

# FISTOLE PERIANALI NELLA MALATTIA DI CROHN

A. M. Scanu

## ITER FORMATIVO IN COLOPROCTOLOGIA CORSO AVANZATO E UPDATE IN COLOPROCTOLOGIA Vercelli, 15-17 Dicembre 2008

### EPIDEMIOLOGIA E NOTE DI FISIOPATOLOGIA

La MdC è una patologia infiammatoria cronica granulomatosa che può colpire qualunque segmento del tratto gastroenterico, dalla bocca all'ano. La malattia, a decorso recidivante, è caratterizzata da una flogosi transmurale, che può essere complicata, nel suo decorso, dall'insorgenza di stenosi, perforazioni, formazione di ascessi e fistole.

Da un punto di vista clinico, a livello perianale ciò si palesa con una grande varietà di quadri clinici coinvolgenti la cute perianale (skin tags, emorroidi, eczemi) o il canale anale (ulcerazioni, ragadi, stenosi) e con flogosi suppurative che comportano la formazione di ascessi e fistole coinvolgenti il perineo o gli organi vicini (retto-vaginali, etc.) Tab. 1, Fig 1

Le fistole perianali si manifestano nel 25-50% di tutti i pazienti con la Malattia di Crohn (MdC). Da studi di popolazione si evince che il rischio cumulativo di sviluppare una fistola perianale è di circa il 20 % dopo 10 anni e del 26 % dopo 20 anni dalla diagnosi di malattia.

La diagnosi nel 36-81% dei casi può precedere di alcuni anni l'esordio clinico della malattia, o concomita con la diagnosi della localizzazione intestinale; fistole perianale si presentano nel 12 % dei casi se la localizzazione lunale è ileale, nel 15 % se il Crohn è ileo-colico, nel 41 % dei pazienti con localizzazione colica e risparmio del retto e nel 92 % dei casi quando coesistono lesioni coloretali in atto.

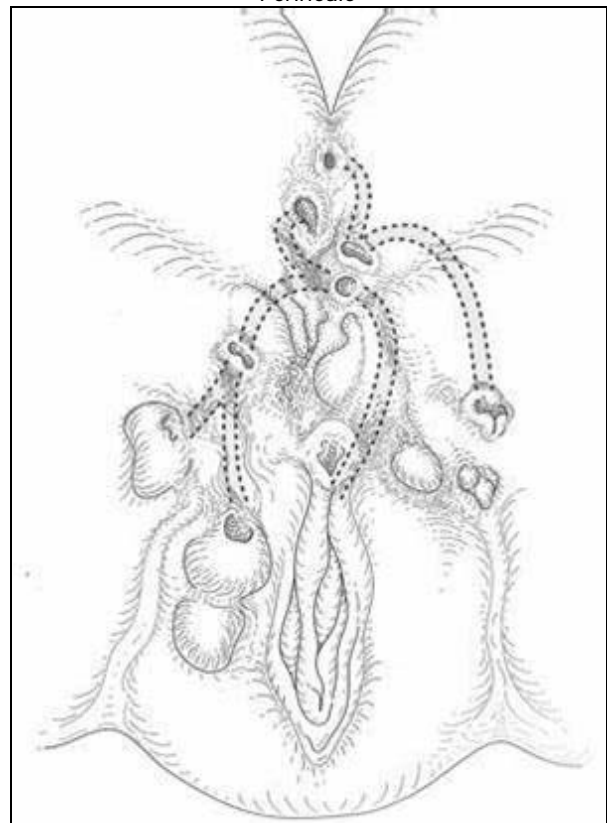
Solo in una piccola percentuale dei pazienti (<5%) le fistole rappresentano l'unica localizzazione della malattia.

Tab. 1: Types of Perianal Lesions in 202 Consecutive Patients in a Crohn's Disease Follow-up Clinic

Type of lesion	Number of patients (%)
Skin tag	75 (37)
Fissure	38 (19)
Low fistula	40 (20)
High fistula	12 (6)
Rectovaginal fistula	6 (3)
Perianal abscess	32 (16)
Ischiorectal abscess	8 (4)
Intersphincteric abscess	7 (3)
Supralelevator abscess	6 (3)
Anorectal stricture	19 (9)
Hemorrhoids	15 (7)
Anal ulcer	12 (12)
Total patients with perianal lesions	110 (54)

