



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

Facoltà di Farmacia e Medicina

***XXX CICLO DOTTORATO DI RICERCA IN  
EPATO-GASTROENTEROLOGIA SPERIMENTALE E CLINICA***

*Coordinatore: Professor Paolo Onori*

Tesi di Dottorato di Ricerca:

***“Storia naturale della pouch ileo-anale”***

***Relatore:***

*Chiarissima Prof.ssa Annamaria Pronio*

***Dottoranda:***

*Dott.ssa Caporilli Daniela*

*(matricola 940243)*

ANNO ACCADEMICO 2016-2017

*Ai miei nonni*

## **INDICE**

<i>INTRODUZIONE</i> .....	3
<i>MATERIALI E METODI</i> .....	6
<i>RISULTATI</i> .....	9
<i>DISCUSSIONE</i> .....	17
<i>CONCLUSIONI</i> .....	25
<i>TABELLE</i> .....	26
<i>FIGURE</i> .....	29
<i>BIBLIOGRAFIA</i> .....	48

## **INTRODUZIONE**

Il trattamento chirurgico della colite ulcerosa, necessario in circa il 25% dei pazienti, è stato rivoluzionato alla fine degli anni '70 dall'intervento di proctocolectomia totale, mucosectomia ano-rettale e ricostruzione con pouch ileo-anale ideato da Parks e Nicholls (1978)(1). Tale intervento consentiva di eradicare la malattia asportando tutto il tessuto malato, conservando la funzione di continenza mantenendo integro l'apparato sfinterico e ricostruendo la funzione di reservoir del retto con una pouch ileale.

La tecnica, inizialmente, prevedeva l'asportazione della mucosa del retto lasciando una "cuff" muscolare degli ultimi 7/8 cm di retto ottenuta seguendo un piano sottomucoso fino alla linea pettinata ed una anastomosi della pouch con l'ano per via perineale transanale. Questo nell'ipotesi, mai dimostrata, che la parete muscolare dell'ultima porzione di retto potesse rappresentare un elemento fondamentale nella percezione dello stimolo ad evacuare. Una volta dimostrato che questa tecnica, indaginoso, lunga e notevolmente emorragipara, era solo fonte di complicanze si passò a sezionare il retto sempre più in basso, riducendo l'entità della mucosectomia.

Infine, l'impiego delle suturatrici meccaniche ha consentito la sezione del retto subito a livello del piano degli elevatori in modo che

l'anastomosi, con l'ulteriore sezione di circa 1 cm effettuata dallo stapler, cadesse a livello della linea pettinata o della zona di transizione, mantenendo la radicalità dell'intervento ma semplificando notevolmente la tecnica, riducendo il rischio di complicanze.

La funzione di serbatoio viene ottenuta confezionando, con circa 40 cm di ileo terminale, una sorta di "tasca", o pouch, che viene anastomizzata a livello della linea pettinata o subito al di sopra di questa. Sono stati proposti, inizialmente, diversi tipi di disegno di pouch: a J, a S, a W; attualmente quello più utilizzato in tutte le casistiche mondiali è quello a due anse o a J.

I risultati riportati in letteratura sono buoni e nell'85% dei pazienti si registra la guarigione dalla malattia, il recupero di una buona funzione di continenza ed una buona qualità della vita (2,3).

La storia naturale della pouch è, però, costellata da eventi patologici, alcuni correlati alla complessità dell'atto chirurgico, altri legati alla patologia preesistente ed alla creazione di una nuova anatomia. Ciò ha portato a nuove patologie come la pouchite, ovvero la flogosi del reservoir (4,5).

In una percentuale di casi variabile dal 3.5% al 17% è necessario confezionare una diversione fecale permanente oppure asportare la pouch.

I cattivi risultati funzionali sono responsabili di circa un terzo di questi

fallimenti; la pouchite (10%), viene spesso evocata quale causa di scarsa funzionalità, così come una diagnosi successiva di malattia di Crohn, responsabile di eventuali sepsi pelviche e formazione di fistole (6, 7, 8,9).

Esistono numerosi studi in letteratura che analizzano i risultati a breve termine della pouch ileo anale; tuttavia i dati relativi agli outcomes a lungo termine sono limitati e contraddittori. Alcuni autori riportano un mantenimento dei risultati a lungo termine, altri descrivono un peggioramento funzionale nel corso degli anni (10,11,12,13).

Ad oltre 30 anni dalle prime applicazioni cliniche, ci si interroga, quindi, su quale sia la “storia naturale” e su quali risultati possiamo aspettarci da questo intervento.

Lo scopo del nostro studio è quello di definire i risultati a lungo termine dopo pouch ileo anale seguendo una coorte di pazienti provenienti da un unico centro di chirurgia generale dedicata.

L’end - point primario è quello di valutare nei pazienti con un follow-up di almeno 20 anni le complicanze tardive ed il tasso di fallimento della pouch.

L’end - point secondario è l’analisi dei risultati funzionali e la loro evoluzione nel corso del tempo.

## **MATERIALI E METODI**

Si tratta di uno studio retrospettivo in cui sono state revisionate le cartelle cliniche di ricovero ed ambulatoriali di 89 pazienti sottoposti a proctocolectomia totale con pouch ileo- anale dal 1984 al 1997, con, quindi, almeno 20 anni di follow-up; i pazienti sono stati operati presso la divisione di Chirurgia Generale dell'Università di Roma "Sapienza" diretta prima dal Prof. Giorgio Ribotta e poi dalla Prof.ssa Chiara Montesani.

Dal gruppo iniziale sono stati esclusi 6 pazienti perché risultati persi durante il follow-up.

Pertanto, sono oggetto dello studio 83 pazienti (45 maschi, 38 femmine) di età media di 37 anni (range 12-71), tutti sottoposti ad intervento per diagnosi pre-operatoria di rettocolite ulcerosa.

La pouch veniva confezionata a J in 82 casi e ad S in 1 caso (*Fig. 12 e 13*).

In 15 pazienti la pouch è stata confezionata manualmente e in 68 pazienti con suturatici meccaniche lineari (*Fig. 13 e 14*).

In 26 pazienti è stata eseguita una proctocolectomia con mucosectomia ed anastomosi ileo anale (IPAA) manuale (*Fig. 15 e 16*).

Nei restanti 57 pazienti la IPAA è stata confezionata con stapler circolare (*Fig. 17 e 18*). Con questa tecnica il retto viene sezionato a

circa 4 cm dal margine anale. L'ulteriore asportazione di 1 cm di retto, realizzata dallo stapler, fa sì che la IPAA cada all'apice del canale anale, senza necessità di eseguire la mucosectomia (*Fig. 19*).

Una ileostomia temporanea di protezione è stata realizzata in 70 pazienti.

I dati riassuntivi di questo gruppo di pazienti sono riportati nella *tabella n.1*.

Per tutti i pazienti attraverso l'analisi delle cartelle cliniche e dei dati raccolti durante gli accessi ambulatoriali, i controlli endoscopici o le interviste telefoniche sono stati rilevati i seguenti dati:

- diagnosi pre - intervento ed istopatologica sul pezzo operatorio;
- complicanze immediate postoperatorie: deiscenze anastomotiche e/o sepsi pelvica;
- complicanze tardive: fistole pouch correlate, stenosi IPAA, pouchite (*definite nella tabella n.2*);
- failure dell'intervento, ovvero la necessità di asportazione della pouch con il confezionamento di una ileostomia definitiva sec. Brooke o defunzionalizzazione realizzata con il confezionamento di una ileostomia, da considerare "definitiva".

Abbiamo rilevato i risultati funzionali considerando:

- numero di evacuazioni nelle 24 ore;



- necessità di evacuazione notturna;
- continenza completa a feci solide, liquide e gas;
- incontinenza minore (leakage) con perdita di modesta quantità di muco e feci liquide o gas;
- difficoltà di svuotamento della pouch con evacuazione frazionata.

Questo allo scopo di analizzare:

- il rischio di fallimento della pouch ed eventuali correlazioni con le modificazioni della diagnosi istologica nel corso del tempo ovvero per complicanze immediate e a distanza pouch-related;
- l'analisi dei risultati funzionali e la loro evoluzione nel corso del tempo oltre che una eventuale correlazione con le complicanze immediate o tardive.

I dati così raccolti per ogni follow-up sono stati inseriti in un database ed è stato quindi possibile, con un'elaborazione statistica, la valutazione del loro andamento nel tempo e la correlazione con i vari parametri esaminati.

Per l'analisi statistica e la visualizzazione grafica è stato utilizzato il software Excel® Microsoft 2010. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il test del  $\chi^2$  per i dati espressi in percentuale e il t di Student per i dati espressi come media.  $P \leq 0.05$  veniva considerato statisticamente significativo.

## **RISULTATI**

Il campione esaminato è composto da 83 soggetti, 38 donne (45,8%) e 45 uomini (54,2%). Il data set completo è costituito da 510 osservazioni. L'età media all'intervento è di 37 anni con un range compreso tra 12 e 71 anni.

Non è stata registrata mortalità operatoria.

Nell'immediato post-operatorio 6 pazienti hanno presentato una deiscenza anastomotica parziale; 8 pazienti hanno avuto una deiscenza anastomotica parziale con associata sepsi pelvica; 2 pazienti hanno avuto una sepsi pelvica senza deiscenza; 1 paziente ha presentato una fistola precoce della pouch con associata sepsi.

Del gruppo di pazienti presi in esame, 6 sono deceduti in corso di follow-up: 2 per neoplasia prostatica, 2 per IMA, 1 per leucemia linfatica acuta, 1 per malattia neoplastica non meglio specificata.

- *Failure e cambio di diagnosi*

Il fallimento dell'intervento, inteso come asportazione della pouch o sua permanente defunzionalizzazione è stato riscontrato in 8 pazienti su 83 (9.6%) (*Tabella 3*).

In 3 pazienti è stata necessaria l'asportazione della pouch e del

complesso anastomotico: in 2 casi per la presenza di fistole con associata sepsi pelvica dopo diagnosi successiva di morbo di Crohn; in 1 caso per diagnosi di adenocarcinoma di tipo acinare infiltrante la muscolarismucosae della pouch (14,15).

In 5 casi è stato necessario defunzionizzare la pouch: in 1 caso per una fistola complessa; in 1 caso per una fistola pouch-vaginale; in 1 caso per diagnosi successiva di malattia di Crohn; in 1 caso per diagnosi di carcinoma del canale anale; in 1 caso per diagnosi di colite indeterminata.

Analizzando la percentuale di failure, a 5 anni dall'intervento il 94.8% (IC 95% 90.0-99.9) dei pazienti conserva una pouch funzionante, a 10 anni dall'intervento il 91.8% (IC 95% 85.7-98.4) e a 20 anni dall'intervento il 90.0% (IC 95% 83.1-97.4) (Fig.1).

Un cambio di diagnosi post-operatorio si è osservato in 5 pazienti (6%). In 2 pazienti è stata diagnosticata una colite indeterminata (2,4%), in 3 pazienti una malattia di Crohn (3,6%).

Stratificando il dato per il cambio di diagnosi istopatologica post-operatoria risulta una differenza statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) tra i due gruppi.

Dei 5 pazienti nei quali è avvenuto un cambio di diagnosi, 3 sono andati incontro a failure della pouch. In tutti i 3 casi la diagnosi finale è

stata di Morbo di Crohn (*Fig. 2*).

Il fallimento (defunzionalizzazione o asportazione della pouch) è risultato significativamente correlato con il cambio di diagnosi ( $p<0.01$ ) e con l'insorgenza di complicanze post-operatorie ( $p<0.05$ ).

- *Complicanze tardive*

L'analisi delle complicanze tardive mostra la presenza di stenosi in 31 dei pazienti (37,3%), la formazione di una fistola pouch correlata in 10 pazienti (12%), una pouchite in 42 pazienti (50,6%).

- *Complicanze tardive: stenosi*

Durante il periodo di follow-up, 31 pazienti su 83 (37.3%) hanno avuto almeno un episodio di stenosi. Il tempo mediano di assenza di stenosi è di 23.5 anni. Tutti i pazienti con stenosi sono stati trattati ambulatorialmente con dilatazione digitomanuale meccanica o con dilatatori di Hegar.

A 5 anni dall'intervento il 22.2% (IC 95% 30.7 – 12.6) dei pazienti ha avuto una stenosi. A 10 anni dall'intervento il 26.8% (IC 95% 36 – 16.2) presentava stenosi; a 20 anni dall'intervento il 40.2% (IC 95% 51.2 – 26.8) dei pazienti (*Fig. 3*).

Il tempo mediano di recidiva per quanto riguarda le stenosi è 1.024

anni (IC 95% 0.794 – 1.336); dunque, dopo un anno dalla prima diagnosi di stenosi, il 50% dei soggetti ha avuto almeno una recidiva. A 10 anni dal primo episodio, il 5.23% (IC 95% 2.14 – 12.8) dei pazienti non ha avuto recidive (*Fig. 4*).

- *Complicanze tardive: pouchite*

Nella coorte esaminata, 42 pazienti su 83 (50.6%) hanno avuto almeno un episodio di pouchite (sporadica).

A 5 anni dall'intervento il 28.5% (IC 95% 38 – 17.6) dei pazienti ha avuto episodi di pouchite, a 10 anni il 37.4% (IC 95% 47.6 – 25.2) , a 20 anni il dato aumenta al 59.0% (IC 95% 69.5 – 44.9) (*Fig.5*).

Solo 9 di questi pazienti presentavano una pouchite cronica ed in 3 casi tra questi, si è resa necessaria l'asportazione della pouch.

Nei 3 casi di pouchite ricorrente sottoposti ad asportazione della pouch, 2 pazienti presentavano diagnosi istologica definitiva di morbo di Crohn ed 1 paziente di adenocarcinoma di tipo acinare infiltrante la muscolaris mucosae della pouch (*16*).

Il tempo mediano di recidiva della pouchite è di 1.3 anni (IC 95% 0.78 – 2.1), dunque, dopo circa un anno dal primo evento di pouchite, il 50% dei soggetti ha avuto almeno una recidiva; mentre, a 10 anni dal primo episodio, solo il 10.2% (IC 95% 5.22 – 19.8) dei pazienti non ha avuto recidive (*Fig.6*).

