MODULEN IBD – Μοναδική σύνθεση

- **Πλήρης, ισορροπημένη** διατροφή σε σκόνη **ειδικά σχεδιασμένη** για ... διαιτητική αγωγή ασθενών με **ΙΦΝΕ** (νόσο **CROHN - ΕΚ**)
  - **Αποκλειστική** πηγή διατροφής κατά την οξεία φάση της νόσου
  - **Συμπληρωματική** πηγή διατροφής κατά την ύφεση της νόσου
- **ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ TGF-β2**
  - Παρασκευασμένο ώστε να **περιέχει τον παράγοντα TGF-β2**
  - Αναστέλλει τη δράση της IFN-γ και **περιορίζει τη φλεγμονή**
- **Χαμηλή ωσμωτικότητα: 315 mOsm/l (370 mOsm/kg)***
  - **Πολύ καλή ανοχή** από το γαστρεντερικό σωλήνα (μείωση διαρροϊκών επεισοδίων)

  ** Προτεινόμενη αναλογία ανασύστασης: 50g προϊόντος σε 210ml νερό*
- **Ευέλικτο**
  - Καλά ανεκτό για **λήψη από το στόμα**
  - Κατάλληλο για χορήγηση **μέσω καθετήρα σίτισης.**
- **Ασυναγώνιστη γεύση**
  - **Ευχάριστη ελαφριά γεύση** που βελτιώνει τη συμμόρφωση του ασθενούς
  - Βελτιωτικά γεύσης της Nestlé για μεγαλύτερη ποικιλία.

προϊόν της Nestlé

Δώστε στους ασθενείς σας με ΙΦΝΕ (νόσο CROHN, Ελκώδη Κολίτιδα) μία καλύτερη εναλλακτική αγωγή



Προϊόν της Nestlé. Παρασκευάζεται στην Ολλανδία.
Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 24976/03
Υπεύθυνος Κυκλοφορίας: Φαρμακευτικά Εργαστήρια CANA ΑΕ
ΑΘΗΝΑ: Λεωφ. Ηρακλείου 446 - 141 22 - ΤΗΛ. 210 2883350-1
FAX 210 2883250 - ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Αμαλίας 5 - 546 40
ΤΗΛ. 2310 818188 - FAX 2310 821288 - e.mail: pharma@cana.gr

MODULEN/MAG.03

Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΗΝ **ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΔΡΑΣΗΣ**





ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΟΜΟΙΑΣΙΑ ΤΟΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ PARIET 10mg, PARIET 20mg. Θεραπευτικές ενδείξεις Τα δισκία PARIET ενδείκνυνται για τη θεραπεία ◆ του ενεργού έλκους του δωδεκαδακτύλου, ◆ του ενεργού καλοήθους γαστρικού έλκους, ◆ τη συμπτωματική θεραπευτική ή ελαφρυντική νόσο του **οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση** (ΓΟΠ). ◆ της νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση σε μακροχρόνια συντήρηση (θεραπεία συντήρησης ΓΟΠ). Σε συνδυασμό με κατάλληλα αντιμικροβιακά θεραπευτικά σχήματα για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (Helicobacter pylori) σε ασθενείς με πεπτικό έλκος. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.Ενήλικες / ηλικιωμένοι ασθενείς** Ενεργό έλκος δωδεκαδακτύλου και ενεργό καλοήθες γαστρικό έλκος: η συνιστώμενη από του στόματος δοση τόσο για το ενεργό έλκος του δωδεκαδακτύλου όσο και για το ενεργό καλοήθες γαστρικό έλκος είναι 20mg τα οποία λαμβάνονται μία φορά την ημέρα το πρωί. Οι περισσότεροι ασθενείς με ενεργό έλκος δωδεκαδακτύλου αφορούσαν επτάμερη αγωγή στους ανωτέρω εξόδους δεν. Όμως, λίγοι ασθενείς μπορεί να χρειασθούν επτάμερη εξδομάδες θεραπεία για την επιτυχή επούλωση. Οι περισσότεροι ασθενείς με ενεργό καλοήθες γαστρικό έλκος εμφανίζουν επούλωση εντός εξ εβδομάδων. Όμως, και εδώ όπου ασθενείς μπορεί να χρειασθούν επτάμερη εξδομάδες θεραπεία για την επιτυχή επούλωση. Διαβαστε!! Η Ένωση Νέους από Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση (ΓΟΠ): η συνετώμενη από του στόματος δόση για τον ασθενούς αυτή είναι 20mg λαμβάνονται μία φορά την ημέρα επί τέσσερις έως οκτώ εβδομάδες. Μακροχρόνια αντιμετώπιση της νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (θεραπεία συντήρησης ΓΟΠ): για μακροχρόνια θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί δοση συντήρησης 20mg ή 10mg PARIET, μία φορά την ημέρα, ανάλογα με την απόκριση του ασθενούς. Εκρίζωση του H.pylori: Σε ασθενείς με λοίμωξη από H.pylori θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία εκρίζωσης. Συνιστάται η χορήγηση του παρακάτω συνδυασμού για 7 ημέρες. PARIET 20 mg δυο φορές την ημέρα + κλαριθρομυκίνη 500 mg δυο φορές την ημέρα και αμοξικιλλίνη σε 1g δυο φορές την ημέρα. Για τις ενδείξεις που απαιτείται θεραπεία μια φορά την ημέρα, το δισκίο PARIET πρέπει να λαμβάνονται το πρωί, πριν τα πρόγευμα. Αν και αύτα η ώρα της ημέρας αύτα η πρόσληψη τροφής έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη δράση της πατραζόλης, το παρόν θεραπευτικό σκύμα θα βοηθήσει στη συμμόρφωση στη θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν ότι το δισκίο PARIET δεν πρέπει να λιώνονται ή να μασώνται, αλλά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Διατομή της νόσου και της πεπτικής λειτουργίας. Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας. Βλέπε παράγραφο 'Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις για τη χρήση του PARIET στη θεραπεία των ασθενών με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. **Παιδιά.** Το PARIET δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά, καθώς δεν υπάρχει καμία εμπειρία για τη χρήση του σε αυτή την ομάδα ασθενών. **Αντενδείξεις.** Τα PARIET αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη πατραζόλη, στις υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες ή σε οποιοδήποτε έκδοχο το οποίο χρησιμοποιείται στα δισκευασμα. Το PARIET αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη και κατά τη γαλουχία. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση.** Η αντανάκρση των συμπτωμάτων στη θεραπεία με πατραζόλη μπορεί πραζόλη δεν αποκλείει την παρουσία γαστρικής ή οισοφαγικής κακοήθειας, συνεπώς, η παθητεία κακοήθειας θα πρέπει να αποκλείεται πριν την έναρξη της θεραπείας με PARIET. Οι ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία (ειδικότερα εκείνοι που έκαναν θεραπεία για περ αούτερο από ένα χρόνο) πρέπει να βρίσκονται κάτω από τακτική επτήρηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι το δισκίο PARIET δεν πρέπει να λιώνονται ή να μασώνται, αλλά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Το PARIET δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά αφού δεν υ πάρχει εμπε ρία της χρήσης του σε αυτή την ομάδα. Δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη σημαντικών προβλημάτων του ανπβόλου του φαρμάκου σε μία μελέτ ασθενών με ήπια έως μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας είναι φυσιολογικών επιπέδων ανεπτύσσετε αλ κίας κα φάλου. Παρόλο αυτά, επειδή δεν υπαρχουν κλινικά δεδομένα στη χρήση του PARIET σε θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ο συνταγογράφων θα πρέπει να είναι επιφυλακτικός κατά την έναρξη της θεραπείας με PARIET σε αυτούς τους ασθενείς. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.** Η πατραζόλη μεταπολίζεται μέσω του ηπατικού μεταβολικού συστήματος των φαρμάκων, του κυτοχρώματος P450 (CYP 450). Μελέτες σε υγιείς εθελοντές έχουν αποδείξη ότι η πατραζόλη μπορεί δεν εμφανίζει κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που μεταβολίζονται συμπεριλαμβανομένων της βαρφαρίνης, φαινυτοΐνης, θεοφυλλίνης ή της διαζεπάμης τα οποία μεταβολίζονται από το συστημα CYP450. Η πατραζόλη προκαλεί σημαντική και μακροχρόνια ανασταλή των γαστρικών εκρίσεων. Μπορεί να παρατηρηθεί μία αλληλεπίδραση με παράγοντες των οποίων η απορρόφηση εξαρτάται από το pH, συνεπώς διαμεσολαβείται η μ θανότητα τέτοιων αλληλεπιδράσεων. Η εφαρμογήση πατραζόλη μπορεί προκαλεί 33% μείωση των επιπέδων κετοκοναζόλης και 22% αύξηση των κατώτατων επιπέδων διγοξίνης σε φυσιολογικά σταμα. Συνεπώς ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειαζθούν παρακολούθηση αύτα να καθοριστεί εάν είναι απαραίτητη μια προσαρμογή της δόσης τους, όταν τέτοια φάρμακα λαμβάνονται ταυτόχρονα με το PARIET. Η ραμπεπραζόλη δεν επηρεάζει αρκετικές της συγκεντρώσεις στο πλάσμα της αμοξικιλλίνης ή της κλαριθρομυκίνης όταν συγχορηγούνται με αύτ τη εκρίζωση της λοίμωξης από H.pylori από τα οκτώ παρακάτω. Σε κλινικές μελέτες τα ανπβόλο λαμβάνονται ταυτόχρονα με το PARIET και σε μία μελέτ η σταθ είναι ανεξάρτητ εάνκα για τον καθαρισμό αυτής της αλληλεπίδρασης, δεν παρατηρήθηκε καμία άλλη λοίπδραση μ υχρά αντιόξεα. Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικώς σημαντικό αλληλεπίδραση με την τροφή. Μελέτες in vitro με μικροσώματα ανθρωπινου ήπατος υποδείξαν ότι η πατραζόλη μπορεί μεταβολίζεται από τα κυτόχρωμα του CYP450 (CYP2C19 και CYP3A4). Σε αυτές τις μελέτες σε συγκέντρωσης αντιπροσώπευαν τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο, η ραμπεπραζόλη δεν επηρέ ικότ συσσώρευση το CYP3A4, και παρόλο που οι in vitro μελέτες δεν μπορούν πάντα να προβλέψουν την in vivo κατάσταση αυτό τα ευρήματα δείχνουν ότι δεν αναμένετα αλληλεπίδραση μεταξ ραμπεπραζόλης και κυκλοσπορίνης. **Ανεπιθύμητες ενέργειες.** Τα δισκία PARIET στην κλινική κατά τις κλινικές μελέτες. Οι παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην γενικό πτιες έως μέτριες και παροδικές ως προς τη φύση. Στις κλινικές μελέτες, οι συνολικέ αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση ≥ 5%) ήταν κεφαλαλγία, διάρροια και νοτιού. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση < 5% και ≥ 2%) στον γαστρίδα, κολικού έλκος, αδυνασία, μεταμφισεις, φαρυγγίτιδα, εμέτος, μη ειδικός πόνος, ασθαλγία, ζάλη, ύπν πυώδες συνδρομ λοίμωξη, θίνιας, δυσκοιλιότητα και αϊπνία. Πέρα τερμ λιγότερο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση ≤ 1%) ήταν εξάνθημα, μυαλγία, θυρεοειδή άλγος, ξηροστομία, δυσπεψία, νευρικότητα, υπνηλία, δραγγιτίδα, ηρεμτίδα, ρίγη, ερυθρός, κράμπες των κάτω άκρων, αυρολειμωξη αρθρίλγια και πυρετός. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν συφρέδια, γαστρίτιδα, αύξηση του σωματικού βάρους, κατάθλιψη, κνησμός, διαταραχές της όρασης ή της γεύσης, σταματητός, εφίδρωση και λευκοκυτάρωση. Παρ' όλο αυτά, μόνο κεφαλαλγία, διάρροια , κολικών έλκος, αδυναμία, μεταμφισεις, εμέτος και ξηροστομία, αποδόθηκαν στο φάρμακο των δισκίων του PARIET. Εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με Pariet έχει αναφερθεί εμπύρετο και σπάνιες φωσαλλώδεις αντιδράσεις, που συνήθως υποχωρούν μετ το διακοπή της θεραπείας. Σπάνιες έκτακτ αναφερθεί θρομβοκυτταροπενία, ουδετεροπενία και λευκοπενία. Υπήρξαν κάποιες αναφορές για αύξησεις ηπατικά ενζύμα. **Υπερδοσολογία.** Μέχρι τώρα δεν υπάρχει εμπειρία με σκόπιμη υπερδοσολογία. Δόσεις έως και 80mg/ημέρα πίστ κα λώς ανεκτές. Καμία ειδική αντίδοτο δεν είναι γνωστό. Η πατραζόλη μπορεί απόβατικές εκτεταμένη δέσμευση με πρωτεΐνες και συνεπώς δεν είναι εύκολα διαλυτή. Όπως σε οποιαδήποτε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γενικά υποστηρικτικά μέτρα. **Parlet 20 mg, κουτί των 14 γαστροανθεκτικών δισκίων. Τιμή 21.10 ΕΥΡΩ.**



Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΟΥΣ PPIs

Νέας Γενιάς PPI

Pariet®▼

RABEPRAZOLE

JANSSEN - CILAG

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕΒΕ

ΛΕΩΦΟΡΟΣ ΕΙΡΗΝΗΣ 56, 151 21 ΠΕΥΚΗ ΑΘΗΝΑ

GC Medical Co.

Σετ γαστροστομίας - Συσκευές σίτισης.

Συσκευές ERCP.

Αυτοεκτεινόμενες ενδοπροθέσεις πεπτικού.

Βασ. Γεωργίου 3, Χαλάνδρι, 152 32 Αθήνα,
Τηλ: 210.68.00.770 - Fax: 210.68.00.707, Service: 210.68.27.162 - E mail: gcmed@otenet.gr

2ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

στο **Μέγαρο Μουσικής Αθηνών**

Αίθουσα Δ. Μητρόπουλου

6-7 Ιουνίου 2003

ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ & ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ 12

ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ 13

Διάλεξη
Μεταβολική Οστική Νόσος σε ΙΦΝΕ
Ομιλήτρια: Β. Νικολοπούλου 15

Διάλεξη
Ενδιάμεσες-Ασυνήθεις-Αταξινόμητες κολίτιδες
Ομιλήτρια: Χ. Σπηλιάδη 23

Στρογγύλη Τράπεζα
Διαγνωστική και Προγνωστική αξία της Απεικόνισης στα ΙΦΝΕ 31
Ενδοσκόπηση Πεπτικού: Β. Ξουργιάς 32
Υπολογιστική Τομογραφία - Εικονική Πραγματικότητα -
Τρισδιάστατη Απεικόνιση: Χ. Τριαντοπούλου 38
Εντερόκλυση: Η. Κουλεντιανός 42
Παθολογοανατομική Εικόνα: Κ. Πετράκη 43

Αντιπαράθεση
Περιπρωκτική νόσος Crohn 55
Η άποψη του γαστρεντερολόγου: Γ. Μάντζαρης 56
Η άποψη του χειρουργού: Σ. Μπαράτσης 62

Στρογγύλη Τράπεζα
Παρόν και Μέλλον Βιολογικών Θεραπειών σε ΙΦΝΕ 69
Ευβιοτικά: Δ. Χριστοδούλου 70
Anti-TNF Παράγοντες: Σ. Ποταμιάνος 82
Κυτταροκίνες (εκτός TNF): Ε. Αρχαύλης 87
Γονιδιακή Θεραπεία: Μ. Τζουβαλά 93

Διάλεξη
Pitfalls in the surgical management of IBD
Ομιλητής: Prof. N.J. Mortensen 97

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Διάλεξη
Μηχανισμοί Βλεννογόνιας Φλεγμονής
Ομιλήτρια: Μ. Μυλωνάκη *99*

Στρογγύλη Τράπεζα
Θεραπεία Συντήρησης σε ΙΦΝΕ *109*
Ανθεκτική/Υποτροπιάζουσα Ελκώδης Κολίτις: Β. Ντελής *110*
Ανθεκτική/Υποτροπιάζουσα Νόσος Crohn: Χ. Τζάθας ***112***
Εξωεντερικές εκδηλώσεις σε ΙΦΝΕ: Ε. Πανάγου *119*
Ανθεκτική ΙΦΝΕ και κύηση: Σ. Μιχόπουλος *123*

Διάλεξη
Towards a more effective and safe management of IBD
Ομιλητής: Prof. W.J. Sandborn *129*

Διάλεξη
Optimizing the treatment regime with infliximab in Crohn's disease
Ομιλητής: Prof. G.D' Haens *131*

Διάλεξη
ΙΦΝΕ σε πειραματόζωα: Πρόοδοι στη παθογένεια και θεραπεία
Ομιλητής: Ι. Τριανταφυλλίδης *133*

Συζήτηση Περιστατικών *157*
Εισηγητές:
Α. Αδαμόπουλος *158*
Θ. Μάρης *159*
Γ. Πασπάτης *160*

Διάλεξη
Understanding IBD Pathogenesis - Clinical Benefit at last?
Ομιλητής: Prof. D.P. Jewell *161*

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ *163*

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ *188*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Ο ανα χείρας σας τόμος περιέχει τα πρακτικά του 2ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου που διεξήχθη στην Αθήνα στις 6-7 Ιουνίου 2003 στο Μέγαρο Μουσικής Αθηνών.

Περιλαμβάνονται οι διαλέξεις αλλοδαπών και ημεδαπών προσκεκλημένων ομιλητών, οι εισηγήσεις των στρογγύλων τραπεζών, της αντιπαράθεσης, οι περιλήψεις των ενδιαφερόντων περιστατικών που συζητήθηκαν καθώς και οι περιλήψεις των ελεύθερων ανακοινώσεων που παρουσιάσθηκαν κατά την διάρκεια του Συνεδρίου.

Ως Πρόεδρος του Συνεδρίου αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους συμμετείχαν ενεργά στην υλοποίηση και επιτυχία του Συνεδρίου ως Πρόεδροι, Συντονιστές, Εισηγητές και Ομιλητές καθώς και όλους όσους με την καθ' οιονδήποτε τρόπο ενεργό συμμετοχή τους στο Συνέδριο συνέτειναν ουσιαστικά και αποφασιστικά στην επιτυχία του Συνεδρίου αυτού.

Θέλω επίσης να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη τόσο της Οργανωτικής όσο και της Επιστημονικής Επιτροπής του Συνεδρίου για την ουσιαστική βοήθειά τους στην διοργάνωση του Συνεδρίου καθώς και το Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Ομάδος Μελέτης Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (ΕΟΜΙΦΝΕ) για την αμέριστη συμπαράσταση και εμπιστοσύνη που μου παρείχε σε όλες τις φάσεις προετοιμασίας και υλοποίησης του Συνεδρίου αυτού.

Ιωάννης Α. Καραγιάννης
Πρόεδρος Συνεδρίου

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΟΜΑΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ Ι.Φ.Ν.Ε.

Πρόεδρος	Γ. Κητής
Αντιπρόεδρος	Δ. Καραμανώλης
Γεν. Γραμματέας	Ι. Τριανταφυλλίδης
Ταμίας	Δ. Ταμπακόπουλος
Μέλη	Ι. Καραγιάννης
	Δ. Τζουρμακλιώτης
	Ε. Τσιάνος

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος	Ι.Α. Καραγιάννης
Αντιπρόεδροι	Σ. Λαδάς
	Χ. Δερβένης
Γ. Γραμματέας	Κ. Παρασκευά
Ειδ. Γραμ.	Μ. Ρουσσομουστακάκη
Ταμίας	Δ. Ταμπακόπουλος
Μέλη	Ε. Γιαννούλης
	Γ. Μάντζαρης
	Ε. Μερίκας
	Σ. Μιχόπουλος
	Ν. Μοναστηριώτης
	Β. Νικολοπούλου
	Ι. Παναγιώτου
	Χ. Σπηλιάδη
	Κ. Τσαμακίδης

ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος Ι.Α. Καραγιάννης

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος
Α. Αρχιμανδρίτης
Ι. Δανιηλίδης
Ι. Ελεμένογλου
Α. Ζερβακάκης
Τ. Κακαβούλης
Ν. Καλαντζής
Α. Κογεβίνας
Ι. Κουτρουμπάκης
Ν. Κράλιος
Α. Μαντίδης
Θ. Μάρης
Σ. Μπαράτσης
Χ. Μπαρμπατζάς
Κ. Μπαρμπάτη
Β. Ντελής
Β. Ξουργιάς
Δ. Ξυνόπουλος
Μ. Πάνος
Ε. Παπαβασιλείου
Ν. Παπαδημητρίου
Γ. Πασπάτης
Κ. Πετράκη
Σ. Ποταμιάνος
Θ. Ροκκάς
Ε. Ρώμα-Γιαννίκου
Γ. Ταμβακολόγος
Χ. Τζάθας
Β. Τζιάς
Π. Χαιρακάκης
Δ. Χριστοδούλου

ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΟΜΙΛΗΤΕΣ

Prof. G.D' Haens, Belgium
Prof. D.P. Jewell, U.K.
Prof. N.J. Mortensen, U.K.
Prof. W.J. Sandborn, U.S.A.

ΔΙΑΛΕΞΗ

Μεταβολική Οστική Νόσος σε ΙΦΝΕ



Β. Νικολοπούλου

Αναπλ. Καθηγήτρια Γαστρεντερολογίας
Πανεπιστημίου Πατρών

Πρόεδρος Θ. Ροκκάς

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή: Είναι γνωστό ότι οι παθήσεις του πεπτικού σωλήνα και του ήπατος συνοδεύονται συχνά από οστεοπόρωση. Στον πεπτικό σωλήνα γίνεται η πρόσληψη και η απορρόφηση διαφόρων χρησίμων για την ομαλή λειτουργία και ανάπτυξη του οστού ουσιών, περιλαμβανομένων του ασβεστίου και της βιταμίνης D. Πολλές παθήσεις του πεπτικού συστήματος που συνοδεύονται από τοπική ή συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στην ομοιόσταση των οστών [1-2].

Οστικός μεταβολισμός: Το οστό είναι ένας δυναμικός ιστός που αποτελείται από κυτταρικά, οργανικά και ανόργανα συστατικά με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα σύμπλεγμα που παρέχει μηχανική υποστήριξη στις αρθρώσεις, στους τένοντες και στους συνδέσμους. Η αναδιαμόρφωση του οστού είναι σταθερή και γίνεται καθ' όλη την διάρκεια της ζωής σαν αποτέλεσμα της αντίθετης δράσης δύο κυρίως κυτταρικών στοιχείων, των **οστεοβλαστών** και των **οστεοκλαστών** οι οποίοι αποτελούν και την βασική πολυκυτταρική μονάδα [3]. Ο οστικός ιστός αντιδρά στο stress και στην οποιασδήποτε μορφής βλάβη (μηχανική ή μη) μέσω μιας καλά οργανωμένης διεργασίας η οποία αποσκοπεί στην απομάκρυνση του παλαιού και στην δημιουργία νέου ιστού. Η βασική πολυκυτταρική μονάδα (οστεοκλάστες - οστεοβλάστες) χρειάζεται 3-6 μήνες για να συμπληρώσει ένα κύκλο. Η αναδιαμόρφωση του οστού αφορά τα 3-5% του φλοιώδους τμήματος του οστού κάθε χρόνο και περίπου τα 25% του δοκιδώδους . Η διαφορά αυτή οφείλεται κυρίως στην μεγαλύτερη επιφάνεια της δοκιδώδους μοίρας. Οι οστεοκλάστες (πολυπυρηνικά κύτταρα μονοκυτταρικής προέλευσης) απορροφούν το οστό μέσω έκκρισης από την επιφάνεια τους οξέος και ενζύμων όπως είναι η καθεψίνη Κ. Οι οστεοβλάστες (κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης) εισέρχονται στο απορροφητικό πεδίο και παρέχουν οργανικό matrix (οστεοειδές). Οι οστεοβλάστες εν συνεχεία ή αποθνήσκουν ή υποπείπτουν σε μια κατάσταση ύπνωσης. Το οστεοειδές στην συνέχεια οργανοποιείται κάτι που απαιτεί την διάρκεια αρκετών μηνών. Οι δραστηριότητες των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών είναι στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους. Ότι ενεργοποιεί η καταστέλλει τους οστεοκλάστες ενεργοποιεί η καταστέλλει και τον άλλο τύπο κυττάρων. Στην εμμηνόπαυση π.χ αυξάνεται η δραστηριότητα των οστεοβλαστών σε μια προσπάθεια αντιρρόπησης της αυξημένης επαναρρόφησης από τους οστεοκλάστες. Από την άλλη πλευρά θεραπευτικά σχήματα που έχουν σαν στόχο να ελαττώσουν την αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών μπορεί να προκαλέσουν ηπίους οστικούς πόνους λόγω παράλληλης ελάττωσης και της δραστηριότητας των οστεοβλαστών. Ο κύκλος αναδιαμόρφωσης των οστών επιρρεάζεται από πολλούς παράγοντες περιλαμβανομένων του αυξητικού και διαφόρων κυτταροκινών [4-5].

Η απόπτωση των οστικών κυττάρων είναι ένα αναπόσπαστο στοιχείο της αναδιαμόρφωσης του οστού που οδηγεί στον τερματισμό της απορρόφησης του οστού από τους οστεοκλάστες και επιτρέπει στους οστεοβλάστες ν' αρχίσουν την διεργασία αποκατάστασης του οστικού ιστού. Μερικοί αντιαπορροφητικοί παράγοντες, όπως είναι τα **αμινοδιφωσφονικά** (inodisphonates) δρούν κυρίως δια επαγωγής της απόπτωσης των οστεοκλαστών . Η πρόωρη απόπτωση των οστεοκλαστών φαίνεται ότι είναι ο κύριος μηχανισμός στην οστεοπόρωση εκ κορτικοειδών [6].

Η πλήρης ανάπτυξη της μάζας των οστών επισυμβαίνει στην ηλικία των 20 - 30 ετών. Το μέγιστο της μάζας των οστών επιρρεάζεται από γεννετικούς, φυσικούς και διαιτητικούς παράγοντες, όπως επίσης και από την φυσική δραστηριότητα και το βάρος των ατόμων. Μετά την νεαρή ηλικία και τα δύο φύλα παρουσιάζουν μία προοδευτική απώλεια της οστικής μάζας. Η απώλεια αυτή είναι πιο έντονη στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση με ένα ρυθμό που εγγίζει το 0.5-1% κάθε έτος. Ο μηχανισμός της εκ της ηλικίας απώλειας της οστικής μάζας δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος, πιθανόν να οφείλεται όμως εν μέρει σε διαταραχές στην απορρόφηση του ασβεστίου και της βιταμίνης D [1, 3].

Παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης: Σαν οστεοπόρωση ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία υπάρχει ελαττωμένη οστική μάζα και καταστροφή της μικροαρχιτεκτονικής του οστικού ιστού με συνέπεια αύξηση της ευθρυπτότητας του οστού και αυξημένη τάση για κατάγματα. Η απώλεια της οστικής μάζας επισυμβαίνει όταν η απορρόφηση του οστού υπερβαίνει το ποσό που σχηματίζεται. Σε παθολογικές καταστάσεις με «high turnover» οστεοπόρωση η δραστηριότητα των

οστεοκλαστών είναι πολύ αυξημένη με αποτέλεσμα μεγάλη απορρόφηση οστού και αυξημένη έκκριση προιόντων αποδομής του κολλαγόνου. Αυτό οδηγεί πολλές φορές σε αυξημένο σχηματισμό οστικής μάζας αλλά συχνά δεν επαρκεί να ισορροπήσει την μεγάλη απώλεια με αποτέλεσμα καθαρή απώλεια οστού[1,7-8]. Η μετακληματηριακή οστεοπόρωση ακολουθεί το μοντέλο του "high turnover" ενώ η οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή ακολουθεί την μορφή του "low - turnover". Οι αλλοιώσεις αφορούν κυρίως το δοκιδώδες τμήμα του οστού το οποίο λεπτύνεται και είναι επιρρεπές **στα** κατάγματα.

Τα **κορτικοειδή** τα οποία θεωρούνται από τα κύρια φάρμακα στην ΙΦΝΕ έχουν πολλαπλή δράση στον μεταβολισμό των οστών. Φαίνεται ότι εμποδίζουν την δράση των οστεοβλαστών, ελαττώνουν την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου (εμποδίζοντας την δράση της vitamin 1,25 (OH)2 - vitamin D), αυξάνουν την νεφρική έκκριση του ασβεστίου, προκαλούν δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, αυξάνουν την απορρόφηση μέσω οστεοκλαστών λόγω παραγωγής ιντερελευκίνης-1 και προκαλούν υπογοναδισμό. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί έχουν σαν αποτέλεσμα ελαττωμένο σχηματισμό οστού και αυξημένη τάση καταγμάτων, εξαρτώνται δε από την δόση και την διάρκεια χορήγησης των κορτικοειδών. Το αποτέλεσμα της δράσης αυτής των κορτικοειδών είναι ποιο εμφανές στους πρώτους μήνες της θεραπείας ιδίως σε περιοχές δοκιδωδών οστών όπως είναι οι σπόνδυλοι. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (π.χ πρεδνιζολόνη < 10 mg/day) έχουν πολύ μικρή δράση στην πυκνότητα των οστών και πρόκληση καταγμάτων πιθανόν και λόγω ταυτόχρονης καταστολής της φλεγμονώδους αντίδρασης[7,9-10-11].

Μεταβολισμός βιτ. D και οστεομαλάκυνση. Η πρόληψη της ανεπάρκειας της βιταμίνης D είναι πολύ σημαντική για την υγιεινή των οστών γιατί εμποδίζει την απορρόφηση του ασβεστίου. Εκτός από την επαρκή λήψη με την τροφή της βιταμίνης D σημαντικό ρόλο για την επάρκεια της παίζει επίσης και η ενδογενής δερματική σύνθεση της[12-13].

Η οστεοπόρωση πρέπει να διακρίνεται από την **οστεομαλάκυνση**, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή οργανοποίηση του νεοσχηματισθέντος οστού. Χαρακτηρίζεται δε ακτινολογικά από εικόνα ψευδοκαταγμάτων κυρίως στα σημεία εισόδου των τροφικών αρτηριών τα οποία δεν διαπιστώνονται στην οστεοπόρωση η οποία χαρακτηρίζεται από ελάττωση της οστικής πυκνότητας και λέπτυνση του φλοιού. Το ασβέστιο ορού, η 25-υδροξυ-βιταμινη D, τα φωσφορικά και η αλκαλική φωσφατάση έχουν συνήθως φυσιολογικές τιμές στην οστεοπόρωση. Η οστεοπόρωση και η οστεομαλάκυνση συχνά δεν διακρίνονται κατά τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας και πολλές φορές συνυπάρχουν. Τα κλινικά, ακτινολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά δεν διαφέρουν μεταξύ τους στις διό αυτές παθήσεις και συχνά είναι αναγκαία η οστική βιοψία. Πολλές μελέτες στο παρελθόν υπερεκτιμούσαν την επίπτωση οστεομαλάκυνσης στις γαστρεντερολογικές παθήσεις λόγω ανεπαρκείας διαγνωστικών μεθόδων. Λόγω έλλειψης ιστομορφομετρικών δεδομένων, ο κλινικός γιατρός αδυνατεί να υποπτευθεί την οστεομαλάκυνση η οποία παραμένει μια αληθινή και δυνητικά θεραπεύσιμη επιπλοκή σε παθήσεις του πεπτικού[13-15].

Συσχέτιση με φλεγμονώδη αντίδραση. Οι οστεοκλάστες είναι γνωστό ότι ενεργοποιούνται από ποικίλες κυτταροκίνες οι οποίες πιθανόν είναι φλεγμονώδεις μεσολαβητές στην συστηματική και τοπική απώλεια των οστών. Η ενεργοποίηση αυτή γίνεται μέσω του παράγοντα ενεργοποίησης των οστεοκλαστών (osteoclast-activating factor) στην δραστηριοποίηση του οποίου συμβάλλουν οι IL-1a, Il-1b, IL-6, IL-11, IL-17, TNF-a και b, ο transforming grouth factor -a, ο epidermal growth factor και η prostaglandin E_2 (PGE_2). Σε υγιείς γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση η τιμή της συγκέντρωσης της IL-6 στον ορό αποτελεί ένα προγνωστικό παράγοντα της απώλειας του οστού. Πολλοί από αυτούς τους διαλυτούς μεσολαβητές - κυρίως η IL-1, IL-6 και ο TNF-a- παίζουν καθοριστικό ρόλο στην διαιώνιση της φλεγμονής κατά την ρευματοειδή αρθρίτιδα και συμβάλλουν στην περιαρθρική ύπαρξη οστεοπενίας που παρατηρείται στην πάθηση αυτή. Σε χρόνιες λοιμώξεις, λευκαιμία, αυτοάνοσες αλλεργικές παθήσεις, φλεγμονώδεις παθήσεις των αρθρώσεων, παρατηρείται τοπική ή συστηματική απώλεια των οστών, κάτι που υποθέτει ότι η ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος επιρρεάζει την φυσιολογία των οστών[16-17].

Το σύστημα που διατηρεί την **φυσιολογική αναδιαμόρφωση του οστού** δεν έχει πλήρως προσδιοριστεί αν και είναι γνωστό ότι η υπερβολική επαναρρόφηση των οστεοκλαστών και η ελαττω-

μένη σύνθεση των οστεοβλαστών οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο. Το αρχικό βήμα στην διαδικασία αναδιαμόρφωσης του οστού περιλαμβάνει την οστεοκλαστογέννεση μέσω μιας διαδικασίας πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και ενεργοποίησης προδρόμων μορφών των μονοπυρήνων. Η πρόσφατη ανακάλυψη αλληλοεπίδρασης μέσω ειδικού υποδοχέα προδρόμων μορφών οστεοκλαστών και οστεοβλαστών φαίνεται ότι φωτίζει αυτό το σκοτεινό σημείο και ταυτόχρονα συνδέει το σύστημα αυτό με την ανοσολογική απάντηση. Οι οστεοβλάστες εκφράζουν στην επιφάνεια τους έναν υποδοχέα (receptor activator of NF-k -RANKL) ο οποίος μπορεί να συνδεθεί με ένα πρόδρομο υποδοχέα των οστεοκλαστών γνωστό ως RANK (receptor activator of NF-k) ή έναν άλλον υποδοχέα - παγίδα γνωστό ως οστεοπρωτογερίνη (OPG). Η σύνδεση του RANK με τον RANKL προκαλεί την έναρξη έκφρασης γονιδίων με αποτέλεσμα διαφοροποίηση και ωρίμανση των οστεοκλαστών. Ο OPG μπλοκάρει αυτή την δράση με αποτέλεσμα αναστολή του σχηματισμού των οστεοκλαστών. Ο RANKL είναι επίσης ένας ρυθμιστής των Τ-δενδριτικών κυττάρων και του ανοσολογικού συστήματος και ένας σημαντικός παράγοντας για την πρώιμη ανάπτυξη των λεμφοκυττάρων και οργανογέννεση των λεμφαδένων. Σήμερα πιστεύεται ότι το σύστημα RANKL - OPG είναι η τελική οδός για πολλούς παράγοντες που έχουν σχέση με την οστεογένεση. Η 17β- οιστραδιόλη αυξάνει την έκφραση του OPG και ταυτόχρονα αναστέλλει την έκφραση του RANKL προκαλώντας έτσι ελαττωμένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, ενώ η δεξαμεθαζόνη, η παραθυρεοειδική ορμόνη οι προσταγλαντίνες και η α,25- $(OH)_2D_3$, διεγείρουν την έκφραση του RANKL αλλά αναστέλλουν την παραγωγή του OPG με αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Οι γνώσεις αυτές οδηγούν σήμερα σε καινούργιες θεραπευτικές δυνατότητες στην οστεοπόρωση. Τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα προκαλούν οστεοκλαστογέννεση μέσω RANKL προκαλώντας έτσι απώλεια των οστών, ένα αποτέλεσμα που μπορεί να ανασταλεί μέσω OPG[1,16].

Διαγνωστικοί μεθοδοι σε μεταβολική νόσο των οστών

Βιοχημικές εξετάσεις: Ορισμένα μεταβολικά νοσήματα των οστών όπως η οστεομαλάκυνση, προκαλούν χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στις βιοχημικές εξετάσεις που μπορεί να χρησιμεύσουν σαν δείκτες διάγνωσης και παρακολούθησης σε φαρμακευτικά σχήματα. Ειδικοί βιοχημικοί δείκτες της διάσπασης κολλαγόνου (διασυνδέσεις πυρινιδίου στα ούρα ή υδροξυπρολίνη ούρων) και της λειτουργίας των οστεοκλαστών (οστεοκαλσίνη ορού, προπεπτίδια κολλαγόνου) μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της ανακύκλωσης των οστών, αλλά δεν μπορούν να χαρακτηρισθούν σαν εξετάσεις ρουτίνας[19-20].

Απεικονιστικές μέθοδοι: Οι ακτινογραφίες ρουτίνας έχουν περιορισμένη αξία για την διαπίστωση οστεοπόρωσης, επειδή για να γίνει αντιληπτή η βλάβη ακτινολογικά πρέπει να έχει χαθεί μεγάλη ποσότητα (30%) από τις ανόργανες ουσίες του σκελετού. Η **μέτρηση της πυκνότητας** των ανόργανων συστατικών του οστού (BMD) είναι πολύτιμη εξέταση για την εκτίμηση ασθενών με πιθανή οστεοπόρωση. Αν και υπάρχουν πολλοί τρόποι προσδιορισμού της οστικής πυκνότητας, η μέτρηση της απορρόφησης ακτίνων Χ διπλής ενεργείας (DXA) είναι σήμερα μέθοδος εκλογής, λόγω ευαισθησίας, ακρίβειας και χαμηλής δόσης ακτινοβολίας. Η ποσοτική μέτρηση με υπερήχους είναι εναλλακτική μέθοδος μέτρησης της πυκνομετρίας του οστού για την εκτίμηση ασθενούς με οστεοπόρωση και κίνδυνο κατάγματος, αλλά προς το παρόν χρησιμοποιείται περισσότερο για ερευνητικούς σκοπούς[21-22].

Βιοψία οστού. Η βιοψία του οστού μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση μεταβολικής νόσου, όταν οι άλλες δοκιμασίες δεν απέδωσαν σαφή αποτελέσματα[1, 13].

Θεραπευτική αντιμετώπιση της μεταβολικής οστικής νόσου.

Οστεοπόρωση: Η ορμονική θεραπεία αποκατάστασης με οιστρογόνα είναι η θεραπεία εκλογής για την πρόληψη της οστεοπόρωσης αλλά λόγω παρενεργειών (καρκινογένεση, κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων κ.α) θα πρέπει να γίνεται προσεκτική χορήγηση τους. Τα **διφωσφονικά** αποτελούν εναλλακτική λύση για την πρόληψη και θεραπεία της πάθησης. Οι εν λόγω ουσίες είναι συνθετικά ανάλογα των πυροφωσφορικών, προσροφώνται στις επιφάνειες των οστών και ενσωματώνονται στην θεμέλια ουσία . Όταν το οστό που περιέχει διφωσφονικά πέπτεται από

τους οστεοκλάστες, το φάρμακο απελευθερώνεται σε μεγάλες ποσότητες μέσα σε αυτούς, δρά τοξικά θανατώνοντας τους και αναστέλλεται έτσι η απορρόφηση του οστού. Το ασβέστιο χρησιμοποιείται ευρέως σαν ενισχυτικό των άλλων θεραπειών. Η καλσιτονίνη προλαμβάνει την απώλεια οστού στην οστεοπόρωση αλλά δεν χρησιμοποιείται ευρέως λόγω παρενεργειών (13, 23-24).

Οστεομαλάκυνση. Η οστεομαλάκυνση απαντά καλά στην θεραπεία με βιταμίνη D και στα συμπληρώματα ασβεστίου[13].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Οστεοπόρωση, οστεομαλάκυνση και ΙΦΝΕ

Οστεοπενία και οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν περιγραφεί εδώ και 25 χρόνια. Η εκτεταμένη χρήση της μέτρησης της οστικής πυκνότητας την τελευταία δεκαετία έδωσε μια δραματική αύξηση στις δημοσιεύσεις που αφορούν την σχέση της ΙΦΝΕ με μεταβολική νόσο των οστών. Οι δημοσιεύσεις αυτές αναφέρουν υψηλή επίπτωσης οστεοπενίας στους ασθενείς αυτούς. Αυτό έχει δώσει το έναυσμα για επαγρύπνιση και συστηματική έρευνα για οστεοπενία για την πρόληψη αυτομάτων καταγμάτων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Ο καθορισμός προγνωστικών παραγόντων όμως που θα καθορίζουν τους ασθενείς υψηλού κινδύνου παραμένει ακόμα προβληματικός. Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και ο υπογοναδισμός φαίνεται ότι είναι οι ποιο σημαντικοί συνεισφέροντες παράγοντες και ο αυξημένος κίνδυνος δείχνει να είναι μεγαλύτερος σε νόσο Crohn. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα (18 -42 %) οστεοπόρωσης σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Σχετικά με την μεγαλύτερη επίπτωση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με νόσο Crohn οι γνώμες διίστανται[1, 13].

Η νόσος θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, οι ακριβείς όμως μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Ο πεπτικός σωλήνας είναι φανερό ότι σχετίζεται με την πρόληψη και απορρόφηση σημαντικών στοιχείων για την ανάπτυξη και ομαλό μεταβολισμό των οστών όπως είναι το ασβέστιο και η βιταμίνη D. Η χρήση των κορτικοστεροειδών αναμφισβήτητα είναι ένας από τους ποιο σημαντικούς παράγοντες. Είναι γνωστό από πολλά χρόνια η συσχέτιση της συνολικής δόσης των κορτικοειδών και της ελάττωσης της οστικής πυκνότητας η οποία τον πρώτο χρόνο μπορεί να φθάσει το 5-20%. Σύμφωνα όμως με σημερινά δεδομένα η υποκείμενη φλεγμονώδης διεργασία φαίνεται ότι παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της οστεοπενίας σε αυτούς τους ασθενείς. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει μια δραματική απώλεια σε οστό (33 %) σε κολίτιδα και ένα αυξημένο ρυθμό αποκατάστασης μετά από θεραπεία. Σε άλλη μελέτη ο ορός από παιδιά με νόσο Crohn σε ιστικές καλλιέργειες επιρρέασε αρνητικά την οστεοποίηση αλλά δεν μετέβαλε την απορρόφηση του οστού. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι διάφοροι φλεγμονώδεις μεσολαβητές που παράγονται κατά την διάρκεια της εντερικής φλεγμονώδους αντίδρασης (IL-1, TNF-α, IL-6 κ.α) προάγουν την δράση των οστεοκλαστών και επιρρεάζουν την λειτουργία των οστεοβλαστών και τον σχηματισμό των οστών και συνδέονται με την παρατήρηση ότι οι οστεοπορωτικοί ασθενείς έχουν υψηλότερα επίπεδα IL-6 στον ορό από μη οστεοπορωτικούς[1,7,9].

Παράγοντες που για τον γενικό πληθυσμό έχουν σημασία για την εμφάνιση οστεοπόρωσης μπορεί να είναι το ίδιο σημαντικοί και για την ΙΦΝΕ. Οι παράγοντες αυτοί έχουν σχέση με τον τρόπο ζωής, το βάρος, τον υπογοναδισμό, την λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D, το κάπνισμα (κυρίως συχνότερο σε νόσο Crohn) και την λήψη κορτικοστεροειδών. Είναι δύσκολο να ξεχωρίσει κανείς την συμβολή των κορτικοστεροειδών σε σχέση με τον ρόλο της οξείας φλεγμονής στην πρόκληση οστεοπενίας, διότι τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται κατά την διάρκεια περιόδων που η νόσος είναι ενεργός. Η διάρκεια της πάθησης δεν φαίνεται να σχετίζεται με την οστεοπενία σύμφωνα με πολλές μελέτες. Σύμφωνα επίσης με άλλες μελέτες δεν φαίνεται να σχετίζεται και με το ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στον πεπτικό σωλήνα αν και υπάρχουν μελέτες που σχετίζουν την εκτομή του ειλεού και την ύπαρξη οστεοπενίας. Άλλες μελέτες σε γυναίκες μετά την κλιμακτήριο με νόσο Crohn έδειξαν υψηλότερη επίπτωση οστεοπόρωσης όπως ήταν αναμενόμενο. Η σχέση καπνίσματος και οστεοπενίας έχει δείξει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Σε 5 μελέτες η

ολική δόση των κορτικοστεροειδών φαίνεται να σχετίζεται με την ελάττωση της οστικής πυκνότητας ενώ άλλες δύο μελέτες δεν απέδειξαν συσχέτιση. Άλλοι ερευνητές σχετίζουν την ύπαρξη οστεοπενίας με πρόσφατη λήψη κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με Crohn αλλά όχι σε ελκώδη κολίτιδα, ενώ σύμφωνα με άλλους η διαφορά αυτή ήταν εμφανής στις γυναίκες και όχι στους άνδρες[1, 16-17].

Πολλές μελέτες διαφέρουν όσον αφορά την επίπτωση καταγμάτων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Μεγάλες σειρές περιγράφουν αυτόματα κατάγματα σπονδυλικής στήλης σε ποσοστό 7 % σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και άλλα είδη καταγμάτων σε ποσοστό 24 - 27 %. Πολλοί συνδέουν τα κατάγματα αυτά με χαμηλή οστική πυκνότητα και μεγαλύτερη συνολική δόση κορτικοστεροειδών.

Με βάση αυτά τα δεδομένα ο ασθενής με ΙΦΝΕ πρέπει να υποβάλλεται σε μέτρηση της οστικής πυκνότητας και τακτικό έλεγχο του ασβεστίου, του φωσφόρου και της βιταμίνης D. Ο έλεγχος ειδικών βιοχημικών δεικτών του μεταβολισμού δεν φαίνεται να παρέχει ιδιαίτερα πλεονεκτήματα στην καθημερινή πράξη και χρειάζονται περαιτέρω προδρομικές μελέτες για την καθιέρωση τους[13-15].

Θεραπευτικά ο/η ασθενής θα πρέπει ν' ακολουθήσει γενικά και ειδικά μέτρα. Στα **γενικά μέτρα** θα πρέπει να συνιστάται διακοπή του καπνίσματος, φυσική άσκηση για την διατήρηση της μυικής μάζας, αποφυγή υπέρμετρης άσκησης και αποφυγή περιορισμού γαλακτοκομικών προϊόντων όταν δεν συνυπάρχει αποδεδειγμένη ανεπάρκεια λακτάσης για την επαρκή λήψη ασβεστίου με τροφή[25,13]. Στα **ειδικά θεραπευτικά μέτρα** περιλαμβάνονται τα διφωσφονικά (cyclic etidronate, alenndronate, risedronate), η ορμονοθεραπεία, η ραλοξιφαινη και ο συνδυασμος ασβεστίου και βιταμίνης D. Τα δισφωσφονικά έχει αποδειχθεί ότι δρούν προληπτικά για την εμφάνιση καταγμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή αλλά και και σε άρρενες ασθενείς με ιδιοπαθή οστεοπόρωση. Όλα αυτά τα θεραπευτικά μέσα αποσκοπούν στην πρόληψη απορρόφησης του οστού. Σήμερα υπάρχει ενδιαφέρον για την δημιουργία αναβολικών παραγόντων περιλαμβανομένων και πεπτιδίων παραθυρεοειδικών ορμονών και strontium ranelate με αντικαταγματική δράση. Σε ασθενείς με οστεομαλάκυνση συνιστώνται άλατα ασβεστίου, φωσφόρος και βιταμίνη D προς αναπλήρωση των ελλειμμάτων. Τα ίδια συμπληρώματα συνιστώνται και στους ασθενείς με αποδεδειγμένη οστεοπόρωση. Διαλυτά άλατα ασβεστίου όπως το κιτρικό ασβέστιο απορροφώνται καλύτερα και συνιστώνται πριν από την κατάκλιση γιατί η απορρόφηση τους είναι καλύτερη[1, 26, 13].

Λόγω του ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική σε ασθενείς με ΙΦΝΕ συνιστάται μια σειρά από μέτρα για την πρόληψη και θεραπεία της μεταβολικής νόσου των οστών. Η δόση των κορτικοστεροειδών θα πρέπει να διατηρείται στην χαμηλότερη δυνατή και ει δυνατόν να δίνονται σκευάσματα με λιγότερες συστηματικές παρενέργειες (π.χ βουτεζονίδη). Η βιταμίνη D και το ασβέστιο θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο έλλειψη τους, ενώ αποκατάσταση ορμονών (οιστρογόνα η τεστοστερόνη) θα πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με υπογοναδισμό. Τα διφωσφονικά θεωρούνται φάρμακα πρώτης γραμμής σε οστεοπόρωση (λόγω κορτικοειδών ή μετά την εμμηνόπαυση). Σε ασθενείς δε με ενεργό νόσο Crohn λόγω μειωμένης απορρόφησης τους συνιστάται η παρεντερική χορήγηση με διαλείμματα 3-6 μηνών.

Συμπεράσματα

1. Η οστεομαλάκυνση και η έλλειψη βιταμίνης D δεν είναι τόσο συχνές στην ΙΦΝΕ σύμφωνα με τελευταίες μετα-αναλύσεις (περιλαμβανομένης και της νόσου Crohn).
2. Η συνολική επίπτωση οστεοπόρωσης είναι περίπου 15 % και επιρρεάζεται έντονα από την ηλικία
3. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας είναι ένας δείκτης για την διαπίστωση ελαττωμένης οστικής μάζας και κίνδυνο καταγμάτων αλλά θα πρέπει να συνεκτιμούνται και άλλοι κλινικοί παράγοντες για τον προσδιορισμό κινδύνου καταγμάτων
4. Ο κίνδυνος για οστεοπόρωση φαίνεται ότι είναι ίδιος και για τα δύο φύλα.
5. Η ελκώδης κολίτις και η νόσος Crohn και για τα δύο φύλα έχουν τον ίδιο κίνδυνο για την εμφάνιση οστεοπόρωσης και καταγμάτων.

6. Οι βιοχημικοί δείκτες δεν συνδέονται επαρκώς με την μεταβολική νόσο για να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή ρουτίνα.
7. Η κολεκτομή μπορεί να βελτιώσει την οστική πυκνότητα
8. Η επίπτωση καταγμάτων σχετίζεται με την ηλικία
9. Η μέτρηση οστικής πυκνότητας συνιστάται εκλεκτικά

Σίγουρα είναι απαραίτητες καλά σχεδιασμένες θεραπευτικές μελέτες στηριζόμενες στις αλλαγές της οστικής πυκνότητας και στην χρησιμοποίηση παραγόντων με αντικαταγματική δράση σε άτομα υψηλού κινδύνου. Η ανίχνευση ατόμων υψηλού κινδύνου είναι καθοριστικής σημασίας για την λήψη μέτρων που αφορά την πρόληψη καταγμάτων.

Βιβλιογραφία

1. Bernstein C, Leslie W, Leboff M. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2003; 124: 1-71.
2. Leslie W, Bernstein CN, LeBoff MS. AGA review on osteoporosis and hepatic disorders. Gastroenterology 2003; 124: 791 -794.
3. Martin TJ, Ng, Suda T. Bone cell physiology. Endocrinol Metab Clib North Am 1989; 18: 833 - 855.
4. Delaney M, LeBoff MS. Metabolic bone disease. In: Ruddy S, Harris ED jr, Sledge CB,eds. Textbook of rheumatology, 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1999: 1635 - 1652.
5. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into pathophysiology of osteoporosis.N Engl J Med 1995; 332: 305 - 311.
6. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. AM J Med 2000; 108: 153 - 164.
7. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid - induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology and hoc Committee on Glucocorticoid - Induced Osteoporosis. Arthritis Rheum 2001; 44: 1496 - 1503.
8. Clements D, Compston JE, Evans WD, Dhodes J. Hormone replacement therapy prevents bone loss in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1993; 34: 1543 - 1546. 2000; 108: 153 - 164.
9. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Rhodes EM. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1987; 28: 410 -415.
10. Andreasen H, Rungby j, Dahlerup JF, Mosekilde L. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 1247 - 1255.
11. Adachi JD. Corticosterold - induced osteoporosis. Am J Med Sci 1997; 313: 41 - 49.
12. Compston JE, Chadhawq21 S, Merret AL. Osteomalacia developing during treatment of osteoporosis with sodium fluoride and vitamin D. BMJ 1980; 281: 910 -911.
13. Buchman AL. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. Curr Treat Options Gastroenterol 2002; 5: 173 - 180.
14. Compston J. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. Gut 2003; 52: 63 - 64.
15. Cowan FJ, Warner JT, Dunstan FD, Jenkins HR. Inflammatory bowel disease and predisposition to osteopenia.
16. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Amor B. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995; 108: 417 - 422.
17. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1483 - 1490.
18. Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM. Osteoprotegerin ligand: a common link between osteoklastogenesis, lymph node formation and lymphocyte development. Immunol Cell Biol 1999; 77: 188 - 193.
19. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, III, Gunberg CM, Bell NH. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling; current status and future directions. Osteoporos Int 2000; 11: 467 - 480.
20. Compston J. Can biochemical markers be used to screen patients with inflammatory bowel disease for osteoporosis ? Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 587 - 589.

21. Miller PD, Zapalowski C, Kulak CA, Bilezikian JP. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. J Clin Endoscrinol Metab 1999; 84: 1867 - 1871.
22. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures.BMJ 1996; 312: 1254 - 1259.
23. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid - induced bone loss. J Bone Miner Res 1992; 7: 1063 - 1069.
24. Dawoson - Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997; 337: 670 - 676.
25. Robinson RJ, Krzywicki T, Almond L, Mayberry JF. Effect of low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology 1998; 115: 36 - 41.
26. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staum M. Aledronate increase lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2000; 119: 639 - 646.

ΔΙΑΛΕΞΗ

Ενδιάμεσες-Ασυνήθεις-Αταξινόμητες Κολίτιδες

Χάρις Σπηλιάδη

Παθολογοανατόμος,
Διευθύντρια Παθολογοανατομικού
Εργαστηρίου, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Πρόεδρος Κ. Μπαρμπάτης

Με τον όρο "ενδιάμεσες κολίτιδες" εννοούνται εκείνες με επαμφοτερίζοντα και αλληλοεπικαλυπτόμενα κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά Με τον όρο "ασυνήθεις", οι κολίτιδες που δεν απαντώνται συχνά, γι' αυτό και καταλαμβάνουν μικρό μέρος της διαφορικής διαγνωστικής σκέψης και τέλος, με τον όρο "αταξινόμητες" οι κολίτιδες που δεν ακολουθούν τις ενδοσκοπικές και ιστολογικές κατευθυντήριες γραμμές.

Η προσέγγιση του ανωτέρω θέματος, μπορεί να γίνει από πολλές οπτικές γωνίες γι'αυτό χαρακτηρίζεται από υποκειμενικότητα.

ΕΝΔΙΑΜΕΣΕΣ ΚΟΛΙΤΙΔΕΣ

Στην κατηγορία των ενδιαμέσων κολίτιδων ανήκει το 5-20% των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του εντέρου με αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά Ελκώδους Κολίτιδας (Ε.Κ.) και Νόσου Crohn(ΝC) (απροσδιόριστη κολίτιδα). Ενίοτε η απομόνωση της κατηγορίας των ενδιαμέσων κολιτίδων μπορεί να οφείλεται στην άγνοια των διακυμάνσεων των δύο νόσων (Ε.Κ.& NC) ή και σε αμιγή ιστολογικά χαρακτηριστικά ΕΚ και NC συγχρόνως (μικτή κολίτιδα) αλλά και σε ανεπαρκείς κλινικοεργαστηριακές πληροφορίες, στο μικρό μέγεθος της βιοψίας είτε τέλος στην χορηγούμενη θεραπεία.

Στις ενδιάμεσες κολίτιδες περιλαμβάνονται και οι αταξινόμητοι τύποι Ε.Κ.,που ακολουθούν κεραυνοβόλο πορεία,απαιτούν επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση και μοιάζουν κλινικά,ενδοσκοπικά και ιστολογικά με το τοξικό μεγάκολο.

Ιστολογικά, σ' αυτού του τύπου τις κολίτιδες η προσβολή του παχέος εντέρου είναι συνεχής, η φλεγμονή διατοιχωματική με οξείες και εκτεταμένες εξελκώσεις,πολλές φορές σχισμοειδείς και με τις βαρύτερες αλλοιώσεις στο δεξιό ήμισυ του παχέος εντέρου.[1]

ΑΤΑΞΙΝΟΜΗΤΕΣ ΚΟΛΙΤΙΔΕΣ

Υπάρχουν κολίτιδες των οποίων τα ιστολογικά αλλά και μακροσκοπικά χαρακτηριστικά είναι ασαφή μη δυνάμενα να τις εντάξουν οριστικά σε συγκεκριμένη νοσολογική ομάδα.

Όμως συχνά σ' αυτή την ομάδα εντάσσονται και κολίτιδες οι οποίες μετά ιστολογική επανεξέταση και παρακολούθηση της πορείας τους αποδείχθηκαν ότι διέθεταν επιμέρους χαρακτηριστικά επαρκή για να τις εντάξουν:

(1) οριστικώς: (π.χ ΕΚ, Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου(ΙΦΝΕ), (2) πιθανώς: (π.χ φυματίωση,λοιμώδης κολίτιδα) και (3) ενδεχομένως (π.χ επουλωμένη ισχαιμική κολίτιδα,αποδραμούσα λοιμώδης κολίτιδα,υφεθείσα NC ή υφεθείσα Ε.Κ.) Τελικά οι αληθείς αταξινόμητες κολίτιδες είναι πράγματι σπάνιες.[3]

ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ ΚΟΛΙΤΙΔΕΣ

Στην ομάδα των **"ασυνήθων κολίτιδων"** υπό μια έννοια θα μπορούσαν να ενταχθούν κολίτιδες που δεν είναι τόσο συχνές στην καθημερινή πράξη ή που τα ιστολογικά τους χαρακτηριστικά θα πρέπει να συσχετισθούν με το ιστορικό,τον λοιπό κλινικοεργαστηριακό έλεγχο και τα αποτελέσματα των καλλιεργειών κοπράνων για να **τεθεί η τελική διάγνωση.**

Μετά προσωπική επιλογή στην ομάδα των κολίτιδων αυτών θα μπορούσαν να ενταχθούν:

(Α) Ισχαιμική κολίτιδα:

Η οξεία ισχαιμία προέρχεται από την οξεία μείωση της αιματικής ροής σε ένα ή περισσότερα τμήματα του εντέρου είτε λόγω αποφρακτικού αγγειακού επεισοδίου είτε ως αποτέλεσμα μειωμένης αιματικής ροής.

Βεβαίως η ισχαιμία μπορεί να επιπλέκει και άλλα νοσήματα ή καταστάσεις όπως την λοίμωξη από Κυτταρομεγαλοϊό, την μεταμόσχευση νεφρού [3] ή την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που χρήζει αιμοδιάλυσης οπότε αφορά κυρίως στο δεξιό ήμισυ του παχέος εντέρου.[4]

Η ήπια ισχαιμική κολίτιδα συχνά υποδιαγιγνώσκεται ιστολογικά ή διαγιγνώσκεται λανθασμένα **ως** κολίτιδα άλλου τύπου.

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις της νόσου είναι εξελικτικές, διακρίνονται σε πρώϊμες με νέκρωση του βλεννογόνου, ενδιάμεσες με εξέλκωση του βλεννογόνου και χρονίζουσα φλεγμονή και

χρόνιες με επανόρθωση του βλεννογόνου,διαταραχή αρχιτεκτονικής κρυπτών, ίνωση χορίου με παρουσία αιμοσιδηρινοφάγων ιστιοκυττάρων και υποβλεννογόνιες αθροίσεις από χρόνια φλεγμονώδη στοιχεία,οπότε η νόσος μιμείται την NC.

Η υποογκαιμία μέχρι καταπληξίας με επακόλουθη ισχαιμική εντεροκολίτιδα αποτελεί επιπλοκή της νόσου Hirschsprung και αποδίδεται στην διάταση και ψευδοαπόφραξη του εντέρου καθώς και στην επιγενή βακτηριδιακή υπερανάπτυξη,ενεχομένης της τοξίνης του Clostridium difficile.

Άλλες μορφές κολίτιδας με ισχαιμική βάση αποτελούν η αποφρακτική κολίτιδα με νεκροφλεγμονώδεις αλλοιώσεις εγγύς νεοπλασμάτων, εκκολπωμάτων, συμφύσεων, κλπ και εικόνα που διαφέρει από την ΕΚ μόνο λόγω της εστιακής της κατανομής, η κολίτιδα της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης,η κολίτιδα που συνοδεύει νοσήματα κολλαγόνου με αγγειίτιδα, η κολίτιδα λόγω ανοσοθεραπείας κλπ.

Η **βιοψία στην ισχαιμική κολίτιδα** αλληλοεπικαλύπτεται από άποψη αλλοιώσεων με άλλα νοσήματα,ιδιαίτερα την NC λόγω διατοιχωματικής φλεγμονής και την λοιμώδη κολίτιδα από Clostridium-difficile λόγω ψευδομεμβρανών.Ακόμη μπορεί να παρατηρηθούν άτυπες αντιδραστικές επιθηλιακές αλλοιώσεις που μιμούνται αληθή επιθηλιακή δυσπλασία.[5]

Ιστολογικά η διάγνωση του υπεύθυνου μικροβιακού παράγοντα γίνεται με ειδικές χρώσεις, ανοσοϊστοχημεία και in situ υβριδισμό και χρήσιμες αποδεικνύονται οι καλλιέργειες κοπράνων.

(Β) ΚΟΛΙΤΙΔΕΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΤΟΞΙΝΕΣ

1. Χρήση καθαρτικών - Μελάνωση παχέος εντέρου

Η μελάνωση του παχέος εντέρου προκαλείται από την χρόνια λήψη ανθρακινονών και φυτικών καθαρτικών, όπως η σέννα και η αλόη και οφείλεται στην άθροιση στο χόριο μακροφάγων με εναπόθεση λιποφουσκίνης στο πρωτόπλασμά τους. Τα μακροφάγα είναι θετικά στην χρώση PAS και αρνητικά για αιμοσιδηρίνη, στην χρώση Perl's.

Η κατάχρηση καθαρτικών μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια διάρροια με παρουσία χρονίας μή ειδικής φλεγμονής στην βλεννογόνο.

2. Κολίτιδες με κοινά ιστολογικά χαρακτηριστικά απο διαφορετικές φαρμακευτικές ουσίες

α. Οξεία ισχαιμική διατοιχωματική νέκρωση	κλύσματα σορβιτόλης για διόρθωση υπερκαλιαιμίας μετά νεφρική μεταμόσχευση ανοσοκατασταλτικά - αντισυλληπτικά - ΜΣΑΦ χημειοθεραπευτικά
β. Οξεία χρόνια φλεγμονή - - εξελκώσεις - διατρήσεις	αντικαταθλιπτικά πρεμιστικά αλκοόλη ναρκωτικά χημειοθεραπευτικά ΜΣΑΦ
γ. Κολίτιδα ελκωτική Οξεία πωσινοφιλική Κολλαγονώδης Λεμφοκυτταρική	Βαρέα μέταλλα (αρσενικού, Ag, Au) ΜΣΑΦ

δ. Κολίτιδα ουδετεροπενική	Χημειοθεραπευτικά
ε. Κολίτιδα ψευδομεμβρανώδης	Χημειοθεραπευτικά - αντιβιοτικά βαρέα μέταλλα
στ. Κολίτιδα ινοπλαστική στενωτική ενζύμων	συμπληρώματα παγκρεατικών ενζύμων κορτικοστεροειδή
ζ. Κολίτιδα εστιακή ενεργός με αφθώδη έλκη και κυτ/κού πολ/σμού	προετοιμασία εντέρου για εξέταση με φωσφορικά νάτριο από το στόμα. [6]

(Γ) ΜΕΤΑΚΤΙΝΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Η μετακτινική κολίτιδα οφείλεται σε μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας για την αντιμετώπιση νεοπλασμάτων της πυέλου.

Ιστολογικά, διακρίνονται: α) η οξεία βλάβη με κρυπτίτιδα, υποβλεννογόνιο οίδημα, εξελκώσεις, φλεγμονώδεις πολύποδες και μερικές φορές ισχαιμικές αλλοιώσεις και μιμείται ελκώδη ή ισχαιμική κολίτιδα, ειδικά αν πρόκειται για επιφανειακή βιοψία και β) οι πρώϊμες και όψιμες αναγεννητικές φάσεις με χρόνια χαρακτηριστικά, όπως διαταραχή αρχιτεκτονικής με βλεννογονική ατροφία, αγγειεκτασία και πάχυνση του υπεπιθηλιακού και του περικρυπτικού κολλαγόνου, οπότε μιμούνται κολλαγονώδη κολίτιδα. Οι βλάβες είναι εστιακές και αν στην βιοψία συμπεριλαμβάνεται υποβλεννογόνιος χιτώνας, μπορεί να παρατηρηθούν τυπικές αγγειακές αλλοιώσεις με χαρακτηριστικές άτυπες ινοβλάστες.

Ανοσοϊχημικά, παρατηρείται αλλαγή της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης του επιθηλίου, δηλαδή των συμπλεγμάτων καντιερινών - κατενινών, με έντονη έκφραση της P - καντιερίνης στην οξεία βλάβη και τις πρώϊμες αναγεννητικές φάσεις και με μείωση της έκφρασής της στην όψιμη αναγέννηση, ενώ η E - καντιερίνη και οι συνοδές κατενίνες μετατοπίζονται από την μεμβράνη στο κυτταρόπλασμα στις εκφυλισμένες κρύπτες και επανέρχονται στην θέση τους **στις** αναγεννημένες κρύπτες.[7]

(Δ) ΣΠΑΝΙΕΣ ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΚΟΛΙΤΙΔΕΣ

Οι λοιμώδεις κολίτιδες προκαλούνται από την καταστροφή του βλεννογονικού φραγμού και της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας με αποτέλεσμα οι μικροοργανισμοί που παράγουν τοξίνες να εισδύουν στον βλεννογόνο.

1.Οξεία Αυτοπεριοριζόσμενη Κολίτιδα (ΟΑΚ)

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΟΑΚ είναι εκείνα της οξείας κολίτιδας με επιφανειακά έλκη,κρυπτίτιδα,ενδοαυλικά αποστημάτια,οίδημα του βλεννογόνου,βλεννοπενία και οξεία φλεγμονή πλούσια σε πολυμορφοπύρηνα.

Επειδή η ΟΑΚ μοιάζει κλινικά και ενδοσκοπικά με ενεργό ΙΦΝΕ,ο παθολογοανατόμος καλείται να την διαφοροδιαγνώσει.Η διατήρηση της αρχιτεκτονικής των κρυπτών,η οξεία φλεγμονώδης διήθηση με ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα, η απουσία λεμφοζιδίων, η εντόπιση της φλεγμονής στο ανώτερο ήμισυ του χορίου,το οίδημα και η εστιακότητα των αλλοιώσεων είναι υπέρ της ΟΑΚ σε αντίθεση με την ΙΦΝΕ.Μικροκοκκιώματα μπορούν να παρατηρηθούν στην ΟΑΚ σε συνδυασμό με λοίμωξη από Γερσίνια & Μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης, Καμπυλοβακτηρίδιο & Σαλμονέλλα και τότε θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί η ΟΑΚ από την ΝC.

2. Ειδικές βακτηριδιακές κολίτιδες κλπ.

Οι λοιμώδεις κολπίτιδες χαρακτηρίζονται από εστιακή προσβολή του εντέρου με φλεγμονώδες διήθημα πλούσιο σε ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα τα οποία διηθούν το επιθήλιο των κρυπτών προκαλώντας κρυπτίτιδα και ενδοαυλικά αποστήματα. Συχνά συνυπάρχει υποβλεννογόνιο οίδημα με αιμορραγία και ινιδώδες εξίδρωμα.

Συχνά η αιμορραγία στο χόριο υπερισχύει του βαθμού της φλεγμονής. Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, τα κοκκιώματα και τα γιγαντιοκύτταρα συνήθως απουσιάζουν, εκτός εάν η λοίμωξη συνδυάζεται με προϋπάρχουσα υποκείμενη ΙΦΝΕ.

α. Λοιμώδης κολίτιδα από Clostridium difficile.

Οι λοιμώξεις από C. difficile αφορούν συχνά περιπτώσεις διαρροιών που συνδυάζονται με αντιβιοτικά και σχεδόν όλες τις περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας που συνδυάζεται με λήψη αντιβιοτικών.

Ιστολογικά, οι πλέον πρωίμες βλάβες (τύπου () συνίστανται σε εστιακές περιοχές επιθηλιακής νέκρωσης με ινιδοπυώδη εξιδρώματα που ξεπηδούν από την βλεννογονική επιφάνεια.Οι πλέον όψιμες βλάβες (τύπου II) συνίστανται από σαφώς αφοριζόμενη ομάδα διασπασμένων κρυπτών που χάνουν το επιφανειακό τους επιθήλιο και διατείνονται από βλεννη,ουδετερόφιλα και πωσινόφιλα.

Οι τύπου III βλάβες συνίστανται από πλήρη νέκρωση του βλεννογόνου με λίγες κρύπτες να επιβιώνουν καλυπτόμενες από ψευδομεμβράνες αποτελούμενες από πυρηνική σκόνη φλεγμονωδών κυττάρων, βλέννη και ινική.Σ' αυτή την περίπτωση η εικόνα χρήζει διαφορικής διάγνωσης (ΔΔ) από ισχαιμική κολίτιδα η βαρειά ΙΦΝΕ.

ΔΔ ιστολογικών χαρακτηριστικών βακτηριδιακών κολιτίδων

Μικρο-οργανισμός	**Εντόπιση**	**Έλκη**	**Κοκκιώματα**	**Ψευδ/νες**	**Αγγεία**	**Φλ/δη**	**Κύτ/ρα**
Σαλμονέλλα	ΔεΕ.κόλον	Επιμ'κη	Μικροκοκκίωμα (απάνιο)	-	Συμφ/ση Θρ/ση		Ουδ/λα
Σιγκέλλα	Ορθοσιγμοειδές (μειται ΕΚ)	-	-	-	Κ.φ.		Ουδ/λα
Γερσίνια	Ειλεοτυφλική περιοχή	Αφθώδη	Νεκρωτικά	-	Κ.φ.	I +	στιοκύτ/ρα κοκκιώματα
Καμπυλοβ/διο	**Ειλεός+π.ε**	**Αφθώδη**	**Μικροκοκ/τα**	**-**	**Οξεία αγγειίτιδα**		**Ουδ/λα**
Μικροοργανισμός		**Εντόπιση**	**Έλκη**	**Κοκκιώματα**	**Ψευδ/νες**	**Αγγεία**	**Κύτταρα**
Εντεροαιμορραγικό		Εστιακή	Επιφανειακά	-	+/-	Συμφ/να	Ουδε/λα
Κολοβακτηρίδιο							
Σταφυλόκοκκος		Παντού	Επιφανειακά	-	-	κ.φ.	Ουδε/λα
Κλωστηρίδιο		Εστιακή	Επιφανειακά ή βαθειά	-	+	Συμφ/να	Ουδε/λα
Φυματίωση		Παντού, κυρίως ειλεοτυφλική περιοχή + ορθό	Κυκλοτερή Σχισμοειδή Συρίγγια	Νεκρωτικά Αφθώδη		κ.φ	Κοκ/δης
Μυκοβακτηρίδια ανίκη		Παντού	Ασυνήθη	-	-	κ.φ.	Αθροίσεις ιστιοκυττάρων
Ναισέρεια γονόρροιας	Ορθο-πρωκτός	Επιφανειακά	-	-	κ.φ.	Ουδ/λα	
Σύφιλη	Ορθο-πρωκτός	Επιφανειακά	+	-	Απόφρ/κή	Λεμφ/ρα ενδαρτρίτιδα	+ πλ/ρα
Κολοβακτηρίδιο	Παντού	-		-	-	Συμφ/να	-
Κολοβακτηρίδιο 0157	Παντού		Επιφανειακά	-	+/-	Συμφ/να	Ουδ/λα

3. Ιογενείς κολίτιδες

Λοιμώξεις από Κυτταρομεγαλοϊό

Οι λοιμώξεις από Κυτταρομεγαλοϊό εμπίπτουν στις πρωτοπαθείς, στις επαναδραστηριοποιημένες και στις επιλοιμώξεις. Συχνότερα αφορούν ανοσοκατασταλμένους ασθενείς αλλά έχουν περιγραφεί και λοιμώξεις σε ανοσοϊκανά άτομα.[8] Διαγνωστική είναι η παρουσία των χαρακτηριστικών ενδοκυτταρίων εγκλείστων. Η ιστολογική εικόνα μιμείται ισχαιμική κολίτιδα.

4. Μυκητιασικές λοιμώξεις

Συνηθέστεροι μύκητες είναι η Candida, ο Κρυπτόκοκκος που επιπλέκει το AIDS και ο Ασπέργιλλος.

5. Λοιμώξεις από Πρωτόζωα

Συνηθέστερο πρωτόζωο αποτελεί η αμοιβάδα.

6. Λοιμώξεις από Ελμινθες

Στη σχιστοσωμίαση η διάγνωση τίθεται από την ανεύρεση των ωών του παρασίτου στο χόριο και την κολίτιδα που προκαλεί.

(Ε) ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ΤΥΦΛΙΤΙΔΑ)

Αφορά ουδετεροπενικούς ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με κυτταροστατικά. Πρόκειται για βαρειά νεκρωτική κολίτιδα με αυξημένη απόπτωση στις κρύπτες, ένδεια φλεγμονωδών κυττάρων με απουσία ουδετεροφιλων λευκοκυττάρων.

