improvviso addominale e contrattura, ma l'uso di steroidi da parte del paziente talvolta nasconde o rende meno manifesto il quadro clinico. La presenza di aria libera sotto-diaframmatica o di pneumoperitoneo è invece sintomo di rilievo non comune nelle perforazioni del piccolo intestino da MC.⁶² Tonelli e Ficari⁶³ ritengono che la perforazione avvenga sempre in peritoneo libero, ma che l'evoluzione clinica in peritonite diffusa sia rara in rapporto alla esiguità almeno iniziale del calibro dell'orifizio e quindi al suo pronto tamponamento da parte di visceri circostanti od epiploon. Solo in presenza di stenosi occlusiva a valle e quindi di dilatazione dell'ansa con progressivo aumento della pressione endoluminale in prossimità della ostruzione si potrebbe avere un graduale aumento di diametro dell'orifizio con passaggio di materiale enterico in cavo peritoneale senza circoscrizione della raccolta settica⁶². Greenstein et al.⁶⁴ hanno descritto l'importante relazione esistente tra espressione clinica preoperatoria del MC e recidiva postoperatoria. Questi autori, in base allo studio del coinvolgimento della parete intestinale ed alla maggiore o minore presenza di fibrosi, riconoscono a livello enterico due forme distinte di MC aventi differente espressione clinica: l'una relativamente "aggressiva" di tipo perforativo, l'altra più "indolente" di tipo non perforativo, indipendentemente dalla distribuzione anatomica della malattia. I pazienti resecati con indicazioni di tipo perforativo (fistola, ascesso e perforazione libera) hanno presentato nel follow-up maggiore necessità di reinterventi in tempi più brevi rispetto ai pazienti con indicazioni chirurgiche di tipo non perforativo (ostruzione intestinale, intrattabilità medica, emorragia, dilatazione tossica). Analizzando il materiale di exeresi chirurgica nei pazienti con MC è stata pure dimostrata una correlazione fra aumento di spessore della parete intestinale nella sede di stenosi e complicanza perforativa del piccolo intestino (fistola, ascesso e peritonite)⁶³. Sotto il profilo clinico, la diagnosi di "perforazione libera" è difficile in mancanza del dato anamnestico conoscitivo della esistenza o meno nel paziente di MC. Nel primo caso, in una forma da tempo evolutiva di MC, si ha aggravamento progressivo

o assai rapido della sintomatologia con diarrea importante, dolori addominali accompagnati da difesa più o meno localizzata, ma senza vera contrattura, mentre sul piano generale compare febbre, tachicardia e disidratazione configurandosi un quadro netto di sepsi. L'addome diretto non mostra di regola dilatazione colica, ma neppure pneumoperitoneo, il che è assai più importante (su 100 casi di perforazione in corso di MC con interessamento ileale e colico solo in 4 casi si è rilevato pneumoperitoneo): si rischia, pertanto, in questi casi di lasciar evolvere una peritonite assai grave per giorni con importante mortalità associata⁶⁵. Al contrario la perforazione può costituire il quadro clinico di esordio del MC (1/5 dei casi secondo Orda,⁶⁵ 30% dei casi secondo Greenstein et al)⁶². In questa situazione il chirurgo ad addome aperto deve porsi il problema della diagnosi eziologica di una o più perforazioni enteriche e coliche. Questo carattere di molteplicità delle perforazioni, coliche ed anche ileali, è l'elemento guida nella condotta chirurgica: l'ignoranza sulla eziologia delle perforazioni può condurre il chirurgo in caso di dubbio a suture reiterate (formalmente sconsigliate da Menguy⁶⁶) con risultati catastrofici. La percentuale di mortalità della perforazione libera in MC è stata ritenuta molto elevata, in particolare dopo semplice sutura (41%), mentre dopo resezione essa scende a valori di circa il 4%,⁶² pur presentando un netto ed evidente contrasto con la perforazione in colite ulcerosa, associata ad indici di mortalità superiori al 40%.