La correlazione tra pouchite e difficoltà di svuotamento della pouch non risulta statisticamente significativa ( $p=0.19$ ).

- *Complicanze tardive: fistole pouch-correlate*

Durante il periodo di follow-up, 10 pazienti su 83 (12%) hanno presentato una fistola pouch correlata.

A 5 anni dall'intervento il 10.6% (IC 95% 17.3 – 3.3) dei pazienti ha avuto fistole. A 10 anni dall'intervento il 15.1% (IC 95% 23 – 6.4), a 20 anni dall'intervento il 18.6% (IC 95% 27.3 – 8.8) (*Fig.7*).

Il tempo mediano di recidiva per le fistole è di 1 anno (IC 95% 0.78 – 1.32); dunque, dopo circa un anno dal primo evento di fistola, il 50% dei soggetti ha avuto almeno una recidiva mentre a 10 anni dalla prima fistola, solo l'1.6% (IC 95% 0.16 – 16.1) dei pazienti non ha avuto recidive (*Fig.8*).

Si tratta di tratta di 9 femmine e 1 maschio, con età media di 27.6 anni. Di questi, 8 presentavano una FPV, in 2 casi associata a fistola perianale, 1 paziente presentava fistola pouch-vulvare ed 1 paziente (l'unico di sesso maschile) presentava una fistola complessa perineale e presacrale.

In 3 casi la fistola era comparsa precocemente, entro 2 mesi dall'intervento, sempre preceduta da una parziale deiscenza dell'anastomosi, in 2 di questi casi associata a sepsi pelvica.

In 7 casi la fistola compariva tardivamente, ad una distanza media di 8.7 anni (range 1.5-16) dall'intervento.

3 pazienti sono stati trattati chirurgicamente per via perineale: in 1 caso con fistulectomia e sutura della parete vaginale e in 2 casi con la sola fistulectomia.

Tutte e 3 i casi sono andati incontro a recidiva della fistola. Nel primo caso si procedeva ad ulteriori trattamenti locali che non davano esito a guarigione e richiedevano infine l'asportazione della pouch. Negli altri 2 casi, si verificava un'insufficienza sfinterica che ha successivamente richiesto un trattamento demolitivo con asportazione della pouch in un caso, nell'altro caso la pouch è tutt'ora funzionante e la fistola è paucisintomatica.

In 3 pazienti è stato posizionato un setone con drenaggio dell'ascesso eventualmente associato ottenendo in un caso una guarigione completa e in un caso (FPV associata a FPP) una guarigione parziale (solo della FPV). Nell'ultimo caso persisteva una FPV paucisintomatica con pouch attualmente funzionante.

3 pazienti sono stati sottoposti a terapia conservativa, in un caso con drenaggio dell'ascesso tra pouch e vagina, in un caso con la somministrazione di immunosoppressori (17,18).

Infine, negli ultimi 2 pazienti, il trattamento è consistito nel solo confezionamento di una ileostomia escludente. In questi 2 casi i

sintomi erano gravi ed un trattamento conservativo iniziale non aveva prodotto miglioramenti. In entrambi la fistola persisteva anche dopo la confezione dell'ileostomia.

In particolare, un paziente di sesso maschile che aveva presentato, a distanza di 3 anni dall'intervento, una fistola complessa; dopo il confezionamento di una ileostomia escludente, non mostrava miglioramenti del quadro clinico, associato ai segni di una grave immunodeficienza HIV + correlata, attualmente in trattamento con farmaci antivirali.

L'insorgenza di fistole è risultata correlata con il cambio di diagnosi ( $p < 0.01$ ) e con le complicanze post operatorie (deiscenza, pouchite e sepsi) ( $p < 0.05$ ).

- *Risultati funzionali: numero di evacuazioni, incontinenza minore (leakage) e difficoltà di svuotamento*

L'andamento del numero medio di evacuazioni giornaliere e di quelle notturne non mostra trend temporali statisticamente significativi (*Tabella 4*).

La media delle evacuazioni giornaliere in corso di follow-up è di 4.75 nei primi 5 anni ( IC 95% 4.4 – 5.1); 4.95 a 10 anni (IC 95% 4.6 – 5.3); 4.7 a 20 anni dall'intervento (IC 95% 4.4 – 5).



La media delle evacuazioni notturne è di 0.94 nei primi 5 anni (IC 95% 0.1 – 1.8); 0.9 a 10 anni (IC 95% 0.2 – 1.6); a 20 anni dall'intervento la media è 0.73 (IC 95% 0.2 – 1.3) (*Fig. 9*).

Durante il periodo di follow up, nessun paziente ha presentato incontinenza maggiore; 35 pazienti su 83 (42.2%) hanno presentato una incontinenza minore (leakage).

A 5 anni dall'intervento il 32.9% (IC 95% 42.6 – 21.6) dei pazienti ha avuto episodi di leakage, a 10 anni il 39.5% (IC 95% 49.7 – 27.1), a 20 anni dall'intervento il 42.7% (IC 95% 53.2 -30) (*Fig. 10*).

Nella nostra casistica 34 pazienti su 83 (40.9 %) hanno presentato difficoltà svuotamento della pouch con evacuazione frazionata.

A 5 anni dall'intervento il 18.28% (IC 95% 18.2 – 18.3) dei pazienti ha avuto difficoltà di svuotamento, a 10 anni il 19.3% (IC 95% 19.3 – 19.4), a 20 anni il 19.83% (IC 95% 19.8 – 19.9) (*Fig.11*).

Risulta statisticamente significativa ( $p<0.01$ ) la correlazione tra la presenza di leakage e la difficoltà di svuotamento della pouch. Non esiste, invece, correlazione tra leakage e cambio diagnosi ( $p=0.16$ ) e tra leakage e complicanze post operatorie ( $p=0.83$ ).

## **DISCUSSIONE**

La pouch-ileo anale è stata considerata l'intervento di scelta nel trattamento chirurgico della rettocolite ulcerosa.

I dati sui risultati a breve termine dopo chirurgia sono numerosi e consolidati in letteratura. Tuttavia sono pochi i dati riguardanti le failure della pouch e le complicanze pouch-relate a lungo termine, in particolare per quanto riguarda i pazienti con follow-up pari o superiore a 20 anni.

Il presente studio descrive il rischio di failure della pouch, l'insorgenza di complicanze a lungo termine ed i risultati funzionali, ottenuti su una coorte di pazienti con un follow-up di almeno 20 anni.

I dati della letteratura mostrano un tasso di failure della pouch tra il 5.3 ed il 6.4% in due grandi gruppi di pazienti con un follow-up che non raggiunge gli 8 anni (19,20).

La letteratura è uniforme nel mostrare un tasso di fallimento a 20 anni dall'intervento intorno all'11% (12,21,22,23).

Nel nostro gruppo di pazienti abbiamo riportato un tasso di fallimento (inteso come defunzionalizzazione e/o asportazione della pouch) del 9.6% .

A 20 anni dall'intervento il 90% (IC 95% 83.1-97.4) dei pazienti ha una pouch funzionante.

I fattori associati al fallimento della pouch sono stati: sepsi pelvica, fistole pouch-anali o pouch-vaginali e malattia di Crohn, in accordo con i dati già esistenti in letteratura (24,25,26).

Un cambiamento della diagnosi istopatologica dopo l'intervento si è verificato in 5 casi (6 %); di questi, 3 pazienti sono andati incontro a failure della pouch. In tutti i 3 casi la diagnosi finale è stata di morbo di Crohn. Dati simili sono stati riportati in letteratura con un range che va dal 29 al 56% (22,27,28).

Questo dato suggerisce che una malattia di Crohn mal diagnosticata costituisce un importante fattore di rischio per il fallimento della pouch. Nella coorte esaminata, la failure della pouch nei pazienti affetti da Crohn è dovuta principalmente a fistole perianali gravi (3 casi). Sulla base di questi dati e secondo quelli proposti da altri autori, possiamo affermare che l'IPAA nei pazienti con malattia di Crohn potrebbe essere un'opzione valida solo in casi selezionati, con una malattia colica isolata, senza coinvolgimento ileale o perianale (29,30).

L'incidenza complessiva delle stenosi anastomotiche è del 37.3%, senza significative differenze a seconda del tipo di anastomosi confezionata.

Le stenosi sono generalmente trattate con dilatazioni ambulatoriali. Solo in alcuni casi è necessario eseguire la dilatazione in sala operatoria ed in regime di sedazione. Il tasso di guarigione è elevato, in

oltre il 75% dei casi(19).

Nella nostra casistica le stenosi non hanno causato un fallimento della pouch.

La pouchite è una delle complicanze a distanza più frequenti e temute con tassi di incidenza variabili dal 44% - 50% ed un tempo medio di insorgenza di 17 mesi dopo l'intervento (31,32,33,34). Anche nei rilievi a distanza di 10 anni si nota che il 26% dei soggetti con pouch ben funzionante hanno presentato almeno un episodio di pouchite (35), ma spesso i pazienti presentano episodi multipli e recidivanti (66%) e, più sporadicamente, la cronicizzazione del quadro (33). Secondo Hurst (33) la pouchite non ha correlazione con l'età ed il sesso del paziente, con le differenti tecniche di esecuzione delle anastomosi, manuale o meccanica, con la lunghezza della pouch.

Dall'analisi della letteratura, una stima precisa della incidenza di pouchite non è agevole poiché il quadro viene descritto con diverse definizioni e diagnosticato con differenti metodi di valutazione (36, 33, 37).

Infatti, alcuni studi fondano la diagnosi soltanto sull'esito di biopsie endoscopiche della pouch eseguite durante un episodio di flogosi acuta, altri da elementi clinici desunti da informazioni telefoniche (33), altri ancora dalla contemporanea presenza di tre criteri: clinico, endoscopico ed istologico (37).

Alte percentuali di pouchiti sono state descritte in due grandi serie con follow-up più breve di 20 anni, riportando un tasso di pouchite cronica fino al 21% (11, 38). Uno studio della Cleveland Clinic ha mostrato un tasso significativamente maggiore di pouchite dopo 15 anni, raggiungendo il 39% (19); un simile dato viene riportato da un altro studio, in cui gli episodi di pouchite sono oltre il 47% (24,39). Questi dati eterogenei potrebbero essere spiegati dall'uso di una definizione non standardizzata di pouchite e dalle diverse durate di follow-up.

I dati del nostro lavoro mostrano che la pouchite è stata la più frequente complicanza a lungo termine della pouch, verificandosi nel 50,6% dei casi. La percentuale tende ad aumentare nel corso del follow-up ed a 20 anni diventa del 59,9% . Si trattava, nella maggior parte dei casi, di pouchiti sporadiche che si risolvevano facilmente con terapia medica. Solo in 3 pazienti (3,6%) compariva una pouchite grave, tale da determinare il fallimento dell'intervento.

Si è anche osservato in letteratura un riscontro significativamente maggiore di pouchiti nei pazienti con diagnosi ritardata di malattia di Crohn, con percentuali che vanno dal 30,7 al 72% (19, 29).

Anche nel nostro studio, una diagnosi tardiva di malattia di Crohn è stata la causa di pouchiti recidivanti nel 2,4% dei pazienti esaminati.

Le fistole pouch correlate possono essere una seria complicanza dell'intervento, in quanto, in una consistente percentuale di pazienti

(19-45%), possono determinare l'insuccesso della pouch (40,41,42,43,44).

Le fistole pouch vaginali (FPV), che sono quelle maggiormente descritte, variano dal 2.6% al 16.7% a seconda dell'ampiezza della casistiche e dell'esperienza chirurgica (44,45).

In letteratura le fistole decrescono con l'aumentare dell'esperienza chirurgica, anche se, per alcuni autori, l'incidenza della FPV sembra invariata o addirittura aumentata nel tempo: presso la Mayo Clinic l'incidenza delle fistole è passata dall'11% al 5% dopo i primi 1000 pazienti; Keighley, in una serie di 168 IPAA, non riscontra alcuna variazione, Groom riporta un'incidenza del 6% nei primi 6 anni che sale all'11% successivamente (46,47,48,49,50,51).

Nel nostro studio l'incidenza delle fistole pouch correlate è stata del 12%, prevalentemente costituita da FPV (8/10 casi).

Anche per noi questa complicanza, indipendentemente dai possibili fattori etiopatogenetici, fa parte prevalentemente dell'esperienza iniziale: 7 nei primi 50 casi e 3 negli ultimi 33.

Questo risultato è simile ai dati di altre serie che riportano un tasso di fistola del 3% nei pazienti con breve follow-up, che aumenta al 10% nei pazienti con follow-up più lungo di 15 anni (13,19).

Le fistole rappresentano una complicazione sempre impegnativa, con un trattamento non semplice. Sulla base della nostra esperienza, le

fistole, unitamente alla sepsi pelvica, potrebbero essere considerate le principali cause dell'asportazione della pouch, come riportato da molti autori (24, 26).

In un'analisi multivariata eseguita dal gruppo della Cleveland Clinic su una serie di 2518 pazienti, nel 42% dei casi con sepsi era stata dimostrata una deiscenza anastomotica e nel 34% di queste deiscenze si era sviluppata una fistola della pouch (52).

In questo studio la sepsi si è dimostrata un importante fattore di rischio sia nello sviluppo che nel mantenimento delle fistole: nel 50% dei pazienti in cui non era stata ottenuta la guarigione della sepsi questa esitava in una fistola (52).

In 7 pazienti della nostra casistica la fistola è comparsa tardivamente, ad una distanza dall'intervento di 8.7 anni, con un range da 1.5 a 16 anni.

Nei pazienti con fistola tardiva è spesso difficile dimostrare un preciso meccanismo patogenetico, le ipotesi sono diverse e quelle maggiormente indicate sono la presenza di una malattia di Crohn, la flogosi criptoghiandolare della mucosa anorettale, un'ischemia cronica, una stenosi della IPAA (48).

Nella nostra esperienza abbiamo osservato una correlazione tra comparsa di fistole pouch correlate e cambio di diagnosi (Malattia di Crohn).