(ΣΤ) ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΔΙΑΜΕΣΗ ΣΕ ΕΚΚΟΛΠΩΜΑΤΙΤΙΔΑ

Η εκκολπωματική κολίτιδα παρουσιάζει εικόνα κυμαινόμενη από μή ειδική μέχρι τέτοια που μιμείται ΕΚ και ΝC.[9]

(Ζ) ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΑΠΟ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ

Είναι ιατρογενής κολίτιδα σε ασθενείς με ειλεοστομία ή κολοστομία, εμφανίζεται στο τμήμα του εντέρου που έχει παρακαμφεί, η ιστολογική της εικόνα κυμαίνεται από ήπια έως βαρειά μιμούμενη σοβαρή, ενεργό, χρονία ΕΚ, με αφθώδη έλκη, διαταραχή αρχιτεκτονικής κρυπτών, βλεννογονική ατροφία και ενδοαυλικά αποστήματα. Η κολίτιδα από παράκαμψη μαζί με την λεμφοκυτταρική και την κολλαγονώδη χαρακτηρίσθηκαν σαν **άτυπες κολίτιδες**. Οφείλεται στην ανεπάρκεια των λιπαρών - οξέων - βραχείας άλυσης του αυλού του εντέρου, η χορήγηση των οποίων θεραπευτικά ανακουφίζει τα συμπτώματά της.[10]

(Η) ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Έτσι χαρακτηρίζεται κλινικά η κολίτιδα ασθενών με χρόνια ιδιοπαθή διάρροια και φυσιολογική ενδοσκοπική εικόνα. **Θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η "μικροσκοπική κολίτιδα" περιλαμβάνει διάφορες συγκεκριμένες οντότητες, συμπεριλαμβανομένων της κολλαγονώδους και της λεμφοκυτταρικής κολίτιδας μολονότι ακριβέστερα η λεμφοκυτταρική κολίτιδα είναι εκείνη που παραδοσιακά αποκαλείται μικροσκοπική κολίτιδα.** [1] Σύμφωνα με την άποψη των κλινικών η αποκαλούμενη μικροσκοπική κολίτιδα, ή αλλιώς η συγκεκριμένη μορφή χρονίας κολίτιδας που αποτελεί μέρος του συνδρόμου υδαρούς διάρροιας - κολίτιδας (watery diarrhea - colitis syndrome WDCS), φαίνεται να περιλαμβάνει σαν δύο υποτύπους της τις συγκεκριμένες με ειδικά μορφολογικά χαρακτηριστικά ιστολογικές οντότητες: λεμφοκυτταρική κολίτιδα και κολλαγονώδη κολίτιδα.[11,12] Σε κλινικές μελέτες η μικροσκοπική κολίτιδα αναφέρεται σαν: όρος ομπρέλλα που συνηθίζεται να περιλαμβάνει δύο ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις διαταραχές του εντέρου με χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις, η λεμφοκυτταρική κολίτιδα και την κολλαγονώδη κολίτιδα.[13,14] **Σε παθολογοανατομικές μελέτες η αναφερόμενη κλινικά μικροσκοπική κολίτιδα διαχωρίζεται ιστολογικά σε κολλαγονώδη κολίτιδα, λεμφοκυτταρική κολίτιδα και μικροσκοπική κολίτιδα απροσδιόριστου τύπου. Η τελευταία συνιστά μικρό μέρος του συνόλου και μπορεί να συνδυάζεται με χρήση μή - στερεοειδών - αντι φλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).** [15] Σε άλ-

λη μελέτη στην οποία αναφέρεται ότι η κολλαγονώδης και η λεμφοκυτταρική κολίτιδα είναι δύο φλεγμονώδεις καταστάσεις του παχέος εντέρου που συχνά συλλογικά αναφέρονται σαν μικροσκοπική κολίτιδα, υποστηρίζεται ότι η οικογενής επίπτωση των δύο οντοτήτων, οι οποίες έχουν ανοσολογική αιτιολογία, συνηγορεί ότι οι δύο οντότητες δεν είναι τελείως ξεχωριστές αλλά αποτελούν εκδηλώσεις της ίδιας νοσολογικής επεξεργασίας.[16] Η κοιλιοκάκη παρουσιάζει υψηλή επίπτωση τόσο στην λεμφοκυτταρική όσο και στην κολλαγονώδη κολίτιδα.[17] Τόσο η κολλαγονώδης όσο και η λεμφοκυτταρική κολίτιδα μοιράζονται την ίδια κλινική εικόνα γι'αυτό συλλογικά αποκαλούνται"μικροσκοπική κολίτιδα" αλλά πρέπει απαραίτητα να διαχωρίζονται ιστολογικά, διότι αποτελούν συγκεκριμένες οντότητες με διαφορετικά μορφολογικά χαρακτηριστικά των οποίων και η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι διαφορετική [18].

(θ) ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΑΡΙΘΜΟ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΩΝ

Μερικές βιοψίες παρουσιάζουν σημαντική αύξηση των ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων στο χόριο. Η παρουσία των ηωσινοφίλων συνηγορεί για φαρμακευτική ή αλλεργική αντίδραση.

Ο αριθμός των ηωσινοφίλων ποικίλλει. Στην αλλεργική κολίτιδα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αποτελεί η παρουσία ηωσινοφίλων στο χόριο σε αριθμό >60/10 ΜΟΠ x 40 με ηωσινοφιλικά αποστήματα, αποκοκκίωση και διείσδυση ηωσινοφίλων στο επιθήλιο.

Ηωσινοφιλική κολίτιδα: Κυρίως προσβάλλεται το λεπτό έντερο και το δεξιό ήμισυ του παχέος εντέρου και σε μερικούς ασθενείς συνδυάζεται με ΙΦΝΕ. Είναι ασυνήθης νόσος χαρακτηριζόμενη απο κλινικά συμπτώματα όπως υδαρείς διάρροιες, κοιλιακά άλγη, απώλεια βάρους. Η περιφερική ηωσινοφιλία με σύγχρονως συμπτώματα από το πεπτικό θέτει την υπόνοια και οδηγεί στην έγκαιρη διάγνωση. [19]

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Διαγνωστική και Προγνωστική αξία της Απεικόνισης στα ΙΦΝΕ



Συντονιστές: Ε. Γιαννούλης
Ν. Ευγενίδης

Εισηγητές: Β. Ξουργιάς
Χ. Τριαντοπούλου
Η. Κουλεντιανός
Κ. Πετράκη

Η ενδοσκόπηση πεπτικού

Βασίλειος Ξουργιάς

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ),η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) και η νόσος του Crohn (ΝΚ), είναι άγνωστης αιτιολογίας, έχουν χρόνια πορεία με υφέσεις και εξάρσεις, ενώ δεν υπάρχει κάποια ειδική εξέταση που να μπορεί να θέση την διάγνωση με παθογνομωνικό τρόπο. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στα γαστρεντερικά συμπτώματα επιπροστίθενται συστηματικές εκδηλώσεις (πυρετός, καταβολή...) και εξωεντερικές εκδηλώσεις από πολλά συστήματα (αρθρίτις, ηπατοπάθεια, επισκληρίτις...). Παρότι έχουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά στην πραγματικότητα είναι δύο ξεχωριστές οντότητες. Η ΝΚ μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε σημείο του πεπτικού σωλήνα με διατοιχωματική φλεγμονή και συνηθέστερες εντοπίσεις το λεπτό και παχύ έντερο. Αντίθετα η ΕΚ εντοπίζεται στο παχύ έντερο και η φλεγμονή περιορίζεται στον βλενογόννο. Επειδή η κλινική παρουσία των ΙΦΝΕ είναι εξαιρετικά ετερογενής η ενδοσκόπηση σε συνδυασμό με την βιοψία έχει ενα καθοριστικό ρόλο και θεωρείται η εξέταση εκλογής στην αρχική διάγνωση της ΕΚ και της ΝΚ.[1]

Κολονοσκόπηση στην ΙΦΝΕ

Προετοιμασία

Η τυπική προετοιμασία μπορεί να προκαλέσει δυσανεξία σε ασθενείς με ήδη επιβαρημένη την γενική τους κατάσταση από τις διάρροιες. Θα πρέπει να εξατομικεύεται αφού πρώτα εκτιμάται ο κάθε ασθενής[2].

Αντενδείξεις

Στις συνήθεις αντενδείξεις της κολονοσκόπησης θα πρέπει να προστεθούν το τοξικό μεγάκολο και η πολύ βαριά γενική κατάσταση. Σε αρκετές περιπτώσεις η σιγμοειδοσκόπηση χωρίς προετοιμασία είναι αρκετή στην αρχική αυτή φάση[2].

Βιοψία

Είναι απαραίτητη σε όλες τις εξετάσεις. Πρέπει να λαμβάνεται από πολλαπλά σημεία ακόμα και αν η ενδοσκοπική εμφάνιση είναι φυσιολογική γιατί στο 40% των ιστοτεμαχίων υπάρχουν μικροσκοπικές ενδείξεις φλεγμονής. Η λήψη γίνεται με προκαθορισμένο πλάνο και αρίθμηση ώστε τα μικροσκοπικά ευρήματα να συνεκτιμώνται με τα ενδοσκοπικά μακροσκοπικά χαρακτηριστικά.[3] Επιπρόσθετη λήψη βιοψίας από τον τελικό ειλεό αυξάνει την διαγνωστική ακρίβεια.[4] Παράλληλα με τις προκαθορισμένες λήψεις ιστοτεμαχίων θα πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες και από κάθε άλλο εύρημα (πολύποδες, νεοπλάσματα, αλλαγές στην δομή και το χρώμα του βλεννογόνου) ώστε να διαγνωσθούν συνυπάρχουσες καταστάσεις. Η λήψη βιοψιών από τα μικρά έλκη με μέγεθος μικρότερο των 5mm έχει το υψηλότερο διαγνωστικό ποσοστό ενώ ακολουθούν οι βιοψίες από τα χείλη των μεγαλύτερων ελκών[5]. Η ανεύρεση κοκκιωμάτων αν και συναντάται σε ποσοστό 5-25% είναι παθογνωμονική της ΝΚ.[4,5] Η βιοψία ορθού είναι χρήσιμη για το αποκλεισμό των λοιμωδών κολιτίδων. Οι διαταραχές στην αρχιτεκτονική των κρυπτών, χαρακτηριστικό εύρημα στις ΙΦΝΕ μπορεί να εμφανισθούν πολύ σύντομα ακόμα και μέσα σε 7 ημέρες σε ασθενείς με οξεία έναρξη ΙΦΝΕ.[6]

Ενδοσκοπικά ευρήματα

Νόσος Crohn

Ενδοσκοπικά ευρήματα χαρακτηριστικά της ΝΚ είναι:

- Τα αφθώδη έλκη συναντώνται αρκετά πρώιμα στην πορεία, ενώ αν βρεθούν βαθιά έλκη αυτά εκτείνονται σε όλο το τοίχωμα σε αντίθεση με τα αβαθή βλεννογονικά έλκη της ΕΚ.[3]

Επιμελητής, Γαστρεντερολογικό Τμήμα ΓΠΝΠ «Τζάνειο»

- Τα οφιοειδή επιμήκη έλκη υπεύθυνα για την εμφάνιση «λιθοστρώτου».
- Οι τμηματικές βλάβες με αποτέλεσμα ενδοσκοπικά ευρήματα να κείνται παραπλεύρως φυσιολογικού βλεννογόνου σε αντίθεση με την ΕΚ όπου οι βλάβες είναι συνεχόμενες και έχουν σταδιακή εξαφάνιση.

Ενδοσκοπικά ευρήματα συνηγορητικά ΝΚ είναι:

- Φυσιολογικό ορθό γιατί στην ΕΚ προσβάλλεται πάντα.
- Φυσιολογικό αγγειακό δίκτυο σε παρακείμενη θέση από ενδοσκοπικές αλλοιώσεις ενώ η εξαφάνιση του αγγειακού δικτύου και ευθρυπτότητα είναι χαρακτηριστικά της ΕΚ.
- Προσβολή μόνο του τελικού ειλεού. Παλίνδρομος ειλεΐτις (backwash ileitis) μπορεί να ευρεθεί και στην ελκώδη κολίτιδα αλλά πάντα σε συνδυασμό με πανκολίτιδα[4]

Ελκώδης κολίτις

Η προσβολή είναι συνεχής, αρχίζει από το ορθό, καταλαμβάνει κυκλοτερώς όλο το τοίχωμα και εκτείνεται κεντρικά. Τα ευρήματα στην ΕΚ είναι:

- Ερυθρότητα
- Απώλεια του φυσιολογικού αγγειακού δικτύου
- Κοκκίωση
- Ευθρυπτότητα
- Οίδημα

Οι ψευδοπολύποδες είναι πιο συχνό εύρημα στην ΕΚ αλλά όχι ειδικό. Εμφανίζονται στο 20% των ασθενών με μέγεθος από λίγα mm έως 1 cm. Έχουν περισσότερο ύψος από πλάτος και μόνο η βιοψία μπορεί να τους ξεχωρίσει από τα αληθή νεοπλάσματα[2]. Συνήθως συσχετίζονται με πιο εκτεταμένη και σοβαρή νόσο. Η κλινική πορεία όμως της νόσου είναι καλύτερη συγκρινόμενη με αυτήν ασθενών με την ίδια έκταση και βαρύτητα ΕΚ αλλά χωρίς ψευδοπολύποδες.[7]

Διαφορική διάγνωση

Λοιμώδεις κολίτιδες

Αρκετοί λοιμογόνοι μικροοργανισμοί προσβάλουν τον βλεννογόνο και προκαλούν ενδοσκοπική εικόνα που ομοιάζει με αυτή των ΙΦΝΕ. Η απομόνωση των μικροοργανισμών, η αυτοίαση και η μη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών συνήθως θέτουν εύκολα την διάγνωση. Ενδοσκοπικά στις λοιμώδεις κολίτιδες τα συνήθη ευρήματα είναι το οίδημα, η ερυθρότητα, οι αιμορραγικές πετέχιες, τα μικροαφθώδη έλκη και το εξίδρωμα στον αυλό.[8]

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει για την φυματίωση του τυφλού και του τελικού ειλεού που μπορεί να εκληφθεί ως ΝΚ. Η καταστροφή της ειλεοτυφλικής βαλβίδας, τα έλκη κάθετα προς τον επιμήκη άξονα, η συρροή ελκών και οι προβάλλοντες όζοι είναι χαρακτηριστικά ευρήματα. Η ανεύρεση τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων, οξεάντοχα βακτηρίδια και η καλλιέργεια του βακτηριδίου από βιοπτικό υλικό θέτουν την διάγνωση. Σε αμφίβολες περιπτώσεις η χρήση PCR βοηθά αποτελεσματικά στην διάκριση των δύο νόσων.[9] Οι βιοψίες πρέπει να λαμβάνονται από τα επηρμένα οιδηματώδη χείλη των ελκών.[10] Συνήθη λοιμογόνα που προκαλούν τελική ειλεΐτιδα είναι η Yersinia enterocolitica, το Campylobacter, η Shigella και η Salmonella. Η επιλοίμωξη από κυτταρομεγαλοιό (CMV) πρέπει λαμβάνεται υπ όψιν σε περίπτωση ανθεκτικής κολίτιδος στα κορτικοειδή και να λαμβάνεται βιοψία για ιστολογική εκτίμηση.

Ψευδομεμβρανώδης κολίτις

Μικρές και αραιές ψευδομεμβράνες μπορεί να εκληφθούν σαν αφθώδη έλκη. Όμως οι ψευδομεμβράνες εμφανίζονται προσκολλημένες πάνω από τον βλεννογόνο και κάτω δεν υπάρχει έλκος.

Ακτινική κολίτις

Εντοπίζεται συνήθως αριστερά και το ιστορικό ακτινοβολίας στο παρελθόν θέτει εύκολα την διάγνωση.

Ισχαιμική κολίτις

Ομοιάζει με την ΕΚ. Εντοπίζεται αριστερά με βλάβες κατά συνέχεια ιστού και ευθρυπτότητα. Η παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων (αθηρωμάτωση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση) και η απουσία βλαβών στο ορθό κατευθύνουν προς τη σωστή διάγνωση.

Κολίτις από ΜΣΑΦ

Εντοπίζονται συνήθως στην ειλεοτυφλική περιοχή, είναι μονήρη ή πολλαπλά εκτείνονται ημικυκλικά ή κυκλικά στο τοίχωμα και περιβάλλονται από φυσιολογικό βλεννογόνο. Υποχωρούν με την διακοπή λήψης των ΜΣΑΦ και η βιοψία δείχνει μη ειδική φλεγμονή.[11]

Ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού -Εντεροσκόπηση

Σε προσβολή του ανώτερου πεπτικού σωλήνα γίνεται πανενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών. Τα συνήθη ευρήματα είναι οίδημα ευθρυπτότητα, έλκη επιπολής και βαθέα με πιθανή συνοδό εικόνα λιθοστρώτου. Δυνατόν να υπάρχουν και στενώσεις σε οποιοδήποτε τμήμα συνηθέστερα στον οισοφάγο και το 12/λο. Τα ευρήματα δεν είναι ειδικά και σε ασθενείς που δεν έχουν γνωστή ΝΚ μπορεί να διαφύγει αρχικά η διάγνωση. Σε ασθενείς με γνωστή ΝΚ ανευρίσκονται βλάβες στο άντρο και το 12/λο σε υψηλό ποσοστό και ιστολογικά κοκκιώματα **έως 30%. Η ΝΚ προσβάλει και το λεπτό έντερο** το οποίο παραδοσιακά ελέγχεται με τον συνδυασμό αξονικής τομογραφίας και εντερόκλυσης. Με αυτές είναι δυνατή η απεικόνιση της διατοιχωματικής φλεγμονής και των εξωαυλικών επιπλοκών αλλά δεν ενδείκνυνται για διάγνωση σε αρχικά στάδια. Η έκταση της νόσου υποεκτιμάτε, ενώ δεν είναι διαπιστώσιμες ελάχιστες βλεννογονικές αλλοιώσεις και αλλαγές χρώματος.[12] Πρόοδοι στον σχεδιασμό των ενδοσκοπίων και η δυνατότης θεραπευτικής παρέμβασης οδήγησαν σε χρήση της εντεροσκόπησης με ώθηση (push type) με χρήση κολονοσκοπίων ή ειδικών εντεροσκοπίων. Η εξέταση είναι επεμβατική, διαρκεί 15-45 λεπτά, απαιτεί καταστολή-αναλγησία και υπάρχει ο κίνδυνος διάτρησης. Το βάθος διείσδυσης είναι 80-120 εκ. κάτωθεν του συνδέσμου του Treinz.[13] Η εντεροσκόπηση με ολίσθηση (sonde type) αν και θεωρητικά μπορεί να εξετάσει όλο το λεπτό έντερο απαιτεί ειδικό ενδοσκόπιο, η εξέταση διαρκεί 6-8 ώρες και είναι ενοχλητική για τον ασθενή.[13] Η χρήση της ασύρματης κάψουλας ενδοσκόπησης(M2A Capsule) είναι η τελευταία εξέλιξη της τεχνολογίας για εύκολη για τον ενδοσκόπο, αποδεκτή οικονομικά και ανεκτή για τον ασθενή εξέταση του λεπτού εντέρου. Έδωσε καλή εικόνα από το στόμα **ως** το κόλο σε 10 από 12 ασθενείς με ΝΚ και βοήθησε να τεθεί η διάγνωση σε περιπτώσεις με κλινική υποψία ΝΚ αλλά με αρνητικές ως τότε διαγνωστικές εξετάσεις.[14]

Ενδοσκοπική εκτίμηση ενεργότητος της ΙΦΝΕ

Από πολλούς ερευνητές έχει γίνει προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν τα ενδοσκοπικά ευρήματα για την εκτίμηση της ενεργότητος της νόσου. Ο Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) προτάθηκε από μία πολυκεντρική ομάδα μελέτης της ΙΦΝΕ.[15] Ο δείκτης αυτός μελετά την παρουσία, σοβαρότητα και έκταση συγκεκριμένων βλαβών και βαθμολογεί την νόσο σε εξάβαθμη κλίμακα. Ο δείκτης μελετήθηκε προοπτικά [16,17] και χρησιμοποιήθηκε σε διάφορες μελέτες. [18,19]

Ένας άλλος δείκτης για τη ΝΚ είναι το Endoscopic Scoring System for Postoperative Recurrence (Rutgeerts Score) που έχει χρησιμοποιηθεί σε χειρουργημένους ασθενείς με προσβολή ειλεού και κόλου. Βαθμολογεί πέντε στοιχεία σε τετράβαθμη κλίμακα, [20] και έχει χρησιμοποιηθεί και αυτός σε αρκετές μελέτες. Πρόσφατα υποστηρίχθηκε ότι ασθενείς με βαθιά, εκτεταμένα έλκη (περισσότερο από 10% του βλεννογόνου σε ένα ανατομικό τμήμα στην κολονοσκόπηση) έχουν πιο «επιθετική» πορεία και πυξημένο ποσοστό επιπλοκών και χειρουργικών επεμβάσεων.[21] Όσον αφορά την ΕΚ ο πιο χρησιμοποιημένος δείκτης στην κλινική έρευνα είναι του Baron et al[22] που βαθμολογεί την ενεργότητα χρησιμοποιώντας κλίμακα τεσσάρων στοιχείων. Βασισμένοι στα ίδια κριτήρια έχουν αναπτυχθεί επίσης ο Disease Activity Index (DAI)[23] και το ενδοσκοπικό τμήμα του

Mayo Score[24] Ενδοσκοπικά ευρήματα στην περιοχή της σκωληκοειδούς (skip lesions και φλεγμονή του στομίου με βλενώδες εξίδρωμα δεν έδειξαν κάποια ιδιαίτερη προγνωστική αξία.[25,26]

Ενδοσκοπική επιτήρηση για πρόληψη καρκίνου παχέος εντέρου

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου είναι πυξημένος στις ΙΦΝΕ.

Ελκώδης κολίτις

Ο κίνδυνος εξαρτάται από την διάρκεια και την έκταση της νόσου.[27,28] Επιπρόσθετα ασθενείς με ΕΚ που επιπλέκεται από πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγείτιδα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο συγκρινόμενοι με αυτούς που δεν έχουν. Ο κίνδυνος αρχίζει 10 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων και είναι 5-10% μετά 20 χρόνια[29] αν και έχουν αναφερθεί και χαμηλότερα ποσοστά.[30] Η παρουσία παλίνδρομης ειλείτιδος είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου.[31] Ασθενείς με αριστερή κολίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο περίπου μία δεκαετία μετά (15-20 χρόνια) σε σχέση με αυτούς που έχουν πανκολίτιδα[32] ενώ όσοι έχουν ορθίτιδα ή πρωκτίτιδα δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου.[33] Η εντόπιση του καρκίνου είναι συνήθως στο ορθό και σιγμοειδές

Νόσος Crohn

Ο κίνδυνος σε ασθενείς με Crohn κολίτιδα είναι 5,6% και συνολικά 2,5%.[34] Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με έναρξη νόσου σε ηλικία μικρότερη των 30 ετών. Συνήθης εντόπιση εκτός του ορθοσιγμοειδούς το δεξιό κόλο.

Δυσπλασία

Είναι γνωστό ότι της εμφάνισης του καρκίνου προηγείται για αρκετά χρόνια η εμφάνιση δυσπλασίας η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σαν δείκτης κινδύνου νεοπλασίας. Οι δυσπλαστικές περιοχές είναι δύσκολο να διαπιστωθούν στην ενδοσκόπηση. Μπορεί να είναι επίπεδες ή ελαφρά επηρμένες βλάβες. Δυαπλασία ανευρίσκεται πλησίον ή μέσα «πλάκες», οζία, πολύποδες και μάζες (DALM). Νέες μέθοδοι όπως η φασματοσκόπηση (tri modal spectroscopy) πιθανότατα θα βοηθήσουν στο μέλλον ώστε να διακρίνονται περιοχές του βλεννογόνου ως δυσπλαστικές ή μη.[35] Προς το παρόν η μέθοδός μας είναι η λήψη τυφλών βιοψιών σε προκαθορισμένα διαστήματα σύμφωνα με τις οδηγίες των γαστρεντερολογικών εταιριών[36] και η ερμηνεία τους από τον παθολογοανατόμο.

Εγκυμοσύνη

Λίγα στοιχεία υπάρχουν για την χρησιμότητα και την ασφάλεια της ενδοσκόπησης για την έγκυο γυναίκα με ΙΦΝΕ. Είναι καλά ανεκτή τόσο από την μητέρα όσο και από το έμβρυο. Όταν γίνεται σε έγκυο χωρίς ΙΦΝΕ για διερεύνηση αιμορραγίας από το κατώτερο πεπτικό, διαρροϊκών κενώσεων, σοβαρής πρωκταλγίας ή διάχυτου κοιλιακού άλγους μία προσεκτική χαμηλή κολονοσκόπηση μπορεί να θέσει την διάγνωση πρωτοεμφανιζόμενης ΙΦΝΕ. Χρήσιμες πληροφορίες θα δώσει η ενδοσκόπηση και στην ασθενή με γνωστή ΙΦΝΕ η οποία δεν υπακούει στην φαρμακευτική αγωγή. Απαιτείται συνεννόηση με τον γυναικολόγο πριν την ενδοσκόπηση ώστε να συνεκτιμηθούν οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη από την εξέταση. Ιδιαίτερη προσοχή θα δοθεί στην αποφυγή χορήγησης υπερβολικής καταστολής από τον αναισθησιολόγο. Συνήθως δεν απαιτείται παρακολούθηση του κυήματος κατά την εξέταση εκτός σπανίων περιπτώσεων.[37] Ακολουθώντας τις ανωτέρω γενικές κατευθύνσεις η ενδοσκόπηση πραγματοποιείται με ασφάλεια στην έγκυο γυναίκα με ΙΦΝΕ.

Βιβλιογραφία

1. [1] Lee SD, Cohen RD Endoscopy in inflammatory bowel disease Gastroenterol Clin North Am 2002 31(1):119-32
2. [1] Waye, J. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc 1977; 23:150.
3. [1] Waye, J. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications and differential diagnosis. Med Clin North Am 1990; 74:51-65.

4. ' Coremans, G, Rutgeers, P, Geboes, K, et al. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. Gastrointest Endosc 1984; 30:167.
5. ' Geboes, K, Vantrappen, G. The value of colonoscopy in the diagnosis of Crohn's disease. Gastrointest Endosc 1975; 22:18.
6. ' Surawicz, CM, Haggit, RC, Husseman, M, McFarland, LV. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: Acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1994; 107:755.
7. ' Jalan, KN, Sircus, W, Walker, RJ, et al. Pseudopolyposis in ulcerative colitis. Lancet 1969; 2:255.
8. ' Mantzaris, GJ, Hatzis, A, Archavlis, E, et al. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of acute, severe hemorrhagic colitis. Endoscopy 1995; 27:9.
9. ' Gan Ht, Chen HO, Ouyang Q et al Differentiation between intestinal tuberculosis and Crohn's disease in endoscopic biopsy specimens by polymerase chain reaction. Am.j.Gastroenterol 2002;97:947-953
10. ' Bhargava, DK, Tandon, HD, Chawla, TC, et al. Diagnosis of ileocecal and colonic tuberculosis by colonoscopy. Gastrointest Endosc 1985; 31:68.
11. ' Kurahara K, Matsumoto T, Iida M et al Clinical and Endoscopic features of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic ulcerationsAm J Gastroenterol 2001; 96:473-480
12. ' Dijkstra, J, Reeders, JW, Tytgat, GN. Idiopathic inflammatory bowel disease: Endoscopic-radiologic correlation. Radiology 1995; 197:2.
13. ' Swain CP The role of enteroscopy in clinical practice Gastrointest Endosc Clin N Am 1999;9:135-44
14. ' Fireman z, Mahajna E, Sternberg A, Fich L, Kapelman Y, Broide E, Shapiro M, Scapa E Gut 2003; 52:390-392
15. ' Reproducibility of colonoscopic findings in Crohn's disease: a prospective multicenter study of interobserver variation. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Dig Dis Sci 1987, 32: 1370-1379.
16. ' Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al.: Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology 1990, 98: 811-818.
17. ' Mary JY, Modigliani R: Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut 1989, 30: 983-989.
18. ' D'Haens G, Van Deventer S, et al.: Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. Gastroenterology 1999, 116: 1029-1034.
19. ' Landi B, Anh TN, Cortot A, et al.: Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology 1992, 102: 1647-1653.
20. ' Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al.: Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990, 99: 956-963.
21. ' Allez M, Lemann M, Bonnet Jet al. Long term outcome in patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. Am.J.Gastroenterol. 2002;97:947-953
22. ' Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE: Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. BMJ 1964, 1: 89-92.
23. ' Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al.: 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. Gastroenterology 1987, 92: 1894-1898.
24. ' Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM: Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized study. N Engl J Med 1987, 317: 1625-1629.
25. ' Yamagishi N, Iizuka B, Nakamura T et al. Clinical and colonoscopic investigation of skipped periappendiceal lesions in ulcerative colitis Scand J Gastroenterol 2002;37:177-182

26. ' Matsumoto T, Nakamura S, Shimizu M, Iida M. Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis. Gastrointest Endosc2002;55:180-185
27. ' MacDougall, IP. The cancer risk in ulcerative colitis. Lancet 1964; 2:655.
28. ' Devroede, GJ, Taylor, WF, Sauer, WG, et al. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. N Engl J Med 1971; 285:17.
29. ' Lennard-Jones, JE, Melville, DM, Morson, BC, et al. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: Findings among 401 patients over 22 years. Gut 1990; 31:800.
30. ' Langholz, E, Munkholm, P, Davidsen, M, Binder, V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1992; 103:1444.
31. ' Heuschen, UA, Hinz, U, Allemeyer, EH, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. Gastroenterology 2001; 120:841
32. ' Greenstein, AJ, Sachar, DB, Smith, H, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: Factors determining risk. Gastroenterology 1979; 77:290.
33. ' Levin, B. Inflammatory bowel disease and colon cancer. Cancer 1992; 70:1313
34. ' Ekbom, A, Helmick, C, Zack, M, Adami, HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. Lancet 1990; 336:357.
35. ' Jacobson BC and Van Dam J. Enhanced Endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin N Am 2002; 12(3):573-587
36. ' Eaden, JA, Mayberry, JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2002; 51 Suppl 5:V10.
37. ' Katz JA Endoscopy in the pregnant patient with inflammatory bowel disease Gastrointest Endosc Clin N Am 2002; 12(3):635-646

Υπολογιστική Τομογραφία - Εικονική Πραγματικότητα - Τρισδιάστατη Απεικόνιση

Χ. Τριαντοπούλου

Οι απεικονιστικές μέθοδοι έχουν καθοριστικό ρόλο στη διερεύνηση των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ), όχι μόνο για να επιβεβαιώσουν την παρουσία αυτών ή να διαφοροδιαγνώσουν μεταξύ νόσου του Crohn και ελκώδους κολίτιδας, αλλά και για να καθορίσουν την έκταση, την σοβαρότητα της νόσου και την παρουσία επιπλοκών, καθώς και να αξιολογήσουν την ανταπόκριση στην θεραπεία.

Οι κλασσικές ακτινολογικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται ευρέως, ωστόσο στα σοβαρά μειονεκτήματά τους συγκαταλέγονται η αδυναμία ανάδειξης των τοιχωματικών στιβάδων, της εξωαυλικής-εξωτοιχωματικής φλεγμονώδους επέκτασης, των πολλαπλών επιπλοκών, καθώς και η δυσκολία προσδιορισμού της ενεργού ή μη νόσου.

Η Υπολογιστική Τομογραφία (ΥΤ), μετά από επαρκή διάταση του εντέρου και σκιαγράφηση με τη χρήση ειδικών σκιαγραφικών ουσιών, καθώς και με τη λήψη τομών λεπτού πάχους, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αξιόπιστη προσφέροντας σημαντικές πληροφορίες συμπληρωματικά των άλλων μεθόδων, τροποποιώντας έτσι σε πολλές περιπτώσεις τον θεραπευτικό χειρισμό.

Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να αξιολογηθούν όλες οι παράμετροι που σχετίζονται με την παρουσία φλεγμονώδους νόσου: το πάχος και η ομοιογένεια του εντερικού τοιχώματος, η πυκνότητα του μεσεντερίου, περιορθικού και οπισθοπεριτοναϊκού λίπους, το μέγεθος των λεμφαδένων, η ύπαρξη αποστημάτων, συριγγίων ή η συγκέντρωση σκιαγραφικού εκτός εντερικού αυλού, οι μάζες του μεσεντερίου, οι διαστάσεις του προϊέρού χώρου, ακόμα και αλλοιώσεις του ήπατος (λιπώδης διήθηση, σκληρυντική χολαγγειίτιδα, κίρρωση), των νεφρών (νεφρολιθίαση), ή των οστών (ιερολαγονίτις, νέκρωση κεφαλής μηριαίου).

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN

Όταν η νόσος περιορίζεται στον βλεννογόνο η ΥΤ συνήθως είναι αρνητική. Καθώς η νόσος εξελίσσεται το εντερικό τοίχωμα απεικονίζεται συνήθως παχυσμένο (>1εκμ.), ενώ συνυπάρχουν φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του μεσεντερίου λίπους. Η πάχυνση είναι συνήθως συμμετρική και σπανίως έκκεντρη και παρατηρείται όχι μόνο στον τελικό ειλεό, αλλά και σε άλλα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ), ενώ συνήθως παρεμβάλλονται εντερικά τμήματα με φυσιολογική απεικόνιση.

Η απεικόνιση του τοιχώματος είναι συνήθως ομοιογενής, ενώ έχει περιγραφεί το φαινόμενο της διπλής άλω, αν και αυτό δεν είναι ειδικό εφόσον έχει παρατηρηθεί και στην ελκώδη κολίτιδα, στην ακτινική εντερίτιδα, στην ισχαιμική και στη ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα, ουδέποτε όμως σε νεόπλασμα. Έχει αποδειχθεί επίσης, ότι ο βαθμός της πρόσληψης του ενδοφλεβίως χορηγούμενου σκιαγραφικού, σχετίζεται πολύ καλά με τη δραστηριότητα της νόσου.

Οι στενώσεις καθώς και η μείωση του εύρους του αυλού που παραμένουν, αποτελούν σημεία προχωρημένης νόσου. Με την ΥΤ μπορεί να διερευνηθεί με ασφάλεια η αιτία των στενώσεων που απεικονίζονται στις κλασσικές ακτινολογικές εξετάσεις, εάν δηλαδή αυτές οφείλονται σε φλεγμονώδη πάχυνση του τοιχώματος, ίνωση, ή πίεση από ένα απόστημα ή μία μάζα του μεσεντερίου. Ιδιαίτερα στην τελευταία περίπτωση η προσφορά της ΥΤ είναι καθοριστικής σημασίας, αφού μπορεί να διακρίνει ανάμεσα σε έναν φλέγμονα, ινολιπώδη ανάπτυξη ή διογκωμένους λεμφαδένες.

Επιμελήτρια Α'
Επιστημονική υπεύθυνη τμήματος Αξονικής Τομογραφίας Π.Γ.Ν. «Αγία Όλγα»

Η ινολιπώδης ανάπτυξη είναι η πιο συχνή αιτία διαχωρισμού των εντερικών ελίκων και χαρακτηρίζεται από την ασαφοποίηση των ορίων μεταξύ του εντέρου και του μεσεντερίου καθώς και τη μεταβολή της πυκνότητας του λίπους κατά 20-60 HU εξαιτίας της παρουσίας φλεγμονωδών κυττάρων και υγρού.

Περίπου το 1/4 των ασθενών με νόσο του Crohn αναπτύσσουν ένα απόστημα, είτε πρωτοπαθώς, είτε σαν μετεγχειρητική επιπλοκή. Στη ΥΤ απεικονίζεται σαν περιγεγραμμένη περιοχή χαμηλής πυκνότητας, με σχετικά παχύ τοίχωμα που προσλαμβάνει το σκιαγραφικό, ενώ σημαντικό διαγνωστικό σημείο είναι η παρουσία αέρα που μπορεί να παρατηρηθεί μόνο στο 30-50%. Τα αποστήματα μπορούν να αναπτύσσονται στο εντερικό τοίχωμα, ή να επεκτείνονται στο μεσεντέριο και να διηθούν γειτονικές δομές όπως είναι η ουροδόχος κύστη, οι ψοΐτες και το πλάγιο τοίχωμα της πυέλου.

Η παροχέτευση των αποστημάτων με την καθοδήγηση ΥΤ έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματική μέθοδος, ιδιαίτερα όταν οι βλάβες είναι μονόχωρες και δεν συνυπάρχουν εντερικά συρίγγια, με αποτέλεσμα στις περισσότερες περιπτώσεις να αποφευχθεί μια χειρουργική επέμβαση.

Εντεροκυστικά, εντεροδερματικά, περιορθικά και ορθοκολπικά συρίγγια μπορούν επίσης να αναδειχθούν με την ΥΤ, είτε απ' ευθείας με την απεικόνιση του συριγγώδους πόρου, είτε έμμεσα με την παρουσία αέρα ή σκιαγραφικού στην ουροδόχο κύστη, στον κόλπο κ.λ.π.

Είναι γνωστή η αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης κακοήθων νεοπλασμάτων σε έδαφος νόσου του Crohn. Η παρουσία λεμφαδένων μεγαλύτερων του 1εκμ., καθώς και η έκκεντρη τοιχωματική πάχυνση σε εντερικά τμήματα μη προσβεβλημένα από τη νόσο, αποτελούν ενδείξεις λεμφώματος ή αδενοκαρκινώματος.

Διαφοροδιαγνωστικά, στην ακτινική εντερίτιδα η διπλή άλως δεν έχει συμμετρική απεικόνιση, στην αντίδραση από αλλομόσχευμα μυελού των οστών προσβάλλονται πλέον εκτεταμένα εντερικά τμήματα, στην κοιλιοκάκη παρατηρούνται μεγάλοι νεκρωτικοί λεμφαδένες, στη νόσο του Whipple συνήθως προσβάλλεται η νήστιδα ενώ υπάρχουν μεγάλοι λεμφαδένες με πυκνότητα λίπους, ασκίτης και σπληνομεγαλία, στην ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα προσβάλλεται συνήθως το άντρο και η εγγύς μοίρα του λεπτού εντέρου, ενώ τέλος στην εντερική ισχαιμία χρήσιμο διαφοροδιαγνωστικό σημείο είναι η απουσία πρόσληψης του σκιαγραφικού από το εντερικό τοίχωμα και η παρουσία φυσαλίδων αέρα σε αυτό.

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Όταν η νόσος περιορίζεται στον βλεννογόνο και δεν υπάρχει σημαντική στένωση του αυλού, η ΥΤ είναι συνήθως φυσιολογική. Η πάχυνση του τοιχώματος συνήθως είναι μικρότερη από τη νόσο του Crohn, ενώ το τοίχωμα είναι έντονα ανομοιογενές με περιοχές πυκνότητας λίπους. Η εναπόθεση λίπους στον υποβλεννογόνιο είναι συχνό εύρημα (60%), σε αντίθεση με τη νόσο του Crohn (μόνο 8%). Όπως όμως και σε αυτήν, ο βαθμός της πρόσληψης του σκιαγραφικού σχετίζεται πολύ καλά με τη δραστηριότητα της νόσου (αυξημένη πρόσληψη παρατηρείται στην ενεργό νόσο, λόγω της υπεραιμίας).

Στην επιπλοκή του τοξικού μεγάκολου, το τοίχωμα λεπτύνεται ενώ μπορεί να παρατηρηθούν και φυσαλίδες αέρα σε αυτό. Στις περιπτώσεις αυτές η διάταση είναι πλέον εμφανής στο εγκάρσιο, το οποίο θεωρείται παθολογικό όταν η διάμετρος είναι μεγαλύτερη των 5εκμ. Η πιθανότητα διάτρησης είναι πολύ σοβαρή και πρέπει να αναζητείται με ιδιαίτερη προσοχή η παρουσία έστω και μικρής ποσότητας αέρα εξωαυλικά.

Οι αλλοιώσεις στο τοίχωμα του ορθού είναι χαρακτηριστικές και έχει περιγραφεί το σημείο του στόχου. Επιπρόσθετα αυξάνεται ο περιορθικός και προϊερός χώρος, λόγω ανάπτυξης λίπους και διαφοροποιείται η πυκνότητα αυτού, λόγω των αλλοιώσεων λιποδυστροφίας.

Με την ΥΤ παρακολουθούνται επίσης οι ασθενείς μετεγχειρητικά μετά τη δημιουργία νεορθού, ή ειλεοπρωκτικών αναστομώσεων, για την έγκαιρη ανάδειξη αλλοιώσεων όπως διαφυγή ή δημιουργία αποστήματος.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλασμάτων είναι ιδιαίτερα μεγάλος στην ελκώδη κολίτιδα, ωστόσο δύσκολα διακρίνονται στα αρχικά στάδια, λόγω της συνηθέστερης «επίπεδης» μορφολογίας τους.

Αν και η μειωμένη τοιχωματική πάχυνση, η ανομοιογένεια του τοιχώματος, οι αλλοιώσεις του ορθού και του περιορθικού χώρου στην ελκώδη κολίτιδα και η συχνότερη παρουσία αποστημάτων, συριγγίων, προσβολής του λεπτού εντέρου και μεσεντερίων αλλαγών στη νόσο του Crohn αποτελούν διαφοροδιαγνωστικά σημεία, μερικές φορές δεν είναι δυνατόν οι δύο αυτές οντότητες να διαχωριστούν με ασφάλεια στην ΥΤ, ιδιαίτερα στις ενδιάμεσες μορφές όπου υπάρχει σημαντική επιπροβολή των ευρημάτων.

Όσον αφορά στην ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα απεικονίζεται σαν μη ειδική διάταση του εντέρου, με πάχυνση του τοιχώματος και οίδημα της πτύχωσης, με αυξημένη πρόσληψη του σκιαγραφικού και πάχυνση των περιτονιών. Η ισχαιμική κολίτιδα χαρακτηρίζεται από ανώμαλη πάχυνση της πτύχωσης, αιμορραγία στο τοίχωμα ή στο μεσεντέριο, απουσία σκιαγραφικής πρόσληψης και παρουσία αέρα στο τοίχωμα. Είναι εξαιρετικά δύσκολο να διακρίνει κανείς μεταξύ ψευδομεμβρανώδους και ισχαιμικής κολίτιδας, εκτός αν η κατανομή του οιδήματος δεν είναι συμβατή με ισχαιμία.

Στην ακτινική εντερίτιδα προσβάλλονται συχνά το περιφερικό τμήμα του κόλου και το ορθό. Το προσβεβλημένο τμήμα απεικονίζεται με σημαντική τοιχωματική πάχυνση, ενώ συνυπάρχουν ινώδεις αλλοιώσεις του μεσεντερίου και του περιορθικού λίπους. Η ουδετεροπενική κολίτιδα χαρακτηρίζεται τέλος από νεκρωτική φλεγμονή του τυφλού και του δεξιού κόλου, με διάχυτη πάχυνση του τοιχώματος, παρουσία αέρα τοιχωματικά ή περικολική συλλογή.

ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ ΜΕ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Αποτελεί τον συνδυασμό εντερόκλυσης και λήψης τομών ΥΤ, μετά από καθετηριασμό της νήστιδας και έγχυση μεγάλης ποσότητας ειδικής σκιαγραφικής ουσίας. Αν και η χρήση της δεν μπορεί να επεκταθεί λόγω σχετικών τεχνικών δυσκολιών, συνδυάζει τα πλεονεκτήματα και των δύο μεθόδων, αποτελώντας λόγω της «ενεργητικής» διάτασης του εντέρου, μέθοδο υψηλής ευαισθησίας στην ανίχνευση πρώιμων αλλοιώσεων του λεπτού εντέρου.

Ιδιαίτερα στα ΙΦΝΕ, τόσο η πάχυνση του εντερικού τοιχώματος, όσο και η παρουσία συριγγίων, αποστημάτων και άλλων επιπλοκών αναδεικνύονται χαρακτηριστικά. Λόγω του ταυτόχρονου ελέγχου με μία και μόνο εξέταση των ενδοαυλικών και εξωαυλικών αλλοιώσεων, προτείνεται από πολλούς σαν η μέθοδος εκλογής στις περιπτώσεις αυτές.

ΕΙΚΟΝΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η εικονική κολονοσκόπηση εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τον Vining το 1994. Έκτοτε με την εξέλιξη των Υπολογιστικών Τομογράφων και του λογισμικού, η μέθοδος αναπτύχθηκε και σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως, ιδιαίτερα μετά ανεπιτυχή κολονοσκόπηση καθώς και συμπληρωματικά της ΥΤ για την ανάδειξη βλεννογονικών αλλοιώσεων.

Με τη χρήση ειδικών τεχνικών διάτασης του εντέρου, είναι σήμερα δυνατός και ο εικονικός ενδοσκοπικός έλεγχος του λεπτού εντέρου. Ιδιαίτερα στα ΙΦΝΕ μπορούν με ακρίβεια να αναδειχθούν οι παχυσμένες πτυχές, οι «ψευδοπολύποδες» και η εικόνα «μωσαϊκού», οι εξελκώσεις και ταυτόχρονα να απεικονιστούν αλλοιώσεις εκατέρωθεν μεγάλων στενώσεων, όπου η πρόσβαση του ενδοσκοπίου είναι αδύνατη. Έτσι προσφέρεται μια πληρέστερη πληροφόρηση όσον αφορά στην έκταση της νόσου, διευκρινίζονται αλλοιώσεις που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά στις εγκάρσιες τομές, ενώ η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην καθοδήγηση ενδοσκοπικών ή χειρουργικών χειρισμών.

ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΥΤ

Η ανάπτυξη των πολυτομικών Υπολογιστικών Τομογράφων, έχει φέρει μία επανάσταση καθώς άνοιξαν νέοι ορίζοντες εφαρμογών ιδιαίτερα στις τρισδιάστατες απεικονίσεις. Σήμερα είναι δυνατή η αναπαράσταση σε τρισδιάστατα μοντέλα των ανατομικών δομών, μετά από ανασύνθεση

τομών ΥΤ, με τη χρήση πρωτοκόλλων προσανατολισμένων στο επίπεδο ενδιαφέροντος.

Ιδιαίτερα στα ΙΦΝΕ, η τρισδιάστατη πολυτομική ΥΤ, μπορεί να αναδείξει αιμοδυναμικές αλλαγές σε ασθενείς με ενεργό νόσο και υπεραιμία των εντερικών τμημάτων, καθώς είναι δυνατόν να μετρηθεί με ακρίβεια η πρόσληψη του σκιαγραφικού από το τοίχωμα στη διάρκεια του χρόνου. Αυτές οι αλλαγές θεωρούνται σήμερα πρώιμες ενδείξεις αυξημένης αιματικής ροής, πριν διαταθούν τα μεσεντέρια αγγεία που τροφοδοτούν περιοχές οι οποίες φλεγμαίνουν έντονα.

Βιβλιογραφία

1. CT of nonneoplastic diseases of the small bowel: spectrum of disease.
   Horton M. Karen, Corl M. Frank, Elliot K. Fishman.
   JCAT 1999, 23(3): 417-428.
2. Radiographic imaging of inflammatory bowel disease.
   Laura R. Carucci, Marc S. Levine.
   Gastroenterol Clin N Am 2002, 31(1): 93-117.
3. Uncommon inflammatory diseases of the small bowel: CT findings.
   Horton M. Karen, Elliot K. Fishman.
   AJR 1998, 170(2): 385-388.
4. CT of inflammatory bowel disease.
   Richard M. Core.
   Radiologic Clinics of North America 1989, 27(4): 717-729.
5. Bowel wall thickening in patients with Crohn's disease: CT patterns and correlation with inflammatory activity.
   Choi D, Jin Lee S, Ah Cho Y, et al.
   Clin Radiol 2003, 58(1): 68-74.
6. Algorithmic approach to CT diagnosis of abnormal bowel wall.
   J Wittenberg, M Harisinghani, K Jhaveri, et al.
   Radiographics 2002, 22:1093-1109.
7. Enteroclysis and computed tomography enteroclysis.
   AE Gasparaitis, P MacEneaney.
   Gastoenterol Clin N Am 2002, 31(3): 717-730.
8. Virtual endoscopy of the gastrointestinal system outside the colon.
   BJ Wood, ME O' Malley, PF Hahn, et al.
   AJR 1998, 171:1367-1371.
9. Spiral CT pneumocolon: applications, status and limitations.
   CJ Harvey, I Renfrew, S Taylor, et al.
   Eur Radiol 2001, 11:1612-1625.
10. Volume-rendered 3D CT of the mesenteric vasculature: normal anatomy, anatomic variants, and pathologic conditions.
    KM Horton, EK Fishman.
    Radiographics 2002, 22:161-172.

Εντερόκλυση

Ηλίας Κουλεντιανός

Η απεικόνιση του λεπτού εντέρου (Λ.Ε.) αποτελούσε και εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα στην κλινική πράξη παρά τις σημαντικές προόδους που έχουν συντελεστεί τα τελευταία χρόνια στον τομέα αυτό.

Οι λόγοι είναι προφανείς: το μεγάλο μήκος του Λ.Ε., η πολυέλικτη διαμόρφωσή του και ο μικρός χώρος τον οποίο καταλαμβάνει, αποτελούν τις σημαντικότερες αιτίες που δυσχεραίνουν την μελέτη του.

Συμβατικές απεικονιστικές τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς, είναι η από του στόματος χορήγηση σκιαγραφικού (θειικό βάριο, ιωδιούχα σκιαγραφικά), η παλίνδρομη πλήρωση (κυρίως του τελικού ειλεού) κατά την διάρκεια Β.Υ. και η εντερόκλυση.

Στις νεώτερες τεχνικές σημαντικό ρόλο έχει η υπερηχοτομογραφία του Λ.Ε. (εφαρμόζεται με ιδιαίτερη επιτυχία στα παιδιά), η CT εντερόκλυση και τελευταία η MRI εντερόκλυση η οποία φαίνεται ότι στο μέλλον θα βοηθήσει σημαντικά.

Η συμβατική εντερόκλυση αποτελεί από πολύ παλιά την μέθοδο εκλογής στην μελέτη του Λ.Ε. με αποτελέσματα τα οποία θεωρούνται ακόμη και σήμερα αξιόπιστα. Τεχνικά η μέθοδος συνίσταται στην απ' ευθείας χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας στο Λ.Ε. δια μέσου εντερικού καθετήρα, ο οποίας αφού διέλθει και την τέταρτη μοίρα του 12-δακτύλου, φθάνει στην πρώτη έλικα της νήστιδας. Η μέθοδος από την αρχή της εφαρμογής της μέχρι και σήμερα παραμένει σχεδόν η ίδια αλλά με ορισμένες τροποποιήσεις που εφαρμόστηκαν βελτιώθηκε σημαντικά η διαγνωστική της ακρίβεια.

Για την επιτυχία της εξέτασης απαιτείται καλή προετοιμασία του Λ.Ε. ώστε να μην υπάρχει εντερικό περιεχόμενο. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι τα εξής:

- απευθείας έγχυση της σκιαγραφικής ουσίας στο Λ.Ε. μέσω καθετήρα (η πορεία του οποίου ελέγχεται ακτινοσκοπικά) και έτσι αποφυγή του μηχανισμού του πυλωρικού σφιγκτήρα
- η σκιαγραφική ουσία εισέρχεται στο Λ.Ε. με συνεχή ροή η οποία μπορεί να ρυθμίζεται ανά πάσα στιγμή από τον εξεταστή
- υπάρχει συνεχής παρακολούθηση της πορείας της ουσίας ακτινοσκοπικά και επομένως καλύτερη μελέτη των ακτινο-μορφολογικών χαρακτήρων του εξεταζόμενου οργάνου κυρίως στο επίπεδο της εντερικής έλικας
- υπάρχει δυνατότητα απεικόνισης του Λ.Ε. σε φάση πλήρωσης και διάτασης
- ο χρόνος της εξέτασης είναι πολύ μικρότερος σε σχέση με άλλες συμβατικές μεθόδους

Σαν κύρια σκιαγραφική ουσία χρησιμοποιείται λεπτόρρευστο διάλυμα θεϊκού βαρίου το οποίο συνδυάζει μικρό ιξώδες και σχετικά υψηλή πυκνότητα ενώ πολλές φορές χρησιμοποιούμε την μέθοδο της διπλής σκιαγραφικής αντίθεσης (double contrast), χορηγώντας στον εξεταζόμενο πυκνό διάλυμα θειικού βαρίου με μεθυλσελουλόζη ή διάλυμα βαρίου με αέρα. Με τις προαναφερθείσες τεχνικές μπορούμε να μελετήσουμε καλύτερα τόσο το φυσιολογικό βλεννογόνο όσο και βλεννογονικές βλάβες που βρίσκονται σε πολύ πρώιμα στάδια (κυρίως πρώιμα ευρήματα φλεγμονωδών νόσων).

Μελετώντας τα αποτελέσματα των διαφόρων μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι και σήμερα για τον έλεγχο του λεπτού εντέρου σε διάφορα κέντρα του εσωτερικού και του εξωτερικού καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι η συμβατική εντερόκλυση υπερέχει αισθητά των άλλων μεθόδων για αυτό άλλωστε και αποτελεί διεθνώς την μέθοδο εκλογής. Ειδικότερα στη μελέτη των φλεγμονωδών νόσων και κυρίως στην νόσο του Crohn η συνεισφορά της είναι καθοριστική, τόσο στην πρώιμη διάγνωση όσο και στη παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου μετά τη θεραπεία είτε πρόκειται για συντηρητική είτε χειρουργική. Έτσι με την εντερόκλυση μπορούμε να εκτιμήσουμε την σοβαρότητα της νόσου, την ποικίλη ακτινοσημειολογία της (όπως την ακτινομορφολογία του βλεννογόνου, διάκριση παθολογικών περιοχών από υγιή τμήματα, στενωτικές περιοχές, ανάδειξη ψευδοεκκολπωμάτων, ανάδειξη συριγγίων κλπ). Βεβαίως η απεικόνιση εξω-εντερικής επέκτασης είναι δυσχερής, οπότε στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν και οι νεώτερες τεχνικές, οι οποίες παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην απεικόνισή τους.

Συμπερασματικά η εντερόκλυση θεωρείται διεθνώς ως η μέθοδος εκλογής για τη μελέτη του Λ.Ε. και όταν εφαρμόζεται από Ακτινοδιαγνωστές που την γνωρίζουν καλά, αποτελεί ένα εργαλείο υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας.

Διευθυντής Ακτινολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Αγία Όλγα

Διάγνωση και προγνωστική αξία της απεικόνησης στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) - Παθολογοανατομική εικόνα

Καλλιόπη Πετράκη

Αξιολόγηση των ιστολογικών αλλοιώσεων στις ενδοσκοπικές βιοψίες [22]

Η σωστή αξιολόγηση των ιστολογικών αλλοιώσεων στην αρχική βιοψία ασθενών με υποψία ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι πολύ σημαντική. Απαραίτητες προϋποθέσεις για αξιόπιστη ερμηνεία και σωστή διαγνωστική προσέγγιση είναι η αναγνώριση του φυσιολογικού βλεννογόνου, η ανακάλυψη σημαντικών αλλοιώσεων που χρήζουν περαιτέρω έρευνας, η έγκαιρη διάγνωση της χρόνιας ΙΦΝΕ, η διάκριση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn, η αναγνώριση της λοιμώδους κολίτιδας και τέλος η αναγνώριση σπανιότερων μορφών κολίτιδας.

Τα βασικά ιστολογικά χαρακτηριστικά που αξιολογούνται στις βιοψίες του παχέος εντέρου είναι η αρχιτεκτονική του βλεννογόνου, ο κυτταρικός πληθυσμός του χορίου, η διήθηση από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα και οι επιθηλιακές αλλοιώσεις.

Οι διαταραχές της βλεννογονικής αρχιτεκτονικής χαρακτηρίζονται από αλλοιώσεις της επιφανείας, από μείωση της πυκνότητας των κρυπτών και από διαταραχή της αρχιτεκτονικής τους (καταστροφή, διακλάδωση και βράχυνση). Η φυσιολογική επιφάνεια του βλεννογόνου του παχέος εντέρου και του ορθού είναι σχεδόν επίπεδη και παρουσιάζει ανωμαλία πάνω από λεμφοζίδια. Στη χρόνια ΙΦΝΕ παρατηρείται διαφόρου βαθμού ανωμαλία και ενίοτε η βλεννογονική επιφάνεια προσλαμβάνει ψευδολαχνωτή διαμόρφωση. Ο μέσος φυσιολογικός αριθμός κρυπτών που αντιστοιχεί σε 1 mm μήκους βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας είναι επτά έως οκτώ με τις κρύπτες να είναι η μία κοντά στην άλλη. Στη χρόνια ΙΦΝΕ παρατηρείται συχνά μείωση της πυκνότητας των κρυπτών σε τέσσερις έως πέντε ανά 1 mm. Ο αριθμός των κρυπτών θα πρέπει να αξιολογείται σε καλά προσανατολισμένο βλεννογόνο με υποκείμενη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα και σε περιοχή χωρίς λεμφοζίδια. Αυξημένο διάστημα μεταξύ των κρυπτών μπορεί να παρατηρηθεί στο φυσιολογικό βλεννογόνο του τυφλού και του περιφερικού ορθού και δεν πρέπει να συγχέεται με χρόνια ανενεργό ΙΦΝΕ. Οι φυσιολογικές κρύπτες είναι ευθείες, παράλληλες μεταξύ τους και δεν απέχουν από τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Όταν υπάρχει διαταραχή της αρχιτεκτονικής οι κρύπτες δεν είναι παράλληλες μεταξύ τους, έχουν διαφορετική διάμετρο και παρουσιάζουν κυστική διάταση. Η διακλάδωση των κρυπτών αντιπροσωπεύει αναγεννητική βλάβη και παρατηρείται στη χρόνια ΙΦΝΕ. Μικρό ποσοστό διακλαδιζόμενων κρυπτών (<10% όλων των κρυπτών) μπορεί να παρατηρηθεί και στο φυσιολογικό βλεννογόνο. Η παρουσία δύο ή περισσότερων διακλαδιζόμενων κρυπτών σε καλά προσανατολισμένη βιοψία που περιλαμβάνει τουλάχιστον 2 mm βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας θεωρείται παθολογικό εύρημα. Η βράχυνση των κρυπτών (ατροφία) ορίζεται ως η παρουσία χάσματος μεταξύ της βάσης των κρυπτών και της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας. Ήπια ομοιόμορφη βράχυνση των κρυπτών μπορεί να οφείλεται σε εγκάρσια τομή και δεν αξιολογείται. Το φυσιολογικό περιφερικό ορθό μπορεί να παρουσιάζει βράχυνση των κρυπτών, αύξηση του μεταξύ τους διαστήματος και διακλάδωση. Στην περιοχή της ορθοπρωκτικής συμβολής μπορεί να παρατηρηθούν αλλοιώσεις μιμούμενες βλεννογονική πρόπτωση. Από την περιοχή αυτή δεν θα πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες για διαγνωστικούς λόγους.

Η εκτίμηση της κυτταροβρίθειας του χορίου βασίζεται στην αύξηση και στην αλλαγή της κατανομής των κυτταρικών τύπων που συνήθως βρίσκονται στο χόριο και στην παρουσία κοκκιωμάτων και γιγαντοκυττάρων. Στο φυσιολογικό παχύ έντερο τα περισσότερα κύτταρα βρίσκονται κατανεμημένα στο άνω τριτημόριο του χορίου. Λεμφοκύτταρα είναι κατανεμημένα διάχυτα σε όλο το χό-

Παθολογοανατόμος, Διευθύντρια Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου Νοσοκομείου Metropolitan

ριο ή μέσα σε οργανωμένα λεμφοζίδια που ισοδυναμούν με τις παϋέρειες πλάκες του λεπτού εντέρου. Μπορούν επίσης να σχηματίζουν αθροίσεις. Τα λεμφοζίδια στο φυσιολογικό βλεννογόνο συχνά καταλαμβάνουν όλο του το πάχος, ενσωματώνουν κρύπτες στην περιφέρειά τους και μπορεί να διαπερνούν τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, να επεκτείνονται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα και να σχηματίζουν λεμφοαδενικά συμπλέγματα. Ο αριθμός των πωσινοφίλων λευκοκυττάρων ποικίλλει αλλά είναι σχετικά μικρός σε σύγκριση με τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα. Τα ιστιοκύτταρα δεν αναγνωρίζονται εύκολα εκτός αν περιέχουν χρωστική ή βλέννη. Βλεννοφάγα μπορούν να παρατηρηθούν στο φυσιολογικό βλεννογόνο. Αύξηση του αριθμού των πλασματοκυττάρων, των λεμφοκυττάρων, των ιστιοκυττάρων και των πωσινοφίλων αποτελεί χαρακτηριστικό όλων των τύπων φλεγμονής του παχέος εντέρου και μπορεί να αποτελεί τη μοναδική αλλοίωση. Οι μεταβολές ως **προς την κατανομή μπορεί να εκτιμηθούν ευκολότερα από ότι οι μεταβολές ως** προς τον αριθμό των κυττάρων. Αναγνωρίζονται δύο τύποι αύξησης της κυτταροβρίθειας του χορίου, η διάχυτη και η ασυνεχής. Η διάχυτη αύξηση μπορεί να παρουσιάζεται ως επιφανειακή αύξηση στο άνω και μέσο τριτημόριο του χορίου και ως διάχυτη αύξηση με πυκνότερη κατανομή στο κάτω τριτημόριο. Η ασυνεχής αύξηση της κυτταροβρίθειας ποικίλλει κατά μήκος του βλεννογόνου της βιοψίας και δεν περιορίζεται στις επιπολής μοίρες. Δεν θα πρέπει να συγχέεται με την παρουσία οργανωμένων λεμφικών αθροίσεων και λεμφοζιδίων. Τα τελευταία είναι περιγεγραμμένα και περικλείουν βλαστικά κέντρα. Περισσότερες των δύο λεμφοειδών αθροίσεων στη βασική μοίρα του χορίου σε βιοψία μήκους 2 mm θεωρούνται παθολογικές. Σε αντίθεση με τα λεμφοζίδια αυτές στερούνται βλαστικών κέντρων, αν και πρέπει να γίνει εξέταση σε πολλαπλά επίπεδα για να αποκλεισθεί η ύπαρξη βλαστικών κέντρων. Αυξημένος αριθμός λεμφοζιδίων αποτελεί ειδικό χαρακτηριστικό εύρημα στην περιφερική ελκώδη κολίτιδα και χαρακτηρίζει τη λεμφοζιδιακή ορθίτιδα.

Ως επιθηλιοειδές κοκκίωμα ορίζεται η άθροιση τουλάχιστον πέντε επιθηλιοειδών κυττάρων **(ενεργοποιημένων ιστιοκυττάρων με ομοιογενές πωσινόφιλο κυτταρόπλασμα) με** ή χωρίς πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα. Ο τύπος αυτός του κοκκιώματος αποτελεί ειδικό εύρημα της νόσου του Crohn, αν και δεν είναι ευαίσθητο χαρακτηριστικό αφού παρατηρείται σε ποσοστό <18% του βιοπτικού υλικού ασθενών με γνωστή νόσο του Crohn. Η υποβλεννογόνια εντόπιση έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ειδικότητα. Περικρυπτικές ιστιοκυτταρικές αθροίσεις και μικρές ασαφείς ομάδες ιστιοκυττάρων (μικροκοκκιώματα) παρακινούν για ενδελεχή έλεγχο πιθανής παρουσίας επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων ή άλλων χαρακτηριστικών νόσου του Crohn, αλλά από μόνες τους δεν έχουν αποδεδειγμένη ειδικότητα και μπορεί να παρατηρηθούν και στην ελκώδη κολίτιδα. Ιστιοκυτταρική αντίδραση στην περιοχή κατεστραμμένης κρύπτης μπορεί να μιμηθεί σχηματισμό κοκκιώματος και έχει αβέβαιη διαγνωστική αξία.

Από τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της οξείας φλεγμονής μπορεί να αναπαραχθεί η διήθηση από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα στο χόριο, στο επιθήλιο των κρυπτών και στο επιθήλιο της επιφανείας. Στην οξεία λοιμώδη κολίτιδα, στην ελκώδη κολίτιδα, στη νόσο του Crohn υπάρχει ευρύ φάσμα αλληλοεπικάλυψης ως προς τον αριθμό και την κατανομή των ουδετεροφίλων πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων, που εξαρτάται από το χρόνο λήψης της βιοψίας σε σχέση με την έναρξη της νόσου και τη δραστηριότητά της.

Σε ότι αφορά τις επιθηλιακές αλλοιώσεις η βλεννοπενία, οι αλλοιώσεις του επιθηλίου της επιφανείας και οι μεταπλαστικές αλλοιώσεις συσχετίζονται με τη διάγνωση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Η παρουσία ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων στην επιφάνεια, η απόπτωση και το υποεπιθηλιακό κολλαγόνο σχετίζονται με ειδικούς ασυνήθεις τύπους κολίτιδας. Η βλεννοπενία υπό τη μορφή μείωσης του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων και της βλεννοπαραγωγής είναι μη ειδική, βαρεία όμως βλεννοπενία είναι συχνότερη στην ελκώδη κολίτιδα από ότι στη νόσο του Crohn. Κυβοειδής μεταβολή ή επιπέδωση των επιθηλίων της επιφανείας αντανακλά σε ήπια βλεννογονική βλάβη και κυτταρική αποκατάσταση. Περισσότερο αξιοσημείωτες εκφυλιστικές αλλοιώσεις φαίνονται με την κενοτοπίωση των κυττάρων και την εστιακή κυτταρική απώλεια. Διάβρωση είναι η απώλεια του επιθηλίου της επιφανείας με υποκείμενη φλεγμονή ενώ η εξέλκωση χαρακτηρίζεται από βαθύτερη βλάβη και ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού. Η μετάπλαση κυττάρων Paneth και η ψευδοπυλωρική μετάπλαση αποτελούν ένδειξη χρόνιας επιθηλιακής βλάβης χωρίς να έχουν σαφή

διαγνωστική αξία. Επιθηλιακές αλλοιώσεις ομοιάζουσες με τις παρατηρούμενες σε μεταπλαστικούς πολύποδες μπορεί να παρατηρηθούν στη χρόνια ελκώδη κολίτιδα. Ο αριθμός των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυτττάρων στο φυσιολογικό βλεννογόνο, στη χρόνια ΙΦΝΕ και στην οξεία κολίτιδα είναι μικρότερος από 5 ανά 100 επιθηλιακά κύτταρα. Αυξημένος αριθμός ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων παρατηρείται στη λεμφοκυτταρική κολίτιδα και σε βιοψίες παχέος εντέρου ασθενών με κοιλιοκάκη.

Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της ΙΦΝΕ [4,7,14,19,28,29,40,41,42,44,45,47,50]

Η ιστολογική διάγνωση της ΙΦΝΕ βασίζεται στο συνδυασμό των αρχιτεκτονικών και των φλεγμονωδών αλλοιώσεων του βλεννογόνου. Στις αλλοιώσεις της βλεννογονικής αρχιτεκτονικής περιλαμβάνονται η διακλάδωση και η βράχυνση των κρυπτών, η μείωση της πυκνότητάς τους και η ανωμαλία της βλεννογονικής επιφανείας. Στις διαγνωστικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις περιλαμβάνονται η αύξηση σε όλο το πάχος του βλεννογόνου των μονοπύρηνων κυττάρων του χορίου και τα επιθηλιοειδή κοκκιώματα. Όταν οι βλεννογονικές αλλοιώσεις υποδηλώνουν χρόνια ΙΦΝΕ στοιχεία υπέρ ελκώδους κολίτιδας είναι η έντονη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, η έντονη, εκτεταμένη μείωση της πυκνότητας των κρυπτών, η θηλώδης διαμόρφωση της βλεννογονικής επιφανείας, η πυκνή διάχυτη φλεγμονώδης διήθηση όλου του πάχους του χορίου και η έντονη βλεννοπενία. Στοιχεία συμβατά με νόσο του Crohn είναι τα επιθηλιοειδή κοκκιώματα, η ασυνεχής καταστροφή των κρυπτών, η ασυνεχής κατανομή της φλεγμονής και η εστιακή κρυπτίτιδα. Η διαφορική διάγνωση εξαρτάται κυρίως από την εντονότερη διαταραχή της αρχιτεκτονικής και από την πυκνότερη και σε όλο το πάχος του βλεννογόνου κατανεμημένη φλεγμονώδη διήθηση του χορίου στην ενεργό ελκώδη κολίτιδα. Στη νόσο του Crohn χαρακτηριστικά στοιχεία αποτελούν η ηπιότερη διαταραχή της αρχιτεκτονικής και τα επιθηλιοειδή κοκκιώματα. Η ασυνεχής φλεγμονή και η εστιακή κρυπτίτιδα αν και θεωρούνται σημαντικά στοιχεία μπορεί να παρατηρηθούν και σε ενεργό ελκώδη κολίτιδα σε φάση υποστροφής. Η πολυμορφοπυρηνική διήθηση χαρακτηρίζει και τις δύο νόσους όμως η εστιακή διήθηση είναι χαρακτηριστικό της νόσου του Crohn. Στη νόσο του Crohn και ενίοτε στην ανενεργό ελκώδη κολίτιδα μπορεί να υπάρχουν ελάχιστες αλλοιώσεις. Πάχυνση της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας παρατηρείται στην ελκώδη κολίτιδα. Ο όρος απροσδιόριστη κολίτιδα χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις στις οποίες δεν είναι δυνατή η διάκριση μεταξύ των δύο νόσων. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται και σε εγχειρητικά παρασκευάσματα στα οποία δεν μπορεί να γίνει οριστική διάγνωση συνήθως λόγω της κεραυνοβόλου οξείας νόσου με βαρεία φλεγμονή και της παρουσίας εκτεταμένων βαθέων εξελκώσεων.

Υπάρχουν εκτεταμένες μελέτες που αναφέρονται στη διαγνωστική αξία (ειδικότητα, ευαισθησία, intra- and interobserver variability predictive value) αυτών των χαρακτηριστικών και στις διαφορές μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn. Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών είναι συχνότερη στην ελκώδη κολίτιδα (55-100%) από ότι στη νόσο του Crohn (27-71%). Ανώμαλη λαχνωτή διαμόρφωση της βλεννογονικής επιφανείας παρατηρείται περίπου στο 39% των ασθενών με ΙΦΝΕ , συχνότερα στην ελκώδη κολίτιδα (17-30%) από ότι στη νόσο του Crohn (12%). Η αυξημένη κυτταροβρίθεια στη βασική μοίρα του χορίου και η βασική πλασματοκυττάρωση είναι το ίδιο συχνές στις δύο νόσους (76-92% και 72-81% αντίστοιχα). Τα κρυπτικά αποστημάτια είναι συχνότερα στην ελκώδη κολίτιδα (41%) από ότι στη νόσο του Crohn (19%). Τα επιθηλιοειδή κοκκιώματα είναι χαρακτηριστικά για τη νόσο του Crohn και παρατηρούνται στο 21-37% των ενδοσκοπικών βιοψιών. Η εξέλιξη των κοκκιωμάτων κατά τη διάρκεια του χρόνου δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Είναι όμως γνωστό ότι αυτά δεν αποτελούν σταθερό στοιχείο στη νόσο του Crohn και ότι είναι συχνότερα στην παιδική ηλικία και στα αρχόμενα στάδια της νόσου.

Συχνά υπάρχει διαγνωστική αβεβαιότητα είτε ως προς την παρουσία της χρόνιας ΙΦΝΕ είτε στη διάκριση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn. Ο όρος ενδεικτικός συνιστάται να χρησιμοποιείται συνήθως σε περιπτώσεις που ελλείπουν οι κλινικές πληροφορίες, όταν ο παθολογοανατόμος χωρίς να είναι απόλυτα βέβαιος είναι υπέρ μιας διάγνωσης και επιθυμεί να δώσει εναλλακτική διαφορική διάγνωση. Ο όρος έντονα ενδεικτικός θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν είναι παρόντα τα τυπικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά ώστε να επιτρέπεται μια οριστική ιστολογική διάγνωση αλλά δεν είναι δυνατή η συσχέτιση με την κλινική εικόνα.

Οι διαγνωστικές αρχιτεκτονικές και φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στην ΙΦΝΕ αποτελούν δυναμικό φαινόμενο στον εντερικό βλεννογόνο. Τα περισσότερα χαρακτηριστικά διαφέρουν ανάλογα με το χρόνο λήψης της βιοψίας. Ο χρόνος λήψης της βιοψίας σε σχέση με την έναρξη της κλινικής συμπτωματολογίας θα πρέπει να είναι γνωστός. Διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών δεν παρατηρείται συνήθως στα αρχικά στάδια της νόσου και μπορεί να δημιουργήσει διαγνωστικά προβλήματα κατά την οξεία έναρξη της νόσου και κατά την παρακολούθηση.

Μόνο η ιστολογική εικόνα του βιοπτικού υλικού δεν επαρκεί να προσδιορίσει με βεβαιότητα την τελική οριστική διάγνωση μέχρι και στο 30% των περιπτώσεων με ελκώδη κολίτιδα και μέχρι και στο 60% των περιπτώσεων με νόσο του Crohn. Η τελική διάγνωση συνήθως θα εξαρτηθεί από τη συσχέτιση της κλινικής εικόνας, των ακτινολογικών και ενδοσκοπικών ευρημάτων και από την εξέταση διαδοχικών βιοψιών και βιοψιών από πολλαπλές θέσεις. Βιοψία από τον τελικό ειλεό μπορεί να είναι χρήσιμη όταν υπάρχει υποψία για νόσο του Crohn. Σημαντική θεωρείται η συσχέτιση με την κλινική διάρκεια και τη δραστηριότητα της νόσου.

Φαίνεται ότι η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να προκαλέσει υποστροφή των βλεννογονικών αλλοιώσεων τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στη νόσο του Crohn σε διαφορετικό βαθμό που εξαρτάται από το είδος της θεραπείας, τη χρονική διάρκεια χορήγησής της, κατά πόσο αυτή είναι τοπική ή συστηματική, τις φαρμακολογικές ιδιότητες του φαρμάκου, τη βαρύτητα των αλλοιώσεων, την ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης και πιθανότατα από διάφορους άλλους μέχρι σήμερα άγνωστους παράγοντες. Η θεραπεία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εστιακή ή ασυνεχή κατανομή της βλεννογονικής φλεγμονής στην ελκώδη κολίτιδα καθιστώντας τη διαφορική διάγνωση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn περισσότερο δύσκολη[5].

Εκτίμηση της μικροσκοπικής δραστηριότητας στην ΙΦΝΕ[35].

Η δραστηριότητα της νόσου στην ΙΦΝΕ συνήθως καθορίζεται με τη βοήθεια κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων. Η ιστολογία γενικά δεν θεωρείται πολύ χρήσιμη, όμως επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό της φλεγμονής και της ιστικής βλάβης και τουλάχιστον την ενεργό νόσο στον ιστό. Η ενεργός φλεγμονή χαρακτηρίζεται από αναμφίβολη βλάβη του επιθηλίου που τυπικά συνοδεύεται από την παρουσία ουδετερόφιλων πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων. Η παρουσία των τελευταίων μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων αποτελεί το μείζον χαρακτηριστικό της ενεργού δραστηριότητας της νόσου. Τα ουδετερόφιλα προκαλούν ιστική βλάβη μέσω των μεταβολιτών τους και των ενζύμων τους, ενώ ο ρόλος των ανοσοσυμπλεγμάτων στην πρόκληση της ιστικής βλάβης στην ΙΦΝΕ φαίνεται περιορισμένος. Η διήθηση του επιθηλίου των κρυπτών από ουδετερόφλα πολυμορφοπύρηνα (κρυπτίτιδα), του αυλού των κρυπτών (κρυπτικά αποστημάτια) και του επιθηλίου της επιφανείας αποτελεί συχνό εύρημα στην ΙΦΝΕ. Η κρυπτίτιδα παρατηρήθηκε στο 64-86% των περιπτώσεων με ελκώδη κολίτιδα, στο 48-75% των περιπτώσεων με νόσο του Crohn και μόνο στο 39% των περιπτώσεων με λοιμώδη κολίτιδα. Τα κρυπτικά αποστημάτια, η καταστροφή του τοιχώματος των κρυπτών, οι διαβρώσεις και οι εξελκώσεις είναι άλλα ενδεικτικά στοιχεία ιστικής βλάβης, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες της ενεργού δραστηριότητας της νόσου.

Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα δεν είναι τα μοναδικά κύτταρα που προκαλούν ιστική βλάβη. Στην ενεργό ελκώδη κολίτιδα αυξημένος είναι ο αριθμός των πωσινοφίλων λευκοκυττάρων της κυκλοφορίας και στον ιστό, τα οποία παράγουν τοξικές ουσίες όπως ρίζες ελευθέρου οξυγόνου. Στη νόσο του Crohn η μέσω των Τ λεμφοκυττάρων αντίδραση υπερευαισθησίας και τα πλασματοκύτταρα παίζουν επίσης σπουδαίο ρόλο στη νόσο. Η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων μπορεί να αναδειχθεί με ανοσοϊστοχημική μελέτη της έκφρασης διαφόρων δεικτών, όπως του αντιγόνου που σχετίζεται με τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων στα ανοσοϊκανά κύτταρα, των μορίων προσκόλλησης (ICAM-1) στα ενδοθηλιακά ή άλλα κύτταρα ή της έκφρασης μορίων της τάξεως ΙΙ του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Στη ρουτίνα η ανοσοϊστοχημεία δεν χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση βιοψιών ασθενών με ΙΦΝΕ.

Η σημασία του προσδιορισμού της ιστολογικής ενεργού δραστηριότητας, ιδίως στη νόσο του Crohn, δεν είναι επιβεβαιωμένη και δεν έχει αποδειχθεί η κλινική σημασία της ιστολογικής υποστροφής. Προς το παρόν στη νόσο του Crohn η ιστολογική υποστροφή δεν πρέπει να χρησιμο-

ποιείται ως πρωτεύον κριτήριο στις θεραπευτικές δοκιμασίες μέχρι αυτή να συσχετιστεί με την κλινική ύφεση και τη φυσική ιστορία της νόσου.

Διαβάθμιση της ενεργού δραστηριότητας στην ΙΦΝΕ [21]

Έχουν προταθεί πολλά ιστολογικά scores για τη διαβάθμιση της ιστολογικής δραστηριότητας στην ΙΦΝΕ, τα περισσότερα από τα οποία για την ελκώδη κολίτιδα. Στη νόσο του Crohn η εφαρμογή ιστολογικών scores είναι δυσκολότερη λόγω της τμηματικής κατανομής των αλλοιώσεων και λόγω της προτιμήσεως του τελικού ειλεού.

Στους κατωτέρω πίνακες εκθέτονται μερικά συστήματα ιστολογικής διαβάθμισης της ενεργού δραστηριότητας στην ΙΦΝΕ.

Ιστολογικό score σύμφωνα με τους Keren και συν.

	Οξεία φλεγμονή	*Κρυπτικές αλλοιώσεις*	*Χρόνια φλεγμονή*
Φυσιολογικός βλεννογόνος	0	0	0
Ενεργός ΙΦΝΕ	+	+	+
Ανενεργός ΙΦΝΕ	0	+	+ ή 0
Αντιδραστικός βλεννογόνος	+ ή 0	0	+

Ιστολογικό score σύμφωνα με τους Gomes και συν.

Grade 0: φυσιολογικός βλεννογόνος
Grade 1: ήπιο οίδημα, φλεγμονή στο χόριο
Grade 2: κρυπτικά αποστημάτια, φλεγμονή στο χόριο
Grade 3: εντονότερη φλεγμονή, κρυπτικά αποστημάτια που καταστρέφουν το τοίχωμα των κρυπτών, ± κοκκιώματα
Grade 4: εντονότερη φλεγμονή με εξέλκωση

Η εκτίμηση γίνεται σε έξι βιοπτικά τεμαχίδια και προσδιορίζεται το συνολικό score (maximum = 24).

Ιστολογικό score σύμφωνα με τους Danielsson και συν.

Grade 1: φυσιολογικός βλεννογόνος
Grade 2: ήπια φλεγμονώδης διήθηση από μεμονωμένα φλεγμονώδη κύτταρα ή κυτταρικές αθροίσεις από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα ή ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα
Grade 3: μέτρια φλεγμονώδης διήθηση, αλλοιώσεις των εκκριτικών κυττάρων, ήπια ατροφία των κρυπτών
Grade 4: έντονη φλεγμονώδης διήθηση, κρυπτικά αποστημάτια, λεμφοζίδια, αποστηματώδης φλεγμονή, έντονη ατροφία των κρυπτών
Grade 5: εκσεσημασμένη φλεγμονώδης διήθηση, εξελκώσεις με αποστήματα, κρυπτικά αποστημάτια, ατροφία των κρυπτών, λεμφοζίδια

Ιστολογικό score για τη νόσο του Crohn.

		Grading	
1: επιθηλιακή βλάβη	0 = κφ	1 = εστιακή	2 = εκτεταμένη
2: αρχιτεκτονικές αλλοιώσεις	0 = κφ	1 = μέτριες (>50%)	2 = έντονες (>50%)
3: μονοπύρηνα χορίου	0 = κφ	1 = μέτρια αύξηση	2 = έντονη αύξηση
4: πολυμορφοπύρηνα χορίου	0 = κφ	1 = μέτρια αύξηση	2 = έντονη αύξηση
5: ουδετερόφιλα επιθηλίου	1 = επιθήλιο επιφανείας		2 = κρυπτίτιδα 3 = κρυπτικό αποστημάτιο
6: διάβρωση ή εξέλκωση	0 = όχι	1 = ναι	
7: κοκκίωμα	0 = όχι	1 = ναι	
8: αριθμός προσβεβλ. βιοψιών	0 = καμία	1 = >33%	2 = 33-66% 3 = >66%

Συνολικό score είναι το άθροισμα όλων των ξεχωριστών scores (max = 16).

Συσχέτιση μεταξύ ενδοσκοπικής και ιστολογικής εικόνας στην ΙΦΝΕ

Η συσχέτιση μεταξύ της ενδοσκοπικής και ιστολογικής εικόνας στην ΙΦΝΕ δεν είναι απόλυτη. Στην ελκώδη κολίτιδα είναι συχνή η παραμονή φλεγμονής σε ασθενείς με ενδοσκοπικά υφεθείσα νόσο. Γενικά περιγράφεται καλή συσχέτιση σε αρκετές μελέτες. Οι διαφορές μεταξύ ενδοσκοπικής και ιστολογικής εικόνας είναι μικρότερες στην ενεργό νόσο από ότι στην ανενεργό. Η συσχέτιση μεταξύ των κλινικών δεικτών εκτίμησης της ενεργού δραστηριότητας και των ενδοσκοπικών ή ιστολογικών ευρημάτων ποικίλει στις διάφορες μελέτες. Το σημαντικότερο ερώτημα είναι κατά πόσο η ιστολογία μπορεί να συμβάλει στην εκτίμηση της ενεργού δραστηριότητας της νόσου. Οι κλινικοί και εργαστηριακοί δείκτες αποτελούν σχετικά ανασφαλή τρόπο καθορισμού της ενεργού δραστηριότητας τα νόσου στον ιστό. Επιπλέον η συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων και ιστολογικών αλλοιώσεων είναι πτωχή. Για το λόγο αυτό οι κλινικοί και εργαστηριακοί δείκτες και η ενδοσκόπηση αποτελούν τους κυριότερους δείκτες εκτίμησης της δραστηριότητας της νόσου αρχικά και κατά τη διάρκεια της υποστροφής. Στη νόσο του Crohn η υποστροφή των ιστολογικών αλλοιώσεων μπορεί να αντιστοιχεί σε κλινική βελτίωση. Η ιστολογική εκτίμηση θα μπορούσε επίσης να είναι σημαντική σε ότι αφορά την εκτίμηση πιθανής υποτροπής. Σε αρκετές μελέτες βρέθηκε συχνότερη υποτροπή στις περιπτώσεις ασθενών με κλινική και ενδοσκοπική υποστροφή και παραμονή της ενεργού φλεγμονώδους διήθησης στον ιστό.

Θεραπεία και ιστολογικά scores διαβάθμισης της ενεργού δραστηριότητας στην ΙΦΝΕ

Γενικά η επίδραση διαφόρων θεραπειών είναι εντονότερη στην οξεία φλεγμονή (παρουσία ουδετεροφίλων, κρυπτίτιδα και κρυπτικά αποστημάτια) από ότι στις αλλοιώσεις της αρχιτεκτονικής του βλεννογόνου και στη χρόνια φλεγμονή, ιδίως όταν τα αποτελέσματα αναλύονται μετά από βραχύ χρόνο από την έναρξη της θεραπείας, περίπου μετά από τέσσερις εβδομάδες. Είναι γνωστό ότι στην ελκώδη κολίτιδα εμφανίζονται γρήγορα κλινική και ενδοσκοπική βελτίωση, σε αντίθεση με την ιστολογική βελτίωση η οποία επέρχεται αργότερα [3,11,18].

Σε αρκετές μελέτες φαίνεται ότι η αυξημένη έκφραση των HLADR, MHC class II μορίων στην ελκώδη κολίτιδα μειώνεται ή καταργείται μετά από τη χορήγηση διαφόρων θεραπειών, όπως κορτικοστεροειδών ή 5-ASA 34. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα στη νόσο του Crohn μετά από θεραπεία με κυκλοσπορίνη, με αντισώματα έναντι των CD4 λεμφοκυττάρων και με αντισώματα έναντι του TNF_ 35. Γενικά η θεραπεία με infliximab προκαλεί μείωση της φλεγμονής στην Crohn's εντεροκολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της έκφρασης του ICAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα και των ICAM-1 και LFA-1 στα ανοσοϊκανά κύτταρα [21]. Επίσης το infliximab μειώνει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων του βλεννογόνου στη νόσο του Crohn [28], ενώ δεν επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων [17].

Διαφορική διάγνωση της ΙΦΝΕ από άλλες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις

Οι αρχιτεκτονικές αλλοιώσεις που συνήθως απουσιάζουν στη λοίμωξη, η αυξημένη κυτταροβρίθεια σε όλο το πάχος του χορίου και οι επιθηλιακές αλλοιώσεις αποτελούν τα διαφοροδιαγνωστικά στοιχεία μεταξύ χρόνιας ΙΦΝΕ και οξείας λοιμώδους κολίτιδας ή άλλων αιτιών φλεγμονής του βλεννογόνου του παχέος ενέρου στις περισσότερες περιπτώσεις. Ασυνεχής αύξηση του κυτταρικού πληθυσμού του χορίου σε ένα βιοπτικό τεμαχίδιο μπορεί να παρατηρηθεί τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στη λοιμώδη κολίτιδα. Στην οξεία έναρξη της νόσου μετά από μερικές εβδομάδες η παρουσία μεγάλου αριθμού ουδετεροφίλων πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων και κυρίως ο σχηματισμός ενδοαυλικών αποστημάτων με περισσότερα από 10 ουδετερόφιλα ανά κρύπτη υποδηλώνουν χρόνια ΙΦΝΕ. Κοκκιώματα μπορεί να παρατηρηθούν εκτός από τη νόσο του Crohn σε λοιμώξεις όπως η φυματίωση, η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια, η χλαμύδια, η γερσίνια, η σχιστοσωμίαση και η μυκητιασική λοίμωξη, στην κολίτιδα από παράκαμψη και στη σαρκοείδωση. Ως μεμονωμένο εύρημα κοκκιώματα μπορεί σπάνια να παρατηρηθούν στο φυσιολογικό βλεννογόνο και μετά από λοίμωξη από σαλμονέλλα και καμπυλοβακτηρίδιο.

Στοιχεία που υποδηλώνουν οξεία λοιμώδη κολίτιδα είναι η διατήρηση της αρχιτεκτονικής, η

επιφανειακή κατανομή του αυξημένου κυτταρικού πληθυσμού του χορίου, η πολυμορφοπυρηνική διήθηση σε αρχόμενα στάδια, η βλεννοπενία, η ασυνεχής κατανομή και η εστιακή κρυπτίτιδα. Η βιοψία παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της λοιμώδους κολίτιδας, καθώς σε ποσοστό μέχρι και 60% των περιπτώσεων δεν προσδιορίζεται αιτιολογικός λοιμογόνος οργανισμός. Μερικοί παθολογοανατόμοι χρησιμοποιούν τον όρο οξεία αυτοπεριοριζόμενη κολίτιδα. Στο πρώτο επεισόδιο της χρόνιας ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου μπορεί να είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση μεταξύ λοιμώδους κολίτιδας και χρόνιας ιδιοπαθούς ΙΦΝΕ. Τα χαρακτηριστικά και των δύο νόσων εξαρτώνται από το χρόνο λήψης της βιοψίας. Έντονη διήθηση από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα παρατηρείται μόνο στην αρχική οξεία φάση της λοιμώδους κολίτιδας και μετά από δύο εβδομάδες μπορεί να παρατηρείται μόνο ήπια αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων στο ανώτερο χόριο, εικόνα που συχνά περιγράφεται ως μη ειδική. Σε ασθενείς με χρόνια ΙΦΝΕ η πρώτη βιοψία συνήθως λαμβάνεται μετά από έξι έως οκτώ εβδομάδες, όταν έχουν εγκατασταθεί οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις. Η εμφάνιση της χρόνιας ΙΦΝΕ μπορεί να προκληθεί από λοιμώδες επεισόδιο. Κυρίως η χρόνια σιγγέλλωση μπορεί να μιμηθεί χρόνια ΙΦΝΕ. Εάν υπάρχει αμφιβολία ως προς τη διάγνωση οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται.

Όταν οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις δεν είναι συμβατές με χρόνια ΙΦΝΕ ή τυπική λοιμώδη κολίτιδα τότε θα πρέπει να γίνει λεπτομερής κλινική και ιστολογική εκτίμηση για να προσδιοριστούν πιθανοί σπάνιοι τύποι κολίτιδας συμπεριλαμβανομένων σπάνιων λοιμώξεων.

Προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις και ανάπτυξη καρκινώματος στην ΙΦΝΕ

Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρεντερικού καρκινώματος, ιδίως αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου, 10 και 4 φορές μεγαλύτερο από ότι ο γενικός πληθυσμός [12,36,43,51]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος ανέρχεται σε ποσοστό 4.8% στους ασθενείς με νόσο του Crohn και 11.2% στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Ο κίνδυνος αυτός εξαρτάται από την έκταση της νόσου, τη βαρύτητά της, τη διάρκειά της και από την ανταπόκριση της βλεννογονικής χρόνιας φλεγμονής στη θεραπεία. Σε ασθενείς με πανκολίτιδα ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος αυξάνει σημαντικά μετά από 8-10 χρόνια από την έναρξη της νόσου. Η έναρξη σε παιδική ηλικία και η συνύπαρξη με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα αυξάνουν τον κίνδυνο.

Από πρόσφατες μελέτες υποστηρίζεται ότι οι πιθανοί μηχανισμοί που ενέχονται στη διαδικασία της νεοπλασματικής εκτροπής του βλεννογόνου του παχέος εντέρου στην ελκώδη κολίτιδα διαφέρουν από τους αντίστοιχους που ενέχονται στην ανάπτυξη σποραδικών καρκινωμάτων. Τα καρκινώματα που αναπτύσσονται σε έδαφος επιθηλιακής δυσπλασίας σε ελκώδη κολίτιδα έχουν χειρότερη πρόγνωση (ενδεικτικά στοιχεία είναι οι μεταλλάξεις της p53 πρωτεΐνης σε πρώιμα στάδια η μειωμένη έκφραση της p27 πρωτεΐνης στο νεοπλασματικό επιθήλιο) [48]. Περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη μακροχρόνια παραμονή της φλεγμονής στο βλεννογόνο ενοχοποιούνται περισσότερο για τον αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης από ότι η κληρονομική προδιάθεση. Ο προσδιορισμός μοριακών μεταβολών στο μη δυσπλαστικό βλεννογόνο ασθενών με ελκώδη κολίτιδα που προφανώς συμβαίνουν στα πλέον αρχικά στάδια της νεοπλασματικής διαδικασίας και οι υπάρχουσες ενδείξεις ότι τα μοριακά μονοπάτια κατά την καρκινογένεση στην ελκώδη κολίτιδα είναι περισσότερα του ενός μπορεί να συμβάλλουν μελλοντικά στη βελτίωση των προγραμμάτων παρακολούθησης.

Η επιθηλιακή δυσπλασία θεωρείται η αναμφίβολη προκαρκινωματώδης αλλοίωση, που μπορεί να διαγνωσθεί στις ενδοσκοπικές βιοψίες και να προσδιορίσει ομάδα ασθενών οι οποίοι είτε παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος είτε το έχουν ήδη αναπτύξει. Η επιθηλιακή δυσπλασία παρουσιάζει εστιακή ή πολυεστιακή ανάπτυξη και αναπτύσσεται είτε σε επίπεδο βλεννογόνο είτε **ως** μακροσκοπική βλάβη (dysplasia-associated lesion or mass - DALM). Όσο εντονότερη είναι η επιθηλιακή δυσπλασία τόσο περισσότερο αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος [12,23].

Μέχρι σήμερα δεν έχουν προσδιοριστεί αξιόπιστοι βιολογικοί δείκτες πρόβλεψης της νεοπλασματικής εξέλιξης του βλεννογόνου στη ΙΦΝΕ και ως εκ τούτου τα προγράμματα παρακο-

λούθησης βασίζονται στη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης της επιθηλιακής δυσπλασίας με την ολική κολοσκόπηση και τη λήψη βιοψιών από όλες τις μοίρες του παχέος εντέρου, με ευαισθησία που φθάνει μέχρι 70-85% [10,30,32,33]. Δεν έχουν προσδιοριστεί ασφαλή κριτήρια για το χρόνο έναρξης της κολοσκόπησης ως μεθόδου για διάγνωση επιθηλιακής δυσπλασίας, πόσο συχνά πρέπει αυτή να γίνεται όταν δεν έχει διαγνωστεί επιθηλιακή δυσπλασία και πόσες βιοψίες πρέπει να λαμβάνονται. Προτείνεται η ενδοσκοπική παρακολούθηση να αρχίζει σε περιπτώσεις πανκολίτιδας μετά από 8 χρόνια από την έναρξη της νόσου, σε αριστερόπλευρη κολίτιδα μετά από 10-12 χρόνια και στη νόσο του Crohn μετά από 12 χρόνια και να γίνεται τακτικά κάθε 1-2 χρόνια. Συνιστάται η λήψη 3-5 βιοψιών ανά 10 εκ. βλεννογόνου. Πολλαπλές βιοψίες πρέπει επίσης να λαμβάνονται από κάθε αλλοίωση και κυρίως από μακροσκοπικά ύποπτες βλάβες όπως πλάκες, οζώδεις αλλοιώσεις και στενώσεις.

Πριν από αρκετά χρόνια ομάδα μορφολογικής μελέτης της ΙΦΝΕ και της επιθηλιακής δυσπλασίας (Inflammatory Bowel Disease-Dysplasia Morphology Study Group - Riddell et al 1983) 37 πρότεινε κριτήρια για τη διάγνωση της επιθηλιακής δυσπλασίας και τη διαφορική της διάγνωση από άλλες επιθηλιακές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στην ΙΦΝΕ, καθιέρωσε σύστημα για τη διαβάθμιση και ταξινόμηση της επιθηλιακής δυσπλασίας και διαμόρφωσε οδηγίες για την κλινική αντιμετώπιση των ασθενών.

Το σύστημα ταξινόμησης περιλαμβάνει τρεις μείζονες κατηγορίες: βλεννογόνος αρνητικός για επιθηλιακή δυσπλασία, βλεννογόνος ακαθόριστος για επιθηλιακή δυσπλασία και βλεννογόνος θετικός για επιθηλιακή δυσπλασία. Στην τελευταία ομάδα η επιθηλιακή δυσπλασία ταξινομήθηκε σε χαμηλόβαθμη και σε υψηλόβαθμη.

Ιστολογικά η επιθηλιακή δυσπλασία χαρακτηρίζεται από αρχιτεκτονικές και κυτταρολογικές αλλοιώσεις. Οι αρχιτεκτονικές αλλοιώσεις αναφέρονται στη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών με αποτέλεσμα η αλλοίωση να ομοιάζει με αδένωμα. Στις κυτταρολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνονται η κυτταρική και πυρηνική πολυμορφία, η πυρηνική υπερχρωμασία, η απώλεια του πυρηνικού προσανατολισμού και η πολυστιβάδωση των πυρήνων.

Στο βλεννογόνο αρνητικό για δυσπλασία τα επιθήλια είναι φυσιολογικά ή παρουσιάζουν εκφυλιστικές ή αναγεννητικές αλλοιώσεις ως αποτέλεσμα των επανειλημμένων επεισοδίων εξέλκωσης και επούλωσης του βλεννογόνου.

Η διάγνωση ακαθόριστης επιθηλιακής δυσπλασίας τίθεται όταν οι επιθηλιακές αλλοιώσεις είναι εντονότερες από τις αναγεννητικές αλλοιώσεις που συνοδεύουν την ενεργό φλεγμονή αλλά δεν πληρούν όλα τα κριτήρια για να χαρακτηριστούν ως βέβαιη επιθηλιακή δυσπλασία. Σε άλλες περιπτώσεις οι επιθηλιακές αλλοιώσεις μπορεί να πληρούν τα κριτήρια της επιθηλιακής δυσπλασίας αλλά να συνοδεύονται από έντονη ενεργό φλεγμονή και ως εκ τούτου να μην μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο να πρόκειται για αντιδραστική αναγεννητική υπερπλασία. Το γεγονός αυτό δεν αποκλείει το ενδεχόμενο της διάγνωσης επιθηλιακής δυσπλασίας όταν υπάρχει οξεία φλεγμονή, ο παθολογοανατόμος όμως πρέπει να είναι απολύτως βέβαιος πριν θέσει τη διάγνωση της επιθηλιακής δυσπλασίας σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η διάγνωση επιθηλιακής δυσπλασίας θα πρέπει να τίθεται όταν οι επιθηλιακές αλλοιώσεις είναι αναμφίβολα νεοπλασματικές. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί ήδη να συνυπάρχει διηθητικό καρκίνωμα ή ότι η περιγραφόμενη αλλοίωση μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνωμα.

Οι επιθηλιακές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στη χαμηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία ομοιάζουν με τις παρατηρούμενες στα αδενώματα και συνήθως παρατηρούνται σε επίπεδο βλεννογόνο. Οι κρύπτες επενδύονται από επιθηλιακά κύτταρα με επιμηκυσμένους, υπερχρωματικούς ψευδοπολυστιβαδωμένους πυρήνες χωρίς την παρουσία διαφοροποίησης προς καλυκοειδή κύτταρα και απορροφητικά κύτταρα στην επιφάνεια. Παρατηρείται διαταραχή του προσανατολισμού των πυρήνων όχι όμως πλήρης απώλεια αυτού. Η παραγωγή της βλέννης είναι μειωμένη. Η επιφάνεια μπορεί να παρουσιάζει λαχνωτή διαμόρφωση. Μερικές φορές είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση μεταξύ ακαθόριστης και χαμηλόβαθμης επιθηλιακής δυσπλασίας. Αυτό δεν αποτελεί μεγάλο πρόβλημα διότι και στις δύο περιπτώσεις απαιτείται επανάληψη της βιοψίας σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Στην υψηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία παρατηρείται στιβάδωση των πυρήνων, η οποία φθάνει μέχρι την επιφάνεια των κυττάρων. Σε σύγκριση με τη χαμηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία παρατηρείται εντονότερη πυρηνική υπερχρωμασία και πολυμορφία και τα επιθηλιακά κύτταρα ομοιάζουν περισσότερο με τα κύτταρα του διηθητικού καρκινώματος παρά με αυτά του αδενώματος. Παρατηρείται απώλεια του πυρηνικού προσανατολισμού, οι πυρήνες δεν είναι πλέον επιμηκυσμένοι αλλά καθίστανται υποστρόγγυλοι και αποκτούν εμφανές πυρήνιο. Η υψηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία συχνά συνυπάρχει με τη χαμηλόβαθμη. Πολλές φορές παρατηρείται λαχνωτή διαμόρφωση. Στην ομάδα της υψηλόβαθμης επιθηλιακής δυσπλασίας ταξινομείται και το ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα.

Πολύποδες με επιθηλιακή δυσπλασία (αδενώματα) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είτε αντιπροσωπεύουν DALM είτε κυρίως μετά από την ηλικία των 40 ετών δεν σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο και αποτελούν σποραδικά αδενώματα. Γενικά επικρατεί η άποψη ότι όταν η παρουσία της επιθηλιακής δυσπλασίας περιορίζεται στον πολύποδα τότε η αντιμετώπιση θα είναι όμοια με την αντιμετώπιση ασθενούς με σποραδικό αδένωμα και θα γίνει πολυποδεκτομή. Αντιθέτως αν διαγνωσθεί επιθηλιακή δυσπλασία και στον παρακείμενο βλεννογόνο ή σε άλλη θέση στο έντερο τότε η ανάπτυξη του αδενώματος θα αξιολογηθεί στα πλαίσια επιθηλιακής δυσπλασίας σε έδαφος ΙΦΝΕ (DALM) και θα πρέπει να γίνει κολεκτομή. Ασθενείς με πιθανή πολυποδοειδή επιθηλιακή δυσπλασία σε έδαφος ΙΦΝΕ (DALM) παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικότερη διάρκεια νόσου από ότι οι ασθενείς με πιθανά σποραδικά αδενώματα. Επίσης σε ασθενείς με DALM το ποσοστό των πολυπόδων με λαχνωτή ή σωληνολαχνωτή διαμόρφωση ήταν υψηλότερο, το δυσπλαστικό επιθήλιο στην επιφάνεια του πολύποδος εναλλασσόταν με μη νεοπλασματικό επιθήλιο και η χρόνια φλεγμονώδης διήθηση του χορίου ήταν αυξημένη[46]. Βρέθηκε επίσης ότι η DALM και τα σποραδικά αδενώματα που αναπτύσσονται σε βλεννογόνο με ελκώδη κολίτιδα έχουν διαφορετικό μοριακό γονότυπο[14]. Στους ασθενείς με χρόνια ελκώδη κολίτιδα ο συνδυασμός έντονης έκφρασης της p53 πρωτεΐνης με απουσία έκφρασης ή ασθενή έκφραση της β-catenin σε δυσπλαστική πολυποδοειδή αλλοίωση συνηγορεί υπέρ DALM σε δύσκολες διαγνωστικά περιπτώσεις. Αντιθέτως τα σποραδικά αδενώματα ανεξαρτήτως αν έχουν αναπτυχθεί ή όχι σε βλεννογόνο με ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζουν όμοιο ανοσοφαινότυπο και ως εκ τούτου θεωρούνται ότι έχουν κοινή παθογενετική προέλευση[49].

Επειδή αρκετές φορές υπάρχει δυσκολία στην αξιόπιστη διάγνωση της επιθηλιακής δυσπλασίας εφαρμόζονται εναλλακτικές μέθοδοι με στόχο την αντικειμενικότερη αξιολόγηση και διάγνωση της επιθηλιακής δυσπλασίας αλλά και τον προσδιορισμό ομάδων ασθενών υψηλού κινδύνου. Στις μεθόδους αυτές περιλαμβάνονται ενζυμικές μελέτες, ανοσοϊστοχημικές και μοριακές μελέτες, η κυτταρομετρία ροής, γενετικές έρευνες, χρώσεις για βλέννη και λεκτίνες[16]. Όμως μέχρι σήμερα ο πλέον αξιόπιστος προβλεπτικός δείκτης πιθανής ανάπτυξης καρκινώματος είναι ο ιστολογικός προσδιορισμός της επιθηλιακής δυσπλασίας και οι μέθοδοι αυτές γενικά δεν εφαρμόζονται σε επίπεδο ρουτίνας.

Η παρουσία κυτταρικής ανευπλοειδίας είναι συχνή κατά την εξέλιξη προς επιθηλιακή δυσπλασία και καρκίνωμα στην ελκώδη κολίτιδα[24,27,31,39]. Ο βαθμός της ανευπλοειδίας του DNA συσχετίζεται τόσο με την παρουσία όσο και με το βαθμό της επιθηλιακής δυσπλασίας. Ανευπλοειδία μπορεί να αναδειχθεί και σε περιοχές χωρίς επιθηλιακή δυσπλασία και φαίνεται ότι οι ποσοτικές μεταβολές του πυρηνικού DNA εμφανίζονται νωρίτερα από την εμφάνιση της δυσπλασίας και της καρκινωματώδους εξαλλαγής του βλεννογόνου του παχέος εντέρου στην ελκώδη κολίτιδα. Έτσι η παρουσία ανευπλοειδίας στο βλεννογόνο χωρίς δυσπλασία μπορεί να προσδιορίσει ομάδα ασθενών υψηλότερου κινδύνου που χρήζουν συχνότερης ενδοσκοπικής παρακολούθησης.

Ως γνωστό ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός διαταράσσεται στις νεοπλασματικές αλλοιώσεις. Η κατανομή της έκφρασης του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 (MIB-1) σε προβληματικές περιοχές μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ δυσπλαστικών και αναγεννητικών επιθηλιακών αλλοιώσεων. Στις αναγεννητικές αλλοιώσεις η έκφραση του Ki-67 περιορίζεται στη βάση των κρυπτών και στην αναγεννητική ζώνη ενώ αντιθέτως στις περιοχές με επιθηλιακή δυσπλασία ή έκφραση του Ki-67 επεκτείνεται και προς το επιθήλιο της επιφανείας[1].

Μεταξύ άλλων προβλεπτικών δεικτών που έχουν μελετηθεί στο βλεννογόνο με ελκώδη κολίτιδα και θεωρούνται χρήσιμοι για τον προσδιορισμό ασθενών υψηλού κινδύνου ανάπτυξης καρκινώματος αναφέρουμε την υπερέκφραση των μεταλλοθειονινών [8], την υπερέκφραση πρωτοογκογονιδίων όπως του waf-1 9, την έκφραση της κυκλίνης Α 24, τη μεθυλίωση του προαγωγού του γονιδίου της E-cadherin [2], την ανάδειξη πρώιμων μεταλλάξεων της p53 πρωτεΐνης [6,25] και τη μελέτη της δραστηριότητας της τελομεράσης [26].

Οι μέχρι τώρα ισχύουσες συστάσεις για την αντιμετώπιση ασθενών με ιστολογική διάγνωση επιθηλιακής δυσπλασίας είναι οι εξής: (α) εάν διαγνωσθεί υψηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία σε μακροσκοπική βλάβη συνιστάται κολεκτομή, (β) εάν διαγνωσθεί χαμηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία σε μακροσκοπική βλάβη συνιστάται κολεκτομή (γ) εάν διαγνωσθεί υψηλόβαθμη δυσπλασία χωρίς μακροσκοπική βλάβη και δεν υπάρχουν σοβαρές αντενδείξεις για χειρουργική επέμβαση τότε συνιστάται κολεκτομή, (δ) εάν η ταξινόμηση της επιθηλιακής δυσπλασίας δεν είναι βέβαιη θα πρέπει να ζητηθεί δεύτερη γνώμη από έμπειρο εξειδικευμένο παθολογοανατόμο, (ε) εάν διαγνωστεί χαμηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία χωρίς την παρουσία μακροσκοπικής βλάβης τότε απαραίτητη θεωρείται η επανάληψη των βιοψιών κάθε 3 έως 6 μήνες για να προσδιοριστεί κατά πόσο αυτή εξακολουθεί να υφίσταται. Εάν παραμένει τότε σκόπιμη θεωρείται η κολεκτομή. Εάν δεν παραμένει τότε ο άρρωστος θα πρέπει να ενταχθεί σε συνεχές πρόγραμμα ενδοσκοπικής παρακολούθησης. Σε ασθενείς με διάγνωση ακαθόριστης επιθηλιακής δυσπλασίας συνιστάται η επανάληψη της βιοψίας.

Βιβλιογραφία

1. Andersen SN, Rognum TO, Bakka A, et al. Ki-67: a useful marker for the evaluation of dysplasia in ulcerative colitis. Mol Pathol 51(6):327, 1998.
2. Azarschab P, Porschen R, Gregor M et al. Epigenetic control of the E-cadherin gene (CDH1) by CpG methylation in colectomy samples of patients with ulcerative colitis. Genes Chromosomes Cancer 35(2):121, 2002.
3. Baert F, D'Haens GR, Peeters M, et al. Tumor necrosis factor-_antibody (infliximab) therapy profoundly downregulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. Gastroenterology116:22, 1999.
4. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. J Clin Pathol 55(12):955, 2002.
5. Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, et al. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. Gastrointest Endosc 42:232, 1995.
6. Brentnall TA, Crispin DA, Rabinovitch PS, et al. Mutations in the p53 gene: an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. Gastroenterology 107:369, 1994.
7. Britton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. Gastroenterology 120:13, 2001.
8. Bruewer M, Schmid KW, Kriegistein CF, et al. Metallothionein: early marker in the carcinogenesis of ulcerative colitis-associated colorectal carcinoma. World J Surg 26(6):726, 2002.
9. Bruewer M, Schmid KW, Senninger N, et al. Immunohistochemical expression of p53 and oncogenes in ulcerative colitis-associated colorectal carcinoma. World J Surg 26(3):390, 2002.
10. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 107:934, 1994.
11. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. Gastroenterology116:1029, 1999.
12. Dixon MF, Brown LJR, Gilmour HM, et al. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. Histopathology 13:385, 1988.
13. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. Lancet 336:357, 1990.
14. Finkelstein SD, Sasatomi E, Regueiro M. Pathologic features of early inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 31(1):133, 2002.

15. Fogt F, Urbanski SJ, Sanders ME, et al. Distinction between dysplasia associated lesion or mass (DALM) and adenoma in patients with ulcerative colitis. Hum Pathol 31(3):288, 2000.

16. Fozard JBJ, Dixon MF, Axon ATR, Giles GR. Lectin and mucin histochemistry as an aid to cancer surveillance in ulcerative colitis. Histopathology 11:385, 1987.

17. Geboes K, D'Haens G, Cornillie F, et al. Infliximab (anti-TNF antibody) induces histologic remission without increase of epithelial cell proliferation. Gut 1999;45(suppl V):A17.

18. Geboes K, Desreumaux P, Jouret A, et al. Diagnostic histopathologique de l'activité des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: evaluation de l'effet des traitements médicamenteux, application des scores histologiques. Gastroenterol Clin Biol 23:1062, 1999.

19. Geboes K, Riddell R, Öst A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut 47:404, 2000.

20. Geboes K, Baert F, Cornillie F, et al. Decreased mucosal lymphocyte proliferation following treatment with infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology 118:A344, 2000.

21. Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. Gut 50:37, 2002.

22. Goldman H. Interpretation of large intestinal mucosal biopsy specimens. Hum Pathol 25:1150, 1994.

23. Greenson JK. Dysplasia in inflammatory bowel disease. Semin Diagn Pathol 19(1):31, 2002.

24. Habermann J, Lenander C, Roblick UJ, et al. Ulcerative colitis and colorectal carcinoma: DNA-profile , laminin-5 gamma2 chain and cyclin A expression as early markers for risk assessment. Scand J Gastoenterol 36(7):751, 2001.

25. Harpaz N, Peck AL, Yin J, et al. p53 protein expression in ulcerative colitis-associated colorectal dysplasia and carcinoma. Hum Pathol 25:1069, 1994.

26. Holzmann K, Klump B, Weis-KlemmM, et al. Telomerase activity in long-standing ulcerative colitis. Anticancer Res 20(5C):3951, 2000.

27. Holzmann K, Klump B, Borchard F, et al. Comparative analysis of histology, DNA content, p53 and Ki-ras mutations in colectomy specimens with long-standing ulcerative colitis. Int J Cancer 76(1):1, 1998.

28. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. J Clin Pathol 50:93,1997.

29. Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. Am J Surg Pathol22:983, 1998.

30. Lofberg R, Brostrom O, Karlen P, et al. Colonoscopic surveillance in long-standing total ulcerative colitis-a 15-year follow-up study. Gastroenterology 99:1021, 1990.

31. Lofberg R, Brostrom O, Karlen P, et al. DNA aneuploidy in ulcerative colitis: reproducibility, topographic distribution and relation to dysplasia. Gastroenterology 102:1149, 1992.

32. Melville D, Jass D, Morson D, et al. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. Hum Pathol 20:1008, 1989.

33. Nugent FW, Haggitt RC. Results of long term prospective surveillance program for dysplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 84:1197, 1984.

34. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, et al. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. Am J Surg Pathol 17:869, 1993.

35. Radema SA, Stronkhorst A, Bijl H, et al. Anti-CD4 therapy decreases epithelial expression of HLA-DR molecules in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1:193, 1995.

36. Raithel M, Weidenhiller M, Schab D, et al. Pathobiology of dysplasia in chronic inflammatory bowel disease: Current recommendations for surveillance of dysplasia. Z Gastroenerol 39(10):861, 2001.

37. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DE, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. Hum Pathol 14:931, 1983.

38. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? Gut 32:174, 1991.

39. Rubin C, Haggitt R, Burmer G, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 103:1611, 1992.

40. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Scand J Gastroenterol 29:318, 1994.

41. Seldenrijk C.A., Morson B.C., Meuwissen S.G.M., et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. Gut 32:1514, 1991.

42. Smedh K, Olaison G, Franzén L, et al. The endoscopic picture reflects transmural inflammation better than endoscopic biopsy in Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol8:1189, 1996.

43. Sugita A, Sachar DB, Bodian C, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. Gut 32:167, 1991.

44. Surawicz C.M., Haggitt R.C., Hussemann M., McFarland L.V. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: Acute self limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 107:755, 1994.

45. Theodossi A, Spiegelhalter D.J., Jass J., et al. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. Gut 35:961, 1994.

46. Torres C, Antonioli D, Odge RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, patholologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. Am J Surg Pathol 22(3):275, 1998.

47. Tsang P, Rotterdam H. Biopsy diagnosis of colitis. Possibilities and pitfalls. Am J Surg Pathol 23:423, 1999.

48. Walsh S, Murphy M, Silverman M, et al. p27 expression in inflammatory bowel disease-associated neoplasia. Further evidence of a unique molecular pathogenesis. Am J Pathol 155(5):1511, 1999.

49. Walsh SV, Loda M, Torres CM, et al. p53 and beta catenin expression in chronic ulcerative colitis-associated polypoid dysplasia and sporadic adenomas : an immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 23(8):963, 1999.

50. Whitehead R. Colitis, problems in definition and diagnosis. Virchows Arch Pathol Anat 47:187, 1990.

51. Wong NA, Harrison DJ. Colorectal neoplasia in ulcerative colitis-recent advances. Histopathology 39(3): 221, 2001.

ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ

Περιπρωκτική νόσος του Crohn



Πρόεδρος: Τ. Κακαβούλης

Εισηγητές: Γ. Μάντζαρης
Σ. Μπαράτσης

Περιπρωκτική νόσος του Crohn Συντηρητική θεραπεία

Γεράσιμος Ι Μάντζαρης

Οι πρωκτικές και περιπρωκτικές βλάβες αναγνωρίσθηκαν χρονικά πριν την κλασική περιγραφή της νόσου του Crohn αλλά συσχετίσθηκαν με τη νόσο αρκετά αργότερα. Χρονικώς μπορεί να προηγούνται αρκετά έτη των εκδηλώσεων της εντερικής νόσου Η περιπρωκτική προσβολή είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και κακής ποιότητας ζωής σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Η αντιμετώπισή της συμβάλλει σημαντικά στην ευζωία των ασθενών και απαιτεί συχνά συνδυασμένη φαρμακευτική και χειρουργική παρέμβαση.[1]

Συχνότητα

Η συχνότητα της προσβολής αλλά και η ένταση των συμπτωμάτων ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων σειρών εξ αιτίας της διαφορετικής μεθοδολογίας, της κατανομής της νόσου στο έντερο και κυρίως του ακριβούς ορισμού που επιφυλάσσουν οι ερευνητές για τις εκδηλώσεις και τις επιπλοκές της της περιπρωκτικής προσβολής. Αν **κάθε πρωκτική βλάβη θεωρείται ως εκδήλωση της νόσου (πχ δερματικές πτυχές ή «αιμορροΐδες»)** τότε η συχνότητα προσβολής είναι μεγάλη. Έτσι, το εύρος της καταγραφείσης προσβολής κυμαίνεται από 42% μέχρι και 92% [2-4]. Το εύρος αυτό στενεύει σημαντικά αν ως περι- και πρωκτικές βλάβες θεωρηθεί μόνο η παρουσία ραγάδων, συριγγίων και αποστημάτων. Υπ' αυτή την έννοια, στη σειρά των Sangwan και συν 3.8% των ασθενών χρειάσθηκαν σε κάποια φάση χειρουργική αντιμετώπιση και εξ αυτών ποσοστό 31.8% είχαν ραγάδες του δακτυλίου.[5] Η προσβολή του πρωκτικού σωλήνα είναι συχνότερη όταν προσβάλλεται το παχύ έντερο, κατά 25-50% λιγότερο συχνή όταν προσβάλλεται το λεπτό έντερο και με ενδιάμεσα ποσοστά προσβολής για την ειλεοκολική νόσο.[3]

Κλινικές εκδηλώσεις

Χρησιμοποιώντας τα ευρέα κριτήρια ορισμού των πρωκτικών και περιπρωκτικών βλαβών ως εκδηλώσεις της νόσου του Crohn οι βλάβες μπορούν να ταξινομηθούν σε 3 μεγάλες κατηγορίες: δερματικές, αμιγώς πρωκτικές (του πρωκτικού σωλήνα) και αποστήματα (πίνακας **1**).[6]

Οι δερματικές βλάβες είναι απότοκες του ερεθισμού που προκαλεί η χρόνια διάρροια. Στη βαρύτερη προσβολή συνυπάρχουν συνήθως όλες οι δερματικές βλάβες, με οιδηματώδεις, διηθημένες δερματικές πτυχές, εφύγρανση της περιπρωκτικής χώρας, επιπολής εξελκώσεις και υποδόρια αποστήματα.

Συχνά οι ραγάδες της νόσου του Crohn είναι ασυμπτωματικές παρά την «άγρια» εμφάνισή τους. Άλλοτε είναι πολύπλοκες, σε ασυνήθεις εντοπίσεις (συχνά εκτός της μέσης γραμμής), με σκληρά, οιδηματώδη, επηρμένα χείλη, κρημνώδη και κοκκιωματώδη πυθμένα που καταλήγει σε ένα ή πολλαπλά εσκαμμένα έλκη και περιβάλλονται από οιδηματώδεις, κυανωτικές δερματικές πτυχές.[5] Οι βλάβες αυτές οδηγούν ως ένα βαθμό σε οιδηματώδη/φλεγμονώδη στένωση του πρωκτικού σωλήνα αλλά αν χρονίσουν εγκαθίσταται βαθμιαία ουλώδης και ρικνωτική στένωση του πρωκτού με συνοδό κοπρόσταση.[7]

Τα συρίγγια μπορεί να εκκινούν από τις κρύπτες του Morgani, οπότε η μορφολογία, η πορεία και, φυσικά, η θεραπεία τους είναι γενικώς απλή. Συνήθως όμως στη νόσο του Crohn οφείλονται

Επιμελητής Α'
Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός

σε διάνοιξη βαθειών, διατιτραινόντων ελκών και ραγάδων όχι μόνο του πρωκτού αλλά και του ορθού και άλλων εντερικών περιοχών που έχουν προσβληθεί από τη νόσο. Στις περιπτώσεις αυτές η πορεία του είναι πολύ πιο πολύπλοκη. Το έσω στόμιο ενδέχεται να βρίσκεται στον πρωκτικό σωλήνα ή στο ορθό (υπερσφιγκτηριακή εντόπιση), η πορεία του εμφανίζει πολυσχιδείς διακλαδώσεις μέσω των ιστών της περιοχής και πολλαπλά εξωτερικά στόμια σε απρόβλεπτες, ασυνήθεις ή, ακόμη, απομακρυσμένες θέσεις του δέρματος. Άλλα διανοίγονται προς τον κόλπο ή την ουροδόχο κύστη. Άλλα συρίγγια είναι κλινικώς νωθρά με ελάχιστη ή καθόλου παροχέτευση ενώ άλλα χαρακτηρίζονται από διήθηση φλεγμονή, ερύθημα και αυτόματο ή προκλητό άλγος των ιστών γύρω από τα στόμια.

Διάγνωση

Αν η περιπρωκτική προσβολή είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου του Crohn η διάγνωση απαιτεί υψηλό δείκτη κλινικής υποψίας, διορατικότητας και συνδυασμένης διαγνωστικής σκέψης. Οδηγά σημεία είναι το ιστορικό ήπιας, συνήθως περιοδικής διάρροιας, το κοιλιακό άλγος, άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις (όπως άφθες ή αρθραλγίες), διαταραχές της εμμήνου ρύσεως ή της αναπτύξεως, κλπ. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την αντικειμενική εξέταση του ασθενούς για την ανίχνευση σημείων της εντερικής νόσου, πχ διατεταμένες και αλγούσες εντερικές έλικες, ή εξωεντερικής προσβολής, όπως στοματικές άφθες, γωνιακή χειλίτιδα, οφθαλμικές ή δερματικές εκδηλώσεις, κλπ. Ιδιαίτερη όμως έμφαση θα δοθεί στην εξέταση της πρωκτικής και της περιπρωκτικής χώρας, συμπεριλαμβανομένου και του γεννητικού ορθού. Ασυνήθεις δερματικές πτυχές, ανώδυνες, κρημνώδεις, ασυνήθους εντοπίσεως ραγάδες, έλκη βαθειά, πολυσχιδή, με κοκκιωματώδη πυθμένα, εφίδρωση της περιοχής, στένωση του πρωκτού, επιπολής αποστήματα, στόμια συριγγίων σε ασυνήθεις θέσεις και κυρίως η προσβολή του γεννητικού ορθού θα πρέπει να κατευθύνουν την κλινική σκέψη προς την νόσο του Crohn παρά προς ένα σύνηθες απόστημα ή μια συνήθη ραγάδα του πρωκτικού δακτυλίου. Η διαφορική διάγνωση θα συμπεριλάβει σεξουαλικώς μεταδιδόμενες νόσους, την περιπρωκτική φυματίωση, κακοήθειες (καρκίνος του πρωκτού ή λευχαιμία), κλπ. Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, καλλιέργειες και μικροσκοπικές εξετάσεις κοπράνων, εκκρίματος και βιοψιών, ιστολογική εξέταση ενδοσκοπικών και μη βιοψιών, κλπ θα βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση. Η διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας δεν είναι συμβατή με την περιπρωκτική προσβολή ακόμη κι αν η ενδοσκοπική εικόνα είναι απόλυτα συμβατή.[1]

Η διάγνωση βεβαίως είναι πολύ πιο προφανής όταν συνυπάρχει γνωστή εντεροπάθεια Crohn.

Η ανάδειξη των βλαβών απαιτεί εξειδικευμένους χειρισμούς από γαστρεντερολόγους, απεικονιστές ακτινολόγους και χειρουργούς. Η ενδοσκόπηση και η συμβατική ακτινολογική εξέταση (βαριούχος υποκλυσμός με διπλή σκιαγραφική αντίθεση ή/και εντερόκλυση) οφείλουν να αναδείξουν τις πρωκτικές βλάβες αλλά κυρίως να χαρτογραφήσουν τη νόσο στον πεπτικό σωλήνα (και ιδίως στο ορθό) και να αναδείξουν τυχόν συριγγώδεις πόρους. Το ενδοσκοπικό διορθικό υπερηχοτομογράφημα, εκτελεσμένο με τον ασθενή σε εγρήγορση ή υπό γενική αναισθησία θα βοηθήσει στην ανάδειξη αποστημάτων αλλά και της πορείας των συριγγίων.[8] Η μαγνητική τομογραφία θεωρείται σήμερα ως εξέταση εκλογής για την ανάδειξη αποστημάτων αλλά και της πορείας των συριγγωδών πόρων ιδίως σε επιπεπλεγμένα και πολύπλοκα συρίγγια και στην ανάδειξη της σχέσης τους με τους σφιγκτήρες και το πυελικό έδαφος. Η μαγνητική τομογραφία έχει εκτοπίσει σε εξειδικευμένα κέντρα την κλασική συριγγογραφία για την ανάδειξη της πορείας των συριγγωδών πόρων. Υπό γενική αναισθησία η εξέταση του ασθενούς είναι άνετη, παρέχει πολύτιμες πληροφορίες (ιδίως για τον ασθενή με βαρειά και επώδυνη περιπρωκτική νόσο) και επιπλέον επιτρέπει θεραπευτικούς χειρισμούς, όπως τον καθετηριασμό και τη μήλωση συριγγίων, την τοποθέτηση ελαστικών ταινιών (setons) κά.

Γενικές αρχές θεραπείας

1. Η θεραπεία εξατομικεύεται
2. Η θεραπεία εξαρτάται από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων

3. Η θεραπεία κατευθύνεται κυρίως στην εντερική νόσο γιατί αν τη τιθασεύσει η περιπρωκτική νόσος μπορεί να μπει σε ύφεση ευκολότερα. Η θρεπτική κατάσταση του ασθενούς είναι ζωτικής σημασίας
4. Συχνά η θεραπεία είναι συνδυασμένη συντηρητική και χειρουργική
5. Οι προτιμήσεις και οι προσδοκίες του ασθενούς λαμβάνονται πάντα υπ' όψιν στο μέτρο της σωστής ενημέρωσης που έχει για τη νόσο.
6. Η επισκοπική εντύπωση της «βαρύτητας» της περιπρωκτικής προσβολής δεν συνοδεύεται αναγκαία από οχληρά συμπτώματα.
7. Αποφεύγονται επιθετικοί χειρουργικοί χειρισμοί ιδίως στην αμβλυχρής συμπτωματολογίας περιπρωκτική νόσο και πάντα όταν υπόκειται ενεργός εντερική νόσος.

Γενικά θεραπευτικά μέτρα

Τα μέτρα αυτά είναι κοινά για όλους τους ασθενείς

1. Αντιμετώπιση της συστηματικής νόσου αν είναι ενεργός
2. Αποκατάσταση των θρεπτικών ενδειών
3. Αντιμετώπισης της τοπικής σήψης, αν υπάρχει
4. Τοπικά μέτρα
   - **3α.** Μπάνια (sitz baths)
   - **3β.** Τοπική καθαριότητα με συχνές αλλαγές εσωρρούχων
   - **3γ.** Αναισθητικές αλοιφές
   - **3δ.** Ενδεχομένως αλοιφές κορτικοστεροειδών

1. Σημαντικό ρόλο για την συμπτωματική και ενδεχομένως και την κλινική ύφεση της νόσου του Crohn παίζει και ο έλεγχος της νόσου στον πεπτικό σωλήνα. Συνεπώς, όλες οι αρχές θεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται για την επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης της εντερικής νόσου. Από την άποψη αυτή έχει δειχθεί ότι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητικά έχουν καλύτερα ποσοστά διατήρησης της ύφεσης της περιπρωκτικής νόσου σε σύγκριση με τα κορτικοστεροειδή, τα αμινοσαλικυλικά και τα αντιβιοτικά.

2. Είναι γνωστό ότι η διαρκέστερη ύφεση της νόσου επιτυγχάνεται με την χειρουργική θεραπεία. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για ασθενείς με ειλεοκολική νόσο, που φαίνεται ότι ευεργετούνται και σε άλλες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, όπως οι εξωεντερικές (ιδίως αρθρίτιδα). Ατυχώς, όμως, οι αναφορές αυτές αφορούν σε αναδρομικά δεδομένα από μικρές σειρές χειρουργημένων ασθενών.[9, 10] Συνεπώς, οι ενδείξεις της χειρουργικής θεραπείας για την εντερική νόσο δεν πρέπει να διαχωρίζονται σε ασθενείς με περιπρωκτική προσβολή. Αντίθετα, η χειρουργική θεραπεία πρέπει να επιφυλάσσεται πάντα για αποφρακτική ή επιπεπλεγμένη νόσο. Είναι επίσης γνωστό από μικρές, αναδρομικές κυρίως σειρές ότι η παροδική πλάγια (loop-) ή τελική (end-) ειλεοστομία μπορεί να συμβάλλει ευεργετικά στην έκβαση της νόσου.

3. Ο ευεργετικός ρόλος της ολικής παρεντερικής σίτισης στη θεραπεία της περιπρωκτικής νόσου του Crohn είναι από παλιά γνωστός αλλά η συγκεκριμένη μορφή σίτισης ενέχει αρκετούς κινδύνους (πνευμοθώρακας, τοπικές ή συστηματικές λοιμώξεις, θρόμβωση, λιπώδης εμβολή, κλπ). Αντίθετα, η ολική εντερική σίτιση με διαλύματα στοιχειακής δίαιτας ή και πλήρους τροφής σε υγρή μορφή επιτυγχάνουν τα ίδια αποτελέσματα με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.[11-13]

Θεραπεία αιμορροΐδων

Εσωτερικές αιμορροΐδες πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως και σε κάθε ασθενή χωρίς νόσο του Crohn με θερμά λουτρά, αλοιφές κορτικοειδών, υπόθετα κορτικοειδών ή μεσαλαζίνης πα-

ράλληλα με την αγωγή για ενεργό νόσο του εντερικού σωλήνα. Οι αιμορροΐδες δεν πρέπει να χειρουργούνται στη NC.

Ομοίως, οι δερματικές πτυχές πρέπει να αντιμετωπίζονται με τοπική θεραπεία μόνο και να αποφεύγεται η εκτομή για τον κίνδυνο των επιπλοκών.

Ραγάδες δακτυλίου

Ασυμπτωματικές ραγάδες δεν χρειάζονται θεραπεία. Αν είναι συμπτωματικές θεραπεία πρώτης εκλογής είναι ο έλεγχος της υποκείμενης εντερικής νόσου με έντονη φαρμακευτική αγωγή συμπεριλαμβανομένων και αντιδιαρροϊκών αν υπάρχει διάρροια. Επειδή συνήθως οι ραγάδες συνυπάρχουν με ενεργό νόσο του ορθού οποιαδήποτε επιπρόσθετη παθολογία της περιπρωκτικής χώρας πρέπει να αντιμετωπίζεται με έγκαιρη και επιθετική συντηρητική αγωγή, ιδίως αποστήματα και συρίγγια (αντιβιοτικά, επαρκής παροχέτευση). Μετέπειτα, δίαιτα πλούσια σε φυτικό υπόλειμμα και ογκωτικοί παράγοντες των κοπράνων ευνοούν τη φυσική διαστολή του σφιγκτήρα. Αν η συντηρητική θεραπεία αποτύχει ο ασθενής θα εξετασθεί υπό γενική αναισθησία για να αποκλεισθεί διαφεύγουσα υποκείμενη παθολογία και μπορεί να εκτελεσθεί μια ήπια διαστολή του δακτυλίου ή μερική σφιγκτηροτομή του έσω σφιγκτήρα.[14, 15] Ας σημειωθεί ότι τα έλκη που συνοδεύουν τις ραγάδες στη NC δεν οφείλονται σε υπερτονία του σφιγκτήρα και διαβιβρώσκουν τον σφιγκτήρα. Συνεπώς, η θεραπεία τους δεν πρέπει να είναι σφιγκτηροτομή. Δεν έχουν αναφερθεί ακόμη μελέτες με μυοχαλαρωτικά του σφιγκτήρα ή τοξίνη της αλλαντιάσεως. Γενικώς, η χειρουργική θεραπεία αποφεύγεται, ιδίως ο διαχωρισμός των μυών των σφιγκτήρων, για τον κίνδυνο επιπλοκών και μεταγενών νέων επεμβάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε ακράτεια ή στένωση και πρωκτεκτομή με μόνιμη στομία. Όμως, θα πρέπει να τονισθεί με έμφαση ότι οι φοβίες δεν στηρίζονται σε απτά, αναμφισβήτητα δεδομένα προοπτικών ελεγχόμενων μελετών και ίσως οι κίνδυνοι να έχουν υπερεκτιμηθεί.[16]

Αποστήματα και συρίγγια

Η εμφάνιση άλγους σε ένα προηγούμενα νωθρό συρίγγιο υποδηλώνει συλλογή πύου. Έστω κι αν ληφθούν διάφορα συντηρητικά μέτρα το πύον πρέπει να παροχετευθεί υπό αντιβιοτική αγωγή. Μονοθεραπεία με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και μετρονιδαζόλη δεν θεραπεύουν ούτε επιφέρουν συμπτωματική ύφεση στα συρίγγια και τα αποστήματα αλλά βοηθούν σημαντικά στην ύφεση της φλεγμονής του περιβάλλοντος κυτταρολιπώδους ιστού και της εντερικής (αν υπάρχει) νόσου. Μετά τις διαγνωστικές δοκιμασίες που προαναφέρθηκαν ο ασθενής πρέπει να εξετασθεί υπό γενική αναισθησία, να παροχετευθεί το απόστημα και να τεθούν ελαστικές ταινίας (seton) ή advancement flaps για να διατηρηθεί η μακροχρόνια επαρκής παροχέτευση του αποστήματος. Τότε τα αντιβιοτικά είναι πολύ περισσότερο αποδοτικά τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Μετρονιδαζόλη, ορνιδαζόλη και σιπροφλοξασίνη μεμονωμένα ή σε συνδυασμό είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιημένα στη θεραπεία αποστημάτων και συριγγίων της νόσου του Crohn με καλά αποτελέσματα αλλά συνήθως σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Ανοσοτροποποιητικά έχουν επίσης δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα στη διατήρηση της ύφεσης (επούλωση ή μείωση της παροχής) περιπρωκτικών συριγγίων. Η εμπειρία είναι πλουσιότερη με την αζαθειοπρίνη και την 6-μερκαπτοπουρίνη ενώ είναι μικρότερη με την κυκλοσπορίνη, που είναι και πιο τοξική ουσία.

Τα επαναστατικά νέα ήλθαν πριν από 6 χρόνια με την ανακοίνωση της μελέτης των Present και συνεργατών[17] με ένα νέο φάρμακο που είχε αντι-TNFα δράσεις, το infliximab. Το infliximab είναι ένα IgG1 μονοκλωνικό χιμαιρικό αντίσωμα, ανθρώπειο και από ποντικό. Δεσμεύει σταθερά τόσο τη διαλυτή μορφή όσο και τη διαμεμβρανική μορφή του TNFα επιφέροντας ύφεση της νόσου του Crohn. Η δράση του υπερβαίνει αυτή του εξουδετερωτικού αντισώματος αφού επάγει λύση κυττάρων (εξ αντισωμάτων μεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα), αναστέλλει τη μετανάστευση λευκοκυττάρων στις θέσεις φλεγμονής καταστέλλοντας την έκφραση ιντεγκρινών και

άλλων μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο των αγγείων και επάγοντας την κυτταρική απόπτωση.[18] Επειδή παρεμβαίνει στη λειτουργία των μακροφάγων ευνοεί την αναζωπύρρωση ενδοκυτταρίων λοιμώξεων, όπως η φυματίωση, καθώς και ευκαιριακών λοιμώξεων όπως από λιστέρια και κυτταρομεγαλοϊό. Περιοδικές ενδοφλέβιες εγχύσεις 5mg/kg infliximab σε χρόνους 0, 2 και 6 εβδομάδες είχαν ως συνέπεια τη σύγκλειση ποσοστού άνω των 50% των περιεδρικών συριγγίων και μείωση της παροχής στα 2/3 εξ αυτών.[17] Περαιτέρω, μετά από 14 εβδομάδες ύφεσης της περιεδρικής νόσου περιοδικές εγχύσεις του φαρμάκου ανά 8 εβδομάδες μέχρι την συμπλήρωση 54 εβδομάδων είχαν ως συνέπεια τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου σε ποσοστά στατιστικά σημαντικά υψηλότερα από της εικονικής θεραπείας. Επίσης, η διατήρηση της ύφεσης μετά τη διακοπή της θεραπεία εφόδου ήταν 14 εβδομάδες για την εικονική θεραπεία και άνω των 40 εβδομάδων για ασθενείς που έλαβαν infliximab.[19, 20] Η άμεση τοξικότητα της θεραπείας συνίσταται σε επεισόδια υποτάσεως, αλλεργικής φύσης αντιδράσεις στη θέση της εγχύσεως, ουρτικάρια ή δύσπνοια. Η κακή χρήση του (πχ μια έγχυση μόνο) ευνοεί την ανοσογόνο διέγερση του οργανισμού και δημιουργία ATI (Antibodies to infliximab, παλαιότερα γνωστά ως HACAs, human anti-himmeric antibodies). Η ανάπτυξη ATIs μειώνει τόσο τη δράση του infliximab όσο και τα μεσοδιαστήματα θεραπείας (κάτω από 8 εβδομάδες). Αντίθετα, αυξάνει το θεραπευτικό κόστος και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως το σύνδρομο τύπου επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (τύπου οροσοίας). Παράλληλα αναπτύσσονται και άλλα αυτοντισώματα (ANA, anti-DNA, HAHAs) και σπανίως σ. φαρμακευτικού λύκου.[21, 22] Η ορθή χρήση του φαρμάκου επιβάλλει τον έλεγχο του πληθυσμού με φυματινοαντίδραση πριν τη θεραπεία. Η αποφυγή αναπτύξεως ATI ευνοείται με την περιοδική χορήγηση του φαρμάκου (ανά 8 εβδομάδες), την προηγούμενη κάλυψη του ασθενούς για 2-3 μήνες με ανοσοτροποποιητικά (αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη) ή με χορήγηση 200mg υδροκορτιζόνης πριν την έγχυση.[23-25] Η αποτελεσματική και χωρίς επιπλοκές σύγκλειση των συριγγίων ευνοείται ιδιαίτερα αν έχουν παροχετευθεί έστω και μικρά αποστηματία και η βατότητα των συριγγίων συντηρείται με setons ή advancement flaps. Άλλως, μελέτες με μαγνητικές τομογραφίες έχουν δείξει ότι συνήθως συγκλείεται μόνο το **έξω στόμιο** ενώ ο συριγγώδης πόρος παραμένει βατός με συνέπεια όταν διακόπτεται η θεραπεία να ξανανοίγει το συρίγγιο.[24]

Αναμφίβολα, το infliximab έχει μειώσει τις ανάγκες για χειρουργική θεραπεία της ανησυχητικής και εντόνως συμπτωματικής περιεδρικής νόσου. Εν τούτοις, προβλήματα όπως η ανοσογόνος δράση, το κόστος, λοιμώξεις και ενδεχομένως κακοήθη νοσήματα διερευνώνται συνεχώς. Ίσως **στα** μέλλον αντι-TNFα παράγοντες **με** λιγότερο ανοσογόνο αλλά ικανοποιητική θεραπευτική δράση (ήδη βρίσκονται σε στάδια κλινικών δοκιμών πάνω από 8 τέτοιοι παράγοντες) παρακάμψουν τα εγγενή προβλήματα του infliximab.[21]

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της περιπρωκτικής νόσου του Crohn

Α. Δερματικές βλάβες
- Α1. Έμβρεξις (maceration)
- Α2. Διαβρώσεις
- Α3. Έλκη
- Α4. Επιπολής αποστήματα
- Α5. Οιδηματώδεις δερματικές πτυχές

Β. Βλάβες του πρωκτικού σωλήνα
- Β1. Ραγάδες
- Β2. Έλκη
- Β3. Στένωση του πρωκτού

Γ. Συρίγγια

Βιβλιογραφία

1. McLeod RS, Cohen Z. Perianal Crohn's disease. In Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB"Inflammatory Bowel Disease", Churchill Livingstone, 3nd ed, 1997, pp615-20.
2. Fielding JF. Perianal lesions in Crohn's disease. J R Col Surgeons (Edinburgh) 1972;1717:32-7.
3. Rankin GB, Watts D, Melnyk CS, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. Gastroenterology 1979;77:914-20.
4. Platell C, Mackay J, Collopy G, et al. Anal pathology in patients with Crohn's disease. Aust N Z J Surg 1996;66:5-9.
5. Sangwan YP, Shoetz DJ Jr, Murray JJ, Roberts PL, Coller JA. Anal fissure in Crohn's disease. Results of local surgical treatment. Dis Colon Rectum 1996;39:529-35.
6. Buchmann P, Alexander-Williams J. Classification of perianal Crohn's disease. Clinical Gastroenterology 1980;9:323-9.
7. AGA technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissures. Gastroenterology 2003;124:235-45.
8. Solomon MJ, McLeod RS, Cohen EK, Simons MF, Wilson S. Reliability and validity studies of endoluminal ultrasonography for anorectal disorders. Dis Col Rectum 1994;37:546-51.
9. Hellers G, Bergestrand O, Ewerth S, Helmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. Gut 1980;21:525-7.
10. Orkin BA, Telander RL. The effect of intraabdominal resection and fecal diversion on perianal disease in pediatric Crohn's disease. J Ped Surg 1985;20:343-7.)
11. Calam J, Cakocks PE, Walker RJ. Elemental diets for the management of perianal Crohn's disease. J Parent Ent Nutr 1980;4:4-8.
12. Teahon K, Bjarnason J, Pearson M, Levi AJ. Ten years' experience with an elemental diet in the mamagement of Crohn's disease. Gut 1990;31:1131-7.
13. Mantzaris GJ, Archavlis E, Amberiadis P, Kourtessas D, Triantafyllou G. A prospective randomized trial in active Crohn's disease comparing prednisolone, a polymeric diet and a polymeric diet plus prednisolone. Gastroenterology 1996;110:A955.
14. Wolkomir AF, Lachtefeld MA. Surgery for symptomatic haemorrhoids and anal fissure in Crohn's disease. Dis Col Rectum 1993;36:545-7.
15. Allan R & Keighley MR. Management of perianal Crohn's disease. World J Surg 1988;12:198-202.
16. Fleshner PR, Shoetz DJ Jr, Roberts PL, Murray JJ, Coller JA, Veidenheimer MC. Anal fissure in Crohn's disease: a plea for aggressive management. Dis Col rectum 1995;38:1138-43.
17. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1997;340:1398-1405.
18. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. Gastroenterology 2000;119:1148-57.
19. Rutgeerts P, D'Heans G, Targan S et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. Gastroenterology 1999;117:761-9.
20. Sands B, Van Deventer S, Bernstein C et al. Long-term treatment of fistulizing Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II trial through 54 weeks. Gastroenterology 2002;122:A81.
21. Sandborn WJ. Strategies for targeting tumor necrosis factor in IBD. Bets Practice & Research Clin Gastroenterol 2003;17:105-117.
22. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: A user's guide for clinicians. Am J Gastroenterol 2002;97:2962-72.
23. Sandborn WJ. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: Optimize not immunize. Gastroenterology 2003;124:1140-5.
24. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med. 2003;348:601-8.
25. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2003;124:917-24

ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σωτήρης Μπαράτσης

Η ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Η παραδοσιακή διδασκαλία προτείνει την συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση των περιεδρικών βλαβών της νόσου του Crohn και βασίζεται σε επιχειρήματα όπως ότι:

I) Σημαντικό ποσοστό των εκδηλώσεων αυτών επουλώνονται αυτόματα

II) Υψηλά είναι τα ποσοστά αποτυχίας μετά τη χειρουργική αντιμετώπισή τους &

III) Αρκετές περιπρωκτικές εκδηλώσεις της νόσου είναι ασυμπτωματικές.[1, 2]

Τα τελευταία όμως έτη, υπήρξε σημαντικός αριθμός δημοσιεύσεων στις οποίες προτείνεται μία πιο επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση σε ασθενείς με επίμονη συμπτωματολογία.[3]

Επίσης πρέπει να τονισθεί οτι νέα φάρμακα προστέθηκαν στα ήδη υπάρχοντα που βοηθούν στην συντηρητική αντιμετώπιση των περιεδρικών βλαβών. Παρ' όλα αυτά όμως η οριστική φαρμακευτική θεραπεία της νόσου εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη.

Η συντηρητικότητα επομένως στην αντιμετώπιση της νόσου είναι σημαντική αλλά αυτή δεν πρέπει να αναβάλει την χειρουργική αντιμετώπιση στους ασθενείς που αυτή ενδείκνυται.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΕΔΡΙΚΗΣ Ν. ΤΟΥ CROHN

Η πρωκτική και περιπρωκτική νόσος του Crohn είναι δυνατόν να ταξινομηθεί ανάλογα με την ανατομική εντόπιση, την αιτιολογία της και τέλος με τη συμπτωματολογία που αυτή προκαλεί.[4, 5, 6]

Η ακριβής συχνότητά της σε ασθενείς με νόσο του Crohn δεν είναι γνωστή, διότι ο αριθμός των βλαβών αυτών ποικίλει στις διάφορες σειρές.

Γενικά υπάρχει αυξημένη συχνότητα περιεδρικών εκδηλώσεων, οσο περιφερικότερη είναι η προσβολή του εντερικού σωλήνα από τη νόσο (Πίνακας Ι).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σε ασθενείς με γνωστή νόσο του Crohn η εμφάνιση περιεδρικών βλαβών κατά κανόνα ωφείλεται στην υποκείμενη νόσο και η θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να προγραμματισθεί ανάλογα.

Στο 4% - 10% όμως των ασθενών οι περιεδρικές εκδηλώσεις μπορεί να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της νόσου του Crohn. [7]

Ο χειρουργός πρέπει να υποψιάζεται τη νόσο του Crohn όταν οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ασυνήθη εντόπιση των εκδηλώσεων αυτών, όπως έκκεντρη, ανώδυνη και με ευρεία βάση εμφάνιση ραγάδων. Ασυνήθεις περιπρωκτικές πτυχές οιδηματώδεις που παρουσιάζονται με < αυτιά ελέφαντα > ή εξελκώσεις. Συρίγγια με πολλαπλά εξωτερικά στόμια και ασυνήθη εντόπιση ή περιεδρικά τραύματα που δεν επουλώνονται.

Απο τους ασθενείς αυτούς πρέπει να λαμβάνεται ένα λεπτομερές ιστορικό, να γίνεται πλήρης εξέταση του ΓΣ. Σωλήνα και να τεθεντε σε πρόγραμμα παρακολούθησης.

Δεν θα αναφερθούν αναλυτικά τα διάφορα διαγνωστικά μέσα που διατίθενται σήμερα, όμως θα πρέπει να τονισθεί οτι επι υποψίας σφιγκτηριακής δυσλειτουργίας πρέπει πρίν την αντιμετώπισή των βλαβών αυτών να γίνεται έλεγχος με μανομετρία, ηλεκτρομυογράφημα και διορθικό υπερηχογράφημα.

Η ορθοσκόπηση και η βιοψία εκ του βλεννογόνου πιθανόν να δείξει ανωμαλίες ενδεικτικές

Αν. Διευθυντής-Προσωρινός Προϊστάμενος
Α' Χειρ/κού Τμήματος & Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

της ν. του Crohn. Αντίθετα ιστολογικές εξετάσεις εκ των περιεδρικών βλαβών (π.χ. δερματικών πτυχών) δεν είναι αξιόπιστες. Πρέπει να ληφθεί υπ όψη οτι και άλλες παθήσεις μπορεί να προκαλούν εμφάνιση περιπρωκτικών βλαβών με ασυνήθη χαρακτηριστικά όπως σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα, μόλυνση με HIV, λευχαιμία, πολλαπλούν μυέλωμα, T.B. & Ca πρωκτού.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Αντιπαράθεση εξακολουθεί να υπάρχει σχετικά με την επίδραση της δραστηριότητας της νόσου κεντρικότερα στο έντερο και του ισχυρισμού οτι εκτομή του νοσούντος εντέρου ή η παράκαμψή του θα είχε θετική ή όχι επίδραση στην εξέλιξη της περιεδρικής νόσου,

Αν και οι χειρισμοί αυτοί βοηθούν προσωρινά στη βελτίωση της διάρροιας και της περιεδρικής υγιεινής, η θετική όμως αυτή επίδραση στη νόσο είναι βραχύβια.

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΟΪΔΕΣ

Ευμεγέθεις, οιδηματώδεις, ανώδυνες, κυανωτικές δερματικές πτυχές στη νόσο του Crohn, εσφαλμένα χαρακτηρίζονται ως αιμορροϊδες. Γνήσιες αιμορροϊδες σπάνια συνυπάρχουν. Οι δερματικές αυτές πτυχές εμποδίζουν την υγιεινή της περιπρωκτικής χώρας και αντιμετωπίζονται συντηρητικά.

Η χειρουργική θεραπεία πρέπει να αποφεύγεται καθώς το τραύμα που προκύπτει απο την εξαίρεσή τους, εξελίσσεται σε ένα χρόνιο, δερματικό έλκος. Επιπλέον οι επιπλοκές που συνοδεύουν την αιμορροϊδεκτομή, καθιστούν αναγκαία στο 30% την αφαίρεση του πρωκτού και μόνιμη κολοστομία. [2]

Πρέπει να σημειωθεί οτι οι δερματικές πτυχές είναι από τις λίγες περιπρωκτικές βλάβες που αποτελούν ένα ορατό δείκτη της δραστηριότητας της ν. του Crohn κεντρικότερα.

ΡΑΓΑΔΕΣ

Χαρακτηριστικό των ραγάδων στη νόσο του Crohn είναι οτι εντοπίζονται συνήθως έκκεντρα, με ευρεία βάση και είναι ανώδυνες. Δεν υπάρχει συνεπώς ανάγκη για χειρουργική αντιμετώπιση σε ασυμπτωματικές ραγάδες.

Οταν όμως αυτές συνοδεύονται απο πόνο τότε πρέπει να ελέγχεται η πιθανότητα συνύπαρξης αποστήματος. Ασθενείς με νόσο του Crohn όμως, αν και σπάνια μπορεί να αναπτύξουν ιδιοπαθή ραγάδα, που προκαλεί σπασμό του έσω σφιγκτήρα και πόνο.

Για την επίμονο συμπτωματική ραγάδα η χειρουργική θεραπεία είναι αναγκαία. αλλά μόνο μετά αποτυχία της συντηρητικής αντιμετώπισης. Η διαστολή του πρωκτικού δακτυλίου έχει εφαρμοσθεί με σχετική επιτυχία, όμως αυτή ενέχει τον κίνδυνο ανεξέλεγκτου τραυματισμού των σφιγκτήρων και λόγω της συνύπαρξης φλεγμαίνοντος βλεννογόνου.

Οι επώδυνες ραγάδες είναι τρείς φορές πιο πιθανό να μην επουλωθούν σε σχέση με τις ανώδυνες, χρόνιες ραγάδες επουλώνονται πιο δύσκολα απο τις οξείες και τέλος στις γυναίκες αυτές θεραπεύονται δυσκολότερα απο αυτές των ανδρών. [9]

Πρωκτικά συρίγγια ή αποστήματα αναπτύσσονται απο τη βάση χρόνιων ραγάδων στο 26% των ασθενών. Πρωκτεκτομή είναι αναγκαία στο 24% των ασθενών, συνήθως λόγω επιμονής των σηπτικών επιπλοκών.

Η χρήση πλάγιας σφιγκτηροτομής του έσω σφιγκτήρα, σε επιλεγμένα περιστατικά, είναι δυνατόν να είναι αποτελεσματική σε άτομα με αυξημένο σφιγκτηριακό τόνο.

Οι ραγάδες συνολικά επουλώνονται με την πάροδο του χρόνου και μόνο το 19% σε μία σειρά παραμένουν ενεργείς μετά 10 έτη.

ΣΤΕΝΩΜΑΤΑ

Η επούλωση των πρωκτικών και περιπρωκτικών πληγών έχουν ως αποτέλεσμα κάποιο βαθμό στένωσης. Τα πρωκτικά στενώματα στη νόσο του Crohn είναι ανεκτά διότι τα κόπρανα είναι μα-

λακά ή υδαρή στη σύσταση.