Keighley MR, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1986;1: 104-107

Fig 1: Esempio di lesioni tipiche della M. di Crohn Perineale



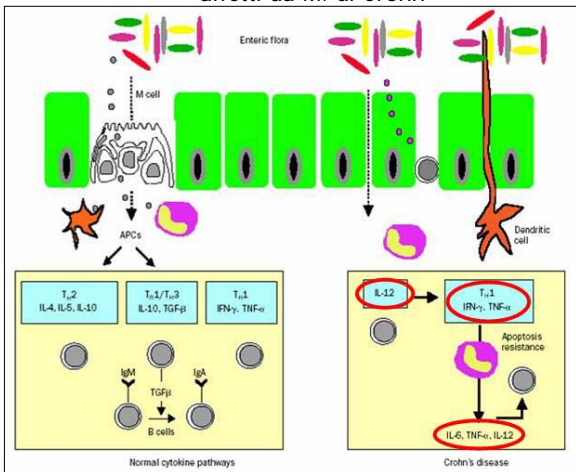


Le lesioni fistolose nella MdC possono derivare sia da flogosi dalle ghiandole anali alla linea dentata, che essere la conseguenza dell'approfondimento delle lesioni ulcerose granulomatose (lesioni primarie) nella parete anale o rettale con conseguente formazione di ascessi e fistole (lesioni secondarie) con decorsi spesso complessi.

La patogenesi delle fistole perianali nella MdC è pertanto differente da quella delle fistole criptogenetiche, in quanto si innescano su un tessuto patologico che risente della natura transmurale della malattia, per effetto della esagerata risposta immunitaria di tipo Th1 che sta alla base della patogenesi della malattia stessa (Tab. 2).

Si è osservata inoltre una stretta associazione tra alterazioni del gene IBD5 e MdC perianale, che sembra rappresentare un fenotipo differente rispetto alla forma B3 (penetrating) della classificazione di Montreal; non essendo associata, nella maggior parte dei casi, a malattia fistolizzante interna. (Tab. 3).

Tab.2: Assetto immunitario della mucosa dei pazienti affetti da M. di Crohn



Tab.3: Classificazione di Vienna e Montreal

Vienna and Montreal classification for Crohn's disease		
Phenotypes	Vienna 1988	Montreal 2003
Age at diagnosis	A1: < 40 yr A2: ≥ 40 yr	A1: < 16 yr A2: between 17 - 40 yr A3: > 40 yr
Location	L1: ileal L2: colonic L3: ileocolonic L4: upper GI	L1: ileal L2: colonic L3: ileocolonic L4: isolated upper GI
Behaviour	B1: non-strictureing and non-penetrating B2: strictureing B3: penetrating	B1: non-strictureing and non-penetrating B2: strictureing B3: penetrating p: perianal disease modifier

Gasche C, et al. Inflamm Bowel Dis 2000  
Silverberg MS, et al. Can J Gastroenterol 2005

La localizzazione perineale denota un decorso più aggressivo di malattia, nel senso che rappresenta un notevole fattore di rischio per malattia “inabilitante”, con maggior necessità di ricorrere a corticosteroidi ed immunosoppressori, più frequenti ospedalizzazioni e ricorso alla chirurgia.

E’ responsabile, infatti, di un notevole distress fisico ed emozionale: per il dolore, per la persistente presenza di secrezioni sierose e purulente, per la possibile concomitante incontinenza, per la notevole alterazione dell’anatomia perineale e genitale che talora comporta e per la lenta tendenza alla guarigione delle lesioni, anche oggi, nell’epoca dei farmaci biologici.

**CLASSIFICAZIONE:**

Da un punto di vista sistematico, da oltre 30 anni si è cercato di catalogare la malattia perianale di Crohn con vari sistemi, come la classificazione di Hughes/Cardiff, ma nessuno di questi ha avuto una diffusione nella pratica clinica (Tab. 4). La classificazione di Parks delle fistole perianali criptogenetiche, se può essere utilizzata per descrivere compiutamente il decorso dei tramiti fistolosi, prescinde dalla presenza di lesioni concomitanti (Fig. 2). Analogamente, per poter compiutamente analizzare i risultati degli studi clinici sull’efficacia delle terapie, sono stati introdotti dei sistemi di score come il PCDAI, che, attribuisce un punteggio ai vari sintomi (Tab. 5). Ma anche questo, non essendo validato, ha avuto una scarsa applicazione nella pratica clinica.