Riguardo ai risultati funzionali, in particolare al numero di evacuazioni giornaliere e alla continenza vengono riportati in letteratura molti studi che dimostrano che la pouch ileo anale offre buoni risultati funzionali a lungo termine. Dopo un periodo iniziale di 12-18 mesi, la frequenza delle evacuazioni si stabilizza a 6 - 7 nelle 24 ore, con una buona continenza ed assenza di leakage od urgenza (53).

I risultati peggiori si presentano quando la frequenza è maggiore di 10 evacuazioni nelle 24 ore, di solito associate al transito di piccoli volumi fecali; in questo caso può essere presente anche urgenza, incontinenza e difficoltà nell'evacuazione (6).

Un studio del Cleveland Clinic Group (13) su 396 pazienti con follow-up minimo di 15 anni, ha segnalato un significativo peggioramento dei risultati funzionali e della continenza dopo 15 anni. Un trend simile è stato riportato da uno studio della Mayo Clinic (1885 pazienti con un follow-up medio di 10,8 anni) che ha mostrato un lieve deterioramento dei risultati funzionali sia durante il giorno che di notte (55).

Il leggero peggioramento nel tempo è probabilmente influenzato dall'invecchiamento fisiologico della popolazione studiata dopo un così lungo follow-up (24,54), o dall'incremento dell'incidenza di pouchiti come già riportato in letteratura (10, 24).

Inoltre, sono riportati in letteratura, episodi di leakage, più frequenti



dopo 10 anni dalla chirurgia, che non si modificano sostanzialmente tra i 10 e i 20 anni di follow-up (55,56).

Nella nostra esperienza abbiamo rilevato una media di evacuazioni giornaliere di 4.75 nei primi 5 anni, 4.95 a 10 anni e di 4.71 a 20 anni dall'intervento. Quindi l'osservazione in corso di follow-up non mostra trend temporali rimanendo sostanzialmente stabile nel corso degli anni.

Abbiamo rilevato un'incidenza di incontinenza minore (leakage) nel 42.2% dei pazienti, correlata con la presenza di difficoltà di svuotamento della pouch. Non risulta, invece, una correlazione statisticamente significativa con le complicanze postoperatorie.

## **CONCLUSIONI**

La pouch ileo anale si è dimostrata un'ottima opzione chirurgica anche nei pazienti con più di 20 anni di follow up.

Nel 90% dei casi la pouch rimane funzionante con risultati funzionali buoni e mantenuti nel tempo.

La temuta pouchite, sebbene frequente, si è dimostrata causa di failure dell'intervento solo in una piccola percentuale di pazienti.

La maggior parte delle failure sono dovute ad una diagnosi successiva di morbo di Crohn od alle complicanze immediate post operatorie quali la deiscenza anastomotica e/o le sepsi pelviche.

Viene pertanto ribadita l'estrema importanza di una accurata selezione dei pazienti da sottoporre a questo intervento ed alla necessità che questo sia eseguito in centri specializzati e da chirurghi dedicati.

## **TABELLE**

*Tabella n. 1*

*Caratteristiche del gruppo esaminato*

<b>PAZIENTI TOTALI</b>	<b>83</b>
Maschi	45 (54.2%)
Femmine	38 (45.8%)
<b>Età media all'intervento</b>	<b>37 (range 12 – 71)</b>
<b>Età mediana all'intervento</b>	<b>34 (range 12 – 71)</b>
<b>TIPO DI POUCH</b>	
J	82 (98.8%)
S	1 (1.2%)
<b>CONFEZIONAMENTO IPAA</b>	
Manuale	26 (31.3%)
Stapler	57 (68.7%)
<b>ILEOSTOMIA TEMPORANEA</b>	<b>70 (84.3%)</b>
<b>MORTALITA'</b>	<b>0</b>
<b>COMPLICANZE IMMEDIATE POST-OP.</b>	
Sepsi / Leak IPAA	14 (16.9%)
Sepsi / Leak Pouch	3 (3.6%)

*Tabella n. 2*

*Complicanze tardive : definizioni*

<b><i>Stenosi anastomotica</i></b>	La presenza di un restringimento dell'anastomosi all'esame digitale che richieda una dilatazione ambulatoriale od in sala operatoria. Una stenosi anastomotica clinicamente significativa è definita tale quando richiede una dilatazione in sala operatoria nei pazienti che hanno sviluppato sintomi di defecazione ostruita.
<b><i>Fistola pouch-correlata</i></b>	La presenza di un tramite anomalo o un "recesso" tra la pouch e l'esterno o con un altro organo (ad es. fistole pouch-anali o fistole pouch-vaginali).
<b><i>Pouchite</i></b>	Condizione clinica/endoscopica e patologica definita con un Pouch Disease Activity Index score > 7.  <b>Cronica</b> Nessuna risposta ad almeno 4 settimane di trattamento antibiotico standard e con almeno 3 ricadute all'anno.

*Tabella n. 3*

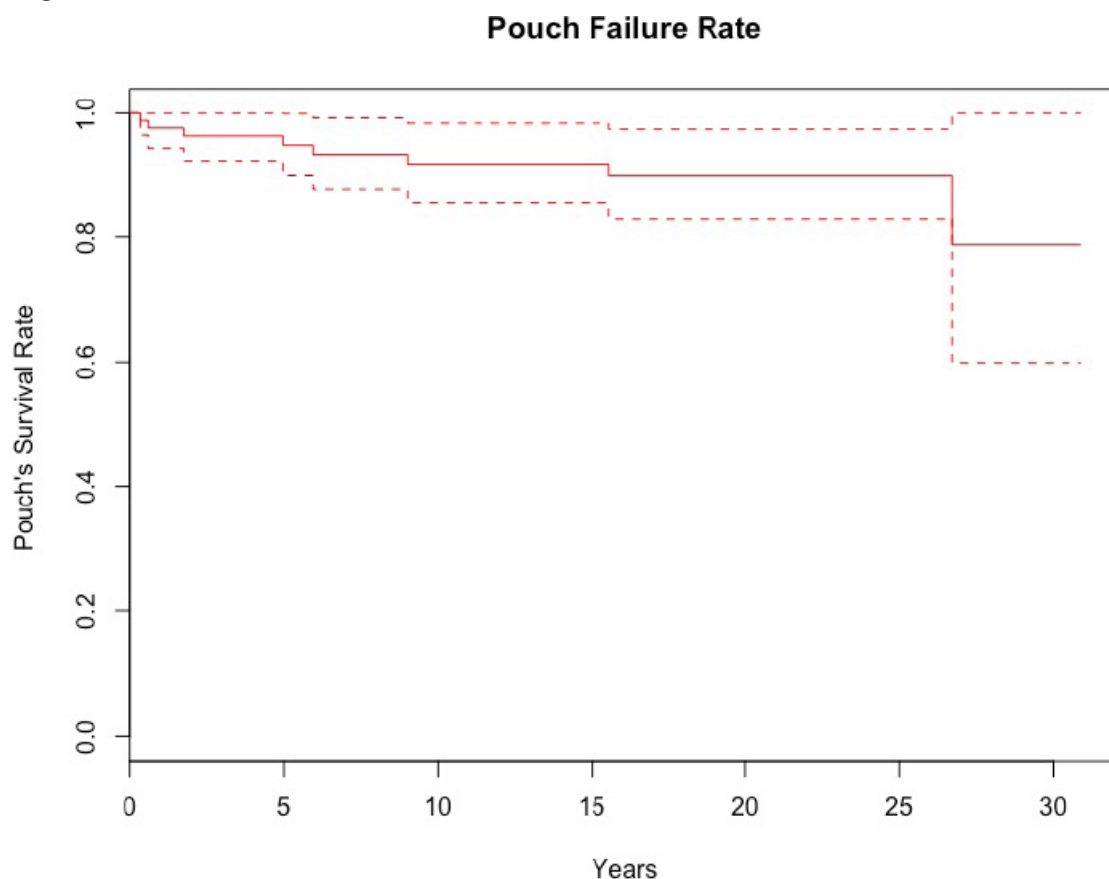
<b>FAILURE POUCH</b>	<b>8 (9.6%)</b>
<b>CAMBIO DIAGNOSI POST OPERATORIA</b>	<b>5/83 (6.0%)</b>
Colite indeterminata	2 (2.4%)
Morbo di Crohn	3 (3.6%)
<b>COMPLICANZE TARDIVE</b>	
Stenosi	31(37.3%)
Fistola pouch correlata	10 (12.0%)
Pouchite sporadica	42(50.6%)
Pouchite cronica	3 (3.6%)

*Tabella n. 4*

*Risultati funzionali a 20 anni*

<b>Media evacuazioni 24/ore</b>	4.71(range 1 – 30)
<b>Media evacuazioni notturne</b>	0.73 (range 0 – 7)
<b>Incontinenza maggiore</b>	0
<b>Incontinenza minore (leakage)</b>	35 (42.2%)
<b>Difficoltà di svuotamento</b>	34 (41.0%)

Figura n. 1



Il **fallimento dell'intervento**, inteso come defunzionizzazione e/o asportazione della pouch, è stato riscontrato in 8 pazienti su 83 (9.6%).

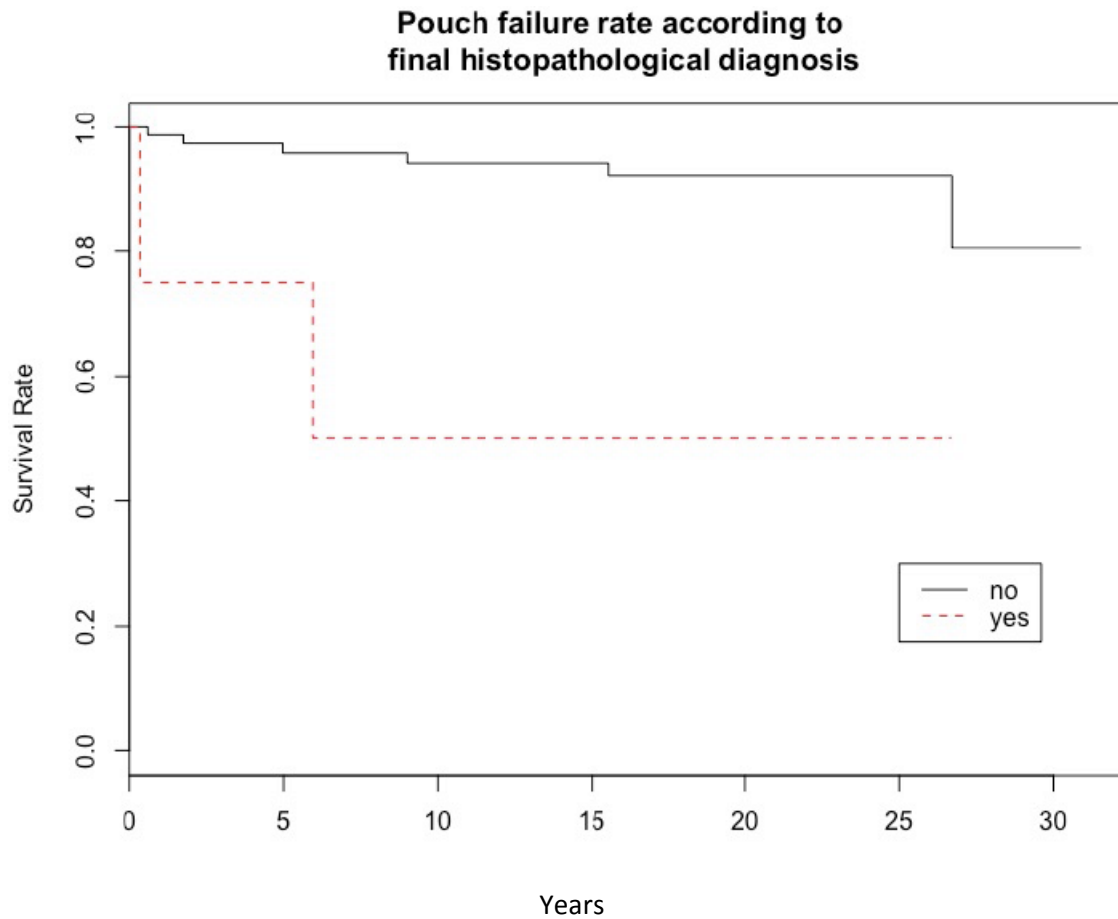
La pouch è funzionante:

- a 5 anni dall'intervento nel 94.8% dei pazienti (IC 95% 90.0-99.9);
- a 10 anni dall'intervento nel 91.8% dei pazienti (IC 95% 85.7-98.4);
- a 20 anni dall'intervento nel 90.0% dei pazienti (IC 95% 83.1-97.4).

La failure della pouch è risultata correlata con :

- cambio di diagnosi (Crohn) ( $p < 0.01$ );
- complicanze post operatorie (deiscenza anastomotica e/o sepsi pelvica) ( $p < 0.05$ ).