Στις σπάνιες περιπτώσεις που αυτά προκαλούν συμπτώματα συνίσταται ήπια δακτυλική διαστολή. **Συχνά αυτή η ελαχίστη** διαστολή είναι αρκετή να απαλύνει τα συμπτώματα.

Στενώματα μπορεί επίσης να εμφανιστούν και στο ορθό, και στην περίπτωση αυτή μπορεί να παραμένουν για χρόνια ασυμπτωματικά. Η πλειονότης των ασθενών αυτών υποφέρουν απο πρωκτίτιδα και σε μεγάλο ποσοστό αυτή συνοδεύεται από συρίγγια, ραγάδες και αποστήματα.

Η θεραπεία εκτός της ήπιας δακτυλικής διαστολής περιλαμβάνει διαστολή με μπαλονάκι ή με κηρία του Hegar. [10]

Τα αποτελέσματα είναι ευνοϊκά στο 50% των ασθενών ενώ στο άλλο μισό καθίσταται αναγκαία η ορθοπρωκτεκτομή ή μια κεντρικότερη απολειτουργική στομία.

Τέλος σε χρόνια στενώματα έχει αναφερθεί η ανάπτυξη καρκινώματος, αν και η σχέση μεταξύ αυτού και ορθικού στενώματος είναι αμφιλεγόμενη.

ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΑ

Σηπτικές επιπλοκές συνοδεύουν τη νόσο του Crohn. Η πιο συχνά εκτελούμενη χειρουργική **πράξη στους ασθενείς** αυτούς για αντιμετώπιση των περιπρωκτικών εκδηλώσεων είναι η παροχέτευση αποστημάτων.

Χαρακτηριστικό γνώρισμα αυτών είναι ο πόνος, που υποδηλεί ύπαρξη πύου υπό τάση.

Ο Hughes θεωρεί ότι τα αποστήματα είναι δευτεροπαθείς επιπλοκές μιας πρωτοπαθούς βλάβης που είναι βαθιά (σπηλαιώδη έλκη). [11]

Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι πύλη εισόδου των μικροβίων είναι οι αδένες στις κρύπτες του Morgagni, που ως γνωστόν περιβάλλονται από αθροίσεις λεμφικού ιστού. Η είσοδος των μικροβίων ευνοείται από τις διαρροϊκές κενώσεις της νόσου.

Ένα απλό περιεδρικό απόστημα απλώς παροχετεύεται. Στα υποτροπιάζοντα ή στα πεταλοειδή αποστήματα γίνεται πλήρης παροχέτευση της οπισθοπρωκτικής χώρας. Η πλειονότητα των συγγραφέων δεν συνιστά ταυτόχρονη διατομή του συριγγώδους πόρου, αν και η τοποθέτηση **βρόγχου (Seton) μπορεί να είναι ωφέλιμος. Στα βαθιά αποστήματα του ευθυισχιακού βόθρου, στα οπισθοπρωκτικά και στα υπερσφιγκτηριακά συνίσταται η τοποθέτηση** μικρού καθετήρα τύπου Petzer για τη σωστή παροχέτευση τους. [12]

ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΑ ΣΥΡΙΓΓΙΑ

Περιπρωκτικά συρίγγια παρατηρούνται στο 11-28% των ασθενών με νόσο Crohn. Η αιτιολογία τους είναι η ίδια όπως και των αποστημάτων.

Η ταξινόμηση βασίζεται σε ανατομικά δεδομένα και είναι χρήσιμος για να περιγράψει κανείς την πορεία των συριγγωδών πόρων και να σχεδιάσει τη στρατηγική για την χειρουργική τους αντιμετώπιση. Χειρουργική αντιμετώπιση των συριγγίων ενδείκνυται όταν αποτυγχάνει η συντηρητική αγωγή και όταν υπάρχουν μείζονα συμπτώματα όπως πόνος, υποτροπιάζοντα αποστήματα, υψηλή παροχή, προοδευτική ίνωση και στενώματα, ακράτεια (Πίνακας ΙΙ).

Διάφοροι συγγραφείς παρατηρούν ότι πολλά συρίγγια δεν μπορούν να καταταγούν σε καμία από τις περιγραφόμενες κατηγορίες για αυτό πρόσθεσαν μία επιπλέον κατηγορία των σύνθετων (complex) [13] συριγγίων με πολλαπλούς διακλαδιζόμενους πόρους.

Η στρατηγική της επιτυχούς χειρουργικής αντιμετώπισης βασίζεται στην εντόπιση του έσω και έξω στομίου, την πιθανή ύπαρξη δευτερευόντων πόρων και την προσβολή ή όχι του ορθού από τη νόσο του Crohn. Ο βαθμός εγκράτειας εκτιμάται πριν τη χειρουργική επέμβαση.

Οι χειρουργικές τεχνικές περιλαμβάνουν τη συριγγοτομή, τον περιβρογχισμό του συριγγίου **(Seton) τους προωθητικούς κρημνούς, τις απολειτουργικές στομίες και τέλος την ορθοπρωκτε**κτομή.

ΧΑΜΗΛΑ ΣΥΡΙΓΓΙΑ

Σε συρίγγια υποβλεννογόνια ή διασφιγκτηριακά που διέρχονται χαμηλά δια του έξω σφιγκτήρα προτιμάται η διατομή του συριγγώδους πόρου με την προϋπόθεση ότι το ορθό είναι υγιές και η λειτουργικότητα του σφιγκτήρα φυσιολογική. Εάν το ορθό νοσεί συνίσταται η εφαρμογή συντηρητικής αγωγής με ή χωρίς την χρήση βρόγχου (Seton). Όταν η σφιγκτηριακή λειτουργία υπολείπεται προτιμάται η χρήση χαλαρού βρόγχου (seton) ή εφαρμογή βλεννογονικού προωθητικού κρημνού.

Σε διάφορες σειρές αθροιστικά τα αποτελέσματα ήταν, επούλωση των συριγγίων 80%, ορθοπρωκτεκτομή στο 15% που οφείλεται κυρίως στην πρόοδο της νόσου παρά στις μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ το ποσοστό ακράτειας ήταν 14%. [13,14,15]

ΥΨΗΛΑ ΣΥΡΙΓΓΙΑ

Σημαντικός αριθμός περιεδρικών συριγγίων είναι υψηλά ή σύνθετα (complex). Τα συρίγγια αυτά συχνά προκαλούν ενοχλήματα, κυρίως πόνο, που οφείλεται σε μη επαρκώς παροχετευόμενη πυώδη συλλογή.

Η χρήσης βρόγχου (seton) με silastic ή nylon βοηθά την παροχέτευση δια του πόρου και την εξάλειψη του πόνου. [7]

Οι διορθικοί βλεννογονικοί προωθητικοί κρημνοί έχουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με την παραδοσιακή χειρουργική αντιμετώπιση. Με την τεχνική αυτή δε διαιρείται ο έξω σφιγκτήρας και επομένως δεν επηρεάζεται η σφιγκτηριακή λειτουργία. Ο κρημνός συνίσταται από βλεννογόνο, υποβλεννογόνο και ίνες του έσω σφιγκτήρα. Η τεχνική αυτή αντενδείκνυται σε μη παροχετευόμενη πυώδη συλλογή, σε ορθικά στενώματα και σε ύπαρξη σοβαρών σφιγκτηριακών ελλειμμάτων.

Συνεπώς σε υψηλά ή σύνθετα συρίγγια με α) φυσιολογικό ορθό εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη προτιμάται η χρήση του βλεννογονικού προωθητικού κρημνού., β) σε προσβεβλημένο ορθό, προτιμάται η χρήση βρόγχου (Seton) ή η δημιουργία προσωρινής στομίας. Τέλος πολλές φορές στην περίπτωση αυτή καθίσταται αναγκαία η εκτομή του ορθού και η μόνιμη στομία. Τα αποτελέσματα από την χρήση του βρόγχου (Seton) είναι ικανοποιητικά, παρατηρούνται όμως υψηλά ποσοστά υποτροπής μετά την αφαίρεση τους.

Συνολικά το ποσοστό πρωκτεκτομής ανέρχεται στο 12%. Στο ίδιο ποσοστό κυμαίνεται και η ακράτεια. [16]

Το συνολικό ποσοστό υποτροπής μετά τη χρήση προωθητικού κρημνού ανέρχεται σε μια σειρά στο 29%.

ΑΚΡΑΤΕΙΑ

Η ακράτεια σε ασθενείς με νόσο του Crohn είναι πολυπαραγοντική και είναι αποτέλεσμα προηγούμενων χειρουργικών χειρισμών, στην ύπαρξη διαρροϊκών κενώσεων και στην ακαμψία του ορθού, λόγω της προσβολής του από τη νόσο.

Η πλειονότης των ασθενών αυτών υποβάλλεται σε ορθεκτομή, ενώ σε μικρό αριθμό επιλεγμένων περιστατικών είναι δυνατή η σφιγκτηροπλαστική.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας I

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ (BUCHMANN)	ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ (Hughes)	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ (SOHN)
Α. Δερματικές βλάβες	Πρωτοπαθείς βλάβες	Ανώδυνες
Περιεδρική δερματίτις Διαβρώσεις Ελκη Αποστήματα Στενώματα Δερματικές πτυχές	Ραγάδες Εξελκωμένες αιμορροϊδες Βαθειά (σπηλαιώδη) έλκη	Δερματικές πτυχές Συρίγγια Αιμορροϊδες
Β. Πρωκτικές βλάβες	Δευτεροπαθείς βλάβες	Επώδυνες
Ραγάδες Συρίγγια Στενώματα	Μηχανικές Συρίγγια Δερματικές πτυχές Στενώματα Σηπτικές: Αποστήματα Συρίγγια	Ραγάδες Αιμορροϊδες Αποστήματα
Γ. Συρίγγια		
Χαμηλά Υψηλά Ορθοκολπικά		

Πίνακας II

ΤΥΠΟΙ ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΩΝ ΣΥΡΙΓΓΙΩΝ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Ενδοσφιγκτηριακά
Διασφιγκτηριακά → Πεταλοειδή
Υπερσφιγκτηριακά

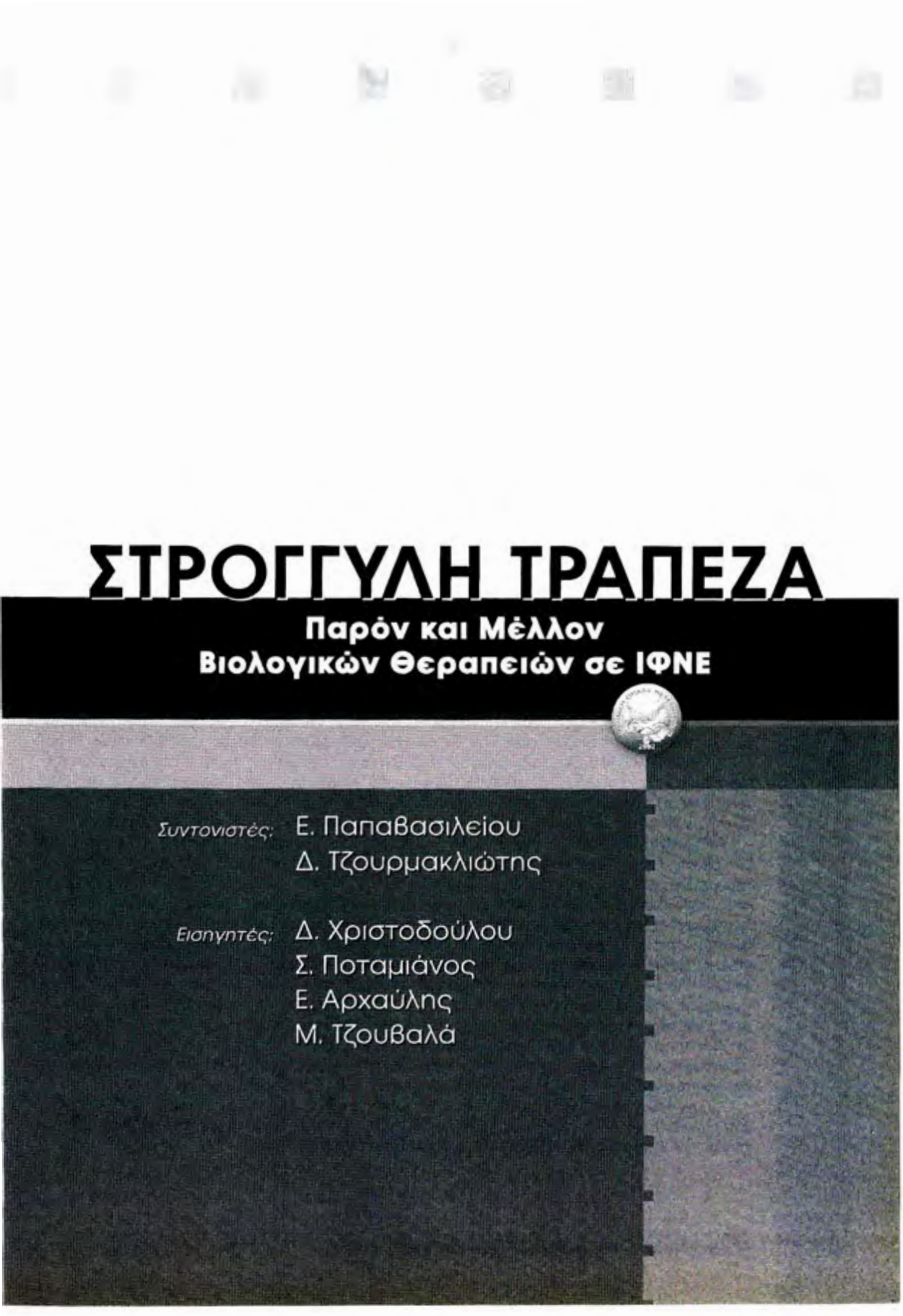
Σύνθετα (complex)

Βιβλιογραφία

1. Buchmann P, Keighley Mr, Allan RN, Thomson H, AlexanderWilliams J. natural history of perianal Crohn's disease. Ten years Follow-up: a plea for conservatism. Am. J.Surg. 1980; 140:642-644
2. Jeffern PJ, Ritchie J.K, Parkw A.G. treatment of hemorrhoids in patients with inflammatory bowel disease. Lancet 1977; 1:1084-1085.
3. Volkomir A.F. Luchtefeld M.A. Surgery for symptomatic hemorrhoids and Anal Fissures in Crohn's Disease. Dis. Colon. Rectum. 1994; 37:760-765
4. Buchmann P, Alexader-Williams J. Classification of perianal Crohn's disease. Clin. Gastroenterol. 1980; 9:323-330
5. Hughes LE. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. J. R. Soc Med 1978; 71:644-651
6. Sohn N. surgical considerations of anorectal Crohn's disease. In surgery of inflammatory Bowel Disorders. Ed. Churchill and Livingston 1987, p.p. 184-189.
7. Williams J.G., Rothenberger D.A., Nemer F.D., et.al. Fistula in ano in Crohn's disease: Results of aggressive surgical treatment. Dis. Colon Rectum 1991; 34:378-384.
8. Jeffern PJ, Ritchie J.K, Parkw A.G. treatment of hemorrhoids in patients with inflammatory bowel disease. Lancet 1977; 1:1084-1085.
9. Fleshner P.R, Schoetz D.J., Roberts P.L., et.al. Anal Fissure in Crohn's disease: A plea for aggressive treatment. Dis Colon Rectum 1995; 38:1137-1143.
10. Linares L, Moreira L.F., Andrews H, et.al. Natural history and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease. Br J. Surg 1988; 75:653
11. Hughes L.E. Clinical classification of Perinal Crohn's Disease. Dis Colon Rectum 1992; 35:928-932
12. Makowiec F, Jehle E.C., Becker H.D., Starlinger M. Perianal Abscess in Crohn's Disease. Dis Colon Rectum 1997 ;40:443-450.
13. Bayer I, Gordon M.A. Surgery for Symptomatic Hemorrhoids and Anal Fissures in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1994; 37:760-765.
14. Halme L, Sainio A.P. Factors Related to Frequency Type and Outcome of Anal Fistulas in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1995; 38:55-59.
15. Scott H.J., Northver J MA. Evaluation of Surgery for Perianal Crohn's Fistula. Dis Colon Rectum 1996; 39:1039-1043
16. Ozuner G, Hull T.L., Cartmill J, Fozio V.W. Long-Term Analysis of the use of Transanal Advancement Flaps for complicated Anorectal/ Vaginal Fistulas. Dis Colon Rectum 1996; 39:10-14.

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Παρόν και Μέλλον Βιολογικών Θεραπειών σε ΙΦΝΕ



Συντονιστές: Ε. Παπαβασιλείου
Δ. Τζουρμακλιώτης

Εισηγητές: Δ. Χριστοδούλου
Σ. Ποταμιάνος
Ε. Αρχαύλης
Μ. Τζουβαλά

Ευβιοτικά και Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Πάθηση των Εντέρων

Δημήτριος Χριστοδούλου

Εισαγωγή - Ορισμοί

Τα ευβιοτικά (probiotics) αποτελούν μη παθογόνους ζωντανούς μικροοργανισμούς που μεταβάλλουν την εντερική μικροβιακή χλωρίδα του ξενιστή και επιδρούν ευεργετικά στην υγεία του.[1] Αρχικά επικρατούσε έντονος σκεπτικισμός σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ευβιοτικών και τη σταθερότητα των μικροβιακών στελεχών στο γαστρεντερικό σωλήνα. Παρόλα αυτά, πιο πρόσφατα, μία φαρμακολογική προσέγγιση του θέματος χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της δράσης και της φαρμακοκινητικής των ευβιοτικών[2] και ανανέωσε το ενδιαφέρον των επιστημόνων αλλά και των φαρμακευτικών εταιρειών για τη νέα αυτή δυνητική κατηγορία φαρμάκου. Η φαρμακοκινητική των ευβιοτικών διαφέρει μεταξύ των διαφόρων μικροβίων. Βακτήρια που έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά ως ευβιοτικά είναι οι λακτοβάκιλλοι, τα Bifidobacteria, όπως και μη παθογόνα στελέχη Escherichia coli και εντεροκόκκου, καθώς και μη βακτηριακοί παράγοντες, όπως ο Saccharomyces boulardii.[3] (Πίνακες 1,2)[4]

Ο επίσημος όρος"probiotics" χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Lilly και Stillwele το 1965 αναφερόμενος σε ουσίες από πρωτόζωα που είχαν αυξητική δράση σε άλλους οργανισμούς. Η λέξη «probiotic» προέρχεται από την ελληνική φράση «προς ζωήν» και έτσι αποδίδεται καλύτερα στη μετάφραση με τον όρο «ευβιοτικό». Ο ελληνικός όρος «προβιοτικά» αντιστοιχεί στον αγγλικό όρο «prebiotics» αντιπροσωπεύει μη απορροφήσιμα διατροφικά συστατικά, συνήθως ολιγομερείς υδρογονάνθρακες, τα οποία διεγείρουν την ανάπτυξη ή δραστηριότητα ευγενών μικροβίων ή ευβιοτικών στελεχών της εντερικής χλωρίδας σε βάρος των παθογόνων εντερικών μικροβίων.[5,6] Τα συνβιοτικά (symbiotics) ορίζονται ως ένα μείγμα προβιοτικών και ευβιοτικών (prebiotics and probiotics) τα οποία βελτιώνουν την επιβίωση και τον αποικισμό ζωντανών διατροφικών συστατικών στο γαστρεντερικό σωλήνα είτε με την ενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων, είτε με την ενίσχυση επιλεγμένων μικροβιακών στελεχών της εντερικής χλωρίδας.[7]

Ενδιαφέρον έχει μία σύντομη ιστορική αναδρομή της χρήσης των ευβιοτικών. Στην αρχή του 20ου αιώνα (1908) ο Metchnikoff πρότεινε έναν επιστημονικό τρόπο κατά τον οποίο τα βακτήρια του γιαουρτιού συνεισέφεραν στην επιμήκυνση της ζωής Ρώσων χωρικών. Ιδίως υποστήριξε το ρόλο των ειδών Lactobacillus. Τη δεκαετία του 1930 ένας Ιάπωνας μικροβιολόγος, ο Minoru Shirota, πρότεινε πως πολλές ασθένειες θα μπορούσαν να προληφθούν με την ομαλοποίηση και την εξισορρόπηση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας. Με τον τρόπο αυτό κατασκεύασε παστεριωμένα προϊόντα γάλακτος τα οποία περιείχαν τους ευεργετικούς αυτούς μικροοργανισμούς. Έκτοτε έχει υποστηριχθεί η ανταγωνιστική δράση των ευβιοτικών έναντι δυνητικά παθογόνων οργανισμών, όπως E. coli, Salmonella, Listeria και το H. Pylori. Πάρα πολλές ενδείξεις δυνητικής χρήσης των ευβιοτικών έχουν προταθεί τα τελευταία 50 έτη συμπεριλαμβανομένων της πρόληψης διαρροϊκών συνδρόμων σε ενήλικες και παιδιά, της πρόληψης λοιμώξεων του ουρογεννητικού συστήματος, της αντικαρκινογόνου δράσης στο έντερο και της μεταβολικής και ανοσοτροποποιητικής / ανοσορρυθμιστικής δράσης σε όλον τον πεπτικό σωλήνα.

Οι μελέτες των ευβιοτικών στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και αφήνουν περιθώρια για μελλοντική χρήση των παραγόντων αυτών στη θεραπεία της ΙΦΠΕ, χωρίς όμως να αποτελούν πανάκεια.

Λέκτορας Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ο ρόλος της εντερικής χλωρίδας στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων

Πολλά είδη μικροβίων έχουν αναπτυχθεί και προσαρμοστεί να ζουν στον γαστρεντερικό σωλήνα του ανθρώπου. Υπολογίζεται ότι το έντερο του ανθρώπου περιέχει 300-500 διαφορετικά είδη βακτηρίων[8,9] και ότι ο αριθμός των μικροβιακών κυττάρων στον εντερικό αυλό είναι περίπου 10 φορές μεγαλύτερος από τον αριθμό των ευκαρυωτικών κυττάρων του ανθρώπινου σώματος.[10] Ο αριθμός των μικροβίων στο στόμαχο και το λεπτό έντερο είναι μικρός και περιλαμβάνει λίγα βακτήρια με ικανότητα προσκόλλησης στο επιθήλιο και λίγα βακτήρια που διέρχονται με τις τροφές. Ο φυσιολογικός περισταλτισμός και η έκκριση του γαστρικού υγρού, της χολής και του παγκρεατικού χυμού εμποδίζουν την υπερανάπτυξη μικροβίων στο στόμαχο και το λεπτό έντερο. Αντίθετα, το παχύ έντερο περιέχει ένα σύνθετο και δυναμικό μικροβιακό οικοσύστημα με υψηλές πυκνότητες ζώντων μικροβίων που επιτυγχάνουν συγκεντρώσεις ως 10^{11}-10^{12} κύτταρα/gr εντερικού περιεχομένου. Αυτές οι συγκεντρώσεις είναι ανάλογες με αυτές που αναπτύσσονται σε αποικίες μικροβίων που μεγαλώνουν σε δοκιμαστικό τρυβλίο. Το 60% περίπου της σύστασης των συμπαγών κοπράνων αποτελείται από βακτήρια. Μάλιστα τα αναερόβια βακτήρια είναι 100-1000 φορές περισσότερα από τα αερόβια βακτήρια. Τα γένη *bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus* και *Ruminococcus* είναι τα επικρατούντα, ενώ τα αερόβια στελέχη *Escherichia, Enterobacter, enterococcus, klebsiella, lactobacillus* και *proteus* έχουν πολύ μικρότερους πληθυσμούς. Η σύνθεση της εντερικής χλωρίδας διαφέρει πολύ από άτομο σε άτομο και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως π.χ. διαρροϊκή συνδρομή, λήψη αντιβιοτικών, αλλαγή διατροφής κ.τ.λ. [11,12]

Η εντερική χλωρίδα είναι επιφορτισμένη με ορισμένες σημαντικές λειτουργίες. Η μεταβολική της δράση περιλαμβάνει τη ζύμωση των μη απορροφήσιμων συστατικών και τη διέγερση της ενδογενούς παραγωγής βλέννας από τα επιθηλιακά κύτταρα, η οποία εξασκεί προστατευτική δράση. Η ζύμωση των μη απορροφήσιμων υδρογονανθράκων από τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας είναι μία σημαντική πηγή παραγωγής ενέργειας για το παχύ έντερο. Τα μεταβολικά προϊόντα της ζύμωσης των υδρογονανθράκων είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου. Από την άλλη μεριά, ο αναερόβιος μεταβολισμός πεπτιδίων και πρωτεϊνών από την εντερική χλωρίδα (σήψη) παράγει επίσης λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, αλλά και μία σειρά δυνητικά τοξικών ουσιών, όπως η αμμωνία, οι αμίνες, οι φαινόλες, οι θειόλες και οι ινδόλες.[13] Τέτοιες διαθέσιμες πρωτεΐνες για αναερόβιο μεταβολισμό είναι η ελαστίνη και το κολλαγόνο της τροφής, παγκρεατικά ένζυμα και πρωτεΐνες από νεκρά επιθηλιακά κύτταρα και νεκρά βακτήρια. Η διαθεσιμότητα του υποστρώματος για μεταβολισμό στο παχύ έντερο είναι περίπου 20-60 g υδρογονάνθρακες και 5-20 g πρωτεΐνης ημερησίως. Η εντερική χλωρίδα είναι επίσης απαραίτητη για την παραγωγή της βιταμίνης Κ και για την απορρόφηση του ασβεστίου, του μαγνησίου και του σιδήρου στο παχύ έντερο.[14]

Άλλη σημαντική λειτουργία της εντερικής χλωρίδας είναι η τροφική δράση της στο εντερικό επιθήλιο μέσω των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Και τα τρία σημαντικά λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (οξικό, προπιονικό και βουτυρικό) διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και τη διαφοροποίησή τους στο λεπτό και στο παχύ έντερο in vivo. Παρόλα αυτά, το βουτυρικό αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διεγείρει την κυτταρική διαφοροποίηση νεοπλασματικών κυττάρων in vitro, ενώ προάγει την αναστροφή του φαινοτύπου του κυττάρου από νεοπλασματικό σε μη νεοπλασματικό φαινότυπο.[15]

Ο ρόλος της εντερικής χλωρίδας στη ρύθμιση του ανοσολογικού μηχανισμού είναι καθοριστικός και έτσι γαστρεντερικός σωλήνας αποτελεί τη μεγαλύτερη δεξαμενή ανοσολογικών κυττάρων στον ανθρώπινο σώμα. Ο αποικισμός του γαστρεντερικού σωλήνα με μικρόβια, οδηγεί σε μεγάλη αύξηση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων, και στην εμφάνιση βλαστικών κέντρων στα λεμφοζίδια και στο χόριο όπου παράγονται μεγάλες ποσότητες ανοσοσφαιρινών.[16] Στους ενήλικες, η ανοσία ρυθμίζεται συνεχώς μέσω αλληλεπιδράσεων μεταξύ του ξενιστή και της εντερικής χλωρίδας. Τα συμβιούντα μικρόβια προσπαθούν να ξεφύγουν από την ανοσιακή απάντηση. Για παράδειγμα το Bacteroides fragilis, ένα κυρίαρχο είδος στο ανθρώπινο παχύ έντερο μπορεί να μεταβάλει τα αντιγόνα της επιφάνειάς του παράγοντας διαφορετικούς καψιδιακούς πολυσακχαρίτες. Αυτή η ποικιλομορφία της επιφάνειας επιτρέπει στο είδος αυτό να ξεφεύγει από την ανοσοεπιτήρηση

και να διατηρεί έναν κυρίαρχο οικολογικό ρόλο στην εντερική χλωρίδα. Από την άλλη μεριά, οι αμυντικοί μηχανισμοί του ξενιστή προσαρμόζονται και εμποδίζουν την υπερανάπτυξη του μικροβίου.[17]

Ο τελευταίος σημαντικός ρόλος της εντερικής χλωρίδας είναι η δημιουργία ενός φυσικού φραγμού για τον αποικισμό του εντέρου από παθογόνα βακτήρια. Αυτό επιτυγχάνεται με διάφορους μηχανισμούς, όπως δέσμευση των υποδοχέων των επιθηλιακών κυττάρων από τα μικρόβια της χλωρίδας, ανταγωνισμός για τα τροφικά υποστρώματα, καθώς και παραγωγή από τα μικρόβια της χλωρίδας ουσιών με βακτηριοστατικές ιδιότητες, των βακτηριοσινών. Έτσι, η διαταραχή της μικροβιακής χλωρίδας από τα αντιβιοτικά μπορεί να επιτρέψει υπερανάπτυξη στελεχών με παθογόνο δράση, όπως το τοξινογόνο Clostridium difficile, που προκαλεί την ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα.[18,19]

Υπάρχουν μαρτυρίες ότι η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη φλεγμονώδη διαδικασία στην ΙΦΠΕ. Σε ασθενείς με νόσο Crohn, τα εντερικά Τ λεμφοκύτταρα είναι υπεραντιδραστικά έναντι βακτηριακών αντιγόνων και οι μηχανισμοί τοπικής ανοσοανοχής είναι διαταραγμένοι.[20] Επιπλέον, ασθενείς με ΙΦΠΕ έχουν αυξημένη εντερική έκκριση IgG αντισωμάτων κατά διάφορων βακτηριών της εντερικής χλωρίδας.[21] Η σύνδεση των αντισωμάτων αυτών με τα βακτήρια, σε αντίθεση με τα IgA αντισώματα που δρουν προστατευτικά στο έντερο, ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και τους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές. Ακόμη, ασθενείς με ΙΦΠΕ έχουν μεγαλύτερο αριθμό βακτηρίων διαφόρων ειδών προσκολλημένων στο εντερικό επιθήλιο σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Τα βακτήρια αυτά, ιδιαίτερα τα βακτηριοειδή έχουν βρεθεί και ενδοεπιθηλιακά (ενδοκυτταρικά). Έτσι, η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του εντερικού ανοσολογικού συστήματος από βακτήρια της εντερικής χλωρίδας θα μπορούσε να παίζει ουσιαστικό ρόλο στην παθολογική φυσιολογία της ΙΦΠΕ.[22] Μερικοί ασθενείς με νόσο Crohn (17-25%) έχουν μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2/CARD15, που ρυθμίζει τις απαντήσεις του ξενιστή στα βακτήρια.[23]

Η αντίληψη ότι παρασιτικά μικρόβια της εντερικής χλωρίδας μπορούν να διαδραματίσουν ρόλο στη φλεγμονή στην ΙΦΠΕ έχει σχηματιστεί από μελέτες σε πειραματόζωα. Παρόλα αυτά, σε μερικές περιπτώσεις ο αποικισμός του εντέρου με μικρόβια μπορεί να έχει προστατευτική δράση, όπως σε ποντικούς χωρίς μικροβιακή χλωρίδα κατά την πρόκληση κολίτιδας από θειική νατριούχο δεξτράνη.[24]

Μερικά από τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας, ιδίως αναερόβια, διεισδύουν στον βλεννογόνο μετά την επαγωγή της κολίτιδας και προκαλούν διατοιχωματικές φλεγμονώδεις βλάβες.[25] Εξάλλου τα βακτήρια διαφέρουν ως προς την ικανοτητά τους δράση και προκαλούν ανάλογα και διαφορετικές βλάβες. Ενώ μερικά αερόβια βακτήρια προκαλούν σοβαρή φλεγμονώδη εντοπισμένη πολυμορφοπυρηνική διήθηση χωρίς αξιόλογη εναπόθεση κολλαγόνου, ορισμένα αναερόβια *(Bacteroides fragilis, Bacteroides uniformis, Clostridium ramosum)* προκαλούν ήπια πολυμορφοπυρηνική διήθηση, αλλά διάχυτη διήθηση από μονοπύρηνα συνοδευόμενη από σημαντική εναπόθεση κολλαγόνου στον πάσχοντα ιστό.[8]

Συνοπτικά, στην ΙΦΠΕ τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας αλληλεπιδρούν με τον εντερικό βλεννογόνο επάγοντας τη φλεγμονώδη δραστηριότητα στις εντερικές βλάβες. Η εκτροπή των κοπράνων από τον πάσχοντα βλεννογόνο είχε σαν αποτέλεσμα την πρόληψη υποτροπής της νόσου Crohn σε μία μελέτη, ενώ όταν έγινε έγχυση εντερικού περιεχομένου στο αποκλεισμένο τμήμα του λεπτού εντέρου η νόσος υποτροπίασε.[26] Στην ελκώδη κολίτιδα, η βραχυχρόνια θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος και με εντερική επικάλυψη για απελευθέρωση στο παχύ έντερο, ελάττωσε γρήγορα την απελευθέρωση κυτταροκινών και λευκοτριενών και ήταν πιο αποτελεσματική στην μείωση της φλεγμονής από ό,τι τα ενδοφλέβια στεροειδή.[27] Εντούτοις, τα αντιβιοτικά έχουν περιορισμένο ρόλο στην αντιμετώπιση της ΙΦΠΕ, καθώς η επαγωγή ανθεκτικών στελεχών παρεμποδίζει την επίτευξη μακροχρόνιου αποτελέσματος. Έτσι, οι ερευνητές έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους περισσότερο στα ευβιοτικά, με σκοπό τον ανταγωνισμό των παθογόνων μικροβίων και τη βελτίωση της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας.

Γενική δράση των ευβιοτικών και προβιοτικών

Τα ευβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες καταστάσεις, όπως για την προφύλαξη και θεραπεία σε οξέα διαρροϊκά σύνδρομα. Η ταυτόχρονη χορήγηση ευβιοτικών σε ασθενείς που λάμβαναν αντιβιοτικά μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας από αντιβιοτικά, τό-

σο σε παιδιά, όσο και σε ενήλικες.[28,29] Τα ευβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της διάρροιας από αντιβιοτικά.[29,30]

Τα ευβιοτικά έχουν δείξει αποτελεσματικότητα για την πρόληψη της οξείας διάρροιας στις ακόλουθες περιπτώσεις: (α) σε χρονίως νοσηλευόμενα παιδιά (β) σε καχεκτικά παιδιά, ιδιαίτερα σε όσα δεν έλαβαν μητρικό γάλα (γ) σε παιδιά με οξεία γαστρεντερίτιδα (δ) σε οξεία γαστρεντερίτιδα από rotavirus, όπου μάλιστα ελαττώθηκε και η απέκκριση του ιού στα κόπρανα με τη χρήση του ευβιοτικού.[31,32]

Ευβιοτικά βακτήρια που χρησιμοποιούνται για την καλλιέργεια του γιαουρτιού βελτιώνουν την πέψη της λακτόζης και εξαλείφουν τα συμπτώματα της δυσανεξίας στη λακτόζη σε πάσχοντες από ανεπάρκεια λακτάσης. Το ωφέλιμο αποτέλεσμα οφείλεται στην παρουσία της μικροβιακής β γαλακτοσιδάσης (λακτάσης) στο προϊόν της ζύμωσης του γάλατος με τον παραπάνω μηχανισμό.[33] Επιπροσθέτως, τα ευβιοτικά αυξάνουν την ενδογενή παραγωγή IgA στον εντερικό βλεννογόνο μετά την έκθεση σε rotavirus και μετά από εμβολιασμό με εξασθενημένο στέλεχος σαλμονέλλας.[34,35] Φαίνεται ότι τα ευβιοτικά εκλύουν ανοσολογικές απαντήσεις σε τοπικό και συστηματικό επίπεδο, καθώς μία μελέτη έδειξε ότι αυξάνουν την φαγοκυτταρική ικανότητα των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων.[36] Σε μία άλλη μελέτη, το ευβιοτικό Lactobacillus rhamnosus GG χορηγήθηκε σε έγκυες γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό ατοπίας και μετά τη γέννηση στα νεογνά για 6 μήνες και πέτυχε σημαντική μείωση της επίπτωσης του ατοπικού εκζέματος για την επόμενη δεκαετία.[37]

Τέλος φαίνεται ότι τα ευβιοτικά ελαττώνουν τη δραστικότητα κυτταροτοξικών ενζύμων που αποβάλλονται με τα κόπρανα και ίσως στο μέλλον αποκτήσουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου.[38] Πάντως, προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για το σκέλος αυτό της πιθανής προστατευτικής δράσης των ευβιοτικών.

Παθοφυσιολογία δράσης των ευβιοτικών στην ΙΦΠΕ

Οι κύριοι μηχανισμοί δράσης των ευβιοτικών στην ΙΦΠΕ είναι ο ανταγωνισμός με τα παθογόνα βακτήρια για τους υποδοχείς του εντερικού επιθηλίου, η διέγερση της τοπικής παραγωγής βλέννας και η διέγερση του ανοσολογικού συστήματος.

Ο ανταγωνισμός των παθογόνων μικροβίων από τα ευβιοτικά επιτυγχάνεται και μέσω παραγωγής ουσιών με αντιβακτηριακές ιδιότητες. Πρόσφατα, νέοι τύποι χαμηλού μοριακού βάρους αντιμικροβιακών ουσιών βρέθηκαν σε καλλιέργειες του *Lactobacillus plantarum VTT E-78076*, ενώ μη πρωτεϊνικές λιπόφιλες ουσίες με αντιβακτηριακή δραστικότητα περιγράφηκαν σε κυτταρικές καλλιέργειες στελεχών *Bifidobacterium*.[15,39] Κυρίως όμως ο ανταγωνισμός των παθογόνων βακτηρίων από τα ευβιοτικά γίνεται μέσω δέσμευσης των θέσεων σύνδεσης με τους εντερικούς υποδοχείς ή τις εντερικές πρωτεΐνες φορείς. Έτσι, η παθογόνος *Escherichia Coli* και *Salmonella*, για παράδειγμα, προσκολλώνται σε ανθρώπινες εντερικές γλυκοπρωτεΐνες που απεκκρίνονται στα κόπρανα. Μπορούν να μετατοπιστούν από τις γλυκοπρωτεΐνες αυτές με τη χρήση διάφορων ευβιοτικών.[40] Επιπλέον, έχει περιγραφεί σε in vivo και in vitro πειραματικά μοντέλα, ότι σαν αποτέλεσμα της προσκόλλησης στελεχών Bifidobacterium στο εντερικό επιθήλιο, αναστέλλεται ο αποικισμός του εντέρου από διάφορα παθογόνα μικρόβια που προκαλούν διάρροια, όπως η *E. coli 0157, η Salmonella typhimurium και οι ιοί Rotaviruses*.[41]

Μερικά ευβιοτικά δρουν επάγοντας την ανοσολογική απάντηση κατά τρόπο ευνοϊκό για την ελάττωση της φλεγμονής στην ΙΦΠΕ. Έτσι μετά χορήγηση διαφόρων στελεχών *Lactobacillus* επάγεται η παραγωγή διάφορων κυτταροκινών.[42] Το ενδιαφέρον μείγμα ευβιοτικών VSL#3 έχει αποδειχθεί κλινικά δραστικό και επάγει την τοπική παραγωγή ιντερλευκίνης 10 (IL-10).[43] Σε δυο πειραματικά μοντέλα κολίτιδας σε ποντικούς (κολίτιδα μετά χορήγηση θειικής νατριούχου δεξτράνης και κολίτιδα σε IL-10 knock out ποντικούς), βρέθηκε ότι η χορήγηση *Lactoccus Lactis* που μετά από ειδική επεξεργασία παρήγαγαν IL-10 ήταν το ίδιο αποτελεσματική στη θεραπεία της κολίτιδας με τα στεροειδή.[44] Επιπροσθέτως, σε μία άλλη μελέτη σε χειρουργικά παρασκευάσματα ειλεού με έντονη φλεγμονή από ασθενείς με νόσο Crohn, φάνηκε ότι η απελευθέρωση TNF-α ελαττωνόταν σημαντικά in vitro κατά την καλλιέργεια των παρασκευασμάτων με τα ευβιοτικά στελέχη

Lactobacillus casei και *Lactobacillus bulgaricus*.[45] Από την άλλη μεριά, διάφορα ευβιοτικά μπορούν να παρέμβουν στην προφλεγμονώδη οδό IκB/NFκB στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα αναστέλλοντας την αποδόμηση του IκB-α, κι έτσι οδηγώντας σε ανοσοανοχή στο γαστρεντερικό σωλήνα.[46]

Η έκκριση IgA από το εντερικό επιθήλιο έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη τοπικής ανοσοανοχής, εξαρτώμενης από τα Τ-λεμφοκύτταρα. Ορισμένα ευβιοτικά αυξάνουν την τοπική παραγωγή IgA ανοσοσφαιρίνης, όπως ο *Lactobacillus CG* που αυξάνει τον αριθμό των πλασματοκυττάρων που εκκρίνουν IgA ανοσοσφαιρίνες στον εντερικό βλεννογόνο ασθενών με νόσο Crohn.[47]

Ένα άλλο ευβιοτικό, ο *Lactobacillus plantarum* έχει την ιδιότητα να παράγει νιτρικό οξείδιο (NO) ως παράπλευρο προϊόν του μεταβολισμού της αργινίνης. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις, όπως αυτές που παράγονται από τον λακτοβάκιλλο αυτόν, το NO συμβάλλει στην ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου, ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να έχει προφλεγμονώδη δράση.[48] Η δράση του λακτοβακίλλου αυτού στην ΙΦΠΕ χρήζει περαιτέρω μελέτης.

Τα *Bifidobacterium* και ο *Lactobacillus rhamnosus GG* μπορούν να δεσμεύσουν τοξίνες όπως οι αφλατοξίνες, προϊόντα καταβολισμού των μυκήτων και να εμποδίσουν τη βλαπτική τους επίδραση στον εντερικό βλεννογόνο, ιδιαίτερα σε παρουσία υποκείμενης φλεγμονής.[49]

Η βλέννα και το εντερικό επιθήλιο παρέχουν ένα φραγμό που προστατεύει τα κύτταρα του εντερικού ανοσολογικού συστήματος από το πλούσιο σε αντιγόνα εντερικό περιεχόμενο. Τα ευβιοτικά έχουν την ιδιότητα να ενισχύουν το φραγμό αυτό. Η βλέννα είναι μία υδρόφοβη, διαυγής, ελαστική γέλη που καλύπτει το επιθήλιο, και συντίθεται από βλεννίνες (mucins) διασταυρουμένες με πεπτίδια. Ορισμένα ευβιοτικά (*Lactobacillus plantarum 299v*) διεγείρουν τη σύνθεση των βλεννινών, οι οποίες με τη σειρά τους εμποδίζουν τη σύνδεση ορισμένων βακτηρίων όπως η E. coli στο εντερικό επιθήλιο.[50] Άλλα πάλι ευβιοτικά (*Lactobacillus casei, clostridium butyricum*) αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό και την ανάπλαση των εντερικών κυττάρων επιτρέποντας τη γρήγορη ανάπλαση σε περιπτώσεις φλεγμονής.[51]

Γνωστή επιπλοκή της ΙΦΠΕ είναι η εμφάνιση αδενοκαρκινώματος, συνήθως πολλά ετη μετά την εμφάνιση της νόσου. Το ευβιοτικό *Bifidobacterium longum* και το προβιοτικό ινουλίνη ελαττώνουν τον αριθμό των ανώμαλων εστιών που επάγονται στις κρύπτες του παχέος εντέρου από το γνωστό καρκινογόνο αζοξυμεθάνιο, πιθανώς μέσω ελάττωσης της δραστικότητας της β-γλυκουρονιδάσης και της συγκέντρωσης της αμμωνίας σε πειραματικό μοντέλο ποντικών.[52]

Τέλος, ορισμένα ευβιοτικά όπως το *Bifidobacterium, Enterococcus* και *Lactobacillus* φαίνεται ότι αυξάνουν την παραγωγή των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Τα λιπαρά αυτά οξέα, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ασκούν τροφική δράση στο εντερικό επιθήλιο και παρέχουν ενέργεια, διευκολύνοντας την κυτταρική ανάπλαση, ενώ η έλλειψή τους έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση κολίτιδας.[53]

Χρήση των ευβιοτικών στην ελκώδη κολίτιδα

Τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του ευβιοτικού στελέχους *Escherichia coli Nissle 1917* με τη μεσαλαζίνη για τη διατήρηση της ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα.[54-56] Ο Kruis και συν. συμπεριέλαβαν 120 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε μία διπλή τυφλή μελέτη 12 εβδομάδων.[56] Μισοί από τους ασθενείς έλαβαν μεσαλαζίνη 1.5 g /d και οι άλλοι μισοί έλαβαν 200 mg/d Mutaflor (Ardeypharm, GmbH, Herdecke, Germany) που περιέχει $25x10^9$ ζωντανά βακτήρια *E. coli* ανά 100 mg. Μετά από 12 εβδομάδες αγωγής, 11,3% των ασθενών που έλαβαν μεσαλαζίνη και 16% αυτών που έλαβαν το ευβιοτικό είχαν υποτροπιάσει. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική αλλά σχετικώς χαμηλή θεωρήθηκε και η στατιστική δύναμη της μελέτης. Σε μία άλλη μελέτη, μελετήθηκαν 116 ασθενείς για ένα χρόνο.[54] Εντάχθηκαν ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε έξαρση που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 2,4 g μεσαλαζίνης είτε 200 mg Mutaflor ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά για μία εβδομάδα γενταμυκίνη από του στόματος (240 mg/d) για να ελαττωθεί η E. coli της ενδογενούς μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου καθώς και στεροειδή από το στόματος ή από το ορθό ανάλογα με την έκταση της νόσου. Ύφεση επιτεύχθηκε στο 75% των ασθενών στην ομάδα της μεσαλαζίνης και στο

68% στην ομάδα του ευβιοτικού (μη στατιστικά σημαντική διαφορά, NS). Όταν επιτυγχανόταν η ύφεση, τα στεροειδή ελαττώνονταν και η δόση της μεσαλαζίνης αναπροσαρμοζόταν σε 1,2 g ημερησίως, ενώ η δόση του ευβιοτικού δεν άλλαζε. Κατά τη διάρκεια της ετήσιας παρακολούθησης, υποτροπή σημειώθηκε στο 73% των ασθενών που έπαιρναν μεσαλαζίνη έναντι 67% των ασθενών που έπαιρναν το ευβιοτικό με το στέλεχος της *E. coli Nissle 1917* (NS). Η μελέτη αυτή έτυχε αντικείμενο κριτικής λόγω της χαμηλής δόσης της μεσαλαζίνης που χορηγήθηκε στη φάση συντήρησης. Στην τρίτη μελέτη, με παρόμοιο σχεδιασμό, μελετήθηκαν 222 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και έλαβαν ως θεραπεία συντήρησης είτε μεσαλαζίνη είτε Mutaflor (*E. coli Nissle 1917*) για ένα χρόνο. Το ποσοστό υποτροπής ήταν 33% στην ομάδα της μεσαλαζίνης έναντι 36,4% στην ομάδα του προβιοτικού και η ισότητα των δύο θεραπειών συντήρησης τεκμηριώθηκε.

Σε μία άλλη μελέτη, 21 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έλαβαν 100 ml γάλατος που είχε υποστεί ζύμωση καθημερινά για 1 χρόνο.[57] Έντεκα από αυτούς έλαβαν *Bifidobacterium bifidum YIT 4007, Bifidobacterium YIT 4065* και *Lactobacillus acidophilus YIT 0168* στο γάλα, οι υπόλοιποι όχι. Το είγμα των ευβιοτικών έγινε καλά ανεκτό και παρουσιάστηκαν λιγότερες υποτροπές στην ομάδα που το έλαβε (27% έναντι 90%).

Κατά συμπέρασμα, φαίνεται από τις μελέτες αυτές ότι τα ευβιοτικά έχουν ρόλο στη διατήρηση της ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα, όμως η αποτελεσματικότητά τους θα πρέπει να τεκμηριωθεί από μεγαλύτερες μελέτες.

Χρήση των ευβιοτικών στη νόσο Crohn

Μικρές μελέτες έχουν γίνει μόνο με χρήση ευβιοτικών σε ασθενείς με νόσο Crohn. Σε μία μελέτη 28 ασθενείς που έπασχαν από νόσο Crohn έλαβαν θεραπεία με το ευβιοτικό στέλεχος *E. Coli Nissle 1917* ή εικονικό φάρμακο.[58] Το ευβιοτικό έγινε καλά ανεκτό και ο βαθμός υποτροπής ήταν μικρότερος στην ομάδα που έλαβε ευβιοτικό (33%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (63%). Πάντως, μόνο 20 ασθενείς από τους 28 εντάχθηκαν στην στατιστική ανάλυση. Ο Guslandi και συν. χορήγησαν σε 32 ασθενείς με νόσο Crohn 1 gr *Saccharomyces boulardii* μαζί με μεσαλαζίνη ή μονοθεραπεία με μεσαλαζίνη στα πλαίσια διπλής τυφλής ελεγχόμενης τυχαιοποιημένης μελέτης για τη διατήρηση της κλινικής ύφεσης.[59] Υποτροπή παρατηρήθηκε λιγότερο συχνά στην ομάδα που έλαβε το ευβιοτικό (1/16 έναντι 6/16, P<0,05) Ο Campieri και συν. συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ριφαξιμίνης 1.8 g ημερησίως για τρεις μήνες ακολουθούμενης από το συνδυασμό ευβιοτικών VSL#3, σε σχέση με μεσαλαζίνη 4 ημερησίως για την πρόληψη υποτροπής νόσου Crohn μετά το χειρουργείο.[60] Τυχαιοποιήθηκαν 40 ασθενείς και υποτροπή σημειώθηκε στο 20% των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό αντιβιοτικού - ευβιοτικού έναντι 40% των ασθενών που έλαβαν μεσαλαζίνη. Τέλος, σε μία άλλη μελέτη έγινε σύγκριση του ευβιοτικού *Lactobacillus GG* με το εικονικό φάρμακο σε 37 ασθενείς με νόσο Crohn που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή του πάσχοντος τμήματος εντέρου.[61] Ο λακτοβάκιλλος ήταν αναποτελεσματικός στην πρόληψη της υποτροπής της νόσου μετά το χειρουργείο και στην ελάττωση της βαρύτητας των βλαβών κατά την υποτροπή της νόσου.

Οι μελέτες με ευβιοτικά στη νόσο Crohn είναι ενθαρρυντικές και θα πρέπει κανείς να αναμείνει τα αποτελέσματά σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Έμφαση πρέπει να δοθεί στο σχεδιασμό των μελετών, ώστε τα αποτελέσματα να είναι αντικειμενικά χωρίς πόλωση (bias).

Χρήση των ευβιοτικών σε νεοληκυθίτιδα

Η νεοληκυθίτιδα έχει συσχετιστεί με ελαττωμένη συγκέντρωση λακτοβακίλλων και *Bifidobacteria*. Σε μία διπλή τυφλή ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη συγκρίθηκε το είγμα ευβιοτικών VSL#3 (καθορισμένο είγμα γαλακτοβακίλλων, *bifidobacteria* και ενός στρεπτοκόκκου) με εικονικό φάρμακο, χορηγούμενα για 9 μήνες μετά από επίτευξη ύφεσης της νεοληκυθίτιδας με συνδυασμό σιπροφλοξασίνης και ριφαμπουτίνης για 1 μήνα. Υποτροπή σημειώθηκε μόνο στο 15% των ασθενών που έλαβαν το ευβιοτικό είγμα έναντι 100% εκείνων που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (P<0,001), χωρίς να σημειωθούν παρενέργειες.[62] Ο πιθανός μηχανισμός δράσης του ευ-

βιοτικού ήταν η αύξηση των συγκεντρώσεων των λακτοβακίλλων, *bifidobacteria*, και στρεπτοκόκκων στη λήκυθο με αυξημένη τοπική παραγωγή IL-10.[63]

Σε μία άλλη μελέτη, συγκρίθηκε το VSL#3 με εικονικό φάρμακο στη διατήρηση υφέσεως σε υποτροπιάζουσα νεοληκυθίτιδα μετά από επίτευξη της υφέσεως με συνδυασμό σιπροφλοξασίνης και μετρονιδαζόλης. 64 Χορηγήθηκαν 6 g VSL#3 ημερησίως ή placebo για 1 χρόνο (ή μέχρι υποτροπής) σε 36 ασθενείς. Υποτροπή σημειώθηκε στο 10% στην ομάδα του VSL#3 έναντι 94% στην ομάδα του placebo (P<0,001).

Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε και μία τρίτη μελέτη που συνέκρινε το VSL#3 με εικονικό φάρμακο για την πρόληψη της εμφάνισης νεοληκυθίτιδας μετά από κολεκτομή και δημιουργία νεολήκυθου σε 40 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.[65] Τα φάρμακα χορηγήθηκαν αμέσως μετά τη σύγκλειση της ιλεοστομίας για ένα χρόνο. Νεοληκυθίτιδα παρατηρήθηκε στο 10% των ασθενών που έλαβαν το ευβιοτικό έναντι 40% σε όσους έλαβαν placebo (P<0,01).

Τα αποτελέσματα αυτά, αν και δεν αντιστοιχούν ακόμη όλα σε πλήρως δημοσιευμένες μελέτες, δείχνουν ότι τα ευβιοτικά και ιδιαίτερα το μείγμα VSL#3 έχουν καλή αποτελεσματικότητα για την πρόληψη και αντιμετώπιση της νεοληκυθίτιδας σε χειρουργημένους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Οι μελέτες των ευβιοτικών στην ΙΦΠΕ συνοψίζονται στον Πίνακα 3.[66]

Συμπεράσματα - Προοπτικές

Υπάρχει αυξανόμενη εμπειρία για το σημαντικό ρόλο της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας στην προστασία του εντερικού βλεννογόνου από παθογόνα μικρόβια, αλλά και στην αλληλεπίδραση με άλλους μηχανισμούς για την πρόκληση φλεγμονής στο έντερο. Τα ευβιοτικά μιμούνται ορισμένες από τις θετικές δράσεις της μικροβιακής χλωρίδας και έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε ορισμένες παθήσεις, συμπεριλαμβανόμενης και της ΙΦΠΕ. Εκτός όμως από την πρόληψη της νεοληκυθίτιδας και διατήρηση της ύφεσης στη νεολήκυθο μετά από χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, η αποτελεσματικότητα των ευβιοτικών στην ΙΦΠΕ για τη διατήρηση της υφέσεως δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες και τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Φαίνεται όμως ότι θα ακολουθήσουν και άλλες μελέτες με ευβιοτικά, τόσο στην ΙΦΠΕ και ενδεχομένως για την πρόληψη άλλων νοσημάτων όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου. Ένα μεγάλο πλεονέκτημα που θα επιτρέψει τις μελλοντικές αυτές μελέτες είναι η μέχρι στιγμής άριστη ανοχή των ευβιοτικών.

Πίνακας 1. Εμπορικά διαθέσιμα ευβιοτικά

Όνομα	Ευβιοτικά Βακτήρια
Kyo-Dophilus capsules (Wakunaga Probiotics)	Lactobacillus acidophillus, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum
Kyo-Dophilus tablets (Wakunaga Probiotics)	Lactobacillus acidophilus
Acidophilas (Wakunaga Probiotics)	Lactobacillus acidophilus
Probiata tablets	Διεθνώς αποδεκτό είδος του Lactobacillus acidophilus
Flora Grow (Arise & Shine)	Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium bifidum
Bifa 15 (Eden Foods)	Bifidobacterium longum
TH1 Probiotics (Jarrow Formulas)	Bifidobacterium longum, Saccharomyces boulardi, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum
Replenish (Innercleanse 2000)	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantrum, Lactobacillus bifidus, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus casei, Lactobacillus brevis, FOS (φρουκτο-ολισακχαρίτες)
Flora Boc™ (PDI labs)	Stabilized Bifidobacteria και Acidophilus, Lactobacillus sporogenes, Bacillus laterosporus, BOD, enzymatic bacteria, BaCCine™
VSL#3 (CSL)	5X10^{11} κύτταρα/g 3 είδη από Bifidobacteria, 4 είδη από lactobaccili και 1 είδος από Streptococcus salivarius ssp. thermophilus
Subalin	Αναδυνδυασμένο ευβιοτικό (Bacillus subtilis)
Colinfant, Mutaflor	Μη εντεροπαθογόνος Escherichia coli

Πίνακας 2. Μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως ευβιοτικά

Lactobacillus species
- L. acidophilus
- L. casei (rhamnosus)
- L. reuteri
- L. bulgaricus
- L. plantarum
- L. johnsonii
- L. lactis

Bifidobacterium species
- B. bifidum
- B. longum
- B. breve
- B. infantis
- B. lactis
- B. adolescents

Άλλοι
- Bacillus cereus
- Escherichia coli
- Saccharomyces cerevisiae
- Enterococcus faecalis
- Streptococcus thermophilus

Συγγραφέας	Νόσος	Ευβιοτικό	Control	Αρ. ασθενών	Υποτροπή (ευβιοτικό vs control)	Διάρκεια	P
Kruis	ΕΚ	E. coli Nissle 1917	5-ASA 1,2g/d	120	4 μήνες	16% vs 11,3%	NS
Rembacken	ΕΚ	E. coli Nissle 1917	5-ASA 1,2g/d	120	12 μήνες	67% vs 73%	NS
Kruis	ΕΚ	E. coli Nissle 1917	5-ASA 1,5g/d	222	12 μήνες	36,4% vs 33%	ισότητα
Gionchetti	Νεοληκυθίτιδα	VSL#3	Placebo	40	9 μήνες	15% vs 100%	<0,05
Mimura	Νεοληκυθίτιδα	VSL#3	Placebo	36	12 μήνες	15% vs 94%	<0,05
Gionchetti	Πρόληψη νεοληκυθίτιδας	VSL#3	Placebo	40	12 μήνες	10% vs 40%	<0,05
Guslandi	Πρόληψη NC μετεγχειρητικά	VSL#3	5-ASA	28	12 μήνες	20% vs 40%	<0,05
Gionchetti	NC	E. coli Nissle 1917	Placebo	28	12 μήνες	30% vs 70%	<0,05
Malchow	NC	S. boulardii + 5-ASA	5-ASA μόνο	28	6 μήνες	6,3% vs 37.5%	<0,05
Prantera	Πρόληψη NC μετεγχειρητικά	Lactobacillus GG	Placebo	37	12 μήνες	16,6% vs 10,5%	NS

ΕΚ= ελκώδης κολίτιδα, NC = Νόσος Crohn, 5-ASA: 5-αμινοσαλικυλικά

Βιβλιογραφία

1. Marteu P, Seksik P, Jian R. Probiotics and health: new facts and ideas. Current Opinion in Biotechnology 2002; 13:486-489.
2. Marteu P, Vrese MD, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. Am J Clin Nutr 2001; 73:430S-436S.
3. Shanahan F. Probiotics and inflammatory bowel disease. Gut 2001; 48:609.
4. Ταιάνος Ε. Τα προβιοτικά στις γαστρεντερολογικές παθήσεις. Πρακτικά 22ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας 2002; 1.
5. Jaskari J, Kontula P, Siitonen A, Jousimies-Somer H, Mattila-Sandholm T, Poutanen K. Oat beta-glycan and xylan hydrolysatesas selective substrates for Bifidobacterium and Lactobacillus strains. Appl Microbiol Biotechnol 1998; 49:175-181.
6. Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin. J Nutr 1999; 129:1438S-1441S.
7. Bengmark S. Pre-, pro-, and synbiotics. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001; 4:571-579.
8. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet 2003; 361:512-519.
9. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. Gastroenterology 1984; 86:174-193.
10. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract: the role of probiotic flora. Gut 1998; 42:2-7.
11. Salminen S, Bouley C, Bouton-Ruault MC, al. e. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. Br J Nutr 1998; 80 (Suppl):S147-171.
12. Moore WE, Moore LH. Intestinal flora of populations that have a high risk of colon cancer. Appl Environ Microbiol 1995; 61:3202-3207.
13. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. Gut 1987; 28:1221-1227.
14. Hill JM. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. Eur J Cancer Prev 1997; 6 (suppl):S43-S45.
15. Gordon JI, Hooper LV, McNevin MS, Wong M, Bry L. Epithelial cell growth and differentiation. III. Promoting diversity in the intestine: conversations between the microflora, epithelium and diffuse GALT. Am J Physiol 1997; 273:G565-570.
16. Cebra JJ, Periwal SB, Lee G, Lee F, Shroff KE. Development and maintenance of the gut-associated lymphoid tissue (GALT): the roles of enteric bacteria and viruses. Dev Immunol 1998; 6:13-18.
17. Krinos CM, Coyne MJ, Weinacht KG, Tzianabos AO, Kasper DL, Comstock LE. Extensive surface diversity of a commensal microorganism by multiple DNA inversion. Nature 2001; 414:555-558.
18. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. Lactobacillus acidophilus LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by environmental bacteria. Gut 1994; 35:483-489.
19. Lievin V, Peiffer I, Hudault S, al. e. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. Gut 2000; 35 (suppl):646-652.
20. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. Gastroenterology 2001; 120:622-635.
21. Macpherson A, Khoo UY, Forgacs I, Philpott-Howard J, Bjarnason I. Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. Gut 1996; 38:365-375.
22. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, al. e. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2002; 122:44-54.
23. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, al. e. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. Lancet 2001; 357.
24. Kitajima S, Morimoto M, Sagara E, Shimizu C, Ikeda Y. Dextran sodium sulfate-induced colitis in germ-free IQI/Jic mice. Exp Anim 2001; 50:387-395.
25. Garcia-Lafuente A, Antolin M, Guarner F, al. e. Incrimination of anaerobic bacteria in the induction of experimental colitis. Am J Physiol 1997; 272:G10-15.
26. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninekx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent

Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. Gastroenterology 1998; 1114:262-267.
27. Casellas F, Borruel N, Papo M, al. e. Anti-inflammatory effects of enterically coated amoxicillin-clavulanic acid in active ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 1998; 4:1-5.
28. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. J Pediatr 1999; 135:564-568.
29. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, al. e. The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic associated gastrointestinal side effects during Helicobacter pylori eradication therapy. Ailment Pharmacol Ther 2001; 15:163-169.
30. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. BMJ 2002; 324:1361-1366.
31. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of bifidobacterium bifidum and streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. Lancet 1994; 334:1046-1049.
32. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkanen H, Vesikari T. Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24:399-404.
33. de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Shrezenmeir J. Probiotics: compensation for lactase insufficiency. Am J Clin Nutr 2001; 73 (suppl):S421-429.
34. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in teh treatment of acute rotavirus gastroenteritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 20:333-338.
35. Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, Mignor O, Aeschilimann JM. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. FEMS Immunol Med Microbiol 1994; 10:55-63.
36. Schiffrin E, Rochat F, Link-Amster H, Aeschilimann JM, Donner-Hugues A. Immunomodulation of blood cells following teh ingestion of lactic acid bacteria. J Dairy Sci 1995; 78:491-497.
37. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357:1076-1079.
38. Bouhnik Y, Flourie B, Andrieux C, Bisetti N, Briet F, Rambaud JC. Effects of bifidobacterium sp fermented milk ingested with or without inulin on colonic bifidobacteria and enzymatic activities in healthy humans. Eur J Clin Nutr 1996; 50:269-273.
39. Niku-Paavola ML, Laitila A, Mattila-Sandholm T, Haikara A. New types of antimicrobial compounds produced by lactobacillus, plantarum. J Appl Microbiol 1999; 86:29-35.
40. Tuomola EM, Ouwehand AC, Salminen SJ. The effect of probiotic bacteria on the adhesion of pathogens to human intestinal mucus. FEMS Immunol Med Microbiol 1999; 26:137-142.
41. Duffy LC. Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. J Nutr 2000; 130:432S-436S.
42. Steidler L. Microbiological and immunological strategies for treatment of inflammatory bowel disease. Microbes and Infection 2001; 3:1157-1166.
43. Helwig U, Rizzelo F, Venturi A. Effect of probiotic therapy on pro- and anti-inflammatory cytokins in pouchitis. Gut 1999; 45:A104.
44. Steidler L, Hans W, Schotte L, al. e. Treatment of murine colitis by Lactoccus lactis secreting interleukin-10. Science 2000; 289:1352-1355.
45. Borruel N, Carol M, Casellas F, et al. Increased mucosal tumour necrosis factor a production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. Gut 2002; 51:659-664.
46. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of Ikappab-alpha ubiquitination. Science 2000; 289:1560-1563.
47. Malin M, Suomalainen H, Saxelin M, Isolauri E. Promotion if IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with Lactobacillus GG. Ann Nutr Metab 1996; 40:137-145.
48. Geroulanos S, Schilling J, Cakmakci M, Jung HH, Largiader F. Inhibition of NO synthesis in septic shock. Lancet 1992; 339:435.

49. Oatley JT, Rarick MD, Ji GE, Linz JE. Binding of aflatoxin B1 to bifidobacteria in vitro. J Food Prot 2000; 63:1133-1136.
50. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. Am J Physiol 1999; 276:G941-G950.
51. Ichikawa H, Kuroiwa T, Inagaki A, et al. Probiotic bacteria stimulate gut epithelial cell proliferation in rat. Dig Dis Sci 1999; 44:2199-2123.
52. Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, Lievense LC. Effect of Bifidobacterium longum and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. Carcinogenesis 1998; 19:281-285.
53. Roediger WE. The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficiency disease? Lancet 1980; 2:712-715.
54. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, al. e. Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. Lancet 1999:635-639.
55. Kruis W, Schultz E, Fric P, al. e. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11:853-858.
56. Kruis W, Fric P, Stolte M, group. atMs. Maintenance of remission in ulcerative colitis is equally effective with Escherichia coli Nissle 1917 and with standard mesalamine. Gastroenterology 2001; 120:A:139.
57. Ishikawa H, Imaoka A, Umesaki Y, al. e. Randomised controlled trial of the effect of Bifidobacterium-fermented milk on ulcerative colitis. Gastroenterology 2000; 118:A4171.
58. Malchow HA. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? J Clin Gastroenterol 1997; 25:653-658.
59. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. Dig Dis Sci 2000; 45:1462-1464.
60. Campieri M, Rizzelo F, Venturi A, al. e. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled study vs mesalamine. Gastroenterology 2000; 118:G4179.
61. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Anderoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. Gut 2002; 51:405-409.
62. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, al. e. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000; 119:305-309.
63. Gionchetti P, Orlsa O, Rizzello F, al. e. In vivo effect of a highly concentrated probiotic on IL-10 pelvic ileal-pouch tissue levels. Gastroenterology 1999; 116:A723.
64. Mimura T, Rizzello F, Schreiber S, al. e. Once daily high dose probiotic therapy maintains remission and improved quality of life in patients with recurrent or refractory pouchitis: a randomized, placebo-controlled double-blind trial. Gastroenterology 2002; 122:Abstract.
65. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, al. e. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double blind, placebo controlled trial. Gastroenterology 2000; 1118:G1214.
66. Marteu P, Seksik P, Shanahan F. Manipulation of the bacterial flora in inflammatory bowel disease. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2003; 17:47-61.

Infliximab και άλλοι anti-TNF παράγοντες στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές Νόσους

Σπύρος Ποταμιάνος

Ο κύριος στόχος στη θεραπεία της ν. Crohn είναι ο περιορισμός της φλεγμονής. Η κλασική θεραπευτική προσέγγιση με κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά, μεσαλαζίνη και αντιβιοτικά έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι στη γνώση των βασικών παθογενετικών μηχανισμών της νόσου, που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της ανοσιακής ισορροπίας, με επικράτηση των κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή. Πρόσφατες εξελίξεις στη βιοτεχνολογία οδήγησαν στην ανακάλυψη νέων θεραπευτικών παραγόντων, των λεγόμενων βιολογικών παραγόντων, που στοχεύουν εκλεκτικά σε μηχανισμούς κλειδιά, οι οποίοι εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου.

Ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNFα) είναι μία κυτταροκίνη που προάγει τη φλεγμονή και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων (ΙΦΕΝ). Ανευρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στον παθολογικό βλεννογόνο, στον ορό του αίματος και στα κόπρανα πασχόντων από ν. Crohn. Ενισχύει την παραγωγή χημειοκινών, ενδοθηλιακών μορίων προσκολλητικότητας και άλλων κυτταροκινών, όπως η IL-1β και η IL-6. Όλοι αυτοί οι παράγοντες προάγουν τη συγκέντρωση των λευκών αιμοσφαιρίων σε περιοχές φλεγμονής, ενεργοποιούν τα λευκά και ενισχύουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως καθώς και την υπερπλασία των ινοβλαστών. Ο στόχος της χορήγησης παραγόντων που ανταγωνίζονται τη δράση του TNFα είναι η αναστολή όλων αυτών των μηχανισμών.[1]

INFLIXIMAB

Το περισσότερο μελετημένο φάρμακο της κατηγορίας είναι το infliximab (cA2, Remicade), που αποτελεί χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα. Ως προς τον ακριβή μηχανισμό δράσεως του infliximab πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν ότι προκαλεί ταχεία και ειδική αύξηση της απόπτωσης των Τ λεμφοκυττάρων του εντερικού βλεννογόνου.[2]

Η πρώτη πολυκεντρική διπλή-τυφλή συγκριτική μελέτη με χορήγηση infliximab αφορούσε 108 ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία μέτρια έως βαριά ν. Crohn.3 81% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο σε εφάπαξ δόση 5mg/kg, εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση (48% ύφεση), μετά από 4 εβδομάδες, έναντι 17% της ομάδας placebo στο ίδιο χρονικό διάστημα (4% ύφεση). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα άρχισε να διαφαίνεται από τη δεύτερη εβδομάδα και διατηρήθηκε επί 8-12 εβδομάδες.

Από δύο μεταγενέστερες μελέτες διαπιστώθηκε ότι το infliximab προκαλεί θεαματική βελτίωση των ενδοσκοπικών βλαβών,[4] καθώς και των ιστολογικών αλλοιώσεων4,5 σε ασθενείς με ανθεκτική ν. Crohn. Όσον αφορά τα συρίγγια, με τρεις εγχύσεις των 5mg/kg (την 0, 2η και 6η εβδομάδα) διαπιστώθηκε ότι επιτυγχάνεται σύγκλιση σε ποσοστό 55%, έναντι 13% της ομάδας placebo και το αποτέλεσμα διατηρείται για 3 μήνες.[6] Με την υποχώρηση του συριγγίου, σε μερικές περιπτώσεις, δημιουργείται απόστημα, οπότε το φάρμακο συνήθως αποφεύγεται σε εντερο-εντερικά συρίγγια. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση infliximab προκαλεί σημαντική βελτίωση όχι μόνον της περιφερικής, αλλά και της αξονικής αρθροπάθειας που συνοδεύει τη ν. Crohn.[7] Σύμφωνα με πρόσφατες δημοσιεύσεις, το infliximab είχε ευνοϊκά αποτελέσματα σε διάφορες εξωεντερικές εκδηλώσεις και επιπλοκές της ν. Crohn, όπως η ραγοειδίτιδα και η ιρολαγονίτιδα, τα οισοφαγοβρογχικά συρίγγια σε έδαφος ν. Crohn η διαπυητική ιδρωτοαδενίτιδα, η ν. Crohn της λεκάνης μετά από ειλεοδακτυλική αναστόμωση και η παγκρεατίτιδα που επιπλέκει τη ν. Crohn.[8-12]

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αν και προς το παρόν δεν υπάρχει κατοχυρωμένη μακροπρόθεσμη ασφάλεια για χορήγηση πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου στην ανθεκτική ν. Crohn, έχει δημοσιευθεί μελέτη13 με 4 εγχύσεις 10mg/kg infliximab με μεσοδιαστήματα 8 εβδομάδων. Στις 48 εβδομάδες η μέση τιμή CDAI καθώς και τα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στην ίδια μελέτη αναφέρεται μία περίπτωση λεμφώματος και μια ερυθηματώδους λύκου. Σύμφωνα με τα τελικά αποτελέσματα της μεγαλύτερης έως τώρα πολυκεντρικής μελέτης (ACCENT 1), που περιλάμβανε 580 ασθενείς, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου επιτρέπουν τη χρησιμοποίησή του και στη θεραπεία συντηρήσεως, με το επιπρόσθετο πλεονέκτημα του περιορισμού των αναγκών σε κορτικοειδή.[14]

Το φάσμα των παρενεργειών του anti-TNFα δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Από δεδομένα σε 110 ασθενείς με ν.Crohn και 175 με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι κίνδυνοι επικεντρώνονται στις άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, στις λοιμώξεις, στην εμφάνιση ερυθηματώδους λύκου και λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών.1 Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται μέχρι 2 ώρες μετά την έγχυση σε ασθενείς που έλαβαν 2 ή περισσότερες δόσεις, σε ποσοστό 6-38%. Περιλαμβάνουν ουρτικάρια, υπνηλία, κνησμό, πυρετό, κεφαλαλγία, θωρακικό πόνο, δύσπνοια ή και ναυτία. Συνήθως εκδηλώνονται σε ασθενείς πού εμφάνισαν αντισώματα έναντι του infliximab (human antichimeric antibodies-HACA) μετά την πρώτη έγχυση (ποσοστό 6%), ενώ η ταυτόχρονη ανοσοκατασταλτική αγωγή (μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, κορτικοειδή) φαίνεται ότι έχει προστατευτική επίδραση. Οι σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Τελευταία αναφέρθηκε επιτυχής απευαισθητοποίηση με κλιμακωτή αύξηση της δόσης του φαρμάκου σε μονάδα εντατικής θεραπείας.[15] Οι λοιμώξεις αφορούν κυρίως το δέρμα και το ανώτερο αναπνευστικό και εμφανίζονται με συχνότητα περίπου 21% έναντι 11% των ασθενών με placebo. Αντισώματα έναντι της διπλής έλικος του DNA (anti-dsDNA) ανιχνεύονται περίπου στο 3% των ασθενών με ν.Crohn μετά από χορήγηση infliximab και συνδυάζονται με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, που έχει ήδη περιγραφεί σε 2 περιπτώσεις. Σημειώνεται ότι σε μελέτη 116 ασθενών, που ανακοινώθηκε στο DDW 2001, η συχνότητα αντιπυρηνικών αντισωμάτων, 18 μήνες μετά από μία ή περισσότερες εγχύσεις, υπολογίστηκε σε 50%.16 Μέχρι το 1999 είχαν αναφερθεί 5 περιπτώσεις λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών (λέμφωμα, πολλαπλούν μυέλωμα, ν.Hodgkin) σε 396 ασθενείς (μία σε ν. Crohn και 4 σε ρευματοειδή αρθρίτιδα), 3 έως 18 μήνες μετά χορήγηση Infliximab.17 Η συσχέτιση με το φάρμακο δεν είναι ισχυρή, εάν ληφθεί υπ'όψιν ότι πρόκειται για ασθενείς που έχουν ήδη λάβει μεγάλες δόσεις ανοσοκατασταλτικών και οι ίδιες οι νόσοι προδιαθέτουν σε κακοήθειες. Η ανησυχία όμως για τις απώτερες συνέπειες της θεραπείας εξακολουθούν να υπάρχουν, καθώς οι μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων λεμφώματος πληθαίνουν.[13,18]

Μέχρι τα μέσα του 2001, περίπου 147000 ασθενείς με ν. Crohn και ρευματοειδή αρθρίτιδα είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με infliximab. Εβδομήντα από αυτούς εμφάνισαν ενεργό φυματίωση σε μικρό χρονικό διάστημα από τη χορήγηση του φαρμάκου. Εξήντα τέσσερις από τους 70 προέρχονταν από χώρες με χαμηλό επιπολασμό φυματίωσης. Τα δεδομένα αυτά πιθανώς επιβάλλουν τη διερεύνηση των υποψηφίων για θεραπεία με σκοπό τον αποκλεισμό λανθάνουσας φυματίωσης.[19] Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ενεργοποίησης και άλλων κοκκιωματωδών λοιμώξεων μετά από θεραπεία με αντισώματα έναντι του TNF. Μέχρι στιγμής, έχουν αναφερθεί 11 περιπτώσεις ιστοπλάσμωσης.[20]

Τα τελευταία χρόνια δημοσιεύτηκαν τα δεδομένα από τη χρήση του infliximab σε τρία μεγάλα κέντρα των ΗΠΑ (περίπου 100 ασθενείς και 250 εγχύσεις ανά κέντρο).21,22,23 Αν και οι μελέτες αυτές δεν είναι συγκριτικές με placebo, τα αποτελέσματά τους έχουν ιδιαίτερη σημασία, λόγω του μεγάλου αριθμού ασθενών και της αναφοράς σε σημαντικά ερωτήματα, οι απαντήσεις των οποίων θα απαιτήσουν μεγάλο χρονικό διάστημα για να κατοχυρωθούν με τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες. Από τα δεδομένα αυτών των μελετών σταχυολογούνται τα παρακάτω:

1) Ο μέσος χρόνος έναρξης του αποτελέσματος υπολογίστηκε σε 7-10 ημέρες και η διάρκεια δράσης σε 10 εβδομάδες.