Nel 2003 pertanto la AGA ha proposto una semplificazione clinica che distingue le fistole in semplici e complesse su base empirica, sulla base cioè dell’esame clinico e strumentale dell’area perianale. Del resto, un corretto piano terapeutico nel Crohn perianale non può prescindere dalla corretta informazione anatomica sul decorso delle fistole.

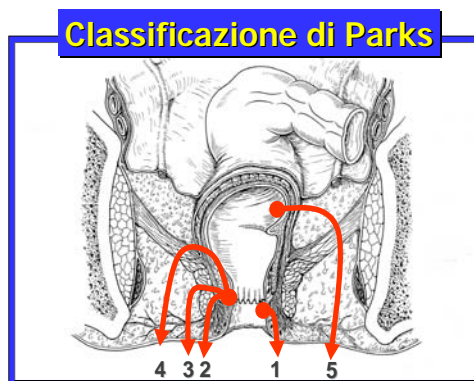
Viene definita **semplice** una fistola bassa (superficiale, intersfinterica o transfinterica originante a livello o al di sotto della linea dentata), con un unico orifizio esterno ed in assenza di segni o sintomi che suggeriscano la presenza di un ascesso. **Complessa** è invece una fistola inter, sopra o extrasfinterica, o che origini al di sopra della linea dentata, con orifizi esterni spesso multipli, in presenza di ascessi o segni di fluttuazione. La concomitanza di una stenosi o di una fistola retto-vaginale classifica una fistola come complessa, così come la presenza di lesioni attive a livello rettale.

E’ chiaro che la presenza di una fistola complessa ha un valore predittivo negativo sul tipo di decorso clinico e sulla possibilità di trattamento chirurgico.

Tab. 4: Hughes/Cardiff Classification of Anal CD

<i>Hughes-Cardiff basic classification of PAFD</i>		
<i>Ulceration (U)</i>	<i>Fistula / abscess (F)</i>	<i>Stricture</i>
0: Not present	0: Not present	0: Not present
1: Superficial fissure a) anterior b) lateral c) with skin tags	1: Lower/Superficial a) perianal b) anovulvar/anoscrotal c) intersphincteric d) anovaginal	1: Reversible stricture a) Anal canal-spasm b) Distal rectum-membranous c) Spasm and pain with sepsis
2: Cavitating ulcers a) anal canal b) lower rectum c) extension to skin	2: High/complex a) supralelevator b) high direct (anorectal) c) high complex d) rectovaginal e) ileoperineal	2: Irreversible stricture a) anal stenosis b) extrarectal stricture
<i>Hughes-Cardiff basic classification for PAFD</i>		
<i>A</i>	<i>P</i>	<i>D</i>
<i>Associated anal condition</i>	<i>Proximal intestinal disease</i>	<i>Activity of anal lesions</i>
0: None	0: Not present	0: Inactive
1: Hemorrhoids	1: Contiguous rectal disease	1: Active
2: Malignancy	2: Colon (rectum spared)	2: Inconclusive
3: Others	3: Small intestine	
	4: Study incomplete	

Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn’s disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:928-932.



1) Fistola superficiale, 2) intersfinterica, 3) transfinterica, 4) soprasfinterica, 5) extrasfinterica

**DIAGNOSI CLINICA E STRUMENTALE:**

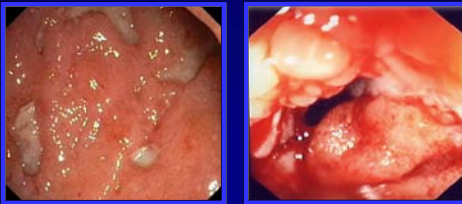
Lo studio locale della malattia fistolizzante anale nel MdC deve comprendere una endoscopia per valutare la presenza e l’estensione della malattia rettale e un accurato imaging pelvico per ricostruire l’anatomia del tramite fistoloso, la sua l’estensione, la presenza di ramificazioni o di raccolte ascessuali e la relazione della flogosi con l’apparato sfinteriale. A ciò segue l’esame clinico in anestesia per un eventuale drenaggio chirurgico delle raccolte ascessuali e/o il posizionamento di un setone.

