

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**



**TESI DI LAUREA**

**Qualità di vita nei pazienti pediatrici affetti da rettocolite  
ulcerosa sottoposti a colectomia e ricostruzione con  
anastomosi ileo-Jpouch-anale**

**Relatore:** Prof. Girolamo Mattioli

**Correlatore:** Dott.ssa Michela Wong

**Candidato:** *Margherita Roso*

Anno accademico 2022/2023

# Sommario

<b><u>I. Introduzione</u></b>	
<b><u>1.1 Epidemiologia</u></b> .....	3
<b><u>1.2 Patogenesi e fattori di rischio</u></b> .....	4
<b><u>1.3 Sintomatologia</u></b> .....	6
<b><u>1.4 Criteri diagnostici e esami strumentali</u></b> .....	8
<b><u>1.5 Terapia medica</u></b> .....	12
<b><u>1.6 Terapia chirurgica</u></b> .....	14
<b><u>Indicazioni all'intervento</u></b> .....	14
<b><u>Trattamenti pre operatori</u></b> .....	17
<b><u>Opzioni chirurgiche</u></b> .....	17
<b><u>Complicanze post chirurgiche</u></b> .....	21
<b><u>1.7 Qualità di vita</u></b> .....	23
<b><u>II. Materiali &amp; metodi</u></b> .....	27
<b><u>2.1 Scopo dello studio</u></b> .....	27
<b><u>2.2 Tipologia di studio e dati raccolti</u></b> .....	27
<b><u>2.3 Limiti dello studio</u></b> .....	30
<b><u>2.4 Analisi Statistica</u></b> .....	30
<b><u>III. Risultati</u></b> .....	31
<b><u>IV. Discussione</u></b> .....	41
<b><u>V. Conclusione</u></b> .....	47
<b><u>Bibliografia</u></b> .....	48

# I. Introduzione

## 1.1 *Epidemiologia*

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono patologie accumulate da decorso cronico, andamento ricorrente, in cui si alternano periodi di remissione a periodi di severità di grado variabile, e una sintomatologia intestinale con talvolta manifestazioni extra-intestinali. I principali rappresentanti di queste affezioni sono la malattia di Crohn (MC), la rettocolite ulcerosa (RCU) e le coliti indeterminate. In Italia vi è una maggiore incidenza in età pediatrica di RCU rispetto alle altre MICI, questo è in contrasto con i dati riportati nella letteratura anglo-sassone, ma concorda con gli studi sulla popolazione adulta italiana. (1)

La RCU è dunque una malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) caratterizzata da lesioni dell'intestino crasso, che interessano il retto e che possono estendersi prossimalmente, in modo continuo e uniforme, fino a interessare tutto il colon.

L'estensione delle lesioni consente di distinguerla in

- Proctite (limitata al retto)
- Proctosigmoidite (retto e sigma)
- Colite sinistra (estesa fino alla fessura splenica)
- Pancolite (estesa all'intero colon)

È caratterizzata da flogosi e ulcere, che si limitano tipicamente a coinvolgere la mucosa e lo strato più superficiale della sottomucosa. (2)

Può insorgere a tutte le età, ha un picco di incidenza tra 20-40 anni, senza differenza tra i due generi, ma in circa il 25% dei casi la patologia si manifesta in età pediatrica o nella adolescenza. (2) (3)

La prevalenza della RCU in età pediatrica varia da regione a regione. Alcuni studi hanno dimostrato che vi sia un importante gradiente Est-Ovest e Sud-Nord, per cui in occidente e nei paesi del nord c'è una maggiore prevalenza di malattia. L'impatto ambientale è stato dimostrato da uno studio sugli immigrati sud-asiatici in UK, dove si è visto che gli immigrati di prima generazione avevano una maggiore incidenza di malattia rispetto a quella presente nella loro nazione di origine. (4) (5)

Il gradiente Sud-Nord potrebbe invece essere spiegato dal deficit di Vitamina D, ma non si è ancora compreso se questo fattore, più che essere una causa, sia una conseguenza della patologia stessa. (4)

L'incidenza nell'infanzia è aumentata negli ultimi anni per ragioni sconosciute, e affligge circa 2 bambini ogni 100.000. Questo incremento non coinvolge solo la RCU ma anche le altre MICI.

È stata proposta la teoria dell'igiene per spiegare l'aumento di incidenza. Secondo questa ipotesi, crescere in un ambiente con una limitata esposizione ai microbi, maggiore pulizia e sanità, vaccini, antibiotici e acqua potabile pulita, determina una alterata e diseducata risposta del sistema immunitario. (2) (3) (4) (6)

## ***1.2 Patogenesi e fattori di rischio***

La RCU è una patologia a eziologia sconosciuta, ma si ritiene che abbia una patogenesi multifattoriale.

I fattori possibilmente coinvolti nell'insorgenza e nel mantenimento della RCU sono; la predisposizione genetica, una anomala risposta immune nei confronti degli antigeni espressi nel lume intestinale e un'alterazione della flora batterica intestinale. A questi si uniscono anche fattori ambientali, come la dieta e la residenza in aree industriali. (1) (2) (3) (7)

Per quanto riguarda la predisposizione genetica, si è visto che circa 8-14% dei pazienti ha una storia familiare positiva per malattia infiammatoria intestinale e i parenti di primo grado hanno un rischio quattro volte maggiore di sviluppare la malattia. Nella RCU si ha una alta concordanza tra il tipo di MICI espresso dal paziente e quello dei familiari, inoltre la RCU ha più spesso una familiarità positiva rispetto al resto delle MICI. (1) (7)

Sono stati identificati circa 200 loci che determinano un rischio per l'insorgenza delle malattie infiammatorie croniche e per quanto riguarda la RCU hanno particolare rilievo lo human leukocyte antigene e i geni associati alla funzione di barriera come HNF4A e CDH1. (7)

Si pensa infatti che uno dei motori primari della patologia sia una alterazione della funzione di barriera della mucosa intestinale, per via di una aumentata permeabilità e per la deplezione delle cellule mucipare. Questo è stato dimostrato dal fatto che nei pazienti affetti da RCU vi sia un deficit del fattore trifoglio (prodotto in seguito a lesione della mucosa e che contribuisce all'integrità di barriera), alterazioni del XBPI associato alle cellule parietali (componente del reticolo endoplasmatico coinvolto nello stress), e una ridotta espressione del gamma peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- $\gamma$ ). Quest'ultima alterazione è importante per il trattamento farmacologico, per cui si utilizzano i 5-ASA che sono appunto degli analoghi agonisti del PPAR- $\gamma$ . (1) (7) (8)

La alterata risposta immunitaria è colei che induce il danno tissutale ed è principalmente determinata dall'azione delle cellule T-helper 2 e dalla produzione di citochine infiammatori quali IL-4, IL-5 e IL-13. Quest'ultima è il principale mediatore della citotossicità e della disfunzione di barriera.

Inoltre, è stato osservato un aumento delle immunoglobuline, in particolare delle IgG1, e la presenza di autoanticorpi diretti contro la tropomiosina associata ai colonociti. Tuttavia, le evidenze che la RCU sia una malattia autoanticorpo mediata sono ancora scarse. (1) (7)

Pare che la disbiosi intestinale giochi un ruolo importante nella patogenesi della malattia. Sono stati riportati una diminuzione della biodiversità del microbiota intestinale con una minore presenza di Firmicutes e un aumento dei Gammaprotobatteri, delle Enterobacteriaceae e dei Deltaproteobatteri riducenti solfiti. Non è però chiaro se la disbiosi sia una causa o un effetto dell'infiammazione mucosale. (1) (7)

L'aumento dell'incidenza della colite ulcerativa in tutto il mondo suggerisce l'importanza dei fattori ambientali nella sua insorgenza. Tra i fattori predisponenti vi è sicuramente il vivere in aree urbane con esposizione all'inquinamento ambientale, avere avuto una precedente gastroenterite e l'assunzione di alcuni medicinali. I farmaci

associati a una maggiore incidenza della RCU sono i contraccettivi orali e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), mentre gli antibiotici no.

Smettere di fumare è uno dei maggiori fattori di rischio per la RCU, mentre sorprendentemente i fumatori sono meno propensi a sviluppare la malattia rispetto ai non fumatori o ex-fumatori.

L'appendicectomia conferisce protezione nei confronti dello sviluppo della malattia, specialmente se effettuata in giovane età, e anche l'allattamento al seno ha dimostrato di essere un fattore protettivo.

Lo stress pare non abbia una influenza rilevante sulla insorgenza di malattia. (1) (7) (9)

### **1.3 Sintomatologia**

Nella maggior parte dei casi, la RCU ha un andamento cronico ricorrente. Si presenta con manifestazioni intestinali ed extra intestinali, la cui severità e decorso sono variabili e si alternano a periodi di remissioni. Nella popolazione pediatrica l'età media di insorgenza dei sintomi è di circa 7,6 anni. (2) (4) (6)

La RCU in età pediatrica tende a presentarsi in maniera più estensiva rispetto agli adulti, infatti alcuni studi hanno riportato che circa il 41% ha una pancolite alla diagnosi e che questo numero tende ad aumentare nel corso dei follow up. Inoltre, i quadri clinici sono più severi, fino al 15% può presentarsi con malattia severa all'esordio, e più di un terzo dei casi richiede l'ospedalizzazione. (5) (6) (7) (10)

La sintomatologia varia da lieve a grave in maniera intermittente a seconda del decorso della malattia, ed è strettamente legata alla estensione dell'infiammazione. (2) (6)

Il sintomo più tipico è la diarrea, dovuta all'infiammazione della mucosa che determina un rapido transito del contenuto intestinale. Nelle feci talvolta vi sono tracce ematiche, che in alcuni casi possono essere rilevabili solo con la ricerca del sangue occulto delle feci, mentre nei casi con maggiore infiammazione, specialmente nei pazienti con pancolite, si avrà una vera e propria diarrea sanguinolenta. A livello anale, i pazienti con RCU potrebbero avere ragadi o skin tag dovuti alla irritazione della

diarrea, ma la presenza di fistole anali o perianali dovrebbe far sorgere il sospetto di malattia di Crohn. (7) (11)

Il dolore addominale può essere descritto come un dolore di tipo colico oppure diffuso in tutti i quadranti. In genere si associa ad urgenza all'evacuazione. (2) (6)

I pazienti con proctite, in cui l'infiammazione è limitata al retto, hanno prevalentemente urgenza e tenesmo. Fino al 10% dei pazienti con proctite o colite sinistre possono soffrire di una costipazione paradossa.

La restante sintomatologia locale comprende sanguinamento rettale, perdite di muco, incontinenza, aumento dei movimenti intestinali con defecazioni notturne. In circa un terzo dei pazienti pediatrici vi saranno segni di infiammazione sistemica come febbre, astenia, anemia (dovuta alla continua perdita ematica e alla presenza di citochine infiammatorie), ipoalbumemia, calo ponderale e ritardo della crescita. Questi ultimi sono dovuti a una riduzione dell'appetito, alla difficoltà di assorbimento dei nutrienti, all'aumento del catabolismo e alla produzione di citochine che inibiscono la crescita. (5) (7) (11) (12) (13)

Le manifestazioni extra-intestinali sono presenti in circa 25-35% dei pazienti con RCU, e fino a un quarto di essi ha manifestazioni extra-intestinali prima della diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale. Queste manifestazioni possono essere:

- Epatobiliari: colangite sclerosante, colelitiasi, epatite autoimmune, steatoepatite, aumento degli enzimi epatici
- Muscoloscheletriche: osteopenia, osteoporosi, osteoartrosi ipertrofica, entesopatia, spondilite anchilosante, sacroileite, osteonecrosi (necrosi avascolare/asettica della testa del femore osteocondrite dissecante) e l'artrite (periferica/assiale). Quest'ultima è sicuramente la manifestazione più comune, essendo presente nel 7-25% dei casi.
- Cutanee; pioderma gangrenoso, Eritema nodoso, acne, alopecia, Sindrome di Sweet (dermatosi acuta febbrile neutrofila)
- Oftalmologiche: episclerite, uveite, cataratta, aumento della pressione intraoculare.
- Ematologiche: alterazioni coagulazione, anemia da carenza marziale, neutropenia, trombocitosi, porpora trombocitopenica autoimmune, trombosi

venosa profonda, tromboembolia polmonare. Il rischio di tromboembolismo venoso nei pazienti con MICI è tre o quattro volte maggiore rispetto alla popolazione normale, ed è ancora maggiore nei pazienti che sono stati trattati con corticosteroidi.

- Pancreas: pancreatite
- Cardiorespiratorie: pericardite e polmonite
- Altre: amiloidosi, ritardo della crescita e dello sviluppo puberale

(7) (11) (12) (14)

#### ***1.4 Criteri diagnostici e esami strumentali***

La diagnosi viene effettuata sulla base di sintomi, riscontri endoscopici e istologici, dopo aver escluso cause infettive di colite e aver fatto diagnosi differenziale con la malattia di Crohn tramite immagini dell'intestino tenue. Altre diagnosi differenziale che dovrebbero essere prese in considerazione sono le diverticoliti, gli insulti vascolari, le neoplasie e le cause iatrogene.

(2) (6) (13) (15) (16)

L'iter diagnostico della RCU comincia con una dettagliata anamnesi in cui si raccoglierà la storia clinica del bambino, compresi i sintomi presenti; l'anamnesi farmacologica, in particolare sull'uso di antibiotici e di corticosteroidi sistemici; l'anamnesi familiare, per valutare se c'è una familiarità positiva e l'eventuale presenza di altri fattori di rischio.

Dopo di che verrà effettuato uno esame obiettivo completo per valutare le condizioni generali di salute, l'infiammazione addominale e altri eventuali segni fisici di malattia. Inoltre, i pazienti pediatrici dovrebbero essere sottoposti a misurazione del BMI e valutati secondo le curve di crescita in percentile. (13) (15) (17)

Gli esami di laboratorio non sempre mostrano delle alterazioni, ma i reperti più comuni sono anemia, deficit di ferro, leucocitosi e trombocitosi. Ipoalbuminemia e deficit vitaminici suggeriscono una malnutrizione e si trovano in caso di malattia severa; possono essere considerati come fattori predittori di colectomia. L'esame delle feci

dovrebbe essere eseguito per escludere cause infettive di colite, per valutare la presenza di sangue occulto e per indagare la presenza di Clostridium Difficile, un importante fattore precipitante di riacutizzazione, associato a un maggiore rischio di chirurgia e mortalità. (7) (15)

I biomarker infiammatori sono aspecifici e sono più importanti come misuratori della risposta terapeutica e dell'andamento della malattia che come criteri diagnostici.

