



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in Medicina Cardiovascolare e Biotecnologie Chirurgiche ed Urologiche
Indirizzo Scienze Urologiche
Dipartimento Discipline Chirurgiche Oncologiche e Stomatologiche
Chirurgia Pediatrica – MED 20

VALUTAZIONE E GESTIONE TERAPEUTICA DELLE PROBLEMATICHE UROLOGICHE IN PAZIENTI CON MALFORMAZIONE ANORETTALE

IL DOTTORE
DOTT.SSA ANNA MARIA CARUSO

IL COORDINATORE
CH.MO PROF. C. PAVONE

IL TUTOR
CH.MO PROF. E. DE GRAZIA

CO TUTOR
CH.MO PROF. M. CIMADOR

CICLO XXV
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2015

Ringraziamenti

- *Al Prof. Enrico De Grazia per l'esempio umano e professionale che mi ha dato durante tutti gli anni della mia formazione e che continua tuttora a darmi*
- *Alla Dott.ssa Maria Di Pace per l'affetto e la fiducia riposta e per l'essere stata ed essere ancora il mio costante punto di riferimento*
- *Alla Dott.ssa Pieralba Catalano per il supporto morale e professionale come collega e cara amica con la speranza ed il grande desiderio di lavorare un giorno fianco a fianco*
- *Al Prof. Sergio Salerno per il continuo dialogo, confronto e arricchimento professionale durante la valutazione radiologica dei pazienti*
- *Alla Prof.ssa Alessandra Casuccio per la pazienza dimostrata nelle effettuare e farmi comprendere le complesse valutazioni statistiche*
- *A tutto il personale della Chirurgia Pediatrica che negli anni ha contribuito alla formazione del mio carattere e della mia professionalità e che continua ad essere ancora oggi il mio modello da imitare e portare dovunque come esempio*

Indice

Introduzione	3
Capitolo 1. Epidemiologia	4
Capitolo 2. Note di embriologia	5
Capitolo 3. Classificazione delle MAR	6
Capitolo 4 . Management pre e operatorio	8
Capitolo 5. Anomalie associate	..9
Capitolo 6. Anomalie genito urinarie	13
Capitolo 7. Funzionalità intestinale	17
Capitolo 8. Prognosi	19
Capitolo 9. Progetto di ricerca	20
- Prima fase	21
- Seconda fase	23
Capitolo 10. Discussione e conclusioni generali	33
Bibliografia	37

Introduzione

Le malformazioni anorettali (MAR) rappresentano un complesso eterogeneo di malformazioni che interessano il tratto intestinale e contestualmente anche l'apparato urinario e vertebrale (1). L'approccio chirurgico proposto dal dott. Peña per queste malformazioni (anoretto plastica sagittale posteriore PSARP), ha modificato radicalmente l'outcome di questi pazienti in quanto, grazie ad un'ottimale identificazione delle strutture anatomiche, permette la preservazione del complesso sfinteriale anale e l'identificazione di anomalie urologiche correlate alla malformazione (2). Il grado di sviluppo degli sfinteri anali interni ed esterni dipende dalla gravità della malformazione anorettale ed eventuali anomalie sacrali e genitourinarie associate possono ulteriormente peggiorare la prognosi; da ciò deriva l'importanza di un corretto inquadramento diagnostico che inizia con un attento esame obiettivo seguito da tecniche diagnostiche di I, II e III livello che forniscono importanti informazioni sulla prognosi del paziente (3-7).

L'obiettivo principale del chirurgo durante l'intervento e con un follow up accurato e specifico è preservare il più possibile la funzionalità intestinale, urinaria e sessuale di questi pazienti.

Capitolo 1. Epidemiologia

L'incidenza delle MAR è di circa 1:4000 1:5000 nati vivi. In generale, per le forme alte e intermedie il rapporto maschio/ femmina è di 3:1, mentre per quelle basse è di 1:3.

- Nel sesso maschile le malformazioni rettali risultano leggermente prevalenti rispetto a quelle anali ed esiste quasi sempre una fistola che comunica a vari livelli con l'apparato genito urinario o con la cute perianale;
- Nel sesso femminile le malformazioni anali sono molto più frequenti di quelle rettali; nelle forme rettali può essere presente un tramite fistoloso tra retto e vagina

Capitolo 2. Note di embriologia

Il terzo distale del colon trasverso, il colon discendente, il sigma, il retto e la porzione superiore del canale anale derivano dall'intestino posteriore; l'endoderma dell'intestino posteriore formerà anche il rivestimento interno della vescica e dell'uretra. Nell'embrione di 4 settimane l'allantoide, il retto e i dotti di Wolff sboccano in una cavità unica, la cloaca interna, chiusa caudalmente dalla membrana cloacale che la separa dalla cloaca esterna; successivamente lo sviluppo del setto uro-rettale in direzione cranio caudale determina la divisione della cloaca interna in una parte ventrale, il seno urogenitale, ed in una parte dorsale, il retto e la parte superiore del canale anale. La cloaca è composta da endoderma ed ectoderma il cui confine da luogo alla membrana cloacale; uno strato di mesoderma, il setto uro rettale, separa l'allantoide dall'intestino posteriore. La parte terminale dell'intestino posteriore termina nella cloaca mentre l'allantoide nella regione anteriore ovvero il primitivo seno urogenitale. Tale processo si completa nell'embrione di 16 mm. Durante la formazione del setto uro rettale, la membrana cloacale si approfonda nel perineo inducendo la formazione del tubercolo genitale ventrale, delle pliche genitali laterali e dei tubercoli anali posteriori. La depressione così creata crea la cloaca esterna; alla fine della settima settimana di gestazione la membrana cloacale si rompe, creando l'apertura anale per l'intestino posteriore e un'apertura ventrale per il seno urogenitale. Il setto uro anale, che divide la cloaca esterna, è una struttura complessa la cui componente più profonda, la protuberanza perineale, estensione caudale del setto uro rettale, determina la separazione fra uretra e ano dando origine al corpo perineale.

Non è possibile stabilire con certezza una relazione precisa tra ogni singolo difetto e il momento in cui si verifica l'errore di sviluppo. E' importante sottolineare che in base al momento embriologico interessato dal danno, la malformazione anorettale potrà essere più o meno complessa e variabilmente associata a alterazioni dell'apparato urinario e del tubo neurale giustificando pertanto il termine di complesso malformativo (8).

Capitolo 3. Classificazione delle MAR

La prima classificazione delle malformazioni anorettali (*la classificazione internazionale di Melbourne*) risalente al 1970, si basava sul rapporto fra retto e fionda puborettale. In base a questo criterio le MAR venivano suddivise in forme alte, intermedie e basse. La classificazione di Melbourne, sicuramente completa e precisa, presenta tuttavia dei limiti legati alla complessità che la rendono di difficile applicazione nella pratica clinica.

Per questo motivo si è cercato di semplificarla e nel 1984 ad opera di Stephens e Smith è stata elaborata la *classificazione di Wingspread* che suddivide le malformazioni anorettali in alte, intermedie e basse sulla base della relazione tra retto terminale e l'elevatore dell'ano, effettuando altresì una distinzione in base al sesso del piccolo paziente. La linea pubo-coccigea separa le malformazioni anorettali alte da quelle intermedie e basse.

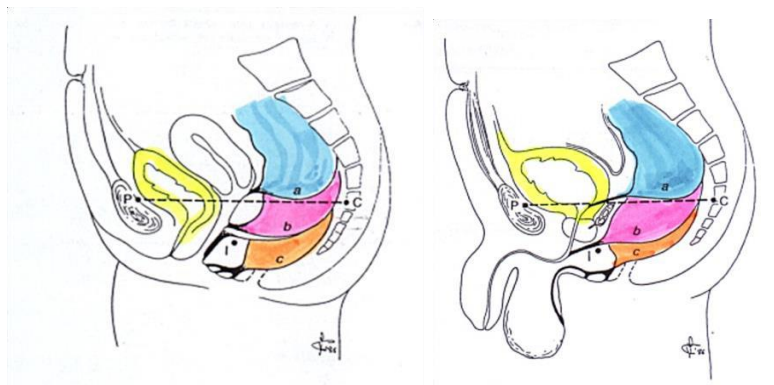


Figura *Suddivisione delle MAR in relazione alla linea pubo-coccigea A) nelle femmine e B) nei maschi.*

Nel 1995 è stata proposta da Peña una nuova classificazione basata sulla presenza e posizione di una eventuale fistola, derivante dalla sua esperienza chirurgica con la tecnica PSARP. La posizione della fistola è stata usata per determinare il management operativo: il vantaggio della classificazione è che il tipo di fistola fornisce informazioni sia sulla posizione della tasca cieca sia sull'estensione della mobilizzazione del segmento rettale atresico necessaria per effettuare l'abbassamento.