2) Το Infliximab επέτρεψε τη διακοπή των κορτικοειδών σε μεγάλο ποσοστό ασθενών (54-73%).

3) Η συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση κυμάνθηκε από 6.9% ως 24% και οι σοβαρές αντιδράσεις 1-3%. Η πιθανότητα αντίδρασης αυξάνει μετά τη δεύτερη έγχυση και με την παρουσία HACA. Η αντιμετώπιση γίνεται με προσωρινή διακοπή της έγχυσης, χορήγηση

διφαινυδραμίνης, ακεταμινοφαίνης, κορτικοειδών και συνέχιση της έγχυσης μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Στις απάνιες βαριές περιπτώσεις προστίθεται επινεφρίνη και η έγχυση διακόπτεται. Εάν έχει προηγηθεί επεισόδιο αντίδρασης, χορηγούνται προληπτικά διφαινυδραμίνη, ακεταμινοφαίνη και κορτικοειδή, χωρίς όμως αποδεδειγμένη προστατευτική δράση.

4) Η συγχορήγηση άλλων ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (π.χ. αζαθειοπρίνης ή μεθοτρεξάτης) πιθανώς περιορίζει την εμφάνιση HACA και αντιδράσεων από την έγχυση.

5) Η ταχεία σύγκλιση των συριγγίων μπορεί να επιφέρει σχηματισμό αποστήματος. Με αυτό το δεδομένο, ο συνδυασμός χειρουργικών τεχνικών, αντιβιοτικών, ανοσοκατασταλτικών και infliximab, ίσως αποτελεί τον καλύτερο τρόπο αντιμετώπισης των συριγγίων σε ν. Crohn.

6) Σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν ανταπόκριση μετά την πρώτη έγχυση, έχει ένδειξη η δεύτερη προσπάθεια, αν και η πιθανότητα ανταπόκρισης είναι περιορισμένη (12-34%).

7) Η παρουσία λοίμωξης δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη στη θεραπεία με infliximab.

8) Οι επανειλημμένες εγχύσεις είχαν ικανοποιητικό Profile αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Η απώλεια της αρχικής θεραπευτικής ανταπόκρισης και οι αντιδράσεις από την έγχυση φαίνεται ότι σχετίζονται ισχυρά με την εμφάνιση αντισωμάτων έναντι του infliximab. Τα αποτελέσματα πρόσφατης δημοσίευσης δείχνουν ότι η επαναχορήγηση του φαρμάκου μέσα σε 8 εβδομάδες και η ταυτόχρονη ανοσοκατασταλτική θεραπεία μειώνουν σημαντικά τον σχηματισμό αντισωμάτων[24]. Επιπλέον, η χορήγηση υδροκορτιζόνης αμέσως προ της εγχύσεως περιορίζει σημαντικά, αλλά δεν καταργεί τον κίνδυνο εμφάνισης αντισωμάτων ή αντιδράσεων από την έγχυση.

Όσον αφορά τη χρησιμοποίηση του infliximab σε παιδιά με ν. Crohn υπάρχουν ήδη οι πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές, αλλά τα δεδομένα είναι ακόμα πολύ περιορισμένα.[25,26]

Ενώ τα τελευταία 4 χρόνια έχει συσσωρευτεί αρκετή εμπειρία από τη χρήση infliximab σε ν. Crohn, δεν συμβαίνει το ίδιο και στην ελκώδη κολίτιδα, πιθανώς λόγω του ότι δεν υπάρχει επαρκώς τεκμηριωμένη εμπλοκή του TNF σ' αυτή τη νόσο. Πάντως, δύο πρόσφατες, σχετικά μικρές μελέτες, σε βαριά κορτικοανθεκτική ΕΚ, έχουν δώσει κάποιες ενθαρρυντικές ενδείξεις.[27,28]

Συνοψίζοντας τα δεδομένα, η χορήγηση infliximab έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ανθεκτική ή συριγγιοποιητική ν. Crohn και ενδείκνυται σε περιπτώσεις που έχουν εξαντληθεί οι υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές. Αναφαινόμενες ενδείξεις αποτελούν η συντήρηση της ύφεσης, η μείωση των αναγκών σε κορτικοειδή, ορισμένες σοβαρές εξωεντερικές εκδηλώσεις και, ενδεχομένως, η πρώιμη χορήγηση του φαρμάκου σε βαριές περιπτώσεις ή περιπτώσεις στις οποίες είναι επιθυμητά ένα γρήγορο θεραπευτικό αποτέλεσμα29 Για την πρόκληση της ύφεσης θεωρείται προτιμότερο το θεραπευτικό σχήμα των 3 δόσεων στις 0, 2 και 6 εβδομάδες. Η αρχική δόση είναι τα 5 mg/kgr, αλλά όταν απαιτείται θεραπεία συντηρήσεως, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 10 mg/kgr. Τα ιδανικά μεσοδιαστήματα χορήγησης δεν έχουν προσδιοριστεί, αλλά επικρατέστερη είναι η χορήγηση κάθε 8 εβδομάδες. Η ταυτόχρονη ανοσοκατασταλτική αγωγή με αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη ή κορτικοειδή φαίνεται ότι αυξάνει την αποτελεσματικότητα, λόγω περιορισμού της συχνότητας των HACA, των αντιδράσεων από την έγχυση, καθώς και μειωμένου κινδύνου αντιδράσεων καθυστερημένης υπερευαισθησίας και σχηματισμού αντιπυρηνικών αντισωμάτων. Σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων από την έγχυση ή αυξημένο κίνδυνο καθυστερημένης υπερευαισθησίας, συνιστάται η προληπτική χορήγηση αντιισταμινικού (με ή χωρίς ακεταμινοφαίνη και κορτικοειδή). Σε ασθενείς με αποδεδειγμένη λοίμωξη είναι προτιμότερο να αναστέλλεται η χορήγηση infliximab, ενώ πριν από την έναρξη της θεραπείας συνιστάται ο έλεγχος για τον αποκλεισμό φυματίωσης.

ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕ ANTI-TNF ΔΡΑΣΗ

Ο κύριος λόγος των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στο infliximab οφείλεται στο γεγονός ότι αποτελεί χιμαιρικό αντίσωμα (ποντικού/ανθρώπου). Ήταν επομένως φυσικό η σύγχρονη έρευνα να στραφεί στην προσπάθεια χρησιμοποίησης παραγόντων που ανταγωνίζονται τον TNF, αλλά είναι απαλλαγμένοι από το γενετικό υλικό του ποντικού. Μέχρι στιγμής έχουν δοκιμαστεί τέσσερις τέτοιοι παράγοντες : το CDP 571, το etanercept, η oxpentifylline και η θαλιδομίδη. Τα φάρ-

μακα αυτά βρίσκονται υπό διερεύνηση. Αν και δεν υπάρχουν ακόμη συγκριτικές μελέτες, η αρχική εντύπωση είναι ότι υπολείπονται σε αποτελεσματικότητα έναντι του infliximab (CDP 571, etanercept, oxpentifylline), ή εμφανίζουν περισσότερες παρενέργειες (θαλιδομίδη).

CDP 571. Είναι ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF. Το μόριό του είναι «εξανθρωποποιημένο» και αποτελείται κατά 95% από ανθρώπινες ακολουθίες και κατά 5% από ακολουθίες ποντικού. Κατά συνέπεια είναι λιγότερο ανοσογόνο σε σχέση με το infliximab. Οι πρώτες μελέτες ήταν ενθαρρυντικές. Σύμφωνα με τη μεγαλύτερη πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη το CDP 571 σε αρχική δόση 10 ή 20 mg/kg είναι ασφαλές και αποτελεσματικό στη μέτρια έως βαριά ενεργό ν. Crohn, ενώ η επαναχορήγησή του σε δόση 10 mg/kg, με μεσοδιαστήματα 4-12 εβδομάδων, θεωρήθηκε επίσης ωφέλιμη.[28] Είναι, πάντως ενδιαφέρον ότι το 68% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο απεσύρθησαν πρόωρα από τη μελέτη, για διάφορους λόγους.

ETANERCEPT (TNFR-Fc, Enbrel). Η πρώτη μεγάλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με δόση 25 mg ΥΔ δύο φορές την εβδομάδα έδειξε ότι το φάρμακο είναι μεν ασφαλές, αλλά αναποτελεσματικό για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια έως βαριά ν. Crohn.[29] Τα αίτια της αποτυχίας, σύμφωνα με τους συγγραφείς, πιθανώς σχετίζονται με το δοσολογικό σχήμα.

OXPENTIFYLLINE. Είναι αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης και ισχυρός κατασταλτικός παράγοντας του TNF in vitro. Επιπλέον, τα κορτικοειδή, είναι γνωστό ότι ενισχύουν την αντι- TNF δράση του φαρμάκου. Παρά τα θεωρητικά πλεονεκτήματα, η ουσία δεν έχει, μέχρι στιγμής, αποδειχθεί αποτελεσματική σε κλινικές δοκιμές.[30]

ΘΑΛΙΔΟΜΙΔΗ. Χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1950 ως κατασταλτική ουσία, αλλά αποσύρθηκε μετά από μερικά χρόνια, λόγω της τερατογόνου δράσεώς της. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι καταστέλλει τόσο τον TNF, όσο και τη παραγωγή ιντερλευκίνης [12], αναστέλλει την αγγειογένεση, ενώ έχει και άλλες ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες.[31] Έχει δοκιμαστεί με επιτυχία σε μικρές σειρές ασθενών με ν. Crohn.[32] Οι παρενέργειες του φαρμάκου είναι σημαντικές (καταστολή, περιφερική νευροπάθεια, οιδήματα, υπέρταση, δερματίτις, δυσκοιλιότης κ.ά). Προς το παρόν, η σχέση ασφάλειας-αποτελεσματικότητας από τη χρήση θαλιδομίδης στη ν. Crohn δεν έχει επαρκώς διευκρινιστεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Onrust SV, Lamb HM. Infliximab. A review of its use in Crohn' s disease and Rheumatoid arthritis. BioDrugs 1998, 10: 397-422.
2. ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbasch MP, van Deventer SJH. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn' s disease. Gut 2002, 50: 206-11.
3. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor a for Crohn' s disease. N Engl J Med 1997, 337: 1029-36.
4. D'Haens G, van Deventer SJH, van Hogezand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn' s disease: a European multicenter trial. Gastroenterology 1999, 116: 1029-34.
5. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, et al. Tumor Necrosis Factor alpha antibody (Infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn' s ileocolitis. Gastroenterology 1999, 116: 22-8.
6. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999, 340:1398-405.
7. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, et al. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. Lancet 2000, 356: 1821-2.
8. Fries W, Giofre MR, Catanoso M, et al. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroiliitis with Infliximab. Am J Gastroenterol 2002, 97:499-500.
9. Ho IK, Guarino DP, Pertsovskiy Y, et al. Infliximab treatment of an esophagobronchial fistula in a patient with extensive Crohn's disease of the esophagus. J Clin Gastroenterol 2002, 34: 488-89.
10. Martinez F, Nos P, Benlloch S, et al. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease. Inlamm Bowel Dis 2001, 7: 323-6.

11. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, et al. Successful management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with Infliximab. Gastroenterology 1999, 117: 429-32.

12. Triantafillidis JK, Cheracakis P, Hereti IA, et al. Acute idiopathic pancreatitis complicating active Crohn's disease: favorable response to Infliximab treatment. Am J Gastroenterol 2000, 95:3334-6.

13. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn' s disease. Gastroenterology 1999, 117: 761-9.

14. Hanauer SB, Feagan BR, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomized trial. Lancet 2002, 359 : 1541-9.

15. Puchner TC, Kugathasan S, KellyKJ, et al. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. Inflamm Bowel Dis 2001, 34-37.

16. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Infliximab (Remicade) Treatment in Crohn's disease and antinuclear antibody (ANA) formation. DDW 2001, CD-ROM: 363.

17. Remicade (infliximab). Centocor Inc., Malvern, PA, prescribing information, 1999.

18. Bickston SJ, Lichtenstein GR, Arseneau KO, et al. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. Gastroenterology 1999, 117:133-7.

19. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α- neutralizing agent. N Engl J Med 2001, 345: 1098-104.

20. Keane J, Gershon S, Braun MM. Tuberculosis and treatment with infliximab. N Engl J Med 2002, 346: 623-6.

21. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. Am J Gastroenterol 2000, 95:3469-77.

22. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. . Am J Gastroenterol 2000, 95: 3490-7.

23. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, et al. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. Am J Gastroenterol 2001, 96: 722-9.

24. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology 2003, 124: 917-24

25. Serrano MS, Schmidt-Sommerfeld E, Kilbauch TJ, et al. Use of infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Ann Pharmacother 2001, 35: 823-8.

26. Escher JC, Stoof TJ, van Deventer SJ, et al. Successful treatment of metastatic Crohn's disease with infliximab. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002, 34: 420-3.

27. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. Inflamm Bowel Dis 2001, 7:83-8.

28. Chey WY, Hussain A, Rayan C, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2001, 96: 2294-6.

29. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease : a user's guide clinicians. Am J Gastroenterol 2002, 97: 2962-72

30. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. An engineered human antibody to TNF (CDP 571) for active Crohn's disease : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2001, 120: 1330-8.

31. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2001, 121: 1242-6.

32. Bauditz J, Haemling J, Ortner M, et al. Treatment with tumor necrosis factor inhibitor oxpentifylline doew not improve corticosteroid dependent chronic active Crohn's disease. Gut 1997, 40: 470-4.

33. Ginsburg PM, Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Thalidomide treatment for refractory Crohn's disease: a review of the history, pharmacological mechanisms and clinical literature. Ann Med 2001, 33: 516-25.

34. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumor necrosis factor α and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. Gut 2002, 50: 196-200.

Άλλες κυτταροκίνες (Εκτός TNF)

Εμμανουήλ Αρχαύλης

Παρά τις τεράστιες προόδους που έγιναν τα τελευταία 50 χρόνια στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας και στην θεραπεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΝΕ), πολλά είναι ακόμη τα αναπάντητα ερωτήματα. Και βεβαίως, μια αιτιολογική θεραπεία των νόσων αυτών δεν υπάρχει ακόμα. Έχει γίνει κατανοητό, ότι η νόσος Crohn μοιάζει σαν μια αντίδραση Τ βοηθητικών κυττάρων τύπου 1 (Th1), χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση της ιντερφερόνης γ(IFNγ), ιντερλευκίνης -2, 12 και 18 (IL-2, IL-12, IL18) με επακόλουθη αύξηση της παραγωγής κυτταροκινών που ευοδώνουν την φλεγμονή όπως ο παράγων νέκρωσης όγκου (TNF) η ιντερλευκίνη 18 (IL18) και ο NF-κB, ενώ συνυπάρχει αντιδραστική αύξηση των κυτταροκινών που χαρακτηρίζουν την αντίδραση Τ βοηθητικών κυττάρων τύπου 2 (Th2). Αντίθετα, η ελκώδης κολίτις (ΕΚ) έχει χαρακτηριστικά αντίδρασης Th2 με αυξημένα επίπεδα IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 IL-131 Αυτή η γνώση οδήγησε σε έρευνα για το πιθανό θεραπευτικό αποτέλεσμα που θα μπορούσε να έχει η τροποποίηση της ισορροπίας των κυτταροκινών που συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση στους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Συνηγορητική αξία για την σημασία τους προέρχονται και από τα πειραματικά μοντέλα των ΙΦΝΕ όπου γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα αναπτύσσουν παρόμοιες νόσους με την ΕΚ ή την Ν Crohn, όπως το ποντίκια στα οποία έχουν αδρανοποιηθεί (knockout) τα γονίδια για την IL-10 IL-2 και παρουσιάζουν εντερική φλεγμονή. Πολλά από αυτά μάλιστα εμφανίζουν και άλλες ομοιότητες με τις ΙΦΝΕ όπως εξωεντερικές εκδηλώσεις, όταν μεγαλώσουν σε περιβάλλον με μικρόβια.[2]

Στις βιολογικές θεραπείες περιλαμβάνονται απλά βιολογικά σκευάσματα ή ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες ή αντισώματα για πρωτεΐνες ή θεραπείες βασισμένες στο νουκλεονικό οξύ (antisense) και τέλος κυτταρικές ή γονιδιακές θεραπείες.[3] Στην προσπάθεια για θεραπεία των ΙΦΝΕ με βάση τις κυτταροκίνες που θα αναπτυχθούν κατωτέρω έχουν χρησιμοποιηθεί σχεδόν όλες οι μέθοδοι αυτοί.

Ιντερλευκίνη 10 (IL 10)

Η IL10 παράγεται από τα Th2 βοηθητικά CD4 + Τ λεμφοκύτταρα, από μερικά Β λεμφοκύτταρα και από τα μακροφάγα. Η IL10 οδηγεί σε μείωση της έκφρασης των αντιγόνων μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου ΙΙ, σε μείωση της παραγωγής IL-2 και IFN-γ (από τα Th1 κύτταρα) IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 και TNF από τα μακροφάγα καθώς και σε αύξηση της παραγωγής του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1. Ποντίκια στα οποία έχει αδρανοποιηθεί το γονίδιο της IL-10 αναπτύσσουν χρόνια εντεροκολίτιδα.[4] Η εξωγενής χορήγηση της μπορεί να προλάβει την εκδήλωση της νόσου ενώ σε ζώα με ήδη εγκατεστημένη φλεγμονή συνδέεται με βελτίωση της βαρύτητας (αλλά όχι ίαση).[5]

Τα ανωτέρω δείχνουν ότι η κυτταροκίνη αυτή θα μπορούσε να είναι ιδανική για θεραπεία μίας νόσου Th1 κυτταρική απάντησης όπως η νόσος Crohn. Η πρώτη μελέτη με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη IL-10 (rHuIL-10) όπου χρησιμοποιήθηκαν δόσεις 0.5, 1, 5, 10 και 25 μg/kg ενδοφλέβια για 7 μέρες υπερείχε του placebo σε ασθενείς με ανθεκτική στην φαρμακευτική αγωγή νόσου Crohn.[6] Σημειώνεται ότι δεν σημειώθηκε καμία διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα των 5 δόσεων IL-10 που χρησιμοποιήθηκαν στην ως άνω μελέτη. Σε άλλη μελέτη ασθενών με ήπια-μέτρια προσβολή νόσου Crohn η υποδόρια χορήγηση rHuIL-10 σε δόσεις 1, 5,10,20μ/kg για 28 ημέρες ήταν καλά ανεκτή, με παρενέργειες που ήταν δοσοεξαρτώμενες. Πιο συχνή παρενέργεια ήταν η αναιμία και η θρομβοκυτταροπενία. Η δόση των 5 μg/kg /d ήταν η αποτελεσματικότερη και δείχθηκε σαφής υπεροχή τόσο προς την κλινική όσο και την ενδοσκοπική ανταπόκριση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.[7]

Επιμελητής Β', Νοσοκομείο «Αγ. Σάββας»

Αντίθετα οι υπόλοιπες μελέτες ήταν απογοητευτικές. Έτσι, δεν βρέθηκε να υπερέχει κάποια δόση rHuIL-10 σε σχέση με το placebo όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς με χρόνια ενεργό νόσο.[8] Μόνο υποομάδες ασθενών (αυτοί με βαρύτερη προσβολή είχαν κάποιο όφελος (ανταπόκριση 60% στην ομάδα ασθενών με CDAI>275 που πήραν 8 μg/kg σε σχέση με 36% των ασθενών που έλαβαν placebo, ή σε ασθενείς με ανθεκτική στα στεροειδή νόσο Crohn[9]. Σημειώνεται ωστόσο, ότι παρατηρήθηκε τάση υπεροχής της IL-10 σε δόση 8μg/kg/d σε σχέση με το placebo στην πρώτη μελέτη.

Επίσης χρησιμοποιήθηκε η IL-10 στην πρόληψη της ενδοσκοπικής υποτροπής μετά χειρουργική επέμβαση. Η μελέτη περιελάμβανε 65 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μέσα στις 2 εβδομάδες μετά την εκτομή του τελικού ειλεού rHuIL-10 σε δόση 4 μg/kg/d ή 8 μg/kg δις εβδομαδιαίως ή placebo. 3 μήνες μετά υπεβλήθησαν σε ειλεοσκόπηση και τα αποτελέσματα δεν διέφεραν (ενδοσκοπική υποτροπή στο 52% των ασθενών που έλαβαν placebo και 46% στην ομάδα της IL-10)[10] Στην μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η χαμηλή συγκέντρωση m RNA για IL-10 κατά το χειρουργείο είναι προγνωστικός δείκτης ενδοσκοπικής υποτροπής της νόσου, γεγονός που επιβεβαιώθηκε σε άλλη μελέτη της ίδιας ομάδας.[11]

Όσο αφορά την ελκώδη κολίτιδα παρά τα αρχικά ελπιδοφόρα μηνύματα[12], τα αποτελέσματα είναι και εδώ απογοητευτικά. Σε μια μελέτη ασθενών με ενεργό νόσο η χορήγηση σε δόσεις 1-20 μg/kg υποδορίως δεν ήταν αποτελεσματικότερη από το placebo.[13]

Η χορήγηση της IL-10 ήταν γενικά ασφαλής και οι παρενέργειες δοσοεξαρτώμενες. Οι πιο συνηθισμένες παρενέργειες ήταν κεφαλαλγία, πυρετός, ναυτία, οσφυαλγία. Εργαστηριακά η θεραπεία συνοδευόταν από μικρή (συνήθως χωρίς κλινική σημασία) αναιμία, που πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα παρέμβασης της στον μεταβολισμό του σιδήρου[14] και θρομβοπενία (πιθανά ψευδής λόγω σχηματισμού συσσωρευμάτων αιμοπεταλίων).

Γιατί όμως παρά τα ενθαρρυντικά πειραματικά αποτελέσματα οι κλινικές μελέτες δεν έδειξαν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα στις ΙΦΝΕ.; Η IL-10 στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία συνδυάστηκε με μείωση των ενδοπυρηνικών συγκεντρώσεων του NF-κB p65 και αύξηση του πλασματικού αναστολέα του (IκBα), σε αντίθεση με τους μη αποκριθέντες που δεν παρουσίασαν μεταβολή σε αυτά και τους ασθενείς που έλαβαν placebo οι οποίοι είχαν σταθερά επίπεδα του IκBα και σημαντική αύξηση του NF-κB p65.[8] Ωστόσο, και άλλα γνωστότερα (και φθηνότερα) φάρμακα (όπως τα στεροειδή και το 5-ASA) που χρησιμοποιούνται στις ΙΦΝΕ -και οι περισσότεροι από τους ασθενείς των ανωτέρω μελετών ήταν σε παρόμοια αγωγή- έχουν παρόμοια αντιφλεγμονώδη δράση στο σύστημα NF-κB και συνεπώς η IL-10 να μην μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στα φάρμακα αυτά.. Επίσης, προβληματισμός προκαλεί η παρατήρηση ότι η χορήγηση (υποδόρια) της IL-10 δεν συνοδεύθηκε με μείωση του mRNA για την IL-10 στο έντερο[13] σε αντίθεση με in vitro πειράματα[15].

Η IL-10 έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (1,5-3 ώρες) και συνεπώς η χορήγηση άπαξ ημερησίως να μην καλύπτει επαρκώς. Επίσης όπως σχεδόν όλες οι κυτταροκίνες η IL-10 έχει κωδωνοειδή καμπύλη δράσης, με τις χαμηλές συγκεντρώσεις να μην έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και τις υψηλές να έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα με αύξηση της έκφρασης των MHCII στα λεμφοκύτταρα[16] και παραγωγή κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων[17]. Παρόμοια παραγωγή κυτταροκινών που ευοδώνουν την φλεγμονή παρατηρήθηκε και μετά χορήγηση υψηλών δόσεων IL-10 σε ασθενείς με νόσο Crohn[18].

Λόγω των αρνητικών αποτελεσμάτων των μελετών ο αρχικός ενθουσιασμός για την χρήση της IL-10 υποχώρησε. Νέα ώθηση ωστόσο αναμένεται να δώσουν νέοι τρόποι χορήγησης της που δημιουργήθηκαν μέσω της γενετικής μηχανικής. Αυτοί οι τρόποι θα οδηγήσουν σε ικανοποιητικά επίπεδα τοπικά, αποφεύγοντας τις συστηματικές παρενέργειες της. Η IL-10 μπορεί να χορηγηθεί, τοπικά στο έντερο μέσω γονιδιακών τροποποιημένων ευβιοτικών που παράγουν IL-10. έχει βρεθεί ότι η ενδογαστρική χορήγηση γονιδιακά τροποποιημένου λακτοβάκιλλου που εκκρίνει IL-10 ελάττωσε την βαρύτητα της κολίτιδας από DSS σε ποντίκια στα οποία είχε αδρανοποιηθεί ο γόνος της IL-10[19]. Άλλος τρόπος είναι μέσω Τ λεμφοκυττάρων που έχουν επεξεργασθεί μέσω ρετροϊού ώστε να εκφράζουν υψηλά επίπεδα IL-10 μετά από διέγερση. Τα λεμφοκύτταρα αυτά δείχθηκε ότι παράγουν εξαπλάσια IL-10 μετά διέγερση, επίσης εξέφραζαν τους υποδοχείς α4β7 γεγονός που σημαίνει ότι μπορούν να μεταναστεύσουν στο φλεγμαίνον έντερο, ενώ είναι βιώσιμα για περίπου

4 μήνες[20]. Επίσης, σε ζωικά μοντέλα ΙΦΝΕ (CD45RB^{low}) η χορήγηση των λεμφοκυττάρων αυτών εμπόδισε την εμφάνιση της κολίτιδας, όχι όμως σε άλλο μοντέλο πειραματικής κολίτιδας (TNBS)[21].

Ιντερλευκίνη 12

Η IL-12 παράγεται από δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα μετά από αλληλεπίδραση IFN-γ με διεγερμένα Τ λεμφοκύτταρα και προκαλεί διαφοροποίηση τους σε Th1 λεμφοκύτταρα με περαιτέρω παραγωγή IFN-γ. Σε ζωικά μοντέλα ΙΦΝΕ αντισώματα έναντι της IL-12 προλάμβανε την εμφάνιση της φλεγμονής[22], ωστόσο προς το παρόν δεν υπάρχουν δεδομένα από την χρήση τους σε κλινικές μελέτες.

Ιντερλευκίνη 2

Παράγεται από τα Τ λεμφοκύτταρα, που έχουν διεγερθεί και διαφοροποιηθεί σε Th1 κύτταρα. Η χορήγηση μονοκλωνικού ανθρώπινου αντισώματος έναντι του υποδοχέα της κυτταροκίνης αυτής σε ασθενείς με ανθεκτική ελκώδη κολίτιδα οδήγησε σε βελτίωση στο 80% των ασθενών[23]. Δεν υπάρχουν ωστόσο ελεγχόμενες μελέτες για την χρήση τους στην θεραπεία των ΙΦΝΕ.

Ιντερλευκίνη 11

Η IL11 έχει χρησιμοποιηθεί από ετών στην αντιμετώπιση της θρομβοπενίας μετά από χημειοθεραπεία, αφού έχει βρεθεί ότι διεγείρει όλες τις σειρές που παράγονται στον μυελό των οστών. Επίσης έχει αντιφλεγμονώδη δράση με μείωση κυρίως των κυτταροκινών που χαρακτηρίζουν αντίδραση τύπου Th1. Πολλές εργασίες έχουν καταδείξει ότι είναι καλά ανεκτή. Ωστόσο, το γεγονός ότι βελτιώνει το εντερικό φραγμό[24] οδήγησε στην χρησιμοποίηση της στην θεραπεία των ΙΦΝΕ. Σε πειραματικά μοντέλα ΙΦΝΕ βρέθηκε ότι είναι αποτελεσματική[25,26].

Η IL-11 (rhIL-11) χρησιμοποιήθηκε σε μία πολυκεντρική ελεγχόμενη μελέτη που περιελάμβανε 76 ασθενείς με ενεργό νόσο[27]. Οι ασθενείς έλαβαν rhIL-11 σε δόσεις (συνολική την εβδομάδα) 5,16 ή 40 μg/Kg, διαιρεμένη σε 2 ή 5 δόσεις την εβδομάδα ή placebo, για 3 εβδομάδες συνολικά. Οι ασθενείς συνέχιζαν να λαμβάνουν την αγωγή που μπορεί να ήταν στεροειδή ή 5-ASA. Η μελέτη επαναβεβαίωσε την ασφάλεια της χορήγηση της καθώς ήταν καλά ανεκτή. Το πιο συχνό πρόβλημα ήταν αντίδραση στο σημείο της ένεσης. Οι υπόλοιπες κλινικές παρενέργειες(κεφαλαλγία, οίδημα, πυρετός, διάρροια) δεν διέφεραν μεταξύ της ομάδας της IL-11 και του placebo. Όπως ήταν αναμενόμενο παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση των αιμοπεταλίων και του ινωδογόνου. Όμως, δεν αναφέρθηκαν θρομβωτικά επεισόδια-σημειώνεται. Σημειώνεται,ωστόσο, ότι ασθενείς με παρόμοιο ιστορικό είχαν αποκλεισθεί από την μελέτη. Κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε συχνότερα στην ομάδα που έλαβε 16μg/kg/w (42% και 33% στα σχήματα με 5 και 2 δόσεις /εβδομάδα αντίστοιχα έναντι 7% της ομάδας του placebo). Συχνότερα επετεύχθη ύφεση της νόσου στην ομάδα που έλαβε 16μg/kg/w (33% και 17% στα σχήματα με 5 και 2 δόσεις /εβδομάδα αντίστοιχα έναντι 0% της ομάδας του placebo). Τα άλλα δοσολογικά σχήματα δεν έδωσαν ανάλογα αποτελέσματα.

Η ίδια ομάδα[28] προχώρησε σε μεγαλύτερη διπλή τυφλή μελέτη, χορηγώντας rhIL-11 15 μg/kg/w υποδόρια (σε δύο σχήματα, ένα άπαξ εβδομαδιαίως και 2ο διαιρημένη σε δύο δόσεις/ εβδομάδα) ή placebo, σε ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn (CDAI μεταξύ 220 και 450)> Οι ασθενείς δεν ελάμβαναν κορτικοειδή, αλλά μπορούσαν να είναι σε αγωγή με 5-ASA αντιβιοτικά, ή ανοσοκατασταλτικά. Και τα δύο σχήματα εκτός αντίδρασης στο σημείο της ένεσης ήταν καλά ανεκτά. Κεφαλαλγία, οίδημα και αύξηση των αιμοπεταλίων παρατηρήθηκαν συχνότερα σε σχέση με το placebo μόνο στο 2ο σχήμα της rhIL-11. Παρότι υπήρχε μια σαφής τάση υπεροχής της IL-11 σε δόση 15 μg/kg/ w (άπαξ εβδομαδιαίως)(μεγαλύτερη ποσοστιαία μείωση του CDAI,-31,5% έναντι -18,5% των ασθενών που έλαβαν placebo και μεγαλύτερου ποσοστού ασθενών που πέτυχαν ύφεση της νόσου (36,7% έναντι 16,3%) δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα των δύο δόσεων IL-11 ή του placebo.

Διεγερτικός παράγων αποικίας κοκκιοκυττάρων ή και **μακροφάγων** (Granulocyte colony stimulating factor -G-CSD- ή granulocyte-macrophage colony stimulating factor-GM-CSF-).

Παρότι θα περίμενε κανείς ότι οι παράγοντες αυτοί δεν θα είχαν χρήση στην θεραπεία των ΙΦΝΕ αφού τα ανοσοκατασταλτικά έχουν την αντίθετη δράση, η αναγνώριση ότι ορισμένα (κληρονομούμενα) σύνδρομα ανοσοανεπάρκεια, που αφορούν κυρίως την λειτουργία των κοκκιοκυττάρων (όπως το σ. Chediak-Higashi, η χρόνια κοκκιωματώδης νόσος) έχουν πολλές κλινικές ομοιότητες με την νόσο Crohn[29], οδήγησε στην κλινική μελέτη τους.

Έτσι, μετά από ενθαρρυντικές περιγραφές περιπτώσεων[30] ανταπόκρισης στην χορήγηση των παραγόντων αυτών χρησιμοποιήθηκε σε μια ανοιχτή μικρή μελέτη προοδευτικά αυξανόμενη δόση GM-CSF υποδόρια (έναρξη με 4 μg/kg/d και σταδιακή άνοδος στα 6 και 8 μg/kg/d) σε 15 ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή προσβολή νόσου του Crohn για 8 εβδομάδες. Η χορήγηση ήταν ασφαλής με κύρια προβλήματα τον τοπικό ερεθισμό στο σημείο της ένεσης και οστικά άλγη. Παρατηρήθηκε μια δοσοεξαρτώμενη άνοδος των κοκκιοκυττάρων και των ηωσινοφίλων κυρίως την 2 και 4 εβδομάδα θεραπείας.. Δώδεκα από τους 15 ασθενείς είχαν κλινική ανταπόκριση (με μείωση του CDAI κατά τουλάχιστον 100 μονάδες) και 8 από αυτούς πληρούσαν τα κριτήρια της ύφεσης της νόσου. Ωστόσο, μετά την διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε υποτροπή της νόσου μετά από σχετικά βραχύ διάστημα. Η επαναχορήγηση της ίδιας θεραπείας σε 3 από τους ασθενείς αυτούς είχε τα ίδια αποτελέσματα με την αρχική θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και 2 άλλες μελέτες από τους ίδιους ερευνητές χρησιμοποιώντας είτε GM-CSF είτε G -CSF[31,32]. Βεβαίως τα αποτελέσματα αυτά είναι από ανοικτές μελέτες και θα πρέπει να επιβεβαιωθούν από διπλές τυχαιοποιημένες μεγάλες μελέτες.

Ιντερφερόνη α και β

Οι ιντερφερόνες αυτές παράγονται από κύτταρα μολυσμένα από ιούς. Έχουν χρησιμοποιηθεί από πολλά έτη στη θεραπεία ιογενών και μη νόσων (πχ χρόνια ηπατίτιδα Β και C, σάρκωμα Kaposi, μελάνωμα η IFN-α και στην κατά πλάκας σκλήρυνση η IFN -β). Η χρήση της έχει συσχετισθεί με έξαρση ή πρωτοεμφάνιση αυτοάνοσων νόσων, όπως και ΙΦΝΕ[33,34]. Ωστόσο, οι ουσίες αυτές δοκιμάσθηκαν με επιτυχία στην θεραπεία υποτροπών της νόσου. Σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες η αποτελεσματικότητα της IFN-α-2α (χορηγούμενη υποδόρια σε σχήματα συνήθως 3 φορές εβδομαδιαίως) έδειξαν αποτελεσματικότητα 72% σε ανοιχτή μελέτη που περιελάμβανε 28 ασθενείς με μέτρια ή βαριά προσβολή ελκώδους κολίτιδος[35]. Σε άλλη μελέτη η IFN-α-2α (σε δόση 9MU x 3εβδομαδιαίως x1w και κατόπιν 3MU x 3εβδομαδιαίως x1w και τέλος 3MU x 3εβδομαδιαίως x3-12w) συγκρίθηκε με τους υποκλυσμούς με στεροειδή για την αντιμετώπιση αριστερής κολίτιδας και οι δύο ομάδες είχαν την ίδια αποτελεσματικότητα παρότι οι παρενέργειες της IFN ήταν συχνότερες και κυρίως τις πρώτες εβδομάδες[36]. Η IFN -β έχει συγκριθεί με placebo σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη και βρέθηκε ότι υπερείχε (50% έναντι 14%)[37].

Οι IFN -α ή -β έχουν χρησιμοποιηθεί και στην θεραπεία της νόσου του Crohn σε μικρές ανοιχτές μελέτες[38,39].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. Gastroenterology 1998;115:182-205.
2. Morales VM, Snapper SB, Blumberg RS. Probing the gastrointestinal immune function using transgenic and knockout technology. Curr Opin Gastroenterol 1996;12:577-583
3. Sands BE. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1997;3:95-113
4. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. Cell 1993;75:263-274.
5. Rennick DM, Fort MM. Lessons from genetically engineered animal models. XII. IL-10-deficient (IL-10(-/-) mice and intestinal inflammation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;278:G829-G833
6. van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group. Gastroenterology 1997;113:383-389

7. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, Rutgeerts P, Schreiber S, Wild G, Hanauer SB, Kilian A, Cohard M, LeBeaut A, Feagan B. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. Gastroenterology 2000;119:1473-1482
8. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, Wild G, Williams CN, Nikolaus S, Jacyna M, Lashner BA, Gangl A, Rutgeerts P, Isaacs K, van Deventer SJ, Koningsberger JC, Cohard M, LeBeaut A, Hanauer SB. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Crohn's Disease IL-10 Cooperative Study Group. Gastroenterology 2000;119:1461-1472
9. Fedorak R, Nielsen O, Williams N, Malchow H, Forbes A, Stein B, Wild G, Lashner B, Renner E, Buchman A, Hardi R, group ati-s. Human recombinant interleukin-10 is safe and well tolerated but does not induce remission in steroid dependent Crohn's disease. Gastroenterology 2001;120:A-127
10. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, Van Deventer S, Ferguson A, Desreumaux P, Forbes A, Geboes K, Melani L, Cohard M. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. Gut 2001;49:42-46
11. Meresse B, Rutgeers P, Malchow H. Low ileal interleukin 10 concentrations are predictive of endoscopic recurrence in patients with Crohn's disease. Gut 2002;50:25-8
12. Schreiber S, Heining T, Thiele HG, Raedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995'108: 1434-44
13. Schreiber S, Fedorak R, Wild G, Gangl A, Targan S, Jacyna M, Wright J, Kilian A, Cohard M, Lebeault A, Tremaine W, Ulcerative Colitis IL-10 Cooperative Study Group. Safety and tolerance of rHuIL-10 treatment in patients with mild/moderate active ulcerative colitis. Gastroenterology 1998;114:A1080-A1081.
14. Weiss G, Bogdan C, Hentze MW. Pathways for the regulation of macrophage iron metabolism by the anti-inflammatory cytokines IL4 and IL131997;158:420-5
15. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B. Interleukin 10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes; an autoregulatory role of IL-10 produced by moncytes. J Exp Med 1991;174:1209-20.
16. Go NF, Castle BE, Barrett R, Kastelein R, Dang W, Mosmann TR, Moore KW, Howard M. Interleukin 1- a novel B cell stimulatory factor: unresponsiveness of X chromosome linked immunodeficiency B cells. J Exp Med 1990;172:1625-31
17. MacNeil IA, Suda T, Moore KW, Mosmann TR, Zlotnik A. IL-10 a novel growth cofactor for mature and immature T cells. J Immunol 1990;145:4167-73
18. Tilg H, Nan Montfrans C, van Den Ende A, Kaser A, van Deventer SJH, Schreiber S, Gragor M, Ludwiczed O, Rutgeerts P, Gasche C, Koningsberger JC, Abreu L, Kuhn I, Cohard M, Lebeaut A, Grint P, Weiss G. Treatment of Crohn;s disease with recombinant human interleukin 10 induces the proinflammatory cytokin interferon gamma. Gut 2002;50:191-5
19. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neirynck S, Obermeier F, Falk W, Fiers W, RemautE Treatment of murine colitis by Lactococcus lactis secreting interleukin-10. 10 Science 2000 ;289:1352-5
20. van Montgrans C, Hooijberg E, Rodriguez Pena M, de Jong E, Spits H, te Velde A, van Deventer SJH. Generation of regulatory gut-homing human T lymphocytes using ex vivo interleukin 10 gene transfer. Gastroenterology 2002;123:1877-88
21. van Montfrans C, Rodriguez Pena M, Pronk I, ten Kate FJW, te Velde AA, van Deventer SJH. Prevention of colitis by interleukin 10 transduced T lymphocytes in the transfer model. Gastroenterology 2002;123:1865-76
22. Fuss IJ, Marth T, Neurath MF, Pearlstein GR, Jain A, Strober W. Anti-interleukin 12 treatment regulates apoptosis of Th1 T cells in experimental colitis in mice. Gastroenterology 1999;117:1078-1088
23. Van Assche G, Dalle I, Noman M, Aerden I, Swijsen C, Maes B, Geboes K, Ceuppens J, Rutgeerts P. The use of humanized, anti interleukin-2 receptor antibodies (Zenapax, Roche) in refractory ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120:A-279.
24. Keith JC Jr, Albert L, Sonis ST, Pfeiffer CJ, Schaub RG. IL-11, a pleiotropic cytokine: exciting new effects of IL-11 on gastrointestinal mucosal biology. Stem Cells 1994;12:79-89

25. Qiu BS, Pfeiffer CJ, Keith JC Jr. Protection by recombinant human interleukin-11 against experimental TNB-induced colitis in rats. Dig Dis Sci 1996;41:1625-1630.

26. Keith JC, Albert L, Schaub RG. RhIL-11 decreases the severity of acetic acid induced colonic injury in rats. (abstr) Gastroenterology 1994;106:A708

27. Sands BE, Bank S, Sninsky CA, Robinson M, Katz S, Singleton JW, Miner PB, Safdi MA, Galandiuk S, Hanauer SB, Varilek GW, Buchman AL, Rodgers VD, Salzberg B, Cai B, Loewy J, DeBruin MF, Rogge H, Shapiro M, Schwertschlag US. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. Gastroenterology 1999;117:58-64.

28. Sands BE, Winston BD, Salzberg B, Sufdi M, Barish C, Wruble L, Wilkins R, Shapiro M, Schwertschlag US, RHIL-11 Crohn's Study Group. Randomized, controlled trial of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:399-406

29. Korzenik JR, Dieckgroefe BK. Is Crohn's disease an immunodeficiency? A hypothesis suggesting possible early events in the pathogenesis of Crohn's disease. Dig Dis Sci 2000;45:1121-1129

30. Vaughan D, Drumm B. Treatment of fistulas with granulocyte colony-stimulating factor in a patient with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:239-240

31. Korzenik J, Dieckgraefe B. Immunostimulation in Crohn's disease: results of a pilot study of G-CSF (R-Methug-CSF) in mucosal and fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology 2000;118:A874.

32. Korzenik J, Dieckgraefe B. Immune stimulation in Crohn's disease: safety and efficacy of rhuGM-CSF for the treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology 2001;120:A277-A287

33. Mavrogiannis C, Papanikolaou IS, Elefsiniotis IS, Psilopoulos DI, Karameris A, Karvountzis G Ulcerative colitis associated with interferon treatment for chronic hepatitis C J Hepatol 2001 ;34:964-5

34. Mitoro A, Yoshikawa M, Yamamoto K, Mimura M, Yoshikawa Y, Shiroi A, Mochi T, Sakamoto T, Yamao J, Kikuchi E,Exacerbation of ulcerative colitis during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. Intern Med 1993;32:327-31

35. Sumer N, Palabiyikoglu M. Induction of remission by interferon-alpha in patients with chronic active ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:597-602

36. Madsen Sm, Schlichting P, Davidsen B, Nielsen OH, Federspiel B, Riis P, Munkholm P. An open labeled randomized study comparing systemic interferon alpha-2A and prednisolone enemas in the treatment of left sided ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1807-15

37. Nikolaus S, Rutgeerts P, Fedorak R, Steinhart H, Wild G, Theuer D, Schreiber S, Moehrle J, Goedkoop R. Recombinant human interferon-beta (INFB-1a) induces remission and is well tolerated in moderately active ulcerative colitis (UC). Gastroenterology 2001;120:A-454.

38. Wirth HP, Zala G, Meyenberger C, Jost R, Ammann R, Munch R. Alpha-interferon therapy in Crohn's disease: initial clinical results. Schweiz Med Wochenschr 1993;123:1384-1388

39. Davidsen B, Munkholm P, Schlichting P, Nielsen OH, Krarup H, Bonnevie-Nielsen V. Tolerability of interferon alpha-2b, a possible new treatment of active Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:75-79.

Γονιδιακή Θεραπεία

Μαρία Τζουβαλά

Εισαγωγή

Η αυξανόμενη κατανόηση των μηχανισμών που ευθύνονται για την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και τη ν.Crohn (ΝC) και η ταυτόχρονη πρόοδος των τεχνικών της μοριακής βιολογίας οδήγησε σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις των νοσημάτων αυτών, που ονομάζονται"Βιολογικές θεραπείες". Διακρίνονται πέντε κατηγορίες βιολογικών θεραπειών: 1) η γονιδιακή θεραπεία που περιλαμβάνει τεχνικές που μεταβάλλουν τον κυτταρικό πληθυσμό του δότη ή του δέκτη 2) αμιγώς βιολογικά προϊόντα (πρωτεΐνες του ορού ή του αίματος όπως οι παράγοντες πήξεως ή οι ανοσοσφαιρίνες καθώς και κλασσικά εμβόλια που περιλαμβάνουν ζώντες, εξασθενημένους ή νεκρούς μικροοργανισμούς), 3) ανασυνδυασμένα πεπτίδια ή πρωτεΐνες (κυτταροκίνες, ανταγωνιστές υποδοχέων κλπ), 4) θεραπείες που βασίζονται στη χρήση αντισωμάτων όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα και τέλος 5) θεραπείες που βασίζονται στη χρήση νουκλεϊνικών οξέων, όπως τα ολιγονουκλεοτίδια αντίθετης κατεύθυνσης.

Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία βασίζεται στην μεταφορά γενετικού υλικού στα κύτταρα με σκοπό να προκαλέσει ένα θεραπευτικό βιολογικό αποτέλεσμα. Το γενετικό αυτό υλικό μπορεί να είναι ένα φυσικό γονίδιο, ένα χιμαιρικό γονίδιο ή τμήμα του γονιδιώματος. Ένα κύτταρο θεωρείται ότι είναι γενετικά τροποποιημένο (transduced) όταν έχει ενσωματώσει και μπορεί να εκφράσει ένα ξένο γονίδιο (transgene)[1].

Η εισαγωγή γενετικού υλικού στα ευκαριωτικά κύτταρα γίνεται με την χρήση μοριακών δομών που ονομάζονται φορείς (vectors). Οι μέθοδοι εισαγωγής του γενετικού υλικού διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: σε αυτές που χρησιμοποιούν ιούς ως φορείς και σε αυτές που δεν τους χρησιμοποιούν. Πλασμιδικό DNA μπορεί να μεταφερθεί είτε απευθείας είτε συνδεδεμένο με ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς είτε ενσωματωμένο σε λιποσώματα.[2] Συχνότερα όμως προτιμάται η χρήση ιών-φορέων λόγω μεγαλύτερης ικανότητας τους, γενετικής μετατροπής.[3] Η επιλογή ενός συγκεκριμένου ιού φορέα εξαρτάται από το κύτταρο στόχο και από την ανάγκη παροδικής ή μακρόχρονης έκφρασης του εισαχθέντος γονιδίου. Οι ιοί διακρίνονται σε αυτούς που εκφράζονται για μακρό χρονικό διάστημα (όπως οι ρετροϊοί, οι σχετιζόμενοι με τον αδενοϊό ιοί (AAV), και οι gutless αδενοϊοί) και στους βραχύχρονους ιούς (όπως οι αδενοϊοί α' γενιάς).

Για να εκφραστεί όμως ένα γονίδιο που μεταφέρθηκε στο κύτταρο πρέπει η κωδικογραφούμενη αλληλουχία του DNA να συνδέεται με την κατάλληλη ρυθμιστική αλληλουχία DNA. Οι γονιδιακοί εκκινητές (καθώς και άλλα ρυθμιστικά τμήματα) μπορεί να επιτρέψουν την έκφραση του εισαχθέντος γονιδίου σε όλα τα κύτταρα που αυτό έχει εισαχθεί ή εναλλακτικά μόνο σε εκείνα τα κύτταρα που περιέχουν μεταγραφικούς παράγοντες ικανούς να αντιδράσουν ειδικά με τον συγκεκριμένο εκκινητή. Επίσης οι εκκινητές μπορούν να καθορίσουν την συνεχή έκφραση του εισαχθέντος γονιδίου στο τροποποιημένο κύτταρο ή να ενεργοποιούνται μόνο με την επίδραση ορισμένων φαρμάκων επιτρέποντας έτσι την ελεγχόμενη έκφραση του εισαχθέντος γονιδίου[4]. Επομένως η εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας περιλαμβάνει ένα συνδυασμό πραγμάτων που αφορούν στην επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού γονιδίου, του κατάλληλου εκκινητή και της ρυθμιστικής αλληλουχίας καθώς και ενός αποτελεσματικού φορέα για την μεταφορά του ή των γονιδίων στα κύτταρα στόχους. Η αποτελεσματικότητα δε της θεραπείας αυτής εξαρτάται από πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας της έκφρασης του εισαχθέντος γονιδίου, του αριθμού των κυττάρων που τροποποιήθηκαν γενετικά με την χρήση του εκάστοτε θεραπευτικού φορέα, της ποσότητας της πρωτεΐνης που συντίθεται από αυτά τα κύτταρα και βέβαια της επιλογή του κατάλληλου γονιδίου ή του συνδυασμού γονιδίων για μία συγκεκριμένη νόσο.

Επιμελήτρια Γαστρεντερολογικού Εργαστηρίου Γενικού Νοσοκομείου Δυτικής Αττικής

Ο εντερικός σωλήνας έχει ορισμένα χαρακτηριστικά που τον κάνουν ελκυστικό στόχο για γονιδιακή θεραπεία: α) είναι εύκολα προσπελάσιμος μέσω του αυλού, β) έχει μεγάλη επιφάνεια επιθηλίου γ) δίνει τη δυνατότητα μεταφοράς επί τόπου των γονιδίων με ενδοσκόπηση δ) έχει εντοπισμένη θέση των γενετικών κυττάρων (stem cells) στην εντερική κρύπτη και ε) παρέχει τη δυνατότητα έκφρασης ξένων πρωτεϊνών από τα εντερικά κύτταρα μέσα στη συστηματική κυκλοφορία.

Στόχοι της γονιδιακής θεραπείας - Μέθοδοι γονιδιακής μεταφοράς

Η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί μία νέα προσέγγιση στην θεραπευτική αντιμετώπιση των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών νόσων του πεπτικού σωλήνα (ΙΦΝΕ), η οποία όμως ακόμα βρίσκεται σε πολύ πρώιμο πειραματικό στάδιο. Η πλειονότητα των ερευνητικών προσεγγίσεων της θεραπευτικής αυτής μεθόδου εμπίπτουν σε δύο κατηγορίες[3]. Η πρώτη προσπαθεί να μεταβάλλει την ανοσιακή ανοχή στην εντερική χλωρίδα μέσω ελέγχου της έκφρασης των κυτταροκινών και η δεύτερη επικεντρώνεται στην ρύθμιση και αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ της Th1/Th2 ανοσιακής απάντησης μέσω της θεραπείας έναντι συγκεκριμένων κυτταροκινών ή ειδικών αντιγόνων.

Για την επίτευξη αυτών των στόχων χρειάζονται φορείς των γονιδίων, που να εξασφαλίζουν την λειτουργικότητά τους στο συγκεκριμένο όργανο. Έχει δειχθεί ότι τα κατιονικά λιποσώματα χρησιμοποιούμενα ως φορείς έχουν την ικανότητα μετά την έγχυσή τους με καθετήρα εντός του αυλού, να μεταφέρουν το γενετικό υλικό in vivo στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου, τα οποία όμως ανανεώνονται κάθε 2-4 ημέρες. Η έκφραση του μεταφερόμενου γενετικού υλικού μπορεί να παραταθεί με επαναλλειμένες εγχύσεις.

Βέβαια η ταχεία ανανέωση του επιθηλίου αναδεικνύει σαν ιδανικότερη την επιλογή των αρχέγονων κυττάρων, που βρίσκονται στη βάση των κρυπτών, των οποίων όμως η προσπέλαση είναι δύσκολη λόγω της θέσης τους και της βλέννης που καλύπτει το εντερικό επιθήλιο. Έτσι το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει προσανατολιστεί στην ανεύρεση μεθόδων προσπέλασης των κυττάρων αυτών με τη χρήση διαφόρων παραγόντων που μεταβάλλουν την επιθηλιακή βλέννη.

Με τα δεδομένα αυτά ενδεχομένως οι σχετιζόμενοι με τον αδενοϊό ιοί (AAV) να αποδειχθούν περισσότερο χρήσιμοι εφ' όσον α) δεν δύνανται να διπλασιαστούν, β) προκαλούν μικρή ανοσολογική απάντηση του οργανισμού, γ) είναι ανθεκτικοί στις μεταβολές του pH, της θερμοκρασίας και των διαλυτικών και μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα, δ) στη φυσική τους μορφή δεν είναι παθογόνοι και διατηρούν την έκφραση του εισαχθέντος γονιδίου για πέρα των 6 μηνών.

Γονιδιακή θεραπεία και ΙΦΝΕ

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα της εφαρμογής της γονιδιακής θεραπείας στις ΙΦΝΕ περιορίζονται σε πειραματικά μοντέλα κολίτιδας. Για την εφαρμογή της είναι αναγκαία η επιλογή τόσο της κατάλληλης πρωτεΐνης και επομένως του κατάλληλου γονιδίου όσο και του κατάλληλου φορέα.

Η IL-10 είναι μία ρυθμιστική πρωτεΐνη που αναστέλλει την ενεργοποίηση και τις εκτελεστικές λειτουργίες των Τ κυττάρων, των μονοκυττάρων και δενδριτικών κυττάρων και παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης του εντερικού βλεννογόνου, προάγοντας την φυσιολογική αντίδραση στην εντερική χλωρίδα και αναστέλλοντας την παθολογική φλεγμονώδη διεργασία, που χαρακτηρίζει αυτά τα νοσήματα. Για τους λόγους αυτούς η IL-10 έχει θεωρηθεί υποψήφια για την θεραπευτική αντιμετώπιση της ν. Crohn. Πρόσφατες όμως μελέτες συστηματικής υποδόριας χορήγησης ανασυνδυασμένης ανθρώπινης IL-10 έδειξαν μέτρια θεραπευτικά αποτελέσματα στην μέτριας βαρύτητας ενεργό ν. Crohn και στην κορτιζόνο-ανθεκτική νόσο[6,7]. Πιθανά αυτό να οφείλεται στην ταχεία κάθαρση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης IL-10 (χρόνος ημι-ζωής στον ορό 1,1 με 2,6 ώρες) και στην περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα στους φλεγμαίνοντες ιστούς. Η χορήγηση δε μεγαλύτερης δόσης συνδυάστηκε με συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κεφαλαλγία, ναυτία και πυρετό πιθανά λόγω επαγωγής παραγωγής IFN-γ, in vivo. Φαίνεται λοιπόν ότι in vivo η IL-10 παρουσιάζει τόσο αντιφλεγμονώδεις όσο και φλεγμονώδεις ιδιότητες. Η ιδιότητα που θα επικρατήσει εξαρτάται από την τοπική συγκέντρωση που επιτυγχάνεται, από το είδος των αντιγόνων που υπάρχουν στο μικροπεριβάλλον και από την κατάσταση ενεργοποίησης των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος στις εγγύς περιοχές.

Εναλλακτικά στα πλαίσια της γονιδιακής θεραπείας, η εντοπισμένη έκφραση της IL-10 στο έντερο θα ξεπερνούσε θεωρητικά τα προβλήματα αυτά. Έτσι αναζητήθηκαν διάφορα συστήματα μεταφοράς της IL-10 στο έντερο. Στην εργασία των Barbara G και συν. έγινε ενδοπεριτοναϊκή έγχυση μη αναδιπλασιαζόμενου ανθρώπινου αδενοϊού τύπου 5 που έφερε το γονίδιο της IL-10 πριν και μία ώρα μετά την ενδορθική χορήγηση δινιτροβενζοϊκού σουλφονικού οξέος σε ποντίκια. Αυξημένα επίπεδα IL-10 παρατηρήθηκαν στον ορό μέχρι 6 ημέρες μετά την έγχυση. Η προ της κολίτιδας χορήγηση IL-10 βελτίωσε μακροσκοπικά και ιστολογικά την κολίτιδα, ενώ δεν είχε κανένα θεραπευτικό αποτέλεσμα όταν χορηγήθηκε μετά την πρόκληση της πειραματικής κολίτιδας[8].

Ωστόσο στη μελέτη των Wirtz και συν. η τοπική χορήγηση γενετικά τροποποιημένου αδενοϊού υπερτερούσε ως σύστημα γονιδιακής μεταφοράς της ενδοφλέβιας ή ενδοπεριτοναϊκής έγχυσης τόσο στα υγιή όσο και στα ποντίκια με TNBS κολίτιδα[9].

Η ενδορθική άλλωστε μεταφορά αδενοϊού που φέρει το γονίδιο της IL-10 προκαλεί απελευθέρωση της IL-10 στο κόλον και μικρή ανοσιακή αντίδραση έναντι του αδενοϊού[10].

Η χρήση επίσης των κατιονικών λιποσωμάτων σε συνδυασμό με ανοσορυθμιστικά γονίδια έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και ασφαλής[11] σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης των Rogy και συν. από την χορήγησή τους in vivo σε ασθενείς με σοβαρή νόσο του ορθού[12].

Κοινό μειονέκτημα όλων των προαναφερθέντων μεθόδων είναι η παροδική μόνο έκφραση της ανοσορυθμιστικής πρωτεΐνης. Πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε αποτελεσματικά γενετικά τροποποιημένος *Lactobacillus lactis* που παράγει IL-10, για την αντιμετώπιση προκαλούμενης από γλυκοζοσουλφονικό νάτριο κολίτιδας σε ποντίκια, και για την πρόληψη εκδήλωσης αυτόματης εντεροκολίτιδας σε IL10-/- ποντίκια, επίσης όμως με παροδική έκφραση της IL-10[13].

Οι van Montfrans και συν. επίσης, ανακοίνωσαν μία νέα μέθοδο μεταφοράς της IL-10 στον εντερικό βλεννογόνο με τη χρήση γενετικά τροποποιημένων Τ κυττάρων.

Ελήφθησαν μονοπύρηνα από το περιφερικό αίμα υγιών και τροποποιήθηκαν γενετικά με ένα ρετροϊό φορέα που περιείχε IL-10 και μία πρωτεΐνη που παράγει πράσινο ανοσοφθορισμό (GFP). Αυτά τα CD4+ Τ λεμφοκύτταρα κατόπιν διέγερσης παρήγαγαν όπλάσια IL-10, που ήταν βιολογικά ενεργής και παρέμειναν in vitro γενετικά τροποποιημένα για 4 μήνες. Επίσης παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης του επιθηλίου υποδηλώνοντας ότι τα κύτταρα αυτά εγκαθίστανται στον εντερικό βλεννογόνο[14].

Κατόπιν ελέγθηκε η αποτελεσματικότητα της μεθόδου στον έλεγχο της φλεγμονής με την χορήγηση γενετικά τροποποιημένων CD4+ Τ κυττάρων από σπλήνα επίμυος στο κλασσικό $CD45RB^{high}$ μοντέλο κολίτιδας σε SCID επίμυες. Τα κύτταρα αυτά ανέστειλαν την εμφάνιση κολίτιδας ακόμα και όταν χορηγήθηκαν 14 ημέρες μετά την μεταφορά των $CD45RB^{high}$ κυττάρων. IL-10 ανιχνεύθηκε στο παχύ έντερο, στους σύστοιχους λεμφαδένες, και στο σπλήνα όχι όμως στη συστηματική κυκλοφορία. Παρατηρήθηκε δε ελάττωση της παραγωγής του TNFα στο παχύ έντερο και της IFNγ καιή του TNFα στους αντίστοιχους λεμφαδένες. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι τα CD4+ κύτταρα διεγέρθηκαν in vivo, με θεραπευτικό αποτέλεσμα. Αντίθετα η χορήγησή τους σε επίμυες με TNBS προκληθείσα κολίτιδα δεν είχε θετικά αποτελέσματα[15].

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης Τ κυττάρων σαν φορείς κυτταροκινών και συγκεκριμένα της IL-10 φαίνεται να είναι η απελευθέρωση της στις περιοχές της φλεγμονής μόνο μετά από ενεργοποίησή τους, καθώς και ενδεχομένως η επαγωγή άλλων ανοσοκατασταλτικών Τ κυττάρων στις περιοχές αυτές. Επίσης η ex vivo μεθοδολογία αποφεύγει την έκθεση στον ρετροϊό φορέα, ενώ εξασφαλίζει την σταθερή έκφραση του γονιδίου[16].

Οσον αφορά στις θεραπευτικές δυνατότητες της IL-10 στη ν. Crohn φαίνεται σε πειραματικά μοντέλα κολίτιδας ότι αναστέλλει την ανάπτυξη κολίτιδας όταν χορηγείται πριν την ανάπτυξη φλεγμονής ενώ είναι αναποτελεσματική άν έπεται αυτής. Ενδεχομένως να είναι σημαντική ως θεραπεία συντήρησης της νόσου ή σε ορισμένες υπο-ομάδες ασθενών.

Άλλος στόχος της γονιδιακής θεραπείας στις ΙΦΝΕ αποτέλεσε η αναστολή της έκφρασης φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-18 η οποία υπερεκφράζεται στη ν. Crohn. Στην μελέτη των Wirtz και συν. κατασκευάστηκε ένα μοντέλο γονιδιακής μεταφοράς στο βλεννογόνο του εντέρου

χρησιμοποιώντας αδενοϊό φορέα που παράγει"IL-18 αντίθετης κατεύθυνσης RNA", με σκοπό να επιτύχει την εκλεκτική καταστολή του IL-18 mRNA και την ελάττωση των επιπέδων της κυτταροκίνης στον βλεννογόνο του εντέρου, σε επίμυες με πειραματική κολίτιδα. Η διορθική χορήγηση του ανασυνδυασμένου αδενοϊού σε SCID επίμυες, με κολίτιδα οδήγησε στην γενετική τροποποίηση των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου, με αποτέλεσμα την ελάττωση της παραγωγής IFN-γ στο βλεννογόνο, καθώς και σημαντική καταστολή της ενεργότητας της νόσου, τόσο ιστολογικά όσο και σύμφωνα με ένα ενδοσκοπικό σύστημα αξιολόγησης της κολίτιδας στους επίμυες[17].

Συμπεράσματα

Μέχρι σήμερα έχουν επιτελεστεί σημαντικά βήματα στην κατανόηση της γονιδιακής θεραπείας και της χρησιμότητάς της στις φλεγμονώδεις νόσους. Προβληματίζει βέβαια το γεγονός ότι οι αντίστοιχες μέχρι σήμερα μελέτες στις ΙΦΝΕ αφορούν αποκλειστικά σε πειραματικά μοντέλα. Είναι πιθανό η αποτελεσματικότητα ενός συγκεκριμένου φορέα ενός ειδικού θεραπευτικού γονιδίου να διαφέρει στους επίμυες και στον άνθρωπο. Επίσης, η γονιδιακή θεραπεία βρίσκεται ακόμα σε εμβρυϊκή κατάσταση και είναι μακρύς ο δρόμος που πρέπει να διανυθεί. Αποτελεί όμως μία πρωτοποριακή σύλληψη με ενδεχομένως ευεργετικά αποτελέσματα.

Βιβλιογραφία

1. Blau HM, Springer ML. Gene therapy - a novel form of drug delivery. N Engl J Med 1995;333:1204-7.
2. Hedley ML. Gene therapy of chronic inflammatory disease. Adv Drug Del Rewies 2000;44:195-207
3. Gunzburg WH. Virus vector design in gene therapy. Molecular Medicine Today 1995;1:410-7
4. Prieto J, Herraiz M, Sangro B et al. The promise of gene therapy in gastrointestinal and liver diseases. Gastroenterology 2003;52(suppl II);ii49-ii54.
5. Marshall E. Biomedicine-Gene therapy on trial. Science 2000;288:951-7.
6. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. Gastroenterology 2000;119:1473-82.
7. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OG, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Gastroenterology 2000;119:1461-72.
8. Barbara G, Xing Z, Hogaboam CM, et al. Interleukin 10 gene transfer prevents experimental colitis in rats. Gut 2000;46:344-9
9. Witz S, Galle PR, Neurath MF. Efficient gene delivery to the inflammed colon by local administration of recombinant adenoviruses with normal or modified fibre structure. Gut 1999;44:800-7.
10. Lidsay JO, Ciesielski CJ, Brennan FN. Rectal administration of adenoviral vector encoding IL-10 induces colonic IL-10 release with minimal anti-adenoviral response (abstr). Gastroenterology 2001;120:A687.
11. Schmid RM, Weidenbach H, Liptay S, Adler G. Direct gene tranfer into the colon using a double-balloon catheter. Endoscopy 1997;29:37-43.
12. Rogy MA, Beinhauer BG, Reinisch W, et al. Tranfer of interleukin 4 and interleukin 10 in patients with severe inflammatory bowel disease of the rectum. Hum Gene ther 2000;11:1731-41.
13. Steidler L, Hans W, Schotte L et al. Treatment of murine colitis by Lactococcus lactis secreting interleukin-10. Science 2000;289:1352-1355.
14. Van Montfrans C, Hooijberg E, Rodriguez Pena M, et al. Generation of regulatory gut-homing human T lymphocytes using ex vivo interleukin 10 gene transfer.Gastroenterology 2002;123:1877-88.
15. Van Montfrans C, Rodriguez Pena M, Pronk I, et al. Prevention of colitis by interleukin-10 transduced T lymphocytes in the transfer model. Gastroenterology 2002;123:1865-76.
16. Masden K. Combining T cells and IL-10:A new therapy for Crohn's disease? Gastroenterology 2002;123:2140-3.
17. Wirtz S, Becker C, Blumberg R, et al. Treatment of T cell-dependent experimental colitis in SCID mice by local administration of an adenovirus expressing IL-18 antisense mRNA. J Immunol 2002;168:411-20.

ΔΙΑΛΕΞΗ

Pitfalls in the surgical management of IBD



Prof. N.J. Mortensen

Πρόεδρος Χ. Δερβένης

The most common indication for surgery in Crohn's disease is chronic obstruction and the most common site is the small bowel. Why is Crohn's surgery sometimes so difficult? The biggest culprit is surgery that has gone wrong and this is the single most frequent cause of short gut syndrome. An unprotected anastomosis should never be made in the presence of sepsis and an abscess should be drained by CT and nutrition aggressively corrected.

Perianal disease needs a gentle touch, no sphincter division, liberal use of setons after drainage of sepsis, perhaps infliximab, even defunction but most of all joint management.

The extent of disease can be assessed by feel, balloon characterisation or on table enteroscopy. Special consideration must be given to dense adhesions, a strategic inflammatory mass or multiple strictures. There is now good evidence that cancer can occur in longstanding disease. Problems occur when the choice of procedure is wrong, the timing is inappropriate or the surgeon inexperienced.

ΔΙΑΛΕΞΗ

Μηχανισμοί Βλεννογόνιας Φλεγμονής

Μαρία Μυλωνάκη

Γαστρεντερολόγος

Πρόεδρος Α. Ζερβακάκης

Εισαγωγή

Η αιτιολογία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων (ΙΦΕΝ) είναι άγνωστη. Η επικρατούσα θεωρία λέει ότι η χρόνια φλεγμονή του εντέρου σε ένα άτομο γενετεικά προδιατεθειμένο, είναι το αποτέλεσμα μιας υπερβολικής ανοσολογικής απόκρισης σε αντιγόνα του αυλού του εντέρου.

Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα φλεγμονής και κλινικές παρατηρήσεις, υποστηρίζουν ότι μεταξύ των αντιγόνων αυτών, πρωτεύοντα ρόλο παίζουν τα βακτηρίδια της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας. Η γενετική προδιάθεση από την άλλη, μπορεί να καθορίζει μια διαταραχή των μηχανισμών άμυνας του βλεννογόνου έναντι των αντιγόνων του αυλού του εντέρου, ή/και μια δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος και των ρυθμιστικών μηχανισμών του [1].

Αν και το αίτιο που εκλύει και διαιωνίζει τη φλεγμονή είναι άγνωστο, η έρευνα των φαινομένων που επισυμβαίνουν στο φλεγμαίνοντα βλεννογόνο έχει προσφέρει σημαντικές πληροφορίες στη κατανόηση της παθογένειας της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδος.

Το ανοσολογικό σύστημα του βλεννογόνου του εντέρου: διαταραχές στις ΙΦΕΝ

Ο λεμφικός ιστός του εντέρου περιλαμβάνει τα λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στο επιθήλιο (IELs) και στο χόριο (LPSs) του βλεννογόνου, καθώς και τα λεμφοκύτταρα που βρίσκονται υπό μορφή οργανωμένου ιστού στις πλάκες του Peyer και στους μεσεντέριους λεμφαδένες.

Η αναγνώριση των αντιγόνων του εντερικού αυλού από το ανοσολογικό σύστημα του εντέρου, πραγματοποιείται με τη σύλληψη τους από τα εξειδικευμένα Μ κύτταρα του επιθηλίου και την παρουσίαση τους στο ανοσολογικό σύστημα από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, που είναι κυρίως τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα. Ρόλο αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, με δυνατότητα έκφρασης αντιγόνων MHC II στην επιφάνεια τους έχουν και τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου.

Το ανοσολογικό σύστημα του βλεννογόνου παρέχει προστασία μέσω των μηχανισμών της κληρονομικής και επίκτητης ανοσίας, αλλά έχει και τους κατάλληλους ρυθμιστικούς μηχανισμούς έτσι ώστε να διατηρεί μια ισορροπία μεταξύ ανοσολογικής ανοχής και ανοσολογικής απόκρισης, όταν έρχεται σε επαφή με τη πληθώρα των αντιγόνων του αυλού του εντέρου.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η ανοσολογική απόκριση σε αβλαβή αντιγόνα (αντιγόνα της διατροφής ή της χλωρίδας του εντέρου), είναι τύπου Th2 ή/και Th3 με παραγωγή των κυτταροκινών IL-10 και TGF-(. Οι κυτταροκίνες αυτές παίζουν σημαντικό ρόλο στη καταστολή της φλεγμονής, την επαγωγή της ανοσολογικής ανοχής και την ενεργοποίηση των μηχανισμών αποκατάστασης του βλεννογόνου μετά από ιστική βλάβη [2].

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι κύτταρα του επιθηλίου του εντέρου έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν τα αντιγόνα του αυλού, και ανάλογα να εκλύουν ή να αναστέλλουν μια φλεγμονώδη απόκριση. Στα κύτταρα αυτά ανήκουν τα επιθηλιακά κύτταρα, που έχουν στην επιφάνεια τους υποδοχείς (Toll like receptors: TLR) και έχουν τη δυνατότητα να αναγνωρίζουν τα βακτηρίδια της εντερικής χλωρίδας και να αναστέλλουν τη φλεγμονώδη απόκριση. Αλλαγές στην έκφραση των υποδοχέων αυτών έχουν αναφερθεί στην ελκώδη κολίτιδα και στη νόσο του Crohn[3]. Στην αναγνώριση των βακτηριδίων του αυλού του εντέρου, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν και τα δενδριτικά κύτταρα του βλεννογόνου, τα οποία προβάλλουν κυτταροπλασματικές προσεκβολές μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων προς τον αυλό του εντέρου. Όταν τα δενδριτικά κύτταρα έρχονται σε επαφή με τα βακτηρίδια της εντερικής χλωρίδας, δεν ενεργοποιούν Th1 ανοσολογική απόκριση αλλά αντίθετα ενεργοποιούν Th2/Th3 ανοσολογική απόκριση και παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών [3].

Αντίθετα τα ενδοκυττάρια παθογόνα όπως η Salmonella typhimurium, οδηγούν σε ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων και ενεργοποίηση των μακροφάγων τα οποία παράγουν IL-12. Η απελευθέρωση της IL-12 οδηγεί σε διαφοροποίηση των CD4+ λεμφοκυττάρων σε Th1 κύτταρα με παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημοκινών (IL-1, IL-2, IFN-(, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-(). Φυσιολογικά η φλεγμονή αυτή υφίεται όταν η λοίμωξη αντιμετωπισθεί από το ανοσολογικό σύστημα του βλεννογόνου [4].

Φαίνεται λοιπόν ότι το ανοσολογικό σύστημα του εντέρου έχει την ικανότητα να διαχωρίζει τα αντιγόνα σε βλαπτικά και μή και ανάλογα να ενεργοποιεί μια φλεγμονώδη ή αντιφλεγμονώδη ανοσολογική απόκριση.

Στις ΙΦΕΝ οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί του ανοσολογικού συστήματος που προλαμβάνουν ή ελέγχουν τη φλεγμονή, υπολειτουργούν. Στη νόσο του Crohn, η σύνδεση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων με τα αβλαβή αντιγόνα του αυλού, οδηγεί σε ενεργοποίηση της Th1 ανοσολογικής απόκρισης και τη πρόκληση φλεγμονής, η οποία λογω της ανεπάρκειας των ρυθμιστικών μηχανισμών διαιωνίζεται. Στην ελκώδη κολίτιδα αντίθετα φαίνεται να επικρατεί η χυμική ανοσία, με παραγωγή IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 και IL-13 αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία για κλασσική Th2 επικράτηση [6]. Έτσι αν και φαίνεται οτι διαφορετικοί τύποι ανοσολογικής απόκρισης παίζουν ρόλο στα δύο αυτά νοσήματα, οι μεσολαβητές της φλεγμονής και της καταστροφής του ιστού είναι ίδιοι.

Στην ανάπτυξη και διαιώνιση της φλεγμονής στα νοσήματα αυτά, συμμετέχουν όλα τα επιμέρους στοιχεία του βλεννογόνου. Έται διαταραχές έχουν βρεθεί στη κυτταρική και χυμική ανοσία, στις κυτταροκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες, στην έκφραση των προσκολλητικών μορίων, στην παραγωγή εικοσανοειδών και ενεργών μεταβολιτών του οξυγόνου και του αζώτου, καθώς και στα επιθηλιακά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους ινοβλάστες και τα μυικά κύτταρα.