Figura n. 2

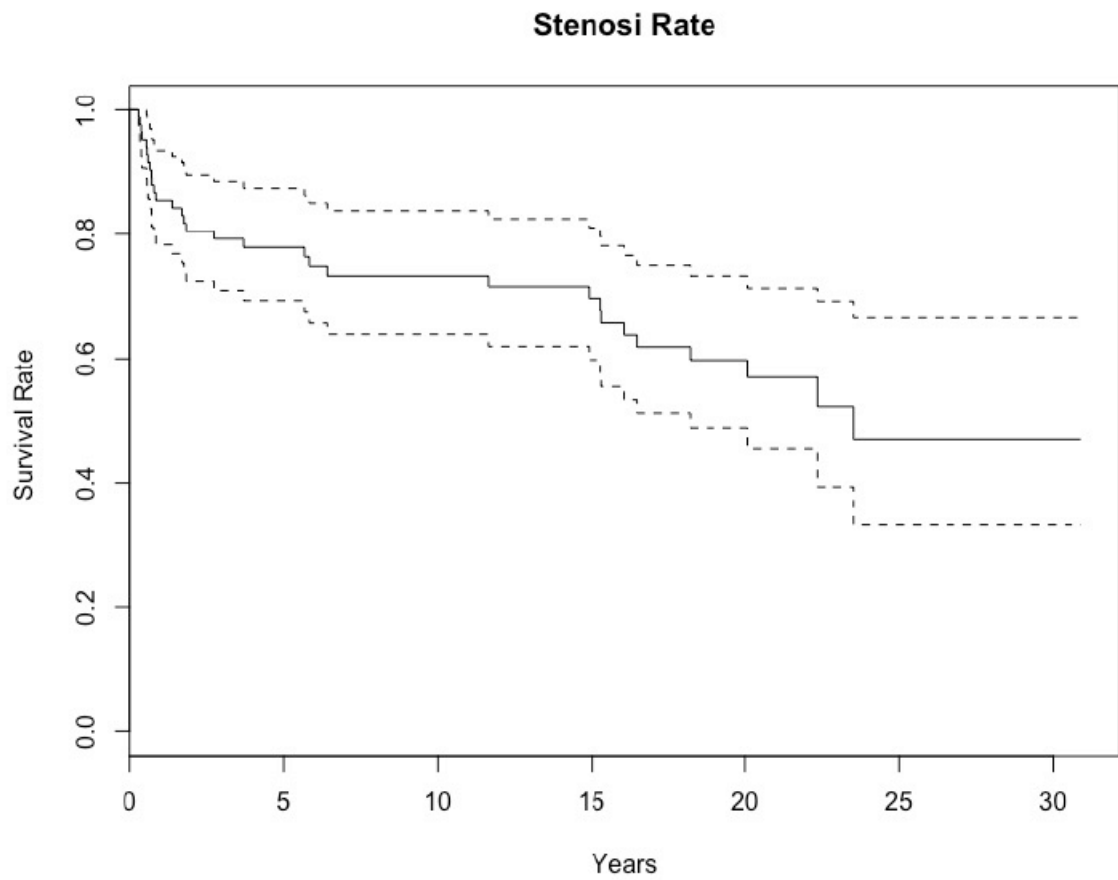


Stratificando il dato per il cambio di diagnosi istopatologica post-operatoria risulta una differenza statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) tra i due gruppi.

Dei 5 pazienti ai quali è stata cambiata la diagnosi nel post operatorio, 3 sono andati incontro a fallimento della pouch.

In tutti la diagnosi finale è stata il Morbo di Crohn.

Figura n. 3



Durante il periodo di follow up, 31 pazienti su 83 (37.3%) hanno avuto almeno un episodio di stenosi dell'anastomosi pouch-anale.

Hanno presentato stenosi:

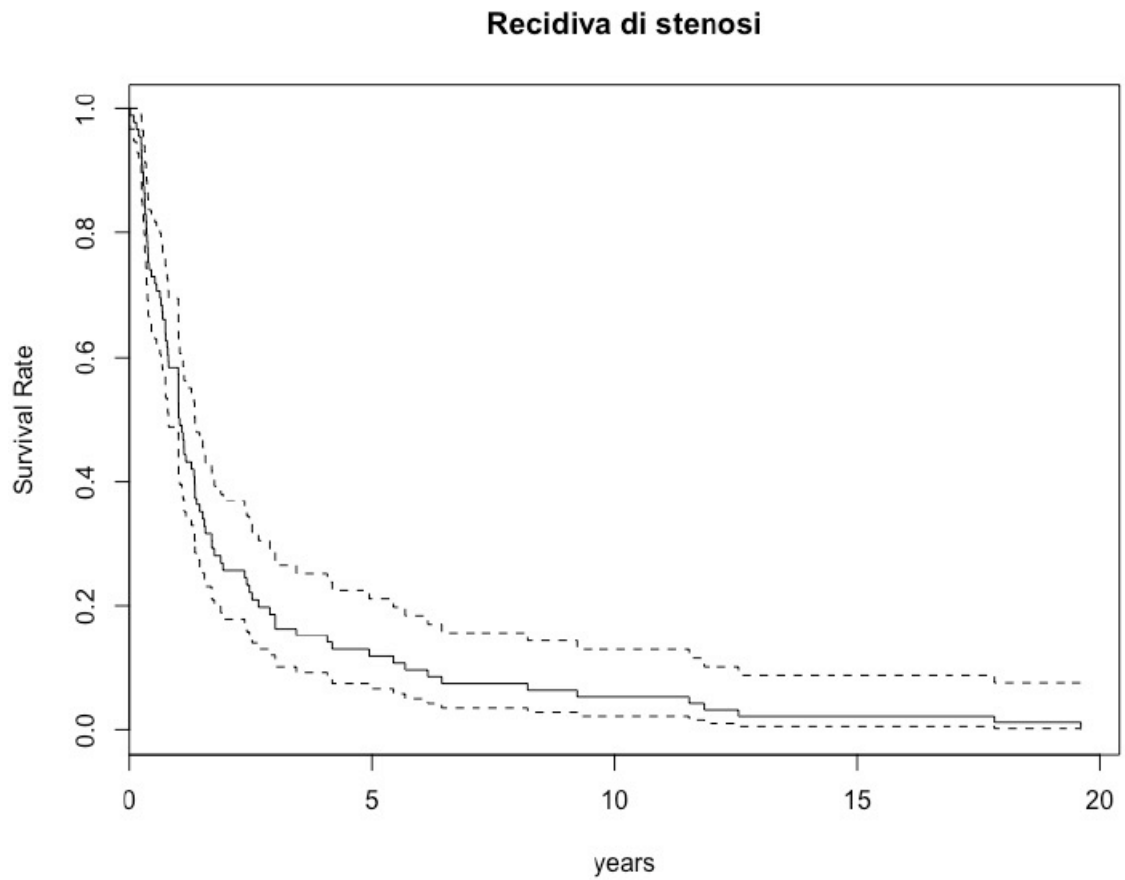
a 5 anni dall'intervento il 22.2% dei pazienti (IC 95% 30.7 – 12.6);

a 10 anni dall'intervento il 26.8% dei pazienti (IC 95% 36 – 16.2);

a 20 anni dall'intervento il 40.2% dei pazienti (IC 95% 51.2-26.8).

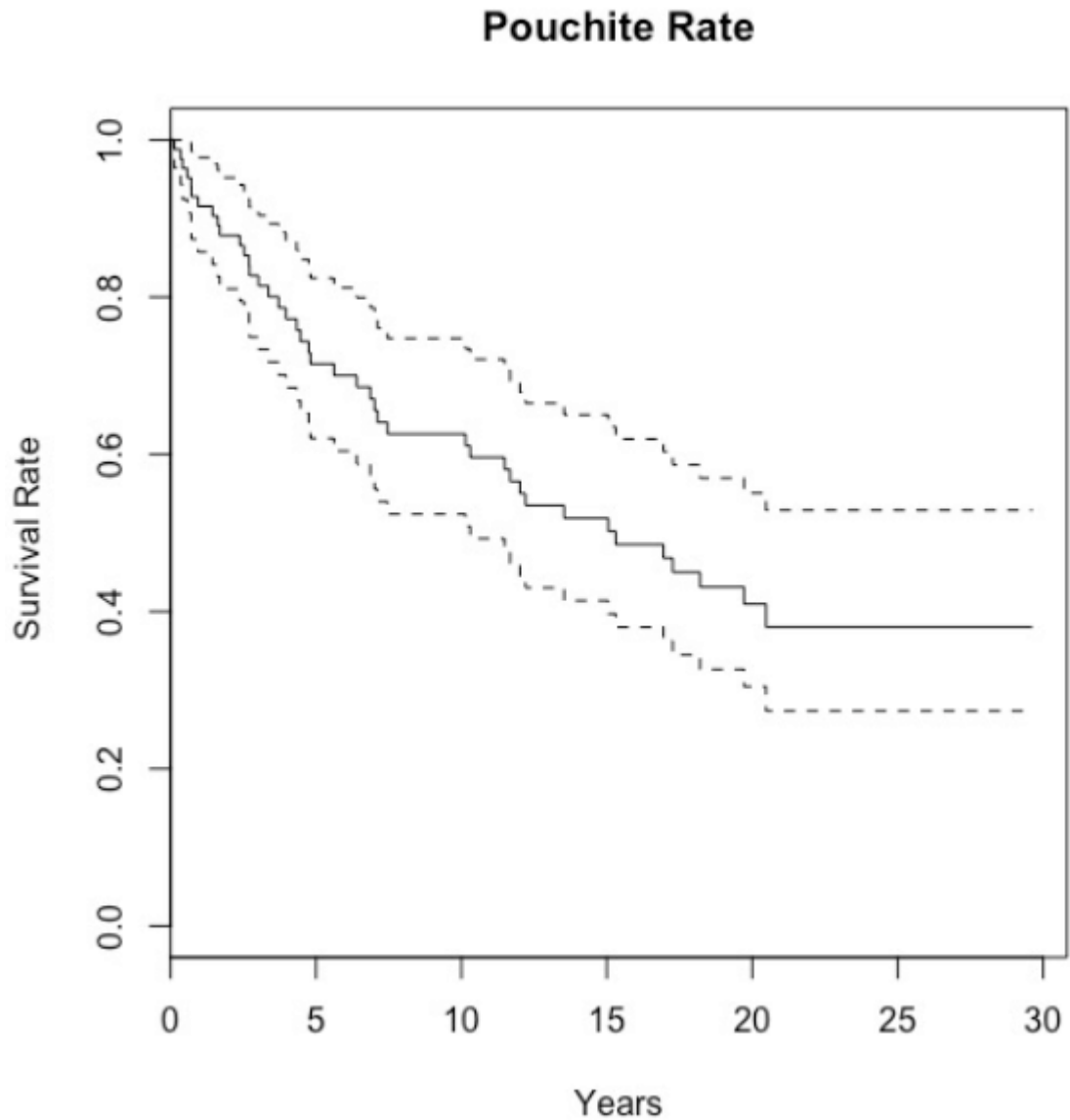


Figura n. 4



Il tempo mediano di recidiva per quanto riguarda le stenosi è di 1 anno (IC 95% 0.794 – 1.336); dunque dopo un anno dal primo evento di stenosi, il 50% dei soggetti ha avuto almeno una recidiva. A 10 anni dalla prima stenosi, il 5.23% (IC 95% 2.14 – 12.8) dei pazienti non ha avuto recidive.

Figura n. 5

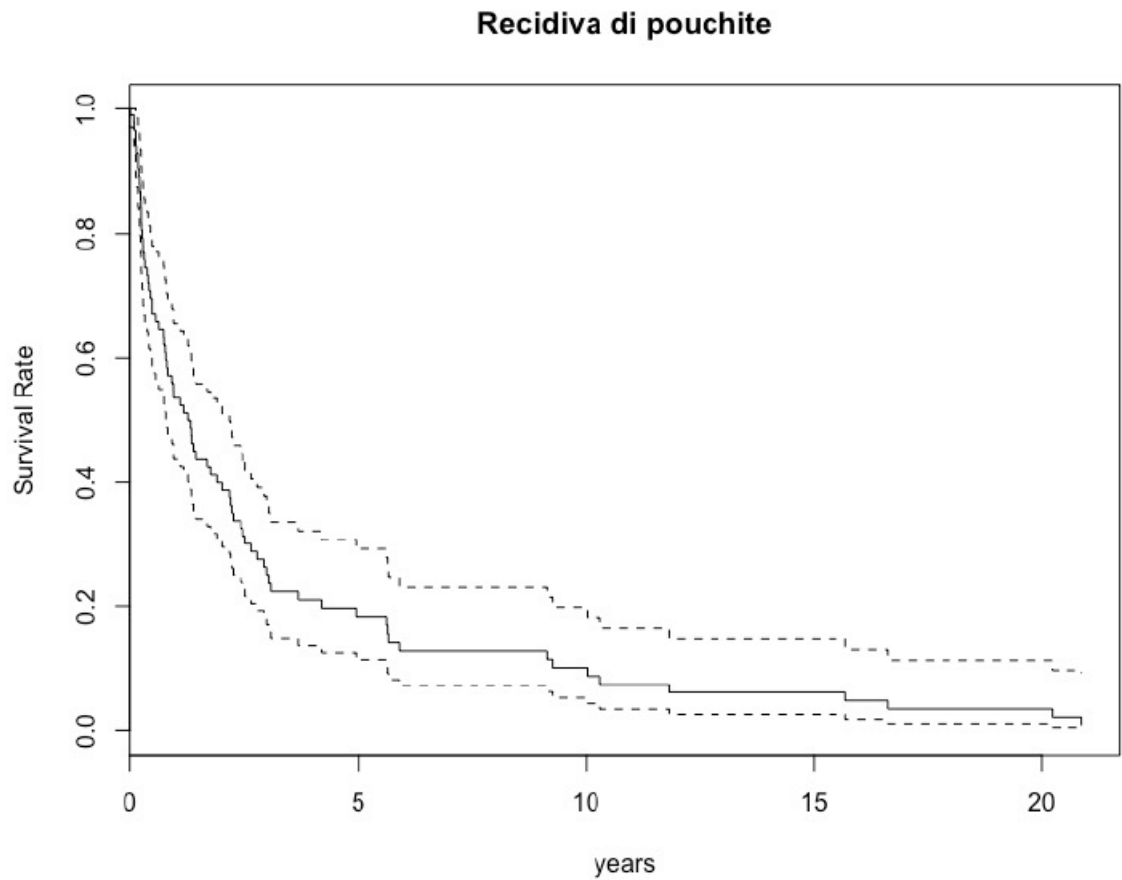


Durante il periodo di follow up, 42 pazienti su 83 (50.6%) hanno avuto almeno un episodio di pouchite sporadica.