MASCHI	FEMMINE
Fistola perineale	Fistola perineale
Fistola retto uretrale a) Bulbare b) Prostatica	Persistenza della cloaca a) Canale comune <3cm b) Canale comune >3cm
Fistola retto vescicale	Fistola vestibolare
Ano imperforato senza fistola	Ano imperforato senza fistola
Atresia rettale	Atresia rettale

Tabella: *Classificazione di Pena delle MAR*

Capitolo 4. Management pre e operatorio

Sono pochi i casi di MAR in epoca; può essere utile l'eventuale presenza di segni indiretti come un polidramnios.

Alla nascita l'esame obiettivo del paziente rappresenta una tappa fondamentale: un'ispezione accurata valuterà:

- Aspetto dei genitali esterni e del perineo
- Presenza / assenza e posizione dell' ano o di una fossetta anale che va sempre sondata
- Presenza di tramiti fistolosi nel perineo e nell'area genitale (la fuoriuscita di meconio dai - tramiti fistolosi depone per una malformazione bassa; la presenza di meconio nelle urine o a livello vaginale è indice di malformazione alta in cui il cul di sacco colico comunica con il tratto urinario o genitale
- Presenza di eventuali malformazioni sacrali, masse perineali,
- Valutazione del trofismo perineale
- Valutazione eventuali tratti dismorfici che possano aiutarci ad inserire la malformazione anorettale all'interno di sindromi genetiche.

Nelle prime 24 ore dalla nascita l'esecuzione di un esame radiologico diretto in posizione semiprona e in proiezione laterale consente una generica definizione del tipo di malformazione (alta, intermedia o bassa) in relazione alla posizione del cul di sacco gassificato rispetto ad una linea ideale che congiunge il pube con il coccige. Con le radiografie è possibile individuare eventuali anomalie vertebrali e inoltre può essere valutato il grado di iposviluppo del sacro. Informazioni diagnostiche sul tipo di MAR sono acquisibili con un colostogramma distale (eseguibile solo dopo avere effettuato una colostomia defunzionalizzante) indispensabile per una corretta valutazione topografica e morfologica sia del cul di sacco che di eventuali tramiti fistolosi.

- **Trattamento chirurgico iniziale**

Un quadro clinico di occlusione intestinale impone con urgenza il trattamento dell'occlusione mediante *colostomia* defunzionalizzante al livello del colon discendente (doppia stomia) che decomprime l'intestino e lo protegge fino alla correzione definitiva. Secondo più recenti studi la colostomia non è più indicata in caso di malformazioni basse che possono essere gestite con un nursing evacuativo nei primi 1-3 mesi e successivamente trattate chirurgicamente con una *PSARP minima*.

- **Trattamento chirurgico definitivo** (tecnica PSARP)

Principi di tecnica: il paziente è in posizione prona, con la pelvi sollevata per esporre la regione perineale. L'elettrostimolatore è fondamentale per stimolare la contrazione muscolare durante l'operazione e posizionare il neo-ano esattamente al centro, lasciando un'uguale quantità di muscoli in entrambi i lati. Viene effettuata un'incisione sagittale mediana, la cui estensione varia in rapporto al tipo e alla complessità della malformazione trattata. Il razionale di questo approccio si basa sul fatto che né nervi né vasi importanti attraversano la linea mediana; pertanto si ottiene un'esposizione eccellente, senza il danneggiamento di strutture importanti; inoltre un sottile piano fasciale mediano divide la regione anatomica in due parti. Repertato il cul di sacco rettale, lo si apre terminalmente con una piccola incisione mediana, quindi si identifica l'eventuale fistola che viene suturata e si procede poi a distaccare la parete anteriore del cul di sacco rettale, da quella, posteriore, dell'uretra bulbare o prostatica o della vagina. Tale approccio permette un'esposizione completa, evitando di ledere importanti strutture come vasi deferenti, ureteri ectopici, tessuto prostatico, uretra e vescicole seminali; la separazione del retto dalle strutture urogenitali rappresenta la parte più delicata della procedura, perché non esiste un piano di clivaggio anatomico, ma una parete comune. Ricostruito il corpo perineale anteriormente, il retto, con l'ausilio di un elettrostimolatore,

viene posizionato esattamente al centro del complesso muscolare, il cui strato posteriore viene suturato, includendo anche la parte posteriore del retto, onde prevenire il *prolasso mucoso*.

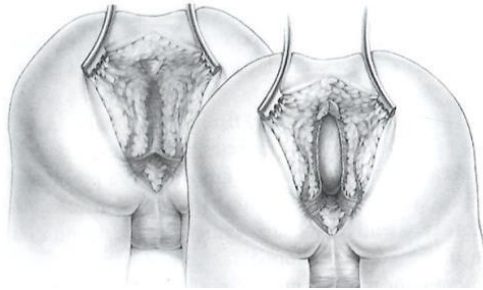


Figura *Divisione del complesso muscolare e dell'elevatore dell'ano. Esposizione del retto (nel maschio).*

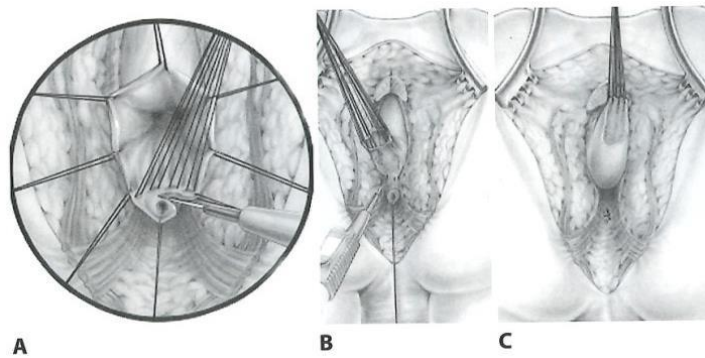


Figura A , B *Separazione del retto dall'uretra. C Il retto è stato completamente separato (nel maschio).*

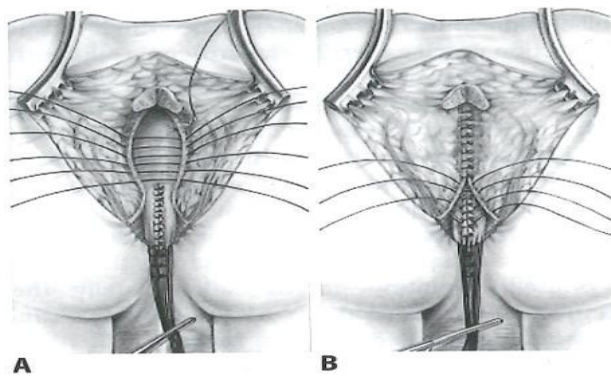


Figura A, B *Posizionamento del retto al centro del complesso muscolare il cui strato posteriore viene suturato includendo anche la parte posteriore del retto (nel maschio)*

Capitolo 5. Anomalie associate

Il tasso di mortalità è fortemente influenzato dalle anomalie associate che sono tanto più gravi quanto più grave è la malformazione anorettale come evidenziato da diversi lavori in letteratura. Il tipo di MAR rappresenta un indice predittivo molto importante così come anche il sesso del piccolo paziente, infatti si osserva come nelle femmine le anomalie associate siano più frequenti in caso di una malformazione bassa, diversamente da quanto accade in pazienti di sesso maschile.

- Anomalie vertebro-midollari

Numerose e diverse sono le anomalie a carico dell' apparato scheletrico con un'incidenza estremamente variabile e sporadica (9-12).

Il sacro è la struttura più frequentemente interessata; possono essere assenti una o più vertebre. Una sola vertebra mancante non sembra avere un'implicazione prognostica particolarmente rilevante. Tuttavia, l'assenza di due vertebre rappresenta un fattore prognostico negativo in termini di continenza fecale e controllo urinario. Altre anomalie sacrali non ben caratterizzate, con implicazioni ancora non ben riconosciute, includono la presenza di un emisacro, sacro asimmetrico, sacro corto e emivertebre. Il grado di iposviluppo del sacro viene valutato tramite il cosiddetto *Sacral Ratio*: un rapporto che si ottiene dividendo due spazi, AB e BC, compresi tra tre linee immaginarie tracciate su una radiografia sia in antero-posteriore che latero-laterale. La linea A si estende attraverso la porzione più alta della cresta iliaca, la linea B unisce le spine iliache infero-posteriori e la linea C, parallela alle precedenti, passa attraverso la porzione più bassa del sacro percettibile alla radiografia. Bambini normali hanno un sacral ratio di 0,7:0,8 a differenza dei bambini con MAR che, nei casi severi, possono arrivare ad avere un sacral ratio anche più basso.