Proteina C reattiva (PCR) è il marker dell'infiammazione più sensibile, ha un valore predittivo negativo a valori inferiori a 5 mg/dl. Viene valutata anche la velocità di eritrosedimentazione (VES). Questi test possono aiutare a escludere altre condizioni e supportare la diagnosi di RCU.

La calprotectina fecale (CF) è un marker diretto di infiammazione della mucosa intestinale. Deriva dalla degranolazione delle cellule neutrofile, proprio per questo motivo può risultare elevato anche in corso di altre patologie come neoplasie intestinali, diverticolite e cirrosi, oppure a causa dell'assunzione di farmaci come FANS e PPI. Valori di CF inferiori a 50-100 mg/g indicano malattia quiescente, mentre se sono superiori a 250 mg/g probabilmente si è nella fase attiva della malattia.

La presenza di anticorpi anti-citoplasma perinucleare dei neutrofili (p-ANCA) sono positivi nel 41-73% dei pazienti, ma non sono specifici e hanno una bassa sensibilità. (7) (13) (17)

Il gold standard della diagnosi di RCU è l'endoscopia, che consente di valutare direttamente la mucosa intestinale. Verrà eseguita una colonscopia, possibilmente con anche la visualizzazione dell'ileo terminale. Sarà visibile dunque l'infiammazione che, uniformemente e in maniera continua, si estende prossimalmente dal retto verso il colon. Talvolta il retto può apparire privo di malattia o con chiazze di mucosa sana; questo non deve essere interpretato necessariamente come una manifestazione della malattia di Crohn ma può essere dovuto alla terapia topica o sistemica.

Fino al 75% dei pazienti con malattia distale può avere una area isolata di infiammazione intorno all'orifizio appendicolare chiamato "cecal patch". Nel 20% dei casi in cui vi sia il coinvolgimento di tutto il colon (pancolite) è possibile osservare la "blackwash ileitis", ovvero il coinvolgimento dell'ileo terminale dovuto al refluire

del contenuto intestinale in senso contrario al normale transito, attraverso la valvola ileo-cecale. (7) (13) (17)

La gravità della infiammazione viene valutata tramite la perdita della trama vascolare, l'eritema, l'edema, la granularità e la friabilità della mucosa, e dal sanguinamento di quest'ultima, se è spontaneo o elicitato, e dalla presenza o meno di ulcere. (13) (17)

L'endoscopia consente inoltre di fare diagnosi differenziale con la malattia di Crohn che al contrario della RCU è caratterizzato da lesioni discontinue (skip lesions) alternate da aree di mucosa sane, ed inoltre non si limita al retto e al colon ma può estendersi in tutto il tratto digerente dalla bocca all'ano. Un'altra caratteristica che ci concede di fare diagnosi differenziale sono le ulcere che nella RCU sono sempre in contesto infiammatorio mentre nel MC possono trovarsi circondate da mucosa che appare disinfiammata. (7)

Durante l'esame endoscopico è possibile effettuare delle biopsie, per l'analisi microscopica del tessuto, che ci consentono di confermare il sospetto diagnostico della RCU. Dovrebbero essere effettuate almeno due biopsie in sei differenti aree (ileo terminale, colon ascendente, trasverso, discendente, sigma e retto) includendo anche le aree apparentemente normali, dal momento che la infiammazione potrebbe essere visibile solo microscopicamente. I segni caratteristici saranno: la deplezione delle cellule mucipare, la distorsione dell'architettura e l'assottigliamento delle cripte, la presenza di microascessi, l'ispessimento della tonaca muscolare, l'aumento della cellularità della lamina propria, plasmocitosi dello strato basale e presenza di aggregati linfoidi. (6) (7) (13) (17)

Per escludere che l'infiammazione sia presente anche nelle restanti parti del tubo digerente, e quindi fare diagnosi differenziale con le altre malattie infiammatorie croniche intestinali, si può effettuare una entero-Risonanza Magnetica o un'entero-Tomografia Computerizzata, entrambi i metodi prevedono che il paziente ingerisca un cospicuo quantitativo di mezzo di contrasto inerte, che consente di visualizzare la mucosa infiammatoria, stenosi e ulcere. La entero-RM è al momento la tecnica preferita nei soggetti pediatrici perché non prevede l'impiego di radiazioni ionizzanti, così come l'ecografia o ultrasonografia. In questo ultimo caso la valutazione del

piccolo intestino è resa possibile dal mezzo di contrasto somministrato per via endovenosa e l'uso della modalità di power Doppler. (17)

La severità di malattia a livello endoscopico viene classificata in base al Mayo score, che considera come criteri lo stato della mucosa e il grado di infiammazione; si parte da uno stadio 0 dove la mucosa è normale e priva di segni macroscopici di infiammazione, fino ad arrivare allo stadio 3 dove si ha sanguinamento spontaneo e ulcerazioni. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of severity è un altro score endoscopico, mentre il Robarts Histopathology index e il Nancy index sono degli score istologici.

Al momento vi è una spinta nel ridefinire la severità della patologia tramite criteri che includono i sintomi del paziente, la sua qualità di vita, la disabilità, l'infiammazione quantificabile tramite indicatori oggettivi dell'attività e dell'estensione della malattia, e il decorso della patologia, includendo i danni strutturali, il numero delle riacutizzazioni e le manifestazioni extra intestinali. (7) (17)

Per oggettivare il più possibile l'infiammazione della RCU, per valutare il suo decorso e la risposta alle terapie, senza dover sottoporre i bambini a continue endoscopie, è stato introdotto il PUCAI, ovvero il Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index. Questo è composto da 6 item:

- Dolore addominale (0 nessun dolore – 10 dolore che non può essere ignorato)
- Sanguinamento rettale (0 nessun sanguinamento – 30 più del 50% dell'evacuazione contiene sangue)
- Consistenza delle feci (0 formate – 10 liquide)
- Numero delle evacuazioni nelle 24h (0 se il numero è tra 0 e 2 – 15 per un numero di evacuazioni > 8)
- Evacuazioni notturne (0 no – 10 sì)
- Limitazione delle attività giornaliere (0 nessuna limitazione – 10 severe limitazioni delle attività quotidiane)

Il punteggio può andare da 0 a 85. Se il punteggio è inferiore a 10 si ritiene che la patologia sia in remissione, mentre si parla di malattia severa quando il punteggio è superiore a 65.

La risposta terapeutica invece è data da una variazione di 20 punti. (18) (19)

## **1.5 Terapia medica**

Il trattamento medico della RCU in età pediatrica mira a ridurre l'infiammazione intestinale, controllare i sintomi, migliorare la qualità di vita del bambino, prevenire le disabilità e la colectomia e diminuire il rischio di cancro al colon-retto, con i minimi effetti avversi possibili. Gli obiettivi della remissione includono la risoluzione dei sintomi clinici, la cessazione dei sanguinamenti rettali, il miglioramento dell'alvo, e la guarigione endoscopica, che viene definita da un Mayo score pari a zero o a uno. La guarigione endoscopica è correlata a una remissione clinica a lungo termine, a un minor rischio di colectomia, e a un limitato uso di corticosteroidi.

La scelta della terapia è determinata dalla severità e dalla estensione della malattia. (2) (7)

La terapia medica, dunque, si basa sull'utilizzo degli aminosalicilati (5-ASA), ovvero dei farmaci antiinfiammatori, come la mesalazina, che agiscono legandosi ai PPAR- $\gamma$  e in maniera ancora non chiara inibiscono la produzione di citochine e di mediatori infiammatori. Possono essere somministrati per via orale, rettale o in entrambi i modi, a seconda della localizzazione dell'infiammazione. La sulfasalazina, che quando è assunta viene metabolizzata a 5-ASA, ha una efficacia simile ai 5-ASA ma tende ad essere meno bene tollerata. I pazienti tipicamente rispondono alla terapia in circa 14 giorni, ma per avere una remissione dei sintomi ci vogliono fino a 8 settimane. In genere questi da soli sono in grado di mantenere la remissione nei casi di malattia lieve o moderata; se non sono sufficienti si possono associare i corticosteroidi. (2) (7) (8) (20)

Corticosteroidi vengono usati principalmente nei casi più gravi o nei periodi di riacutizzazione, per la loro efficacia nel ridurre l'infiammazione. Per limitare gli effetti collaterali si preferisce usarli a livello topico, tramite supposte o schiume, oppure per via orale, in cui si usa il budesonide multimatrix e il beclometasone dipropionato a rilascio prolungato, che avendo un elevato metabolismo di primo passaggio epatico, hanno una minima attività sistemica. Una volta raggiunta la remissione con i corticosteroidi, il mantenimento viene effettuato con i 5-ASA, per via della mancanza di efficacia a lungo termine dei corticosteroidi e per i loro effetti indesiderati. (7)

Tuttavia, pazienti con scarsi fattori prognostici positivi (giovane età di insorgenza, colite estesa, profonde ulcerazioni), che richiedono due o più cicli di steroidi in un anno o che non sono in grado di descalare gli steroidi, devo passare a una terapia più aggressiva con farmaci come le tiopurine e i farmaci biologici (anti-TNF $\alpha$  o gli anti-integrine). (7)

Le tiopurine (azatioprina o il 6-mercaptopurina) possono essere usate nelle forme moderate o severe di colite, nei pazienti con steroide-dipendenza per mantenere la remissione. Sono degli immunomodulatori che hanno come funzione quella di limitare la risposta del sistema immunitario e quindi diminuire l'infiammazione. Può essere usato anche il metotrexato ma i risultati clinici sono ambigui, il suo ruolo nel trattamento della RCU deve essere ancora investigato. (7)

Infine, quando si giunge a una forma di RCU grave e refrattaria ai trattamenti convenzionali, alcuni pazienti possono beneficiare dei farmaci biologici, che agiscono specificatamente sul sistema immunitario. (2) (15)

I farmaci anti-TNF $\alpha$  come l'infliximab, adalimumab e il golimumab, sono efficaci nell'indurre e il mantenere la remissione nelle coliti moderate e severe. Il farmaco biologico più utilizzato è sicuramente l'infliximab. L'azatioprina da sola è meno efficace rispetto alla combinazione con l'infliximab nell'ottenere sia la remissione sintomatologica che la guarigione endoscopica.

Sono stati sviluppati altri farmaci biologici come il vedolizumab che blocca l'integrina  $\alpha 4\beta 7$  espressa dai globuli bianchi a livello intestinale, che è stato approvato per la colite moderata-severa e refrattaria alla terapia standard. Sulle basi dell'efficacia e della sicurezza il vedolizumab può essere considerato come un farmaco biologico di prima linea nel trattamento della RCU. (7)

La colite acuta severa è associata con a una significativa morbilità e a una mortalità di circa 1%. Il trattamento iniziale consiste nella somministrazione endovenosa di corticosteroide, a cui in genere il 65% dei pazienti risponde. Questa si è dimostrata essere il principale fattore riducente la mortalità della colite severa. (21) Se in 3-5

giorni non si ha risposta, si passa ai farmaci di seconda linea ovvero si dà ciclosporina o infliximab.

In caso di fallimento si rende però necessario l'intervento chirurgico. (7) (21)

In parallelo alla terapia per il controllo della patologia è importante fornire una terapia nutrizionale con supplementazioni che vadano a coprire le carenze vitaminiche e di ferro causate dalla patologia ma anche dalla terapia stessa. (15)

È fondamentale che il trattamento sia personalizzato in base alla gravità dei sintomi, all'estensione dell'infiammazione, alle specifiche esigenze del bambino e che si adatti nel tempo alle variazioni dello stato di malattia valutate con i follow-up. (2) (6)

## ***1.6 Terapia chirurgica***

Il rischio di colectomia è elevato nei pazienti pediatrici, essendo a 1, 3 e 5 anni dall'insorgenza, del 8%, 15% e 20% rispettivamente. Vengono considerati fattori predittori per la colectomia la giovane età alla diagnosi, l'estensione della malattia alla diagnosi, PUCAI > 65 alla diagnosi o per 3 mesi consecutivi, la presenza di manifestazioni extraintestinali, una storia familiare positiva, la dipendenza da steroidi e i marker dell'infiammazione elevati. (7) (10) (22)

Circa il 10% dei pz pediatrici andrà in contro a colectomia, e il rischio è maggiore in caso di dipendenza da steroidi e pancolite. (10) (21)

L'obiettivo dell'intervento chirurgico sarà quello di alleviare i sintomi della RCU, di eliminare il rischio di sviluppare infiammazione e ulcere, ed il rischio di cancro al colon.