Un recente studio prospettico in cieco ha comparato l’accuratezza di RMN, Ecografia transanale (EAUS) ed esplorazione chirurgica in anestesia (EUA) in una coorte di pazienti con sospetta fistola perianale di Crohn, dimostrando una buona concordanza tra le tre metodiche (EAUS 91%, RMN 87%, EUA 91%). Secondo gli stessi autori la combinazione di almeno due metodiche consentirebbe di aumentare l’accuratezza fino a quasi il 100%.

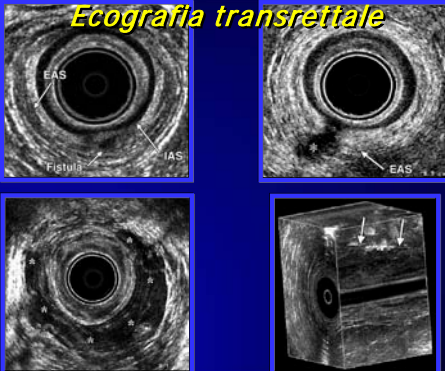
### Examination Under Anesthesia



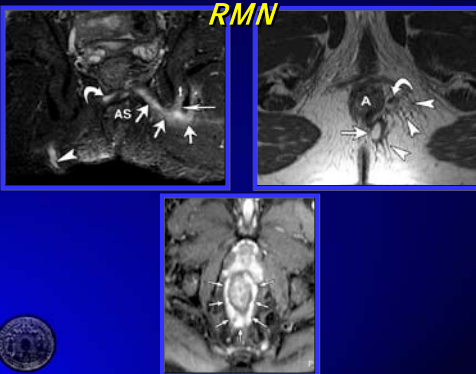
### Endoscopia



### Ecografia transrettale



### RMN



Tab. 5: Perianal Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

Categories affected by fistulas	Score
<b>Discharge</b>	
No discharge	0
Minimal mucous discharge	1
Moderate mucous or purulent discharge	2
Substantial discharge	3
Gross fecal soiling	4
<b>Pain/restriction of activities</b>	
No activity restriction	0
Mild discomfort, no restriction	1
Moderate discomfort, some limitation activities	2
Marked discomfort, marked limitation	3
Severe pain, severe limitation	4
<b>Restriction of sexual activity</b>	
No restriction in sexual activity	0
Slight restriction in sexual activity	1
Moderate limitation in sexual activity	2
Marked limitation in sexual activity	3
Unable to engage in sexual activity	4
<b>Type of perianal disease</b>	
No perianal disease/skin tags	0
Anal fissure or mucosal tear	1
<3 Perianal fistulae	2
≥3 Perianal fistulae	3
Anal sphincter ulceration or fistulae with significant undermining of skin	4
<b>Degree of induration</b>	
No induration	0
Minimal induration	1
Moderate induration	2
Substantial induration	3
Gross fluctuance/abscess	4

Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:27-32.

Tab. 6: Fistula Drainage Assessment (Present)

End point	Definition
Improvement	Closure of individual fistulas defined as no fistula drainage despite gentle finger compression. Improvement defined as a decrease from baseline in the number of open draining fistulas of ≥50% for at least 2 consecutive visits (i.e., at least 4 weeks).
Remission	Closure of individual fistulas defined as no fistula drainage despite gentle finger compression. Remission defined as closure of all fistulas that were draining at baseline for at least 2 consecutive visits (i.e., at least 4 weeks).

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, et al Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-140

Il carattere sistemico della malattia fa comunque sì che nel corretto assessment del paziente sia indispensabile anche "stadiare" la malattia (coloscopia con ileoscopia retrograda, ecografia con studio dell'intestino, enteroclistma del tenue con colonografia TC, etc) per individuare e trattare le ulteriori localizzazioni di malattia.

Gli stessi esami dovrebbero essere utilizzati per monitorare l'esito delle nostre terapie, in ausilio al PCDAI ed al Fistula Drainage Assessment (Tab. 6), in base al quale la guarigione "medica" della fistola è intesa come cessazione

della secrezione dal tramite dopo delicata pressione, ciò che non corrisponde esattamente al concetto, più chirurgico, di guarigione anatomica della fistola con scomparsa del tramite fistoloso dimostrabile con la RMN o l' EAUS.