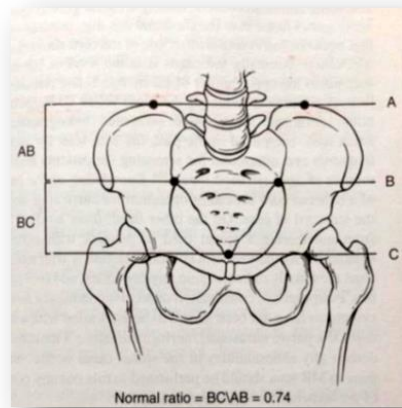


Figura: *Rappresentazione schematica del Sacral Ratio*

Nel 25-50% dei pazienti con malformazioni anorettali può associarsi una TETHERED CORD: l'incidenza di tale anomalia nell'ambito di differenti tipi di MAR è variabile da uno studio all'altro, e non ci sono differenze statisticamente significative nell'incidenza di tale anomalia legate al tipo di malformazione anorettale, alta o bassa. Con tale termine ci si riferisce ad una sindrome caratterizzata da un insieme di deficit neurologici che interessano gli arti inferiori e gli sfinteri. È dovuta ad una trazione verso il basso del cono midollare in rapporto alla presenza di tessuto fibroso, aderenze, lipomi, malformazione di Arnold-Chiari, spina bifida e siringomielia. Da un punto di vista clinico può rimanere silente fino all'età adulta, ma anche provocare deficit neurologici a carico degli arti inferiori, dell'innervazione vescicale con successivo sviluppo di una vescica neurologica, RVU ed enuresi e dell'innervazione intestinale con conseguente incontinenza fecale e costipazione. Al momento non esistono delle linee guida inerenti la tempistica e modalità di diagnosi e trattamento. In tutti i pazienti con MAR, soprattutto quelli con *Sacral Ratio* < 0.6 dovrebbe essere ricercata tale anomalia tramite studio RM che rappresenta l'indagine diagnostica più accurata; i benefici di una chirurgia correttiva sono ancora controversi poichè alcuni sintomi come quelli a carico dell'apparato urinario e intestinale sono permanenti e spesso perdurano anche dopo trattamento chirurgico.

Capitolo 6. Anomalie uro-genitali

L'associazione tra anomalie urologiche e malformazione anorettale (MAR) è stata riportata soprattutto negli ultimi anni; sono descritte anomalie sia di tipo strutturale che funzionale del tratto urinario superiore e inferiore così come importanti anomalie genitali (13-18). Tali patologie possono avere un significativo impatto sulla qualità di vita essendo presenti in una percentuale elevata di tali pazienti; come già descritto nel capitolo dedicato alla embriologia, tale incidenza è legata al comune sviluppo embriologico del retto e del tratto genito-urinario che si sviluppano simultaneamente ed in stretta contiguità: un insulto embriologico che interessi la porzione caudale dell'embrione durante un periodo critico di gestazione, può infatti causare un ampio spettro di difetti a carico del tratto anorettale, genitale, urinario e spinale. Complessivamente circa il 40% dei pazienti con MAR presentano anomalie del tratto urinario mentre il 10% presenta anomalie genitali; tale percentuale varia in base alla gravità della malformazione anorettale: 90% in caso di cloaca, 80% per MAR con fistole retto-vescicali, 65% per MAR con fistole retto-uretrali prostatiche, 30% per MAR con fistole vestibolari, 25% per MAR con fistole retto-uretrali bulbari; l'incidenza di anomalie urinarie si incrementa ulteriormente in caso di anomalie lombosacrali associate. Le alterazioni dello sviluppo genitale sono meno frequenti ma rappresentano comunque un problema significativo. Pazienti con anomalie urinarie presentano in percentuale più elevata alterazioni genitali rispetto a pazienti senza patologia urinaria: la presenza di anomalie genitali è predittiva di alterazioni urinarie associate, poiché il 55% dei pazienti presentano entrambe. L'incidenza di alterazioni genitourinarie in relazione al sesso del paziente è controversa: secondo alcuni AA sarebbero maggiormente presenti nel sesso maschile rispetto al sesso femminile (50% vs 30%), mentre altri AA riportano una maggiore incidenza nel sesso femminile o una assenza significativa di differenze.

- Anomalie renali

Sono state descritte alterazioni sia di tipo strutturale che funzionale. Anomalie di posizione renale non necessitano di uno specifico management ma possono comunque predisporre ad infezioni del tratto urinario. Duplicazioni renali complete o incomplete, sono presenti nel 2-5 % dei pazienti: una ectopia ureterale può essere causa di incontinenza urinaria. Una idronefrosi è presente in circa il 10% dei pazienti ed è da attribuire ad anomalie del giunto pielo-ureterale che nel 25% dei casi richiedono trattamento chirurgico. Un quadro di displasia renale può essere presente anche in pazienti con MAR di tipo basso con una incidenza variabile dal 2 all'8%.

L'incidenza di alterazioni funzionali renali croniche non è ben documentata ma è comunque più elevata in pazienti con MAR di tipo alto; il 10% circa necessita di dialisi peritoneale e trapianto renale con specifiche attenzioni per la necessità di escludere patologie sottostanti che potrebbero danneggiare i nuovi reni.

- Anomalie ureterali

L'incidenza riportata in letteratura di reflusso vescico-ureterale (RVU) varia dal 2 al 50%: questa importante variabilità dipende dalla percentuale di pazienti che si sottopongono a cistografia: in una coorte in cui tutti i pazienti si sottopongono a valutazione, l'incidenza del reflusso è di circa il 30%. Gradi elevati di reflusso vescico-ureterale sarebbero presenti in pazienti con reflussi primitivi; tuttavia in letteratura non è documentata la relazione tra RVU e disfunzioni vescicali in pazienti con MAR.

- Anomalie vescicali

Anomalie strutturali a carico della vescica vengono riportate raramente in pazienti con MAR. La fistola tra retto e vescica si verifica nel 10% di tutti i casi con MAR e rappresenta il tipo di malformazione più complessa nel sesso maschile. La vescica è assente in più dell'8% delle femmine con cloaca e si associa inoltre con ectopia ureterale bilaterale.

L'etiologia delle disfunzioni del tratto urinario inferiore è poco conosciuta. Nella maggior parte dei casi si tratta di disturbi di origine neurogena e meno frequentemente esito di lesioni iatrogene durante ricostruzione chirurgica. Disfunzioni vescicali sono causa di significativa morbidità risultando in un danno renale secondario a infezioni urinarie ricorrenti e incontinenza urinaria.

Durante i primi anni di vita per pazienti con MAR, l'attenzione viene posta primariamente sulla costruzione di un neoano e sul ristabilimento della continuità intestinale dopo colostomia; una disfunzione vescicale può essere facilmente trascurata e difficile da valutare in quanto la ricostruzione viene effettuata ad un'età in cui la maggior parte dei pazienti non ha ancora raggiunto la continenza urinaria. L'incidenza complessiva di disfunzioni vescicali valutata all'esame urodinamico varia dal 10 al 30% ed incrementa con la severità della MAR (60-70% per pazienti con cloaca); l'80% dei pazienti con disfunzione vescicale ha anche anomalie sacrali, tuttavia sono riportati numerosi casi in letteratura di pazienti con disfunzioni vescicali in assenza di anomalie sacrali. Pertanto, non è possibile utilizzare esclusivamente tecniche di imaging radiologico con diagnosi di alterazioni sacrali, per escludere potenziali vesciche neurogene in pazienti con MAR. Un quadro di stipsi associato può contribuire ad una alterazione vescicale determinando contrazioni vescicali patologiche.

Le alterazioni urodinamiche di tali pazienti variano da quadri di iperattività detrusoriale a condizioni di atonia vescicale. Classicamente quadri di atonia vescicale vengono attribuiti a danni di tipo iatrogeno mentre quadri di iperattività detrusoriale vengono correlati ad alterazioni neurologiche primitive o secondarie a patologia sacrale associata. Fenomeni di incontinenza causati da vescica neurogena possono associarsi ad infezioni urinarie ricorrenti ed a reflusso vescico-ureterale; questa combinazione risulta in un ulteriore danneggiamento renale. Da tutto ciò si evince la necessità di un management precoce di tali pazienti allo scopo di assicurare un corretto svuotamento vescicale e di mantenere pressioni intravescicali adeguate.