Un episodio di pouchite è stato rilevato:

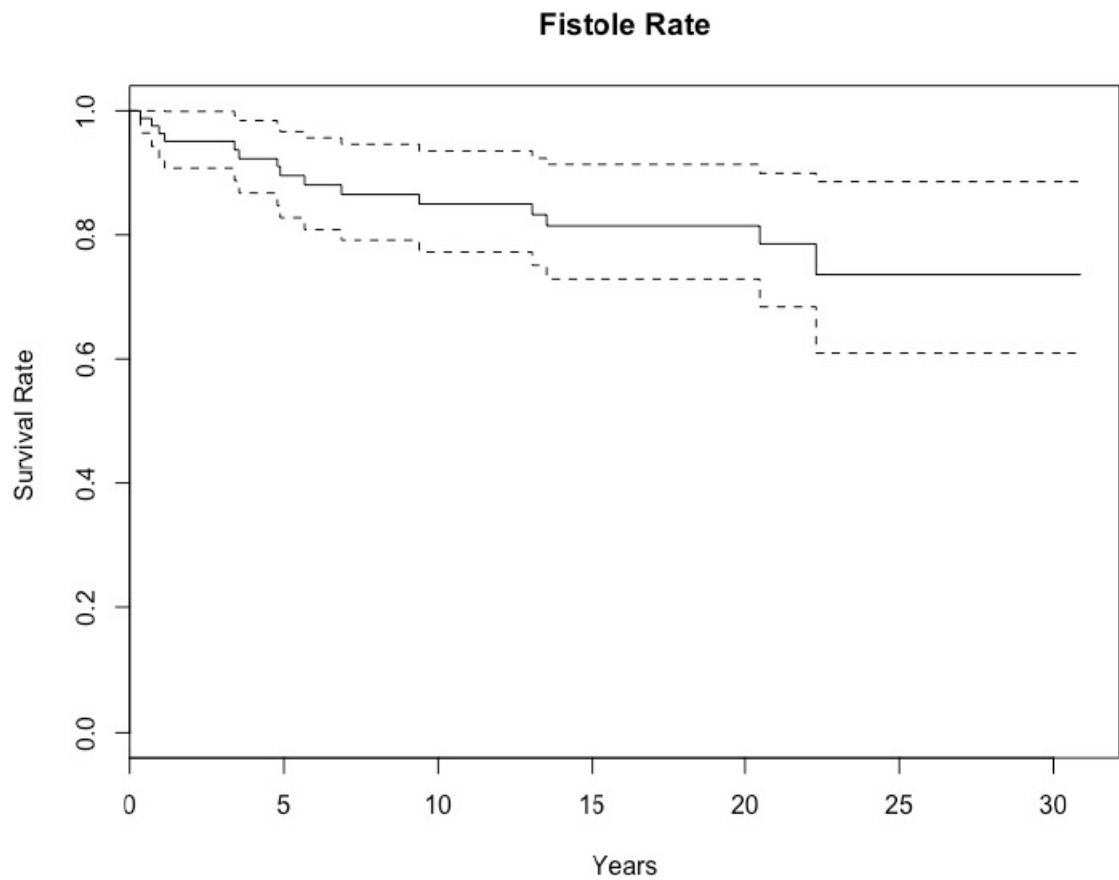
- a 5 anni dall'intervento nel 28.5% (IC 95% 62.0 - 82.4) dei pazienti;
- a 10 anni dall'intervento nel 37.4% (IC 95% 52.4 - 74.8) dei pazienti;
- a 20 anni dall'intervento nel 59.0% (IC 95% 30.5-55.1) dei pazienti.

Figura n. 6



Il tempo mediano di recidiva della pouchite è di 1.26 anni (IC 95% 0.78 – 2.16); dunque dopo circa un anno dal primo evento di pouchite, il 50% dei soggetti ha avuto almeno una recidiva, mentre, a 10 anni dal primo evento di pouchite, solo il 10.2% (IC 95% 5.22 – 19.8) dei pazienti non ha avuto recidive.

Figura n. 7



Durante il periodo di follow up, 10 pazienti su 83 (12.0%) hanno avuto una fistola tardiva pouch correlata.

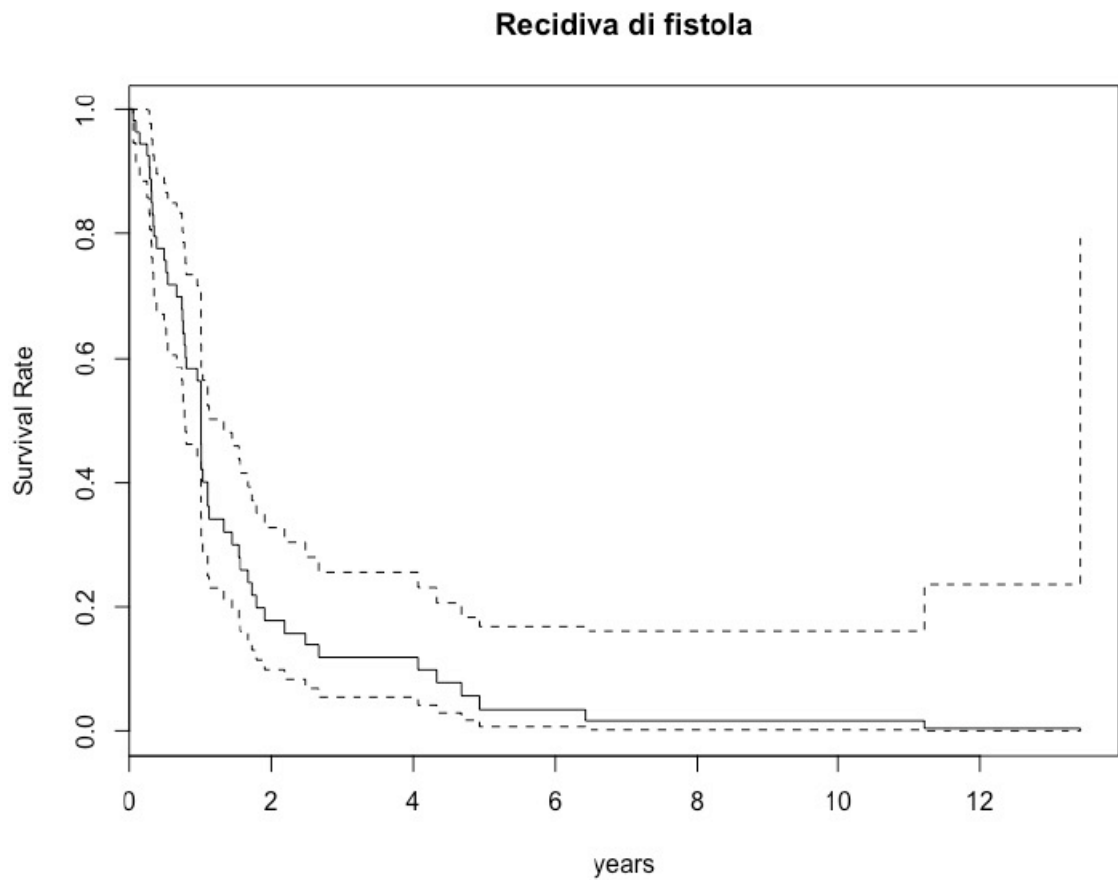
Hanno avuto una fistola:

a 5 anni dall'intervento il 10.6% (IC 95% 17.3 – 3.3) dei pazienti;  
a 10 anni dall'intervento il 15.1% (IC 95% 23.0 – 6.4) dei pazienti;  
a 20 anni dall'intervento il 18.6% (IC 95% 27.3 – 8.8) dei pazienti.

L'insorgenza di fistole è risultata correlata con:

- cambio di diagnosi (Crohn) ( $p < 0.01$ ).
- complicanze post operatorie (deiscenza anastomotica e/o sepsi) ( $p < 0.05$ ).

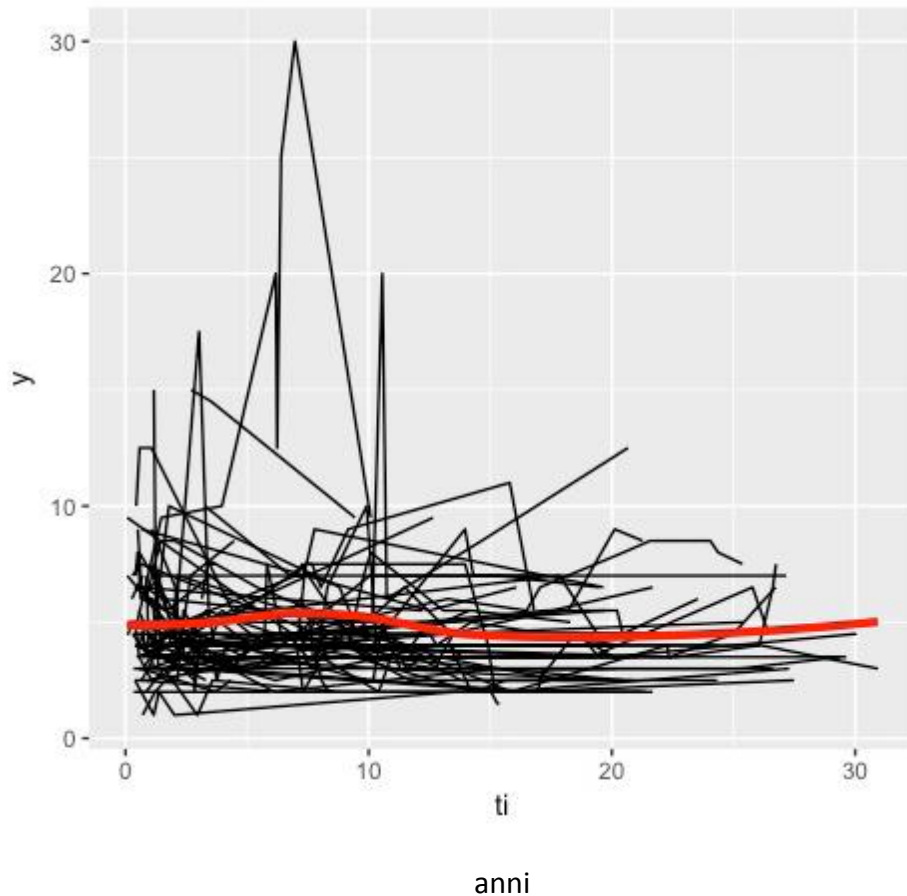
Figura n.8



Il tempo mediano di recidiva per le fistole è di 0.99 anni (IC 95% 0.78 – 1.32); dunque dopo circa un anno dal primo evento di fistola, il 50% dei soggetti ha avuto almeno una recidiva mentre a 10 anni dalla prima fistola, solo l'1.6% (IC 95% 0.16 – 16.1) dei pazienti non ha avuto recidive.

Figura n. 9

Risultati funzionali : media di evacuazioni giornaliere (n. evac/24h)

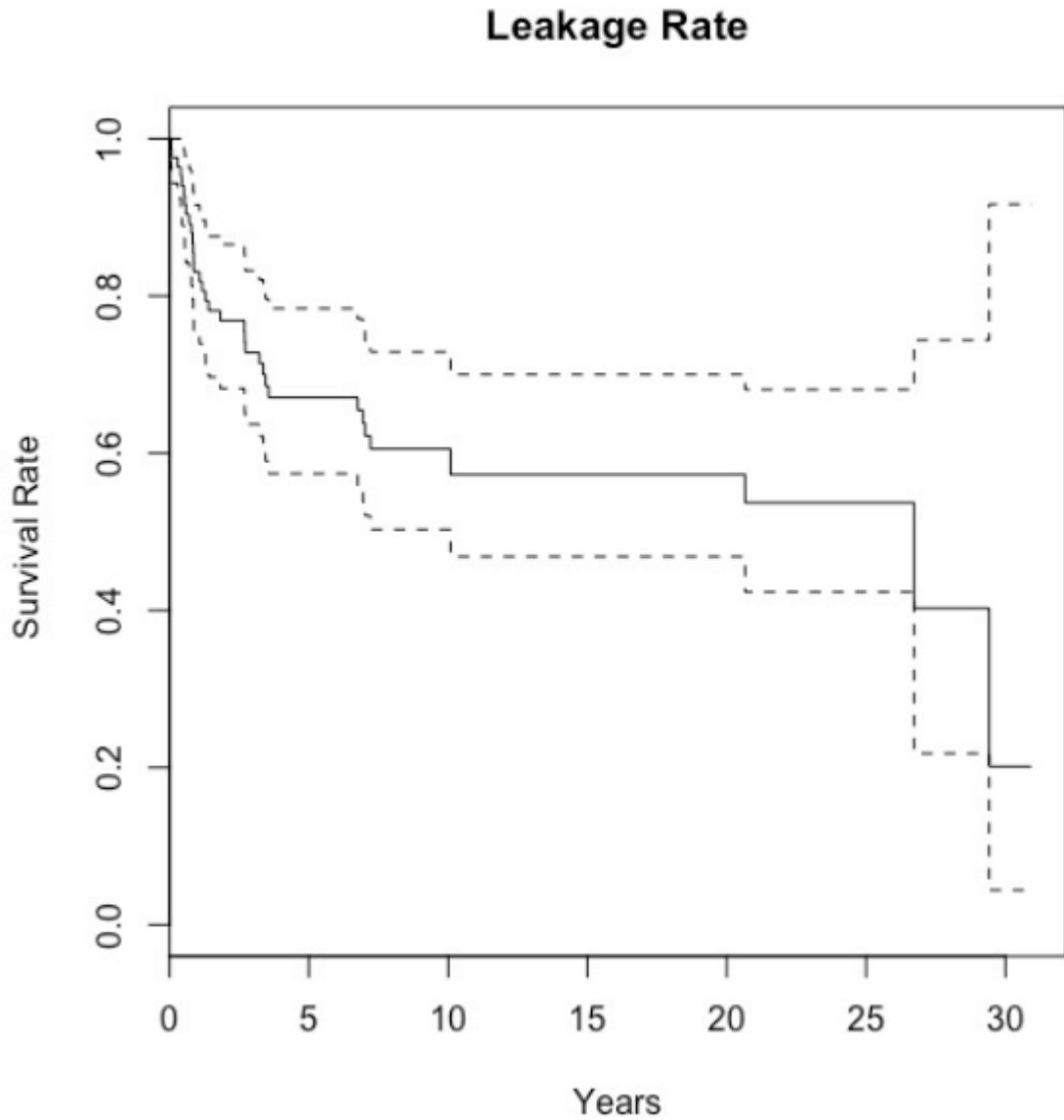


L'andamento del numero medio di evacuazioni giornaliere non mostra trend temporali statisticamente significativi.

La media delle evacuazioni giornaliere in corso di follow-up è di 4.75 nei primi 5 anni (IC 95% 4.4 – 5.1); 4.95 a 10 anni (IC 95% 4.6 – 5.3); 4.7 a 20 anni (IC 95% 4.4 – 5).

La media delle evacuazioni notturne è di 0.94 nei primi 5 anni (IC 95% 0.1 – 1.8); 0.9 a 10 anni (IC 95% 0.2 – 1.6); 0.73 (IC 95% 0.2 – 1.3) a 20 anni.