Colite fulminante

La colite fulminante (colite acuta purulenta degli autori francesi) assume un aspetto clinico particolare nel corso di MC. Clinicamente il quadro è dominato da sintomi settici e da una diarrea purulenta analoga a quella che si incontra nelle forme gravi di colite ulcerosa; l'evoluzione spontanea è la morte per peritonite o setticemia. Si può ragionevolmente pensare che la colite acuta grave di Crohn evolva su una base settica comune sia verso la forma propriamente purulenta, sia verso il megacolon tossico, sia verso la perforazione, potendo questi ultimi aspetti essere associati. Questa unicità di presentazione e di evolutività si riflette anche nella condotta terapeutica: il riconoscimento tempestivo della gravità del quadro è categorico, la diagnosi è talvolta complicata dall'assenza di elementi eziologici, soprattutto quando le manifestazioni sono espressione di una forma esordiente, e porta in genere ad un trattamento chirurgico tempestivo, talvolta in urgenza⁶⁷.

Megacolon tossico

Il megacolon tossico si presenta approssimativamente nel 6-11% dei pazienti con colite di Crohn, mentre appare

maggiormente pertinente alla colite ulcerosa. Ad esempio nella casistica globale di megacolon tossico della Università di Chicago il 15% dei pazienti erano affetti da colite di Crohn ed il rimanente da colite ulcerosa⁶⁸. La diagnosi si pone in pazienti affetti da forme di MC esteso per rapida comparsa di segni settici (tachicardia, febbre elevata, leucocitosi, addome dolente senza vera difesa, disteso per meteorismo). Radiologicamente è evidente una dilatazione gassosa del colon (diametro >6-10 cm) più marcata a livello del colon trasverso. Sebbene la diagnosi di megacolon tossico sia relativamente semplice, sono possibili due pericoli: non riconoscere l'eziologia infettiva del megacolon (ad esempio secondario a salmonellosi che con trattamento medico guarisce rapidamente), oppure non valutare l'evolvere della dilatazione colica verso la peritonite temporeggiando con misure rianimatorie e mediche. L'indicazione all'intervento chirurgico è formale.

Emorragia colica massiva

L'emorragia colica massiva nel corso del processo infiammatorio per erosione di un vaso parietale è complicanza estremamente rara (1%), se non eccezionale, ma letale di una colite di Crohn. La gravità di questa complicanza si correla sia al suo carattere massivo, cataclismico, sia alla sua possibile ripetitività. Il problema diagnostico è duplice: da un lato topografico/clinico, per il riconoscimento della sede e dell'entità del sanguinamento, dall'altro eziologico, quando l'emorragia è la manifestazione di esordio della malattia. È proprio in quest'ultima situazione che le difficoltà diagnostiche appaiono insormontabili. La sede del sanguinamento può essere talvolta localizzata con angiografia preoperatoria d'urgenza estesa al territorio mesenterico superiore ed inferiore o con scintigrafia utilizzando emazie marcate, ma l'esame non fornisce alcun elemento indicativo per malattia infiammatoria intestinale in atto. Una rettoscopia nel caso di retto sanguinante o una colonscopia prudente potrebbe consentire il rilievo di lesioni sanguinanti indicative di malattia infiammatoria cronica intestinale, ma spesso il chirurgo deve intraprendere un gesto chirurgico d'urgenza senza diagnosi esatta della sede di emorragia e della natura di questa.

Cancro

La possibilità di insorgenza di cancro nel corso evolutivo del MC nelle sedi di lesioni infiammatorie croniche, di fistole croniche, di visceri bypassati od esclusi ed anche nella sede di pregressa stritturoplastica è conosciuta e descritta in letteratura^{16,27,69,70}. Il cancro insorto su MC è di diagnosi difficile e spesso tardiva, con prognosi in genere infausta a breve scadenza per lo stadio avanzato della neoplasia e la sua multifocalità. Pertanto in ogni

caso di dubbio diagnostico sussiste indicazione precisa all'intervento chirurgico.

Le differenti opzioni chirurgiche

Le procedure chirurgiche nel trattamento del MC sono diverse:

1. bypass intestinale, di derivazione o di esclusione;
2. confezione di stomie permanenti (ileostomia, colostomia iliaca sinistra);
3. resezione con anastomosi primaria, o procedimenti in più tempi;
4. stritturoplastica, nelle sue diverse varianti tecniche;
5. miniresezione;
6. stritturoplastica + miniresezione;
7. chirurgia laparoscopica assistita.

La scelta dell'intervento chirurgico più idoneo al singolo caso deriva da diverse considerazioni: attenta valutazione preoperatoria dello stato generale del paziente, corretta indicazione all'intervento, presenza ed entità delle complicanze, insieme dei rilievi intraoperatori. Nondimeno, è proprio la sede della malattia nell'ambito del tubo digerente che più frequentemente condiziona le scelte chirurgiche ad esempio permettendo o meno la possibilità di eseguire, dopo resezione, una anastomosi primaria.