Ωστόσο λόγω της πολλαπλότητας και της πολυπλοκότητας των στοιχείων αυτών, είναι δύσκολος ο διαχωρισμός μεταξύ πρωτοπαθών και δευτεροπαθών, παθογενετικών και μη παθογενετικών φαινομένων.

Ο ρόλος των κυττάρων του βλεννογόνου στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΕΝ.

Επιθηλιακά κύτταρα

Το μονόστιβο εντερικό επιθήλιο εμποδίζει την είσοδο των αντιγόνων του αυλού και την επαφή με το ευαίσθητο ανοσολογικό σύστημα του χορίου του βλεννογόνου. Αυτό επιτυγχάνεται με την ύπαρξη ισχυρών συνδέσεων μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, την έκκριση της βλέννης που περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις IgA ανοσοσφαιρίνης και την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων.

Στη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα η διαπερατότητα του επιθηλίου του εντέρου έχει βρεθεί αυξημένη, τόσο κατά τη διάρκεια της έξαρσης της νόσου, όσο και πριν την εμφάνιση της υποτροπής [7]. Αυξημένη διαπερατότητα του επιθηλίου, έχει βρεθεί επίσης και σε μερικούς συγγενείς ασθενών με νόσο του Crohn [8]. Οι μελέτες αυτές εγείρουν τη πιθανότητα μιας αρχικής βασικής διαταραχής στη διαπερατότητα του επιθηλίου, που οδηγεί στην αυξημένη εισροή αντιγόνων από τον αυλό στο χόριο του βλεννογόνου και στην ανάπτυξη της χρόνιας φλεγμονής του εντέρου. Ωστόσο είναι γνωστό ότι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IFN-(και ο TNF-), που παράγονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο βλεννογόνο του εντέρου αυτών των ασθενών, διαταράσσουν τις ισχυρές συνδέσεις μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, και οδηγούν δευτεροπαθώς σε αύξηση της διαπερατότητας του επιθηλίου [9].

Μετά τη λύση της συνέχειας του βλεννογόνου, το επιθήλιο γρήγορα επανεγκαθιστά τη λειτουργία του φραγμού με τη μετανάστευση των επιθηλιακών κυττάρων από τα χείλη των ελκών, σε μια διαδικασία που περιγράφεται ως αποκατάσταση. Η μετακίνηση αυτή των επιθηλιακών κυττάρων, διευκολύνεται από τη βασική μεμβράνη του επιθηλίου, που πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι παρουσιάζει διαταραχές στην ενεργό φλεγμονώδη νόσο του εντέρου [10].

Τα επιθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-7, IL-8, και TNF-α) και αυξάνουν την έκφραση προσκολλητικών μορίων στην επιφάνεια τους, σε απάντηση σε παθογόνους μικροοργανισμούς ή στα προϊόντα τους. Διαταραχή της απόκρισης αυτής μπορεί να οδηγήσει στη συσσώρευση και ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και ουδετεροφίλων στο χόριο του βλεννογόνου [11].

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα επιθηλιακά κύτταρα λειτουργούν και ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Μια πιθανά σημαντική διαταραχή στο επιθήλιο του παχέος εντέρου στις ΙΦΕΝ, είναι η διαταραχή της ικανότητας ενεργοποίησης των CD8 λεμφοκυττάρων. Αν και τα επιθηλιακά κύτταρα φυσιολογικά ενεργοποιούν κυρίως τα CD8 λεμφοκύτταρα, μια διαδικασία που παίζει ση-

μαντικό ρολο στην επαγωγή της τοπικής ανοσολογικής ανοχής, στις ΙΦΕΝ τα επιθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούν τα CD4 λεμφοκύτταρα και οδηγούν στην ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος και στη φλεγμονή [12].

Λεμφοκύτταρα

Ο φυσιολογικός εντερικός βλεννογόνος περιέχει ένα σημαντικό αριθμό Β και Τ λεμφοκυττάρων, τα οποία στις ΙΦΕΝ και ιδιαίτερα στη νόσο Crohn αυξάνονται ακόμα και στην απουσία κλινικών ή ενδοσκοπικών σημείων φλεγμονής [13].

Τα Τ κύτταρα του βλεννογόνου έρχονται σε επαφή με ένα μεγάλο αριθμό αντιγόνων του αυλού του εντέρου. Έκθεση των Τ κυττάρων του περιφερικού αίματος σε αυτά τα αντιγόνα θα οδηγούσε στην ενεργοποίηση τους. Ωστόσο τα Τ κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου δεν ενεργοποιούνται με τον ίδιο τρόπο. Σε αντίθεση με το φυσιολογικό βλεννογόνο, στις ΙΦΕΝ τα Τ λεμφοκύτταρα παρουσιάζουν αυξημένο πολλαπλασιασμό και ενεργοποίηση σε απάντηση σε βακτηριδιακά αντιγόνα [13]. Επίσης τα Τ κύτταρα στη νόσο του Crohn, παρουσιάζουν αντίσταση στην απόπτωση με αποτέλεσμα τη συσσώρευση τους, την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών και τη διαιώνιση της φλεγμονής [14].

Τα Β λεμφοκύτταρα του βλεννογόνου παράγουν κυρίως ανοσοσφαιρίνη IgA, που μεταφέρεται μέσω των επιθηλιακών κυττάρων στο στρώμα της βλέννης, και παρέχει προστασία αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση των μικροβίων και των παραγώγων τους με τα επιθηλιακά κύτταρα. Στις ΙΦΕΝ παρατηρείται αύξηση των Β λεμφοκυττάρων και των πλασματοκυττάρων στο βλεννογόνο, τα οποία προέρχονται κυρίως από τη συστηματική κυκλοφορία και εκκρίνουν κυρίως ανοσοσφαιρίνη IgG. Στην ελκώδη κολίτιδα εκκρίνεται κυρίως IgG1 ενώ στη νόσο του Crohn IgG2. Εξήγηση για τη διαφορά αυτή δεν υπάρχει, αλλά διαφορετικοί ανοσορρυθμιστικοί μηχανισμοί και γενετικά καθορισμένες διαφορές μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο [15].

Ένα άλλο ερώτημα το οποίο δεν έχει διευκρινισθεί, αφορά την πιθανότητα οι ανοσοσφαιρίνες να προκαλούν ή να επιδεινώνουν τη νόσο μέσω της παραγωγής αυτοαντισωμάτων, που έχουν βρεθεί τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στην ελκώδη κολίτιδα (16, 17). Ωστόσο επειδή τα Β κύτταρα και η έκκριση ανοσοσφαιρινών δεν αποτελούν ειδικό στόχο για θεραπεία, μελέτες της λειτουργίας των Β κυττάρων στις ΙΦΕΝ δεν γίνονται.

Μακροφάγα

Τα μακροφάγα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική και φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή. Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός των κυττάρων αυτών στο φυσιολογικό βλεννογόνο του εντέρου, όπου αποτελούν τα κύρια αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, ικανά να καθορίζουν τον τύπο της ανοσιακής απόκρισης των Τ κυττάρων προς τα αντιγόνα του αυλού. Μελέτες υποστηρίζουν ότι τα μακροφάγα στο φυσιολογικό έντερο δεν μεσολαβούν εύκολα για την ανάπτυξη φλεγμονής.

Στην ενεργό ΙΦΕΝ αυξάνεται ο αριθμός των μακροφάγων του βλεννογόνου, τα οποία προέρχονται από τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα. Τα μακροφάγα αυτά είναι φαινοτυπικά και λειτουργικά διαφορετικά από αυτά στο φυσιολογικό βλεννογόνο και παίζουν σημαντικό ρόλο ως μεσολαβητές στη χρόνια φλεγμονή του εντέρου. Παρουσιάζουν αυξημένη ικανότητα παρουσίασης αντιγόνων στα Τ κύτταρα και εκκρίνουν κυτταροκίνες που είναι σημαντικές στην επαγωγή της φλεγμονής (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 και TNF-α). Επίσης απελευθερώνουν εικοσανοειδή, ενεργούς μεταβολίτες του οξυγόνου και του αζώτου καθώς και πρωτεάσες που διασπούν την εξωκυττάρια ουσία και οδηγούν στη καταστροφή του εντέρου [16, 17].

Πολυμορφοπύρηνα

Στο φυσιολογικό εντερικό βλεννογόνο τα πολυμορφοπύρηνα συνήθως περιορίζονται στη συστηματική κυκλοφορία. Στην ενεργό ΙΦΕΝ πολυμορφοπύρηνα μεταναστεύουν από τη κυκλοφορία στο χόριο του βλεννογόνου και στη συνέχεια μέσω της στοιβάδος του επιθηλίου στον αυλό του εντέρου (κρυπτίτιδα, κρυπτικά αποστήματα). Έτσι η χρήση ραδιοσημασμένων πολυμορφοπυρή-

νων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ μας δίνει τη δυνατότητα να προσδιορίσουμε την έκταση της νόσου.

Τα πολυμορφοπύρηνα παράλληλα με την αντιμικροβιακή δράση τους προκαλούν και καταστροφή του ιστού με την απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων, εικοσανοειδών και ενεργών μεταβολιτών του οξυγόνου [20].

Κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης

Ένας αριθμός άλλων κυττάρων εκτός αυτών του ανοσολογικού συστήματος, όπως οι ινοβλάστες, μυοινοβλάστες και τα μυϊκά κύτταρα συμμετέχουν επίσης ενεργά στη παθογένεια των ΙΦΕΝ. Αυξημένη παραγωγή κολλαγόνου τύπου ΙΙΙ από τους ινοβλάστες και τα μυϊκά κύτταρα έχει βρεθεί στις ΙΦΕΝ, και αυτό σχετίζεται με τη πάχυνση του τοιχώματος του εντέρου και την δημιουργία στενώσεων [21,22]. Οι λειτουργίες των κυττάρων αυτών του εντέρου φαίνεται ότι είναι περισσότερες από όσες μέχρι σήμερα γνωρίζαμε. Προκαταρκτικές μελέτες έδειξαν ότι τα κύτταρα αυτά εκφράζουν δείκτες ενεργοποίησης στην επιφάνεια τους και επηρεάζουν τη λειτουργία των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος [23].

Ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ελέγχουν τη μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων από τη συστηματική κυκλοφορία στο βλεννογόνο του εντέρου, με την εκλεκτική έκφραση συνδετικών μορίων στην επιφάνεια τους και τη σύνδεση τους με τα προσκολλητικά μόρια των λευκών αιμοσφαιρίων.

Σε ασθενείς με ΙΦΕΝ παρατηρούνται βλάβες των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων. Αν και οι βλάβες αυτές μπορεί να είναι δευτεροπαθείς της φλεγμονής του βλεννογόνου, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι στη νόσο του Crohn η κοκκιωματώδης αγγειίτιδα είναι μια πρώιμη βλάβη που οδηγεί στο σχηματισμό τοπικών μικροαγγειακών εμφράκτων, με αποτέλεσμα την ισχαιμία και την ιστική βλάβη [24].

Στις ΙΦΕΝ η αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγεί στην αύξηση της έκφρασης των διαφόρων συνδετικών μορίων των ενδοθηλιακών κυττάρων. Σε αυτά ανήκουν τα MadCAM-1 που συνδέονται με τα προσκολλητικά μόρια α4β7 των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων και οι Ε- και Ρ- σελεκτίνες που συνδέονται με κυκλοφορούντα πολυμορφοπύρηνα, λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση όλο και περισσότερων φλεγμονωδών κυττάρων στο βλεννογόνο του εντέρου [24].

Αιμοπετάλια

Η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι ένας γνωστός δείκτης της ενεργότητας της νόσου στις ΙΦΕΝ. Πρόσφατα όμως έγινε φανερό ότι τα αιμοπετάλια έχουν και φλεγμονώδεις δράσεις. Στις ΙΦΕΝ παρατηρείται αυξημένη συσσώρευση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, με απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής όπως του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), θρομβοξανών, σεροτονίνης και ενεργών μεταβολιτών οξυγόνου. Τα ενεργοποιημένα αυτά αιμοπετάλια ρυθμίζουν επίσης τη προσέλκυση και ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων και άλλων κυττάρων της φλεγμονής. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, μπορεί επίσης να ενέχεται και στη παθογένεια της νόσου του Crohn με το σχηματισμό τοπικών μικροαγγειακών εμφράκτων [25].

Μεσολαβητές της ανοσορρύθμισης, της φλεγμονής και της ιστικής καταστροφής.

Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες είναι ρυθμιστικά πεπτίδια που εκκρίνονται από πολλά διαφορετικά κύτταρα, κυρίως λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Με την αλληλεπίδραση με ειδικούς υποδοχείς των κυττάρων, επηρεάζουν τη λειτουργία τόσο των κυττάρων από τα οποία εκκρίνονται όσο και των παρακείμενων κυττάρων.

Ο έλεγχος της παραγωγής πολλών φλεγμονωδών κυτταροκινών ρυθμίζεται από ένα παράγοντα μεταγγραφής του πυρήνα, τον παράγοντα NFκB. Ο παράγοντας αυτός, φυσιολογικά πα-

ραμένει στο κυτταρόπλασμα συνδεδεμένος με μια πρωτεϊνη αναστολέα της δράσης του (IκΒ). Διάφορα ερεθίσματα (IL-1, TNF-(, βακτηρίδια) οδηγούν στην διάσπαση της πρωτεϊνης IκΒ και τελικά τη μεταφορά του NFκΒ στον πυρήνα, την ενεργοποίηση του και την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών [26].

Είναι σημαντικός ο ρόλος των κυτταροκινών στη ρύθμιση της φλεγμονώδους και ανοσολογικής απόκρισης, και ταξινομούνται σε ομάδες που αντανακλούν τις βασικές βιολογικές τους λειτουργίες. Οι ομάδες περιλαμβάνουν τις φλεγμονώδεις (Th1) και αντιφλεγμονώδεις (Th2/Th3) κυτταροκίνες. Όπως αναφέρθηκε ήδη στη νόσο του Crohn επικρατεί η Th1 ανοσολογική απόκριση, και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που θεωρούνται σημαντικές στη παθογένεια της νόσου είναι η IFN-(, TNF-(, IL-6, IL-8, IL-12 και IL-18. Στην ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να επικρατεί η χυμική ανοσία και σημαντικό ρόλο παίζουν οι κυτταροκίνες IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 και IL-13. Κυτταροκίνες με κυρίως αντιφλεγμονώδη δράση είναι η IL-4, IL-10, TGF-(και IL-1rα [27].

Η υπερπαραγωγή των Th1 κυτταροκινών στη νόσο του Crohn έχει σαν αποτέλεσμα την διαταραχή της λειτουργίας του φραγμού του επιθηλίου,την αύξηση της έκφρασης προσκολλητικών μορίων, τη συσσώρευση και ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων, ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων, τη μείωση της απόπτωσης των Τ λεμφοκυττάρων και τη διέγερση της παραγωγής των μεταλλοπρωτεινασών της θεμέλιας ουσίας, που παίζουν κεντρικό ρόλο στην ιστική καταστροφή [2].

Σε ενεργό ΙΦΕΝ τα επίπεδα της IL-10 στη κυκλοφορία αυξάνονται, όπως αυξάνεται και η παραγωγή του TGF-(στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου [28, 29]. Η αύξηση των αντιφλεγμονωδών αυτών παραγόντων μπορεί να θεωρηθεί σαν μια προσπάθεια του ανοσολογικού συστήματος για τον έλεγχο της φλεγμονής και τη προαγωγή της επούλωσης, η οποία όμως είναι αναποτελεσματική με συνέπεια τη χρόνια φλεγμονή. Μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει, ότι οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IFN-(και TNF-(αναστέλλουν τη δράση του TGF-(, προτείνοντας ότι οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες δρουν εν μέρει αναστέλλοντας τη δράση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών [30].

Εικοσανοειδή

Τα εικοσανοειδή είναι παράγωγα του αραχιδονικού οξέος, το οποίο προέρχεται από τη διάσπαση της φωσφολιποειδικής μεμβράνης των κυττάρων με τη δράση της φωσφολιπάσης Α2. Οι προσταγλανδίνες και οι λευκοτριένες, είναι παράγωγα των ενζύμων κυκλοξυγενάση και 5-λιποξυγενάση αντίστοιχα. Το ένζυμο κυκλοξυγενάση-1 (COX-1), εκφράζεται σταθερά σε διαφόρους τύπους κυττάρων, ενώ η έκφραση της κυκλοξυγενάση-2 (COX-2) επάγεται από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-1 και ο TNF-(. Τα ένζυμα αυτά μετατρέπουν το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλανδίνες και θρομβοξάνες.

Η αυξημένη παραγωγή προσταγλανδινών στο βλεννογόνο ασθενών με ενεργό ΙΦΕΝ, ήταν γνωστή πριν την αναγνώριση των δυο τύπων του ενζύμου [31]. Η παραγωγή θρομβοξανών είναι επίσης αυξημένη, και οι φλεγμονώδεις δράσεις τους περιλαμβάνουν τη συσσώρευση και ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων, τα σχηματισμό ελκών και τη μείωση της δράσης των Τ κατασταλτικών λεμφοκυττάρων. Η αυξημένη παραγωγή θρομβοξανών μπορεί να παίζει ρόλο και στην αύξηση της ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό μικροαγγειακών εμφράκτων [32]. Αυξημένη σύνθεση λευκοτριενών παρατηρείται επίσης στις ΙΦΕΝ και η λευκοτριένη Β4 (LTB4) έχει ιδιάιτερο ενδιαφέρον, γιατί είναι ισχυρός χημειοτακτικός παράγοντας και ενεργοποιητής των ουδετεροφίλων [33].

Ωστόσο οι προσπάθειες θεραπείας των ΙΦΕΝ με χειρισμό του μεταβολισμού των εικοσανοειδών μέχρι σήμερα ήταν ανεπιτυχείς. Η αναστολή της 5-λιποξυγενάσης μελετήθηκε με την από του στόματος χορήγηση ενός αναστολέα του ενζύμου (zileuton), και τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά [34]. Τέλος η πρόκληση υποτροπής των ΙΦΕΝ με τη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, και η ενίσχυση της φλεγμονής του παχέος εντέρου που προκαλείται από τους εκλεκτικούς COX-2 αναστολείς σε πειραματικά μοντέλα φλεγμονής, και τα δύο προτείνουν ότι ο κυρίαρχος ρόλος των προσταγλανδινών στις ΙΦΕΝ μπορεί να είναι προστατευτικός [35].

Ενεργοί μεταβολίτες του οξυγόνου και του οξειδίου του αζώτου.

Οι ενεργοί μεταβολίτες του οξυγόνου (O2-, OH, H2O2, HOCl) είναι φυσιολογικά υποπροϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού, και οι πιθανές ανεπιθύμητες δράσεις τους αναστέλλονται συνήθως με τη μεσολάβηση ενδογενών αντιοξειδωτικών παραγόντων. Τα μόρια αυτά χρησιμοποιούνται από τα φαγοκύτταρα για τη θανάτωση μικροοργανισμών, αλλά η υπερβολική παραγωγή τους λόγω της ενεργοποίησης της φαγοκυττάρωσης ή της ενεργοποίησης του δρόμου του αραχιδονικού οξέος, μπορεί να οδηγήσει σε ιστική καταστροφή.

Άμεσες και έμμεσες παρατηρήσεις δείχνουν ότι η παραγωγή των ενεργών μεταβολιτών του οξυγόνου (ROMs) από τα πολυμορφοπύρηνα και τα μακροφάγα αυξάνεται στο φλεγμαίνοντα βλεννογόνο των ασθενών με ΙΦΕΝ[36]. Τα μόρια αυτά αυξάνουν τη διαπερατότητα του επιθηλίου και του ενδοθηλίου, προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα, ενεργοποιούν το δρόμο του αραχιδονικού οξέος και οδηγούν στη καταστροφή των λιπιδίων, του DNA, των πρωτεινών και των υδατανθράκων[37]. Μια μη ελεγχόμενη μελέτη προτείνει ότι η παρεντερική χορήγηση ενός αντιοξειδωτικού παράγοντα (διμουτάση του υπεροξειδίου), μπορεί να είναι αποτελεσματική στην ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή νόσο του Crohn[38]. Ωστόσο δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα ελεγχόμενες μελέτες να επιβεβαιώνουν ή να αντικρούουν την πιθανότητα ότι οι ενεργοί μεταβολίτες του οξυγόνου αποτελούν ένα χρήσιμο θεραπευτικό στόχο για τη θεραπεία των ΙΦΕΝ.

Τέλος το οξείδιο του αζώτου παράγεται από το αμινοξύ L-αργινίνη σε μια αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο NO-συνθετάση (NOS). Η παραγωγή NO αυξάνεται στο βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΕΝ, ωστόσο δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν η αύξηση του NO έχει προστατευτική ή τοξική δράση[39,40].

Μεταλλοπρωτεινάσες

Η ιστική καταστροφή και η επούλωση στις ΙΦΕΝ σχετίζεται με τη διάσπαση και την αναγέννηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η διαδικασία αυτή ρυθμίζεται από μια οικογένεια τουλάχιστον 17 διαφορετικών μεταλλοπρωτεινασών (MMPs) και των ενδογενών αναστολέων τους (TIMPs). Οι μεταλλοπρωτεινάσες εκκρίνονται από διάφορους κυτταρικούς τύπους σαν απάντηση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα όπως οι κυτταροκίνες[41]. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν μια ανισορροπία στην έκφραση των μεταλλοπρωτεινασών και των ιστικών αναστολέων τους, στο βλεννογόνο των ασθενών με ΙΦΕΝ[42]. Φαίνεται ότι η αυξημένη παραγωγή των μεταλλοπρωτεινασών στις ΙΦΕΝ παίζει πρωτεύντα ρόλο στη διάσπαση της θεμέλιας ουσίας, και αποτελεί το τελευταίο βήμα στη διαδικασία της φλεγμονής που οδηγεί στην ιστική καταστροφή. Αντίθετα αυξημένη παραγωγή των ενδογενών αναστολέων των μεταλλοπρωτεινασών μπορεί να οδηγεί σε ίνωση και στο σχηματισμό στενώσεων στη νόσο του Crohn.

Συμπέρασμα

Τα αποτελέσματα των επιστημονικών ερευνών προσέφεραν την απαραίτητη γνώση για τη κατανόηση των ανοσολογικών μηχανισμών που επικρατούν στο βλεννογόνο του εντέρου στις ΙΦΕΝ. Είναι γνωστό σήμερα ότι το ανοσολογικό σύστημα του εντέρου στα νοσήματα αυτά παρουσιάζει μια υπερβολική απόκριση στα αντιγόνα του αυλού, μεταξύ των οποίων σημαντικό ρόλο παίζουν τα βακτηρίδια της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας. Τα λεμφοκύτταρα και οι κυτταροκίνες φαίνεται να παίζουν το κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της φλεγμονής του εντέρου, ενώ συμμετοχή στη ανάπτυξη και διαιώνιση της φλεγμονής έχουν και άλλα κύτταρα του βλεννογόνου εκτός των ανοσολογικών κυττάρων. Τα αρχικά γεγονότα υπεύθυνα για την εκδήλωση των ΙΦΕΝ παραμένουν αδιευκρίνιστα, ενώ η εντατική έρευνα στο πεδίο αυτό αναμένεται να δώσει απαντήσεις στο μέλλον.

Βιβλιογραφία

1. Elson CO. Genes, microbes and T cells: new therapeutic targets in Crohn's disease. N Engl J Med 2002; 346: 614.
2. Shanahan F. Crohn's disease. Lancet 2002; 359: 62-69.
3. Carlo E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. Infect Immun 2000; 68: 7010-17.
4. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. Nat Immunology 2001; 2: 361-67.
5. MacDonald TT, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune responses in human Peyer's patches. Trends Immunol 2001; 22: 244-47.
6. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-(whereas ulcerative colitis LP manifest increased secretion of IL-5. Immunology 1996; 157: 1261-1270.
7. Wyatt J, Vogelsang H, Hubl W, Lochs. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. Lancet 1993; 341: 1437-1439.
8. May GR, Sutherland LR, Meddings JB. Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease? Gastroenterology 1993; 104: 1848-51.
9. McKay DM, Baird AW. Cytokine regulation of epithelial permeability and ion transport. Gut 1999; 44: 283-9.
10. MacAlindon M, Gray T, Galvin A, Sewell HF, Podolsky DK, Mahida YR. Differential lamina propria cell migration via basement membrane pores of inflammatory bowel disease mucosa. Gastroenterology 1998; 115: 841-8.
11. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. Gastroenterology 1998; 15: 185-205.
12. Mayer L, Eisenhardt D. Lack of induction of suppressor T cells by intestinal epithelial T cells from patients with inflammatory bowel disease. J Clin Invest 1990; 86: 1255-1260.
13. Pirzer U, Schonhaar A, Fleischer B, Hermann E, Meyer Zum Buschenfelde K-H. Reactivity of infiltrating T lymphocytes with microbial antigens in Crohn's disease. Lancet 1991; 338: 1238-9.
14. Boirivant M, Marini M, Difelice G et al. Lamina propria T cells in Crohn's disease and other gastrointestinal inflammation show defective CD2 pathway- induced apoptosis. Gastroenterology 1999; 116: 557-565.
15. Kett K, Rognum TO, Brandtzaeg P. Mucosal subclass distribution of immunoglobulin G-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterology 1987; 93: 919-24.
16. Snook JA, Lowes JR, Wu KC, Priddle JD, Jewell DP. Serum and tissue autoantibodies to colonic epithelium in ulcerative colitis. Gut 1991; 32: 163-166.
17. Mayet WJ, Hermann E, Finsterwalder J, Rieder H, Poralla T, Meyer Zum Buschenfelde KH. Antibodies to cathepsin G in Crohn' disease. Eur J Clin Invest 1992; 22: 427-433.
18. Mahida YR, Wu K, Jewell DP. Characterization of antigen presenting activity of mononuclear cells isolated from normal and inflammatory bowel disease colon and ileum. Immunology 1988; 65: 543-9.
19. Mahida YR. The key role of macrophages in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2000; 6: 21-33.
20. Simmonds NJ, Rampton DS. Inflammatory bowel disease-a radical view. Gut 1993; 34: 865-868.
21. Stallmach A, Schuppan D, Riese HH, Matthes H, Rieken EO. Increased collagen synthesis by fibroblasts isolated from strictures of patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1992; 102: 1920-1929.
22. Graham MF, Drucker DEM, Diegelmann RF, Elson CO. Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. Gastroenterology 1987; 92: 400-405.
23. Souto JC, Martinez E, Roca M, Mateo J, Pujol J, Gonzales D, Fontcuberta J. Prothrombotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1995; 40: 1883-1889.

24. Vainer B. Role of cell adhesion molecules in inflammatory bowel diseases. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 401-410.
25. Collins CE, Rampton DS. Review article: platelets in inflammatory bowel disease-pathogenetic role and therapeutic implications. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 237-247.
26. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionary conserved mediators of immune responses. Annu Rev Immunol 1998; 16: 225-260.
27. Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations. Gastroenterology 1994; 106: 533-539.
28. Kucharzik T, Stoll R, Lugering N, Domschke W. Circulating antiinflammatory cytokine IL-10 in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Clin Exp Immunol 1995; 100: 452-456.
29. Babyatsky MW, Rossiter G, Podolsky DK. Expression of transforming growth factor (and (in colonic mucosa in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1996; 110: 975-984.
30. Fiocchi C. TGF-(/Smad signaling defects in inflammatory bowel disease: mechanisms and possible novel therapies for chronic inflammation. J Clin Invest 2001; 108: 523-526.
31. Rampton DS, Hawkey CJ. Prostaglandins and ulcerative colitis. Gut 1984; 25: 1399-1413.
32. Rampton DS, Collins CE. Thromboxanes in inflammatory bowel disease-pathogenic and therapeutic implications. Aliment Pharmacol Ther 1993; 7: 357-367.
33. Sharon P, Stenson W. Enhanced synthesis of leucotriene B4 by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1984; 86: 453-460.
34. Laursen LS, Lauritsen K, Bukhaur K et al. Selective 5-lipoxygenase inhibition by zileuton in the tratment of relapsing ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6: 209-215.
35. Reuter BK, Asfaha S, Buret A, Sharkey KA, Wallace JL. Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase 2. J Clin Invest 1996; 98: 2076-2085.
36. Simmonds NJ, Allen RE, Stevens TRJ, Van Someren RNM, Blake DR, Rampton DS. Chemiluminescence assay of mucosal reactive oxygen metabolites in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1992; 103: 186-196.
37. McKenzie SJ, Baker MS, Buffington GD, Doe WF. Evidence of oxidant-induced injury to epithelial cells during inflammatory bowel disease. J Clin Invest 1996; 98: 136-141.
38. Emerit J, Pelletier S, Tosoni-Verlignue D, Mollet M. Phase II trial of copper zinc superoxide dismutase (CuZn SOD) in treatment of Crohn's disease. Free Radicals in Biology and Medicine 1989; 7: 145-149.
39. Boughton-Smith NK, Evans SM, Moncada S. Nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. Lancet 1993; 342: 338-340.
40. Perner A, Rask-Madsen J. Review article: the potential role of nitric oxide in chronic inflammatory bowel disorders. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 135-144.
41. Schuppan D, Hahn EG. MMPs in the gut: inflammation hits the matrix. Gut 2000; 47: 12-14.
42. Heuschkel RB, MacDonald TT, Monteleone G, Bajaj-Elliot M, Walker Smith J, Pender SLF. Imbalance of stromolysin-1 and TIMP-1 in the mucosal lesions of children with inflammatory bowel disease. Gut 2000; 47: 57-62.

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Θεραπεία Συντήρησης σε ΙΦΝΕ



Συντονιστές: Ι. Αγοραστός
Ε. Τσιάνος

Εισηγητές: Β. Ντελής
Χ. Τζάθας
Ε. Πανάγου
Σ. Μιχόπουλος

Ανθεκτική/Υποτροπιάζουσα Ελκώδης Κολίτις Συντηρητική Αντιμετώπιση

Βασίλειος Ντελής

Ο ορισμός της ανθεκτικής ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) εξελίσσεται καθώς οι θεραπευτικές επιλογές και η αποτελεσματικότητάς τους βελτιώνονται. Επί ανθεκτικής ΕΚ θα πρέπει να διερευνούνται ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες που συμβάλλουν στην επιμονή των συμπτωμάτων ή της φλεγμονής. Εκτός από την επαρκή δόση τα φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται και για επαρκή χρόνο πριν η νόσος χαρακτηριστεί ως μη ανταποκρινόμενη στα φάρμακα. Ο χρόνος αναμονής για ανταπόκριση στα φάρμακα εξαρτάται από την βαρύτητα της νόσου, την επίπτωση της νόσου στην ποιότητα ζωής των ασθενών και την ανοχή στη θεραπευτική αγωγή. Στην απώτερη όχι βαριά ΕΚ τα συμπτώματα μπορεί να υποχωρήσουν πλήρως μετά από αρκετούς μήνες θεραπείας. Στη βαριά, όμως, ΕΚ που αντιμετωπίζεται με εντατική Ι.Ν. χορήγηση κορτικοειδών η αναμονή για ανταπόκριση είναι μόνο 7 - 10 ημέρες.

Η τοπική χορήγηση μεσαλαμίνης είναι η αποτελεσματικοτερη θεραπεία για απώτερη ΕΚ. Ασθενείς ανθεκτικοί σε 5-ASA από το στόμα και κορτικοειδή από το στόμα ή τοπικά έχουν σχεδόν 80 % ανταπόκριση στη τοπική χορήγηση μεσαλαμίνης. Σπάνια η κολίτιδα μπορεί να επιδεινωθεί από τη μεσαλαμίνη. Επί υποψίας πρέπει να διακόπτεται η χορήγησή της για μια δοκιμαστική περίοδο. Αν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται σε τοπική χορήγηση μεσαλαμίνης τότε θα πρέπει να προστεθεί και τοπικά χορηγούμενο στεροειδές καθ' όσον φαίνεται ο συνδυασμός να είναι αποτελεσματικότερος. Σε ασθενείς μη ανταποκρινόμενους σε κορτικοειδή από το στόμα φαίνεται να είναι αποτελεσματική η εντατική Ι.Ν. χορήγηση στεροειδών. Εναλλακτικές θεραπείες, αποτελεσματικές σε μεμονωμένους ασθενείς περιλαμβάνουν την χορήγηση βραχείας αλύσεως λιπαρά οξέα, υποκλυσμούς νικοτίνης, δερματική χορήγηση νικοτίνης ή επανέναρξη του καπνίσματος.[1]

Σε ασθενείς με εκτεταμένη ΕΚ που δεν ανταποκρίνεται στις μέγιστες δόσεις αμινοσαλικυλικών και κορτικοειδών από το στόμα θα πρέπει να δοκιμάζεται μονοθεραπεία με κορτικοειδή για το ενδεχόμενο επιδείνωσης της ΕΚ από το 5-ASA. Η αζαθειοπρίνη ή η 6-μερκαπτοπουρίνη είναι αποτελεσματική σε ΕΚ ανθεκτική στα στεροειδή αλλά απαιτείται θεραπεία μηνών για να επιτευχθεί ύφεση, γεγονός που είναι λιγότερο αποδεκτό από την επίτευξη ταχύτερα ύφεσης με ενδοφλεβία εντατική αντιμετώπιση και ακολούθως έναρξη θεραπείας συντήρησης. Η δερματική χορήγηση νικοτίνης ή η επανέναρξη καπνίσματος μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα της νόσου ιδίως σε πρώην καπνιστές. Αν βέβαια η εξωνοσοκομειακή θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική, θα πρέπει οι ασθενείς να εισάγονται στο νοσοκομείο και να χορηγούνται Ι.Ν. κορτικοειδή με ή χωρίς κυκλοσπορίνη.

Σε ασθενείς με βαριά ΕΚ χορηγούνται ενδοφλεβίως κορτικοειδή: πρεδνιζολόνη 40-60 mg/ ημερησίως, μεθυλπρεδνιζολόνη 32-48 mg/ ημερησίως ή υδροκορτιζόνη 300-400 mg/ ημερησίως σε διηρημένες δόσεις ή συνεχή ενδοφλέβια έγχυση για 7-10 ημέρες. Αν ο ασθενής δεν βελτιωθεί μετά από μιας εβδομάδας θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται κυκλοσπορίνη ή να υφίσταται κολεκτομή. Το ποσοστό μη ανταπόκρισης στα κορτικοειδή ανέρχεται σε 30-40 %.

Η Ι.Ν. χορήγηση κυκλοσπορίνης είναι αποτελεσματική στο 70-80 % των ασθενών με βαριά ΕΚ ανθεκτική στην Ι.Ν. χορήγηση κορτικοειδών. Η ανταπόκριση είναι πρώιμη, εντός 7-10 ημερών. Η κυκλοσπορίνη συνήθως χορηγείται σε δόση 4mg/Kg*/ημερησίως σε συνεχή έγχυση αν και έχει χορηγηθεί και σε δόση 2 mg/Kg* με εξ ίσου καλά αποτελέσματα. Τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα θα πρέπει να διατηρούνται μεταξύ 200 και 400 ng/ml. Η δόση μειώνεται επί αυξήσεως της κρεατινίνης του ορού. Όταν ο ασθενής παρουσιάσει κλινική ύφεση η κυκλοσπορίνη χο-

Αναπληρωτής Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Γενικό Κρατικό Αθηνών

ρηγείται σε διπλάσια δόση από το στόμα, σε 2 διηρημένες δόσεις, ενώ προστίθεται και αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη για πρόληψη των υποτροπών. Επίσης χορηγείται σουλφαμεθοξαζόλη-τριμεθοπρίμη 3 φορές εβδομαδιαίως προληπτικά για λοίμωξη από πνευμονοκύστη. Η κυκλοσπορίνη διακόπτεται σε 6 μήνες. Η χορήγηση κυκλοσπορίνης συνδέεται με ήπιες παρενέργειες σε ποσοστό 31-51 % (τρόμος, παραισθησίες, κακουχία, κεφαλαλγία, διαταραχές ηπατικής βιολογίας, υπερτροφία ούλων, υπερτρίχωση) και σοβαρές παρενέργειες (νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, λοιμώξεις) σε ποσοστό 0-17 %.[2]

Το χιμαιρικό αντίσωμα έναντι του TNF-α, Infliximab, έχει χορηγηθεί με πολύ καλά αποτελέσματα στην μέτρια και βαριά νόσο Crohn σε δόση 5mg/Kg* I.V. Η χορήγησή του σε μικρές ομάδες ασθενών με ΕΚ ανθεκτική στα κορτικοειδή έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σε τρεις μελέτες αναφέρονται ποσοστά ανταπόκρισης 50-100 % εντός μιας εβδομάδας. Σε μια άλλη μελέτη φαίνεται ότι η ανταπόκριση των ασθενών με ΕΚ ανθεκτική στα κορτικοειδή είναι κατώτερη της ανταπόκρισης ασθενών με νόσο ευαίσθητη στα κορτικοειδή (33 vs 83 %). Σίγουρα απαιτούνται μεγαλύτερες, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες για εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων. Θα μπορούσε να αποτελέσει εναλλακτική λύση στη χορήγηση κυκλοσπορίνης που φαίνεται να έχει περισσότερες παρενέργειες ή να αποτελέσει τη θεραπευτική γέφυρα μέχρι να δράσει η αζαθειοπρίνη ή η 6-μερκαπτοπουρίνη.[3]

Το 90 % των ασθενών με ΕΚ παρουσιάζει εξάρσεις της νόσου. Γι αυτό κάθε ασθενής με ΕΚ σε ύφεση θα πρέπει να παίρνει θεραπεία συντήρησης με 2gr σουλφασαλαζίνης ή 1,5-3gr μεσαλαμίνης επ' αόριστον. Με την αγωγή αυτή μέχρι και το 75 % των ασθενών παραμένει σε ύφεση. Μπορεί να επιχειρηθεί διακοπή της θεραπείας μετά 3-4 χρόνια συνεχούς ύφεσης της νόσου. Σε πρωκτίτιδα και αριστερή κολίτιδα η τοπική μόνο χορήγηση 5-ASA σε υπόθετα ή υποκλυσμούς είναι αποτελεσματική θεραπεία συντήρησης. Η χορήγηση 5-ASA μόνο από το στόμα είναι λιγότερο αποτελεσματική από τη ταυτόχρονη χορήγηση και τοπικά και από του στόματος. Αν χορηγείται μόνο τοπική θεραπεία που μετά από κάποιο διάστημα είναι αναποτελεσματική θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο επέκτασης της νόσου κεντρικότερα. Τότε απαιτείται και από του στόματος θεραπεία συντήρησης.[4]

Σε ασθενείς με νόσο που υποτροπιάζει εντός 6 εβδομάδων μετά τη διακοπή της κορτιζόνης, όταν η δόση κορτιζόνης μειώνεται κάτω από τα 15-20 mg /ημέρα ή απαιτείται δυο φορές το χρόνο θεραπεία με κορτικοειδή παρά τη συνεχή χορήγηση 5-ASA , θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία συντήρησης με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη σε δόσεις 2-2,5 mg/Kg* και 1-1,5 mg/Kg* αντίστοιχα. Επίσης ενδείκνυνται σε ασθενείς που η ύφεση επιτεύχθηκε με αζαθειοπρίνη ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η χορήγηση συνεχίζεται για τουλάχιστον 3-4 χρόνια επιτυγχάνοντας διατήρηση της ύφεσης στο 63 % των ασθενών συγκριτικά με 13 % στην ομάδα placebo. Σε ασθενείς με συνεχιζόμενη ενεργότητα της νόσου δεν πρέπει να σταματάει η χορήγηση. Προοδευτική αύξηση της δόσης του φαρμάκου μειώνει το ποσοστό της μη ανταπόκρισης. Κατά την διάρκεια της θεραπείας χρειάζεται τακτική παρακολούθηση για τυχόν ανάπτυξη μυελοτοξικότητας ή ηπατοτοξικότητας. Ο ρόλος της μέτρησης της δραστηριότητας της θειο-πουρινο-μεθυλ-τρανσφεράσης (TPMT) και της 6-θειογουανίνης στην θεραπεία με θειοπουρίνες δεν έχει επαρκώς προσδιορισθεί.[5]

Βιβλιογραφία

1. SB. Hanauer. Induction of remission in ulcerative colitis. In "Trends in inflammatory bowel disease therapy 1999" Kluwer Academic Publishers 2000, 107-116
2. AB. Hawthorne. Cyclosporine and refractory colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 239-244
3. C. Su, BA. Salzberg, JD. Lewis et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2002, 97: 2577-2584
4. J. Scholmerich. Remission maintenance in ulcerative colitis. In "Trends in inflammatory bowel disease therapy 1999" Kluwer Academic Publishers 2000, 117-127
5. DPB. McGovern, SPL. Travis. Thiopurine therapy: When to start and when to stop. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 219-223

Ανθεκτική και υποτροπιάζουσα νόσος Crohn Συντηρητική αντιμετώπιση

Χαράλαμπος Τζάθας

Ως γνωστόν η συντηρητική θεραπεία της νόσου του Crohn (NC) βασίζεται κύρια στην χρήση της σουλφασαλαζίνης και των κορτικοστεροειδών. Με τα κορτικοστεροειδή επιτυγχάνεται συνήθως κλινική ύφεση στα 60-90% των περιπτώσεων. Η από του στόματος χορήγηση 40-60mg/24ωρο πρεδνιζολόνης με σταδιακή μείωση σε 6-12 εβδομάδες σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο που δεν ανταποκρίνονται στην σουλφασαλαζίνη επιτυγχάνει ποσοστά ύφεσης (80% σε ένα μήνα ενώ σε χορήγηση υψηλότερων 60-80mg/24ωρο IV δόσεων συνήθως ανταποκρίνονται όσοι δεν απαντούν στο προηγούμενο σχήμα ή έχουν βαρειά ενεργό νόσο. Εντούτοις τα κορτικοστεροειδή δεν στερούνται συχνών και ενίοτε ιδιαίτερα σοβαρών παρενεργειών, ούτε έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη των υποτροπών στην NC. Από την άλλη πλευρά, πολλοί ασθενείς σε αγωγή με κορτικοστεροειδή **υποτροπιάζουν** όταν μειωθεί η δόση τους ή διακοπούν, ένα πρόβλημα που φέρεται υπό τον όρο **εξάρτηση (dependence)** από τα κορτικοστεροειδή ενώ κάποιοι από τους ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για πρώτη φορά αδυνατούν να ανταποκριθούν. Το φαινόμενο της ανθεκτικής στα κορτικοστεροειδή νόσου παρατηρείται περίπου στο 20% των περιπτώσεων και φέρεται υπό τον όρο **αντοχή (resistance)** στα κορτικοστεροειδή.

Στην παρούσα αναφορά θα παρουσιαστούν οι θεραπευτικές επιλογές[1] για την συντηρητική αντιμετώπιση των ασθενών με ανθεκτική και υποτροπιάζουσα NC.

1. Αζαθειοπρίνη (AZA) και 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP)

Η AZA και η 6-MP είναι ανάλογα των πουρινών, με μηχανισμό δράσης στις ΙΦΕΝ που αφορά στην καταστολή της κυτταρικής ανοσίας, αναστέλλοντας την δραστηριότητα των Τ-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων και ελαττώνοντας τον αριθμό των κυκλοφορούντων φυσικών κυττάρων φονέων μετά παροδο πολλών μηνών, γεγονός στο οποίο αποδίδεται και η καθυστέρηση δράσης τους[2].

Η AZA είναι ένα προ-φάρμακο το οποίο μετατρέπεται ταχέως στον οργανισμό εν μέρει σε 6-MP μέσω μη ενζυματικής οδού και σε μια ποικιλία άλλων ανοσολογικά ενεργών ή αδρανών μεταβολιτών. Η 6-MP μεταβολίζεται περαιτέρω είτε σε νουκλεοτίδια της 6-θειογουανίνης (6-TGN) που αποτελούν τους ενεργούς μεταβολίτες είτε στους ανενεργούς μεταβολίτες 6-θειουρικό οξύ και 6-μεθυλμερκαπτοπουρίνη μέσω της δράσης της οξειδάσης της ξανθίνης και της θειοπουρινομεθυλτρανσφεράσης (TPMT) αντίστοιχα. Η TPMP παίζει κεντρικό ρόλο στην μεταβολική οδό, μια και μεταβολές στην δραστηριότητά της, οι οποίες καθορίζονται γενετικά, στρέφουν την μεταβολική οδό είτε προς την κατεύθυνση της 6-TGN είτε προς την κατεύθυνση της 6-μεθυλμερκαπτοπουρίνης. Φυσιολογική ή υψηλή δραστηριότητα της TPMP στρέφει την μεταβολική οδό προς την 6-μεθυλμερκοπτοπουρίνη.

Οι ομοζυγώτες (1 στα 300 άτομα) έχουν χαμηλή δραστηριότητα της TPMT, με αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα 6-TGN και ως εκ τούτου σημαντική πιθανότητα τοξικών παρενεργειών, ενώ οι ετεροζυγώτες (10%) έχουν μετρίως αυξημένα επίπεδα 6-TGN, συνήθως χρειάζονται μικρότερες δόσεις AZA αλλά είναι πιθανότερο να ανταποκριθούν στην θεραπεία[3].

Το 1980 οι Present και συν. κατέδειξαν πρώτοι σαφή αποτελεσματικότητα της 6-MP στην NC με ανταπόκριση 67% έναντι 8% της εικονικής θεραπείας, κατά την διάρκεια ενός έτους παρακολούθησης, όφελος στην σύγκλιση συριγγιών και μείωση των αναγκών σε κορτικοστεροειδή. Ο μέσος χρόνος ανταπόκρισης ήταν 3,1 μήνες, ενώ το 81% ανταποκρίθηκε το πρώτο τετράμηνο[4]. Το 1995 οι Pearson και συν. κατέδειξαν σε μια λεπτομερή μετα-ανάλυση το όφελος της χορήγησης AZA ή

Επιμελητής Α' Γαστρεντερολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Ευαγγελισμός

6-MP σε σύγκριση με την εικονική θεραπεία στην ενεργό NC (odds ratio 3,09, 95% CI, 2,45-3,91) και αυξημένη περαιτέρω αποτελεσματικότητα όταν η θεραπεία συνεχιζόταν για τουλάχιστον 17 εβδομάδες, στην διατήρηση της ύφεσης (odds ratio 2,27, CI 95%, 1,76-2,93) στην βελτίωση των συριγγίων (odds ratio 4,64), 95% CI, 1,50-13,20)[4] και στην αποφυγή χορήγησης κορτικοστεροειδών (odds ratios στην ενεργό NC 3,69, CI 95%, 2,12-6,42 και 4,64 στην ανενεργό NC, 95% CI, 1,00-21,54)[6].

Στην κλινική πράξη, η AZA και η 6-MP, χορηγούνται σε δόσεις 2,0-2,5 mg/kgr*/24ωρο και 1,0-1,5mg/kgr*/24ωρο αντίστοιχα. Κύριες ενδείξεις χορήγησής τους είναι σε ασθενείς με ενεργό φλεγμονώδη ή συριγγοποιητική NC που δεν ανταποκρίθηκαν στις θεραπείες πρώτης γραμμής (corticosteroid resistant) ή υποτροπίασαν με την μείωση των κορτικοστεροειδών (corticosteroid dependant). Όσον αφορά στην πρώτη κατηγορία, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης του Pearson, η AZA και η 6-MP μπορούν να αποτελέσουν θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κορτιζονοανθεκτική νόσο έχοντας βέβαια υπ' όψιν το διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την έναρξη δράσης τους (3-6 μήνες) οι περισσότεροι ασθενείς θα χρειαστούν μια αρχική αγωγή - γέφυρα - με κορτικοστεροειδή σαν ένα ταχέως δρώντα παράγοντα συμπληρωματικό της AZA ή της 6-MP. 60-70% των ασθενών θα απαντήσουν στην θεραπεία που συγχρόνως επιτρέπει την σταδιακή μείωση μέχρι διακοπής των κορτικοστεροειδών. Στην ίδια κατηγορία η συγχορήγηση AZA και πρεδνιζολόνης φάνηκε πιο αποτελεσματική από την μονοθεραπεία με πρεδνιζολόνη, προκαλώντας ύφεση σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, σε συντομότερο διάστημα και με μικρότερες δόσεις πρεδνιζολόνης[5]. Οι Sandborn και συν. το 1995 έδειξαν ότι υψηλές αρχικές δόσεις ΕΦ χορήγησης AZA επιταχύνουν κατά πολύ τον χρόνο ανταπόκρισης στην θεραπεία[7] και όπως επιβεβαιώθηκε και σε άλλη μελέτη προκαλούν πλήρη εποίλωση των ενδοσκοπικών αλλοιώσεων[8]. Παρά ταύτα πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη απέτυχε να αναδείξει κάποια υπεροχή της ΕΦ χορήγησης μεγάλων δόσεων φορτίσεως AZA (40mg/kgr* σε 36ωρα) έναντι της κλασσικής από του στόματος (2mg/kgr*/24ωρο) χορήγησης[9].

Σε ασθενείς με βαρειά / κερασνοβόλο NC που δεν ανταποκρίθηκαν στην κορτιζονοθεραπεία, δεν συνιστάται η χορήγηση AZA ή 6-MP λόγω του μεγάλου χρονικού διαστήματος που απαιτείται για έναρξη της δράσης τους, αλλά η χορήγηση κάποιου ταχέως δρώντος παράγοντα όπως το infliximab.

Όσον αφορά στην δεύτερη κατηγορία υποψήφιοι για χορήγηση AZA ή 6-MP είναι όσοι ασθενείς υποτροπίασαν μετά μια δεύτερη, σε σύντομο διάστημα μετά την πρώτη, προσπάθεια μείωσης των κορτικοστεροειδών. Ένδειξη για χορήγηση πουρινικών αναλόγων έχουν επίσης οι χειρουργημένοι ασθενείς με NC. Συγκρινόμενη με την εικονική θεραπεία, η 6-MP μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο κλινικής και ενδοσκοπικής υποτροπής μετά τμηματική εντερεκτομή και θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς υψηλού κίνδυνου για μελλοντική εκτομή.

Η χορήγηση AZA ή 6-MP δεν στερείται παρενεργειών. Σε μία μεγάλη μελέτη οι συνολικές παρενέργειες ήταν 15%, παγκρεατίτιδα 3,3%, καταστολή μυελού 2%, αλλεργικές εκδηλώσεις 2%, ηπατίτιδα 0,3% και λοιμώξεις 7,4%[10]. Ο κίνδυνος κακοήθειας κυμαίνεται μεταξύ 3-4% ανάλογος με εκείνον στον γενικό πληθυσμό, ενώ υπάρχουν και μεμονωμένες αναφορές λεμφώματος στην διεθνή βιβλιογραφία. Εξετάσεις αίματος για λευκοπενία και θρομβοπενία εκτελούνται ανά εβδομάδα τον πρώτο μήνα χορήγησης, ανά 2 εβδομάδες τον δεύτερο μήνα και ανά 1-2 μήνες στη συνέχεια. Η ηπατική βιοχημεία ελέγχεται κάθε 4-6 μήνες. Ο προσδιορισμός της δραστηριότητας της TPMT, φαινοτυπικά ή γονοτυπικά, μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας με AZA ή 6-MP. Οι ασθενείς με πλήρη ενζυματική δραστηριότητα μπορούν να λαμβάνουν την πλήρη δοσολογία, οι ασθενείς με ενδιάμεση δραστηριότητα την ημίσεια δόση και οι ασθενείς με απουσία TPMT την ελάχιστη δόση AZA (10%) ή άλλο φάρμακο[11]. Ένα βασικό ερώτημα που προκύπτει μετά την χορήγηση θεραπείας με AZA ή 6-MP και εφόσον αυτή έχει αποδειχθεί αποτελεσματική, είναι το ασφαλές διάστημα χορήγησης του φαρμάκου για διατήρηση της ύφεσης. Φαίνεται ότι μετά 4 χρόνια συνεχούς ύφεσης της NC υπό AZA ή 6-MP, ο κίνδυνος υποτροπής είναι ίδιος ανεξάρτητα συνέχισης ή διακοπής χορήγησης των φαρμάκων[12]. Παρά ταύτα, επειδή αρκετοί ασθενείς υποτροπιάζουν μετά την διακοπή της θεραπείας, παρ' ότι ευρίσκονται σε ύφεση για μεγάλες χρονικές περιόδους, γεγονός που επιβάλλει την επαναχορήγηση AZA ή 6-MP, σε πολλά κέντρα αναφοράς παρακολουθούνται πολλοί ασθενείς που αντιμετωπίζονται με AZA ή 6-MP για πολλά χρόνια.

2. Μεθοτρεξάτη (MTX)

Η μεθοτρεξάτη είναι αναστολέας του φυλλικού οξέος με αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες που περιλαμβάνουν αναστολή των IL1, IL2, IL6 και IL8 και επαγωγή της αδενοσίνης, που έχει άμεσες ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα φαίνεται ότι η MTX αποτελεί αποτελεσματική εναλλακτική λύση της AZA ή 6-MP, ιδίως σε άτομα που δεν μπορούν να ανεχθούν ή δεν απαντούν στα πουρινικά ανάλογα και κύρια σε περιπτώσεις κορτιζονοεξαρτώμενης NC.

Σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη 141 ασθενών με χρόνια ενεργό NC χορήγηση 25mg ΕΜ/εβδομάδα για 4 μήνες οδήγησε σε πλήρη ύφεση 39,4% των περιπτώσεων έναντι 19,1% της ομάδας που έλαβε εικονική θεραπεία[13]. Σε άλλη μελέτη χορήγηση 5mg MTX, 3 φορές την εβδομάδα είχε σαν αποτέλεσμα υποτροπή στην διάρκεια ενός έτους 46% έναντι 80% της εικονικής θεραπείας. Από τις μέχρι σήμερα μελέτες φαίνεται ότι η παρεντερική χορήγηση 25mg MTX/εβδομάδα στην έναρξη της θεραπείας και 15mg/εβδομάδα σαν θεραπεία συντήρησης αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία τόσο για πρόκληση και συντήρηση της ύφεσης στην NC όσο και στην μείωση των αναγκών σε κορτικοστεροειδή [14,15,16]. Οι παρενέργειες από την χορήγηση MTX περιλαμβάνουν στοματίτιδα, ναυτία, διάρροια, τριχόπτωση, λευκοπενία, πνευμονίτιδα, λεμφώματα, αύξηση των τρανσαμινάσων και ηπατική ίνωση / κίρρωση. Αντενδείξεις χορήγησης αποτελούν η ηπατική, η νεφρική νόσος, η παχυσαρκία, ο αλκοολισμός, ο Σ.Δ., οι λοιμώξεις, η πιθανή κύηση και οι κακοήθειες. Σε περιπτώσεις θεραπευτικής ανταπόκρισης η χορήγηση MTX μπορεί να συνεχιστεί μέχρι συνολικής δόσης χορήγησης 1500mg. Κατά το διάστημα χορήγησης επιβάλλεται ο ανά τακτά χρονικά διαστήματα, 2-4 εβδομάδων, έλεγχος της γενικής αίματος και της ηπατικής βιοχημείας ενώ μετά την συμπλήρωση των 1500mg MTX συνίσταται βιοψία ήπατος.

3. Κυκλοσπορίνη (CYA)

Η κυκλοσπορίνη-Α αποτελεί ισχυρό αναστολέα της κυτταρικής ανοσίας κύρια μέσω αναστολής της παραγωγής ιντερλευκίνης-2 από ενεργοποιημένα Τ4 λεμφοκύτταρα καθώς και αναστολή ενεργοποίησης των Β-λεμφοκυττάρων μέσω μείωσης παραγωγής ιντερφερόνης-γ από τα μακροφάγα.

Υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε βαρειά ή συριγγοποιητική NC, όμως οι απαντήσεις είναι δοσοεξαρτώμενες, απαιτούν συνήθως υψηλές δόσεις φαρμάκου και η υποτροπή είναι σύντομη μετά την διακοπή της CYA (17,18). Παρ' ότι η CYA θα μπορούσε, λόγω της ταχείας θεραπευτικής απάντησης που προσφέρει, σε διάστημα περίπου 2 εβδομάδων, να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις βαρειάς / κεραυνοβόλου ανθεκτικής στα κορτικοστεροειδή NC σαν γέφυρα μέχρι την έναρξη δράσης της AZA ή 6-MP, οι σοβαρότατες παρενέργειες από την χορήγησή της (νεφρική ανεπάρκεια, λοιμώξεις, υπέρταση, κ.ά.) και η καθιέρωση στην θεραπευτική φαρέτρα νεότερων φαρμάκων, ιδίας αποτελεσματικότητας και λιγότερο επικίνδυνων, έχει εκτοπίσει την CYA από τις θεραπευτικές επιλογές στην NC.

4. Tacrolimus

Το ανοσοκατασταλτικό Tacrolimus είναι μια νέα μακρολίδη, παράγωγο μυκητών, το οποίο απορροφάται από το έντερο, καλύτερα από την CYA και έχει παρόμοιο τρόπο δράσης, μέσω αναστολής της καλσινευρίνης και της ως εκ τούτου αναστολής της δραστηριότητας των Τ-λεμφοκυττάρων. Υπάρχουν μελέτες που καταδείχνουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, τόσο σε p.o χορήγηση σε κορτιζονοανθεκτική και συριγγοποιητική NC [19] όσο και υπό την μορφή τοπικά δρώντος παράγοντα σε στοματική και περιπρωκτική νόσο [20].

5. Νεώτερα ανοσοκατασταλτικά

Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί διάφοροι παράγοντες που τροποποιώντας την ανοσολογική αντίδραση έχουν ενδεχόμενη θέση στην θεραπευτική αντιμετώπιση των ΙΦΕΝ ιδιαίτερα των κορτιζονοανθεκτικών και κορτιζονοεξαρτώμενων περιπτώσεων.

(α) Αφαίρεση Τ-κυττάρων για την αντιμετώπιση ανθεκτικών περιπτώσεων NC [21] **(β)** Χορήγη-



ση anti-CD4 μονοκλωνικών αντισωμάτων στην ενεργό NC, με μετρία εν τούτοις αποτελεσματικότητα [22] **(γ)** Χορήγηση ιντερλευκίνης-10, μιας κυτταροκίνης με ανοσοκατασταλτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, σε ασθενείς με κορτιζονοανθεκτική NC, έδειξε ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα (50% ύφεση vs 23% placebo) [23] που όμως δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερες μελέτες [24,25] **(δ)** Χορήγηση του Mycophenolate Mofetil (MFM) εστέρα του μυκοφενολικού οξέος που αναστέλλει την σύνθεση των νουκλεοτιδίων της γουανοσίνης. Στην πρώτη μελέτη σε ασθενείς με NC και δυσανεξία στην AZA, το MFM χορηγήθηκε σε δόση 2gr/24ωρο για 8 μήνες. Όλοι οι ασθενείς βελτιώθηκαν μετά πάροδο 2-4 μηνών, χωρίς σημαντικές παρενέργειες [26]. Τελευταίες συγκριτικές μελέτες AZA/MFM στην NC, δείχνουν οριακά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην AZA, οριακά ταχύτερη δράση στο MFM ενώ η ασφάλεια των δύο φαρμάκων είναι συγκρίσιμη, καθιστώντας με αυτόν τον τρόπο το MFM ελκυστική εναλλακτική λύση στην AZA ιδίως σε περιπτώσεις ασθενών με δυσανεξία [27] **(ε)** Άλλες κυτταροκίνες που έχουν προταθεί σαν θεραπευτικοί παράγοντες σε περιορισμένες κλινικές μελέτες είναι η IL-11, ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IL-1ra), ο TGF-β κ.ά.

6. Infliximab (anti-TNF)

Το χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α (cA2, Infliximab, Remicade) αποτελεί την πρώτη αποτελεσματική βιολογική θεραπεία για την NC. Ως γνωστόν ο TNF ενισχύει την παραγωγή χημειοκινών, μορίων προσκόλλησης και άλλων κυτταροκινών όπως η IL-1β και η IL-6. Όλοι αυτοί οι παράγοντες ευνοούν την συγκέντρωση των λευκών αιμοσφαιρίων στην περιοχή της φλεγμονής, ενεργοποίησή τους και ενίσχυση των πρωτεινών οξείας φάσεως καθώς και την υπερπλασία των ινοβλαστών. Η πρώτη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1997 στο New England Journal of Medicine [28] επιβεβαίωσε τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα προηγούμενων ανοικτών μελετών για την αποτελεσματικότητα του Infliximab. 108 ασθενείς με μέτρια έως βαρειά NC (CDAI, 220-400) τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν 5, 10 ή 20mg/kgr* infliximab ή εικονική θεραπεία. Όλες οι ομάδες που έλαβαν θεραπεία είχαν καλύτερη κλινική απάντηση (πτώση του CDAI (70 μονάδες) μετά από 4 εβδομάδες από την ομάδα της εικονικής θεραπείας (απάντηση στην εικονική θεραπεία 17%) με το μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης (81%) στην ομάδα των 5mg/kgr*. Το ποσοστό των ασθενών σε κλινική ύφεση (CDAI < 150 και πτώση του CDAI (70 μονάδων) την 4η εβδομάδα ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα των 5mg/kgr* (33%) έναντι της ομάδας με εικονική θεραπεία (4%). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα άρχισε να διαφαίνεται την 2η εβδομάδα και διατηρήθηκε για 8-12 εβδομάδες. Η κλινική βελτίωση συνοδευόταν τόσο από την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών όσο και την πτώση της CRP.

Η παρατήρηση ότι σε μερικούς ασθενείς με εντεροδερματικά συρίγγια υπήρξε σύγκλειση των συριγγίων οδήγησε σε μια νέα τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη για αυτή την ένδειξη [29]. Στην μελέτη περιελήφθησαν ασθενείς με ανοικτά εντεροδερματικά συρίγγια και εκτιμήθηκε η σύγκλειση του 50% και άνω των συριγγίων σε δύο διαδοχικές επισκέψεις με απόσταση 1 μηνός. Το infliximab σε δόση 5 ή 10mg/kgr* εγχύετο τις εβδομάδες 0,2 και 6. 68% των ασθενών που έλαβαν 5mg/kgr*, παρουσίασαν σύγκλειση (50% των συριγγίων, ενώ το ποσοστό για τους ασθενείς που έλαβαν εικονική θεραπεία ήταν 26% (p=0,0002). Πλήρης σύκλειση των συριγγίων παρατηρήθηκε στο 55% των ασθενών που έλαβαν infliximab 5mg/kgr* και μόνο στο 13% όσων έλαβαν εικονική θεραπεία. Μεταξύ των ασθενών που επέτυχαν τον αρχικό στόχο (σύγκλειση (50% των συριγγίων) η μέση διάρκεια διατήρησης της απάντησης ήταν 3 μήνες.

Για τον έλεγχο του ρόλου του infliximab στην διατήρηση της ύφεσης, οι ασθενείς της αρχικής τυχαιοποιημένης μελέτης με κλινική ανταπόκριση την 8η εβδομάδα επανατυχαιοποιήθηκαν σε infliximab 10mg/kgr ή εικονική θεραπεία την 12η εβδομάδα. Οι ασθενείς έλαβαν 4 εγχύσεις με μεσοδιαστήματα 8 εβδομάδων και παρακολουθήθηκαν ως προς την συνεχιζόμενη ανταπόκριση. Σε αντίθεση με τους ασθενείς με εικονική θεραπεία, οι ασθενείς με επαναλαμβανόμενη θεραπεία με infliximab διατήρησαν την αρχική ανταπόκριση τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση [30]. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αλλά ιδίως τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης ACCENT-1 δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμά-

κου επιτρέπουν την χρησιμοποίησή του και σαν θεραπεία συντήρησης. Αν και υψηλής αποτελεσματικότητας, δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς στην αρχική χορήγηση infliximab. Σε αυτούς τους ασθενείς έχει ένδειξη μια δεύτερη προσπάθεια έγχυσης αν και με περιορισμένη πιθανότητα ανταπόκρισης[29].

Η θεραπεία με το infliximab είναι συνήθως καλά ανεκτή. Σαν παρενέργειες αναφέρονται οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι λοιμώξεις και η εμφάνιση ερυθηματώδους λύκου και λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών[31]. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβάνουν εξάνθημα, υπνηλία, κνησμό, πυρετό, κεφαλαλγία, θωρακικό πόνο, δύσπνοια και ναυτία και εκδηλώνονται στο πρώτο 2ωρο μετά την έγχυση σε ασθενείς που έλαβαν 2 ή περισσότερες δόσεις σε ποσοστό 6-38%. Συνήθως εμφανίζονται σε ασθενείς που εμφάνισαν αντισώματα έναντι του infliximab (HACA) μετά την πρώτη έγχυση (ποσοστό 6-13%) ενώ ταυτόχρονη ανοσοκατασταλτική αγωγή φαίνεται ότι αποτρέπει την δημιουργία τέτοιων αντισωμάτων. Οι σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Καθυστερημένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, σοβαρή πολυαρθραλγία, μυαλγία, οίδημα προσώπου, εξάνθημα και κνησμός είναι σπάνια εκδήλωση και παρατηρείται 3 έως 12 ημέρες μετά την έγχυση. Συνδυάζονται με υψηλούς τίτλους HACA και παρατηρούνται συνήθως σε ασθενείς με μεγάλα μεσοδιαστήματα (πιθανόν 6 μήνες ή περισσότερο) εγχύσεων. Οι λοιμώξεις αφορούν κυρίως στο δέρμα και στο ανώτερο αναπνευστικό με συχνότητα 21%. Αντισώματα έναντι της διπλής έλικος του DNA ανιχνεύονται στο 9% των ασθενών με NC που έλαβαν infliximab, αλλά αντιδράσεις τύπου λύκου είναι σπάνιες. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται συχνότητα 50% εμφάνισης αντιπυρηνικών αντισωμάτων, 18 μήνες μετά μια ή περισσότερες εγχύσεις infliximab (DDW 2001). Επαναδραστηριοποίηση φυματίωσης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με infliximab με σοβαρές επιπτώσεις και θανάτους γεγονός που επιβάλλει τον έλεγχο για πνευμονική TBC πριν την έναρξη της θεραπείας. Στις διάφορες κλινικές μελέτες από ένα σύνολο 500 περίπου ασθενών που έλαβαν anti-TNF αγωγή, 4 με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ένας με NC ανέπτυξαν λέμφωμα. Παρά ταύτα η χορήγηση εκτός του infliximab και άλλων ανοσοκατασταλτικών στους ασθενείς με NC ή ρευματοειδή αρθρίτιδα καθιστά ασθενή την συσχέτιση του φαρμάκου με την εμφάνιση λεμφώματος. Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν το infliximab προκαλεί τερατογένεση, αλλά η χρήση του σε εγκύους πρέπει να αποφεύγεται.

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε στο Am J Gastroenterol άρθρο από τους Sanborn και Hanauer που συνοψίζουν υπό μορφή οδηγιών τις τρέχουσες απόψεις για την χρήση του infliximab στην θεραπεία της NC[32]. Σύμφωνα με αυτό: **Απόλυτες ενδείξεις για έναρξη θεραπείας με infliximab αποτελούν**: *(α) Η μέτρια έως σοβαρή φλεγμονώδης NC ανθεκτική* στην συμβατική θεραπεία (που καθορίζεται από την βαρύτητα των συμπτωμάτων ή/και την μη ανταπόκριση στην καθιερωμένη αγωγή με κορτικοστεροειδή, AZA, 6-MP και MTX), *(β) Η συριγγοποιητική NC* με ανοικτά εντεροδερματικά και περιπρωκτικά συρίγγια. **Απόλυτες ενδείξεις για θεραπεία συντήρησης με infliximab αποτελούν**: *α. Φλεγμονώδης ή συριγγοποιητική NC* που ανταποκρίθηκε αρχικά σε αγωγή με infliximab και απέτυχε η θεραπεία συντήρησης με ένα ή περισσότερους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. *Β. Κορτικοεξαρτώμενη NC*, όπου η προσπάθεια απεξάρτησης από την κορτιζόνη με έναν ή περισσότερους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες απέτυχε.

Πιθανές ενδείξεις για έναρξη θεραπείας με infliximab αποτελούν: *(α)* Νοσηλευόμενοι ασθενείς με φλεγμονώδη ή συριγγοποιητική NC στους οποίους παρ' ότι δεν απέτυχαν όλες οι συμβατικές θεραπείες, εμφανίζουν βαρειά κλινική εικόνα ή είναι επιθυμητή μια ταχεία έναρξη δράσης, *(β)* Η παιδιατρική NC, *(γ)* Κορτιζονοθεραπευόμενη NC (μια μορφή θεραπείας συντήρησης), *(δ)* Άλλες εκδηλώσεις της NC (NC στην ειλεοπρωκτική λήκυθο, αγκυλοποιητική σπονδυλίτις, γαγγραινώδες πυόδερμα, αρθρίτις σχετιζόμενη με NC, στοματοπροσωπική NC, οισοφαγική NC, μεταστατική περιπρωκτική NC). Σαν αρχική δόση χορήγησης του infliximab συνιστάται αυτή των 5mg/kgr* αλλά μερικοί ασθενείς που χρειάζονται δόση συντήρησης μπορεί να ωφεληθούν αυξάνοντας την δόση του infliximab σε ένα εύρος από 5-10mgr/kgr*. Ένα σχήμα έναρξης 3 δόσεων την 0,2 και 6η εβδομάδα αποτελεί την καλύτερη στρατηγική επίτευξης ύφεσης. Το καλύτερο χρονικό μεσοδιάστημα για όσους ασθενείς απαιτείται επαναχορήγηση φαίνεται να είναι ανά 8 εβδομάδες. Συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής με AZA, 6-MP ή MTX μπορεί να ευο-

δώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας λόγω της ελάττωσης, συχνότητας σχηματισμού αντιχιμαιρικών αντισωμάτων (HACA), των οξειών αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση και τον μειωμένο κίνδυνο καθυστερημένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας και δημιουργίας αντιπυρηνικών αντισωμάτων. Προετοιμασία με διφενυδραμίνη (και σε επιλεγμένες περιπτώσεις ακεταμινοφένη και, σπανίως, κορτικοστεροειδή) συνιστάται για τους ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε προηγηθείσες εγχύσεις ή ασθενείς με κίνδυνο αντιδράσεων καθυστερημένης υπερευαισθησίας. Ασθενείς με ενεργό λοίμωξη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν infliximab μέχρι την πλήρη θεραπεία της λοίμωξης και όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για φυματίωση πριν την έναρξη θεραπείας με infliximab.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ποταμιάνος Σ. Τα ανοσοκατασταλτικά στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ). Τόμος: Ομιλίες - Εισηγήσεις, 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας 2001σσ297-312.
2. Elton E, Hanauer SB. The medical management of Crohn disease. Aliment Pharmacol Ther, 1996; 10: 1-22.
3. Sandborn WJ. Azathioprine. State of the art in IBD. Scand J Gastroenterol 1998; 33 (S225): 92-99.
4. Present DH, Korelitz BI, Wisch N et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercoptopurine: a long-term, randomized, double blind study NEJM 980; 302: 981-987.
5. Pearson DC, May GR, Fick GH et al. Azathioprine and G-mercaptopurine in Chrohn's disease. A meta-analysis. Ann Int Med 1995; 192: 132-142.
6. Ewe K, Press AG, Singe CC et al. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. Gastroenterology 1993; 105: 367-372.
7. Sandborn WJ, Van Os EC, Zins BJ et al. An intravenous loading dose of azathioprine decreases the time to response in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1995; 109: 1808-1817.
8. D' Haens G, Geboes K, Ponette E et al. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1997; 112: 1475-1481.
9. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group Gastroenterology 1999; 117: 527-535.
10. Present DH, Meltzer SJ, Krumholtz MP et al. G-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short and long-term toxicity. Ann Intern Med 1989; 111: 641-649.
11. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut 2001; 48: 591-592.
12. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY et al. Long term follow up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or G-MP. Lancet 1996; 347: 215-219.
13. Feagan BG, Rochou J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. N England J Med 1995; 332: 292-297.
14. Rampton DS. Methotrexate in Crohn's disease. Cut 2001, 48: 790-791.
15. Chong RY, Hanauer SB, Cohen RD. Efficacy of parenteral methotrexate in refractory Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 35-44.
16. Feagan BJ, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 1627-1632.
17. Bryskov J, Freund L, Rasmussen SN et al. Placebo-controlled double-blind, randomized trial of cyclosporin treatment in active chronic Crohn's disease. Scand J Gastroenterol; 26: 689-695.
18. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine, WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. Am G Castroenterol 1998; 93: 442-448.
19. Ieraldi E, Principi M, Francavilla R et al. Oral tacrolimus long term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistence. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 371-377.
20. Casson DH, Eltumi M, Tomlin S et al. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral

and perineal Crohn's disease. Gut 2000; 47: 436-440.
21. Bicks RO, Groshart KD. The current status of T-lymphocyte apheresis (TLA) treatment of Crohn's disease. J. Clin Gastroenterol 1989; 11: 136-138.
22. Stronkhorst A, Radema S, Yong SL et al. CD4 antibody treatment in patients with active Crohn's disease: a phase 1 dose finding study. Gut 1997; 40: 320-327.
23. Van Deventer SJH, Elson CO, Fedorak RN. Multiple dose of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Gastroenterology 1997; 113: 383-9.
24. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Gastroenterology 2000; 119: 1461-1472.
25. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. Gastroenterology 2000; 119: 1473-1482.
26. Fickert P, Hinterleitner TA, Wenzl HH et al. Mycophenolate mofetil in patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2529-2532.
27. Miehsler W, Reinisch W, Moser G et al. Is mycophenolate mofetil an effective alternative in azathioprine intolerant patients with chronic active Crohn's disease? Am J Gastroenterol 2001; 96: 782-787.
28. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor a for Crohn's disease. NEJM 1997; 337: 1029-1036.
29. Present DH, Rutgeers P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. NEJM 1999; 340: 1398-1450.
30. Rutgeerts P, D; Haens G, Targan S et al. Efficacy and safety of retreatment with anti tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. Gastroenterology 1999; 17: 761-769.
31. Onrust SV, Lamb HM. Infliximab. A review of its use in Crohn's disease and Rheumatoid arhritis. Bio Drugs 1988; 10: 397-422.
32. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: A User's Guide for clinicians. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2962-2972.

Εξωεντερικές Εκδηλώσεις σε ΙΦΝΕ

Εμμανουήλ Πανάγου

Ένα σημαντικό ποσοστό των πασχόντων από ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn εμφανίζουν εκτός από τις εντερικές εκδηλώσεις και συστηματικές εξωεντερικές εκδηλώσεις, η συχνότης των οποίων κυμαίνεται από 5-20% σύμφωνα με διάφορες στατιστικές[1]. Από αυτές τις εξωεντερικές εκδηλώσεις άλλες σχετίζονται με την δραστηριότητα της εντερικής νόσου, ενώ άλλες διαδράμουν ανεξάρτητα αυτής[2].

Η θεραπευτική προσέγγιση των εξωεντερικών εκδηλώσεων τις περισσότερες φορές είναι εμπειρική και αντίστοιχη με την θεραπεία της βασικής νόσου, καθόσον ελάχιστες τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες έχουν μέχρι σήμερα δημοσιευθεί που να επιτρέπουν την ασφαλή χρησιμοποίηση νέων θεραπευτικών σχημάτων[3].