Figura n. 10



Durante il periodo di follow up, 35 pazienti su 83 (42.2%) hanno una incontinenza minore (leakage).

Hanno presentato episodi di leakage:

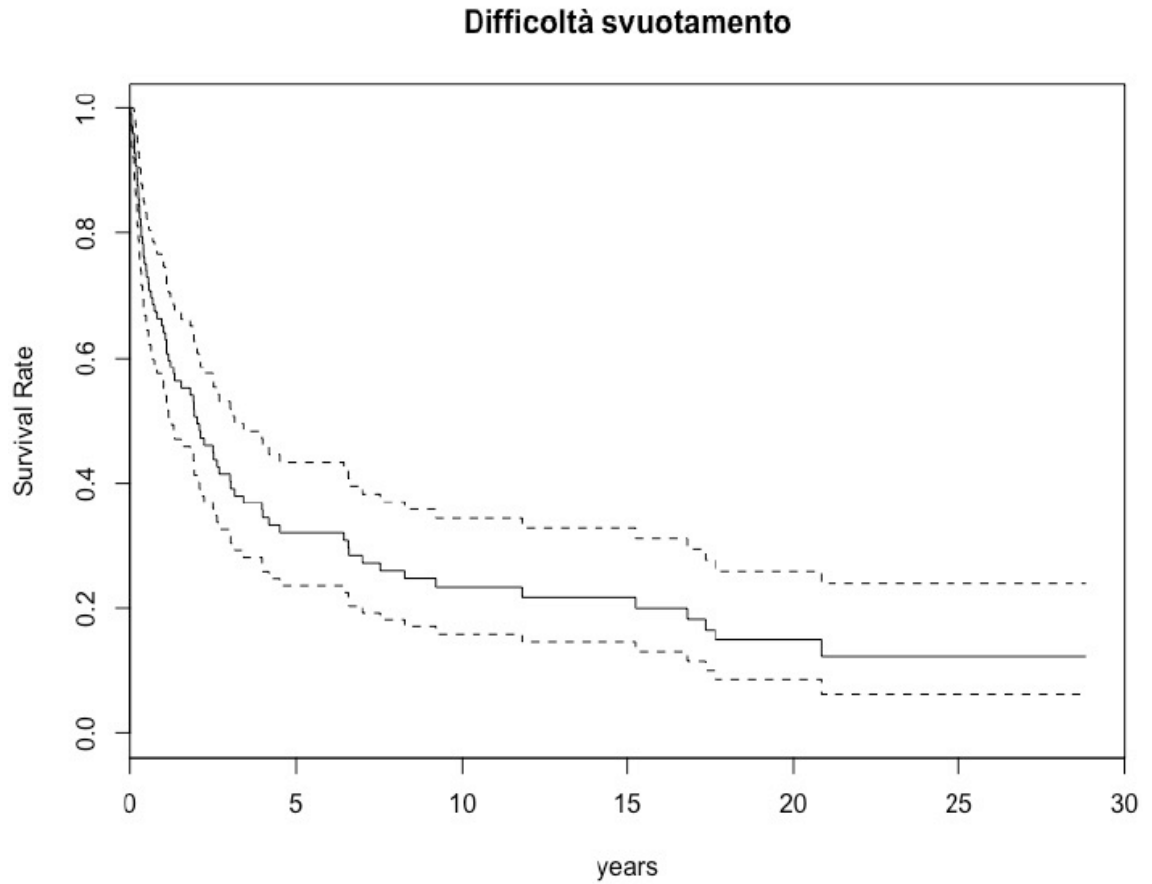
a 5 anni dall'intervento il 32.9% (IC 95% 42.6 – 21.6) dei pazienti;

a 10 anni dall'intervento il 39.5% (IC 95% 49.7 – 27.1) dei pazienti;

a 20 anni dall'intervento il 42.7% (IC 95% 53.2 - 30.0) dei pazienti.

Il leakage è risultato correlato con la difficoltà di svuotamento della pouch ( $p < 0.01$ ).

Figura n. 11



Durante il periodo di follow up, 34 pazienti su 83 (41.0%) hanno presentato una difficoltà di svuotamento della pouch.

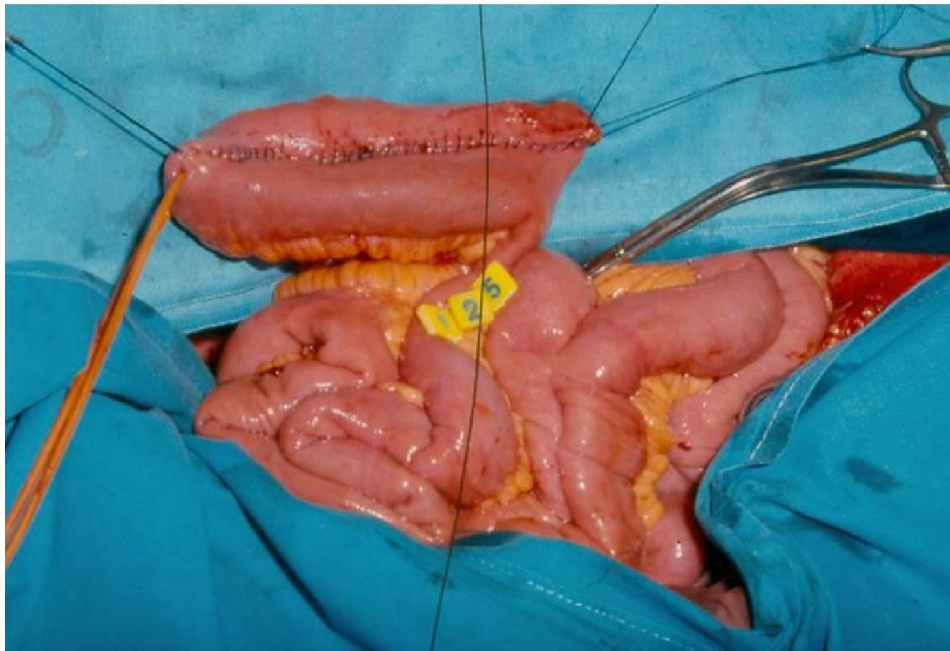
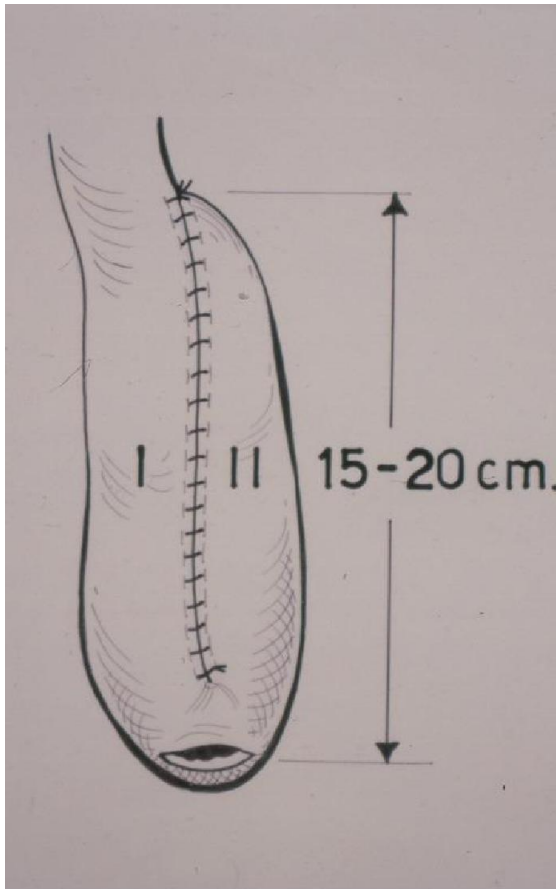
A 5 anni dall'intervento il 68.1% (IC 95% 76.4 – 56.6) dei pazienti ha avuto difficoltà di svuotamento;

a 10 anni dall'intervento il 76.7% (IC 95% 84.2 – 65.7) dei pazienti;

a 20 anni dall'intervento il 85.2% (IC 95% 91.6 – 74.2) dei pazienti.

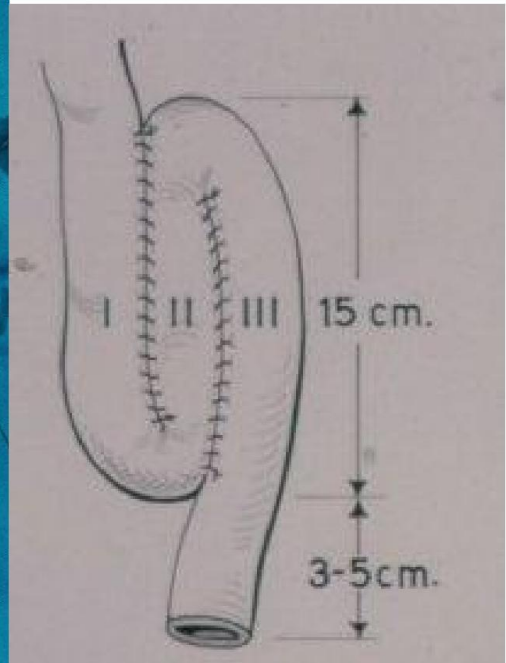


*Fig. 12 - Pouch a J: disegno schematico e foto intraoperatoria*

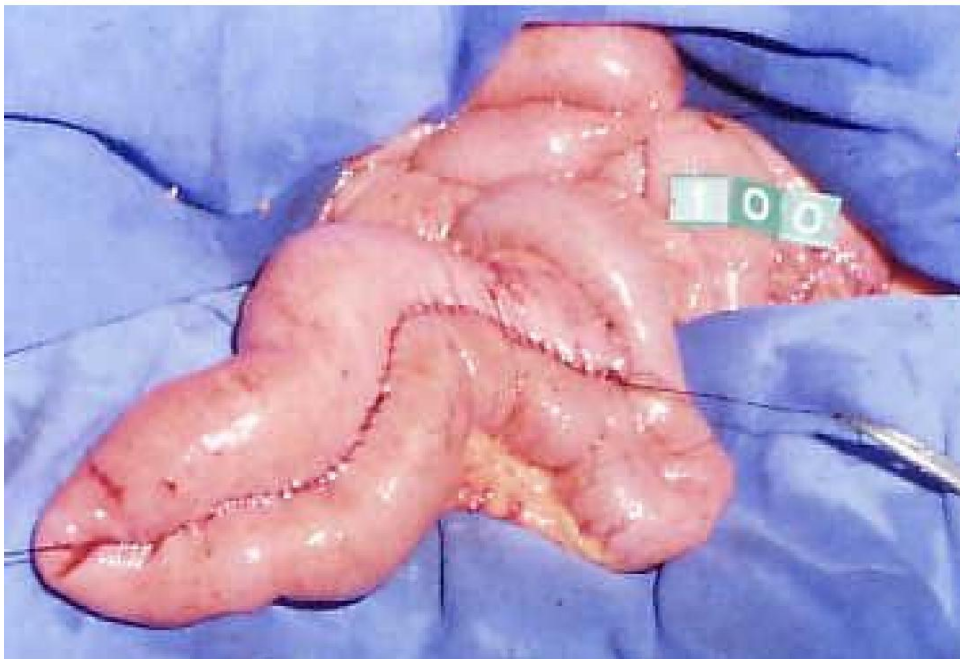
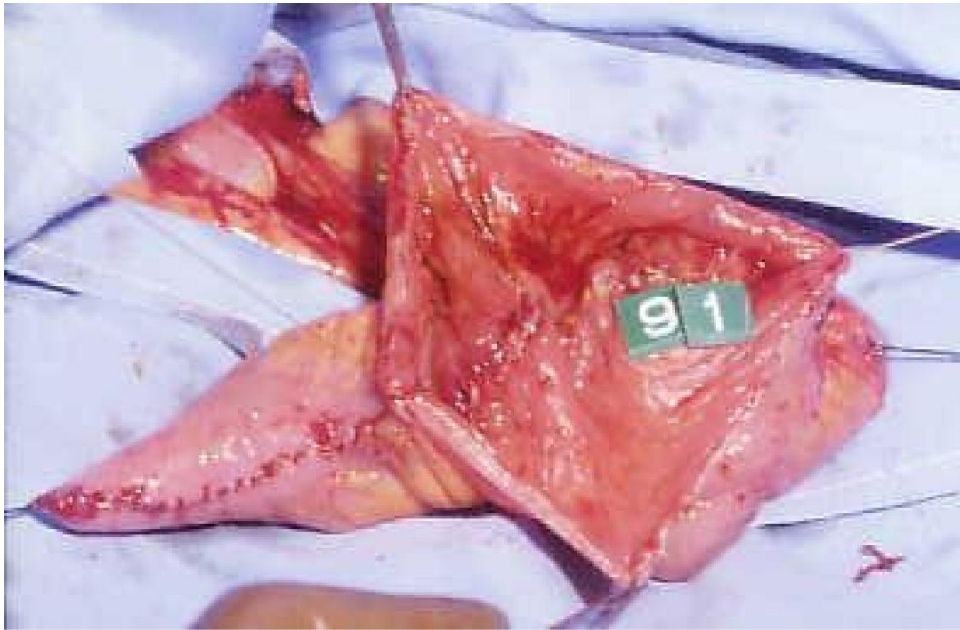


*Fig. 13 - Pouch a S: disegno schematico e foto intraoperatoria*

(in paziente già sottoposta a colectomia con ileostomia terminale in urgenza)



*Fig. 14 - Confezione pouch manuale: foto intraoperatorie*





*Fig. 15 - Confezione pouch con stapler: disegno schematico e foto intraoperatorie*