Nel paziente con grave debilitazione, intestino non preparato, infezione diffusa, o in assenza di un tratto di viscere non patologico su cui eseguire l'anastomosi, è più opportuno ricorrere ad uno stoma derivativo, permanente o temporaneo. Secondo Block et al.¹⁶ nel corso di resezione intestinale per una asportazione macroscopicamente completa del tratto patologico, si deve avere un margine prossimale e distale di tessuto indenne da malattia della lunghezza di almeno 5 cm. Margini più ampi (resezione con "intento curativo"), come pure l'inclusione radicale di tutto il distretto linfonodale locoregionale associato al pezzo asportato, non riducono la percentuale di recidiva del MC ed al contrario sacrificano e riducono inappropriatamente l'entità di piccolo intestino residuo normale^{22,8}.

In tema di ampiezza dei margini di resezione nel MC e delle modalità di ordine tecnico da impiegare (ad esempio ampia anastomosi latero-laterale con stapler versus anastomosi convenzionale termino-terminale) per ritardare o prevenire la recidiva preanastomotica e la stenosi dopo resezione nei pazienti con MC ileocolico, esiste ancora necessità di studi prospettici randomizzati^{71,72}.

La recidiva di MC dopo resezione chirurgica intestinale è un problema di rilevante importanza clinica se pensiamo che si verifica nel 55% dei pazienti a 5 anni dall'intervento, e nel 76% a 15 anni⁷³. I fattori predisponenti alle recidive post-chirurgiche del MC non sono stati ancora identificati. Pazienti con iniziale malattia ileocolica avrebbero un più alto rischio di recidiva rispetto a quelli con malattia localizzata al solo ileo o

colon⁷⁴, mentre altri trial non dimostrano tale differenza. Secondo un altro studio, pazienti che richiedono multiple anastomosi, o con evidenza di infiammazione ai margini di resezione, presentano un rischio significativamente più alto di recidiva⁷⁵. È stato inoltre dimostrato che la lunghezza dell'intestino coinvolto nella recidiva post-chirurgica si correla con la lunghezza di intestino leso prima dell'intervento chirurgico,⁷⁶ e che la maggiore durata di malattia pre-operatoria è associata con una prolungata assenza di recidive dopo resezione⁷⁵. Secondo altri studi, il transito fecale ed il reflusso ileale del contenuto colico giocano un importante ruolo nella patogenesi della recidiva post-chirurgica del MC, anche se specifici antigeni o tossine non sono finora stati identificati⁷⁸. Anche il fumo di sigaretta è un altro fattore di rischio di recidiva post-chirurgica, in quanto studi clinici controllati hanno mostrato tassi significativamente più elevati di recidiva in donne fumatrici comparate con donne non fumatrici⁷⁹.

La terapia medica non si è rivelata finora particolarmente efficace nella prevenzione delle recidive nei segmenti intestinali sani dopo intervento di resezione chirurgica. Trial clinici controllati non hanno evidenziato un reale beneficio sulla prevenzione delle recidive post-chirurgiche né dell'impiego di mesalazina,⁸⁰ né del trattamento con budesonide orale,⁸¹ né della somministrazione sottocutanea di IL-10 ricombinante,⁸² né del metronidazolo.⁸³ Il megacolon tossico, la colite fulminante, la perforazione libera e l'emorragia massiva costituiscono quadri di indiscussa emergenza chirurgica e necessitano, pertanto, di un rapido ed intenso trattamento rianimatorio seguito da intervento immediato. Il megacolon tossico e la colite fulminante possono manifestarsi prima che sia stata fatta diagnosi specifica di colite in atto e quindi necessitare di intervento chirurgico nel corso della iniziale manifestazione di malattia. In queste situazioni è importante avere una valutazione delle condizioni del retto prima che l'atto operatorio abbia inizio. Infatti, il paziente può risultare affetto da MC con retto esente da lesioni ed in tal caso il retto deve essere, se possibile, conservato esteriorizzandone il moncone prossimale come fistola mucosa o eseguendo l'intervento di Hartmann suscettibile di successiva ricanalizzazione con il piccolo intestino. In presenza di retto patologico si potrà eseguire una proctocolectomia subtotala con corta tasca di Hartmann; successivamente, se il segmento rettale resecato appare istologicamente interessato da colite ulcerosa sarà possibile attuare la mucosectomia del retto residuo e confezionare un reservoir ileo-anale; in caso di colite di Crohn si completerà la proctectomia per via perineale⁸⁶.