- Anomalie uretrali

Valvole dell'uretra posteriore, megauretra e duplicazioni uretrali sono stati riportati in associazione con MAR. La maggior parte dei problemi urologici sono di tipo iatrogeno e includono: stenosi uretrali, diverticoli e residui di pouch rettale per incompleta dissezione al tempo del pull-through. Tali complicanze vengono riportate con una minore incidenza dopo PSARP in quanto risulta meglio visibile l'uretra e l'eventuale fistola. La presenza di diverticolo uretrale può predisporre alla formazione di calcoli ed a infezioni ricorrenti.

- Anomalie genitali

Circa il 20% dei pazienti di sesso maschile con MAR presenta anomalie dei genitali quali ipospadia, scroto bifido, ritenzione testicolare o trasposizione peno scrotale.

Nella femmina anomalie mulleriane sono presenti nel 30-40% dei casi. Alterazioni più importanti sono presenti nei pazienti con cloaca mentre nei pazienti con MAR possono essere presenti nel 40% dei casi anomalie a carico di utero e vagina (presenza di setti parziali o completi). In considerazione della elevata incidenza di tali anomalie le più recenti linee guide suggeriscono di sottoporre tali pazienti a cistoscopia diagnostica al momento del primo intervento chirurgico (colostomia o correzione primaria del difetto).

Capitolo 7. Funzionalità intestinale

I fattori fisiologici più importanti che contribuiscono negli individui normali al controllo fecale sono così sintetizzati (19):

Sito anatomico	Fattore fisiologico
Retto	Motilità intestinale propulsiva Compliance
Pavimento pelvico	Angolo anorettale Tono a riposo e contrattilità del complesso muscolare striato Sensibilità: sensazione di riempimento
Sfintere anale interno	Tono a riposo (70-80% della pressione anorettale a riposo) Riflesso di rilassamento dello sfintere interno
Sfintere anale esterno	Tono a riposo e contrazione volontaria delle fibre muscolari Continanza fine (plesso emorroidario) Riflesso retto sfinterico
Anoretto	Discriminazione Periodo di allerta

La valutazione del risultato dopo il trattamento chirurgico deve essere effettuata all'età di 3-4 anni quando il paziente è in grado di controllare la funzione defecatoria.

L'incontinenza fecale e la stipsi rappresentano ancora oggi i principali problemi nei pazienti trattati per malformazione anorettale; tuttavia, dopo l'introduzione della tecnica PSARP, è diventato raro riscontrare problemi di franca incontinenza la cui incidenza si è ridotta dal 31% all'11,8%; viceversa è molto più comune la stipsi cronica con la conseguente incontinenza da overflow.

L'incontinenza fecale viene definita come la perdita di feci dopo l'età di 4 anni (età in cui si presuppone completo il corretto controllo degli sfinteri). I pazienti con MAR hanno tutti una incontinenza/stipsi organica, perché alla base c'è una alterazione sfinteriale/organica di variabile gravità. L'incontinenza fecale può essere una complicanza della chirurgia (malposizione del retto) o secondaria al difetto stesso (ipotrofia sfinteriale). In caso di MAR è infatti possibile riscontrare alterazioni anatomiche a carico del retto, degli sfinteri anali

interno ed esterno e dell'anoderma che intervengono nella patogenesi dell'incontinenza fecale.

Nell'ambito dei pazienti trattati per malformazione anorettale, circa il 25% presenta incontinenza fecale e sono solitamente i pazienti che appartengono al gruppo con caratteristiche prognostiche negative, con MAR alte. Questi pazienti hanno tutti una alterazione sfinteriale e si distinguono clinicamente in:

- Pazienti con transito colico normale o accelerato: feci normali o diarrea e incontinenti;
- Pazienti con transito intestinale rallentato: apparentemente continenti con feci dure, diventano incontinenti con l'uso di lassativi che normalizzano le feci

I pazienti con stipsi e incontinenza fecale da overflow sono solitamente pazienti con buona prognosi a differenza di quelli con incontinenza fecale vera: pazienti che non hanno una compromissione severa dello sfintere. È probabilmente il risultato di una lunga ritenzione nel retto di feci, che diventano progressivamente più solide per l'assorbimento di acqua, creando un circolo vizioso che porta ad una progressiva dilatazione del retto, riduzione della sua sensibilità e conseguentemente alterazione della soglia di defecazione e *soiling*. È causata fondamentalmente dalla stipsi severa con uno sfintere normale e pertanto il trattamento si basa sull'utilizzo di bowel management e di lassativi (20-23).

Capitolo 8. Prognosi

Le malformazioni anorettali, in relazione all'entità della malformazione, possono essere suddivise in due grandi gruppi, quelle con buona e quelle con cattiva prognosi (Tabella 7), caratterizzati al follow-up da differenti problematiche e complicanze: le malformazioni anorettali con buona prognosi sono complicate in genere dalla stipsi cronica, cui può conseguire un'incontinenza da overflow, mentre le malformazioni con prognosi peggiore sono gravate da incontinenza fecale vera secondaria deficit sfinteriale.

Caratteristiche con buona prognosi

Sacro normoconformato

Assenza di massa presacrale

Glutei pieni

Buon orificio anale

Caratteristiche con cattiva prognosi

Sacro anormale

Mielomeningocele

Ipotrofia perineale

Ano ipotrofico- iporefflessico

Alcuni tipi di mar:

- Fistola retto-perineale
- Fistola retto-bulbo-uretrale
- Fistola retto-vestibolare
- Cloaca < 3 cm
- Atresia o stenosi rettale
- Ano imperforato senza fistola

Alcuni tipi di mar:

- Fistola retto-prostatico-uretrale
- Fistola retto-vescicale
- Cloaca >3 cm

Capitolo 9. Progetto di ricerca

- **Obiettivi e struttura dello studio**

Obiettivo del progetto di ricerca nelle sue fasi di avanzamento è stato l'inquadramento clinico strumentale della malformazione genito-urinaria e la relativa gestione terapeutica, in pazienti con malformazione anorettale a breve, medio e lungo termine.

Lo studio oggetto della tesi si è proposto di identificare, nei pazienti con incontinenza fecale (età media 5 anni), dei parametri prognostici di risposta al trattamento con Biofeedback (24-26), valutando il ruolo di eventuali malformazioni urinarie e vertebrali associate.

Lo studio è stato suddiviso in due fasi:

- Prima fase: valutazione complessiva di tutti in pazienti con MAR
 - valutazione incidenza malformazioni urinarie, genitali e spinali
 - Valutazione alterazioni dell'alvo e correlazioni con malformazioni associate
- Seconda fase: valutazione nei pazienti con incontinenza fecale
 - valutazione risposta al trattamento con BFB
 - valutazione del ruolo delle malformazioni urinarie, genitali e spinali associate

- **Materiali e metodi**

La gestione di tali pazienti ha previsto l'utilizzo delle seguenti tecniche diagnostiche e ausili terapeutici:

- 1) Valutazione a breve termine (entro 6 mesi dall'intervento)
 - Valutazione clinico-anamnestica
 - Cistoscopia/vaginoscopia per la valutazione di alterazioni genitali (al momento dell'intervento di PSARP)
 - Ecografia addome inferiore per la valutazione organo genitali interni
 - Ecografia regione sacrale
 - Ecografia apparato urinario

- 2) Valutazione a medio termine (ad 1 anno dall' intervento)
 - a. Ecografia apparato urinario
 - b. Cistouretrografia minzionale per la valutazione del reflusso vescico-ureterale
 - c. Rx regione lombo- sacrale
 - d. RMN lombo-sacrale se presenti alterazioni dell'ecografia sacrale
- 3) Valutazione a lungo termine (a 5 anni dall'intervento)
 - a. Manometria anorettale per la valutazione funzionale sfinteriale e dei muscoli del pavimento perineale
 - b. Urodinamica per la valutazione della capacità e della compliance vescicale, dell'attività detrusoriale e delle caratteristiche dello svuotamento vescicale
 - c. RMN lombo-sacrale, pelvica e perineale per la valutazione di eventuali anomalie spinali associate, di anomalie degli organi genitali interni e del trofismo perineale
 - d. Scintigrafia renale per la valutazione della funzionalità renale

PRIMA FASE

- **Pazienti**

Al 2013 sono stati valutati presso il nostro ambulatorio 48 pz con MAR. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi di valutazione in base all'età:

Gruppo 1) 6 mesi-1 anno N° 10 pazienti 6M/4 F

Gruppo 2) 1-5 anni N° 14 pazienti 6M/8F

Gruppo 3) > 5 anni N° 24 pazienti 11M/13F

- **Risultati**

L'incidenza delle anomalie sono descritte nella tabella sottostante

Gruppo	Malf. urinarie		Malf. Spinali	Malf. genitali	Alterazioni alvo	
	<u>Renali</u>	<u>Vescicali</u>			<u>Stipsi</u>	<u>Incontinenza</u>
1		64%	20%	30%		70%
	66%	34%			60%	10% (Scarso trofismo)
	1 SGPU 4 Idronefr	1 ureterocele 1 RVU	1 siringomielia 1 lipoma ps	1 ipospadia 2 criptorchidie		
2		14%	20%	43%		100%
	50%	50%			43%	57%
	idronefrosi	RVU	meningocele	1 ipospadia 1 scroto bifido 1 Setto vaginale 1 ipoplasia uterina 2 criptorchidie		
3		79%	24%	16%		100%
	25%	55%			42%	58%
	2 RVU 1 displasia 1 idronefrosi	1 vescica neurogena 7 enuresi 4 vescica iperattiva 1 vescica pigra	Tethered cord Lipoma 2 siringomieli Vert a farfalla	1 ipospadia 2 criptorchidie 1 setto vaginale		

Correlazioni

- Gruppo 1
 - Il paziente incontinente ha una malformazione spinale
 - Il 33% dei pazienti stitici presenta anomalie urinarie
- Gruppo 2
 - 60% dei pz stitici presenta disturbi minzionali
 - Nessun pz stitico ha malformazioni spinali
 - Il 33% dei pz incontinenti presenta disturbi minzionali
 - Il 25% dei pazienti incontinenti presenta malformazioni spinali
- Gruppo 3
 - Il 36% dei pz incontinenti presenta malformazioni urinarie
 - Il 21% dei pz incontinenti presenta anomalie genitali

- Il 21% dei p incontinenti presenta anomalie spinali
- Il 3% dei p stitici presenta anomalie spinali

SECONDA FASE

La seconda fase dello studio ha avuto l'obiettivo di valutare solo i pazienti con incontinenza fecale. Tali pazienti sono stati avviati ad una terapia riabilitativa con BFB i cui risultati sono stati analizzati al fine di identificare, nella valutazione pre trattamento, dei parametri specifici di prognosi. È stato altresì valutato il ruolo di malformazioni genito urinarie e spinali associate come fattori condizionanti la prognosi dei pazienti. A tale scopo è stato definito un protocollo di valutazione specifica per i pazienti candidati al BFB, che prevede una valutazione clinica mediante scale dedicate pre e post trattamento riabilitativo e una valutazione strumentale mediante manometria anorettale e RMN pelvica.

• Pazienti

I dati anagrafici dei pazienti e le malformazioni associate sono riportate nelle tabelle sottostanti:

	All patients	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Number	25	9	6	6	4
Mean age (years)	6,52	6,4	6,6	6,1	7
Sex	10F/15M	6F/3M	1F/5M	2F/4M	1F/3M
Type of malformation (Pena classification)		3 vestibular fistula 5 rectal atresia 1 bulbar fistula	3 bulbar fistula 1 prostatic fistula 2 rectal atresia	1 cloaca < 3 cm 1 vaginal fistula 2 vescical fistula 1 prostatic fistula 1 bulbar fistula	2 vescical fistula 1 cloaca < 3cm 1 rectal atresia
Associated anomalies					
- Urological	48% (12/25)	16% (2/12)	16% (2/12)	41,6% (5/12)	25% (3/12)
- Genital	40% (10/25)	20% (2/10)	30% (3/10)	20% (2/10)	30% (3/10)
- Spinal/sacral	20% (5/25)	20% (1/5)	20% (1/5)	20% (1/5)	40% (2/5)
Manometry		favourable	favourable	unfavourable	unfavourable
MRI		favourable	unfavourable	favourable	unfavourable

Anomalies	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Urinary (N°, %)	2, 16% - Multicistic kidney - Vescico-ureteral reflux	2, 16% - Hydronephrosis - Ureteropelvic junction ostruction	5, 41.6% -hydronephrosis - Vescico-ureteral reflux (2) -renal agenesis	3,25% -Ureteropelvic junction ostruction -Vescico-ureteral reflux - Megaureter
Genital (N°, %)	2, 20% -middle hypospadias -undescended testis	3,30% -Bifid scrotum -Posterior hypospadias - undescended testis	2, 20% -Vaginal septum -Uterine hypoplasia	3, 30% - Vaginal septum - Posterior hypospadias
Spinal (N°, %)	1, 20% Low lying conus	1,20% Meningocele	1,20% Spinal lipoma	2,40% Tethered cord Presacral mass
Sacral ratio (mean)	0,74	0,73	0,73	0,71

- **Materiali e metodi**

I pazienti sotto stai sottoposti a valutazione clinica mediante score dedicato, a valutazione manometrica e mediante RMN pelvica.

La Baylor Social Continence Scale (27) è un questionario, da noi utilizzato nella sua forma abbreviata (Tabella 8), che valuta la continenza sociale; consta di 6 domande ciascuna delle quali prevede una risposta in valore numerico da 0 a 4. Alla fine del questionario si ottiene uno score da 0 (buona continenza) a 24 (severa incontinenza) ed è possibile individuare 3 diversi gruppi:

- < 8 : pazienti con continenza buona;
- 8-16 : pazienti con continenza discreta;
- > 16 : pazienti con continenza scarsa⁵⁰

Per la valutazione manometrica (28-31) abbiamo utilizzato un catetere di silicone di 4,5 mm di diametro, perfuso ad acqua con 4 fori disposti radialmente, collegato ad un sistema computerizzato per l'analisi e l'elaborazione dei dati (Mediawatch ltd UK). All'estremità distale del catetere è posizionato un palloncino insufflato con soluzione fisiologica per simulare la presenza di feci e stimolare la distensione rettale con elicitazione del riflesso

inibitorio retto-ale (RIRA). L'esame viene eseguito senza sedazione, dato che è necessaria la collaborazione del paziente e i parametri analizzati sono:

- La pressione media a riposo (ARP, average resting pressure);
- La pressione anale media durante contrazione volontaria (ASP, average anal squeeze pressure) intesa come l'incremento della pressione media a riposo durante la massima contrazione volontaria;
- Simmetria sfinteriale (ARP nei 4 distinti quadranti);
- Lunghezza del canale anale;
- Soglia di sensibilità rettale (prima sensazione, urgenza e massimo volume tollerato, MVT);
- Urge incontinenza

In accordo con i dati riportati in letteratura abbiamo individuato, sulla base dei risultati ottenuti, due profili manometrici: fisiologico e patologico.

È stato considerato *fisiologico* un pattern manometrico caratterizzato da:

- Pressione media a riposo >20 mmHg;
- Incremento della pressione dopo contrazione volontaria > 20 mmHg;
- Asimmetria sfinteriale assente o < 20%.

È stato considerato *patologico* un pattern manometrico caratterizzato da:

- Pressione media a riposo <20 mmHg;
- Incremento della pressione dopo contrazione volontaria <20mmHg;
- Asimmetria sfinteriale >20%.

Durante **la valutazione RM** (32,33), sono state ottenute immagini T2 pesate nei piani assiale, coronale e sagittale parallelamente alla linea pubo-coccigea, in alcuni casi il piano sagittale qualora il decorso del canale anale non fosse dritto. Sono stati valutati i seguenti parametri:

- Posizione del neoretto in relazione alla linea mediana;
- Spessore del complesso muscolare striato (SCM) e la sua simmetria;
- Eventuali erniazioni di grasso peritoneale tra il neoretto e il complesso muscolare striato;

- Eventuale dilatazione del retto superiore;
- Eventuali anomalie associate a carico del midollo spinale e del sacro.

A causa dell'assenza di dati riportati in letteratura per l'età pediatrica, sulla base del confronto con la muscolatura pelvica normale in pazienti sani di età simile, abbiamo considerato:

- Fisiologico* uno spessore del complesso muscolare superiore a 5 mm;
- Patologico* uno spessore del complesso muscolare striato inferiore a 3-5 mm.

Lo spessore del complesso muscolare striato viene considerato in associazione con la posizione, la simmetria e l'erniazione di grasso peritoneale.