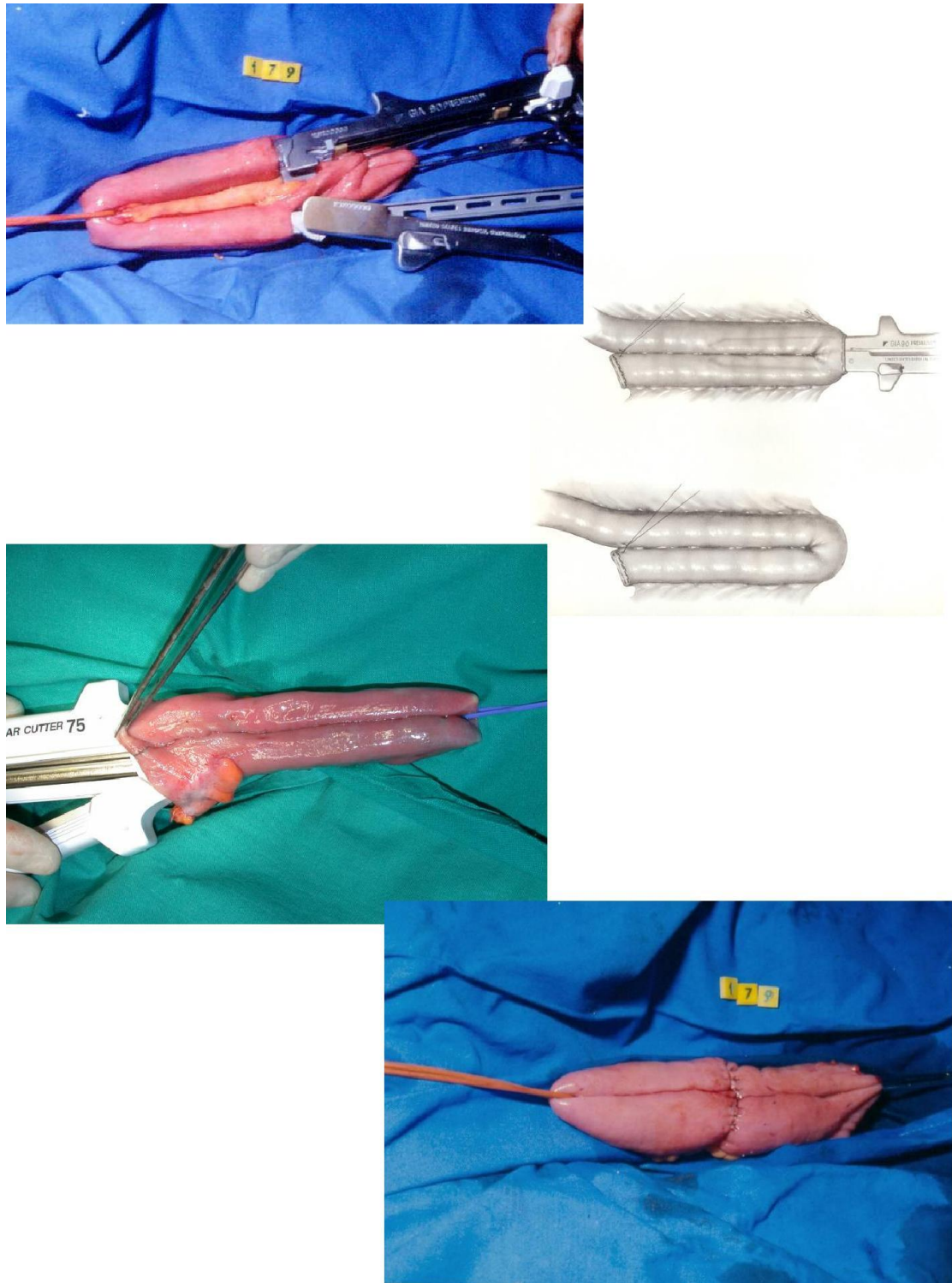
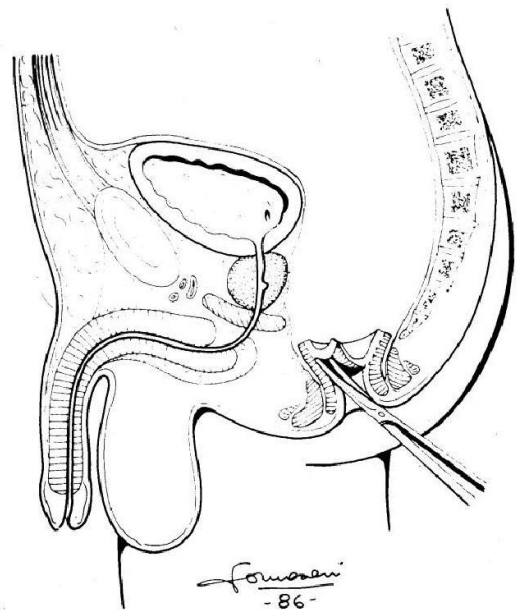
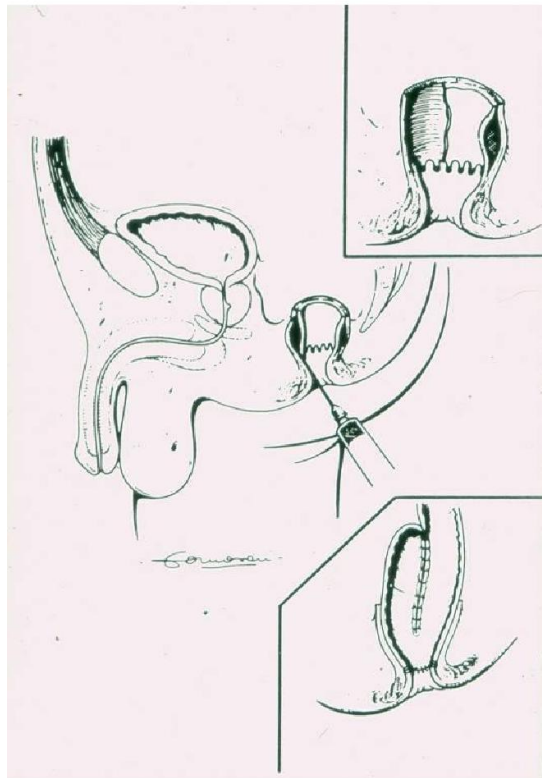
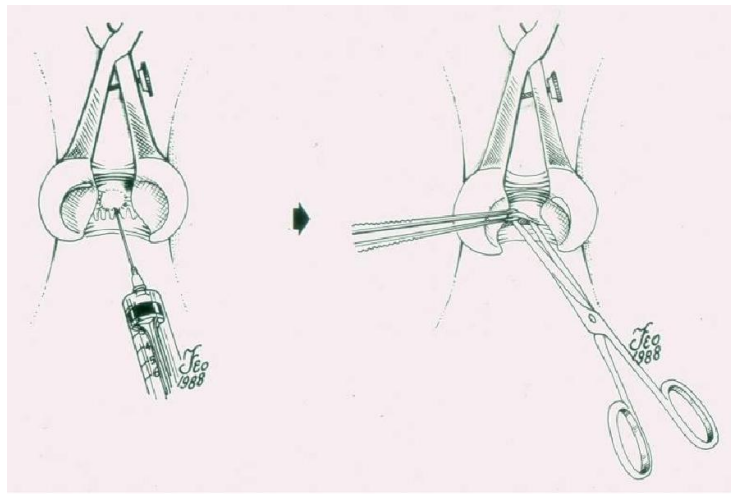
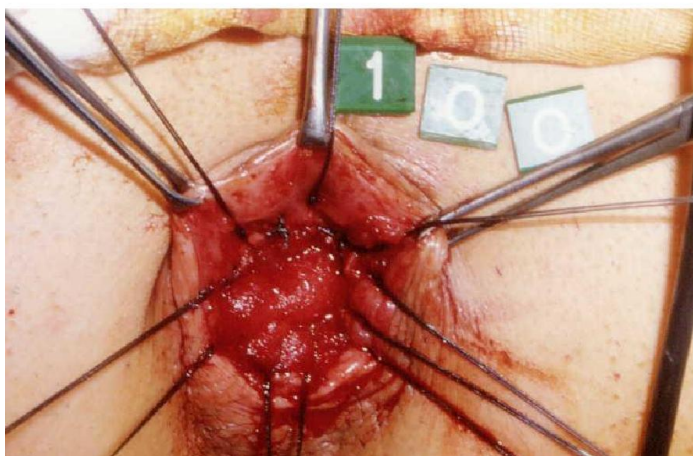
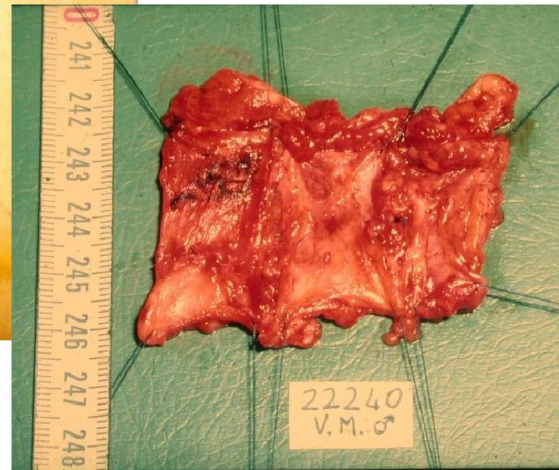
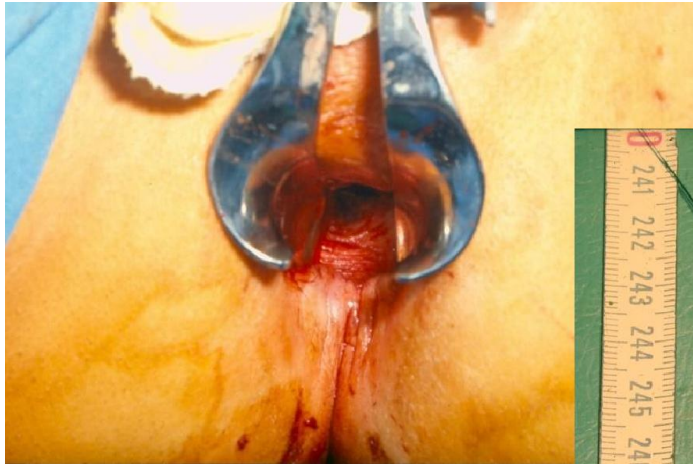


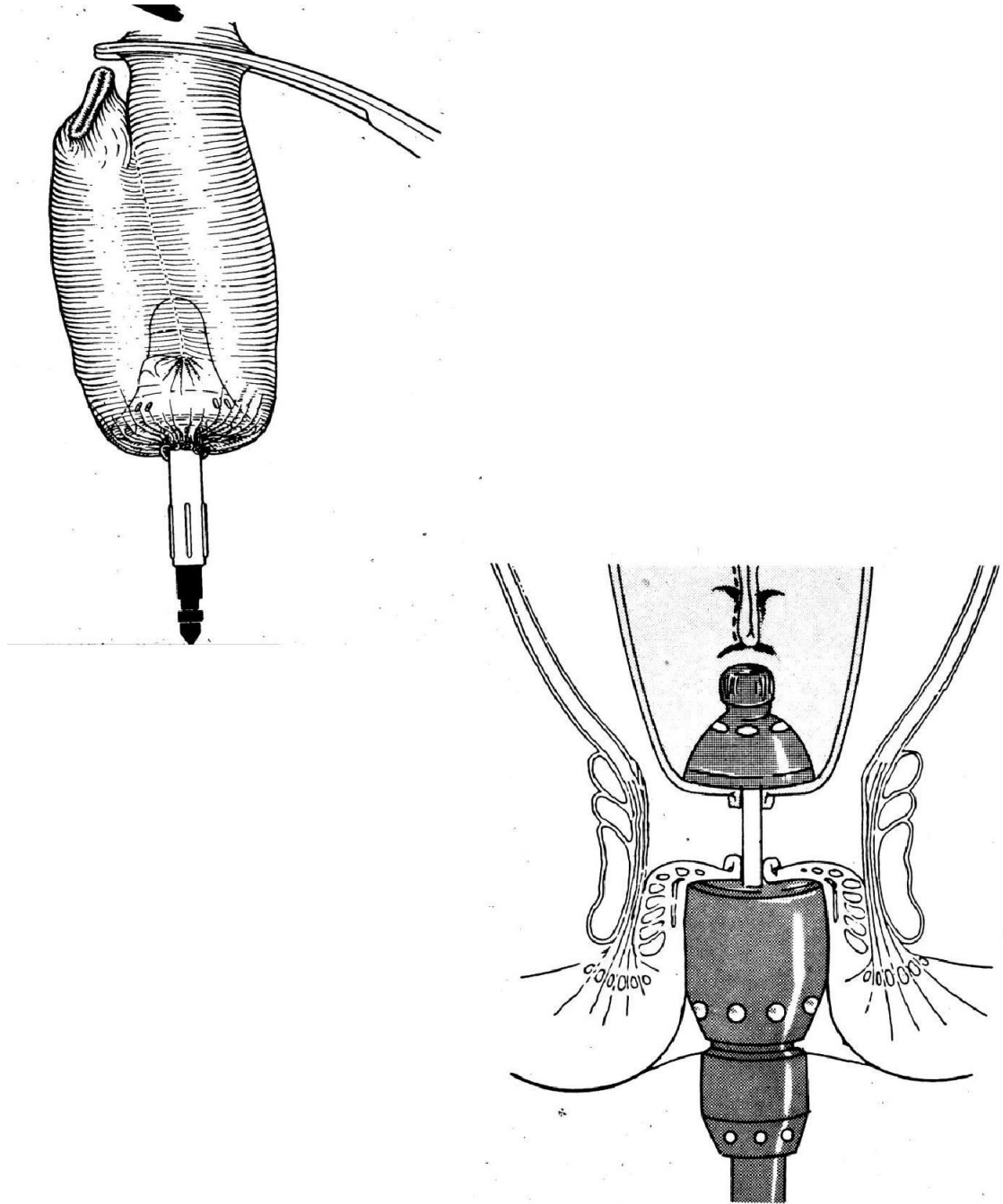
Fig. 16 - IPAA manuale con mucosectomia: disegni schematici