Anche in caso di perforazione libera, colite fulminante, megacolon tossico e di emorragia, l'intervento chirurgico in urgenza deve limitarsi ad una colectomia addominale con ileostomia terminale e con esteriorizzazione del retto a tipo fistola mucosa o sua chiusura/affondamento alla Hartmann. L'extraperitoneizzazione del retto escluso

tecnicamente è una misura tattica di sicurezza, ma certo rende più difficoltoso il successivo traslocamento pelvico a livello perineale di un serbatoio (pull-through) ileoanale.

In presenza di emorragia colica massiva con retto indenne appare indicato il ricorso ad una colectomia totale con ileostomia terminale. In caso di retto patologico e sanguinante, la colectomia dovrà essere estesa distalmente in modo da comprendere l'area di sanguinamento rettale. Nella maggior parte dei casi tuttavia la proctocolectomia totale non trova indicazione di necessità per il controllo dell'emorragia.

Indicazioni alla chirurgia laparoscopica assistita

La chirurgia laparoscopica nel MC richiede da parte del chirurgo grande esperienza ed il possesso ed il dominio delle tecniche laparoscopiche più avanzate⁸⁵.

Sotto il profilo laparoscopico numerosi elementi di ordine patologico, clinico e tecnico-tattico meritano considerazione: le condizioni di flogosi e di friabilità delle anse enteriche e del mesentere rendono le manipolazioni difficoltose e delicate e ad elevato rischio di emorragia; i normali piani di dissezione risultano spesso alterati ed oblitterati dal processo infiammatorio cronico con maggior rischio di lesioni iatrogene ai vasi, all'uretere ed alle strutture retroperitoneali; poco maneggevole risulta il trattamento di eventuali formazioni ascessuali riscontrate in laparoscopia; così pure il riconoscimento diagnostico ed il trattamento simultaneo di lesioni aventi sedi molteplici o di masse infiammatorie coinvolgenti diversi organi⁸⁵.

Le indicazioni alla chirurgia laparoscopica nel MC sono espresse nella Tabella I.

TABELLA I - Indicazioni alla chirurgia laparoscopica (Aleali e Milsom 85, mod.).

Comuni	Stenosi isolate dell'ileo
	Stenosi isolate del colon
	Quadro anorettale di sepsi grave e debilitante
Rare	Laparoscopia diagnostica, con eventuale biopsia
	Fistole complesse fra organi e visceri
	Ascessi e focolai flogistici unici od isolati
	Quadro ostruttivo subacuto da stenosi e aderenze
	Quadro di pancolite
	Conversione di precedente intervento di Hartmann Stato di cachessia con necessità di digiunostomia per alimentazione enterale

Gli interventi laparoscopici nel MC, in rapporto alla vasta gamma di indicazioni, possono risultare semplici o molto ardui, dalla lisi di aderenze alla diversione fecale per sepsi anorettali gravi o per fistole perianali complesse, alla chiusura di stomie, alle resezioni segmentarie ileali ed ileocoliche, alla stricturoplastica, alla digiunostomia

per nutrizione enterale, alla colectomia segmentaria o totale per via addominale con o senza anastomosi⁸⁵.

In questo settore Kishi et al.⁸⁶ recentemente riportano i risultati ottenuti con chirurgia laparoscopica assistita in 24 pazienti selezionati affetti da MC e sottoposti in precedenza a resezione ileocolica per ileite e/o colite con stenosi serrata. Due pazienti con masse infiammatorie intraaddominali importanti e fistola enteroenterica necessitarono di conversione laparotomica. In base alla valutazione dell'andamento degli indici di flogosi postoperatoria (aumento della PCR, della conta dei GB, della temperatura corporea, abbreviamento del tempo di normalizzazione della temperatura corporea), gli autori concludono che la chirurgia laparoscopica assistita è indicata nei pazienti con ileite terminale in fase di quiescenza, senza complicanza fistolizzante e dopo appropriata preparazione nutrizionale.