**CENNI DI TERAPIA CHIRURGICA:**

**M. di Crohn**  
*Trattamento chirurgico delle fistole*

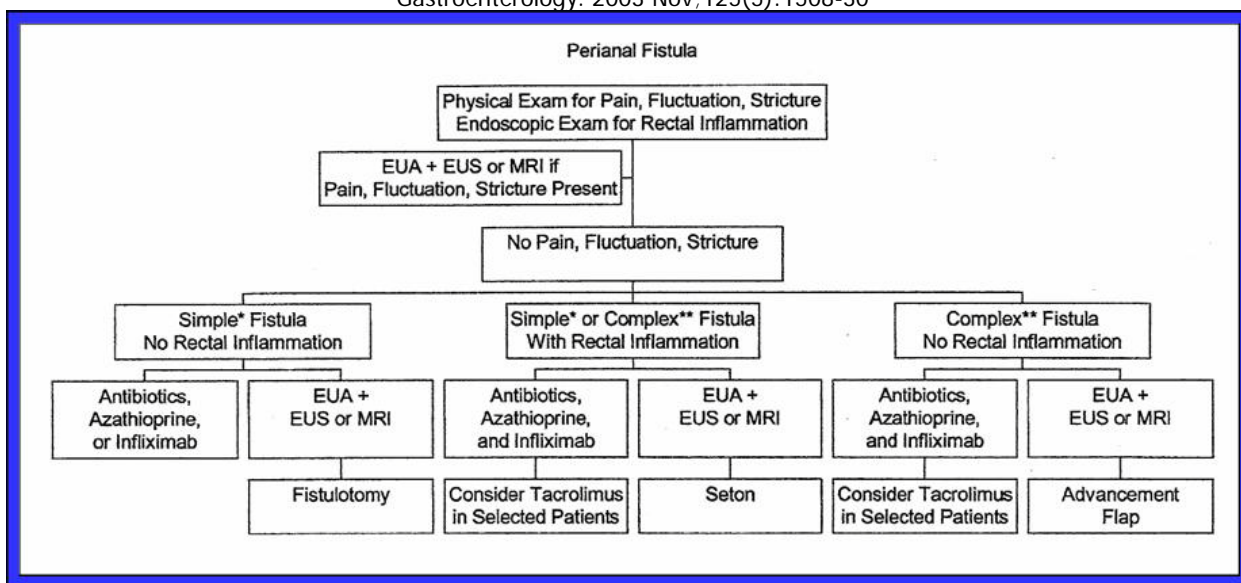
- ▶ **Fistulotomia** messa a piatto della fistola
- ▶ **Fistulectomia semplice** asportazione della fistola
- ▶ **Fistulectomia con drenaggio setone**
- ▶ **Avanzamento di lembo mucoso endo-rettale**
- ▶ **Confezionamento di flap ano-cutaneo**
- ▶ **Riparazione sfinteriale, dilatazione ano-rettale**
- ▶ **Ileostomia di scarico**
- ▶ **Proctectomia**

Tab. 7: Opzioni chirurgiche nelle fistole perianali su Crohn

Nella tabella a fianco sono indicate tutte le varie opzioni terapeutiche disponibili nella chirurgia della fistola perianale nel MdC (Tab. 7 e 8). La natura relativamente benigna della lesione, che però è associata per la sua natura transmurale a potenziali gravi complicanze chirurgiche (incontinenza, scarsa tendenza alla guarigione delle ferite), ha fatto sì che si sia tradizionalmente diffusa l'opinione che nella Malattia perineale di Crohn la chirurgia debba essere più conservativa possibile, perseguendo il massimo rispetto delle strutture sfinteriali.

Sebbene infatti si possa ottenere la guarigione di una fistola semplice bassa con una fistulotomia con messa a piatto, è anche vero che il rischio di incontinenza postoperatoria, può raggiungere il 50%, soprattutto se viene leso lo sfintere interno.

Tab. 8: Algoritmo terapeutico proposto dalla "AGA technical review on perianal Crohn's disease". Gastroenterology. 2003 Nov;125(5):1508-30



In aggiunta al trattamento locale delle lesioni perianali, deve essere perseguito ogni sforzo terapeutico (antibiotici, aminosalicilati, budesonide, corticosteroidi sistemici, immunosoppressori, biologici ed eventualmente resezione chirurgica) per controllare la malattia luminale prossimale.

Contemporaneamente deve essere controllata la diarrea postchirurgica (coleretica, steatorrea, malassorbitiva), per ridurre qualunque tipo di stress su un apparato sfinteriale patologico (per effetto della malattia), soprattutto se si intende procedere con un intervento chirurgico sul perineo.