*Fig. 17 - IPAA manuale con mucosectomia: foto intraoperatorie*

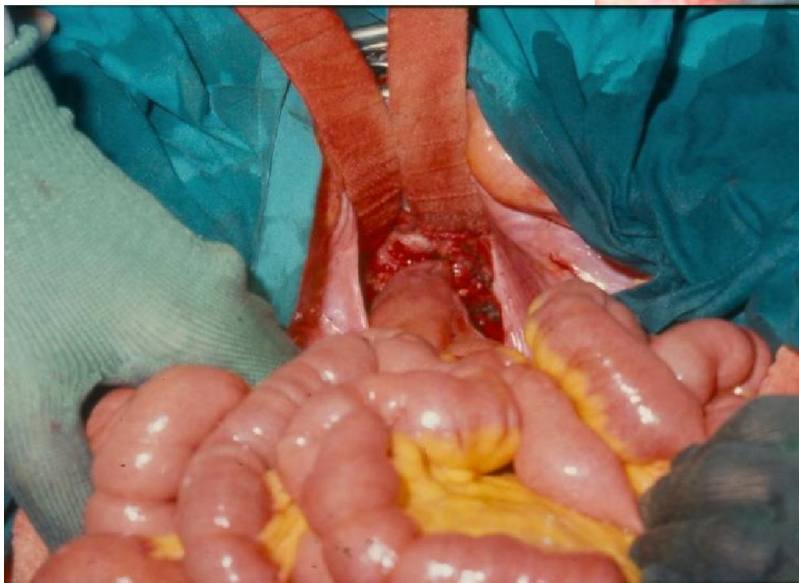
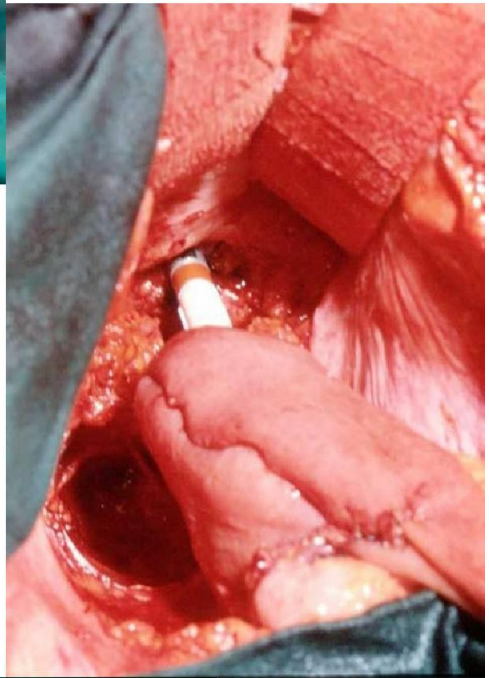
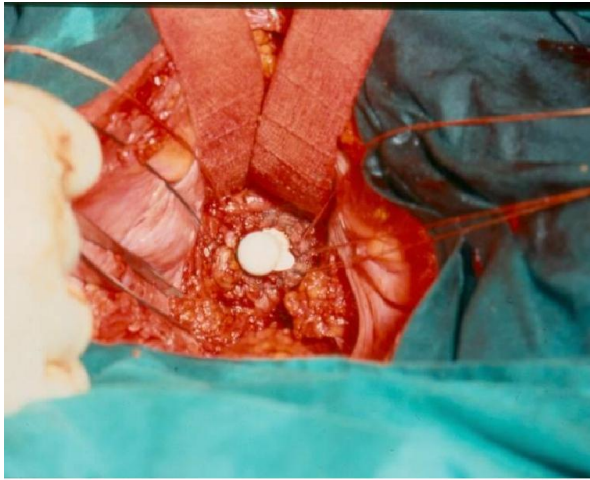


*Fig. 18 – IPAA con stapler: disegno schematico*





*Fig. 19 – IPAA con stapler: foto intraoperatorie*





## ***BIBLIOGRAFIA***

1. Parks A, Nicholls RJ, *Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis*, Br J Surg. 1978; 2:85-8.
2. Tekkis PP, Fazio VW, Remzi F, Heriot AG, Manilich E, Strong SA. *Risk factors associated with ileal pouch-related fistula following restorative proctocolectomy*, Br J Surg 2005; 92: 1270-1276
3. Delaney CP, Fazio VW, Remzi FH, Hammel J, Church JM, Hull TL, et al. *Prospective, age related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis*. Ann Surg 2003; 238: 221-8.
4. Maser EA, Present DH. *Pouch – ouch*. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24: 70 - 74
5. Rokke O, Iversen K, Olsen T, Ristesund S-M, Eide GE, Turowski GE. *Long term follow up of patients with active J-reservoirs after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis with regard to reservoir function, mucosal changes, and quality of life*. ISRN Gastroenterol 2011; 2011: 430171.
6. Tekkis PP, Nicholls RJ. *Ileal pouch dysfunction: diagnosis and management*. Gastroenterol Clin N Am 2008; 37: 669-683.
7. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F et al. *Quantification of risk for*

- pouch failure after ileal pouch anal anastomosis surgery. Ann Surg 2003; 238: 605-614*
8. Grucela AL, Bauer JJ, Gorfine SR, Chessin DB *Outcome and long term function of restorative proctocolectomy for Crohn's disease: comparison to patients with ulcerative colitis Col Dis 2011; 13 (4): 426 – 430*
  9. Shen B, Patel S, Lian L *Natural history of Crohn's disease in patients who underwent intentional restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31 (7): 745 – 753*
  10. Michelassi F, Lee J et al. *Long term functional results after ileal pouch-anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Ann Surg 2003; 238: 433-435.*
  11. Karlbom U, Lindfors A, Pahlman L *Long-term functional outcome after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis. Col Dis 2012; 14 (8): 977-984*
  12. Tulchinsky H, Hawley PR, Nicholls J *Long term failure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Ann Surg 2003; 238 (2): 229-234*
  13. Kiran RP, El-Gazzaz G, Remzi FH et al. *Influence of age at ileo-anal pouch creation on long-term changes in functional outcomes. Col Dis 2011; 13 (2): 184-190*

14. Branco BC, Sachar DB, Heimann TM, Sarpel U, Harpaz N, Greenstein AJ, *Adenocarcinoma following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: Review of 26 cases.* Inflammatory Bowel Disease 2009, 15 (2) Feb
15. Zhao-xiuLiu, Pavi P Kiran, Ana E Bennett, et al. *Diagnosis and Management of Dysplasia and Cancer of the Ileal pouch in patients with underlying inflammatory bowel disease* , Cancer 2011, 15July
16. Pronio A, Levi Sandri GB, Caporilli D, Coluzzi M, Montesani C *Adenocarcinoma oh the ileal pouch mucosa: a new diagnostic challenge* Int Colorectal Dis 2015, 30 (1): 11-18
17. Poggioli G, Laureti S, Campieri M et al. *Infliximab in the treatment of Crohn's disease*, Ther Clin Risk Mang 2007, 3 (2): 301-308
18. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F et al. *Local injection of infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease*, Dis Col Rect 2005, 48 (4): 768-774
19. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH et al. *Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients* Ann Surg 2013, 257 (4): 679-685
20. Burns EM, Bottle A, Aylin P et al. *Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy*Bri J Surg 2011, 98 (3):

408-417

21. Berndtsson I, Lindholm E, Oresland T, Borjesson L. *Long term outcome after ileal pouch-anal anastomosis: function and health-related quality of life* Dis Colon Rect 2007, 50 (10): 1545-1552
22. Braveman JM, Schoetz DJ, Marcello PV et al. *The fate of the ileal pouch in patients developing Crohn's disease* Dis Colon Rect 2004, 45 (10): 1613-1619
23. Gentilini L, Coscia M, Lombardi PM, Tanzanu M, Laureti S, Podda M, Poggioli G *Ileal pouch-anal anastomosis 20 years later: is it still a good surgical option for patients with ulcerative colitis?* Int J Colorectal Dis 2016, 31: 1835-1843
24. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR. *The effect of ageing on function and quality of life in ileal pouch patients: a single cohort experience of 409 patients with chronic ulcerative colitis*, Ann Surg 2004, 240 (4): 615-623
25. Heuschen UA, Allemeyer EH, Hinz U, Lucas M, Herfarth C, Heuschen G *Outcome after septic complications in J pouch procedures*. Br J Sur 2002, 89 (2): 194-200
26. Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G et al. *Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis* Infl Bow Dis 2008, 14 (1): 20-28

27. Brown CJ, MacLean AR, Choen Z, MacRae HM et al. *Crohn disease and indeterminate colitis and the ileal pouch-anal anastomosis: outcomes and patterns of failure* Dis Colon Rect 2005, 48 (8): 1542-1549
28. Hyman NH, Fazio VW, Tuckson WB, Lavery IC. *Consequences of ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's colitis* Dis Colon Rect 1991, 34 (8): 653-657
29. Melton GB, Fazio VW, Kiran RP et al. *Long-term outcomes with ileal pouch-anal anastomosis and Crohn's disease: pouch retention and implications of delayed diagnosis.* Ann Surg 2008, 248(4):608–616
30. Panis Y, Poupard B, Nemeth J, Lavergne A, Hautefeuille P, Valleur P *Ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's disease.* Lancet 1996, 347(9005):854–85
31. Fleshman J.W., Cohen Z., McLeod R.S., Stern H., Blair J. *The ileal reservoir and ileoanal anastomosis procedure: factors affecting technical and functional outcome.* Dis Colon Rectum 1988, 31:10-16
32. Pemberton J.H., Kelly K.A., Beart B.W. et al. *Ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis.* Ann Surg 1987, 206: 504-13
33. Hurst R.D., Molinari M., Chung P., Rubin M., Michelassi F.

- Prospective study of the incidence, timing, and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. Arch Surg*1996,131: 497-502
34. Lohmuller J.L., Pemberton J.H., Dozois R.R et al. *Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. Ann Surg* 1990, 211: 622-9
  35. McIntyre PB, Pemberton JH, Wolff BG, Beart RW, Dozois RR *Comparing functional results one year and ten years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Dis Colon Rectum*1994, 37: 303-307
  36. Binderow SR, Wexner SD *Current surgical therapy for mucosal ulcerative colitis. Dis Colon Rectum* 1994, 37:610-24
  37. Sagar PM, Taylor BA, Godwin P et al. *Acute pouchitis and deficiencies of fuel. Dis Colon Rectum*1995, 38: 488-93
  38. Rickard MJFX, Young CJ, Bissett IP, Stitz R, Solomon MJ, *Ileal pouch-anal anastomosis: the Australasian experience. Colo Dis* 2007, 9(2):139–145
  39. Scarpa M et al. *Health-related quality of life after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: long term results. World J Surg* 2004; 28 (2): 124-129.
  40. Tekkis P.P., Fazio V.W., Remzi F., Heriot A.G., Manilich E, Strong SA. *Risk factors associated with ieal pouch-related fistula*

- following restorative proctocolectomy*, Br J Surg 2005; 92: 1270-1276
41. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi Z, Lavery IC, Manilich E, Connor J, et al., *Quantification of risk for pouch failure after ileal pouch anal anastomosis surgery*, Ann Surg 2003, 238: 605-14
  42. Hulten L, *Problems after ileo-pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. How can we prevent it? What can we do?*, Neth. J Med 1994, 45: 80-5
  43. Banerjee S, Farquharson M, Cecil TD, Gold D, Moran BJ. *Late-onset fistula presenting as buttock abscess in two patients with ileo-anal J-pouches for ulcerative colitis*. Tech Coloproctol 2004; 8:37-39
  44. Shah NS, Remzi F, Massmann A, Baixauli J, Fazio VW, *Management and treatment outcome of pouch-vaginal fistulas following restorative proctocolectomy*, Dis Colon Rectum 2003; 46: 910-7
  45. Wexner SD, Rothenberger DA, Jensen L, Goldberg SM, Balcos EG, Belliveau P et al. *Ileal pouch vaginal fistulas: incidence, etiology, and management*. Dis Colon Rectum 1989; 32: 460-65.
  46. Paye F, Penna C, Chiche L, Tiret E, Frileux P, Parc R, *Pouch-related fistula following restorative proctocolectomy*, Br J Surg 1996, 83, 1574-1577

47. Groom JS, Nicholls RJ, Hawley PR, Phillips RKS. *Pouch vaginal fistula*. Br J Surg 1993; 80: 936-40.
48. Lolohea MB, Lynch MB, Robertson GB, Frizelle FA, *Ileal Pouch-anal anastomosis-vaginal fistula: a review*. Dis Colon Rectum 2005; 48: 1802-10
49. Gecim IE, Wolff BG, Pemberton JH, Devine RM, Dozois RR, *Does technique of anastomosis play any role in developing lateperianal abscess or fistula?* Dis Colon Rectum 2000;43: 1241-1245
50. Keighley MR, Grobler SP. *Fistula complicating restorative proctocolectomy*. Br J Surg. 1993;80:1065-77.
51. Becker JM, Raymond JL. *Ileal pouch-anal anastomosis. A single surgeon's experience with 100 consecutive cases*. Ann Surg 1986; 204: 375-83.
52. Sagap I, Remzi FH, Hammel JP, Fazio VW, *Factors associated with failure in managing pelvic sepsis after ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) – A multivariate analysis*, Surgery 2006; 140: 691-704
53. Michellassi F, Lee J et al. *Long-term functional results after ileal pouch anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis*. Ann Surg 2003, 238:433–435
54. Ryhammer AM, Laurberg S, Sørensen FH *Effects of age on anal*



- function in normal women. Int J Col Dis 1997, 12(4):225–229*
55. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR, *Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Br J Surg 2007, 94(3):333–340*
  56. Bengtsson J, Borjesson L, Lundstam U, Oresland T *Long-term function and manovolumetric characteristics after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Br J Surg 2007, 94 (3):327–332.*
  57. Heikens JT et al. *Quality of life and health status before and after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Br J Sur 2012; 99 (2): 263-269.*
  58. Karlbom U, Lindfors A, Pahlman L *Long-term functional outcome after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis. Col Dis 2012; 14 (8): 977-984*
  59. Tulchinsky H, Hawley PR, Nicholls J *Long term failure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Ann Surg 2003; 238 (2): 229-234*
  60. Kiran RP, El-Gazzaz G, Remzi FH et al. *Influence of age at ileo-anal pouch creation on long-term changes in functional outcomes. Col Dis 2011; 13 (2): 184-190*
  61. Burke D, Van Laarhoven CJHM, Herbst F, Nicholls RJ,

*Transvaginal repair of pouch-vaginal fistula*, Br J Surg. 2001, 88:  
241-5.

62. Tulchinsky H, Cohen CRG, Nicholls RJ, *Salvage surgery after restorative proctocolectomy*, Br J Surg. 2003; 90: 909-2.