Analogamente Poulin et al.⁴³ hanno valutato comparativamente i risultati della chirurgia laparoscopica assistita e della chirurgia resettiva tradizionale nel trattamento di pazienti selezionati con fistole enteriche da MC o da diverticolite. L'intervento laparoscopico ha dato buoni risultati, apparendo sicuro ed efficace, ma con un prolungamento sensibile del tempo operatorio.

La LAS trova indicazione elettiva nelle forme di ileite terminale inattiva, senza fistole e dopo adeguata preparazione nutrizionale²⁷.

Riassunto

L'inquadramento dei pazienti con morbo di Crohn secondo la classificazione di Vienna dovrebbe consentire in base alla valutazione di tre parametri fenotipici della malattia – età, sede e comportamento clinico – la formulazione di un approccio terapeutico più appropriato. L'età sembra correlata alla modalità di presentazione della malattia: l'interessamento colico è manifestazione clinica ad esordio in età più avanzata, mentre l'esordio in età giovanile si riscontra nelle forme familiari, si associa a prevalente interessamento del piccolo intestino ed a malattia con carattere stenotante (B₂). La correlazione fra età al momento della diagnosi e comportamento clinico e sede della malattia consentirebbe pure la identificazione di due fenotipi particolarmente aggressivi (A₁L₁B₃, A₂L₁B₃) necessitanti in genere interventi chirurgici di resezione reiterata.

La sede della malattia indica il tipo di intervento chirurgico più idoneo: le forme a carico dell'ileo terminale (L₁) traggono i migliori risultati dalla resezione, mentre i pazienti con malattia a carico del tratto digestivo prossimale (L₄) necessitano di stricturoplastica. Nelle forme con comportamento clinico stenotante B₂ vi è indicazione al trattamento chirurgico, mentre nelle forme penetranti/fistolizzanti B₃ appare più indicato il trattamento immunosoppressivo o con anti-TNF- α . In termini di terapia chirurgica la malattia con espressione B₃ (fistole,

ascessi o perforazioni libere) si conferma come rischio importante di recidiva postoperatoria precoce, rispetto ai pazienti con malattia non stenotante/non fistolizzante (B₁, ostruzione, intrattabilità con terapia medica, emorragia, megacolon tossico).

Bibliografia

- 1) Summers RW, Switz DM, Sessions JTjr, et al: *National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of drug treatment*. Gastroenterology, 1979;77:847-69.
- 2) Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, et al: *Primary and recurrent Crohn's disease: Experience with 1379 patients*. Ann Surg, 1991; 214:230-40.
- 3) Taschieri AM, Cristaldi M, Sampietro GM, et al: *La chirurgia conservativa della malattia di Crohn: risultati a lungo termine*. Chir It, 1999; 51:265-70.
- 4) 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.
- 5) Gasche C: *Do subgroups of Crohn's disease matter for future patient care? In: IBD at the end of its first century*. Falk Symposium 111. Rogler, Kullmann, Rutgeerts, Sartor, Schölmerich eds. Kluwer Academic Publishers 2000; 173-77.
- 6) Rutgeerts P, Vermeire S, Peeters M, et al: *Differentiation and subgrouping of inflammatory bowel diseases: state of the art*. In: *IBD at the end of its first century*. Falk Symposium 111. Rogler, Kullmann, Rutgeerts, Sartor, Schölmerich eds. Kluwer Academic Publishers 2000; 160-64.
- 7) Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al: *Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence, and survival*. Gastroenterology, 1998; 114:1161-168.
- 8) Bernell O, Lapidus A, Hellers G: *Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease*. Br J Sur, 2000; 87:1697-701.
- 9) Panaccione R, Sandborn WJ, Loftus EV, et al: *Phenotype classification of Crohn's disease patients in Olmstead county, Minnesota: application of the Vienna classification*. Gastroenterology, 1999; 116:G3515.
- 10) Rocca G, Trapani A, Astegiano M, et al: *Differentiation and subgrouping of Crohn's disease*. In: *IBD at the end of its first century*. Falk Symposium 111. Rogler, Kullmann, Rutgeerts, Sartor, Schölmerich eds. Kluwer Academic Publishers 2000; 165-72.
- 11) Polito JM, Childs B, Mellits ED, et al: *Crohn's disease: Influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease*. Gastroenterology, 1996; 111:580-86.
- 12) Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, et al: *Crohn's disease in the elderly: A comparison with young adults*. J Clin Gastroenterol, 1998; 27:129-33.
- 13) Cottone M, Orlando A: *Indicazioni all'intervento chirurgico nella malattia di Crohn: il punto di vista del gastroenterologo*. In: *Attualità sul morbo di Crohn*. Corazza GR e Tinazzi S, Ed. Cisalpino. Istituto Editoriale Universitario, Bologna: Monduzzi Ed. 2000; 153-58.
- 14) Louis E, Collard A, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi F,