### *Indicazioni all'intervento*

#### *Emergenza*

L'intervento chirurgico nel bambino con RCU ha indicazione in emergenza/urgenza in caso di colite acuta severa o fulminante, emorragia colon-rettale massiva, ostruzione intestinale, megacolon tossico e perforazione. (6) (7) (10) (23) (24) (25)

La colite acuta severa vien definita con Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) > 65, i bambini in questo caso manifestano sintomi come severo dolore addominale, diarrea e sanguinamento rettale. Il rischio di un paziente pediatrico di andare incontro a un episodio acuto e severo di malattia è circa il 15% nel corso della vita. Nel caso in cui non si riesca a trattare con la terapia medica di prima e di seconda linea e nel caso vi sia evidenza di perforazione intestinale o di megacolon tossico, si ha indicazione per una colectomia subtotale con ileostomia di emergenza. (21)

Il megacolon tossico è una rara complicanza della colite acuta severa che occorre in circa 1-2% dei pazienti pediatrici. (21) È definito come una massiva dilatazione colica, in particolare del colon trasverso, visibile con la radiografia standard, che determina un rischio elevato di SIRS (sindrome da risposta infiammatoria sistemica) o sepsi, causate dalla rottura dell'integrità e della mucosa colica, con conseguente aumento della permeabilità che favorisce la traslocazione batterica allo strato sottomucoso. I segni di accompagnamento sono febbre, tachicardia, disidratazione, alterazione degli elettroliti, leucocitosi e anemia. (26) Si verifica con più frequenza nei pazienti con pancolite severa, richiede un intervento medico e chirurgico in regime di urgenza a causa dell'alto rischio di perforazione colica, sepsi e sanguinamento massivo. La diagnosi effettuata tramite la misurazione del diametro del colon trasverso tramite un RX dell'addome, che deve essere >56 mm nei bambini >11 anni, mentre è sufficiente che sia > 40 mm nei pazienti più piccoli. (26) Le linee guida ECCO/ESPHAGAN (European Crohn's and Colitis Organisation) suggeriscono un trattamento conservativo nei pazienti in condizioni cliniche stabile, e se non vi sono miglioramenti entro 24-72h si deve procedere con una colectomia in urgenza. (21) In caso di perforazione aumenta la mortalità ma rimane comunque più bassa rispetto a quella osservata negli adulti. (26)

L'intervento raccomandato in urgenza è una colectomia con il retto lasciato in situ, e una ileostomia. (27)

Il megacolon tossico e la perforazione sono controindicazioni alla laparoscopia. (28)

### *Elezione*

Si ha indicazione in elezione; nelle forme non responsive alla terapia medica, in cui i sintomi non riescono più ad essere controllati; nelle forme steroidi dipendenti o che

hanno effetti collaterali importanti dovuti all'utilizzo cronico di steroidi; nel caso in cui vi sia un ritardo della crescita causato dalla malattia e in presenza di displasia. Indicazioni assolute alla chirurgia sono l'emorragia incontrollata, perforazione e displasia/ cancro colon rettale non resecabile endoscopicamente. (6) (7) (10) (23) (24) (25) (29)

I pazienti affetti da RCU hanno un maggior rischio per lo sviluppo del carcinoma colon rettale, e su una mucosa malata il pattern carcinogeno risulta meno evidente rispetto ai casi sporadici. La giovane età di insorgenza determina un maggior rischio di sviluppare nel corso della vita un carcinoma colon rettale, rispetto a chi ha la diagnosi in età adulta. La probabilità di sviluppare cancro colonrettale è di 5,5% a 10 anni dall'insorgenza della RCU, e del 10,8% a 20 anni. (30)

In questo caso l'intervento deve comprendere una totale escissione del mesoretto. (27)

I corticosteroidi vengono usati nella terapia medica delle MICI in quanto sono dei potenti inibitori dell'attivazione dei linfociti T e delle citochine pro-infiammatorie, il problema che ogni tessuto del corpo è suscettibile all'azione di questi farmaci e questo determina che ci siano delle importanti complicazioni al trattamento. Queste sono il ritardo della crescita, l'aumento di peso, il Cushing iatrogeno, l'irsutismo, il ritardo della pubertà, l'intolleranza al glucosio, la cataratta precoce, la demineralizzazione ossea e l'aumento rischio di fratture, la necrosi avascolare della testa del femore e la miopatia.

In caso di colite dipendente da steroidi si preferisce un approccio in più tempi perché l'uso prolungato di steroidi determina un maggior rischio di deiscenza anastomotica, per via della compromissione dei processi di guarigione. (27) (29)

Il ritardo della crescita di per se costituisce una indicazione all'intervento, indipendentemente dal fatto che sia dovuta all'uso prolungato di corticosteroidi. Le cause che concorrono sono molteplici tra cui: l'infiammazione intestinale con la produzione di citochine che inibiscono i fattori di crescita e il malassorbimento. Circa il 3-10% dei bambini affetti da RCU presenta una diminuzione della velocità di crescita alla diagnosi. (29) (31)

### *Trattamenti preoperatori*

In caso di malattia severa a livello rettale, con un incremento della vascolarità e della friabilità, si ha un maggior rischio di complicanze chirurgiche, che possono essere minimizzate con un trattamento medico intensivo di 4-6 settimane con supposte di idrocortisone. (25)

Tuttavia, l'uso di steroidi nel periodo precedente l'intervento nei pazienti pediatrici affetti da RCU determina un aumento di complicanze, tra cui infezioni, deiscenza anastomotica e complicanze trombotiche (TVP e TEP). I pazienti soggetti a terapia steroidea presentano con maggiore frequenza sanguinamento post-operatorio con necessità di trasfusioni. (32)

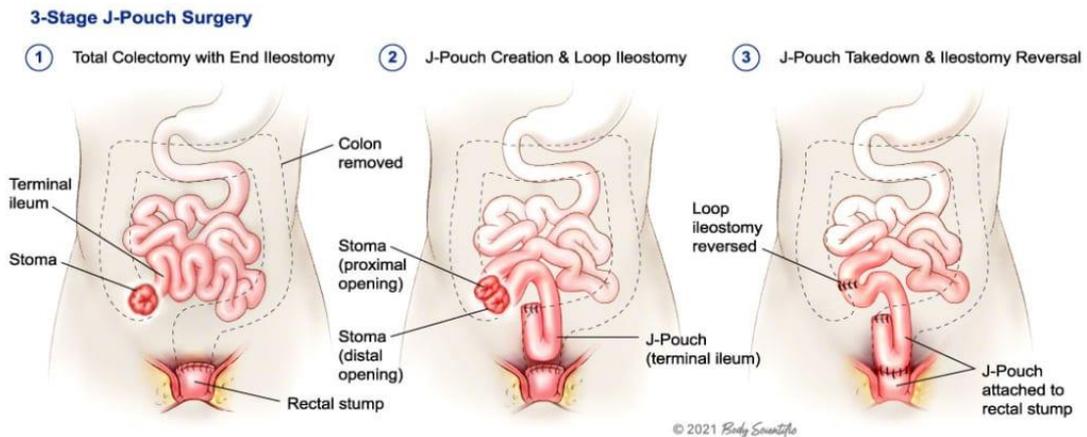
Uno stato di malnutrizione o di aumento del catabolismo comporta un maggior rischio di complicanze post-chirurgiche, in particolare quelle infettive. Un adeguato stato nutrizionale preoperatorio dovrebbe essere raggiunto al fine di diminuire le morbilità conseguenti all'intervento. (33)

L'approccio a tre tempi dovrebbe essere performato nei pazienti con colite acuta refrattaria agli steroidi o che soffrono di malnutrizione e in quelli in cui la malattia di Crohn non è ancora stato escluso. (30)

### *Opzioni chirurgiche*

La scelta dell'intervento chirurgico si basa sulle condizioni del paziente e sulla severità della malattia.

Il trattamento chirurgico più comune consiste in proctocolectomia e anastomosi Ileo-J pouch-anoale (IPAA) secondo Knight-Griffen. L'atto chirurgico può essere eseguito in tre step: 1) colectomia e confezionamento di ileostomia; 2) ileo-J-pouch-retto/ano-anastomosi con ileostomia di protezione; 3) ricanalizzazione e chiusura della ileostomia. Inoltre vi è anche la possibilità di eseguirlo in due step, in cui al secondo intervento si ottiene la canalizzazione e non viene confezionata l'ileostomia di protezione, o addirittura può essere effettuato in un solo tempo. (34) (35) (36)



Riferimento immagine: (37)

In caso di chirurgia in emergenza o urgenza, è tipicamente effettuata in tre tempi o in due tempi modificato, cominciando con una colectomia subtotale e la creazione di una ileostomia temporanea per diminuire il rischio di complicanze immediate post-operatorie come la deiscenza anastomotica o la sepsi pelvica. (7)

Secondo le linee guida ECCO dovrebbe essere consigliata anche nel caso in cui il paziente abbia ricevuto 20 mg o più di prednisone per 6 settimane, perché è un fattore di rischio per deiscenza anastomotica. (28)

La scelta tra il percorso chirurgico in tre tempi e quello in due tempi modificato sta nel fatto che nel secondo caso il paziente ha avuto un netto miglioramento delle sue condizioni cliniche, a seguito del primo intervento di proctocolectomia con ileostomia, per cui poi si possa procedere direttamente con la ricanalizzazione e la formazione dell'anastomosi ileo-pouch- anale.

Il percorso chirurgico a due tempi con proctocolectomia, anastomosi ileo-pouch anale con ileostomia di protezione nel primo intervento e in un secondo momento chiusura dell'ileostomia è indicato nei pazienti stabili, quindi principalmente in elezione, ma che hanno fattori di rischio per deiscenza.

Infine, l'intervento in un unico tempo chirurgico è usato solo in elezione in pazienti stabili e senza fattori di rischio per deiscenza anastomotica.

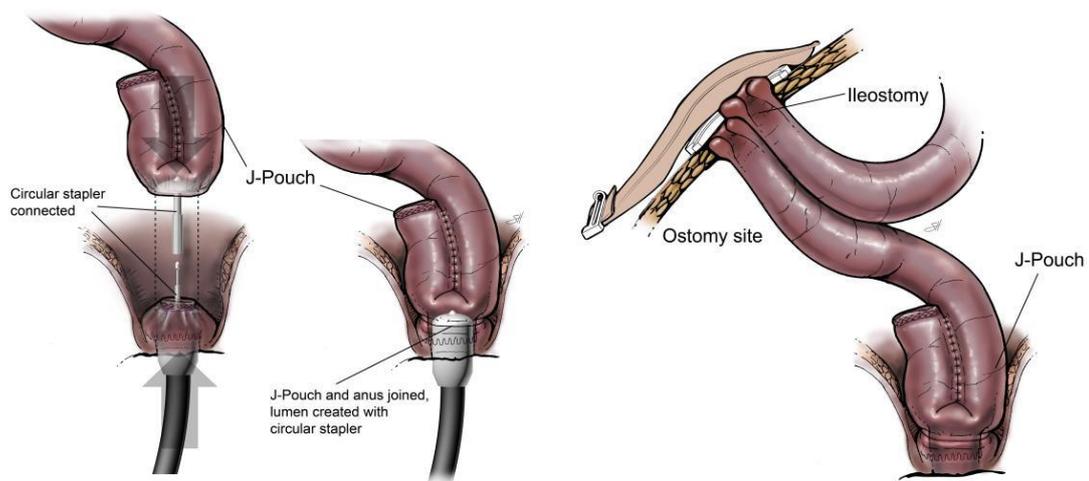
La proctocolectomia può essere totale o parziale, in cui si sceglie di mantenere una porzione di retto di circa 3 cm per migliorare i risultati funzionali, ma in questo tratto

potrebbe rimanere un residuo di malattia (cuffite), che può essere trattata con 5-ASA anche topico. (23) (27) (34) (35) (36)

Il retto residuo non dovrebbe superare gli 1-2 cm dalla linea dentata per minimizzare la superficie mucosale a rischio di sviluppare displasia o cancro. Per questo motivo necessita di controlli endoscopici periodici. (27) (30)

Nelle donne è sconsigliata la rimozione totale del retto perché può portare a una retrazione della vagina e disfunzione sessuale. (27) Infatti, secondo le linee guida ECCO, in ogni paziente femminile che richiede chirurgia per RCU dovrebbe essere considerata la colectomia con anastomosi ileo-rettale (IRA). Le caratteristiche necessarie per potersi sottoporre a questo intervento sono l'assenza di displasia, il retto privo di infiammazione e distendibile con insufflazione d'aria e un competente sfintere anale. Pertanto, un retto infiammato e contratto rappresenta una controindicazione all'intervento. (28)

Per l'intervento di proctocolectomia con realizzazione dell'IPAA, viene usata la tecnica del "double-staple", ovvero l'uso di una suturatrice circolare per confezionare l'anastomosi ileo rettale, che è stata sviluppata da Knight e Griffen nel 1980. Questo ha fatto sì che non sia più stato necessario fare a mano una sutura a borsa nella bassa pelvi, cosa che era molto difficoltosa e quasi impossibile da posizionare accuratamente. (23) (35) (36)



Riferimento immagine: (38)

I vantaggi della tecnica “double-stapled” rispetto alla hand sewing technique sono la semplicità, la velocità, e di evitare la mucosectomia, e i traumi ad essa associati, tramite una minima manipolazione dell’ano. (28) (30)

L’IPAA è stata descritta per la prima volta nel 1978 da Parks e Nicholls, e da quel momento non è stata modificata in maniera significativa. Il grande cambiamento si è visto con l’avvento delle tecniche meno invasive come l’approccio laparoscopico, robotico e transanale (Ta-IPAA). (39) (40)

L’approccio laparoscopico si è dimostrato efficace nel ridurre la degenza post-operatoria, nella riduzione dell’infezioni nel sito chirurgico, del dolore post-operatorio, nel miglioramento della preservazione della fertilità femminile e nel miglioramento dell’immagine corporea, ma ha come difetti maggiori tempi operatori, maggiori costi e una più ampia curva di apprendimento per i chirurghi. (34) (39) (40)

La creazione di una pouch è preferita rispetto alla straight ileo-anal anastomosis (SIAA) perché riduce la frequenza delle evacuazioni, ma hanno la medesima incidenza di complicanze per quanto riguarda le deiscenze anastomotiche e le stenosi. (21)

Lo svantaggio della pouch rispetto alla SIAA è la frequente incidenza di pouchite, una complicanza infiammatoria che affligge in maniera significativa la qualità di vita dei pazienti che hanno subito IPAA. (30)

La pouch in genere è di circa 3 cm e in questo studio viene eseguito a “J”, ma vi sono altre forme accettate per la creazione di un recevoir neoretale: “S” e “side-to-side”. Il J-pouch, creato da Utsunomiya, è preferito da molti chirurghi perché è rapido da realizzare e il recevoir stesso può essere anastomizzato direttamente al canale anoretale. Lo svantaggio che ha rispetto al S-pouch è una minore capienza che risulterà in un maggior numero di evacuazioni. (23) (25) (28) (34)

I vantaggi del J-pouch sono una conservazione della continenza e del controllo della defecazione il più possibile simili alla funzione fisiologica in modo da migliorare la qualità di vita del paziente. (23) (25) (34)

Essendo che vi è una minore resezione intestinale rispetto agli altri tipi di pouch, questo comporta un minor rischio di sviluppare la Sindrome dell’intestino corto, in cui viene compromesso l’assorbimento dei nutrienti. (23) (25) (34) (35) (36) (41) (42)

Le due principali ragioni di fallimento dell'intervento sono una scarsa funzionalità dovuta al mantenimento dell'infiammazione nel retto e la trasformazione maligna. (28)

In caso di fallimento o nel momento in cui la realizzazione dell'IPAA non sia possibile si ha indicazione per la realizzazione della pouch di Kock, ovvero una stomia addominale continente. È stato realizzato per la prima volta nel 1969, ed è essenzialmente un reservoir creato dal piccolo intestino

con una invaginazione dell'ileo terminale in modo da ottenere una valvola e avere quindi una migliore funzionalità intestinale rispetto a una normale ileostomia. Questa pouch però è particolarmente prono ad avere perdite dalla valvola e spesso è necessario rioperarlo. Comunque, i risultati funzionali sono discreti e la soddisfazione dei pazienti appare alta. (28)

### *Complicanze post-chirurgiche*

Come con qualsiasi intervento chirurgico, ci sono rischi e complicazioni associati alla procedura di Knight-Griffen. Le complicanze a breve termine in caso di ileo-Jpouch-retto/ano-anastomosi secondo Knight-Griffen sono:

- Sanguinamento
- Complicanze infettive/settiche (infezione di parete, ascesso, sepsi)
- Ileo
- Occlusione intestinale
- Deiscenza anastomotica
- Fistola della pouch
- Escoriazione perianale

Le complicanze a lungo termine in caso di ileo-J pouch-retto/ano-anastomosi secondo Knight-Griffen sono:

- Stenosi della pouch (pre-pouch, pouch, anastomosi Pouch-retto/ano)
- Fistola della pouch (vescicale, anale, vaginale)
- Pouchite
- Pouch failure

- Cuffite
- Prolasso della pouch
- Displasia e trasformazione neoplastica maligna
- Malattia di Crohn della pouch
- Adesioni nel sito della stomia
- Incontinenza fecale
- Aderenza pelviche e lesioni nervose
- Dispareunia
- Eiaculazione retrograda e impotenza

(23) (25) (27) (43) (44)

Circa il 46% dei pazienti che hanno avuto IPAA avranno almeno un episodio di pouchite, mostrando che la colectomia non possono essere presentato come cura della RCU.