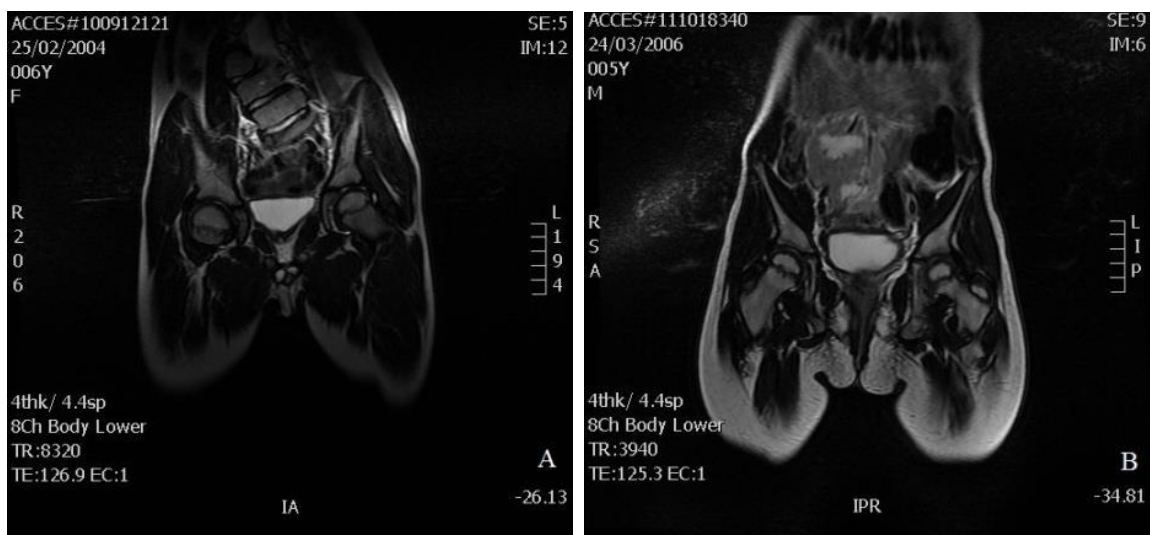


Figura Immagini di RM di due pazienti con MAR: nell'immagine A il canale anale appare deviato a sinistra di 4 mm con ridotto spessore dell'elevatore dell'ano; nell'immagine B il canale anale presenta regolare lunghezza e minima eccentricità.

Sulla base di queste valutazioni, allo scopo di selezionare i pazienti che possano trarre beneficio dal biofeedback, sono stati individuati 4 gruppi:

- Gruppo 1** (pattern manometrico fisiologico e RM fisiologica);
- Gruppo 2** (pattern manometrico fisiologico e RM patologica);
- Gruppo 3** (pattern manometrico patologico e RM fisiologica);
- Gruppo 4** (pattern manometrico patologico e RM patologica).

Dopo essere stati istruiti ad eseguire correttamente gli esercizi per rinforzare la muscolatura pelvica con l'ausilio del biofeedback, tutti i pazienti hanno completato un programma di trattamento della durata di 6 mesi, che consisteva in sessioni di biofeedback seguito da stimolazione elettrica a bassa frequenza dello sfintere attraverso una sonda rettale con elettrodi secondo il seguente schema (34):

- 3 sessioni a settimana per 3 mesi;
- 2 sessioni a settimana il quarto mese;
- una sessione a settimana il quinto mese;
- una sessione una volta ogni 2 settimane nell'ultimo mese⁷⁶.

Contemporaneamente al programma in ospedale, i bambini eseguivano autonomamente esercizi di contrazione muscolare a casa senza l'ausilio dell'apparecchiatura per biofeedback.

Dopo sei mesi dalla fine del programma di biofeedback, tutti i bambini sono stati rivalutati clinicamente e sottoposti a manometria.

In base allo score clinico ottenuto e ai valori manometrici la risposta al trattamento è stata classificata come:

- Ottima*: score clinico <8, ARP >40 mmHg, aumento dell'ASP >20 mmHg;
- Discreta*: score clinico 8-16, ARP 20-30mmHg, aumento dell'ASP 10-20mmHg;
- Scarsa*: score clinico >16, ARP <20 mmHg, ASP <10 mmHg.

Un anno dopo la fine del trattamento con biofeedback tutti i pazienti sono stati rivalutati solo clinicamente.

Analisi statistiche

Sono state effettuate analisi statistiche dei dati quantitativi e qualitativi, che includono statistiche descrittive per tutti gli ambiti analizzati. I dati correnti sono stati espressi come valore medio più o meno deviazione standard. Il *coefficiente di correlazione per ranghi Spearman* è stato calcolato per misurare la correlazione tra i punteggi clinici pre e post

trattamento nei diversi gruppi. Il *test di Wilcoxon* è stato usato per valutare le differenze all'interno di un gruppo pre- e post-trattamento in relazione alle differenti variabili. L'*analisi univariata di varianza* (ANOVA) è stata utilizzata per i parametri continui. Le differenze all'interno dei gruppi sono state valutate tramite il *chi-square test* o il *Fisher exact test* per le variabili categoriche. I dati sono stati analizzati dal software Epi Info (la versione 6.0, Centri per il controllo delle malattie e della prevenzione, Atlanta, GA, USA) e dal software SPSS versione 20.0 (SPSS, inc. Chicago, III, USA). Tutti i valori di "p" hanno avuto due estremi e un valore di p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

- **Risultati**

Analizzando i valori del *Sacral Ratio* per ciascun paziente, non sono emerse differenze significative tra i vari gruppi di pazienti, sebbene valori di Sacral Ratio più bassi siano correlati con malformazioni spinali associate; il valore del Sacral Ratio è compreso tra un massimo di 0,74 per il Gruppo 1 e un minimo di 0,71 per il Gruppo 4, non mostrando pertanto differenze statisticamente significative.

È tuttavia da sottolineare che i pazienti appartenenti ai gruppi 3 e 4, ovvero quelli con manometria patologica e RM fisiologica e quelli con manometria e RM patologiche rispettivamente, mostravano malformazioni anorettali più severe rispetto ai gruppi 1 e 2.

I risultati dei pazienti con le valutazioni pre e post trattamento sono riportate nella tabella sottostante:

	Clinical score			Anal resting pressure			Anal Squeeze Pressure		
	Before Treatment Mean \pm DS	After Treatment Mean \pm DS	P*	Before Treatment Mean \pm DS	After Treatment Mean \pm DS	p	Before Treatment Mean \pm DS	After Treatment Mean \pm DS	p
Gr 1 P val Post Hoc	11.2 \pm 0.8 ° § ^	4.7 \pm 2.5 § ^	0.008	26.3 \pm 4.5 § ^	51.7 \pm 6.5 § ^	0.007	32.8 \pm 3.6 ° § ^	50.4 \pm 5.4 ° § ^	0.007
Gr 2 P val Post Hoc	14.8 \pm 1.1 § ^	7.5 \pm 3.1 § ^	0.027	25.5 \pm 4.9 § ^	44.0 \pm 4.7 ^	0.027	23.6 \pm 3.2 § ^	39.6 \pm 7.5 § ^	0.026
Gr 3 P val Post Hoc	18.6 \pm 1.2 ^	13.3 \pm 3.6	0.027	17.5 \pm 2.1	36.3 \pm 8.7 ^	0.028	16.6 \pm 2.0 ^	22.6 \pm 4.5	0.027
Gr 4 P val Post Hoc	22.0 \pm 1.8	17.5 \pm 3.1	0.066	12.7 \pm 2.2	18.7 \pm 4.9	0.066	6.0 \pm 4.3	14.5 \pm 4.4	0.066

Tabella Valori pre e post trattamento del punteggio clinico, dell'anal resting pressure e dell'anal squeeze pressure. P* prima e dopo il trattamento per ciascun gruppo (Wilcoxon test).

ANOVA test tra i gruppi $p < 0.0005$; confronto Post hoc tra i gruppi: ° Vs gruppo 2; § vs gruppo 3 ^ vs gruppo 4.

Sei mesi dopo la fine del trattamento con biofeedback è stata effettuata una prima valutazione post-trattamento tramite Baylor Continence Scale e manometria.

E' stata trovata una *correlazione diretta* tra i punteggi clinici pre- e post-trattamento: gli score pre-trattamento più alti nei diversi gruppi di pazienti corrispondevano a score più elevati post-trattamento negli stessi gruppi (Sperman's rank correlation coefficient 0,906 $p < 0,0005$).