- Belaiche J: *Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: Changing pattern over the course of the disease*. Gut, 2001; 49:777-82.
- 15) Gilberts EC, Greenstein AJ, Katsel P, et al: *Molecular evidence for two forms of Crohn's disease*. Proc Nat Acad Sci USA, 1994; 91:12721-2724.
- 16) Block GE, Michelassi F, Tanaka M, et al: *Crohn's disease*. Curr. Probl. Surg., 1993; 30:173-272.
- 17) Speranza V, Minervini S: *La malattia di Crohn: una esperienza chirurgica*. 99° Congresso Società Italiana di Chirurgia, Padova, 17-22 Ottobre 1997. Relazione biennale. Collana Monografica, Roma: Studio Tipografico SP, 1997.
- 18) Speranza V, Minervini S, Lomanto D: *La resezione intestinale nel trattamento chirurgico della malattia di Crohn*. In: *Attualità sul morbo di Crohn*. Corazza GR e Tinozzi S, Ed. Cisalpino. Istituto Editoriale Universitario, Bologna: Monduzzi Ed. 2000; 167-75.
- 19) Taschieri AM, Danelli P, Cristaldi M, et al: *La chirurgia conservativa della malattia di Crohn*. In: *Attualità sul morbo di Crohn*. Corazza GR e Tinozzi S, ed. Cisalpino. Istituto Editoriale Universitario, Bologna: Monduzzi Ed. 2000; 177-85.
- 20) Tonelli F, Fazi M, Ficari F: *Quando operare: l'opinione del chirurgo*. In: *Attualità sul morbo di Crohn*. Corazza GR e Tinozzi S, Ed. Cisalpino. Istituto Editoriale Universitario, Bologna: Monduzzi Ed. 2000; 159-65.
- 21) Tjandra JJ, Fazio VW: *Strictureplasty without concomitant resection for small bowel obstruction in Crohn's disease*. Br J Surg, 1994; 81:561-63.
- 22) Fazio VW, Marchetti F, Church M, et al: *Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial*. Ann Surg, 1996; 224:563-73.
- 23) Lee ECG, Papaioannou N: *Minimal surgery for chronic obstruction in patients with extensive or universal Crohn's disease*. Ann R Coll Surg Engl, 1982; 64:229-33.
- 24) Gaetini A, De Simone M, Resegotti A: *Our experience with strictureplasty in the surgical treatment of Crohn's disease*. Hepatogastroenterology, 1989; 36:511-15.
- 25) Fazio VW: *Conservative surgery for Crohn's disease of the small bowel: the role of strictureplasty*. Med Clin North Am, 1990; 74:169-81.
- 26) Michelassi F: *Side-to-side isoperistaltic strictureplasty for multiple Crohn's strictures*. Dis Colon Rectum 1996; 39:345-49.
- 27) Michelassi F, Hurst RD, Melis MV, et al: *Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in extensive Crohn's disease. A prospective longitudinal study*. Ann Surg, 2000; 232:401-08.
- 28) Sasaki, Funayama Y, Naito H, et al: *Extended strictureplasty for multiple short skipped strictures of Crohn's disease*. Dis Colon Rectum 1996; 39:342-44.
- 29) Taschieri AM, Cristaldi M, Elli M, et al: *Description of new "bowel-sparing" techniques for long strictures of Crohn's disease*. Am J Surg, 1997; 173:509-12.
- 30) Tonelli F, Ficari F: *Strictureplasty in Crohn's disease. Surgical option*. Dis Colon Rectum 2000; 43:920-28.
- 31) Resegotti A, Astegiano M, Sostegni R, et al: *La stricturoplastica nel morbo di Crohn. Indicazioni e risultati*. Min Chir, 2000; 55:313-17.