La complicanza principale è sicuramente la pouchite, che comporta l'assunzione di antibiotici (metronidazolo o ciprofloxacina) anche ripetutamente nel corso degli anni. Circa il 46% dei pazienti con IPAA avranno almeno un episodio di pouchite, il 6% dei bambini affetti soffrirà di episodi ricorrenti e il 5-10% svilupperà una pouchite cronica. (7) (30)

Il 70% dei pazienti con pouchite presenta il primo episodio entro i 12 mesi dopo la ricanalizzazione. (30)

Nella popolazione pediatrica ha una incidenza maggiore rispetto agli adulti, e questo si pensa che possa essere correlato ai problemi di crescita dovuti alla insorgenza della RCU in giovane età. Inoltre, la pouchite insieme alla fistola della pouch sono un fattore di rischio per il pouch failure, e quindi al fallimento dell'intervento chirurgico. (43) (44) La probabilità di andare incontro al pouch failure è del 9% a 10 anni. (30)

In ogni caso è importante non rimandare l'intervento chirurgico perché aiuta a prevenire gli effetti fisici e psichici a lungo termine di questa patologia cronica, e rimuove il rischio di un potenziale cancro. (10)

## **1.7 Qualità di vita**

I progressi della medicina e della chirurgia hanno consentito di migliorare nettamente la qualità di vita dei pazienti con RCU. L'utilizzo dell'IPAA in particolare ha migliorato di molto la vita dei pazienti, facendo in modo che non debbano più portare una stomia permanente, e che sia preservata la funzionalità intestinale. Questo è dato dall'uso della double-staple technique per la creazione della pouch, che rispetto alla hand sewing technique, consente di evitare la mucosectomia e mantenere la funzionalità sfinteriale. (45) (46)

Studi sui pazienti adulti hanno dimostrato come vi sia un significativo miglioramento della qualità di vita e dello stato di salute già alla colectomia, rispetto alla condizione precedente l'intervento, e che si abbia un ulteriore miglioramento a seguito della ricanalizzazione con la chiusura della stomia. (45) Per questo motivo l'IPAA viene anche definita come "QoL surgery". (47)

Dopo 12 mesi, si arriva ad avere un vero miglioramento della qualità di vita perché vi è una diminuzione e regolarizzazione dei movimenti intestinali. (47) (48)

La pouch idealmente dovrebbe portare ad avere una media di 5-6 movimenti intestinali al giorno, completa continenza e assenza di evacuazioni notturne, ma molti studi hanno trovato sia nei giovani che negli adulti, almeno un movimento intestinale notturno e la presenza di soiling (perdite di muco o feci) in circa 31-56% dei casi. (46)

I fattori, dunque, che influenzano negativamente la qualità della vita sono la funzionalità intestinale (frequenti evacuazioni, risvegli notturni, perdite di materiale fecale e raramente incontinenza) e la funzionalità sessuale. Quest'ultima è principalmente riportata dalle donne in cui si avrà dispareunia e una diminuzione della fertilità. (46) (49)

Inoltre, bisogna tenere conto della terapia medica che continua a essere assunta e dei risultati estetici dell'intervento. Tutto ciò avrà delle ricadute nell'ambito sociale ed emozionale dell'individuo. (50) (51)

La qualità di vita è da considerarsi come uno degli endpoint del trattamento della RCU e può essere valutata sia con questionari specifici per la patologia, sia con questionari generici (SF-36 e PedsQL). (49) (50) (52) (53) (54)

Il SF-36 (short form health survey 36) è un questionario generico usato per valutare la qualità di vita dei pazienti ed è usato prevalentemente per gli adulti. È composto da 36 domande a cui si risponde secondo la scala di Likert (da 1 a 5). Queste domande possono essere suddivise in otto categorie:

- Salute fisica
- Limitazioni dovute alla salute
- Limitazioni dovuti a problemi emotivi legati allo stato di salute
- Energia e fatica
- Benessere psicologico ed emotivo
- Attività sociali
- Dolore
- Percezione salute generale

È ampiamente usato in molti studi ed è spesso usato come metro di paragone per altri questionari. (55)

Il PedsQL, invece, è un questionario di 23 domande che essenzialmente valuta la salute fisica e psicologica del bambino ed è stato usato per validare i successivi questionari malattia specifici sulla qualità di vita dei pazienti pediatrici. (56)

Il primo strumento per valutare la qualità di vita relativa alla salute (HRQOL) per i bambini con MICI è stato il questionario IMPACT I, sviluppato in Canada intorno agli anni 2000, da lì alcune domande sono state semplificate e altre aggiunte, arrivando quindi a un questionario con 35 punti (IMPACT II). Quest'ultimo è stato ulteriormente modificato, sostituendo una scala visuale con la scala di valutazione Likert e ottenendo così l'IMPACT III. (56)

L'IMPACT III è il questionario più frequentemente usato per valutare la qualità di vita dei pazienti pediatrici con MICI. I domini che va a valutare sono sei:

- Sintomi addominali
- Sintomi sistemici
- Emotività
- Socialità

- Immagine corporea
- Trattamenti

Questo score è stato usato in uno studio italiano per valutare la qualità di vita dei pazienti pediatrici affetti da RCU e come la percezione della qualità di vita cambi tra bambini e adolescenti. (48) L'adolescenza, infatti, è un momento di grande vulnerabilità durante la crescita e la maturazione di un individuo, e sicuramente i sintomi della malattia o risultati della colectomia con IPAA, influiscono in modo particolare su questa categoria di pazienti, sulla loro percezione dell'immagine corporea e sulle loro relazioni sociali. Gatti et al. nel loro studio hanno appunto evidenziato che vi sia un peggioramento della percezione della salute quando i pazienti giungono all'adolescenza, in particolare nelle ragazze. (46) (57)

Anche lo studio Zmora e Natanson ha mostrato che nei domini emotivi, comportamentali e di benessere psicologico del SF-36, le ragazze davano valutazioni significativamente più basse. Le valutazioni, comunque, si sono mostrate migliori rispetto a quelle degli adulti. In concordanza con questo, uno studio di Fazio et al ha trovato che l'età all'intervento inferiore ai 35 anni sia correlata con una buona qualità di vita. (58)

Ci sono molti studi sull'impatto dell'IPAA a lungo termine sugli adulti, ma gli studi dell'outcome a lungo termine e sulla qualità di vita dei pazienti pediatrici sono ancora scarsi. (58)

Si può dire comunque che l'outcome funzionale dei pazienti pediatrici sia sostanzialmente buono, ma il grande limite è che in genere a rispondere ai questionari sulla qualità di vita siano i genitori, e che questi abbiano una percezione più negativa della qualità di vita dei figli, e che non corrisponde con l'outcome funzionale. Si è visto infatti che i pazienti pediatrici, una volta diventati adulti, danno risposte più positive su quella che era la loro percezione. (58)

I pazienti diventati adulti mostrano una soddisfazione e una qualità di vita comparabile con quella della popolazione generale. (58)

Studiare la qualità di vita dei pazienti pediatrici che hanno subito una colectomia e una ricostruzione tramite ileo-Jpouch-anastomosi, consente di valutare l'efficacia del

trattamento, di identificare i bisogni dei pazienti e le problematiche che influiscono nella loro vita quotidiana, ciò include aspetti come l'adattamento all'assenza del colon e la gestione delle feci, l'effetto dell'intervento sulla crescita e lo sviluppo, l'impatto sulla vita scolastica e sociale. Inoltre, consente di identificare la necessità di supporti aggiuntivi come il supporto psicologico e scolastico, consulenza nutrizionale, programmi di riabilitazione e fisioterapici. (59)

In sintesi, lo studio della qualità di vita fornisce un quadro completo dell'impatto dell'intervento chirurgico sulla loro vita quotidiana. Ciò contribuisce a un'assistenza sanitaria più centrata sul paziente, all'identificazione dei bisogni specifici, alla presa di decisioni informate e all'ottimizzazione dei servizi di supporto per migliorare la qualità di vita complessiva dei pazienti e delle loro famiglie. (50) (59)

## **II. Materiali & metodi**

### **2.1 Scopo dello studio**

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare l'outcome e la qualità di vita dei pazienti pediatrici affetti da RCU sottoposti a colectomia e ricostruzione con anastomosi ileo-Jpouch-anale.

### **2.2 Tipologia di studio e dati raccolti**

Lo studio è stato condotto presso l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova (Ge) e comprende una analisi retrospettiva della casistica operatoria dell'U.O.C. di Chirurgia Pediatrica per quanto riguarda gli interventi effettuati in pazienti pediatrici – con età all'intervento inferiore a 18 anni compiuti – affetti da RCU. Il periodo di studio è stato considerato da Gennaio 2010 a Gennaio 2023.

I criteri di inclusione dello studio sono stati:

- Diagnosi di RCU in età pediatrica
- Intervento chirurgico di proctocolectomia e anastomosi Ileo-Jpouch-anale secondo Knight-Griffen in età < 18 anni.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi tardiva di MC o colite Crohn-like dopo l'intervento ricostruttivo.

I dati sono stati raccolti tramite la valutazione delle cartelle cliniche riguardanti le visite di follow up eseguite nel periodo postoperatorio. I genitori dei pazienti sono stati contattati telefonicamente ed è stato somministrato un questionario al paziente (se maggiorenne) o al genitore (se minorenni), redatto sul modello studio di Wewer Vibeke et al. (Vedi tabella 1)

Il questionario è stato sottoposto prendendo in esame la qualità di vita del paziente a distanza di 6 mesi, un anno e al momento del contatto telefonico.

I dati raccolti per lo studio sono stati:

- Numero di pazienti operati (da Gennaio 2010 a Gennaio 2023)
- Età alla diagnosi
- Età alla colectomia
- Età alla ricanalizzazione
- Tipo di approccio all'intervento
- Numero di interventi chirurgici
- Peso, altezza e BMI
- Follow up a 6 mesi
- Follow up a 12 mesi
- Follow up più recente

<b>SODDISFAZIONE</b>	
È in generale soddisfatto con il risultato dell'operazione?	Da 1 a 10
Si sente bene?	Da 1 a 10
Quanto spesso salta la scuola o il lavoro per via delle difficoltà con la pouch?	Da 1 a 5
L'operazione ha causato una dilazione nella sua educazione?	SI/NO
Ha dovuto abbandonare le attività sportive?	SI/NO
Raccomanderebbe ad altri pazienti di sottoporsi alla stessa operazione?	SI/NO
<b>ABITUDINI INTESTINALI</b>	
Quante volte evacua feci durante il giorno?	N°
Quante volte evacua feci durante la notte?	N°

Quale è il numero massimo e minimo di evacuazione che ha nelle 24h?	N°
Quale è il numero massimo e minimo di evacuazione che ha nelle 24h?	N°
Come è la consistenza delle feci?	Formate- semiformate o liquide
Fa uso di medicinali per controllare le feci?	SI/NO
<b>FUNZIONAMENTO DELLA POUCH</b>	
Riesce a discriminare tra aria e feci?	SI/NO
Riesce a svuotare la pouch?	SI/NO
Riesce a rimandare la defecazione?	SI/NO
Ha perdite di muco o feci?	SI/NO
Sporca mai la biancheria intima?	SI/NO
<b>POUCHITE</b>	
È mai stato trattato con antibiotici per via dell'infezione della pouch?	SI/NO
Quanti trattamenti ha ricevuto?	N°
È mai stata trattato in altri ospedali per problemi con la pouch?	SI/NO

Tabella 1

### **2.3 Limiti dello studio**

I limiti dello studio sono dati da un numero ridotto di pazienti arruolati, e dal fatto che in alcuni casi (pazienti minorenni) il questionario è stato sottoposto ai genitori e non ai pazienti. Inoltre, nei primi pazienti operati, queste domande erano riferite a periodi piuttosto lontani nel tempo rispetto al momento in cui le famiglie sono state contattate per raccogliere i dati.

### **2.4 Analisi Statistica**

È stata inizialmente eseguita l'analisi descrittiva dell'intera coorte di pazienti e sono state fornite le caratteristiche dei pazienti. Le statistiche descrittive sono state riportate in termini di frequenze assolute o percentuali per i dati qualitativi, mentre la media, la mediana e l'intervallo sono stati utilizzati per descrivere le variabili quantitative. Le differenze nelle frequenze di ciascuna variabile sono state valutate mediante il test esatto di Fisher, quando appropriato. Tutti i test statistici erano bilaterali e il valore  $p$  inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

### III. Risultati

Trentatré pazienti sono stati sottoposti a ricostruzione con ileo-Jpouch anastomosi. Due sono stati esclusi per diagnosi tardiva di MC e colite Crohn-like. Trentuno pazienti sono stati inclusi nello studio, di cui 7 sono stati persi al follow up, per cui il questionario è stato sottoposto a 24 pazienti.

L'età media alla diagnosi è di 8,1 anni con una mediana di 8,3 e un range che va da 1,3 a 16,8 anni.

I pazienti sono stati sottoposti ad intervento di colectomia mediamente a 10,2 anni (mediana 12,3 e range 2,2-18,6 anni), mentre l'età media alla Knight-Griffen è di 10,8 anni (mediana 12,6 e range 3,3-18,7 anni) e l'età media alla chiusura della stomia è di 10,9 anni (mediana di 12,7 e range tra 3,4 e 18,8 anni).