Il punteggio clinico e i valori alla manometria dopo sei mesi di trattamento con biofeedback nei diversi gruppi hanno evidenziato che (Tabella 12):

- **Nel gruppo 1** lo score clinico, l'ARS e l'ASP sono migliorati significativamente dopo il trattamento con il biofeedback (p 0.008, p 0.007 e p 0.007 rispettivamente; Wilcoxon test);
- **Nel gruppo 2** lo score clinico, l'ASP e l'ARS sono migliorati in maniera meno significativa che nel gruppo 1 (p 0.027, p 0.027, p 0.026 rispettivamente; Wilcoxon test);

□ **Nel gruppo 3** lo score clinico, l'ARS e l'ASP sono migliorati meno significativamente che nel gruppo 1 (p 0.027, p 0.028 p 0.027 rispettivamente Wilcoxon test);

□ **Nel gruppo 4** il miglioramento dello score clinico, l'ARS e l'ASP non sono stati significativi (p> 0.05).

Se si analizza la risposta al biofeedback nei singoli gruppi si osserva che :

□ **Nel gruppo 1** la risposta è stata ottima nel 75% dei pazienti, discreta nel 25% e scarsa in nessun caso;

□ **Nel gruppo 2** la risposta è stata ottima nel 60% e discreta nel 40%; anche in questo caso nessun paziente aveva una risposta scarsa;

□ **Nel gruppo 3:** la risposta è stata ottima nel 20%, discreta nel 60% e scarsa nel 20%;

□ **Nel gruppo 4:** la risposta è stata discreta nel 33%, scarsa nel 67% ed eccellente in nessun caso.

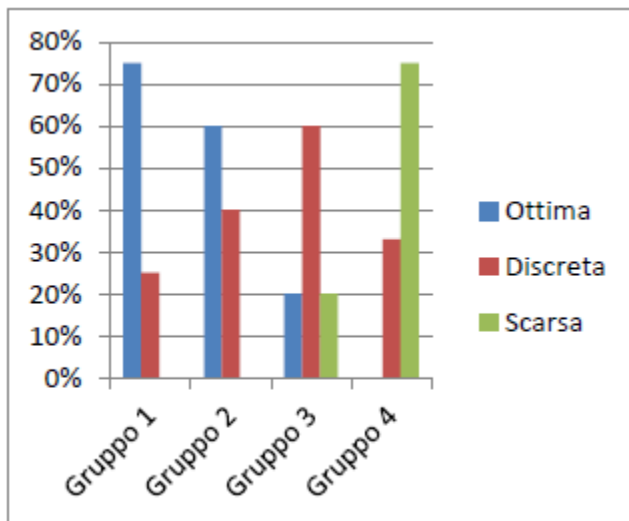


Figura Risposta al biofeedback nei diversi gruppi di pazienti

I risultati ottenuti mostrano che i parametri clinici e manometrici pre- e post-trattamento sono *correlati direttamente* con la risposta al biofeedback ($p < 0.0005$; ANOVA TEST); i pazienti con score clinico basso ed elevati valori manometrici pre- e post-trattamento hanno mostrato una migliore risposta al biofeedback.

Dal confronto dei valori manometrici pre- e post-trattamento con la risposta dei differenti gruppi al biofeedback è altresì possibile definire:

- L'iniziale profilo manometrico fisiologico come *favorevole*, ovvero indicatore di risposta ottima/discreta al biofeedback;
- L'iniziale profilo manometrico patologico come *non favorevole*, ovvero indicatore di risposta scarsa al biofeedback.

È stata inoltre riscontrata una correlazione tra le anomalie del tratto urogenitale e la prognosi ($p = 0.003$ e $p = 0.017$ rispettivamente, Pearson Chi-square test).

Nessuna correlazione con l'outcome è invece stata riscontrata considerando anomalie spinali e RM ($p = 0.060$ e $p = 0.249$ rispettivamente; Pearson chi-square test).

In particolare:

- Nel gruppo di 12 pazienti con anomalie urinarie, 8 pazienti (67%) hanno mostrato una discreta risposta al biofeedback, 3 pazienti (25%) una risposta scarsa e solo un paziente (8%) una risposta ottima; dei 9 pazienti senza anomalie urinarie la risposta è stata ottima in 6 (70%), discreta in 2 (20%) e scarsa in 1 (10%).
- Tra i 10 pazienti con anomalie genitali la risposta è stata ottima in 2 casi (20%), discreta in 4 casi (40%) e scarsa in 4 casi (40%); in 11 pazienti senza anomalie genitali la risposta è stata ottima in 7 (60%), discreta in 4 (40%) e in nessun caso scarsa.
- Nel gruppo di 5 pazienti con anomalie spinali, nessuno ha avuto una risposta ottima dopo il trattamento (discreta nel 60%, scarsa nel 40%); in 16 pazienti senza anomalie spinali la risposta è stata ottima in 9 (55%), discreta in 5 (35%) e scarsa in 2 (10%).

Riguardo alla rivalutazione *a distanza di un anno dal trattamento con BFB*:

- tutti i pazienti del gruppo 1 e del gruppo 2 hanno mantenuto lo stesso score clinico;
- nel gruppo 3, dei 4 pazienti che hanno risposto al trattamento con biofeedback, 3 hanno mantenuto i risultati ottenuti, 1 è peggiorato;
- nel gruppo 4, l'unico paziente che ha risposto al trattamento ha peggiorato il suo punteggio clinico, che comunque è rimasto migliore rispetto alla fase pre trattamento.

I pazienti che non hanno risposto al primo ciclo di trattamento di biofeedback o che sono peggiorati un anno dopo sono stati sottoposti ad un altro ciclo di trattamento o è stato loro consigliato di utilizzare ausili per la pulizia intestinale.

Capitolo 10. Discussione e conclusioni

Le MAR sono difetti congeniti con uno spettro di severità che dipende dal tipo di difetto, dalla presenza di una fistola con il sistema urinario o genitale e dalla eventuale presenza di deformità sacrali o spinali associate (1-6).

La capacità di avere una motilità intestinale volontaria richiede la presenza di una innervazione adeguata e di un'adeguata funzione del pavimento pelvico, del retto e degli sfinteri anali interno ed esterno (23). Questo è un fattore importante nei pazienti operati per malformazione anorettale, poiché gli elementi anatomici e funzionali di queste strutture non devono essere danneggiati durante l'intervento chirurgico.

I nostri risultati mostrano che la risposta al biofeedback è migliore nel gruppo 1 (profilo manometrico fisiologico e RM fisiologica) e nel gruppo 2 (profilo manometrico fisiologico e RM patologica) in cui buoni risultati in termini di miglioramento dei valori manometrici sono stati raggiunti in associazione con il *goal* clinico della continenza (miglioramento dei risultati clinici). Considerando le risposte simili dei due gruppi, la manometria probabilmente ha la più alta sensibilità nel predire una buona risposta al trattamento rispetto alla RM. L'importanza della risonanza è comunque sottolineata, considerando la risposta del gruppo 3 (profilo manometrico patologico e RM fisiologica), che ha raggiunto risultati migliori rispetto al gruppo 4 (profilo manometrico patologico e RM patologica).

Riguardo alla percentuale di malformazioni urinarie, non ci sono differenze se consideriamo gruppi individuali e pertanto non sembra essere un fattore determinante nell'influenzare la risposta al biofeedback. Comunque questa differenza diventa statisticamente significativa se noi consideriamo insieme il gruppo 1 e 2 contro il gruppo 3 e 4. Inoltre, l'analisi dei dati dei singoli pazienti mostra che, dentro ciascun gruppo, pazienti che hanno una risposta peggiore sono in realtà quelli con disordini urinari associati. Per questo

motivo il loro ruolo rimane controverso e ulteriori studi con un maggiore numero di pazienti e con anomalie associate sono necessari.

Una correlazione simile è stata trovata con le anomalie genitali, poiché una risposta scarsa è stata osservata in pazienti con anomalie mentre in pazienti senza anomalie genitali la risposta è migliore.

Una correlazione chiara tra anomalie associate spinali e l'outcome non è stata dimostrata, una risposta scarsa è stata riportata anche senza queste anomalie; tuttavia se presenti, nessun paziente aveva una risposta ottima. Riguardo il Sacral Ratio, le nostre analisi sono apparentemente concordanti con Kim et al., in quanto il Sacral Ratio non risulta differente in relazione al tipo di difetto anorettale²⁹; c'è anche un'alta variabilità tra pazienti simili e dunque non sembra essere direttamente predittiva di incontinenza fecale dopo chirurgia, ma è certamente utile per predire la presenza di anomalie spinali qualora il valore sia basso.