Δερματικές εκδηλώσεις

Οι συχνότερες δερματικές εκδηλώσεις στις ΙΦΝΕ είναι το οζώδες ερύθημα και το γαγγραινώδες πυόδερμα, ενώ σπανιώτερα εμφανίζονται πολύμορφο ερύθημα, νεκρωτική αγγειίτις και ψωρίαση[4].

Οζώδες ερύθημα: Ανοσολογική αντίδραση του δέρματος του τύπου της επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας, υπό μορφήν ερυθηματωδών όζων κυρίως στις κνήμες, που υποχωρούν σε 3-6 εβδομάδες. Εμφανίζεται με συχνότητα 2-3% στην ελκώδη κολίτιδα και σπανιώτερα στην νόσο του Crohn[5]. Η εμφάνισή του είναι παράλληλη με τις εξάρσεις της ΙΦΝΕ και κατά κανόνα υποχωρεί με την ύφεση της εντερικής νόσου. Πλήρης υποχώρηση παρατηρείται με την χορήγηση στεροειδών και μετά από κολεκτομή[6].

Γαγγραινώδες πυόδερμα: Χρόνια ελκωτική δερματοπάθεια υπό μορφή φλυκταινών, φυσαλλίδων, δοθιήνων ή φλεγμονωδών οζιδίων που προσβάλλει κυρίως τις κνήμες και σπανιώτερα τον κορμό, την κεφαλή και τον τράχηλο. Εμφανίζεται με συχνότητα 1-5% στις ΙΦΝΕ και διαδράμει ανεξάρτητα της εντερικής νόσου. Η χορήγηση στεροειδών προκαλεί βελτίωση και η κολεκτομή επιφέρει επούλωση των ελκωτικών δερματικών βλαβών[7]. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχει δώσει η τοπική θεραπεία των δερματικών βλαβών με το ανοσοκατασταλτικό φάρμακο tacrolimus[3].

Πολύμορφο ερύθημα: Συμμετρικές ερυθηματοβλατιδώδεις βλάβες που προσβάλλουν τις άκρες χείρες, τα γόνατα, τους αγκώνες, τα σφυρά, τα γεννητικά όργανα και την στοματική κοιλότητα. Εμφανίζεται με μικρή συχνότητα σε ΙΦΝΕ και υπάρχει κίνδυνος συγχύσεως επί εμφανίσεώς του ως ανεπιθύμητης ενέργειας της φαρμακευτικής θεραπείας. Η θεραπεία της ΙΦΝΕ επιφέρει και την θεραπεία του πολυμόρφου ερυθήματος[4].

Νεκρωτική αγγειίτις: Σπάνια εξωεντερική δερματική εκδήλωση της ΙΦΝΕ οφειλόμενη σε ανοσολογική διαταραχή[4].

Ψωρίαση: Σπάνια εξωεντερική δερματική εκδήλωση της ΙΦΝΕ με πορεία ανεξάρτητη της εντερικής νόσου[8].

Εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις

Δύο είδη αρθροπαθειών δυνατόν να αναπτυχθούν ως εξωεντερική εκδήλωση σε ΙΦΝΕ: Η περιφερική (εντεροπαθητική) αρθρίτις και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτις (9).

Περιφερική αρθρίτις: Είναι η συχνότερη εξωεντερική εκδήλωση σε ΙΦΝΕ, με επίπτωση 10% στην ελκώδη κολίτιδα και μέχρι 20% στη νόσο του Crohn. Εμφανίζεται ασύμετρα με οξύ πόνο και

Γαστρεντερολόγος
Επιμελητής Α' - Γαστρεντερολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ

οίδημα και προσβάλλει τις μεγάλες αρθρώσεις όπως τα γόνατα, τις ποδοκνημικές, τους καρπούς, τα ισχία και τους αγκώνες. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι η παροδική διάρκεια και οι συχνές υποτροπές. Η υποτροπή δυνατόν να διαρκέσει 6-12 εβδομάδες και συχνά σχετίζεται με την ενεργότητα της εντερικής νόσου.

Αρχικά η θεραπεία γίνεται με σαλικυλικά. Η χορήγηση στεροειδών για την εντερική νόσο συνήθως βελτιώνει και την αρθρίτιδα, η δε κολεκτομή προκαλεί την ίαση και της αρθρίτιδας[9].

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτις: Εμφανίζεται περίπου στο 3% των περιπτώσεων ΙΦΝΕ και το 90% των ασθενών αυτών είναι άνδρες νεαράς ηλικίας. Ιερολαγονίτις εμφανίζεται στο 20% των ασθενών με ΙΦΝΕ, αλλά συνήθως δεν εξελίσσεται σε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Η σπονδυλίτις και η ιερολαγονίτις δεν σχετίζονται με την διάρκεια, την έκταση ή την ενεργότητα της εντερικής νόσου και είναι δυνατόν να προηγούνται της ενάρξεως αυτής. Η κολεκτομή δεν επηρεάζει την κλινική πορεία της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας[12].

Οφθαλμικές εκδηλώσεις

Η επισκληρίτις, η ιρίτις και η επιπεφυκίτις είναι οι οφθαλμικές εξωεντερικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται σε ποσοστό 3-5% σε ασθενείς με ενεργό ΙΦΝΕ και μάλιστα κατά την πρώτη εκδήλωση της νόσου, ιδιαίτερα όταν υπάρχει σοβαρή εντερική προσβολή[9]. Η διάγνωση γίνεται στη σχισμοειδή λυχνία.

Η τοπική οφθαλμική θεραπεία με στεροειδή βελτιώνει τα συμπτώματα. Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις υποχωρούν με την ύφεση της εντερικής νόσου και δεν εμφανίζονται μετά την κολεκτομή[11].

Στοματικές εκδηλώσεις

Αφθώδη έλκη και επώδυνο οίδημα στην παρειακή αύλακα, την χειλική επιφάνεια των ούλων, το άνω χείλος, την σκληρή και μαλθακή υπερώα μέχρι τα παρίσθμια και την γλώσσα εμφανίζονται σε ποσοστό 6-10% σε ασθενείς με νόσο του Crohn, ιδιαίτερα κατά την διάρκεια σοβαρής προσβολής. Συνήθως οι βλάβες υποχωρούν με την ύφεση της βασικής εντερικής νόσου και αποδράμουν πλήρως μετά από κολεκτομή.

Τοπική θεραπεία των στοματικών βλαβών με στεροειδή επιφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων[13].

Εκδηλώσεις από ήπαρ και χοληφόρα

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζουν συχνά διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, ιδιαίτερα μετά από σοβαρή εντερική προσβολή. Η διαταραχή αυτή κατά κανόνα επανέρχεται στο φυσιολογικό μόλις επιτευχθεί ύφεση της κολίτιδας. Η ΙΦΝΕ συνήθως προηγείται της ηπατικής νόσου αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να έπεται ή να διαδράμει ασυμπτωματική για αρκετά χρόνια. Οι συχνότερες ηπατοχολικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι το λιπώδες ήπαρ, η πυλαία τριαδίτις (περιχολαγγειίτις), η χολολιθίαση (μόνο σε νόσο Crohn τελικού ειλεού ή εκτομή τελικού ειλεού) και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτις. Σπανιώτερα εμφανίζονται κίρρωση, χρονία αυτοάνοση ηπατίτις, χολαγγειοκαρκίνωμα, κοκκιωματώδης ηπατίτις, αμυλοείδωση και ηπατικά αποστήματα[14].

Λιπώδες ήπαρ: Συχνό εύρημα σε ΙΦΝΕ και σχετίζεται με την σοβαρότητα της εντερικής νόσου. Η αιτιολογία είναι άγνωστη πιθανόν όμως η εμφάνισή του να σχετίζεται με την κακή θρέψη των ασθενών και την χρόνια χρήση στεροειδών φαρμάκων. Η θεραπεία είναι η της υποκειμένης εντερικής νόσου, καθόσον οι ηπατικές αλλοιώσεις υποστρέφουν με τον έλεγχο της κολίτιδος. Εξέλιξη προς ίνωση ή κίρρωση δεν παρατηρείται.

Πυλαία τριαδίτις (περιχολαγγειίτις): Είναι η συχνότερα εμφανιζόμενη ηπατική διαταραχή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος. Εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς με εκτεταμένη εντερική νόσο και χαρακτηρίζεται από ηπατομεγαλία με αύξηση των χολοστατικών ενζύμων[15]. Περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ίκτερος ή κνησμός. Η θεραπευτική αντιμετώπι-

ση γίνεται με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά. Η κολεκτομή δεν επηρεάζει την πορεία της ηπατικής νόσου[10].

Σκληρυντική χολαγγειίτις: Αποτελεί την σοβαρότερη ηπατική εκδήλωση της ελκώδους κολίτιδας και εμφανίζεται σε ποσοστό 3-7% των ασθενών. Πρόκειται για χρόνια φλεγμονώδη διαταραχή των ενδοηπατικών και εξωηπατικών χοληφόρων και η διάγνωση γίνεται με ενδοσκοπική ή μαγνητική χολαγγειογραφία. Η αιτιολογία είναι άγνωστη και οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν πανκολίτιδα, η οποία συχνά είναι ήπιας μορφής. Σε αρκετές περιπτώσεις η κολίτιδα παραμένει αδιάγνωστη για πολλά χρόνια και οι ασθενείς πρωτοεμφανίζονται με τα ευρήματα της ηπατικής νόσου[11].

Η ηπατική νόσος εξελίσσεται προς κίρρωση ανεξάρτητα από την πορεία της κολίτιδας και τελικά οι ασθενείς είναι δυνατόν να αναπτύξουν πυλαία υπέρταση και ηπατική ανεπάρκεια. Η ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος σε έδαφος σκληρυντικής χολαγγειίτιδας είναι επίσης ένα άλλο ενδεχόμενο.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της σκληρυντικής χολαγγειίτιδας δεν είναι ικανοποιητική. Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ φαίνεται οτι βοηθά στον κνησμό και επιβραδύνει την εξέλιξη προς κίρρωση[12]. Η κολεκτομή δεν επηρεάζει την ηπατική νόσο. Μικρός αριθμός ασθενών μπορεί να βοηθηθεί από την χορήγηση στεροειδών όταν υπάρχει ενεργός ηπατική καταστροφή. Σε ασθενείς με στενώσεις των χοληφόρων οι διαστολές και η τοποθέτηση ενδοπροθέσεων πρέπει να δοκιμάζονται. Τέλος σε ασθενείς με ηπατική νόσο τελικού σταδίου, η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί την μόνη λύση με πολύ καλά αποτελέσματα τα τελευταία χρόνια[13].

Χολαγγειοκαρκίνωμα: Ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα εμφανίζουν χολαγγειοκαρκίνωμα 10 φορές συχνότερα από τον γενικό πληθυσμό[14]. Επιβαρυντικοί παράγοντες είναι η διάρκεια (πάνω από 15 χρόνια) και η μεγάλη έκταση της νόσου (πανκολίτις). Το χολαγγειοκαρκίνωμα μπορεί να αναπτυχθεί αρκετά χρόνια μετά την κολεκτομή και να εντοπισθεί σε οποιοδήποτε σημείο του χοληφόρου δένδρου συμπεριλαμβανομένης και της χοληδόχου κύστης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι δύσκολη. Η χημειοθεραπεία και η χειρουργική εκτομή δίνουν πενιχρά αποτελέσματα[14].

Νεφρολιθίαση

Νεφρολιθίαση εμφανίζεται σε ποσοστό 2-3% σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και σε ποσοστό 6-10% σε ασθενείς με νόσο Crohn. Δεν επηρεάζεται από την κολεκτομή και η θεραπευτική αντιμετώπιση δεν διαφέρει της εφαρμοζόμενης στην συνήθη νεφρολιθίαση[15].

Πληκτροδακτυλία

Εμφανίζεται στο 5-15% των ασθενών με ΙΦΝΕ. Συνδυάζεται με σοβαρή και εκτεταμένη εντερική νόσο και υποστρέφει μετά την κολεκτομή[17].

Πνευμονικές εκδηλώσεις

Η αποφρακτική βρογχιολίτις, οι βρογχεκτασίες και η διάμεση πνευμονία είναι οι συχνότερες πνευμονικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ΙΦΝΕ[18]. Η πορεία των πνευμονικών εκδηλώσεων είναι παράλληλη της πορείας της εντερικής νόσου. Παρατηρείται καλή ανταπόκριση στην χορήγηση τοπικών και συστηματικών στεροειδών[19].

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Φλεβικές θρομβώσεις που αφορούν τα κάτω άκρα εμφανίζονται στο 3-5% των ασθενών κατά την διάρκεια της πρώτης προσβολής της ΙΦΝΕ. Σπανιώτερα θρόμβωση μπορεί να παρατηρηθεί στις εγκεφαλικές ή τις ηπατικές φλέβες (Σ. Budd Chiari). Η θρομβοκυττάρωση που είναι συχνή στις εξάρσεις της ΙΦΝΕ και οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού που εμφανίζονται στους

ίδιους ασθενείς (αύξηση ινωδογόνου, διαταραχή στους παράγοντες VII, VIII, X) αποτελούν την πιθανότερη αιτία των θρομβοεμβολικών επεισοδίων [22]. Η θεραπευτική προσέγγιση είναι δύσκολη, καθόσον υπάρχει αντένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Επί ενδείξεως συνιστάται χειρουργική αντιμετώπιση της θρόμβωσης, ενώ ο έλεγχος της κολίτιδας με στεροειδή και η κολεκτομή φαίνεται ότι δρουν προληπτικά.

Βιβλιογραφία

1. Bernstein CN, Blanchard JF, Rausthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseses in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol 2001; 96(4): 1116-22
2. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002; 31(1): 307-27
3. Bernstein CN. Treatment of the extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep 2002; 4(6): 513-16
4. Johnson ML, Wilson HT. Skin lesions in ulcerative colitis. Gut 1969; 10: 255-61
5. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. Gastroenterology 2002; 123(3): 714-18
6. Du Boulay C, Whorwell PJ. Nodular necrobiosis: a new cutaneous manifestation of Crohn's disease. Gut 1982; 23: 712-19
7. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. Quarterly Journal of Medicine 1985; 55; 173-79
8. Yates VM, Watkinson G, KelmanA. Fyrther evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. Br J Derm 1982; 106: 323-28
9. Mody GM, Cassim B. Reumatologic manifestations of gastrointestinal disorders. Curr Opin Reumatol 1988; 10(1): 67-72
10. Thomas PD, Keat AC, Forbes A et al. Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis following restorative proctocolectomy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11(9): 1001-5
11. Billson FA, de Dombal FT, Watkinson G. Ocuular complications of ulcerative colitis. Gut 1969; 8: 102-10
12. Yang J, Maronian N, Reyes V et al. Laryngeal and other otolalyngologic manifestations of Crohn's disease. J Vioce 2002; 16(2): 278-82
13. Huang C, Lichtenstein GR. Pancreatic and biliary tract disorders in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin North Am 2002; 12(3): 535-59
14. Sherlock S, Dooley J. Sclerosing cholangitis in diseases of the liver and biliary system. 10th edition Blackwell Sciences p253-59
15. Beurers U, Spengler U, Kruis W et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of PSC. Hepatology 1992; 16:707
16. Narumi S, Roberts JP, Emond JC et al. Liver transplantation for sclerosing cholangitis. Hepatology 1995; 22: 451
17. Young JR. Ulcerative colitis and finger clubbing. Br Med J 1966; 1: 278
18. Kuzela L, VavreckaA, Prikarska M. Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 1999; 46(27): 1714-19
19. Mahadeva R, Walsh G, Flower CD et al. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. Eur Respir J 2000; 15(1): 41-8
20. Miyahara Y, Ikeda S. Extraintestinal complications of ulcerative colitis: arteriovenous thrombosis/embolism. Nippon Rinsho 1999; 57(11): 2562-5

Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι και Κύηση

Σπυρίδων Μιχόπουλος

Οι ΙΦΝΕ εμφανίζονται συχνά λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια της ηλικίας εκείνης που μια γυναίκα σχεδιάζει να τεκνοποιήσει. Τα πρώτα επιδημιολογικά δεδομένα που συσχέτιζαν τις ΙΦΝΕ με την κύηση αφορούσαν σε ασθενείς από τις ΗΠΑ και τις Σκανδιναβικές χώρες πριν το 1980. Λόγω των αλλαγών που επήλθαν στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών τόσο κατά την εγκυμοσύνη όσο και γενικότερα, θα σταθούμε κυρίως στα πιο πρόσφατα δεδομένα τόσο από πλευράς φυσικής ιστορίας της νόσου όσο και από πλευράς αντιμετώπισής της.

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ τεκνοποιούν λιγότερο από τον αντίστοιχο γενικό πληθυσμό[1]. Οι ακριβείς λόγοι δεν είναι γνωστοί. Οι γυναίκες που εκδηλώνουν ΙΦΝΕ πριν από την πρώτη τους κύηση έχουν λιγότερα παιδιά από τις αντίστοιχες με πρώτη εκδήλωση ΙΦΝΕ μετά την απόκτηση του πρώτου τους παιδιού[2]. Οι γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) που δεν έχουν κάνει κολεκτομή και αυτές με μη ενεργό νόσο του Crohn (ΝC) έχουν φυσιολογική γονιμότητα[3].

Τα βασικά ερωτήματα που τίθενται σε μια ασθενή με ΙΦΝΕ που καθίσταται έγκυος είναι τα ακόλουθα:

1) Πόσο ασφαλής είναι η εγκυμοσύνη για την ίδια και το κύημα;
2) Κατά πόσο η εγκυμοσύνη θα επηρεάσει τη νόσο της;
3) Πόσο ασφαλή είναι τα φάρμακα που λαμβάνει ή θα χρειασθεί να λάβει για το κύημα; και
4) Ποια τακτική πρέπει να ακολουθηθεί στις περιπτώσεις που η νόσος δεν τίθεται σε ύφεση (διακοπή κύησης; εγχείρηση; χορήγηση φαρμάκων με αμφίβολη ασφάλεια για το κύημα;)

Οι κυοφορούσες γυναίκες με ΕΚ δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής, ενδομητρικού θανάτου του εμβρύου ή πρώρου νεογνικού θανάτου σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό σε μελέτες ελεγχομένων περιπτώσεων (case control studies) παρά τις αρχικές εντυπώσεις περί του αντιθέτου. Αντίθετα στις περισσότερες μελέτες αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος πρώρου τοκετού και γέννησης λιποβαρών νεογνών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ[4-9]. Στις δύο αναφορές από τη Γαλλία ο κίνδυνος πρώρου τοκετού αφορούσε ασθενείς που έπασχαν τόσο από ΕΚ όσο και από ΝC[5,6]. Σε Δανική μελέτη για περιπτώσεις ΕΚ ο κίνδυνος πρώρου τοκετού ήταν ιδιαιτέρως εμφανής στις περιπτώσεις που η πρώτη νοσηλεία για κρίση ΕΚ εμφανιζόταν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης[7]. Σε αντίστοιχη Δανική μελέτη για περιπτώσεις ΝC υπήρχε αυξημένος κίνδυνος πρώρου τοκετού και μειωμένου βάρους νεογνών κατά τη γέννηση[8]. Σε μελέτη από το Seattle των ΗΠΑ ο κίνδυνος πρώρου τοκετού περιοριζόταν σε ασθενείς με ΝC ενώ τα νεογνά από μητέρες με ΕΚ παρουσίαζαν για ανεξήγητους λόγους αυξημένο ποσοστό συγγενών διαμαρτιών 9. Σε μελέτη ελεγχομένων περιπτώσεων υγιών γυναικών και γυναικών με ΝC από τον Καναδά, το κύριο εύρημα ήταν το μειωμένο βάρος των νεογνών κατά τη γέννηση στις ασθενείς με ΝC. Εντόπιση νόσου στον ειλεό και προηγηθείσα εγχείρηση στο έντερο αποτελούσαν ανεξάρτητους επιβαρυντικούς παράγοντες γέννησης λιποβαρών νεογνών στις ασθενείς με ΝC[10].

Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που η νόσος βρίσκεται σε ύφεση, η πιθανότητα υποτροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να είναι αυξημένη[11]. Η παρουσία ενεργού νόσου στην αρχή της εγκυμοσύνης καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την παρουσία νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αφού το 48% των ασθενών με ενεργό νόσο στο 1ο τρίμηνο παρουσίαζαν στη συνέχεια συμπτώματα σε αντίθεση με το 20% των ασυμπτωματικών κατά το 1ο τρίμηνο[9]. Τα 2/3 των ασθενών με ΝC κατά τη διάρκεια της σύλληψης παρέμειναν με ενεργό νόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενώ η υποτροπή κατά τη διάρκεια του 1ου τριμήνου συνοδευόταν από πρώϊμους

Επιμελητής Α' Γαστρεντερολογικού Τμήματος Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα»

τοκετούς και οι πολλαπλές υποτροπές σχετίζονταν με λιποβαρή νεογνά [12]. Αντίθετα σε μια μικρή Ελβετική μελέτη, η δραστηριότητα της NC στην αρχή της εγκυμοσύνης δεν είχε καμμία επίδραση στην πορεία της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αφού οι υποτροπές δεν διέφεραν στις ασθενείς που ήταν σε ύφεση στην αρχή της εγκυμοσύνης [13]. Οι ασθενείς με NC που αναφέρουν εγκυμοσύνη, παρουσιάζουν λιγότερες επεμβάσεις και μεγαλύτερα διαστήματα ύφεσης μεταξύ των επεμβάσεων σε σχέση με αυτές που δεν έχουν τεκνοποιήσει [14]. Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι οι δείκτες δραστηριότητας της νόσου (ΕΚ ή NC) είναι καλύτεροι αν η μητέρα και το έμβρυο έχουν διαφορετικό τύπο αλληλίων DR και DQ [15].

Είναι σύνηθες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης το σύνολο του ιατρικού και μη ιατρικού πληθυσμού να αντιδρά σχεδόν αντανακλαστικά αρνητικά στη λήψη οποιουδήποτε φαρμάκου κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής. Το γεγονός αυτό δημιουργεί μείζονα προβλήματα αφού οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ βρίσκονται υπό θεραπεία και συνεπώς η επιλογή του ή των κατάλληλων φαρμάκων κατά τη σύλληψη και την εγκυμοσύνη προκαλεί αγωνία και άγχος τόσο στις ασθενείς όσο και στους θεράποντες Γαστρεντερολόγους. Το κλειδί της επιτυχούς εγκυμοσύνης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ βρίσκεται στον έλεγχο της νόσου τόσο στην αρχή όσο και κατά τη διάρκεια της κύησης. Τα περισσότερα φάρμακα που χρειάζονται για την επιτυχία αυτού του σκοπού είναι, όπως θα δούμε κατωτέρω, αρκετά ασφαλή.

Η σουλφασαλαζίνη και τα κορτικοστεροειδή θεωρούνται αθώα φάρμακα από πολλών ετών [16]. Οι περισσότερες μεγάλες μελέτες έχουν αποδείξει την ασφάλεια της σουλφασαλαζίνης, παρά τις ελάχιστες πρώιμες αναφορές που τη συνέδεσαν με συγγενείς ανωμαλίες [4,7,17]. Προτείνεται οι γυναίκες να λαμβάνουν 2mg φολλικού οξέος ημερησίως επειδή η σουλφασαλαζίνη (και μάλιστα το τμήμα της σουλφαπυριδίνης) επιδρά στο μεταβολισμό του φολικού οξέος αναστέλλοντας την ενζυματική δραστηριότητα σύζευξής του [18]. Μεγάλη πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη δείχνει ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συγγενών διαμαρτιών από τη χρήση της [19].

Η σουλαφασαλαζίνη αντικαταστάθηκε τα τελευταία έτη από καθαρές μορφές 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (5-ASA). Οι αναφορές που υπάρχουν για την ασφάλεια των διαφόρων μορφών 5-αμινοσαλικυλικού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού είναι λίγες, αλλά συγκλίνουν στο ότι το 5-ASA από του στόματος ή σε υποκλυσμούς δεν προκαλεί βλάβες στη μητέρα ή το έμβρυο [20]. Ο μεταβολίτης του 5-ASA, το N-ακετυλ-5-ASA, περνά τον πλακούντα. Σε μια αναφορά από τη Γαλλία καταγράφεται περίπτωση νεογνού με νεφροπάθεια και τρεις συγγενείς διαμαρτίες (συγγενής καταρράκτης, δυσπλασία αντίχειρος και καρδιακή δυσπλασία) σε γυναίκες που ελάμβαναν 5-ASA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [21]. Στη συνέχεια ακολούθησε άλλη αναφορά με 60 γυναίκες που ελάμβαναν 5-ASA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χωρίς καμία περίπτωση νεφροτοξικότητας [22]. Οι δύο μεγαλύτερες σειρές, που περιλαμβάνουν μάρτυρες, βρίσκουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού καθώς και αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου μόνο στις ασθενείς με ΕΚ [23,24]. Καμία όμως δεν βρίσκει αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.Οι προαναφερόμενοι κίνδυνοι σχετίζονται μάλλον λιγότερο με το 5-ASA και περισσότερο με τη δραστηριότητα της νόσου.

Τα κορτικοστεροειδή διαπερνούν τον πλακούντα και ανευρίσκονται στο μητρικό γάλα. Η πυκνότητά τους εξαρτάται από τον τύπο του κορτικοστεροειδούς. Η πρεδνιζολόνη έχει αποτελεσματικότερο μεταβολισμό από τη δεξαμεθαζόνη και τη βεταμεθαζόνη [25]. Η μόνη εργασία που μελετά τις ΙΦΝΕ και την κύηση με τα κορτικοστεροειδή δεν βρίσκει καμία αύξηση των επιπλοκών της κύησης [26]. Η Δανική μελέτη διαπιστώνει αυξημένο κίνδυνο γέννησης νεκρών εμβρύων με τη λήψη των κορτικοστεροειδών αλλά μπορεί το γεγονός αυτό απλώς να αντικατοπτρίζει τη δραστηριότητα της νόσου [24]. Εξ άλλου η λήψη κορτικοστεροειδών σε άλλα νοσήματα εκτός γαστρεντερικού, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αποδειχθεί ασφαλής.

Τα ανοσοκατασταλτικά έχουν τροποποιήσει τη φυσική ιστορία των ΙΦΝΕ. Η αζαθειοπρίνη (AZA) και ο ενεργός μεταβολίτης της 6-μερκαπτοπουρίνη (6MP) περνούν τον πλακούντα στον άνθρωπο. Το εμβρυϊκό ήπαρ δεν διαθέτει το κατάλληλο ενζυματικό σύστημα για να μεταβολίσει την AZA. Παρά τα ανησυχητικά αποτελέσματα σε ορισμένα πειραματόζωα στα οποία αναπτύχθηκαν τερατογενέσεις και χρωματοσωμικές ανωμαλίες, οι πρώτες αναδρομικές μελέτες σε ανθρώπους

δεν κατέγραψαν συγγενείς διαμαρτίες από τη λήψη AZA και 6-MP[26,27]. Σε 155 ασθενείς (325 κυήσεις) που εξετάσθηκαν ως προς την ολοκλήρωση των κυήσεων, την παρουσία πρόωρων τοκετών, τις αυτόματες αποβολές, τις συγγενείς ανωμαλίες και τις λοιμώξεις των νεογνών δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ αυτών που ελάμβαναν 6-MP κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της σύλληψης σε σχέση με τις υπόλοιπες εγκύους με ΙΦΝΕ που δεν ελάμβαναν[28].

Η μεθοτρεξάτη (MTX) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε ασθενείς με ανθεκτική ΝC. Η MTX προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες σε πολλά πειραματόζωα. Οι υψηλές δόσεις MTX προκαλούν αποβολές στον άνθρωπο[29]. Εντούτοις σε μια μελέτη όπου μικρός αριθμός γυναικών εκτέθηκε σε χαμηλές δόσεις MTX κατά τη διάρκεια της κύησης δεν εμφανίσθηκαν προβλήματα κατά και μετά την κύηση[30]. Συνεπώς οι συμβουλές πρέπει να περιλαμβάνουν έντονη αντισύλληψη πριν την έναρξη θεραπείας με MTX αλλά αν μια έγκυος εκτεθεί στη MTX πρέπει να συνυπολογισθούν όλες οι παράμετροι πριν προβούμε σε διακοπή της κύησης. Η υπερηχοτομογραφική παρακολούθηση του εμβρύου σε περίπτωση μη διακοπής μπορεί να αποδειχτεί πολύ χρήσιμη αν και κάποιες ανωμαλίες παραμένουν μη ανιχνεύσιμες[31].

Η χρήση του αντι-TNFα αποτελεί καθιερωμένη πλέον θεραπεία της οξείας ΝC και της ΝC με συρίγγια. Από την παρακολούθηση των μέχρι τώρα αναφερθέντων συμβαμάτων σε περιπτώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδος και ΝC σε 34 γυναίκες που έλαβαν αντι-TNFα καταγράφονται 26 γεννήσεις ζώντων νεογνών με μία μόνο συγγενή ανωμαλία (τετραλογία Fallot)[32]. Αναφέρεται μια περίπτωση ενεργού περινεϊκής ΝC στην οποία έγκυος ασθενής αφού έλαβε πολύπλοκο θεραπευτικό σχήμα μέσα στο οποίο υπήρχε και μια δόση αντι-TNFα γέννησε νεογνό 23 εβδομάδων το οποίο απεβίωσε από ενδοκράνια αιμορραγία 3 ημέρες αργότερα[33].

Η κυκλοσπορίνη βοηθά σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με βαρειά ΕΚ[34]. Ο μεγαλύτερος αριθμός παρατηρήσεων χορήγησης κυκλοσπορίνης επί κυήσεων προέρχεται από μεταμοσχευμένους ασθενείς όπου βρέθηκε χαμηλό ποσοστό συγγενών διαμαρτιών και επιπλοκών του νεογνού[35]. Η αναφορά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ προέρχεται από μεμονωμένες αναφορές. Σε μια περίπτωση κορτικοάντοχης ΕΚ χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη την 29η εβδομάδα οδηγώντας στη γέννηση ενός υγιούς νεογνού 36 εβδομάδων[36]. Σε 5 άλλες περιπτώσεις αναφέρεται μια αυτόματη αποβολή και 4 φυσιολογικοί τοκετοί χωρίς νεφροτοξικότητα για τις μητέρες ή τα νεογνά και χωρίς συγγενείς διαμαρτίες[37]. Παρά τη φαινομενική ασφάλεια ο αριθμός των περιστατικών είναι μικρός. Η αρτηριακή υπέρταση και οι επιληπτικές κρίσεις είναι γνωστές παρενέργειες της κυκλοσπορίνης και του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Συνεπώς η χρήση της, ιδιαίτερα την περίοδο αυτή, πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτική[38]. Σε δική μας περίπτωση βαρειάς ΕΚ προτιμήθηκε ο συνδυασμός καισαρικής τομής που οδήγησε στη γέννηση ενός υγιούς άρρενος τέκνου και κολεκτομής. Η ασθενής υποβλήθηκε σε δεύτερο χρόνο σε επέμβαση δημιουργίας νεοληκύθου με πολύ καλά αποτελέσματα[39].

Η θαλιδομίδη έχει γνωστή τερατογόνο δράση και συνεπώς πρέπει να χορηγείται μετά από αποτελεσματική αντισύλληψη. Για φάρμακα όπως η ναταλιζουμάμπη, η εταρνασέπτη, η μυκοφενολάτη κλπ δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση τους στην εγκυμοσύνη.

Οι ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης κατά τη διάρκεια της κύησης είναι οι ίδιες με αυτές εκτός κυήσης. Η παράταση φαρμακευτικής αγωγής στην οποία δεν ανταποκρίνεται η ασθενής ενώ υπάρχει εναλλακτική χειρουργική θεραπεία είναι επιζήμια τόσο για την κυοφορούσα όσο και για το έμβρυο[40]. Οι περισσότερες αναφορές αφορούν περιγραφές περιπτώσεων ΕΚ ή ΝC που είχαν ως επί το πλείστον καλή έκβαση τόσο ως προς τη μητέρα όσο και ως προς το νεογνό[41,42].

Η κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση μπορεί, μερικές φορές, να είναι δύσκολη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πολλές έγκυοι παρουσιάζουν διαταραχές των κενώσεων, δυσπεπτικά ενοχλήματα ή συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Επιπλέον κατά τη διάρκεια της κύησης τα κοιλιακά άλγη μπορεί να προέρχονται από μια σειρά παθήσεων που δεν σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ (χολολιθίαση, παγκρεατίτιδα, τοξιναιμία κλπ). Οι εργαστηριακές παράμετροι παρουσιάζουν δυσκολίες στην εκτίμηση τους και η αξία τους μειώνεται κατά τη διάρκεια της κύησης αφού η αιμοσφαιρίνη και η αλβουμίνη μειώνονται κατά 1g/dL, η ΤΚΕ αυξάνει στο διπλάσιο ή τριπλάσιο του φυσιολογικού και η αλκαλική φωσφατάση μέχρι και στο διπλάσιο.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι 1) η γονιμότητα μειώνεται στην ενεργό ΝΟ και ίσως μετά από κολεκτομή λόγω οξείας ΕΚ 2) ο κίνδυνος για το έμβρυο προέρχεται κυρίως από τον κακό έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου και όχι από τα φάρμακα όταν χορηγούνται κατά τον ορθό τρόπο και 3) όταν η νόσος δεν είναι σε ύφεση κατά τη διάρκεια της σύλληψης αυξάνεται ο κίνδυνος βλάβης του εμβρύου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1) Moody GA, Probert C, Jayanthi V et al. The effect of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility among men and women with inflammatory bowel disease in Leicester. Int J Colorectal Dis 1997; 12: 220-4.
2) Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. Gut 1986; 27: 821-5.
3) Hudson M, Flett G, Sinclair TS et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. Int J Gynecol Obstet 1997; 58: 229-37.
4) Kornfeld D, Cnattignuis S, Ekbom A. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease. A population-based study. Am J Obstet Gynaecol 1997; 177: 942-6.
5) Larzilliere I, Beau P. Chronic inflammatory bowel disease. Case control study. Gastroenterol Clin Biol 1998; 22: 1056-60.
6) Tannenbaum R, Marteau P, Elefant E et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel diseases. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: 464-69.
7) Norgard B, Fonager K, Sorensen HT et al. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: A National Danish cohort study. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3165-70.
8) Fonager K, Sorensen HT, Olsen J et al. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. Am J Gastroenterol 1998;93:2426-30.
9) Dominitz J, Young J, Boyko E. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2002; 97: 642-48.
10) Moser MA, Okun NB, Mayes DC, Bailey RJ. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. Am J Gastroenterol 2000;95:1021-6.
11) Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy. A review. J R Soc Gastroenterol 1986; 79: 221-9.
12) Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. Am J Obstet Gynaecol 1989; 160: 998-1001.
13) Morales M, Berney T, Jenny A et al. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. Hepatogastroenterology 2000;47:1595-8.
14) Nwokolo C, Tan WC, Andrews HA et al. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. Gut 1994; 35: 220-3.
15) Kane SV, Hanauer SB, Kiesel J et al. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with IBD. Gastroenterology 1998; 114: A1096.
16) Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI et al. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. Gastroenterology 1981; 80: 72-6.
17) Porter RJ, Stirrat GM. The effects of inflammatory bowel disease on pregnancy: a case-controlled retrospective analysis. Br J Obstet Gynaecol 1986: 93: 1124-9.
18) Esbjonner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulfapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. Arch Paediatr Scand 1987; 36: 137-42.
19) Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M et al. Population-based case control study of the safety of sulphasalazine use during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 483-6.
20) Ardizzone S, Bianchi Porro S. Comparative tolerability of therapies for ulcerative colitis. Drug Safety 2002; 561-82.
21) Colombel JF, Brabant G, Gubler MC et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prennatal exposure to mesalazine. Lancet 1994; 344: 620-1.

22) Marteau P, Devaux CB. Mesalazine during pregnancy. Lancet 1994; 344: 1708-9.
23) Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. Gastroenterology 1998; 114: 23-8.
24) Norgard B, Fonager K, Petersen L et al. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. Gut 2003; 52: 243-47.
25) Beitcas J, Bayard F, Ances JG et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. J Pediatr 1972; 81: 936-45.
26) Present D, Meltzer S, Krumholtz M et al. 6-mercaptopirine in the management of inflammatory bowel disease: short and long term toxicity. Ann Int Med 1989; 111: 641-9.
27) Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990; 99: 443-6.
28) Francella A, Dyan A, Bodian C et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. Gastroenterology 2003;124:9-17.
29) Say L, Kulier R, Gulmezoglu M, Campana A. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2002;:CD003037.
30) Keslowski RD, Steinbrauner JV, MacKenzie AH et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. Am J Med 1990; 88: 589-92.
31) Chapa JB, Hibbard JU, Weber EM et al. Prenatal diagnosis of methotrexate embryopathy. Obstet Gynecol 2003;101(5S):1104-07.
32) Katz JA, Lichenstein GR, Koenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving remicade (infliximab) for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Gastroenterology 2001; 120: A69.
33) Srimivasan R. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2274-5.
34) Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five years experience. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1587-92.
35) Armenti VT, Ahlsrede KM, Ajlwede BA et al. National tranplantation pregnancy registry. Outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. Transplantation 1994; 57: 502-6.
36) Bertschlager P, Hitarmelirum A, Risti R et al. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. Am J Gastroenterol 1995; 90: 330.
37) Marlon JF, Rubini PH, Lichtiger S et al. Cyclosporine is safe for severe ulcerative colitis complicating pregnancy. Am J Gastroenterol 1998; 91: 1975.
38) Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gut 2003; 52: 159-61.
39) Daskalakis G, Michopoulos S, Akrivos T, Petrogiannis N, Michalas S. Fulminant ulcerative colitis during pregnancy. Hellenic Journal of Gastroenterology 1998; 11: 42-5.
40) Subliani JM, Hastilson MJ. Review article: the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1039-53.
41) Anderson JB, Turner GM, Williamson RC. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and puepartum. J R Soc Med 1987; 80: 492-4.
42) Hill J, Clark A, Scott NA. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. J R Soc Med 1997; 90: 64-6.

ΔΙΑΛΕΞΗ

Towards a more effective and safe management of IBD

Prof. Sandborn W.J.

M.D., Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Πρόεδρος Γ. Κητής

The traditional therapies of inflammatory bowel disease are small molecules with broad anti-inflammatory or immunosuppressive mechanisms of action. Examples include sulfasalazine, mesalamine, olsalazine, balsalazide, prednisone, prednisolone, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate, cyclosporine, and tacrolimus. As advances in the understanding of the pathogenesis of inflammatory bowel disease have occurred, it has become clear that tumor necrosis factor (TNF) and leukocyte trafficking into the gut (a process mediated by adhesion molecules) are critical factors. New therapies targeted towards these inflammatory mechanisms have been developed for the treatment of inflammatory bowel disease. Infliximab (an IgG1 chimeric monoclonal antibody) is effective for induction and maintenance of remission in patients with inflammatory and fistulizing Crohn's disease, and for steroid sparing. The efficacy of infliximab for ulcerative colitis remains uncertain. Adverse events associated with infliximab include immunogenicity, infusion reactions, delayed-type hypersensitivity reactions, auto antibody formation and rarely drug induced lupus, rarely sepsis and opportunistic infection, and possibly non-Hodgkin's lymphoma. Infliximab has multiple mechanisms of action including inhibition of TNF, antibody dependent cytotoxicity, complement fixation, and T cell apoptosis. Other anti-TNF therapies such as CDP571 (humanized IgG4 monoclonal antibody), CDP870 (pegylated humanized FAB fragment), etanercept (p75 soluble receptor fusion protein) and onercept (p55 receptor) are "pure" TNF inhibitors that are not uniformly effective for active Crohn's disease. CDP571 and CDP870 appear to be effective in a subgroup of patients with CRP > 10 mg/dL). The efficacy of adalimumab (fully human IgG1 monoclonal antibody) is unknown. One selective adhesion molecule natalizumab (humanized IgG4 anti-{4 integrin antibody) is effective for Crohn's disease. Another selective adhesion molecule MLN-02 (humanized IgG1 anti-{4{7 monoclonal antibody) is effective for ulcerative colitis and may be effective for Crohn's disease. The safety of selective adhesion molecule therapy in Crohn's disease appears to be quite favorable. The efficacy of anti-interferon (antibody in Crohn's disease is uncertain. Based on the demonstrated efficacy of infliximab for Crohn's disease, natalizumab for Crohn's disease, and MLN-02 for ulcerative colitis, it appears that specific biologic therapies with play an important role in the future therapy of inflammatory bowel disease.

ΔΙΑΛΕΞΗ

Optimizing the treatment regime with infliximab in Crohn's disease

Prof. D' Haens G.

Πρόεδρος Μ. Πάνος

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΙΦΝΕ σε πειραματόζωα: Πρόοδοι στη παθογένεια και θεραπεία



Ι. Τριανταφυλλίδης

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Π. Γ. Ν. Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

Πρόεδρος Ε. Μερίκας

1. Εισαγωγή

Παρά την εκτεταμένη ερευνητική προσπάθεια που αποσκοπεί στην πλήρη διασάφηση της αιτιοπαθογένειας της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Εντερικής Νόσου (ΙΦΕΝ) δηλαδή της Ελκώδους Κολίτιδος (ΕΚ) και της νόσου του Crohn (CD), αυτή παραμένει εν πολλοίς άγνωστη με αποτέλεσμα και η θεραπεία της νόσου να είναι εμπειρική αποσκοπώντας απλώς στην φαρμακευτική καταστολή της φλεγμονώδους διεργασίας. Η δημιουργία πειραματικών προτύπων σε ζώα στα οποία τα ενδοσκοπικά, ιστολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της κολίτιδος θα μοιάζουν με τα αντίστοιχα της ελκώδους ή της Crohn κολίτιδος στον άνθρωπο έχει πολύ μεγάλη σημασία τόσο στην προσπάθεια διακρίβωσης της φύσης των ανοσολογικών διαταραχών που ενεργοποιούν την φλεγμονή και την καταστροφή του εντερικού τοιχώματος, όσο και στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος από την εφαρμογή νέων φαρμακευτικών ουσιών.

Στη διάρκεια των τελευταίων ετών έγιναν αρκετές προσπάθειες προς την κατεύθυνση ανεύρεσης νέων πειραματικών προτύπων αλλά και έρευνας των ήδη καθιερωμένων με καλά αποτελέσματα. Αν και κατά καιρούς έχουν δημοσιευθεί πλήρεις ανασκοπήσεις επί του θέματος[1,2] οι πρόοδοι που συντελέσθηκαν τα τελευταία χρόνια σχετικώς με την εφαρμογή μεγάλου αριθμού χημικών και βιολογικών ουσιών στη θεραπεία της ΙΦΕΝ, καθιστούν αναγκαία την ανασκόπηση των υπαρχόντων μέχρι αυτή τη στιγμή δεδομένων.

2. Κατηγορίες πειραματοζώων

Το ιδανικό πειραματόζωο θα πρέπει να εμφανίζει φλεγμονώδη εντεροπάθεια που να προσομοιάζει με την ανθρώπινη τόσο κλινικώς, όσο και ιστολογικώς. Αυτό σημαίνει ότι η πειραματική κολίτις θα πρέπει να έχει την ίδια αιτιοπαθογένεια και να ανταποκρίνεται θεραπευτικώς στις ίδιες φαρμακευτικές ουσίες. Ζώα τα οποία εμφανίζουν φλεγμονή του εντερικού τοιχώματος όπως πχ ορισμένα είδη σκύλων, χοίροι ή Hamster δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πειραματικά μοντέλα επειδή η εντερίτις είναι δευτερογενής οφειλόμενη σε παθογόνους μικροοργανισμούς. Έχει όμως διαπιστωθεί ότι ορισμένα ζώα όπως π.χ. το Saguinus oedipus μπορεί να αναπτύξουν αυτόματα κολίτιδα χωρίς αυτή να σχετίζεται με παθογόνους μικροοργανισμούς εμφανίζοντας όπως στον άνθρωπο εξάρσεις και υφέσεις και με ιστολογικές αλλοιώσεις παρόμοιες με αυτές του ανθρώπου[3]. Επομένως το ζώο αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει ένα ιδανικό πρότυπο, δεν είναι όμως ευρέως διαθέσιμο. Αυτόματη εμφάνιση αιμορραγικής κολίτιδος έχει επίσης διαπιστωθεί σε νεαρούς πιθήκους Rhesus Macaques. Ο μεγάλος όμως αριθμός ζώων που απαιτείται για την εκτέλεση των ερευνών σε συνδυασμό με την σπανιότητα των ειδών αυτών καθιστούν αναγκαία την πειραματική πρόκληση κολίτιδος σε ζώα.

Ποντικοί στους οποίους έχει τεχνητώς εξαλειφθεί το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της Ιντερλευκίνης-10 (Interleukin-10 deficient mice) αναπτύσσουν αυτόματη κολίτιδα που προσομοιάζει με Crohn κολίτιδα υπό φυσιολογικές συνθήκες διατροφής και ανάπτυξης. Η προσβολή του εντέρου είναι διατοιχωματική και ασυνεχής τόσο στο λεπτό, όσο και στο παχύ έντερο[4]. Όταν όμως το πειραματόζωο αναπτυχθεί σε περιβάλλον στείρο μικροβίων, η κολίτις δεν εμφανίζεται[5].

Είναι ενδιαφέρον ότι τα ποντίκια με τεχνητή εκλεκτική έλλειψη της IL-10 εκτός από κολίτιδα, παρουσιάζουν και καρκίνο του παχέος εντέρου. Φαίνεται ότι η υψηλή επίπτωση δυσπλασίας και καρκίνου σ αυτά τα πειραματόζωα σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντος βήτα1 (TGF-beta1) στο πλάσμα[6].

Έχει προσφάτως διαπιστωθεί ότι επίμυες οι οποίοι με γενετική παρέμβαση δεν μπορούν να συνθέσουν Ιντερλευκίνη-2, αναπτύσσουν επίσης ΙΦΕΝ η οποία προσομοιάζει με την ελκώδη κολίτιδα. Στο πειραματικό αυτό πρότυπο φαίνεται ότι τόσο κυτταροτοξικά Τ-κύτταρα, όσο και μακροφάγα εμπλέκονται στην παθογένεση της εμφάνισης και διαιώνισης της φλεγμονώδους αντίδρασης[7].

Ακόμη, αναφέρθηκε πρόσφατα ότι η κολίτιδα που προκαλείται από oxazolone είναι ένα πειραματικό μοντέλο κολίτιδος, τύπου Th2 το οποίο παρουσιάζει αρκετές ιστολογικές ομοιότητες

με την κολίτιδα του ανθρώπου. Στο μοντέλο αυτό φαίνεται ότι η IL-13 είναι σημαντικός παράγων για την πρόκληση της κολίτιδος, καθώς και ότι τα φυσικά κύτταρα φονείς δρουν ως μεσολαβητές, αφού αποτελούν την πηγή παραγωγής της IL-13 [9].

Η έκταση της κολίτιδος στα πειραματόζωα μπορεί να καθοριστεί σημαίνοντας λιποσωμάτια με ραδιενεργό Τεχνήτιο 99. Τα λιποσώμια έχουν την ιδιότητα να συναθροίζονται στις θέσεις φλεγμονής. Αν στα λιποσώμια προσκολληθουν φαρμακευτικές ουσίες είναι πολύ πιθανό ότι μπορεί να αποτελέσουν νέο τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΙΦΕΝ αφού το δραστικό φάρμακο θα απελευθερώνεται επακριβώς στις θέσεις φλεγμονής [9].

Τέλος πολύ πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι μπορεί να προκληθεί πειραματική κολίτις σε ποντικούς με την ενδοορθική έγχυση υπερκείμενου μικροβιακών καλλιεργειών προερχόμενων από κόπρανα ασθενών πασχόντων από ελκώδη κολίτιδα. Στο υπερκείμενο φαίνεται ότι περιέχεται n-butyric acid το οποίο πιθανότατα προέρχεται από Fusobacterium varium [10].

Τα διάφορα είδη ζώων που χρησιμοποιούνται για την πειραματική πρόκληση κολίτιδος φαίνονται στον Πίνακα 1.

3. Τρόποι πρόκλησης πειραματικής κολίτιδος

Η πρόκληση κολίτιδος στα πειραματόζωα μπορεί γενικώς να επιτευχθεί είτε με χημικές ουσίες είτε με τροποποίηση του ανοσολογικού συστήματος του πειραματοζώου.

1.1 Χημικές ουσίες

Οι χημικές ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την πειραματική πρόκληση κολίτιδος φαίνονται στον Πίνακα 2. Από τις χημικές αυτές ουσίες άλλες έχουν χρησιμοποιηθεί σε μικρότερο και άλλες σε μεγαλύτερο βαθμό. Η επιλογή μιας εξ αυτών εξαρτάται από πολλούς παράγοντες που σχετίζονται κατά κύριο λόγο με την ερευνητική ομάδα αλλά και τα διαθέσιμα τεχνικά μέσα για την έρευνα των διαφόρων παραμέτρων. Πρέπει όμως ευθύς εξ αρχής να τονιστεί ότι η πρόκληση οξείας βλάβης του βλεννογόνου από χημική ερεθιστική ουσία που ακολουθείται από οξεία φλεγμονώδη αντίδραση δεν μοιάζει εντελώς με τα χαρακτηριστικά της χρόνιας ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντεροπάθειας του ανθρώπου. Τα χαρακτηριστικά, καθώς και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά τους αναλύονται κατωτέρω.

Οξικό οξύ

Η ενδοορθική ενστάλαξη οξικού οξέος σε ποντίκια κουνέλια και ινδικά χοιρίδια προκαλεί την εμφάνιση οξείας κολίτιδος [11].

Τα χαρακτηριστικά της κολίτιδος που προκαλείται από οξικό οξύ φαίνονται στον πίνακα 3. Είναι ενδιαφέρον ότι η κολίτιδα που προκαλείται από οξικό οξύ δεν οφείλεται στο pH του διαλύματος αφού ενστάλαξη υδροχλωρικού οξέος ίδιας πυκνότητος στο ορθό του πειραματοζώου δεν προκαλεί κολίτιδα.

Η μεθοδολογία που ακολουθείται στην πειραματική πρόκληση κολίτιδος με οξικό οξύ είναι η εξής: Το πειραματόζωο (ποντικός) μετά 16-36 ωρών νηστεία αναισθητοποιείται με αιθέρα ή ενδοπεριτοναϊκή ένεση φαινοβαρβιτάλης (55 mg/Kg) και ατροπίνης (0.5 mg/Kg). Γίνεται τομή μέση κοιλιακή, απομονώνεται το παχύ έντερο και απολινώνεται στο όριο τυφλού και ανιόντος. Ακολουθεί καθαρισμός του εντερικού αυλού με ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Ακολούθως ενίενται 2 ml 4% οξικού οξέος στο εγγύς κόλον μέσω βελόνης 27 gauge ακολουθούμενα μετά 15-20 δευτερόλεπτα από 5-10 ml αέρος για τον καθαρισμό του εντέρου. Ακολουθεί σύγκλειση της τομής. Μετά 48-72 ώρες το πειραματόζωο θανατώνεται, το κόλον αφαιρείται και υποβάλλεται σε προγραμματισμενη εξέταση. Η εκτίμηση των φλεγμονωδών αλλοιώσεων γίνεται με: *α)* Επισκόπηση για την κατάδειξη αδρών βλαβών που διαβαθμίζονται σε κλίμακα. *β)* Μικροσκοπική εκτίμηση των φλεγμονωδών αλλοιώσεων του εντερικού βλεννογόνου *γ)* εκτίμηση διαφόρων άλλων φλεγμονωδών παραμέτρων in vivo και in vitro όπως π.χ. προσδιορισμός της δραστικότητος της μυελουπεροξειδάσης του εντερικού τοιχώματος κλπ.

Phorbol ester

Οι εστέρες Phorbol είναι αυξητικές των όγκων χημικές ουσίες προερχόμενες από το ομώνυμο τροπικό φυτό. Η απλή ενδοορθική εστάλαξη (10 mg/Kg σε 1 ml 40% διαλύματος αιθυλικής αλκοόλης) phorbol-12-myristate-13-acetate με «όχημα μεταφοράς» αιθυλική αλκοόλη σε άρρενες ποντικούς ή άρρενα κουνέλια (1.5 mg/Kg σε 10 ml διαλύματος 20% αιθυλικής αλκοόλης) προκαλεί εντός 24 ωρών εμφάνιση κολίτιδος με μηχανισμούς που δεν είναι πλήρως κατανοητοί[12]. Τα επίπεδα μυελοϋπεροξειδάσης αυξάνονται, ενώ αυξάνεται και η απελευθέρωση λευκοτριαίνης Β4 από τα λευκοκύτταρα. Άλλοι μηχανισμοί προκλήσεως ενδέχεται να είναι αύξηση κυτταροτοξικότητος μέσω αυξήσεως της Ιντερλευκίνης 2, αυξημένη έκφραση υποδοχέων και ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων καθώς και απελευθέρωση του παράγοντος ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.

Θειωμένοι πολυσακχαρίτες

Το χαρακτηριστικό των θειωμένων πολυσακχαριτών είναι η πρόκληση πειραματικής κολίτιδος σε ζώα μετά χορήγηση από του στόματος. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι της ομάδος αυτής είναι οι ακόλουθοι:

Carrageenan

Το Carrageenan είναι ένας θειωμένος πολυσακχαρίτης που λαμβάνεται από υδατικό εκχύλισμα του θαλάσσιου φυτού Chondrus crispus. Η από του στόματος χορήγηση του διαλύματος έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση βλαβών στο παχύ έντερο πολλών πειραματοζώων όπως ποντικών, κουνελιών, ινδικών χοιριδίων και πιθήκων[13], ενώ το λεπτό έντερο παραμένει άθικτο.

Θειική αμυλοπηκτίνη

Ακόμη και σε χαμηλές πυκνότητες (0,1%) η από του στόματος χορήγηση διαλύματος αμυλοπηκτίνης σε κουνέλια προκαλεί την εμφάνιση εξελκώσεων στο παχύ έντερο σε 2-4 εβδομάδες[14].

Dextran Sulfate Sodium (DSS)

Η θειική δεξτράνη χορηγούμενη με το πόσιμο νερό, μπορεί να προκαλέσει ελκώδη κολίτιδα σε πιθήκους και Hamsters. Αποτελεί ένα από τα σπουδαιότερα πρότυπα προκλήσεως πειραματικής κολίτιδος[15].

Χρησιμοποιείται από πολλούς ερευνητές επειδή είναι απλή στην εφαρμογή της και επειδή τα αποτελέσματά της προσομοιάζουν με τα της κολίτιδος του ανθρώπου. Τα χαρακτηριστικά αυτής της κολίτιδος φαίνονται στον Πίνακα 4.

Οι ιστολογικές βλάβες περιλαμβάνουν και αλλοιώσεις των μακροφάγων ενώ στον χρόνιο τύπο έχει παρατηρηθεί και ανάπτυξη καρκινώματος[16].

Η μέθοδος προκλήσεως της κολίτιδος έχει ως εξής: Η θειική δεξτράνη χορηγείται από του στόματος υπό μορφή διαλύματος 1, 5 ή 10% σε απεσταγμένο νερό για ποικίλο χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από 10 (οξεία κολίτις) έως 100 ή 180 ημέρες (χρόνια κολίτις). Η πρόκληση χρόνιας κολίτιδος μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση 5% DSS στο πόσιμο νερό του πειραματοζώου για 5 κύκλους χορήγησης διαρκείας 7 ημερών ο καθένας που ακολουθούνται από δεκαήμερης διάρκειας χορήγηση απεσταγμένου νερού αντί για το σύνηθες πόσιμο. Στις περιπτώσεις οξείας κολίτιδος τα πειραματόζωα θυσιάζονται την 4η, 7η, και 10η ημέρα από της χορηγήσεως της DSS καθώς και την 3η ή 7η ημέρα μετά την επανεισαγωγή του νερού της βρύσης στη δίαιτα των πειραματοζώων. Στις περιπτώσεις χρόνιας κολίτιδος τα πειραματόζωα θυσιάζονται την 100η ή 180η ημέρα από την χορήγηση της DSS.

Χημειοτακτικά πεπτίδια

Τα χημειοτακτικά πεπτίδια προέρχονται από αερόβια και αναερόβια βακτηρίδια αλλά και από άλλες πηγές. Το πλέον ισχυρό χημειοτακτικό πεπτίδιο είναι το n-Formyl-methionyl-

leucylphenylalanine. Τα χημειοτακτικά πεπτίδια προσελκύουν -δρώντας σε ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς- τα πολυμορφοπύρηνα, ηωσινόφιλα και μονοκύτταρα, τα οποία στη συνέχεια απελευθερώνουν υπεροξείδιο του υδρογόνου και διάφορα ένζυμα, προκαλώντας την ιστική βλάβη[17]. Επί πλέον διεγείρουν τη σύνθεση και έκκριση εικοσανοειδών (προσταγλανδίνης Ε2 και θρομβοξάνης). Η ενδαυλική χορήγηση τους σε κουνέλια προκαλεί διήθηση του βλεννογόνου από φλεγμονώδη κύτταρα καθώς και απελευθέρωση λευκοτριαινών και προσταγλανδίνης Ε2. Ακόμη αυξάνουν τη διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος, μία κατάσταση που έχει διαπιστωθεί ότι συμβαίνει όχι μόνο στους πάσχοντες από νόσο Crohn, αλλά και στους συγγενείς τους.

Ελεύθερες ρίζες

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το πειραματικό πρότυπο πρόκλησης κολίτιδος στα ποντίκια με την χορήγηση 2,2-azobis (2-amidinopropane) hydrochloric μιας ουσίας που προκαλεί την γένεση ελευθέρων ριζών (peroxyradicals). Η ανάπτυξη της κολίτιδος προλαμβάνεται με την προηγούμενη χορήγηση σουλφασαλαζίνης και 5-αμινοσαλικυλικού οξέος[18].

Υλικά προερχόμενα από ασθενείς με ΙΦΕΝ

Είναι πειραματικό πρότυπο πρόκλησης κολίτιδος στα πειραματόζωα με υλικά προερχόμενα από ασθενείς με ΙΦΕΝ όπως π.χ. ένεση ομογενοποιημένου ιστού ασθενών με νόσο Crohn σε ποντικούς [19], αν και σήμερα ο τρόπος αυτός δεν θεωρείται κατάλληλος.

1.2 Τροποποίηση της ανοσολογικής συμπεριφοράς του πειραματοζώου

Η τροποποίηση της ανοσολογικής συμπεριφοράς του πειραματοζώου μπορεί να επιτευχθεί με δύο τρόπους (Πίνακας 5). Ο πρώτος από αυτούς σχετίζεται με επιδράσεις στα Β-λεμφοκύτταρα και ο δεύτερος με επίδραση στα Τ-λεμφοκύτταρα.

Πειραματικά πρότυπα με επίδραση στα Β-λεμφοκύτταρα

Πρόκληση αντιδράσεων Arthus & Schwartzman

Στον τύπο Arthus τα πειραματόζωα ευαισθητοποιούνται σε κάποιο αντιγόνο (π.χ αλβουμίνη αυγού) με συστηματική χορήγηση. Στη συνέχεια προκαλείται βαριά τοπική φλεγμονή και αιμορραγική νέκρωση με βλεννογονική ένεση του ιδίου αντιγόνου. Στην αντίδραση Schwartzman ακολουθείται η ίδια σειρά με χορήγηση όμως βακτηριακών lysates. Με βάση αυτά τα δεδομένα μπορεί να προκληθεί βαριά κολίτιδα στα ποντίκια που έχουν προηγουμένως ευαισθητοποιηθεί σε αλβουμίνη αυγού, με ενδοορθική ενστάλαξη μικρής ποσότητας διαλύματος φορμαλίνης[20].

Τεχνική Auer

Βαριά επίσης κολίτιδα μπορεί να προκληθεί με τροποποιημένη αντίδραση Auer[21]. Προπαρασκευασμένο ανοσοσύμπλεγμα από ανθρώπινη λευκωματίνη και αντίσωμα έναντι αυτής με το αντιγόνο σε περίσσεια ενίεται σε κουνέλια μετά προηγούμενη δημιουργία μικρής φλεγμονώδους αντίδρασης στο παχύ έντερο με ενστάλαξη 1% διαλύματος φορμόλης. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία βαριάς κολίτιδος. Με τροποποιημένη επίσης τεχνική Auer προκαλείται χρόνια κολίτιδα σε ποντίκια και κουνέλια. Τα ζώα ανοσοποιούνται με αντιγόνο E. coli O14: K4:H- το οποίο ως γνωστόν έχει ομοιότητες με τον εντερικό βλεννογόνο του ανθρώπου[22]. Η κολίτις δημιουργείται με ενδοφλέβια χορήγηση διαλυτών ανοσοσυμπλεγμάτων (βάσει αλβουμίνη και αντίσωμα έναντι αυτής) με το αντιγόνο σε περίσσεια, αφού προηγουμένως το κόλον ευαισθητοποιηθεί με διάλυμα φορμαλίνης. Τα κουνέλια αναπτύσσουν κολίτιδα μέσα σε μία εβδομάδα ενώ η φλεγμονή διατηρείται για 6 μήνες.

Πειραματικά πρότυπα με επίδραση στα Τ-λεμφοκύτταρα

Η ευαισθητοποίηση με απτίνες και ακολούθως η διέγερση των αντιδράσεων κυτταρικής ανοσίας σε ινδικά χοιρίδια, ποντίκια και κουνέλια μπορεί να προκαλέσει κολίτιδα. Το δινιτροχλωρο-

βενζόλιο και το Trinitrobenzene sulfonic acid είναι χημικές απτίνες που συνδέονται με τις ιστικές πρωτείνες και διεγείρουν τις αντιδράσεις κυτταρικής ανοσίας.

α) Dinitrochlorobenzene (DNCB)

Είναι γνωστό ότι η εφαρμογή DNCB προκαλεί αντιδράσεις κυτταρικής ανοσίας (Τ-λεμφοκυττάρων) έναντι αυτής της απτίνης. Η ευαισθητοποίηση των κουνελιών στο DNCB γίνεται με τοπική εφαρμογή στο δέρμα του πειραματοζώου (περιοχή 1 cm2) διαλύματος DNCB (0,1 ml διαλυμένο σε ακετόνη σε συγκέντρωση 2000 mg/0.1 ml). Δέκα ημέρες αργότερα 100 mg DNCB σε 0.5 ml ακετόνης εισάγονται στο ορθό. Τρεις ημέρες αργότερα ο βλεννογόνος του ορθού παρουσιάζει εξελκώσεις με κρυπτικά αποστημάτια και φλεγμονώδη διήθηση[27]. Έχει διαπιστωθεί αύξηση των επιπέδων της προσταγλανδίνης Ε2 στον βλεννογόνο του ορθού των πειραματοζώων.

Trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)

Η ενδοορθική χορήγηση διαλύματος TNBS σε αιθανόλη έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση οξείας φλεγμονώδους αντιδράσεως σε ποντικούς με έλκη που εξελίσσονται σε χρόνια φλεγμονώδη διεργασία[24,25]. Η μέθοδος έχει ως εξής: Μετά 16 ωρών νηστεία τα πειραματόζωα (ποντίκια) αναισθητοποιούνται (diazepam 0.25 mg, fentalyl citrate 0,315 mg/ml και fluanisone 10 mg/ml). Εισάγεται στο ορθό καθετήρας από πολυπροπυλένιο 5Fr αφού προηγουμένως επαλειφθεί με gel σε βάθος 10-12 cm. Εγχέεται TNBS (25 mg για εντερική και 30mg για παρεντερική χορήγηση), αναμεμειγμένο με 0.25 ml αιθανόλης. Το αποτέλεσμα ελέγχεται μετά 8 ημέρες. Η φλεγμονή διατηρείται για αρκετές ημέρες ή και εβδομάδες. Σε δόση 30 mg οι εξελκώσεις και η πάχυνση του εντερικού τοιχώματος διατηρούνται για εβδομάδες. Έχει επίσης παρατηρηθεί σχηματισμός κοκκιωμάτων αλλά και παρουσία γιγαντοκυττάρων τύπου Langhans. Η φλεγμονώδης αντίδραση χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα μυελουπεροξειδάσης και μειωμένα επίπεδα γλουταθειόνης.

Στη διάρκεια των τελευταίων δύο ετών και με σκοπό να υπερκεραστθούν οι τεχνικές δυσκολίες από την θυσία των πειραματοζώων, έχει επιχειρηθεί η λήψη βιοπτικού υλικού από το παχύ έντερο μέσω «κολονοσκοπίου», τον ρόλο του οποίου παίζει παιδιατρικό κυστοσκόπιο διαμέτρου 2,5 χιλιοστών και το οποίο διαθέτει κανάλι βιοψίας. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ταυτόχρονη επισκόπηση του βλεννογόνου και λήψη ιστολογικών σε διαφορετικές χρονικές περιόδους και από το ίδιο πειραματόζωο. Το τελευταίο αυτό είναι σημαντικό αν και οι αρουραίοι που χρησιμοποιούνται είναι πανομοιότυποι γενετικώς και επομένως οι αλλοιώσεις πολλών πειραματοζώων θεωρείται ότι επισυμβαίνουν σε ένα πειραματόζωο[28].

Το πειραματικό πρότυπο TNBS θεωρείται ως ένα από τα πλέον κατάλληλα και επιτυχή για τους ακόλουθους λόγους: *α)* η κολίτιδα προκαλείται με απλή ενστάλαξη της ουσίας στο ορθό. Η βαρύτητα και η διατήρηση της φλεγμονής είναι αναπαραγώγιμα στοιχεία. *Β)* Το ποντίκι είναι φθηνό πειραματόζωο *γ)* η φλεγμονώδης διεργασία έχει μακρά χρονική διάρκεια επιτρέποντας έτσι την άνετη μελέτη των διαφόρων παθοφυσιολογικών παραμέτρων και θεραπευτικών παρεμβάσεων και δ) οι ιστολογικές αλλοιώσεις προσομοιάζουν αρκετά με τις παρατηρούμενες στην ΙΦΕΝ του ανθρώπου όχι μόνο στην περίπτωση της ΕΚ, αλλά και της ΝC.

3. Παθογένεση της πειραματικής κολίτιδος

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που υπεισέρχονται στη δημιουργία της πειραματικής κολίτιδος δεν είναι επαρκώς κατανοητοί. Οι δυσκολίες αυξάνουν ακόμη περισσότερο επειδή φαίνεται ότι οι μηχανισμοί στα διάφορα πρότυπα δεν είναι πανομοιότυποι αλλά διαφέρουν σε αρκετά σημεία. Οι παράγοντες που έχουν μελετηθεί είναι οι ακόλουθοι:

3.1 Χημικοί μεσολαβητές

Μονοξείδιο του αζώτου

Ένα από τα πλέον σταθερά και σημαντικά ευρήματα νόσο στην ΙΦΕΝ του ανθρώπου, αλλά και στην πειραματική κολίτιδα, είναι η αυξημένη έκφραση ισομερών συνθετάσης μονοξειδίου του αζώ-

του και η επακόλουθη υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών μονοξειδίου του αζώτου (NO). Ο ρόλος αυτών των ισομερών αποτελεί σήμερα αντικείμενο εκτεταμένων συζητήσεων και ερεύνης. Υπάρχουν πολλά και διαφορετικά πειραματικά δεδομένα σε ποντικούς τα οποία υποστηρίζουν ότι το NO μπορεί πράγματι να προάγει την εντερική φλεγμονή, ενώ εξ ίσου μεγάλος αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι το NO δεν παίζει κανένα ρόλο ή ακόμη ότι μπορεί να προκαλεί ύφεση της φλεγμονής και μείωση της ιστικής βλάβης [27]. Είναι γνωστό ότι στην γαστρεντερική οδό το NO ασκεί είτε προστατευτικό, είτε βλαπτικό ρόλο. Η δράση αυτή εξαρτάται από τον τύπο της συνθετάσης του NO που εμπλέκεται σε μια συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση. Στην πειραματική κολίτιδα το NO που προέρχεται από inducible συνθετάση του NO με την συνέργια άλλων ελευθέρων ριζών συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση της φλεγμονώδους διεργασίας στο παχύ έντερο των πειραματοζώων. Φαίνεται ότι ένα κρίσιμο σημείο είναι και η ποσότητα του παραγομένου NO. NO σε μικρές ποσότητες προερχόμενο από ενδογενώς παραγόμενη συνθετάση ασκεί κυτταροπροστασία αυξάνοντας απ ευθείας τις αμυντικές αποκρίσεις στην πεπτική οδό. Αντίθετα υψηλές συγκεντρώσεις NO προερχόμενες από inducible συνθετάση ασκεί βλαπτικές επιδράσεις μέσω οξειδωτικού stress [28].

Υποστηρίζεται ότι η απρόσφορη ανοσολογική απόκριση στα βακτηριδιακά αντιγόνα του εντερικού αυλού στους ασθενείς με ΙΦΕΝ οδηγεί σε υπερπαραγωγή ενεργών μεταβολιτών οξυγόνου και αζώτου καθώς και ότι ένα τουλάχιστον μέρος αυτών των βλαβών οφείλεται σ αυτά τα προϊόντα [29]. Για παράδειγμα σε πρόσφατα πειράματα έχει διαπιστωθεί ότι η εξωγενής χορήγηση NO προκαλεί σημαντική ύφεση της κολίτιδος που προκαλείται από dextran sulfate sodium. Η δράση αυτή φαίνεται ότι σχετίζεται με μείωση της άθροισης λευκοκυττάρων, καθώς και μείωση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών [30].

3.2 Κυτταροκίνες

Tumor Necrosis Factor (TNF)

Ο TNF είναι γνωστό ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου του Crohn. Πολύ λίγα όμως είναι γνωστά σχετικώς με τον ρόλο των υποδοχέων του TNF στην ΙΦΕΝ. Έχει διαπιστωθεί προσφάτως ότι υπάρχει σημαντική υπερέκφραση των TNF-R2 σε αντίθεση με τον TNF-R1 στο χόριο και στα περιφερικά Τ-λεμφοκύτταρα στους ασθενείς με νόσο Crohn συγκριτικώς με τα φυσιολογικά άτομα. Σε πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε ότι ο ρόλος του TNF-R2 είναι σημαντικός στις διαδικασίες έξαρσης της πειραματικής κολίτιδος. Ο υποδοχέας αυτός μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο στο μέλλον [31].

Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση σύμφωνα με την οποία πειραματόζωα με έλλειψη IL-4 δεν εμφανίζουν κολίτιδα με Dextran sulfate sodium, πράγμα που υποδηλώνει ότι η IL-4 επηρεάζει την βαρύτητα της πειραματικής κολίτιδος είτε άμεσα είτε μέσω επιδράσεων στα Τ και Β κύτταρα. Εξ άλλου η μεγάλη περιεκτικότητα του βλεννογόνου του παχέος εντέρου σε Ιντερφερόνη-γ στο ποντίκι με έλλειψη IL-4 είναι κατά της άποψης ότι η ιντερφερόνη-γ αποτελεί σημαντική προφλεγμονώδη κυτταροκίνη στη διάρκεια της οξείας φάσεως της κολίτιδος [32].

P-selectins

Ο ρόλος των σελεκτινών στην πειραματική κολίτιδα παραμένει ασαφής. Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι αν και οι P-selectin διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην κυκλοφορία των λευκοκυττάρων καθώς και ότι η αναστολή αυτής της ιδιότητος μειώνει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος. Εν τούτοις η χορήγηση αντισώματος έναντι της σελεκτίνης δεν βελτιώνει την πειραματική κολίτιδα [33].

Επιδερμικός αυξητικός παράγων

Η εξωγενής χορήγηση επιδερμικού αυξητικού παράγοντος προστατεύει τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου από την εμφάνιση φλεγμονής στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος. Διαπιστώθηκε ότι η φλεγμονή του βλεννογόνου προκαλεί σημαντική αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα του EGF στην πρώιμη φάση της κολίτιδος γεγονός που σημαίνει ότι τόσο ο EGF, όσο και ο υπο-

δοχέας του και οι σχετιζόμενες με αυτόν πρωτεΐνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του βλεννογόνου και την αποκατάστασή του[28].

3.3 Ιστικοί-κυτταρικοί μηχανισμοί

Οι κυτταρικές διεργασίες στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος δεν είναι πλήρως κατανοητές. Εν τούτοις έχει διαπιστωθεί ότι η εισαγωγή CD4+T κυττάρων, στην κυκλοφορία ανοσοανεπαρκούς πειραματοζώου, οδηγεί σε εμφάνιση κολίτιδος γεγονός που σημαίνει ότι στα φυσιολογικά ποντίκια υπάρχουν ρυθμιστικά κύτταρα, τα οποία έχουν την ικανότητα να ελέγχουν την φλεγμονώδη αντίδραση που προέρχεται από βακτηρίδια[29]. Τέτοια ρυθμιστικά κύτταρα βρίσκονται στον θύμο και στην περιφέρεια του germ-free ποντικού, πράγμα που σημαίνει ότι μπορούν να δρουν ως αυτοαντιγόνα. Τα κύτταρα αυτά μοιάζουν με τα CD4+CD25+ κύτταρα που αναστέλλουν την τις αντιδράσεις αυτοανοσίας.

Η εμφάνιση της κολίτιδος εξαρτάται από την άθροιση ενεργοποιημένων CD134L+ δενδριτικών κυττάρων στους μεσεντέριους λεμφαδένες. Η άθροιση αυτή αναστέλλεται από τα CD4+CD25+ κύτταρα γεγονός που σημαίνει ότι in vivo τα ρυθμιστικά κύτταρα ελέγχουν την ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων. Αν και η αναστολή της ενεργοποίησης των T-κυττάρων in vitro από τα CD4+CD25+ κύτταρα δεν απαιτεί την παρουσία IL-10 και μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-βήτα, η παρουσία αυτών των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών είναι απαραίτητη για την καταστολή της κολίτιδος.

Η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των Τ κυττάρων και μακροφάγων υπεισέρχεται στην παθογένεση της ΙΦΕΝ αν και ο ακριβής ρόλος των μακροφάγων του εντερικού τοιχώματος είναι ακόμη ασαφής. Υπάρχουν πρόσφατες ενδείξεις ότι τα μακροφάγα του εντερικού τοιχώματος διαδραματίζουν σημαντικότατο ρόλο στην ανάπτυξη χρόνιας κολίτιδος στο πειραματικό πρότυπο ΙΦΕΝ. Είναι πιθανό ότι η μείωση του αριθμού των εγκατεστημένων στο έντερο μακροφάγων μπορεί να έχει ευνοϊκό θεραπευτικό αποτέλεσμα[26].

Η ανισορροπία μεταξύ Th1 φλεγμονωδών και Th2 αντιφλεγμονωδών ανοσοκυττάρων που παράγουν κυτταροκίνες φαίνεται ότι είναι ο σημαντικότερος παράγων στην παθογένεση της ΙΦΕΝ.