La maggior parte dei pazienti hanno effettuato l'intervento in tre tempi (20 pazienti, 83,3%) mentre solo 4 pazienti (16,7%) in due tempi.

Su 17 pazienti (68%) è stato usato un approccio laparoscopico, mentre la laparoscopia robotica-assistita è stata utilizzata in 7 pazienti (32%).

All'ultimo contatto telefonico, 5 pazienti mostravano un follow up < 5 anni, 9 pazienti tra i 5 e i 10 anni, mentre 4 pazienti > 10 anni.

I dati sulla soddisfazione mostrano che i risultati della operazione sono stati considerati soddisfacenti dai pazienti/genitori con una media di 8,7/10 nei primi sei mesi e che è salita a 9,2/10 dopo 12 mesi. Nei primi sei mesi, l'8,3% però ha dato un voto insufficiente (<5) e una famiglia non raccomanderebbe l'operazione ad altri pazienti. A un anno il 100% dei soggetti raccomanderebbe l'operazione.

Anche la percezione dello state di salute è migliorata nel secondo follow up passando da 7,4/10 a 8,5/10. Le criticità espresse dai genitori riguardavano principalmente la continua assunzione dei medicinali e le limitazioni nella vita sociale dovute alle frequenti evacuazioni.

L'operazione ha causato una dilazione nella educazione solo nel 16,7% dei pazienti, e questo dato è rimasto costante, mentre per quanto riguarda le assenze scolastiche queste sono diminuite da 1,5 su 5 giorni a 0,8.

Nei primi sei mesi il 41,7% dei pazienti ha dovuto abbandonare le attività sportive, ma a 12 mesi il 70% dei pazienti ha ripreso a fare attività fisica.

Per quanto riguarda le abitudini intestinali, la media del numero di defecazioni durante il giorno e durante la notte a 6 mesi è rispettivamente di 8,1 (range 3-18) e 2,7 (range 1-6), mentre a 12 mesi è di 4,7 (range 2-10) e 1 (range 0-3). La media invece del numero minimo e massimo di evacuazioni nelle 24h al follow up si 6 mesi è di 9,2 (range 3-20) e 13,3 (range 6-22), e a 12 mesi è di 5,1 (range 2-12) e 7,5 (range 7-15).

A 6 mesi la consistenza delle feci è prevalentemente liquida (58,4%) mentre a 12 mesi la totalità (100%) è composta da feci normo-semiformate.

Il 95,8% dei pazienti a 6 mesi utilizza medicinali per il controllo delle feci, il 91,2% a 12 mesi. I pazienti hanno interrotto l'uso dei medicinali in seguito ad un peggioramento delle evacuazioni, sia qualitativamente sia quantitativamente.

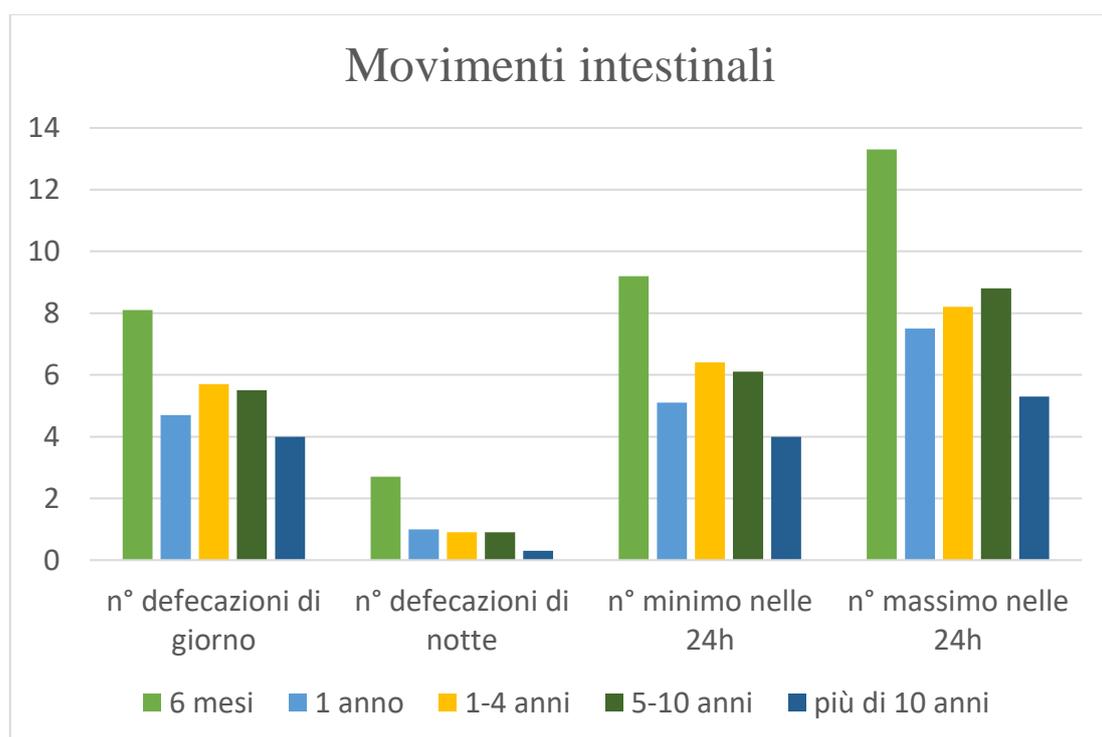


Tabella 2

I dati raccolti per valutare il funzionamento della pouch mostrano che la capacità di discriminazione tra aria e feci a 6 e 12 mesi è rispettivamente del 75% e dell'87,5%.

La capacità di svuotare la pouch è del 62,5% a 6 mesi e del 79,2% a 1 anno, mentre la capacità di rimandare la defecazione passa da essere il 70,8% al 91,2%.

Per quanto riguarda l'incontinenza di muco o feci e il soiling a 6 mesi sono presenti rispettivamente nel 29,2% e nel 45,8% dei pazienti, mentre a un anno sono presenti nel 16,7% e nel 20,8% dei casi.

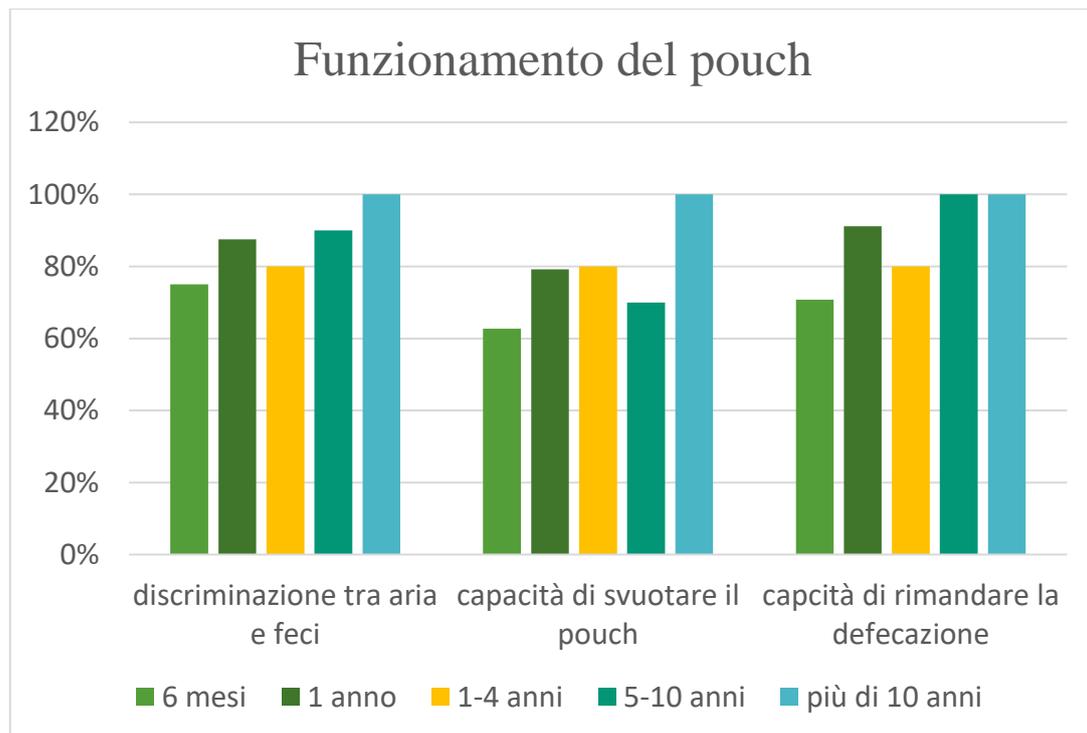


Tabella 3

L'utilizzo di antibiotici per l'insorgenza di pouchite è del 37,5% nei primi 6 mesi e sale al 50% nel primo anno.

I pazienti in media hanno ricevuto 1,1 trattamenti a 6 mesi e 1,3 a 12 mesi. L'8,3% ha ricevuto trattamenti in altri ospedali, per problemi alla pouch, entro il primo follow up, mentre a un anno dall'operazione si raggiunge il 25%. Quest'ultimo dato è compatibile con il fatto che alcuni pazienti dopo l'intervento sono stati seguiti da altri ospedali.

Le variazioni dei dati che si sono mostrate statisticamente significative ( $p < 0,05$ ) sono: la percezione dello stato di salute ( $p = 0,0096$ ), il numero di defecazioni durante il giorno ( $p = 0,0000$ ), il numero di defecazioni durante la notte ( $p = 0,0001$ ), il numero

minimo di defecazioni nelle 24h ( $p = 0,0001$ ), il numero massimo di defecazioni nelle 24h ( $p = 0,0000$ ) e la consistenza delle feci ( $p = 0,0014$ ).

Cinque pazienti sono stati seguiti per un periodo di tempo compreso tra 1 e 4 anni. All'ultimo follow up hanno mostrato 9,25/10 di soddisfazione per il risultato dell'operazione, 8,6/10 di percezione dello stato di salute, una media di 0,1/5 giorni di assenze scolastiche, il 40% pratica sport, tutti raccomanderebbe l'operazione. La media di defecazioni durante il giorno è di 5,7, durante la notte è di 0,9. Il numero minimo di evacuazioni nelle 24h è di 6,4, mentre quello massimo è di 8,2. Tutti i pazienti riferiscono feci normo-semiformate, e fanno uso di medicinali per il controllo delle feci. L'80% è in grado di discriminare tra aria e feci, l'80% è in grado di svuotare la pouch, così come di rimandare la defecazione. Il 40% dei pazienti ha incontinenza, mentre il soiling è presente nel 20% dei soggetti. Il 60% ha assunto antibiotici per pouchite, la media dei trattamenti è di 2,1, e solo un paziente ha ricevuto trattamenti in altri ospedali per problemi alla pouch.

Dieci pazienti hanno avuto un follow up di 5-10 anni. La media di soddisfazione dell'operazione è di 9,4/10, mentre la percezione dello stato di salute è di 8,4/10. Non vi sono assenze scolastiche per difficoltà alla pouch, e l'80% pratica sport. Tutti i pazienti raccomanderebbero l'operazione. La media di defecazione durante il giorno è di 5,5, durante la notte è di 0,9, mentre il numero minimo nelle 24h è di 6,1 e il massimo è di 8,8. Solo un paziente lamenta feci liquide. I medicinali per il controllo delle feci sono usati dall'80% dei pazienti. Il 90% è in grado di discriminare tra feci e aria, il 70% è capace di svuotare la pouch e il 100% di rimandare la defecazione. Il 20% ha problemi di incontinenza, mentre il 40% ha soiling. Il 50% ha usato antibiotici per pouchite, la media dei trattamenti è di 1,5, e il 20% ha ricevuto trattamenti in altri ospedali.

Tre pazienti hanno avuto l'ultimo follow up a più di 10 anni dall'operazione. La soddisfazione del risultato dell'operazione è di 10/10, la percezione dello stato di salute è di 7,6, la media di assenze scolastiche è di 0,3/5 giorni. Tutti i pazienti praticano sport e raccomanderebbero l'operazione. La media del numero di

defecazioni durante il giorno è di 4, durante la notte è di 0,3, il numero minimo di defecazione nelle 24h è di 4 mentre il massimo è di 5,3. Tutti i pazienti riferiscono feci normo-semiformate e il 66,6% assume medicinali per il controllo delle feci. Il 100% è in grado di discriminare tra feci e aria, svuotare la pouch e rimandar la defecazione. Nessuno dei pazienti presenta incontinenza o soiling. Il 33,3% ha usato antibiotici per pouchite, la media di trattamenti è di 1,3 e il 33,3% ha ricevuto trattamenti in altri ospedali per problemi alla pouch.