- 32) Fazio VW, Tjandra JJ: *Strictureplasty for Crohn's disease with multiple long strictures*. Dis Colon Rectum 1993; 36:71-72.
- 33) Worsley MJ, Hull T, Ryland L, et al: *Strictureplasty is an effective option in the operative management of duodenal Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, 1999; 42:596-600.
- 34) Maconi G, Sampietro GM, Cristaldi M, et al: *Preoperative characteristics and postoperative behavior of bowel wall on risk of recurrence after conservative surgery in Crohn's disease. A prospective study*. Ann Surg, 2001; 233:345-52.
- 35) Blomberg B, Rolny P, Jarnerot G: *Endoscopic treatment of anastomotic strictures in Crohn's disease*. Endoscopy, 1991; 23:195-98.
- 36) Conckyt T, Gevers AM, Coremans G, et al: *Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: A prospective long-term analysis*. Gut, 1995; 36:577-80.
- 37) Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, et al: *Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders*. Gastroenterology, 2000; 118:655-60.
- 38) Schreiber S, Heinig T, Thiele HG, et al: *Immunoregulatory role of Interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 1995; 108:1434-44.
- 39) Zeeh JM, Riley NR, Hoffman O, et al: *Mycophenolate mofetil inhibits growth and expression of extracellular matrix in human intestinal and rat colonic smooth muscle cells*. Gastroenterology, 1999; 116:G418 (abstr).
- 40) Lichtenstein GR: *Treatment of fistulizing Crohn's disease*. Gastroenterology, 2000; 119:1132-47.
- 41) Present DH, Rutgeerts 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.
- 42) Givel J, Hawker P, Allan R, et al: *Entero-enteric fistula complicating Crohn's disease*. J Clin Gastroenterol, 1983; 5:321-23.
- 43) Poulin EC, Schlachta CM, Mamazza J, et al: *Should enteric fistulas from Crohn's disease or diverticulitis be treated laparoscopically or by open surgery? A matched cohort study*. Dis Colon Rectum, 2000; 43:621-27.
- 44) Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al: *Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: a long-term randomized double blind study*. N Engl J Med, 1980; 302:981-87.
- 45) Pichney LS, Fantry GT, Graham SM: *Gastrocolic and duodenocolic fistulas in Crohn's disease*. J Clin Gastroenterol, 1992; 15:205-11.
- 46) Wheeler SC, Marion JF, Present DH: *Medical therapy, not surgery is the appropriate first line of treatment for Crohn's enterovesical fistula*. Gastroenterology, 1998; 114:A1113.
- 47) Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, et al: *Chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF- α and activates immune effector functions*. Cytokine, 1995; 7:251-59.
- 48) Fickert P, Hinterleitner TA, Wenzl HH, et al: *Mycophenolate mofetil in patients with Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 1998; 93:2529-32.
- 49) Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, et al: *Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial*. Gastroenterology, 1999; 117:1271-77.
- 50) Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu.Martin MT, et al: *An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid*