La stessa proctite, che rappresenta un fattore aggravante e prognosticamente sfavorevole per il trattamento delle fistole, deve essere trattata dal punto di vista medico in modo aggressivo.

**TRATTAMENTO IN EMERGENZA DELLA SEPSI:**

Una frequente modalità di presentazione clinica della MdC all'esordio è la ascessualizzazione con conseguente necessità di immediata incisione e corretto drenaggio, evitando qualsiasi tipo di lesione sull'apparato sfinteriale.

Se l'orifizio interno all'origine della fistola può essere facilmente individuato, già in questa fase può essere inserito un drenaggio setone di silastic o di ethibond. In questa fase, sebbene non esistano a tale riguardo studi prospettici e randomizzati, possono essere somministrati Metronidazolo (750/1500 mg/die) o Ciprofloxacina (1000 mg/die) anche in associazione. L'efficacia a breve termine della terapia antibiotica associata al drenaggio può consentire la guarigione della fistola nel 35-50% dei casi, sebbene non esistono dati sull'efficacia a lungo termine. Nella

maggior parte dei casi il posizionamento di un filo setone di drenaggio consente di dominare la sepsi locale e di poter trattare la fistola derivante in elezione. Solo se la flogosi perineale è particolarmente estesa o si mantiene a dispetto delle procedure di drenaggio può essere necessario proporre al paziente uno stoma defunzionizzante.

Una stomia derivativa può contribuire notevolmente allo spegnimento della flogosi, consentendo o una riduzione del rischio chirurgico nel caso si sia programmata una successiva proctectomia o di ottenere un ambiente molto più favorevole nel caso si voglia proporre un trattamento locale perianale.

Una loop ileostomy oggi può essere facilmente effettuata anche in laparoscopia. Se la stomia debba essere effettuata a doppia canna di fucile o debba essere terminale non è ancora chiaro, non esistendo a tal proposito studi prospettici e randomizzati, ma sta di fatto che in ogni caso, per la altissima percentuale di successo che la stomia ottiene sul controllo della flogosi perianale, spesso essa viene preferita dai pazienti come terapia definitiva (sec. Yamamoto solo il 10 % dei pazienti ne chiederebbe l'abolizione).

#### *TRATTAMENTO ELETTIVO DELLA MALATTIA FISTOLOSA.*

Come elencato nella Tab. 7 le procedure utilizzabili sono molteplici.

Non sembra inutile ribadire il concetto che per un corretto management è necessario non solo conoscere il decorso ed il tipo di fistola da trattare, ma anche la presenza o meno di malattia a livello del retto (Tab. 9).

Il range delle procedure varia dalla semplice fistulotomie con messa a piatto nelle fistole basse, semplici in assenza di malattia anorettale, alla fistulectomia parziale con setone di drenaggio nelle fistole alte o complesse per minimizzare il danno sfinteriale.

In casi molto selezionati è anche stato possibile ottenere la chiusura primaria della fistola con flaps (mucosal advancement flap, sleeve advancement flap) o interposition grafts (dermal island flap), ma sempre a patto che la malattia rettale fosse quiescente o meglio assente. Talora, procedure complesse sono state eseguite dopo aver effettuato un stomia derivativa a monte ed aver ottenuto lo spegnimento della malattia con aggressive terapie mediche.

L'uso dell'Infliximab associato al posizionamento di un drenaggio setone ha consentito di ottenere la guarigione delle fistole nel 47-67 % dei pazienti. Lo studio **ACCENT 2** (A Crohn Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment Regimen 2) ha registrato una significativa riduzione del numero di ricoveri, dei giorni di degenza e degli interventi chirurgici nei pazienti trattati rispetto a quelli a cui era stato somministrato un placebo.

Come accennato, la critica principale a tali studi è che la guarigione "medica" della malattia non corrisponde alla guarigione "chirurgica", e a tutt'oggi non si è stabilita quale sia la massima durata possibile della terapia. Inoltre non tutti i pazienti possono essere sottoposti a terapia con Infliximab (concomitanti stenosi!). La perdita di efficacia nel tempo e la comparsa di anticorpi anti infliximab può essere superata dall'uso, nel breve periodo di Adalimumab.