6 MESI	12 MESI
24 PAZIENTI	
<b>SODDISFAZIONE DEL RISULTATO DELLA OPERAZIONE</b>	
<b>Media= 8,7</b> Voto <5: 2 (8,3%) Voto 5 – 7: 3 (12,5%) Voto 8 -10: 19 (79,2%)	<b>Media= 9,2</b> Voto <5: 0 Voto 5 – 7: 2 (8,3%) Voto 8 -10: 22 (91,6%)
<b>PERCEZIONE DELLO STATO DI SALUTE</b>	
<b>Media=7,4</b> Voto <5: 1 (4,2%) Voto 5 – 7: 11 (45,8%) Voto 8 -10: 12 (50%)	<b>Media=8,5</b> Voto <5: 0 Voto 5 – 7: 6 (25%) Voto 8 -10: 18 (75%)
<b>QUANTO SPESSO SALTA LA SCUOLA O IL LAVORO PER VIA DELLE DIFFICOLTA' CON LA POUCH (in 5 giorni)</b>	
<b>Media= 1,5 giorni/5</b> 0 giorni: 11 (45,8%) 1-4 giorni: 10 (41,7%) 5 giorni: 3 (12,5%)	<b>Media= 0,8</b> 0 giorni: 15 (62,5%) 1-4 giorni: 8 (33,3%) 5 giorni: 1 (4,1%)
<b>L'OPERAZIONE HA CAUSATO UNA DILAZIONE NELLA EDUCAZIONE</b>	
<b>Sì: 4 (16,7%)</b> <b>No: 20 (83,3%)</b>	<b>Sì: 4 (16,7%)</b> <b>No: 20 (83,3%)</b>
<b>ABBANDONO DELLE ATTIVITA' SPORTIVE</b>	
<b>Sì: 10 (41,7%)</b> <b>No: 14 (58,3%)</b>	<b>Sì: 7 (29,2%)</b> <b>No: 17 (70,8%)</b>
<b>RACCOMANDEREBBE L'OPERAZIONE AD ALTRI PAZIENTI</b>	
<b>Sì: 23 (95,8%)</b> <b>No: 1 (4,2%)</b>	<b>Sì: 24 (100%)</b> <b>No: 0</b>
<b>NUMERO DEFECAZIONI DURANTE IL GIORNO</b>	
<b>Media: 8,1</b> <b>Range: 3-18</b> <5: 2 (8,3%) <b>5-10: 8 (33,4 %)</b> >10: 14 (58,3%)	<b>Media: 4,7</b> <b>Range: 2-10</b> <5: 13 (54,2%) <b>5-10: 11 (45,8%)</b> >10: 0

<b>NUMERO DEFECAZIONI DURANTE LA NOTTE</b>	
<b>Media: 2,7</b> <b>Range: 1-6</b> <5: 20 (83,3%) ≥5: 4 (16,7%)	<b>Media: 1</b> <b>Range: 0-3</b> <5: 24 (100%) ≥5: 0
<b>NUMERO MINIMO DI DEFECAZIONI NELLE 24h</b>	
<b>Media: 9,2</b> <b>Range: 3-20</b> <5: 4 (16,7%) <b>5-10: 12 (50%)</b> >10: 8 (33,3%)	<b>Media: 5,1</b> <b>Range: 2-12</b> <5: 15 (62,5%) <b>5-10: 8 (33,3%)</b> >10: 1 (4,2%)
<b>NUMERO MASSIMO DI DEFECAZIONI NELLE 24h</b>	
<b>Media: 13,3</b> <b>Range: 6-22</b> <5: 0 <b>5-10: 8 (33,3%)</b> >10: 16 (66,6%)	<b>Media: 7,5</b> <b>Range: 7-15</b> <5: 2 (8,3%) <b>5-10: 19 (79,2%)</b> >10: 3 (12,5%)
<b>CONSISTENZA DELLE FECI</b>	
<b>Normo-semiformate: 10 (41,6%)</b> <b>Liquide: 14 (58,4%)</b>	<b>Normo-semiformate: 24 (100%)</b> <b>Liquide: 0</b>
<b>USO DI MEDICINALI PER IL CONTROLLO DELLE FECI</b>	
<b>Sì 23 (95,8%)</b> <b>No 1 (4,2%)</b>	<b>Sì 22 (91,2%)</b> <b>No 2 (8,8%)</b>
<b>DISCRIMINAZIONE TRA ARIA E FECI</b>	
<b>Sì 18 (75%)</b> <b>No 6 (25%)</b>	<b>Sì 21 (87,5%)</b> <b>No 3 (12,5%)</b>
<b>CAPACITA' DI SVUOTARE LA POUCH</b>	
<b>Sì 15 (62,5%)</b> <b>No 9 (37,5%)</b>	<b>Sì 19 (79,2%)</b> <b>No 5 (20,8%)</b>
<b>CAPACITA' DI RIMANDARE LA DEFECAZIONE</b>	
<b>Sì 17 (70,8%)</b> <b>No 7 (29,2%)</b>	<b>Sì 22 (91,2%)</b> <b>No 2 (8,8%)</b>
<b>INCONTINENZA DI MUCO O FECI</b>	
<b>Sì 7 (29,2%)</b> <b>No 17 (70,8%)</b>	<b>Sì 4 (16,7%)</b> <b>No 20 (83,3%)</b>

<b>SOILING</b>	
<b>Sì 11</b> (45,8%) <b>No 13</b> (54,2%)	<b>Sì 5</b> (20,8%) <b>No 19</b> (79,2%)
<b>ANTIBIOTICI PER POUCHITE</b>	
<b>Sì 9</b> (37,5%) <b>No 15</b> (62,5%)	<b>Sì 12</b> (50%) <b>No 12</b> (50%)
<b>QUANTI TRATTAMENTI HA RICEVUTO</b>	
<b>Media: 1,1</b> <b>Range 1-3</b>	<b>Media: 1,3</b> <b>Range 0-4</b>
<b>TRATTAMENTI IN ALTRI OSPEDALI PER PROBLEMI ALLA POUCH</b>	
<b>No 22</b> (91,7%) <b>Sì 2</b> (8,3%)	<b>No 18</b> (75%) <b>Sì 6</b> (25%)

<b>1-4 ANNI</b>	<b>5-10 ANNI</b>	<b>&gt;10 ANNI</b>
5 PAZIENTI	10 PAZIENTI	3 PAZIENTI
<b>SODDISFAZIONE DEL RISULTATO DELLA OPERAZIONE</b>		
<b>Media= 9,25</b> Voto <5: 0 Voto 5 – 7: 1 (20%) Voto 8 -10: 4 (80%)	<b>Media= 9,4</b> Voto <5: 0 Voto 5 – 7: 1 (10%) Voto 8 -10: 9 (90%)	<b>Media= 10</b> Voto <5: 0 Voto 5 – 7: 0 Voto 8 -10: 3 (100%)
<b>PERCEZIONE DELLO STATO DI SALUTE</b>		
<b>Media=8,6</b> Voto <5: 0 Voto 5 – 7: 2 (40%) Voto 8 -10: 3 (60%)	<b>Media=8,4</b> Voto <5: 0 Voto 5 – 7: 1 (10%) Voto 8 -10: 9 (90%)	<b>Media=7,6</b> Voto <5: 0 Voto 5 – 7: 1 (33,3%) Voto 8 -10: 2 (66,6%)
<b>QUANTO SPESSO SALTA LA SCUOLA O IL LAVORO PER VIA DELLE DIFFICOLTA' CON LA POUCH (in 5 giorni)</b>		
<b>Media= 0,1 giorni/5</b> 0 giorni: 4 (80%) 1-4 giorni: 1 (20%) 5 giorni: 0	<b>Media= 0 giorni/5</b> 0 giorni: 10 (100%) 1-4 giorni: 0 5 giorni: 0	<b>Media= 0,3 giorni/5</b> 0 giorni: 2 (66%) 1-4 giorni: 1 (33%) 5 giorni: 0

<b>L'OPERAZIONE HA CAUSATO UNA DILAZIONE NELLA EDUCAZIONE</b>		
<b>Sì:</b> 1 (20%) <b>No:</b> 4 (80%)	<b>Sì:</b> 1 (10%) <b>No:</b> 9 (90%)	<b>Sì:</b> 1 (33,3%) <b>No:</b> 2 (66,6%)
<b>ABBANDONO DELLE ATTIVITA' SPORTIVE</b>		
<b>Sì:</b> 3 (60%) <b>No:</b> 2 (40%)	<b>Sì:</b> 2 (20%) <b>No:</b> 8 (80%)	<b>Sì:</b> 0 <b>No:</b> 3 (100%)
<b>RACCOMANDEREBBE L'OPERAZIONE AD ALTRI PAZIENTI</b>		
<b>Sì:</b> 5 (100%) <b>No:</b> 0	<b>Sì:</b> 10 (100%) <b>No:</b> 0	<b>Sì:</b> 3 (100%) <b>No:</b> 0
<b>NUMERO DEFECAZIONI DURANTE IL GIORNO</b>		
<b>Media: 5,7</b> <b>Range: 4-10</b> <5: 1 (20%) 5-10: 4 (80%) >10: 0	<b>Media: 5,5</b> <b>Range: 3-7</b> <5: 4 (40%) 5-10: 6 (60%) >10: 0	<b>Media: 4</b> <b>Range: 3-5</b> <5: 2 (66,6%) 5-10: 1 (33,3%) >10: 0
<b>NUMERO DEFECAZIONI DURANTE LA NOTTE</b>		
<b>Media: 0,9</b> <b>Range: 0-3</b> <5: 5 (100%) >=5: 0	<b>Media: 0,9</b> <b>Range: 0-2</b> <5: 10 (100%) >=5: 0	<b>Media: 0,3</b> <b>Range: 0-1</b> <5: 3 (100%) >=5: 0
<b>NUMERO MINIMO DI DEFECAZIONI NELLE 24h</b>		
<b>Media: 6,4</b> <b>Range: 5-10</b> <5: 0 5-10: 5 (100%) >10: 0	<b>Media: 6,1</b> <b>Range: 2-10</b> <5: 5 (50%) 5-10: 5 (50%) >10: 0	<b>Media: 4</b> <b>Range: 3-5</b> <5: 0 5-10: 3 (100%) >10: 0
<b>NUMERO MASSIMO DI DEFECAZIONI NELLE 24h</b>		
<b>Media: 8,2</b> <b>Range: 6-15</b> <5: 0 5-10: 4 (80%) >10: 1 (20%)	<b>Media: 8,8</b> <b>Range: 4-20</b> <5: 3 (30%) 5-10: 5 (50%) >10: 2 (20%)	<b>Media: 5,3</b> <b>Range: 4-7</b> <5: 0 5-10: 3 (100%) >10: 0
<b>CONSISTENZA DELLE FECI</b>		
<b>Normo-semiformate: 5</b> (100%) <b>Liquide: 0</b>	<b>Normo-semiformate: 9</b> (90%) <b>Liquide: 1</b> (10%)	<b>Normo-semiformate: 3</b> (100%) <b>Liquide: 0</b>

<b>USO DI MEDICINALI PER IL CONTROLLO DELLE FECI</b>		
<b>Sì 5 (100%) No 0</b>	<b>Sì 8 (80%) No 2 (20%)</b>	<b>Sì 2 (66,6%) No 1 (33,3%)</b>
<b>DISCRIMINAZIONE TRA ARIA E FECI</b>		
<b>Sì 4 (80%) No 1 (20%)</b>	<b>Sì 9 (90%) No 1(10%)</b>	<b>Sì 3 (100%) No 0</b>
<b>CAPACITA' DI SVUOTARE LA POUCH</b>		
<b>Sì 4 (80%) No 1 (20%)</b>	<b>Sì 7 (70%) No 3 (30%)</b>	<b>Sì 3 (100%) No 0</b>
<b>CAPACITA' DI RIMANDARE LA DEFECAZIONE</b>		
<b>Sì 4 (80%) No 1 (20%)</b>	<b>Sì 10 (100%) No 0</b>	<b>Sì 3 (100%) No 0</b>
<b>INCONTINENZA DI MUCO O FECI</b>		
<b>Sì 2 (40%) No 3 (60%)</b>	<b>Sì 2 (20%) No 8 (80%)</b>	<b>Sì 0 No 3 (100%)</b>
<b>SOILING</b>		
<b>Sì 1 (20%) No 4 (80%)</b>	<b>Sì 4 (40%) No 6 (60%)</b>	<b>Si 0 No 3 (100%)</b>
<b>ANTIBIOTICI PER POUCHITE</b>		
<b>Sì 3 (60%) No 2 (40%)</b>	<b>Sì 5 (50%) No 5 (50%)</b>	<b>Sì 1 (33,3%) No 2 (66,6%)</b>
<b>QUANTI TRATTAMENTI HA RICEVUTO</b>		
<b>Media: 2,1 Range 1-4</b>	<b>Media: 1,5 Range 0-4</b>	<b>Media: 1,3 Range 1-3</b>
<b>TRATTAMENTI IN ALTRI OSPEDALI PER PROBLEMI ALLA POUCH</b>		
<b>Sì 1 (20%) No 4 (80%)</b>	<b>Sì 2 (20%) No 8 (80%)</b>	<b>Sì 1 (33,3%) No 2 (66,6%)</b>

## IV. Discussione

In questo studio vengono descritti l'outcome e la qualità di vita dei pazienti pediatrici affetti da RCU che sono stati sottoposti a colectomia con ricostruzione tramite anastomosi ileo-Jpouch-anale.

La colectomia, infatti, si è dimostrata un trattamento curativo per molti giovani affetti da RCU e la creazione del Jpouch ha consentito di evitare l'uso di una ileostomia permanente e di preservare la defecazione fisiologica.

Tuttavia, dopo la chirurgia insorgono delle nuove problematiche per il paziente, che vanno ad influenzare la sua qualità di vita. Queste comprendono; una modifica delle abitudini intestinali, con un aumento di evacuazioni, problemi di incontinenza e soiling; la necessità di assumere farmaci, per il controllo delle feci e per il trattamento dell'inflammatione del retto residuo e della pouch. (60)

Per valutare l'outcome e la qualità di vita dei pazienti pediatrici, è stato utilizzato il questionario usato nello studio di Wewer Vibeke et al. (61)

Sono stati paragonati i dati raccolti al follow up a 6 mesi e a 12 mesi, e si è riscontrato che si ha un miglioramento della qualità di vita raggiunto il primo anno dalla ricanalizzazione intestinale. In particolare, la variazione della percezione dello stato di salute è passata da un punteggio medio di 7,4/10 a 8,5/10, con una  $p < 0,5$  e quindi statisticamente significativa. Inoltre, la soddisfazione riguardo ai risultati della operazione è cresciuta da 8,7/10 a 6 mesi, a 9,2/10 a 1 anno. Nello studio precedentemente condotto da Wewer et al. si era raggiunto un buon livello di soddisfazione nel 96% dei pazienti, con un buono stato di salute (61), e Durno et al. ha riscontrato ottimali risultati funzionali nel 90% dei pazienti. (62)

Sono stati raccolti nel presente studio i dati dell'ultimo follow up di cinque pazienti a 1-4 anni dalla ricanalizzazione, dieci pazienti a 5-10 anni, e tre pazienti a più di 10 anni dalla chiusura della ileostomia. Questi pazienti hanno mostrato un ottimo grado di soddisfazione rispetto ai risultati dell'operazione, con punteggi rispettivamente di 9,25/10, 9,4/10 e 10/10. Tuttavia, per quanto riguarda la percezione dello stato di salute, il gruppo di pazienti con più di 10 anni di follow up ha dato una votazione di

7,6/10, più bassa rispetto agli altri gruppi (8,6/10 a 1-4 anni e 8,4/10 a 5-10 anni). Questa differenza potrebbe essere attribuita a diversi fattori. In primo luogo, è possibile che i pazienti, essendo cresciuti e non più bambini, siano maggiormente consapevoli delle difficoltà che la loro condizione comporta nel contesto sociale, come le limitazioni nella scelta dell'ambiente lavorativo. Inoltre, è importante sottolineare che i pazienti, indipendentemente dall'intervallo di tempo trascorso dalla chiusura della ileostomia, continuano a dover assumere farmaci per il controllo delle feci o per gestire eventuali infiammazioni residue. Questo può influire sulla percezione del loro stato di salute complessivo.