- dependent Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1999; 117:1278-87.
- 51) Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, et al: *Surgical recurrence of perforating and non perforating Crohn's disease*. *Dis Colon Rectum*, 1996; 39:80-7.
- 52) Lautenbach E, Berlin J, Lichtenstein G: *Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1998; 115:259-67.
- 53) Jawhari A, Kamm MA, Ong C, et al: *Intraabdominal and pelvic abscess in Crohn's disease: results of non invasive and surgical management*. *Br J Surg*, 1998; 85:367-71.
- 54) Del Genio A, Landolfi V, Izzo G, et al: *Morbo di Crohn: ascisi e trattamento conservativo*. In: *Attualità sul morbo di Crohn*. Corazza GR e Tinozzi S, Ed. Cisalpino. Istituto Editoriale Universitario, Bologna: Monduzzi Ed. 2000; 188-95.
- 55) Bernini A, Spencer MP, Wong WD, et al: *Computed tomography-guided percutaneous abscesses drainage in intestinal disease*. *Dis Colon Rectum*, 1997; 40:1009-013.
- 56) Hemming A, Davis NL, Robins RE: *Surgical versus percutaneous drainage of intraabdominal abscesses*. *Am J Surg*, 1991; 161:593-95.
- 57) Bemelman WA, Ivenski M, van Hogezaand RA, et al: *How effective is extensive nonsurgical treatment of patients with clinical active Crohn's disease of the terminal ileum in preventing surgery?* *Dig Surg*, 2001; 18:56-60.
- 58) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al: *A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor- α for Crohn's disease*. *N Engl J Med*, 1997; 337:1029-35.
- 59) Rutgeerts P, D'Aens 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; 117:761-69.
- 60) Napolitano AM, Napolitano L: *La perforazione intestinale nel morbo di Crohn*. *Atti XX Congresso SIPAD, Alghero 30 maggio-2 giugno 2001, Carlo Delfino ed., 175-77*.
- 61) Tonelli P: *Perforation in Crohn's ileitis and its impact on the natural history of the disease. Note I. Pathogenic process of the event, its relationship with intestinal obstruction, and its immediate consequences*. *Ann Ital Chir*, 1995; 66:335-47.
- 62) Greenstein AJ, Mann D, Heiman T, et al: *Spontaneous free perforation and perforated abscess in 30 patients with Crohn's disease*. *Ann Surg*, 1987; 205:72-6.
- 63) Tonelli F, Ficari F: *Pathological features of Crohn's disease determining perforation*. *J Clin Gastroenterol*, 1991; 13:226-30.
- 64) Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, et al: *Perforating and non perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms*. *Gut*, 1988; 29:588-92.
- 65) Orda R, Goldwasser B, Wiznitzer T: *Free perforation of the colon in Crohn's disease: Report of a case and review of the literature*. *Dis Colon Rectum*, 1982; 25:145-47.
- 66) Menguy R: *Le traitement chirurgicale de la perforation intestinale en péritoine libre dans la maladie de Crohn*. *Mém Acad Chirurg*, 1971; 97:205-13.
- 67) Julien M, Vignal J: *La maladie de Crohn recto-colique*. Rapport présenté au 78e Congrès Français de Chirurgie. Masson 1976.
- 68) Block GE, Moossa AR, Simonowitz D, et al: *Emergency colectomy for inflammatory bowel disease*. *Surgery*, 1977; 82:531-36.
- 69) Michelassi F, Testa G, Pomidor WJ, et al: *Adenocarcinoma complicating Crohn's disease*. *Dis Colon Rectum*, 1993; 36:654-61.
- 70) Marchetti F, Fazio VW, Ozuner G: *Adenocarcinoma arising from a strictureplasty site in Crohn's disease. Report of a case*. *Dis Colon Rectum*, 1996; 39:1315-321.
- 71) Wolff BG: *Resection margins in Crohn's disease*. *Br J Surg*, 2001; 88:771-72.
- 72) Muñoz-Juarez M, Yamamoto T, Wolff BG, et al: *Wide-lumen stapled anastomosis vs conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease*. *Dis Colon Rectum*, 2001; 44:20-26.
- 73) Achkar JP, Hanauer SB: *Medical therapy to reduce postoperative Crohn's disease recurrence*. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95:1139-146.
- 74) Lock MR, Farmer RG, Fazio VW, et al: *Recurrence and reoperation for Crohn's disease: the role of disease location in prognosis*. *N Engl J Med*, 1981; 304:1586-588.
- 75) Heimann TM, Greenstein AJ, Lewis B, et al: *Prediction of early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease*. *Ann Surg*, 1993; 218:294-99.
- 76) D'Haens GR, Gasparaitis AE, Hanauer SB: *Duration of recurrent ileitis after ileocolonic resection correlates with pre-surgical extent of Crohn's disease*. *Gut*, 1995; 36:715-17.
- 77) Sachar DB, Wolfson DM, Greenstein AJ, et al: *Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1983; 85:917-21.
- 78) Janowitz HD, Croen EC, Sachar DB: *The role of the fecal stream in Crohn's disease: an historical and analytic review*. *Inflamm Bowel Dis*, 1998; 4:29-39.
- 79) Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, et al: *Effect of cigarette smoking on recurrences of Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1990; 98:1123-128.
- 80) 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.
- 81) Hellers G, Cortot A, Jewell D, et al: *Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1999; 116:294-300.
- 82) Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, et al: *Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease*. *Gut*, 2001; 49:42-46.
- 83) Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al: *Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection*. *Gastroenterology*, 1995; 108:1617-621.
- 84) Cirincione E, Gorfine SR, Bauer JJ: *Is Hartmann's procedure safe in Crohn's disease? Report of three cases*. *Dis Colon Rect*, 2000; 43:544-47.
- 85) Aleali M, Milsom JW: *Laparoscopic surgery in Crohn's disease*. *Surg Clin North Am*, 2001; 81:217-30.
- 86) Kishi D, Nezu R, Ito T, et al: *Laparoscopic-assisted surgery for Crohn's disease: reduced surgical stress following ileocelectomy*. *Surg Today*, 2000; 30:219-22.