Analizzando i dati dei pazienti singolarmente abbiamo verificato che i pazienti con anomalie spinali avevano un più basso Sacral Ratio ed essi erano quelli con una risposta peggiore al biofeedback. In accordo con quest'ultimo commento, sebbene l'associazione tra anomalie sacrali e una scarsa funzionalità intestinale sia stata proposta da diversi autori^{90,91}, questo è ancora oggetto di discussione; secondo alcuni autori le malformazioni sacrali associate ad un'alterazione dell'innervazione dell'intestino potrebbero essere la causa di una scarsa funzionalità intestinale, piuttosto che la malformazione sacrale in sé.

In accordo con questi risultati generali, probabilmente la presenza di anomalie genitali e urinarie associate riflettono la severità della malformazione anorettale in maniera più specifica rispetto alle malformazioni spinali sebbene comunque la loro presenza influenzi l'outcome.

Conclusioni generali

- La creazione di un database comprensivo di tutti i dati dei pazienti e del risultato di ogni esame eseguito ha permesso di raccogliere, analizzare e correlare tutti i dati complessivi riguardanti la valutazione intestinale, urologica e neurologica di tali pazienti confrontando i dati con quelli ottenuti lo scorso anno.
- L'incidenza di disturbi minzionali è risultata più elevata in tutte le fasce di età rispetto a quanto riportato in letteratura e ciò potrebbe essere dovuto alla meticolosa ricerca anamnestica nella storia clinica di tali pazienti.
- L'incidenza di disturbi dell'alvo è coerente con quanto riportato in letteratura; l'utilizzo di dispositivi strumentali diagnostici e terapeutici come la manometria anorettale e il biofeedback ha permesso di gestire e risolvere in circa il 30% dei pazienti problematiche invalidanti come l'incontinenza fecale.
- Lo stretto nesso associativo tra disturbi dell'alvo, soprattutto stipsi e disturbi urinari è stato ulteriormente confermato dalla elevata percentuale di miglioramento dei sintomi urinari dopo correzione della stipsi.
- Il solo trattamento dei disturbi minzionali tuttavia non induce un miglioramento dei disturbi intestinali.
- La percentuale di disturbi minzionali è maggiore nei pazienti stitici.
- I pazienti con incontinenza fecale hanno maggiore incidenza di malformazioni spinali associate che ne condizionano in maniera importante la prognosi.
- Interventi chirurgici precoci di correzione delle malformazioni urinarie e spinali permettono di ridurre l'incidenza di sequele e di complicanze ai follow-up successivi

- Il trattamento principale di questi pazienti consiste nella normalizzazione dell'alvo con conseguente miglioramento dei disturbi minzionali che a volte possono non richiedere un trattamento specifico

Bibliografia

- 1) Pena A, Devries PA. (1982). Posterior sagittal anorectoplasty: important technical consideration and new applications. *J Pediatr Surg*;17:796-811
- 2) Hettiarachchi M, Garcea G. (2002). Evaluation of dysfunction following reconstruction of an anorectal anomaly. *Ped Surg Int*;18:405-409
- 3) Bischoff A, Levitt MA, Pena A. (2009). Bowel management for the treatment of pediatric fecal incontinence. *Pediatr Surg Int*;25:1027-1042
- 4) Borg HC, Holmdahj G et al. (2013). Longitudinal study of bowel function in children with anorectal malformation. *J Pediatr Surg*;48: 597-606
- 5) Rintala R.J, Lindahl H. (1995). Is normal bowel function possible after repair of intermediate and high anorectal malformation? *J Pediatr Surg*;30:491-494
- 6) Rintala RJ, Lindahl HG et al. (1997). Do children with repaired low anorectal malformation have normal bowel function. *J Pediatr Surg*; 32: 823-826
- 7) Ochi T, Okazaki T et al. (2012). A comparison of clinical protocols for assessing postoperative fecal continence in anorectal malformation. *Pediatr Surg Int*;28:1-4
- 8) Sadler Thomas W. In: *Embriologia medica di Langhman, Elsevier Ed., 2008, 209-211*
- 9) Levitt MA, Patel M et al. (1997). The tethered spinal cord in patients with anorectal malformations. *J Pediatr Surg*;32 (3): 462-468
- 10) Kim SE, Chang HK et al. (2010). Spinal dysraphism with anorectal malformation: lumbosacral magnetic resonance imaging evaluation of 120 patients. *J Ped Surg*;45:769-

- 11) Macedo M, Martins JL et al. (2004). Sacral ratio and fecal continence in children with anorectal malformations. *BJU International*;94:893-894
- 12) Tsuda T, Iwai N et al (2007). Bowel function after surgery for anorectal malformations in patients with tethered spinal cord. *Pediatr Surg Int*; 23 (12): 1171-1174
- 13) Senel E, Akbiyik F et al. (2010). Urological problems or fecal continence during long term follow-up of patients with anorectal malformations. *Pediatr Surg Int*; 26:683-689
- 14) Boemers TML et al. (1996).Urological problems in anorectal malformations. Part 1: Urodynamic findings and significance of sacral anomalies. *J Ped Surg*; 31:407-410
- 15) Boemers TML et al. (1996).Urological problems in anorectal malformations. Part 2: Functional urologic sequelae. *J Ped Surg*; 31:407-410
- 16) Maerzheuser S. et al (2011). German network for congenital uro-rectal malformation: first evaluation and interpretation of postoperative urological complications in anorectal malformations. *Ped Surg Int*.
- 17) Hong AR et al (2002). Urologic injuries associated with repair of anorectal malformations in male patients. *J Ped Surg*;37:339-344
- 18) Goossens WJH et al (2011). Urological anomalies in anorectal malformations in the Netherland: effects of screening all patients on long term outcome. *Ped Surg Int*;27:1091-1097
- 19) Rasquin A, Di Lorenzo C et al. (2006).Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*;130:1527-1537
- 20) Hassink EA, Rieu PN et al. (1993).Are adults content or continent after repair for high anal atresia? A long term follow-up study in patients 18 years of age and older. *Ann Surg*;218: 196-200
- 21) Ojmyr JM, Nisell M et al. (2006). High and intermediate imperforate anus: psychosocial consequences among school-aged children. *J Pediatr Surg*; 41 (7):1272-1278

- 22) Pena A. (1995). Anorectal malformation. *Semin Pediatr Surg*; 4: 35-47
- 23) Demirogullari B, Ozen O et al. (2008). Colonic motility and functional assessment of the patients with anorectal malformations according to Krickenbeck consensus. *J Pediatr Surg*;43:1839-1843
- 24) Sun X, Zhang L et al (2009). The effect of biofeedback training of pelvic floor muscles on fecal incontinence. *J Pediatr Surg*; 44: 2384-2387
- 25) Zhengwei Y, Weilin W et al. (2005). Long-term outcomes of individualized biofeedback training based on the underlying dysfunction for patients with imperforate anus. *J Pediatr Surg*; 40:555-561
- 26) Iwai N, Iwata G et al. (1997). Is a new biofeedback therapy effective for fecal incontinence in patients who have anorectal malformations? *J Pediatr Surg*; 1626-1629
- 27) Brandt M.L, Daigneau C et al. (2007) Validation of the Baylor Continence Scale in children with anorectal malformation. *J Pediatr Surg*;42:1015-1021
- 28) Kumar S, Al Ramadan S et al. (2010). Use of anorectal manometry for evaluation of postoperative results of patients with anorectal malformation: a study from Kuwait. *J Pediatr Surg*; 45:1843-1848
- 29) Caldaro T, Romeo E et al. (2012) .Three-dimensional endoanal ultrasound and anorectal manometry in children with anorectal malformations: new discoveries. *J Pediatr Surg*;47:956-963
- 30) Vital PFJ, Martins JL et al. (2007) Posterior sagittal anorectoplasty in anorectal anomalies: clinical, manometric and profilometric evaluation. *Sao Paulo Med J*; 125 (3):163-169
- 31) Keshtgar AS, Athanasakos E et al. (2008). Evaluation of outcome of anorectal anomaly in childhood: the role of anorectal manometry and endosonography. *Pediatr Surg Int*; 24: 885-892

- 32) Eltomey MA, Donnelly LF et al. (2008). Postoperative pelvic MRI of anorectal malformations. *AJR*;191:1469-1476
- 33) Yong C, Ruo-yi W et al. (2013). MRI findings in patients with defecatory dysfunction after surgical correction of anorectal malformation. *Pediatr Radiol*
- 34) Leung M.W.Y, Wong B.P.Y. et al. (2006). Electrical stimulation and biofeedback exercise of pelvic floor muscle for children with faecal incontinence after surgery for anorectal malformation. *Pediatr Surg Int*;22:975-978