Il numero dei movimenti intestinali si è modificato nell'arco di tempo di 1 anno in maniera significativa. Secondo la letteratura scientifica, molti studi hanno dimostrato come un anno sia necessario per ottenere dei soddisfacenti risultati funzionali, questo è dovuto al fatto che 12 mesi sono necessari per la scomparsa della risposta locale al trauma della chirurgia, per completare l'adattamento intestinale e per concedere al paziente il tempo per abituarsi alle nuove funzioni intestinali. (63) (64) (65)

Il numero di defecazioni durante il giorno, infatti, è diminuito da una media di 8,7 a 4,7 e durante la notte è passato da 2,7 a 1. Il numero minimo di evacuazioni nelle 24h è sceso da 9,2 a 5,1 e il massimo è diminuito da 13,3 a 7,5. Tutti questi dati sono significativi statisticamente ( $p < 0,05$ ) e in accordo con i risultati di altri studi precedenti. Ad esempio, lo studio condotto da Wewer et al. descrive una media di 6 evacuazioni durante il giorno, 1 durante la notte, con un numero minimo di evacuazioni di 3 e numero massimo di 10 nelle 24h. (61) Durno et al. ha riportato, nel suo studio, che 16 pazienti (84%) ha da 3 fino a 10 movimenti intestinali nelle 24 h, mentre il 16% ne ha più di 10. (61) (62)

Pellino et al in uno studio ha valutato come i risultati funzionali dei pazienti pediatrici cambino rispetto a quelli osservati negli adulti con IPAA, ma le differenze non sono state statisticamente significative. (65)

In uno studio sul outcome funzionale nei pazienti adulti sottoposti a IPAA, Watanabe et al ha evidenziato come anche negli adulti si abbia un miglioramento netto dopo un anno dalla ricanalizzazione. A meno di un anno il numero medio di evacuazione era di

9,0, tra 1-5 anni di 7 e infine tra 5-15 anni era di 5,5. (63) Il numero di pazienti con evacuazioni notturne è diminuito nel tempo, 68% entro il primo anno, 41% tra 1-5, e 33% tra 5-15. (63)

Nei pazienti del nostro studio in cui l'ultimo follow up è stato a 1-4 dalla ricanalizzazione la media di evacuazioni durante il giorno è di 5,7 e di 0,9 durante la notte, a 5-10 anni dalla ricanalizzazione i valori sono rispettivamente di 5,5 e di 0,9, mentre a più di 10 anni si ha un numero medio di 4 evacuazioni il giorno e 0,3 durante la notte. Questi dati si mostrano in accordo con gli studi riportati precedentemente, in cui vi è in continuo miglioramento dei movimenti intestinali con il passare del tempo. Tuttavia, sono in contrasto con lo studio di Polites et al. in cui si ha un lieve incremento della frequenza delle evacuazioni nel corso degli anni. In particolare, i suoi dati rivelano che la media delle defecazioni diurne e notturne sono rispettivamente a 5 anni di 5,5 e 1,4, a 10 anni di 5,5 e 1,3, a 15 anni di 6,1 e 1,5 e a 20 anni di 6,1 e 1,5. (66)

Nonostante non siano risultati statisticamente significativi, i dati raccolti mostrano un miglioramento del funzionamento della pouch dal primo follow up a 6 mesi rispetto a quello a 1 anno. La percentuale di pazienti ad essere in grado di discriminare tra aria e feci è passata dal 75%, a 6 mesi, all'87,5% a 12 mesi, la percentuale di quelli in grado di svuotare la pouch sono aumentati partendo dal 62% arrivando al 79,2%, mentre per quanto riguarda la capacità di rimandare la defecazione dal 70,8%, si è arrivati al 91,2% ad 1 anno. È interessante notare che queste abilità migliorano ulteriormente nei pazienti che hanno ricevuto l'intervento da più tempo, raggiungendo il 100% nei pazienti con un follow-up superiore ai 10 anni.

Pellino et al. ha trovato nel suo studio che un'alta percentuale di pazienti (92%) era in grado di discriminare tra aria e feci e che la continenza diurna era raggiunta dal 100% dei pazienti. (65)

Secondo i dati del nostro studio, la consistenza delle feci migliora in maniera significativa tra i 6 mesi e l'anno successivo alla chirurgia. Inizialmente il 58,4% dei pazienti riferiva feci liquide mentre a 12 mesi tutti pazienti avevano feci normosemiformate. È interessante notare che la consistenza delle feci continua a migliorare nel tempo, sebbene i pazienti debbano continuare a prendere medicinali. I soli, infatti,

che hanno interrotto l'assunzione lo hanno fatto perché avevano degli effetti avversi, con un peggioramento dell'evacuazioni sia in senso qualitativo che quantitativo.

Molte famiglie hanno riferito che comunque la qualità e la quantità delle feci varia molto in relazione alla alimentazione. Questo va spesso ad influire sulla vita sociale dei ragazzi perché devono adattare l'orario dei pasti in base ai loro impegni. Per esempio, se escono con gli amici la sera non cenano, ma fanno uno spuntino prima di andare a dormire.

La incontinenza diminuisce nel corso del tempo, ma rimane comunque un problema, soprattutto durante la notte, e nelle ragazze si verifica un peggioramento nel periodo del ciclo mestruale. La percentuale di pazienti continenti aumenta dal 70,8% al 83,3% nel primo anno. Tuttavia, in due pazienti ricanalizzati da 1-4 anni e in due con un follow up di 5-10 anni, permangono episodi di incontinenza.

Gli studi di Wewer et al. e di Durno et al. hanno riportato una percentuale decisamente minore di pazienti continenti (50%), mentre Sarigold et al. e Rintala et al. hanno avuto dei risultati più simili al nostro studio (72-100%). (61) (62)

Il soiling è più comune rispetto all'incontinenza, coinvolge il 45,8% dei pazienti a 6 mesi e il 20,8% a 1 anno. Per un paziente con un follow up di 1-4 anni e per quattro pazienti con 5-10 anni di follow up rimane un problema persistente.

Nello studio di Watanabe et al., la maggior parte dei pazienti non ha mai avuto, o solo raramente, soiling o spotting (75%), ma il 10% lo sperimenta ogni giorno o almeno 4 volte a settimana. Pare che né il tempo trascorso dopo la ricanalizzazione, né l'età alla colectomia siano correlati alla frequenza di soiling o spotting durante la notte. (63)

In questo studio abbiamo indagato anche come l'IPAA abbia influenzato l'educazione pazienti pediatrici. Si è visto che con il tempo le assenze scolastiche tendono a diminuire progressivamente, a 6 mesi sono di 1,5/5 giorni, a 1 anno di 0,8 giorni, a 1-4 anni di 0,1, a 5-10 anni di 0 e a più di 10 anni di 0,3/5 giorni. Solo in quattro pazienti ha determinato una dilazione nella educazione, e questi sono rimasti i medesimi per tutto il periodo di follow up. I numeri, che abbiamo ottenuto, sono modesti rispetto allo studio di Wewer et al in cui il 48% dei bambini ha avuto una dilazione dell'educazione (61). È però da sottolineare che, in un certo numero di casi,

l'operazione di ricanalizzazione sia stata eseguita in prossimità del periodo estivo, in modo tale che i giovani pazienti avessero il tempo necessario per riprendersi ed adattarsi alla nuova funzionalità intestinale. Inoltre, la comprensione da parte delle scuole nei confronti delle condizioni dei bambini ha contribuito a ridurre le restrizioni nell'ambito scolastico.

Lo studio di Durno et al. mostra che il 75% dei bambini non ha avuto restrizioni delle attività scolastiche e che solo 1 su 28 pazienti non studia e non lavora per problemi intestinali. (62)

È stato valutato l'abbandono delle attività sportive che si è reso necessario per il 41,8% dei pazienti per i primi 6 mesi, ma a 1 dall'intervento la percentuale dei pazienti che praticava sport è aumentata al 70,8%. Questi dati sono in accordo con quelli di Wewer et al. in cui il 30% dei pazienti ha dovuto abbandonare le attività sportive. (61)

Durno et al. invece ha rilevato che solo il 10% (3/28) ha rinunciato allo sport per le disfunzioni intestinali. (62)

Andando a vedere i pazienti con un lungo periodo trascorso dalla ricanalizzazione si nota che; due su cinque (40%) con 1-4 anni di follow up e otto su dieci (80%) con 5-10 anni di follow up praticano sport, mentre tutti i pazienti (100%) a più di 10 anni dalla ricanalizzazione pratica sport. Questi dati concordano con lo studio di Polites et al. in cui a 5 anni dall'intervento, circa il 50% dei pazienti non ha limitazioni nell'ambito delle attività sportive, a 10 anni circa il 70% pratica sport. (66)

La pouchite ha dimostrato di avere una tendenza inversa rispetto agli altri dati che tendono a essere più soddisfacenti dopo il primo anno. Infatti, la percentuale di pazienti che ha avuto almeno un episodio di pouchite è aumentata dal 37,5% nei primi 6 mesi, al 50% a 1 anno. Risultati simili sono stati ottenuti da Wewer et al. che ha riportato almeno un episodio di pouchite nel 48% dei pazienti (61), e dallo studio di Durno et al. in cui la pouchite si è presentata nel 44% dei casi. (62)

Pellino et al invece, ha identificato, usando criteri molto stretti, la pouchite nel 25% dei pazienti pediatrici, ma queste percentuali sono più basse rispetto a quelle riportate in altri studi presenti in letteratura. (65)

Nei pazienti seguiti da 1-4 anni, 5-10 anni e più di 10 anni, rispettivamente il 60%, il 50% e il 33,3% ha assunto antibiotici per pouchite.

## V. Conclusione

La colectomia con ricostruzione tramite anastomosi ileo-Jpouch- anale è l'intervento di scelta per trattare i pazienti pediatrici affetti RCU, nel momento in cui la terapia medica non sia sufficiente o comporti eccessivi effetti collaterali, e in situazioni di emergenza. Lo studio sui pazienti pediatrici sottoposti a IPAA ha fornito interessanti risultati riguardo all'impatto dell'intervento sul funzionamento intestinale, la continenza, l'educazione, l'attività sportiva e la presenza di complicanze come la pouchite.

A seguito di questo intervento si avranno delle modifiche della funzione intestinale che necessitano di un anno di tempo per determinare un miglioramento della qualità di vita dei giovani pazienti.

I pazienti hanno sperimentato una riduzione del numero di evacuazioni durante il giorno e la notte. Tuttavia, l'incontinenza, specialmente notturna, e il soiling rimangono un problema.

La consistenza delle feci è migliorata nel tempo, passando da feci liquide a feci normosemiformate. La maggior parte dei pazienti ha continuato a prendere farmaci per controllare la qualità e la quantità delle feci.

L'intervento di IPAA ha avuto un impatto modesto sull'educazione dei pazienti pediatrici, con un numero limitato di assenze scolastiche e dilazioni nell'educazione. Per quanto riguarda le attività sportive, molti pazienti sono stati in grado di continuare a praticarle nel corso del tempo, sebbene alcuni abbiano dovuto interromperle temporaneamente.

È importante considerare la presenza di complicanze come la pouchite, che tende a coinvolgere un numero maggiore di pazienti giunti a 1 anno dalla ricanalizzazione.

Complessivamente, i risultati indicano che l'intervento di IPAA nei pazienti pediatrici può portare a un miglioramento dei sintomi intestinali nel corso del tempo. Tuttavia, l'incontinenza, la pouchite e altri problemi funzionali possono persistere in una percentuale non trascurabile di pazienti.

Si può affermare che l'IPAA porti ad avere uno stato di salute e una qualità di vita soddisfacente per i pazienti e che questi risultati rimangano stabili anche a più di 10 anni dall'intervento.

## Bibliografia

1. *Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003)*. **Castro M, et al.** *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Sep; vol.14(9):1246-52. doi: 10.1002/ibd.20470. PMID: 18521916. (1)
2. **CNDUG, Coordinamento Nazionale Docenti di Gastroenterologia.** *Manuale di Gastroenterologia Unigastro.* Roma : Pacini Editore, 2016-2019. (2)
3. *Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with intestinal inflammatory disease.* **Jhelly Aparecida Valcanaia Arantes, Carlos Henrique Marques dos Santos and Breno Matos Delfino et al.** (Rio J.). 2017, *J. Coloproctol.* Vol. 37(4):273-278. DOI: 10.1016/j.jcol.2017.06.004 (3)
4. *The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review* **Hammer T., Langholz E.** Dicembre 2020. *Digestive medicine research* (4)
5. *Specificities of inflammatory bowel disease in childhood.* **Griffiths, AM.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004 Jun; Vol.18(3):509-23. doi: 10.1016/j.bpg.2004.01.002. PMID: 15157824. (5)
6. *Illustrated Textbook of Paediatrics, Manuale di Pediatria.* **Lissauer Tom, Carol Will.** EDRA, 5° edizione, capitolo 14, p 526-529 (6)
7. *Ulcerative colitis.* **Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF** *Lancet.* 2017 Apr 29; Vol.389(10080):1756-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27914657; PMCID: PMC6487890. (7)
8. *Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma.* **Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, Metzger D, Wahli W, Desvergne B, Naccari GC, Chavatte P, Farce A, Bulois P, Cortot A, Colombel JF, Desreumaux P.** *J Exp Med.* 2005 Apr 18; Vol.201(8):1205-15. doi: 10.1084/jem.20041948. Epub 2005 Apr 11. PMID: 15824083; PMCID: PMC2213148. (8)
9. *Global smoking trends in inflammatory bowel disease: A systematic review of inception cohorts.* **Thomas T, Chandan JS, Li VSW, Lai CY, Tang W, Bhala N, Kaplan GG, Ng SC, Ghosh S.** *PLoS One.* 2019 Sep 23; Vol.14(9):e0221961. doi: 10.1371/journal.pone.0221961. PMID: 31545811; PMCID: PMC6756556. (9)
10. *Predicting the need for colectomy in pediatric patients with ulcerative colitis.* *Journal of Gastrointestinal Surgery.* **Falcone, R.** (2000). Vol. 4(2), 201–206. doi:10.1016/s1091-255x(00)80057-8 (10)
11. *Medical and Surgical Management of Pediatric Ulcerative Colitis.* **Cabrera, J., & Sato, T.** (2018). *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, Vol. 31(02), 071–079. doi:10.1055/s-0037-1609021 (11)
12. *Ulcerative colitis in infancy.* **Rukunuzzaman M, Karim AS.** *Saudi J Gastroenterol.* 2011 Nov-Dec; Vol.17(6):414-7. doi: 10.4103/1319-3767.87185. PMID: 22064342; PMCID: PMC3221118. (12)
13. *Diagnosis and treatment of ulcerative proctitis.* **Regueiro MD.** *J Clin Gastroenterol.* 2004 Oct; Vol.38(9):733-40. doi: 10.1097/01.mcg.0000139178.33502.a3. PMID: 15365396. (13)
14. *Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença.* **Erodilho**