Ma la possibilità di insorgenza di carcinomi anorettali nel MdC e la generale gravità degli effetti collaterali legati alla somministrazione di anti TNFa ha fatto sì che anche da gruppi italiani (Poggioli) ne sia stato proposto l'uso per via locale (guarigione di 10/15 pz dopo 3-12 infusioni di 15-21 mg di infliximab nei trami fistolosi in anestesia generale).

Analogamente a quanto avviene per le fistole croptogenetiche si è tentato inoltre di ottenere la guarigione delle fistole di Crohn con le colle di fibrina, ma i risultati sono stati scoraggianti, così come poco chiari sembrano le possibilità terapeutiche dell' anal plug contenente collagene porcino.

Più recentemente è comparso in letteratura l'uso di colla di fibrina contenente G-CSF e stem cells mesenchimali autologhe ottenute da tessuto adiposo, che avrebbero consentito la completa guarigione di fistole complesse di Crohn nel 75% dei pazienti. In attesa di studi prospettici e randomizzati e lunghi follow-up tali studi sono ancora da ritenersi aneddotici.

A dispetto di ogni tentativo terapeutico il 12-20 % dei pazienti affetti da fistole perianali di Crohn va incontro a proctectomia o proctocolectomia. Queste stesse procedure non sono esenti da complicanze settiche con scarsa tendenza alla guarigione del cavo perineale che spesso richiede interventi ricostruttivi come il TRAM flap o la trasposizione di muscolo gracile per ottenere la chiusura del piano perineale.

#### *CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE*

La malattia di Crohn perianale deve essere trattata con approccio multidisciplinare in Centri specializzati ove collaborino radiologi esperti con gastroenterologi aggressivi e chirurghi coloretali esperti e conservativi, per l'alta incidenza di complicanze postchirurgiche che mettono a rischio la continenza dei pazienti. Il fine del trattamento deve mirare al miglioramento della qualità di vita e non necessariamente alla guarigione, data la frequente possibilità di una sua lenta progressione e la tendenza alla comparsa di recidive e di complicanze tardive.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- *Ardizzone S., Bianchi Porro G. Perianal Crohn's disease: Overview.* Dig Liver Dis. 2007 Oct;39(10):957–958
- *Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: Classification and clinical evaluation.* Dig Liver Dis. 2007 Oct;39(10):959–962
- *Ingle SB, Loftus Jr EV The natural history of perianal Crohn's disease* Dig Liver Dis. 2007 Oct;39(10):963–9
- *Ardizzone S., Maconi G., Cassinotti A., Massari A., Bianchi Porro G. Imaging of perianal Crohn's disease.* Dig Liver Dis. 2007 Oct;39(10):970–978
- *Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas.* Gastroenterology 2001;121:1064–72.
- *Griggs L., Schwartz D.A. Medical options for treating perianal Crohn's disease* Dig Liver Dis. 2007 Oct;39(10):979–987
- *Singh B., George B.D., McC Mortensen N.J. Surgical therapy of perianal Crohn's disease* Dig Liver Dis. 2007 Oct;39(10):988–992
- *Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease.* Gastroenterology. 2003 Nov;125(5):1508–30
- *Kamm MA, Ng SC. Perianal fistulizing Crohn's disease: a call to action.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Jan;6
- *P. Rutgeerts Review article: treatment of perianal fistulizing crohn's disease* Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (suppl. 4): 106–110.
- *Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Rizzello F, Ugolini F, Gionchetti P, Campieri M. Local injection of infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease.* Dis Colon Rectum. 2005 apr;48(4):768–74.
- *O'Connor L, Champagne BJ, Ferguson MA, Orangio GR, Schertzer ME, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug in closure of crohn's anorectal fistulas.* Dis Colon Rectum. 2006 oct;49(10):1569–73
- *Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Herreros D. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease.* Expert Opin Biol Ther. 2008 Sep;8(9):1417–23.
- *Deeba S, Aziz O, Sains PS, Darzi A. Fistula-in-ano: advances in treatment.* Am J Surg. 2008 Jul;196(1):95–9
- **Kirsner's Inflammatory Bowel Diseases.** Edited by Sartor RB, Sandborn WJ, 6<sup>th</sup> Ed. 2004 Saunders Ed. Edimburgh
- **Inflammatory Bowel Diseases.** Edited by Satsangi J, Sutherland LR, 2003 Churchill Livingstone Ed.