**Sande Mota, Desidério Roberto Kiss and Magaly Gênio Teixeira et al.** Ver bras Coloproct, 2007; Vol.27(4):349-363 (14)

15. *Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis - An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* **Turner, Dan et al.** Agosto 2018, JPGN, volume 67, numero 2 (15)

16. *Management of acute severe ulcerative colitis in children.* **Siow VS, Bhatt R, Mollen KP,** Dicembre 2017, Seminars in Pediatric Surgery, Vol. 26(6): p. 367-372 (16)

17. *Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis.* **Flynn S, Eisenstein S.** Surg Clin North Am. 2019 Dec; Vol.99(6):1051-1062. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.001. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31676047. (17)

18. *Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study.* **Turner, D., Otley, A. R., Mack, D., Hyams, J., de Bruijne, J., Uusoue, K., ... Griffiths, A. M.** (2007). Gastroenterology, 133(2), 423–432. doi:10.1053/j.gastro.2007.05.029 (18)

19. *Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI).* **Turner, D., Hyams, J., Markowitz, J., Lerer, T., Mack, D. R., Evans, J., ... Griffiths, A. M.** (2009). Inflammatory Bowel Diseases, 15(8), 1218–1223. doi:10.1002/ibd.20867 (19)

20. *Is 5-ASA still the treatment of choice for ulcerative colitis?* **Cottone M, Renna S, Modesto I, Orlando A** Curr Drug Targets. 2011 Sep; Vol.12(10):1396-405. doi: 10.2174/138945011796818126. PMID: 21466493. (20)

21. *Surgery and paediatric inflammatory bowel disease.* **Kelay A, Tullie L, Stanton M.** Transl Pediatr. 2019 Dec; Vol.8(5):436-448. doi: 10.21037/tp.2019.09.01. PMID: 31993358; PMCID: PMC6970124. (21)

22. *Predicting outcomes in pediatric ulcerative colitis for management optimization: systematic review and consensus statements from the pediatric inflammatory bowel disease-ahead program.* **Orlanski-Meyer, Esther et. al.** 2021, Gastroenterology 160:378-402 (22)

23. *Surgical option in the treatment of ulcerative colitis.* **Ryan, Daniel P. et al.** 2017, Seminary in Pediatric Surgery (23)

24. *Management of inflammatory bowel diseases in urgent and emergency scenario.* **Carlos Augusto Gomes, Mauro Podda and Sabrina Carpanez Veiga et al** J. Coloproctol. (Rio J.). 2020. Vol. 40(1):83-88. DOI: 10.1016/j.jcol.2019.10.012 (24)

25. *Current Surgical Management of Patients with Chronic Ulcerative Colitis.* **Martin, L. W.** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. (1993). Vol. 17(2), 121–131. doi:10.1097/00005176-199308000-00001 (25)

26. *Toxic Megacolon in Children With Inflammatory Bowel Disease: Clinical and Radiographic Characteristics.* **Benchimol, E. I., Turner, D., Mann, E. H., Thomas, K. E., Gomes, T., McLernon, R. A., & Griffiths, A. M.** (2008). The American Journal of Gastroenterology, Vol.103(6), 1524–1531. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01807.x (26)

27. *Surgery in Ulcerative Colitis: Indication and Timing.* **Andersson, P., & Söderholm, J. D.** (2009). Digestive Diseases, Vol. 27(3), 335–340. doi:10.1159/000228570 (27)

28. *Surgical management of ulcerative colitis.* **Bennis, M., & Turet, E.** (2011). Langenbeck's Archives of Surgery, 397(1), 11–17. doi:10.1007/s00423-011-0848-x (28)

29. *Steroid complications and surgery in intractable ulcerative colitis.* **Shinozaki, M., Suzuki, K., Sawada, T., Tsuno, N., Higuchi, Y., & Muto, T.** (1998). Journal of Gastroenterology, 33(2), 196-200. doi:10.1007/s005350050069 (29)

30. *Role of surgery in pediatric ulcerative colitis.* **Ceriatì E, De Peppo F, Rivosecchi M.** *Pediatr Surg Int.* 2013 Dec; Vol.29(12):1231-41. doi: 10.1007/s00383-013-3425-2. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24173816. (30)
31. *Growth of Prepubertal Children with Inflammatory Bowel Disease.* **Saha, Marja-Terttu\*‡; Ruuska, Tarja\*‡; Laippala, Pekka‡; Lenko, Hanna Liisa‡.** *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 26(3):p 310-314, March 1998. (31)
32. *The impact of preoperative steroid use on short-term outcomes following surgery for inflammatory bowel disease.* **Nguyen GC, Elnahas A, Jackson TD.** *J Crohns Colitis.* 2014 Dec; Vol.8(12):1661-7. doi: 10.1016/j.crohns.2014.07.007. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25107847. (32)
33. *Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis.* **Markel, T. A., Lou, D. C., Pfeifferkorn, M., Scherer, L. R., West, K., Rouse, T., ... Billmire, D. F.** (2008). *Surgery*, 144(4), 540–547. doi:10.1016/j.surg.2008.07.005 (33)
34. *Technical considerations in children undergoing laparoscopic ileal-J-pouch anorectal anastomosis for ulcerative colitis.* **Mattioli, Girolamo et al.** 2012, *Pediatric Surgery International*, Vol 28(4) p. 351-356. (34)
35. *The double-staple technique in colorectal anastomoses: a critical review.* **Baran JJ, Goldstein SD, Resnik AM.** *Am Surg.* 1992 Apr; Vol. 58(4):270-2. PMID: 1586088. (35)
36. *La tecnica di Knight-Griffen nella chirurgia coloretale [The Knight-Griffen technique in colorectal surgery].* **Celoria G, Falco E, Nardini A, Stefani R, Gadducci G, Di Alesio L.** *Minerva Chir.* 1993 Dec; Vol. 48(23-24):1411-4. Italian. PMID: 8177444. (36)
37. <https://www.ostomy.org/j-pouch-surgery/> (37)
38. <https://www.bcm.edu/healthcare/specialties/gastroenterology-and-gi-surgery/colorectal-surgery/proctocolectomy> (38)
39. *Transanal completion proctectomy after total colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: a modified single stapled technique.* **De Buck van Overstraeten, A., Wolthuis, A. M., & D'Hoore, A.** (2016). *Colorectal Disease*, Vol. 18(4), O141–O144. doi:10.1111/codi.13292 (39)
40. *Indications and Surgical Technique for Transanal Proctectomy and Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Inflammatory Bowel Disease.* **Yuen A, Brar MS, de Buck van Overstraeten A.** *Clin Colon Rectal Surg.* 2022 Feb 28; Vol. 35(2):135-140. doi: 10.1055/s-0041-1742114. PMID: 35237109; PMCID: PMC8885156. (40)
41. *Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases.* **Mattioli, Girolamo et al.** 2011, *Pediatr Surg Int* 27:839-846 (41)
42. *Paediatric Ulcerative Colitis Surgery: Italian Survey.* **Mattioli, Girolamo et al.** Luglio 2015, *Journal of Crohn's and Colitis*, p. 558-564. (42)
43. *Long-term outcomes following restorative proctocolectomy ileal pouch-anal anastomosis in pediatric ulcerative colitis patients: Multicenter national study in Japan.* **Ikeuchi H, Uchino M, Sugita A, Futami K, Fukushima K, Hata K, Koganei K, Kusunoki M, Uchida K, Nezu R, Kimura H, Takahashi K, Itabashi M, Kameyama H, Higashi D, Koyama F, Ueda T, Mizushima T, Suzuki Y.** *Ann Gastroenterol Surg.* 2018 Jul 27; Vol. 2(6):428-433. doi: 10.1002/ags3.12198. PMID: 30460346; PMCID: PMC6236100. (43)
44. *Fate of the pouch in 151 pediatric patients after ileal pouch anal anastomosis.* **Alexander, F et al.** (2003). *Journal of Pediatric Surgery* 38:78-82 (44)

45. *Quality of Life After Total Proctocolectomy With Ileostomy or IPAA*. **Murphy, Patrick B.; Khot, Zaid; Vogt, Kelly N.; Ott, Michael; Dubois, Luc** (2015). *Diseases of the Colon & Rectum*, 58(9), 899–908. doi:10.1097/dcr.0000000000000418 (45)
46. *Long-term Results After Restorative Proctocolectomy With Ileal Pouch-Anal Anastomosis at a Young Age*. **Van Balkom, Karlijn A.; Beld, Monique P.; Visschers, Ruben G. J.; van Gemert, Wim G.; Breukink, Stéphanie O.** (2012). *Diseases of the Colon & Rectum*, 55(9), 939–947. doi:10.1097/dcr.0b013e31825bd7f4 (46)
47. *Quality of life, health-related quality of life and health status in patients having restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: a systematic review*. **J. T. Heikens; J. de Vries; C. J. H. M. van Laarhoven** (2012) , 14(5), 536–544. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02538.x (47)
48. *Quality of life and health status before and after ileal pouch–anal anastomosis for ulcerative colitis*. **J. T. Heikens; J. de Vries; M. R. E. Goos; H. J. Oostvogel; H. G. Gooszen; C. J. H. M. van Laarhoven** (2012). , 99(2), 263–269. doi:10.1002/bjs.7711 (48)
49. *Fertility and Sexual Function in Women Following Pediatric Ileal Pouch-Anal Anastomosis*. **Potter, D. Dean et al.** 2020, *Journal of Pediatric Surgery* 55 (49)
50. *Role of Quality of Life as Endpoint for Inflammatory bowel Disease Treatment*. **Calvino-Suàrez, Cristina et al.** 2021, *Int. J. Environ. Res. Public Health* (50)
51. *Quality of life of ulcerative colitis patients treated surgically with proctocolectomy and J-pouch formation: a comparative study before surgery and after closure of the defunctioning ileostomy*. **Exarchos, Georgios et. al.** 2018, *Annals of Gastroenterology* (51)
52. *Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis*. **Peyrin-Biroulet, L. et al.** Agosto 2016, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, p. 807-16. (52)
53. *Outcome after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in children and adults*. **Diederren, K. et al.** Giugno 2017, *Wiley Online Library* (53)
54. *The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies*. **Pallis, A. G. et al.** Maggio 2004, *inflamm bowel dis*, volume 10, numero 3 (54)
55. *SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review*. **Lins L, Carvalho FM.** SAGE Open Med. 2016 Oct 4;4:2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725. PMID: 27757230; PMCID: PMC5052926. (55)
56. *The IMPACT-III (HR) Questionnaire: A valid measure of health-related quality of life in Croatian children with inflammatory bowel disease*. **Slaven Abdovic et al.** *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 7, Issue 11, December 2013, Pages 908–915 (56)
57. *Factors associated with quality of life in Italian children and adolescents with IBD*. **Gatti S, Del Baldo G, Catassi G, Faragalli A, Aloï M, Bramuzzo M, D'Arcangelo G, Felici E, Fuoti M, Lega S, Panceri R, Pastore M, Penagini F, Gesuita R, Catassi C.** *Sci Rep.* 2021 Sep 10;11(1):18076. doi: 10.1038/s41598-021-97661-1. PMID: 34508152; PMCID: PMC8433211. (57)
58. *Long-term Functional and Quality-of-Life Outcomes After IPAA in Children*. **Zmora, Osnat; Natanson, Maya; Dotan, Iris; Vinograd, Itzhak; Nagar, Hagith; Rabau, Micha; Tulchinsky, Hagit** (2013). *Diseases of the Colon & Rectum*, 56(2), 198–204. doi:10.1097/dcr.0b013e3182753e10 (58)
59. *QUALITY OF LIFE OF PATIENTS FROM A MULTIDISCIPLINARY CLINIC OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE*. **Guilherme Borgo FICAGNA, Jean Luís DALRI and Everson Fernando MALLUTA et al.** *Arquivos de Gastroenterologia* 2020, Vol. 57(1) (59)

60. *The correlation between quality of life and functional outcome in ulcerative colitis patients after proctocolectomy ileal pouch anal anastomosis.* **Carmon, E., Keidar, A., Ravid, A., Goldman, G., & Rabau, M.** (2003). *Colorectal Disease*, 5(3), 228–232. doi:10.1046/j.1463-1318.2003.00445.x (60)
61. *J-pouch ileoanal anastomosis in children and adolescents with ulcerative colitis: functional outcome, satisfaction and impact on social life.* **Wewer, Vibeke et. al.** Febbraio 2005, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (61)
62. *Outcome After Ileoanal Anastomosis in Pediatric Patients with Ulcerative Colitis.* **Durno, Carol; Sherman, Philip; Harris, Kim; Smith, Claire; Dupuis, Annie; Shandling, Barry\*; Wesson, David\*; Filler, Robert\*; Superina, Riccardo\*; Griffiths, Anne.** *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 27(5):p 501-507, November 1998. (62)
63. *The functional outcome and factors influencing the quality of life after ileal pouch anal anastomosis in patients with ulcerative colitis.* **Watanabe, K., Nagao, M., Suzuki, H., Karasawa, H., Ohnuma, S., Musha, H., ... Unno, M.** (2017). *Surgery Today*, 48(4), 455–461. doi:10.1007/s00595-017-1613-8 (63)
64. *Long-term Functional Results After Ileal Pouch Anal Restorative Proctocolectomy for Ulcerative Colitis.* **Michelassi, F., Lee, J., Rubin, M., Fichera, A., Kasza, K., Karrison, T., & Hurst, R. D.** (2003). *Transactions of the ... Meeting of the American Surgical Association*, 121, 127–139. doi:10.1097/01.sla.0000086658.60555.ea (64)
65. *Functional Outcomes and Quality of Life after Restorative Proctocolectomy in Paediatric Patients: A Case-Control Study.* **Pellino, G., Sciaudone, G., Miele, E., Candilio, G., De Fatico, G. S., Riegler, G., ... Selvaggi, F.** (2014). *Gastroenterology Research and Practice*, 2014, 1–6. doi:10.1155/2014/340341 (65)
66. *Long-term outcomes of ileal pouch-anal anastomosis for pediatric chronic ulcerative colitis.* **Polites, S. F., Potter, D. D., Moir, C. R., Zarroug, A. E., Stephens, M. C., Tung, J., ... Pemberton, J. H.** (2015). *Journal of Pediatric Surgery*, 50(10), 1625–1629. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.03.04 (66)