Τα γάμα-δέλτα Τ-κύτταρα είναι γνωστό ότι προστατεύουν από την εμφάνιση φλεγμονώδους αντίδρασης σε πολλά πειραματικά πρότυπα χρόνιας φλεγμονής μέσω σύνθεσης και έκκρισης πολλών αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων (TGF-βήτα). Η προστατευτική δράση αυτών των κυττάρων στην ΙΦΕΝ του ανθρώπου ενισχύεται από πειραματικά δεδομένα σε ποντικούς που δείχνουν ότι η αφαίρεση των γαμα-δέλτα κυττάρων αυξάνει την θνητότητα των πειραματοζώων στην κολίτιδα από TNBS. Μελλοντικές προσπάθειες θα πρέπει να κατευθυνθούν στην περαιτέρω διερεύνηση του ακριβούς ρόλου αυτών των κυττάρων στην παθογένεση της ΙΦΕΝ και στην πιθανή θεραπευτική τους εφαρμογή[17].

Πρόσφατες παρατηρήσεις υποστηρίζουν ότι ορισμένοι υποπληθυσμοί Τ-κυττάρων που περιλαμβάνουν ενδοεπιθηλιακά γάμα-δέλτα κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητος του εντερικού τοιχώματος.

Στο χόριο του βλεννογόνου υπάρχουν λεμφοκύτταρα τα οποία ενεργοποιούνται μετά έκθεση σε αντιγόνα του εντερικού αυλού. Δυσλειτουργία αυτών των κυττάρων φαίνεται ότι αποτελεί κεντρικό σημείο των παθοφυσιολογικών δεδομένων που επισυμβαίνουν στα πειραματικά μοντέλα αιμορραγικής κολίτιδος. Τα CD28 κύτταρα φαίνεται ότι αποτελούν ερεθίσματα για τα Τ κύτταρα του χορίου, όμως δεν είναι απαραίτητα για την ομοιόσταση των κυττάρων αυτών[18].

Είναι γνωστή η στενή σχέση μεταξύ διαφόρου βαρύτητος χρόνιας ηπατοπάθειας και ΙΦΕΝ. Έχει διαπιστωθεί ότι στη διάρκεια πρόκλησης πειραματικής κολίτιδος, παρατηρείται σημαντικού βαθμού άθροιση πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων στα μετακολποειδικά φλεβίδια και ότι η συνάθροιση αυτή εξαρτάται από την P-selectin. Η παρατήρηση αυτή υποστηρίζει πειραματικά την στενή σχέση μεταξύ ΙΦΕΝ και πρόκλησης ηπατοπάθειας[29].

Πάρα πολλά δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι τα βακτηρίδια του εντερικού αυλού αποτελούν σημαντικότατο παράγοντα εμφάνισης της ΙΦΕΝ και διαιώνισης της φλεγμονώδους διεργασίας στο εντερικό τοίχωμα. Έγκαιρη θεραπεία με αντιβιοτικά ποντικών με έλλειψη γονιδίου IL-10 προλαμβάνει την ανάπτυξη κολίτιδος, γεγονός που υποδηλώνει ότι διεργασίες στην νεογνι-

κή ή παιδική ηλικία παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία. Η χορήγηση προβιοτικών σε IL-10 deficient mice έχει ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση της μεταφορικής λειτουργίας και διαπερατότητος του εντερικού τοιχώματος παράλληλα με μείωση της παραγωγής και έκκρισης TNF-α και Ιντερφερόνης-γ.

Η παραγωγή εικοσανοειδών στον εντερικό βλεννογόνο φαίνεται ότι συμβάλλει στην παθογένεση της κολίτιδος[40].

Είναι ενδιαφέρον ότι στην πειραματική κολίτιδα σε αρουραίους τα πειραματόζωα πάσχουν από ανορεξία η οποία αποδίδεται εν μέρει σε απελευθέρωση σεροτονίνης από τον υποθάλαμο. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο ερεθισμός του μέσου υποθαλαμικού πυρήνα οφείλεται εν μέρει στην διεγερτική επίδραση της IL-1[41].

Πολύ πρόσφατες γενετικές παρατηρήσεις υποστηρίζουν την άποψη ότι στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος η εμφάνιση της κολίτιδος ρυθμίζεται από δύο γενετικούς τόπους στα χρωμοσώματα 11 και 9. Στο χρωμόσωμα 11 περιλαμβάνεται και το γονίδιο της Ιντερλευκίνης-12 η οποία παίζει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην πειραματική κολίτιδα και στην κολίτιδα του ανθρώπου[42].

4. Μηχανισμοί πρόκλησης πειραματικής κολίτιδος στα επί μέρους πρότυπα

Οι μηχανισμοί πρόκλησης της κολίτιδος δεν είναι πλήρως κατανοητοί και επί πλέον διαφέρουν ως ένα βαθμό στα διάφορα πειραματικά πρότυπα.

4.1 Carrageenan

Ο μηχανισμός της πρόκλησης κολίτιδος από Carrageenan φαίνεται ότι σχετίζεται με την πρόσληψη της ουσίας από τα εντερικά μακροφάγα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση των ενζύμων των λυσοσωμίων στον βλεννογόνο με αποτέλεσμα φλεγμονή και ιστική καταστροφή. Και στο πρότυπο αυτό τα επίπεδα προσταγλανδινών και λευκοτριαινών Β4 αυξάνουν ενώ έχει διαπιστωθεί και ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Επι πλέον έχει διαπιστωθεί μεταβολή της εντερικής χλωρίδος υπό την έννοια αυξήσεως των Gram (-) αρνητικών βακτηριδίων του εντέρου σε ινδικά χοιρίδια. Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι η χορήγηση μετρονιδαζόλης πριν από τη χορήγηση carrageenan προλαμβάνει την εμφάνιση κολίτιδος δεν έχει όμως επίδραση σε ήδη εγκατεστημένη κολίτιδα[43].

4.2 TNBS κολίτις

Στην κολίτιδα που προκαλείται από TNBS εμπλέκονται πολλοί φλεγμονώδεις παράγοντες όπως λευκοτριαίνες, προσταγλανδίνες, παράγων ενεργοποιήσεως των αιμοπεταλίων, θρομβοξάνες, προστακυκλίνες και ιντερλευκίνες. Στο πειραματικό αυτό πρότυπο κολίτιδος τόσο τα CD4+, όσο και τα CD8+ λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην ανάπτυξη της κολίτιδος. Τα υψηλά επίπεδα μυελοϋπεροξειδάσης πιθανολογούν ότι συμμετέχουν τόσο Th1 όσο και Th2 αντιδράσεις. Η κολίτιδα συνοδεύεται από σημαντική άθροιση στους μεσεντέριους λεμφαδένες Τ-λεμφοκυττάρων, θετικών σε πολλά αθροιστικά επιφανειακά μόρια χαρακτηριστικά των μνημονικών Τ-κυττάρων. Φαίνεται ότι διαφορετικά στελέχη ποντικών παρουσιάζουν διαφορές στην επιρρέπειά τους στο να αναπτύξουν πειραματική κολίτιδα[44].

Προηγούμενη χορήγηση αναστολέων της 5-λιποξυγενάσης αναστέλλει την φλεγμονώδη αντίδραση του εντερικού βλεννογόνου. Η θεραπεία με πρεδνιζολόνη στο χρόνιο στάδιο μειώνει τα επίπεδα θρομβοξάνης και βελτιώνει την ιστολογική εικόνα. Ανταγωνιστές του παράγοντος ενεργοποιήσεως των αιμοπεταλίων επιταχύνουν τις επουλωτικές διαδικασίες. Τα επίπεδα ισταμίνης του βλεννογόνου αυξάνουν παράλληλα με τον βαθμό της ιστολογικής βλάβης του βλεννογόνου[45-47] (Πίνακας 6).

4.3 Κολίτις σε ποντίκια με έλλειψη γονιδίου παραγωγής Ιντερλευκίνης-10

Η κολίτις που αναπτύσσεται σε πειραματόζωα τα οποία στερούνται του γονιδίου παραγωγής

της Ιντερλευκίνης-10 ακολουθεί δύο διάκριτες φάσεις. Στο πειραματικό αυτό πρότυπο διαπιστώθηκε ότι η Ιντερλευκίνη-12 παίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη φάση της κολίτιδος, ενώ η απουσία της στην χρονία φάση, καθώς και η σύνθεση Ιντερλευκίνης-4 και Ιντερλευκίνης-13 υποδηλώνουν ότι άλλοι ανοσολογικοί μηχανισμοί διατηρούν την χρονία φλεγμονή[46].

Η κολίτις από έλλειψη Ιντερλευκίνης-10 συνοδεύεται από αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου, καθώς και εμφάνιση ενδοτοξιναιμίας. Τα ιστολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά της, καθώς και οι παθοφυσιολογικές διεργασίες που αναπτύσσονται, προσομοιάζουν με τα αντίστοιχα της κολίτιδος του ανθρώπου. Φαίνεται ότι ο βαθμός της ενδοτοξιναιμίας συνδέεται ευθέως με τον βαθμό της εντερικής διαπερατότητας σε αυτό το μοντέλο[49].

Είναι ενδιαφέρον να περιγραφεί στο μέλλον ποιος είναι ο ρόλος των εντερικών βακτηριδίων στην πρόκληση της εντερικής φλεγμονής στα γενετικά μεταλλαγμένα αυτά ποντίκια, ποιοι είναι οι μεσολαβητές που είναι υπεύθυνοι για την έναρξη και διαιώνιση της φλεγμονής, ποιος είναι ο ρόλος της IL-10 στην γένεση και λειτουργία των ρυθμιστικών κυττάρων, καθώς και τα αποτελέσματα της χορήγησης εξωγενώς IL-10 σ αυτό το είδος κολίτιδος.

4.4 DSS κολίτις

Στην κολίτιδα που προκαλείται από dextran sulfate sodium παρατηρείται απώλεια βάρους του πειραματοζώου, μείωση του μήκους και αύξηση του βάρους του παχέος εντέρου, καθώς και αύξηση της δραστικότητος της μυελοϋπεροξειδάσης (δείκτης διήθησης του ιστού από πολυμορφοπύρηνα). Τα λευκοκύτταρα προσελκύονται και προσκολλώνται στα φλεβίδια του παχέος εντέρου με αυξημένο ρυθμό. Συνυπάρχει σημαντική αύξηση της ενδοθηλιακής έκφρασης του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης1 και της p-selectin. Ταυτόχρονα υπάρχει αύξηση της έκφρασης Ιντερλευκίνης-12 και του mRNA της ιντερφερόνης-γάμμα στο παχύ έντερο.

Οι μηχανισμοί της προκαλούμενης βλάβης του εντερικού βλεννογόνου στην κολίτιδα από DSS φαίνεται ακόμη ότι σχετίζονται με διαταραχή της λειτουργίας των μακροφάγων, μεταβολές της μικροβιακής χλωρίδας του παχέος εντέρου και με τοξική επίδραση στο επιθήλιο του παχέος εντέρου. Από τους παράγοντες εκτίμησης της φλεγμονώδους διεργασίας έχουν διερευνηθεί τα ιστικά επίπεδα προσταγλανδίνης E2[50], καθώς και τα επίπεδα του Tumor Necrosis Factor και Ιντερλευκίνης-6 στον ορό και στο έντερο[51].

Έχει προσφάτως διαπιστωθεί ότι στο πρότυπο αυτό επισυμβαίνουν διαταραχές στην μικροκυκλοφορία του παχέος εντέρου και κατά κύριο λόγο στο μέσον και άπω τμήμα του. Οι διαταραχές αυτές συνίστανται σε αύξηση της αιματικής ροής στα τμήματα που προαναφέρθηκαν και σε μείωση των αγγειακών αντιστάσεων[52].

5. Ιστολογικές αλλοιώσεις

Οι μακροσκοπικές αλλοιώσεις συνίστανται σε βράχυνση του μήκους του εντέρου, αύξηση του βάρους του πιθανώς λόγω του φλεγμονώδους οιδήματος, ορατές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις (εξελκώσεις και διαβρώσεις του βλεννογόνου) σε άλλοτε άλλη έκταση και μεταβολή του χρώματος του εντέρου. Η βαρύτητα των αλλοιώσεων ποικίλλει στις ομάδες των πειραματοζώων και κυμαίνεται από ηπιότερες αλλοιώσεις μέχρι σοβαρού βαθμού που φθάνει σε ορισμένα πειραματόζωα μέχρι διατρήσεως του εντέρου. Είναι ενδιαφέρον ότι αλλοιώσεις μακροσκοπικά ορατές μπορούν να παρουσιαστούν και σε απομακρυσμένα όργανα, όπως π.χ. το ήπαρ και τους νεφρούς.

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις της πειραματικής κολίτιδος προσομοιάζουν με αυτές της ελκώδους κολίτιδος, χωρίς όμως να είναι πανομοιότυπες. Και αυτό γιατί το κύριο χαρακτηριστικό της πειραματικής (χημικής) κολίτιδος είναι οι ισχαιμικού τύπου αλλοιώσεις[53].

Α) Πέντε ώρες μετά την πρόκληση της κολίτιδος εμφανίζονται ιστολογικές αλλοιώσεις οξείας αιμορραγικής κολίτιδος με διάχυτη οξεία πηκτική νέκρωση των ανωτέρων 2/3 του βλεννογόνου σε μεγάλη έκταση (>40% της συνολικής επιφάνειας του εντέρου). Ο βλεννογόνος είναι οιδηματώδης με στοιχεία ενεργού φλεγμονής (Εικόνα 1)

Β) Εικοσιτέσσερις ώρες αργότερα παρατηρείται γενική εξέλιξη των νεκρωτικών βλαβών σε

βάθος και έκταση. Παρατηρούνται αλλοιώσεις στον υποβλεννογόνιο χιτώνα με νέκρωση των αγγείων του και σε μερικές περιπτώσεις στο μυικό τοίχωμα με πλήρη νέκρωση του εντερικού τοιχώματος. Μπορούν να παρεμβάλλονται θέσεις διατηρούμενου βλεννογόνου. (Εικόνα 2)

Γ) Σμετά 48 ώρες μπορεί να παρατηρηθούν περιοχές επανεπιθηλιοποίησης με παρουσία περιοχών με απώλεια κρυπτών και ίνωση του βλεννογόνου. Μπορεί να παρατηρηθούν ελκώσεις καλυμένες από ψευδομεμβράνες, μικρές περιοχές με απώλεια κρυπτών ή με μικροκρύπτες και ίνωση. Μπορεί να παρατηρηθούν περιοχές με πλήρη νέκρωση του εντερικού τοιχώματος και σε αυτό το στάδιο. (Εικόνα 3).

Δ) Οι ιστολογικές βλάβες διατηρούνται για τουλάχιστον δύο εβδομάδες, εν τούτοις στην συντριπτική πλειονότητα των μελετών, τα πειραματόζωα θυσιάζονται την ογδόη ημέρα, προκειμένου να υποβληθούν σε μακρο- και μικροσκοπική εξέταση του παχέος εντέρου καθώς και προσδιορισμό διαφόρων δεικτών φλεγμονής.

6. Πειραματικές εφαρμογές ουσιών με πιθανή θεραπευτική δράση

Είναι εκπληκτικός ο αριθμός των φαρμακευτικών ή άλλων ουσιών που έχουν δοκιμαστεί στα πειραματικά πρότυπα κολίτιδος. Το αποτέλεσμα είναι η ύπαρξη τεράστιου αριθμού (εκατοντάδων) δημοσιεύσεων, τα αποτελέσματα των οποίων στην πλειονότητα τους δείχνουν ευνοϊκή επίδραση σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, καθώς και παρόμοια ή υπέρτερη δράση σε σύγκριση με ήδη παραδεδεγμένα φάρμακα (π.χ. κορτικοειδή ή μεσαλαζίνη). Κατωτέρω επιχειρείται να παρατεθούν ορισμένα από αυτά τα δεδομένα ομαδοποιημένα ανάλογα με την χημική δομή ή κατηγορία των χημικών ή άλλων ουσιών.

6.1 Γονιδιακή θεραπεία

Η εισαγωγή του γονιδίου της ιντερλευκίνης-10 σε ποντικούς με εκλεκτική έλλειψη του γονιδίου IL-10, έχει ως αποτέλεσμα την βελτίωση της ιστολογικής και μακροσκοπικής εικόνος της κολίτιδος, μόνο εφ όσον η εισαγωγή του γονιδίου έγινε πριν από την εμφάνιση της κολίτιδος. Αντιθέτως, εάν η εισαγωγή του ελλείποντος γονιδίου γίνει μετά την εγκατάσταση της κολίτιδος, τότε η ενέργεια αυτή στερείται οποιουδήποτε ευνοϊκού θεραπευτικού αποτελέσματος [54].

Έχει προσφάτως διαπιστωθεί ότι η γονιδιακή θεραπεία με εισαγωγή AdvmuIL-10 είναι αποτελεσματική θεραπεία στην πειραματική κολίτιδα που προκαλείται από TNBS. Στο μέλλον γονιδιακή θεραπεία με adenoviral vectors που κωδικοποιούν την ιντερλευκίνη-10 μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με νόσο Crohn [55].

6.2 Σκωληκοειδεκτομή

Υπάρχουν διαρκώς αυξανόμενες ενδείξεις ότι ορισμένα δευτερογενή λεμφικά όργανα όπως π.χ. ο σπλήνας και η σκωληκοειδής απόφυση συμμετέχουν στην έναρξη ή / και την διαιώνιση της φλεγμονής σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Σε πρόσφατη μελέτη ερευνήθηκε ο ρόλος της σπληνεκτομής και σκωληκοειδεκτομής πριν από την πρόκληση χημικής κολίτιδος. Διαπιστώθηκε ότι η σκωληκοειδεκτομή ή η συνδυασμένη σκωληκοειδεκτομή και σπληνεκτομή επιβράδυνε την εμφάνιση και εξέλιξη της κολίτιδος. Επι πλέον προκάλεσε μικρότερες μακροσκοπικές και ιστολογικές βλάβες. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση της σπληνεκτομής στην πορεία της πειραματικής κολίτιδος [56]. Τα πειραματικά αυτά δεδομένα επιβεβαιώνουν τις κλινικές παρατηρήσεις για πιθανή προστατευτική επίδραση της σκωληκοειδεκτομής στην εμφάνιση της ελκώδους κολίτιδος.

6.3 Προβιοτικά

Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι το μικροβιακό περιβάλλον του παχέος εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΙΦΕΝ. Γίνεται σήμερα παραδεκτό ότι η ηλκυθίτις βελτιώνεται αποτελεσματικά με την χορήγηση προβιοτικών. Η ευνοϊκή επίδραση των προβιοτικών διαπιστώθηκε και στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος με Iodoacetamide, όχι

όμως στην κολίτιδα που προκλήθηκε από DNBS. Φαίνεται ότι οι σουλφιδριλικές ομάδες αποτελούν το συστατικό των προβιοτικών που ασκεί την θεραπευτική δράση στην ΙΦΕΝ, όπως αυτό προκύπτει από το πειραματικό πρότυπο της κολίτιδος με iodoacetamide, η οποία είναι αναστολέας σουλφιδριλικών ομάδων[57].

Σε άλλα πειράματα ο λακτοβάκιλλος rhamnosus GG φαίνεται ότι δεν προλαμβάνει ούτε θεραπεύει την κολίτιδα που προκαλείται σε HLA-B27 διαγονιδιακά ποντίκια. Υπερτερεί όμως του Lactobacillus plantarum 299v, όσον αφορά στην πρόληψη της υποτροπής της κολίτιδος[58]. Φαίνεται ότι η συνδυασμένη χορήγηση αντιβιοτικών και προβιοτικών ασκεί συνεργιστική θεραπευτική δράση πιθανώς μέσω ανοσοτροποποιητικών μηχανισμών.

6.4 Μητρικό γάλα

Στο TNBS πειραματικό πρότυπο κολίτιδος, η χορήγηση μητρικού γάλακτος μεταβάλλει την πορεία ανάπτυξης κολίτιδος μέσω μεταβολής του μικροβιακού πληθυσμού του εντέρου[59].

6.5 Νικοτίνη

Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα μεταβάλλει την πορεία της ΙΦΕΝ ασκώντας προστατευτική δράση έναντι της Ελκώδους κολίτιδος και ευοδώνοντας την εμφάνιση της νόσου του Crohn. Σε πρόσφατη ενδιαφέρουσα μελέτη σε IL-10 deficient mice πειραματικό πρότυπο ΙΦΕΝ, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση νικοτίνης επί δύο εβδομάδες προστάτευσε το παχύ έντερο από ανάπτυξη φλεγμονής δεν προστάτευσε όμως την νήστιδα των πειραματοζώων. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η χορήγηση νικοτίνης στα πειραματόζωα μετά την εγκατάσταση της κολίτιδος είχε ως αποτέλεσμα μείωση της φλεγμονώδους διεργασίας[60]. Τα πειράματα αυτά επιβεβαιώνουν τις αντίστοιχες κλινικές παρατηρήσεις.

6.6 Δεσμευτικοί του σιδήρου παράγοντες

Η πρόσληψη σιδήρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα επιδεινώνει τη νόσο πιθανώς μέσω παραγωγής ενεργών ριζών οξυγόνου. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί με πρόσφατες μελέτες στις οποίες διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη 0.3% και 3% σιδήρου στη δίαιτα αύξησε την βαρύτητα της κολίτιδος στο πειραματικό μοντέλο σε ποντικούς, όπως αυτό φάνηκε με την επιδείνωση του ιστολογικού score, την επιδείνωση των αιματηρών κενώσεων και την βράχυνση του εντέρου. Οι αλλοιώσεις αυτές συνοδεύονταν από αύξηση των προϊόντων υπεροξείδωσης των λιπών και την μείωση των αντιοξειδωτικών βιταμινών στο πλάσμα. Είναι επομένως πιθανό ο σίδηρος να προκαλεί επιδείνωση της κολίτιδος από DNSB μέσω αύξησης του οξειδωτικού stress[61].

Deferiprone

Η ουσία αυτή είναι ένας χηλικός παράγων δεσμευτικός του σιδήρου, προστατεύει από την εμφάνιση πειραματικής κολίτιδος πιθανώς μέσω μείωσης της παραγωγής ριζών οξυγόνου εξαρτωμένων από την παρουσία σιδήρου. Χηλικοί του σιδήρου παράγοντες χορηγούμενοι από του στόματος, πιθανώς να αποδειχθούν επωφελείς στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΕΝ[62].

6.7 Κυτταροκίνες

Ιντερλευκίνη-18

Έχει δειχθεί σε πειραματικό πρότυπο κολίτιδος με TNSB ότι η αδρανοποίηση της Ιντερλευκίνης-18 βελτιώνει σημαντικότατα την κολίτιδα. Η IL-18 παίζει σημαντικότατο ρόλο στις αντιδράσεις Th1, αν και οι ευοδωτικές της φλεγμονής δράσεις της επεκτείνονται πολύ πέραν των Th1 κυττάρων και περιλαμβάνουν τα μακροφάγα καθώς και την παραγωγή TNF-α[63].

Anti-macrophage migration inhibitory factor antibody

Πρόσφατες παρατηρήσεις υποστηρίζουν ότι η χορήγηση αντισώματος που αναστέλλει την δράση του παράγοντος που αναστέλλει την μετανάστευση των μακροφάγων, έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική βελτίωση της κολίτιδος σε αρουραίους, που προκαλείται από DSS[64].

Ιντερλευκίνη-12

Εξ ίσου σημαντικό ρόλο για την πρόκληση της πειραματικής κολίτιδος διαδραματίζει και η Ιντερλευκίνη-12. Η δράση της σχετίζεται με την ενεργοποίηση της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών καθώς την λειτουργία των ρυθμιστικών Τ-κυττάρων. Προάγει την διαφοροποίηση των Th1 κυττάρων, καθώς και την κυτταρική ανοσία[66].

Προσκολλητικά μόρια

Η χορήγηση αντισώματος έναντι του προσκολλητικού μορίου MAdCAM-1 προκαλεί ύφεση της κολίτιδος που προκαλείται από DSS σε ποντικούς πράγμα που υπονοεί ότι το μόριο αυτό ενδέχεται να έχει θεραπευτική δράση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα[66].

6.8 Ανοσοτροποποιητικά- Ανοσοκατασταλτικά

Infliximab (Remicade)

Το χιμαιρικό αντίσωμα έναντι του παράγοντος νέκρωσης του όγκου, χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος από DNBS σε αρουραίους. Το φάρμακο χορηγήθηκε υποδορίως σε δόση 5, 10 και 15 mg/Kg BW για 7 ημέρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ευνοϊκά κλινικά και ιστολογικά αποτελέσματα στη δόση των 5 mg/Kg BW συγκριτικώς με τις άλλες δόσεις γεγονός που απόλυτα συμβαδίζει με την κλινική εντύπωση ότι η δόση των 5 mg είναι η άριστη δόση για την αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Crohn. Τα επίπεδα του TNF στο εντερικό τοίχωμα μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό όπως και τα επίπεδα της μανολαδεύδης. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ενισχύουν την άποψη ότι ο TNF υπεισέρχεται στους μηχανισμούς δημιουργίας της πειραματικής κολίτιδος από TNBS σε αρουραίους καθώς και ότι το χιμαιρικό αντίσωμα δρα χορηγούμενο υποδορίως και στην χημική κολίτιδα[67].

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιήθηκε προσφάτως στο πειραματικό πρότυπο χημικής κολίτιδος με καλά αποτελέσματα. Το φάρμακο χορηγήθηκε και από του ορθού παράλληλα με την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση και είχε ως αποτέλεσμα μείωση της έκτασης της κολίτιδος, καθώς και μείωση των CD25+ κυττάρων εντός του βλεννογόνου και υποβλεννογόνου του εντερικού τοιχώματος. Η μελέτη αυτή υποστηρίζει την τοπική εφαρμογή της κυκλοσπορίνης με στόχο την μείωση της ποσότητος της συστηματικώς χορηγουμένης δόσεως και επομένως την μείωση της συχνότητος των επιπλοκών[68].

Thalidomide

Η Θαλιδομίδη έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες πιθανότατα μέσω αναστολής της δράσης του TNF-α. Στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος από Iodoacetamide η θαλιδομίδη μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την βαρύτητα της κολίτιδος μέσω μειώσεως των επιπέδων του TNF-α[69].

6.9 Ορμονικοί παράγοντες

Βομβεσίνη

Η χορήγηση Βομβεσίνης αναστέλλει την καταστροφή του εντερικού βλεννογόνου που προκαλείται στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος με TNBS. Είναι πιθανό ότι η Βομβεσίνη ασκεί προστατευτική δράση όσον αφορά στην ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου, ευνοώντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου[70].

6.10 Χημικοί παράγοντες

L-glutamine

Η χορήγηση L-glutamine υπό μορφή υποκλυσμών βελτιώνει τόσο την ιστολογική, όσο και βιοχημική εικόνα της πειραματικής κολίτιδος από TNSB, μειώνοντας ταυτόχρονα και τον βαθμό του οξειδωτικού stress[71].

L-arginine

Η L-αργινίνη χρησιμεύει ως υπόστρωμα για το οξείδιο του αζώτου (NO) καθώς και για την L-ornithine που είναι πρόδρομες ουσίες για σύνθεση κολλαγόνου και πολυαμινών. Ακόμη η αργινίνη εμπλέκεται στις διεργασίες φλεγμονής και ιστικής ίνωσης και αποκατάστασης. Σε ενδιαφέροντα πειράματα φάνηκε ότι η κανονική πρόσληψη αργινίνης είναι επωφελής στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος ενώ τόσο η απουσία αργινίνης, όσο και οι μεγάλες δόσεις της, δρουν βλαπτικά στο πειραματικό πρότυπο, μέσω εναπόθεσης κολλαγόνου και βλαπτικής δράσης του NO[72].

Ηπαρίνη

Η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη μειώνει σημαντικά την βαρύτητα της κολίτιδος από DNBS και Iodoacetamide χορηγούμενη σε δόση 200 U/Kg, γεγονός που είναι απόλυτα συμβατό με την κλινικές παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες το φάρμακο είναι αποτελεσματικό σε περιπτώσεις σοβαρής προσβολής ελκώδους κολίτιδος[73].

Ropivacaine

Η Ropivacaine, ένα μακράς δράσεως αναισθητικό, έχει βρεθεί ότι ασκεί ευνοϊκή δράση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Όμοια αποτελέσματα έχουν διαπιστωθεί και στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος. Τα αποτελέσματα σχετικής μελέτης δείχνουν όμοια αποτελεσματικότητα με την βουτεζονίδη αλλά υπέρτερη της μεσαλαζίνης[74].

Mesopram

Η χημική αυτή ουσία, είναι ένας ειδικός αναστολέας της τύπου IV φωσφοδιεστεράσης, η οποία έχει δειχθεί ότι μειώνει την σύνθεση του TNF-α και της Ιντερφερόνης-γάμμα. Στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος η Masopram μείωσε σημαντικά το κλινικό score χορηγούμενη τόσο από του στόματος όσο και ενδοπεριτοναϊκά[75].

Ψευδάργυρος

Είναι από μακρού γνωστό ότι ο ψευδάργυρος ενισχυει την άμυνα των κυττάρων έναντι των λοιμώξεων και άλλων βλαβών καθώς και τις διεργασίες επούλωσης. Στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος με TNCB η μέσω καθετήρα χορήγηση ψευδαργύρου σε διάφορες συγκεντρώσεις είχε ως αποτέλεσμα μείωση των διαρροιών, μικρότερη απώλεια βάρους και μικρότερο βάρος παχέος εντέρου, αλλά δεν είχε αποτέλεσμα στις μακροσκοπικές αλλοιώσεις του εντέρου, την διάταση του εντέρου και το βαθμό της φλεγμονώδους διήθησεως. Η σύνθεση μεταλλοθειονίνης αυξήθηκε[76].

Από μελέτες σε πειραματικά πρότυπα κολίτιδος έχει διαπιστωθεί ότι η χορήγηση από του στόματος ψευδαργύρου σε διαφορετικές πυκνότητες έχει ως αποτέλεσμα βελτίωση της διαταραγμένης εντερικής διαπερατότητος μέσω αποκατάστασης στο φυσιολογικό των ισχυρών συνάψεων των κυττάρων. Αυτό όπως είναι ευνόητο μπορεί να αποτελέσει ενισχυτικό μέσο στη θεραπεία των ασθενών με ΙΦΕΝ αφού η διαταραγμένη εντερική διαπερατότης αποτελεί ουσιώδες παθοφυσιολογικό επακόλουθο[77].

Superoxide dismutase mimetic

Η χορήγησή της ουσίας αυτής σε πειραματική κολίτιδα από TNBS έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της διαταραχής της αρχιτεκτονικής των αδενίων, καθώς και μείωση της δραστηριότητος της μυελοϋπεροξειδάσης και των επιπέδων της μανολδιαλδεύδης[78].

6.11 Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου

Βουτυρικό οξύ

Είναι γνωστό ότι το βουτυρικό οξύ αναστέλλει τα φλεγμονώδη φαινόμενα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση βουτυρικού οξέος σε κολίτιδα από DSS σε αρουραίους μειώνει την φλεγμονώδη διήθηση από πολυμορφοπύρηνα, μειώνει

την διαπερατότητα του εντέρου, αυξάνει την βιωσιμότητα των επιθηλιακών κυττάρων, και αναστέλλει την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντος κάπα-βήτα και της Heat shock protein [79].

6.12 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Προσταγλανδίνες

Οι προσταγλανδίνες είναι σημαντικοί διαμεσολαβητές στις διαδικασίες της εντερικής φλεγμονής. Σε πειραματικό πρότυπο ανάπτυξης κολίτιδος σε IL-10 deficient mice διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων είχε ως αποτέλεσμα ταχεία ανάπτυξη σοβαρής, χρόνιας κολίτιδος, η οποία παρέμεινε και μετά την διακοπή της χορήγησης του ΜΣΑΦ [80]. Φαίνεται επομένως ότι οι ενδογενώς παραγόμενες προσταγλανδίνες είναι πολύ σημαντικοί αναστολείς ανάπτυξης εντερικής φλεγμονής στο πειραματικό αυτό πρότυπο κολίτιδος.

Nimezulide

Είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες, εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης-2. Η ουσία αυτή μειώνει την έκταση της κολίτιδος που προκαλείται από οξικό οξύ. Επίσης μειώνει την παραγωγή από τον βλεννογόνο της μυελοϋπεροξειδάσης και της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου.

Celecoxib

Ο εκλεκτικός αυτός αναστολέας της κυκλο-οξυγενάσης-2, έχει δειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την βαρύτητα της κολίτιδος που προκαλείται από TNBS σε ερουραίους [81].

Meloxicam

Ο εκλεκτικός αυτός αναστολέας της COX-2 έχει προσφάτως δειχθεί ότι προκαλεί σημαντική βελτίωση των ιστολογικών αλλοιώσεων πειραματικής κολίτιδος με TNBS και οξικό οξύ. Ο μηχανισμός φαίνεται ότι σχετίζεται με την αναστολή της σύνθεσης τόσο της προσταγλανδίνης Ε2, όσο και του TNF-αλφα [82].

Τα πειράματα αυτά πιθανολογούν ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 μπορεί να έχουν θεραπευτική αξία στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

6.13 Αντιοξειδωτικές ουσίες

Διάφορες χημικές ουσίες με αντιοξειδωτικές και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία.

Dosmalfate

Είναι ένα νέο φλαβονοειδές το οποίο σε δόση 400-800 mg/Kg μείωσε σημαντικά την συχνότητα των συμφύσεων και το score της ιστικής βλάβης του παχέος εντέρου των πειραματοζώων [83]. Το ευνοϊκό θεραπευτικό αποτέλεσμα πιθανώς οφείλεται στην ενίσχυση της έκφρασης του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα.

5-(2-hydroxy-ethylamino)-1-cyclohexyl-2-pentanone

Το μόριο αυτό με βασικούς χαρακτήρες, το οποίο συνδυάζει αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις, έχει δειχθεί προσφάτως ότι ασκεί ευνοϊκή επίδραση στο χημικό πρότυπο κολίτιδος από DNBS. Εκτός από την σημαντικότατη βελτίωση της ιστολογικής εικόνος, η χορήγηση της ουσίας αυτής είχε ως αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων του TNF-άλφα [84].

Zolimid

Η αντιοξειδωτική ουσία Zolimid είναι αποτελεσματικός αντιφλεγμονώδης παράγων στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος με οξικό οξύ, αφού μειώνει αποτελεσματικά τόσο τα επίπεδα της μανολαλδεΰδης, όσο και την ιστολογική και κλινική εικόνα των πειραματοζώων [85].

Vitamin E

Σε πρόσφατες μελέτες ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα της βιταμίνης Ε, η οποία αποτελεί την πλέον ισχυρή αντιοξειδωτική ουσία, στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος από DNBS. Η βιταμίνη Ε προκάλεσε μείωση του βάρους του εντέρου και του ιστολογικού score, ελάττωσε την διάρροια των πειραματοζώων, τα επίπεδα της IL-1β και διατήρησε την δραστικότητα της ρεδουκτάσης και της γλουταθειόνης. Δεν είχε όμως επίδραση στη δραστικότητα της μυελοϋπεροξειδάσης που αποτελεί δείκτη της διήθησης του βλεννογόνου από πολυμορφοπύρηνα. Η βιταμίνη Ε φαίνεται ότι δρα κυρίως στο οξειδωτικό stress που συνοδεύει την χημική πειραματική κολίτιδα[85].

6.14 Αντιφλεγμονώδεις ουσίες

Inosin

Η ινοσίνη είναι μια φυσική πουρίνη προερχόμενη από διάσπαση της αδενοσίνης η οποία έχει προσφάτως διαπιστωθεί ότι έχει ισχυρότατη αντιφλεγμονώδη δράση. Η ουσία αυτή διαπιστώθηκε ότι προστατεύει το παχύ έντερο ποντικών από την φλεγμονώδη διήθηση και την υπεροξείδωση του λίπους, που παρατηρείται στην κολίτιδα από DSS, ενώ παράλληλα βελτιώνει την επιβίωση των πειραματοζώων[87].

Lisofylline και Lysophospholipids

Είναι γνωστό ότι οι διεργασίες της εντερικής φλεγμονής ενεργοποιούν αλυσίδα αντιδράσεων στις οποίες λιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών προκαλούν γένεση εικοσανοειδών και φωσφολιπιδίων. Οι βιοδραστικοί λιπιδικοί μεσολαβητές παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην παθογένεση της εντερικής φλεγμονής. Ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου ασθενών με ΙΦΕΝ περιέχει μεγάλη ποσότητα φωσφολιπιδίων. Σε πειραματικό πρότυπο κολίτιδος από TNBS δύο φυσικώς εμφανιζόμενα φωσφολιποειδή, το λυσοφωσφατιδικό οξύ και η λυσοφωσφατιδυλεθανολαμίνη καθώς και η lisophylline μείωσαν σε σημαντικό βαθμό τον βαθμό της φλεγμονής και νέκρωσης συγκριτικώς με τα ζώα ελέγχου[88].

6.15 Διατροφικά προϊόντα

Μέλι

Ενδιαφέροντα είναι πρόσφατα πειράματα σύμφωνα με τα οποία η ενδοορθική χορήγηση μελιού έχει παρόμοιο θεραπευτικό αποτέλεσμα με αυτό της χορήγησης πρεδνιζολόνης[89]. Φαίνεται ότι η προστατευτική δράση του μελιού ασκείται μέσω αναστολής του σχηματισμού ελευθέρων ριζών που απελευθερώνονται από τους φλεγμαίνοντες ιστούς.

Curcumin

Η ουσία Curcumin είναι ένα συστατικό-πράσθετο ευρέως χρησιμοποιούμενο σε διάφορες τροφές. Η ουσία αυτή αναστέλλει την κολίτιδα που προκαλείται από DNB μέσω μηχανισμών σχετιζόμενων με αναστολή της δραστικότητος του πυρηνικού παράγοντος κάπα-βήτα (90).

6.16 Διάφορα

Ο παράγων XIII είναι μια τρανσγλουταμινάση που εμπλέκεται στις διεργασίες σταθεροποίησης του θρόμβου και στην επούλωση των τραυμάτων. Τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντος αυτού στους ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι μικρότερα συγκρινόμενα με αυτά των φυσιολογικών μαρτύρων.

Ενδοφλέβια χορήγηση ανασυνδυασμένου XIII σε πειραματική κολίτιδα από TNBS προκάλεσε βελτίωση της κολίτιδος και προήγαγε την επούλωση προϋπαρχουσών βλαβών[91].

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα χορηγούμενα από του στόματος (πηγή: fish oil) έχουν ως αποτέλεσμα μικρότερου βαθμού μικρο- και μακροσκοπικές βλάβες στο παχύ έντερο ποντικών με κολίτιδα από TNBS[92].

Η κολίτιδα που προκαλείται από οξικό οξύ μειώνεται με χορήγηση προσταγλανδινών, ινδομεθασίνης, μισοπροστόλης, σουλφασαλαζίνης και ανταγωνιστών της λευκοτριαίνης Β4 (Πίνακας 3) και Budesonide[93-96], ενώ έχει διαπιστωθεί μείωση των προϊόντων της κυκλοοξυγενάσης[95] και μείωση

των αναεροβίων βακτηριδίων και λακτοβακίλλων του παχέος εντέρου του πειραματοζώου[96].

Διάφορες άλλες μελέτες με το πειραματικό πρότυπο TNBS έδειξαν μείωση του βαθμού της ενδοτοξιναιμίας μετά χορήγηση παρομομυκίνης και καολίνης[97,98], μείωση της παραγωγής ιντερλευκίνης-1 με χορήγηση 5-αμινοσαλικυλικού οξέος[99], φυσιολογικά επίπεδα παραγωγής παράγοντος νεκρώσεως του όγκου[100] και βελτίωση της κολίτιδος με χορήγηση βουτυρικού νατρίου και παράγοντος XIII καθώς και μείωση της συνθέσεως θρομβοξάνης Β2 με χορήγηση βουτυρικού νατρίου και μεσαλαμίνης[101].

Εχουν επίσης μελετηθεί οι μεταβολές στη διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος από DSS. Θεραπευτικώς έχουν χρησιμοποιηθεί αντιορός έναντι του TNF (αρνητικό αποτέλεσμα -μη πρόληψη της εμφάνισης κολίτιδος)[102] και εικοσανοειδή υπό μορφή διαιτητικού συμπληρώματος προερχόμενου από πτερύγια καρχαρία[103].

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν πρόσφατα πειραματικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία προκλητή λοίμωξη από τρηματώδεις σκώληκες ασκεί προστατευτική δράση έναντι των φλεγμονωδών διεργασιών (Th1) στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδος σε αρουραίους, που ενδέχεται να έχει θεραπευτικές επιπτώσεις[103]. Τα πειραματικά αυτά αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με επιδημιολογικές παρατηρήσεις που υποδεικνύουν ότι η ΙΦΕΝ είναι πολύ σπάνια σε χώρες με υψηλή επίπτωση λοιμώξεων από νηματώδεις σκώληκες.

Πίνακας 1. Πειραματόζωα που έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόκληση πειραματικής κολίτιδος.

A) Φυσικώς (μη λοιμώδης) εμφανιζόμενη κολίτις σε πειραματόζωα
   1. Saguinus oedipus
   2. Juvenile rhesus macaques
B) Πειραματικώς προκαλουμένη κολίτις σε πειραματόζωα
   1. Ποντικοί
   2. Κουνέλια
   3. Ινδικά χοιρίδια

Πίνακας 2. Χημικές ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόκληση κολίτιδος σε πειραματόζωα.

1. Οξεικό οξύ, Κιτρικό οξύ.
2. Phorbol ester
3. Θειωμένοι πολυσακχαρίδες
   α) Carrageenan
   β) Amylopectin sulfate
   γ) Dextran Sulfate Sodium (DSS, Sigma Chemicals, St Louis, Mo.,USA;5,000 daltons)
   δ) Πεπτιδογλυκάνες
4. Χημειοτακτικό πεπτίδιο
5. Ελεύθερες ρίζες
6. Υλικά προερχόμενα από ασθενείς με ΙΦΕΝ
7. Εθανόλη, Ινδομεθασίνη
8. Λοίμωξη από chlamydia trachomatis

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά κολίτιδος προκαλούμενης από οξικό οξύ.

Είδος πειραματοζώου:	Ποντίκια, Κουνέλια, Ινδικά χοιρίδια
Ιστολογικές αλλοιώσεις:	Ποικίλοι βαθμοί βαρύτητος (διάκυτες εξελκώσεις, ψευδοπολύποδες, διαταραχές των κρυπτών και της παραγωγής της βλέννης και διατοιχωματική φλεγμονή)
Διερευνηθέντα στοιχεία:	Ιστικά επίπεδα μυελουπεροξειδάσης μεταβολισμός αραχιδονικού οξέος, φλεγμονής αυξημένη συγκέντρωση χημειοτακτικού παράγοντα LTB4
Θεραπευτικές παρεμβάσεις:	16,16-διμεθυλ Προσταγλανδίνη E2, Ινδομεθασίνη, Misoprostol, Sucralfate, Sulfasalazine, Phenidone, Nordihydroqualaretic acid και ανταγωνιστές των υποδοχέων της LTB4

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά κολίτιδος προκαλούμενης από Dextran Sodium Sulfate (DSS)

Είδος πειραματοζώου:	Hamsters, Ποντίκια
Ιστολογικές αλλοιώσεις:	Πολλαπλές διαβρώσεις του βλεννογόνου, κρυπτικά αποστημάτια, διογκωμένα μακροφάγα και φλεγμονώδεις αλλοιώσεις Κυρίως στο αριστερό κόλον. Τα ποντίκια εμφανίζουν χρόνια κολίτιδα, δυσπλασία, καρκίνωμα, βράχυνση του παχέος εντέρου και λεμφοζίδια μετά 5 κύκλους χορήγησης DSS.
Διερευνηθέντα στοιχεία:	Μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα μακροφάγων, μεταβολές των επιπέδων της προφλεγμονής σταγλανδίνης E2, Ιστικά επίπεδα και επίπεδα ορού του TNF-α και Ιντερλευκίνης-6 καθώς και οι μεταβολές της διαπερατότητος του εντερικού βλεννογόνου.
Θεραπευτικές παρεμβάσεις:	Χορήγηση αντιορού έναντι του Παράγοντος Νεκρώσεως του Όγκου (χωρίς θετικό αποτέλεσμα όσον αφορά στην πρόληψη της κολίτιδος) Χορήγηση διαίτης που περιέχει εικοσιπεντανοικό οξύ προερχόμενο από πτερύγια καρχαρία (πρόληψη κολίτιδος).

Πίνακας 5. Πειραματική κολίτιδα προκαλούμενη μέσω επιδράσεων στο ανοσολογικό σύστημα του πειραματοζώου.

1. Επιδράσεις στα Β-κύτταρα
- α) Πρόκληση αντιδράσεων Arthus και Schwartzman
- β) Προηγούμενη ευαισθητοποίηση του πειραματοζώου σε αλβουμίνη αυγού· ενδοορθική ενσταλλαξη φορμαλίνης
- γ) Τροποποιημένη τεχνική Auer
- δ) Ανοσοδιέγερση (ανοσοσυμπλέγματα χορηγούμενα ενδοφλεβίως μετά προηγηθείσα ενδοορθική ενσταλλαξη φορμαλίνης)

2. Επιδράσεις στα Τ-κύτταρα
- α) Δινιτροχλωροβενζόλιο (DNCB)
- β) Trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)

Πίνακας 6. χαρακτηριστικά κολίτιδος προκαλούμενης από Trinitrobenzene sulfonic acid (TNBΣ)	
Είδος πειραματοζώου:	Ποντίκια
Ιστολογικές αλλοιώσεις:	Εξελκώσεις, φλεγμονώδεις διηθήσεις, κρυπτικά αποστημάτια, σχηματισμός κοκκιωμάτων, γιγαντοκύτταρα, παχυνση εντερικού τοιχώματος
Διερευνηθέντα στοιχεία: φλεγμονής	Επίπεδα όλων των γνωστών κυττοκινών, ιστικά επίπεδα ισταμίνης, παράγων νέκρωσης του όγκου, παράγων ενεργοποιήσεως των αιμοπεταλίων
Θεραπευτικές παρεμβάσεις:	Χορήγηση μεσαλαμίνης, σουλφασαλαζίνης, πρεδνιζολόνης, βουτυρικού οξέος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kim HS, Berstad A. Experimental colitis in animal models. Scand J Gastroenterol 1992,27:529-537.
2. Reiman J, Rudolphi A, Claesson MH. Novel experimental approaches in the study of the immunopathology in inflammatory bowel disease. J Mol Med 1995, 73: 133-140.
3. Chalifoux LV, Bronson RT. Colonic adenocarcinoma associated with chronic colitis in cotton-top marmosets, Saquinus oedipus. Gastroenterology 1981, 80: 942-946.
4. Rennick DM, Fort MM. Lessons from genetically engineered animal models. XII. IL-10-deficient mice and intestinal inflammation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;278:G829-833.
5. Madsen KL. Inflammatory bowel disease: lessons from the IL-10 gene-deficient mouse. Clin Invest Med 2001;24:250-257.
6. Sturian S, Oberhuber G, Beinhauer BG, Tichy B, Kappel S, Wang J, Rogy MA. Interleukin-10-deficient mice and inflammatory bowel disease associated cancer development. Carcinogenesis 2001;22:665-671.
7. Garrelds IM, van Meeteren ME, Meijssen MC, Zijlstra FJ. Interleukin-2-deficient mice: effect on cytokines and inflammatory cells in chronic colonic disease. Dig Dis Sci 2002;47:503-510.
8. Heller F, Fuss IJ, Nieuwenhuis EE, Blumberg RS, Strober W. Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. Immunity 2002;17:629-638.
9. Awasthi VD, Goins B, Klipper R, Phillips WT. Accumulation of PEG-liposomes in the inflamed colon of rats: potential for therapeutic and diagnostic targeting of inflammatory bowel disease. J Drug Target 2002;10:419-427.
10. Okhusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by Fusobacterium varium isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. Gut 2003;52:79-83.
11. Fabia R, Willen R, Rajab A, Anderson R, Ahren, Bengmark S. Acetic acid-induced colitis in the rat: a reproducible experimental model for acute ulcerative colitis. Eur Surg Res 1992,24:211-225.
12. Fretland DJ, Widomski DL, Levin S, Gaginella TS. Colonic inflammation in the rabbit induced by phorbol-12-myristate-13-acetate. Inflammation 1990, 14: 143-150
13. Benitz KF, Goldberg L, Coulston F. Intestinal effects of carrageenan in the rhesus monkeys. Food Cosmet Toxicol 1973, 11: 565-575.
14. Watt J, Marcus R. Ulceration of the colon in rabbits fed sulfated amylopectin. J Pharm Pharmacol 1972, 24: 68-69.
15. Okayasu I, hatakeyama S, Yamada M, Ohkusa T, Inagaki Y, Nakaya R. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in man. Gastroenterology 1990, 98: 694-702.

16. Yamada M, Ohkusa T, Okayasu I. Occurence of dysplasia and adenocarcinoma after experimental chronic ulcerative colitis in hamsters induced by dextran sulphate sodium. Gut 1992, 33: 1521-1527.
17. LeDuc LE, Nast CC. Chemotactic peptide-induced acute colitis in rats. Gastroenterology 1990, 98: 929-935.
18. Tamai H, Levin S, Gagniella TS. Free radical induced colitis in the rat: a new model of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990, 98: A476.
19. Mitchell DN, Rees RJW TS. Agents transmissable from Crohn's disease tissue. Lancet 1969, 2: 489-490.
20. Kraft SC, Fitch FW, Kirsner JB. Histologic and immunohistochemical features of Auer colitis in rabbits. Am J Pathol 1963, 43: 913-927.
21. Hodgson HJF, Potter BJ, Skinner J, Jewell DP. Chronic immune-complex mediated colitis in rabbits: an experimental model. Gut 1978,19:225-232.
22. Axelsson LG, Ahlstedt S. Characterization of immune-complex-induced chronic experimental colitis in rats with a therapeutic effect of sulfasalazine. Scand J Gastroenterol 1990, 25: 203-209.
23. Glick ME, Falchuk ZM. Dinitrochlorobenzene-induced colitis in the guinea pig: studies of colonic lamina propria lymphocytes. Gut 1981, 22: 120-125.
24. Anthony D, Savage F, Samst V, Boulos P. The characterization of a rabbit model of inflammatory bowel disease. Int J Exper Pathol 1995, 76: 215-224.
25. Rachmilewitz D, Simon PL, Schwartz LW, Griswold DE, Fondacaro JD, Wasserman MA. Inflammatory mediators of experimental colitis in rats. Gastroenterology 1989, 97: 326-337.
26. Huang EH, Carter JJ, Whelan RL, et al. Colonoscopy in mice. Surg Endosc 2002; 16: 22-24.
27. Grisham MB, Pavlick KP, Laroux FS, Hoffman J, Bharwani S, Wolf RE. Nitric oxide and chronic gut inflammation: controversies in inflammatory bowel disease. J Investig Med 2002;50:272-283.
28. Cho CH. Current roles of nitric oxide in gastrointestinal disorders. J Physiol Paris 2001;95:253-256.
29. Paylick KP, Laroux FS, Fuseler J, Wolf RE, Gray L, Hoffman J, Grisham MB. Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease. Free Radic Biol Med 2002;33:311-322.
30. Salas A, Gironella M, Salas A, Soriano A, Sans M, Iovanna J, Pique JM, Panes J. Nitric oxide supplementation ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. Lab Invest 2002;82:597-607.
31. Holtmann MH, Douni E, Schutz M, et al. Tumor necrosis factor-receptor 2 is up-regulated on lamina propria T cells in Crohn's disease and promotes experimental colitis in vivo. Eur J Immunol 2002;32:3142-3151.
32. Stevceva L, Pavli P, Husband A, Ramsay A, Doe WF. Dextran sulphate sodium-induced colitis is ameliorated in interleukin-4 deficient mice. Genes Immun 2001;2:309-316.
33. Sans M, Salas A, Soriano A, et al. Differential role of selectins in experimental colitis. Gastroenterology 2001;120:1162-1172.
34. Hoffmann P, Reinshagen M, Zeeh JM, et al. Increased expression of epidermal growth factor-receptor in an experimental model of colitis in rats. Scand J Gastroenterol 2000;35:1174-1180.
35. Singh B, Read S, Asseman C, et al. Control of intestinal inflammation by regulatory T cells. Immunol Rev 2001;182:190-200.
36. Watanabe N, Ikuta K, Okazaki K, et al. Elimination of local macrophages in intestine prevents chronic colitis in interleukin-10-deficient mice. Dig Dis Sci 2003;48:408-414.
37. Kuhl AA, Loddenkemper C, Westermann J, Hoffmann JC. Role of gamma delta cells in inflammatory bowel disease. Pathobiology 2002;70:150-155.
38. Boone DL, Dassopoulos T, Lodolce JP, Chai S, Chien M, Ma A. Interleukin-2-deficient mice develop colitis in the absence of CD28 costimulation. Inflamm Bowel Dis 2002;8:35-42.
39. Scott JR, Fox-Robichaud AE. Hepatic leukocyte recruitment in a model of acute colitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002;283:G561-566.

40. Karmeli F, Cohen P, Rachmilewitz D. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors ameliorate the severity of experimental colitis in rats. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:223-231.

41. El-Haj T, Poole S, Farthing MJ, Ballinger AB. Anorexia in a rat model of colitis: interaction of interleukin-1 and hypothalamic serotonin. Brain Res 2002;927:1-7.

42. Bouma G, Kaushiva A, Strober W. Experimental murine colitis is regulated by two genetic loci, including one on chromosome 11 that regulates IL-12 responses. Gastroenterology 2002;123:554-565.

43. Onderdonk AB, Hermos JA, Dzink JL, Bartlett JG. Protective effect of metronidazole in experimental ulcerative colitis. Gastroenterology 1978, 74: 521-526.

44. Szczepanik M, Gryglewski A, Bryniarski K, Stachura J, Ptak W. Experimental inflammatory bowel disease: role of T cells. J Physiol Pharmacol 2000;51:333-346.

45. Wallace JL, Keena CM, Leucotriene B4 potentiates colonic ulceration in the rat. Gig Dis Sci 1990, 35: 622-629

46. Wallace JL. Release of platelet activating factor (PAF) and accelerated healing induced by a RAF antagonist in an animal model of chronic colitis. Can J Physiol Pharmacol 1988, 66: 422-425.

47. Barrett KE. Involvement of histamine in a rat model of inflammatory bowel disease (abstract) Gastroenterology 1990, 98: A437

48. Spencer DM, Veldman GM, Banerjee S, Willis J, Levine AD. Distinct inflammatory mechanisms mediate early versus late colitis in mice. Gastroenterology 2002;122:94-105.

49. Kennedy RJ, Hoper M, Deodhar K, Erwin PJ, Kirk SJ, Gardiner KR. Interleukin-10-deficient colitis: new similarities to human inflammatory bowel disease. Br J Surg 2000;87:1346-1351.

50. Yamashita S. Studies on changes of colonic mucosal PGE2 levels and tissue localization in experimental colitis. Gastroenterologia Japonica 1993, 28: 224-235.

51. Olson AD, DelBuono EA, Bitar KN, Remick DG. Antiserum to tumor necrosis factor and failure to prevent murine colitis. J Pediatric Gastroenterol Nutrit 1995, 21: 410-418.

52. Garrrelds IM, Heiligers JP, Van Meeteren ME, Duncker DJ, Saxena PR, Meijssen MA, Zijlstra FJ. Intestinal blood flow in murine colitis induced by dextran sulfate sodium. Dig Dis Sci 2002;47:2231-2236.

53. Α.Ε. Παπαλόης, Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Α. Παράση et al. Παθολογοανατομική και παθοφυσιολογική αξιολόγηση του πειραματικού προτύπου χημικής κολίτιδος σε αρουραίους. Annals Gastroenterol 2002;15(Suppl):AA146.

54. Barbara G, Xing Z, Hogaboam CM, Gauldie J, Collins SM. Interleukin 10 gene transfer prevents experimental colitis in rats. Gut 2000;46:344-349.

55. Lindsay J, Van Montfrans C, Brennan F, et al. IL-10 gene therapy prevents TNBS-induced colitis. Gene Ther 2002 ;9:1715-1721.

56. Krieeglstein CF, Cerwinka WH, Laroux FS, Grisham MB, Schurman G, Bruwer M, Granger DN. Role of appendix and spleen in experimental colitis. J Surg Res 2001;101:166-175.

57. Shibolet O, Karmeli F, Eliakim R, et al. Variable response to probiotics in two models of experimental colitis in rats. Inflamm Bowel Dis 2002;8:399-406.

58. Dieleman LA, Goerres MS, Arends A, et al. Lactobacillus GG prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment. Gut 2003;52:370-376.

59. Madsen KL, Fedorak RN, Tavernini MM, Doyle JS. Normal breast milk limits the development of colitis in IL-10-deficient mice. Inflamm Bowel Dis 2002;8:390-398.

60. Eliakim R, Fan QX, Babyatsky MW. Chronic nicotine administration differentially alters jejunal and colonic inflammation in interleukin-10 deficient mice. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:607-614.

61. Carrier J, Aghdassi E, Platt I, Gullen J, Allard JP. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rat induced colitis. Aliment Pharmacol The 2001;15:1989-1999.

62. Albin J, Shalev O, Okon E, Karneli F, Rachmilewitz D. Deferiprone, an oral iron chelator, ameliorates experimental colitis and gastric ulceration in rats. Inflamm Bowel Dis 1999;5:253-261.

63. Ten Hove T, Corbaz A, Amitai H, et al. Blockade of endogenous IL-18 ameliorates TNBS-induced colitis by decreasing local TNF-alpha production in mice. Gastroenterology 2001;121:1372-1379.

64. Ohkawara T, Nishihira J, Takeda H, et al. Amelioration of dextran sulfate sodium-induced colitis by anti-macrophage migration inhibitory factor antibody in mice. Gastroenterology 2002;123:256-270.

65. Liu Z, Geboes K, Heremans H, et al. Role of interleukin-12 in the induction of mucosal inflammation and abrogation of regulatory T cell function in chronic experimental colitis. Eur J Immunol 2001;31:1550-1560.

66. Kato S, Hokari R, Matsuzaki K, et al. Amelioration of murine experimental colitis by inhibition of mucosal adhesion molecule-1. J Pharmacol Exp Ther 2000;295:183-189.

67. Triantafillidis JK, Papalois A, Parassi A, et al. Favorable response of experimental colitis to infliximab subcutaneous administration in rats. Inflamm Bowel Dis 2003;9(Suppl1):S41.

68. Banic M, Anic B, Brkic T, et al. Effect of cyclosporin in a murine model of experimental colitis. Dig Dis Sci 2002;47:1362-1368.

69. Kenet G, Wardi J, Avni Y, et al. Amelioration of experimental colitis by thalidomide. Isr Med Assoc J 2001;3:644-648.

70. Gulluoglu BM, Kurtel H, Gulluoglu MG, et al. Bombesin ameliorates colonic damage in experimental colitis. Dig Dis Sci 1999;44:1531-1538.

71. Kaya E, Gur ES, Ozguc H, Bayer A, Tokyay R. L-glutamine attenuate mucosal injury in experimental colitis. Dis Colon Rectum 1999;42:1209-1215.

72. Mane J, Fernandez-Banares F, Ojanguren I, et al. Effect of L-arginine on the course of experimental colitis. Clin Nutr 2001;20:415-422.

73. Dotan I, Hershkoviz R, Karmeli F, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin (enoxaparin) significantly ameliorate experimental colitis in rats. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1687-1697.

74. Martinsson T, Ljung T, Rubio C, Hellstrom PM. Beneficial effect of ropivacaine in experimental colitis. J Pharmacol Exp Ther 1999;291:642-647.

75. Loher F, Schmall K, Freytag P, et al. The specific type 4 phosphodiesterase inhibitor mesopram alleviates experimental colitis in mice. J Pharmacol Exp Ther 2003;Feb11.

76. Di Leo V, D'Inca R, Barollo M, et al. Effect of zinc supplementation on trace elements and intestinal metallothionein concentrations on experimental colitis in rats. Dig Liver Dis 2001;33:135-139.

77. Sturniolo GC, Fries W, Mazzon E, Di Leo V, Barollo M, D;inca R. Effect of zink supplementation on intestinal permeability in experimental colitis. J Lab Clin Med 2002;139:311-315.

78. Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Caputi AP, Riley DP, Salvemini D. Protective effects of M40403, a superoxide dismutase mimetic, in a rodent model of colitis. Eur J Pharmacol 2001;432:79-89.

79. Venkatraman A, Ramakrishna B, Shaji R, Nanda Kumar N, Pulimood A, Patra S. Amelioration of dextran sulphate colitis by butyrate; role of heat shock protein 70 and nuclear factor kappa B. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003;Mar 13.

80. Berg DJ, Zhang J, Weinstock JV, Ismail HF, Earle KA, Alila H, Pamukcu R, et al. Rapid development of colitis in NSAID-treated IL-10-deficient mice. Gastroenterology 2002;123:1527-1542.

81. Cuzzocrea S, Mazzon E, Serraino I, et al. Celecoxib, a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor reduces the severity of experimental colitis induced by dinitrobenzene sulfonic acid in rats. Eur J Pharmacol 2001;431:91-102.

82. Khan I, Al-Awadi FM, Thomas N, Haridas S, Anim JT. Cyclooxygenase-2 inhibition and experimental colitis: beneficial effects of phosphorothioated antisense oligonucleotide and meloxicam. Scand J Gastroenterol 2002;37:1428-1436.

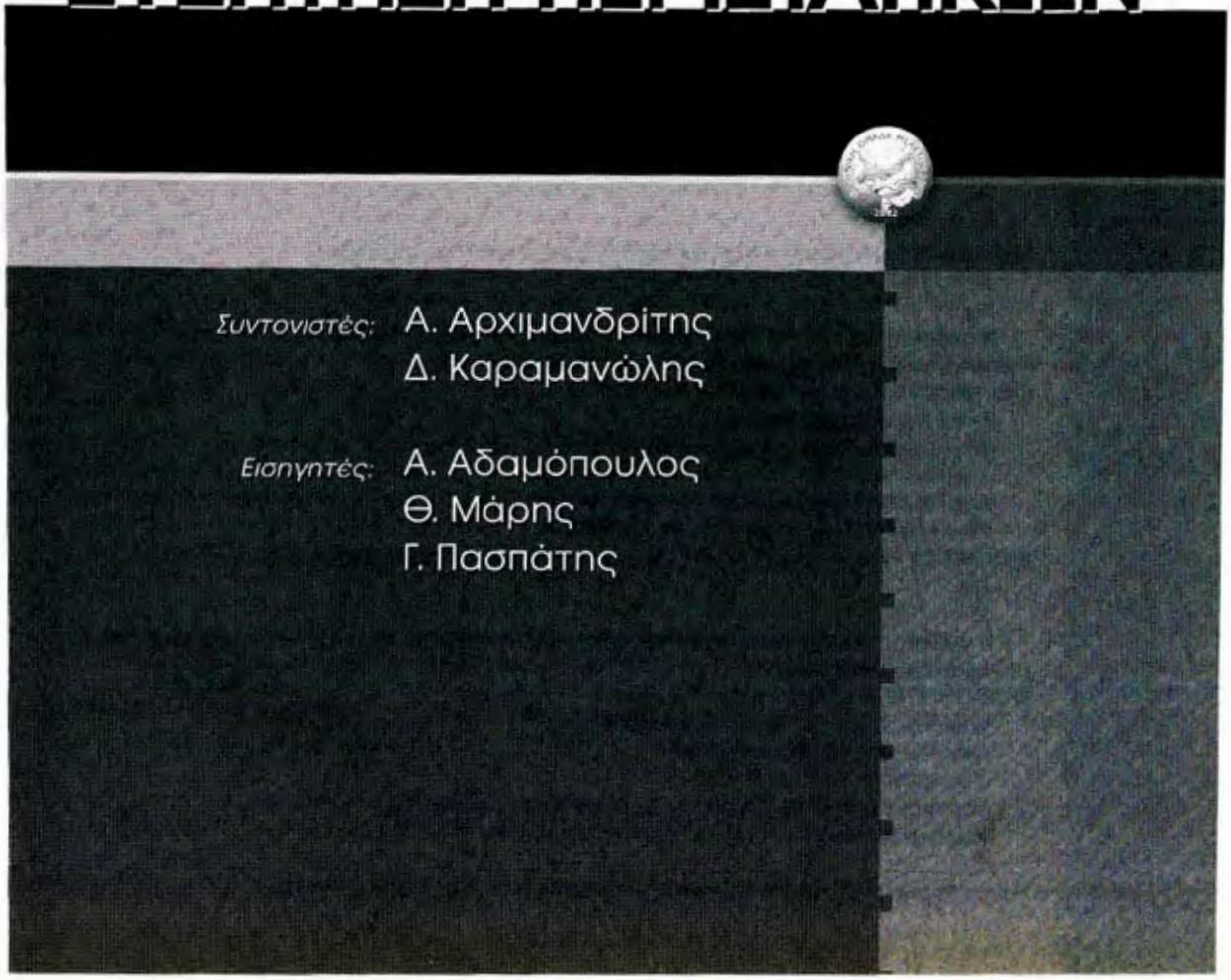
83. Villegas I, La Casa C, Orjales A, Alarcon de la Lastra C. Effects of dosmalfate, a new cytoprotective agent, on acute and chronic trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in rats. Eur J Pharmacol 2003;460:209-218.

84. Andreadou I, Papalois A, Triantafillidis JK, et al. Beneficial effect of a novel non-steroidal anti-inflammatory agent with basic character and antioxidant properties on experimental colitis in rats. Eur J Pharmacol 2002;441:209-214.

85. Choudhary S, Keshavarzian A, Yong S, Wade M, Bocckino S, Day BJ, Banan A. Novel antioxidants

zolimid and AEOL11201 ameliorate colitis in rats. Dig Dis Sci 2001;46:2222-2230
86. Gonzalez R, Sancher de Medina F, Galvez J, Rodriquez-Cabezas ME, Duarte J, Zarzuelo A. Dietary vitamin E supplementation protects the rat large intestine from experimental inflammation. Int J Vitam Nutr Res 2001;71:243-250.
87. Mabley JG, Pacher P, Liaudet L, et al. Iosine reduces inflammation and improves survival in a murine model of colitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003;284:G138-144.
88. Sturm A, Zeeh J, Sudermann T, Rath H, Gerken G, Dignass AU. Lisofylline and lysophospholipids ameliorate experimental colitis in rats. Digestion 2002;66:23-29.
89. Bilsel Y, Bugra D, Yamaner S, Bulut T, Cevikbas U, Turkoglu U. Could honey have a place in colitis therapy ? Effects of honey, prednisolone, and disulfirame on inflammation, nitric oxide, and free radical formation. Dig Surg 2002;19:306-311.
90. Salh BS, Assi K, Templeman V, Parhar K, Owen D, Gomez-Munoz A, Jacobson K. Curcumin attenuates DNB-induced murine colitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003;Mar 13.
91. D'Argenio G, Grossman A, Cosenza V, et al. Recombinant factor XIII improves established experimental colitis in rats. Dig Dis Sci 2000;45:987-997).
92. Nieto N, Torres MI, Rios A, Gil A. Dietary polyunsaturated fatty acids improve histological and biochemical alterations in rats with experimental ulcerative colitis. J Nutr 2002;132:11-19.
93. Fabia R, Rajab A, Willen R, Brattsand R, Erlansand M, Svensjo E. Topical anticolitic efficacy and selectivity of the glycocorticoid budesonide in a new model of acetic acid-induced acute colitis in the rat. Aliment Pharmacol Ther 1994, 8: 433-446.
94. Cui N, Friend DR, Fedorak RN. A budesonide prodrug accelerates treatment of colitis in rats. Gut 1994, 35: 1439-1446.
95. Short RM, Weidman SW, Sabesin SM, Sharon P. The effect of essential fatty acid deficiency on Eicosanoid production in the inflamed rat colonic mucosa.
96. Fabia R, Ar'Rajab A, Johansson ML, Andersson R, Willen R, Jeppsson B, Molin G, Bengmark S. Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat. Digestion 1993, 54: 248-255.
97. Gardiner KR, Anderson NH, McCaigue MD, Erwin PJ, Halliday MI, Rowlands BJ. Enteral and parenteral anti-endotoxin treatment in experimental colitis. Hepatogastroenterology 1994, 41: 554-558.
98. Gardiner KR, Anderson NH, McCaigue MD, Erwin PJ, Halliday MI, Rowlands Absorbents as antiendotoxin agents in experimental colitis. Gut 1993, 34: 51-55.
99. Rachmilewitz D, Karmeli F, Schwartz LW, Simon PL. Effect of aminophenols (5-ASA and 4-ASA) on colonic interleukin-1 generation. Gut 1992, 33: 929-932.
100. Mack DR, Lau AS, Sherman PM. Systemic tumor necrosis factor-alpha production in experimental colitis. Dig Dis Sci 1992, 37: 1738-1745.
101. D'Argenio G, Cosenza V, Sorrentini I, Ritis F, Gatto A, Cave M, D'Armiento F, Mazzacca G. Butyrate, mesalamine and factor XIII in experimental colitis in the rat: Effects on transglutaminase activity. Gastroenterology 1994, 106: 399-404.
102. Marotta F, Chui DH, Safran P, Rezakovic I, Zhong GG, Ideo G. Shark fin enriched diet prevents mucosal lipid abnormalities in experimental acute colitis. Digestion 1995, 56: 46-51.
103. Khan WI, Blennerhasset PA, Varghese AK, Chowdhury SK, Omsted P, Deng Y, Collins SM. Intestinal nematode infection ameliorates experimental colitis in rats. Infect Immun 2002;70:5931-5937.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ



Συντονιστές: Α. Αρχιμανδρίτης
Δ. Καραμανώλης

Εισηγητές: Α. Αδαμόπουλος
Θ. Μάρης
Γ. Πασπάτης

Συζήτηση με βάση την ιατρική που βασίζεται στις ενδείξεις

Αδάμ Β. Αδαμόπουλος

Γυναίκα 32 ετών, παντρεμένη με ένα παιδί, γεννημένο με φυσιολογικό τοκετό τριετίας, προσέρχεται για διερεύνηση 3-4 διαρροϊκών κενώσεων από 6μηνου με συνοδό κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους 4 κιλών περίπου και άφθες στο στόμα που στην αποδρομή τους αφήνουν μικρά επώδυνα έλκη καθώς και πρωϊνή δυσκαμψία γονάτων και ισχίων.

Ατομικό αναμνηστικό: Ένα μήνα προ της παρούσης νόσου, ενεφάνισε ερυθρά επώδυνα οζία ΔΕ αντιβραχίου, συστοίχου παλάμης και ενός προσώπου με συνοδό πυρετό 38ο C,εξέρυθρους επιπεφυκότες και βήχα. Τα συμπτώματα αντιμετωπίσθηκαν με ΜΣΑΦ και αργότερα υπεχώρησαν. Καπνίζει 10-15 σιγ./24ωρο. Χρησιμοποιεί αντισυλληπτικά. Διατηρεί κατοικίδια ζώα.

Οικογενειακό ιστορικό: Μία θεία πάσχει από νόσο του Crohn και η μητέρα της έχει σακχαρώδη διαβήτη και βαρειά οστεοπόρωση.

Αντικειμενική εξέταση: Ευαισθησία ΔΕ λαγονίου βόθρου. Λοιπή αντ.εξέταση: αρνητική

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Ποιά είναι η πιό πιθανή τρέχουσα διάγνωση σε αυτήν την γυναίκα;
-Νόσος τού Crohn
-Σαλμονέλλωση
-Καρκίνος παγκρέατος
-Λοίμωξη από ειδικό μικρόβιο(Yersinia,Campylobacter,Shigella)

ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Έχει σχέση το ατομικό αναμνηστικό της ασθενούς με την παρούσα νόσο;
-Ναι
-Όχι

ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Έχει σχέση το οικογενειακό ιστορικό με την παρούσα νόσο;
-Ναι
-Όχι

Η ασθενής υπεβλήθη και σε κολονοσκόπηση και βρέθηκαν βλάβες στο ανιόν και την ειλεοτυφλική βαλβίδα συμβατές με νόσο του Crohn.

ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Με τι φαρμακευτική αγωγή θα αρχίζατε;
-Οποιαδήποτε μεσαλαζίνη
-Συγκεκριμένης μορφής μεσαλαζίνη
-Κορτικοειδή
-Κορτικοειδή & μεσαλαζίνη
-Κορτικοειδή & μεσαλαζίνη & μετρονιδαζόλη

ΕΡΩΤΗΣΗ 5η: Αν ανταποκρίθηκε στην θεραπεία, θα χορηγούσατε αγωγή συντηρήσεως;
-Ναι
-Όχι

Η ασθενής υποτροπίασε μετά 12 μήνες, εδιπλασιάσθησαν οι δόσεις των φαρμάκων χωρίς αξιόλογο αποτέλεσμα.

ΕΡΩΤΗΣΗ 6η: Ποια είναι η επόμενη αγωγή;
-Κορτικοειδή i.v και μετά από του στόματος
-Κορτικοειδή από του στόματος
-Βουτεσονίδη από του στόματος
-Κορτικοειδή από του στόματος & μετρονιδαζόλη ή κινολόνη
-Κορτικοειδή από του στόματος και αζαθειοπρίνη

Λέκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Σωτηρία

Περιστατικό με Ιδιοπαθές Φλεγμονώδες Νόσημα του Εντέρου (νόσος Crohn)

Θεοφάνης Μάρης

Πρόκειται για άνδρα που γεννήθηκε το 1938 ο οποίος αρχικά νοσηλεύθηκε στην κλινική μας το 1998 για διερεύνηση διαρροϊκού συνδρόμου, πυρετό και απώλεια βάρους.Ο ασθενής είχε νοσηλευθεί προ διμήνου για τα ίδια συμπτώματα στο Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων (Λοιμωδών Νόσων) από όπου εξήλθε με πιθανή διάγνωση «φυματιώδης εντερίτις» και αντιφυματική αγωγή. Το λοιπό ιστορικό του ασθενούς περιλαμβάνει έμφραγμα του μυοκαρδίου (1989),ΤΒC πνευμόνων (1969).

Από την νοσηλεία στην κλινική μας διαπιστώθηκε Crohn ειλείτις και εξήλθε με αγωγή μεθυλπρεδνιζολόνη(σταδιακή διακοπή) και μεσαλαζίνη. Η υπόλοιπη αγωγή περιλάμβανε δακτυλίτιδα(Digoxin) και αντιπηκτικά (Sintrom).

Στη συνέχεια ο ασθενής παρακολουθείτο στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα μέχρι το Δεκέμβριο του 1998 όταν αναφέρει επεισόδιο πνευμονικής εμβολής(υπό αντιπηκτική αγωγή) χωρίς εμφανή φλεβοθρόμβωση και νοσηλεία για 15 ημέρες σε καρδιολογική κλινική.

Από το Ιανουάριο του 1999 και μέχρι τον Οκτώβριο του 2002 ο ασθενής παρακολουθείται με ήπια συμπτωματολογία(περιοδικά κοιλιακά άλγη) και φυσιολογικό εργαστηριακό έλεγχο(πλήν της αύξησης του χρόνου προθρομβίνης λόγω της συνεχιζόμενης λήψης του Sintrom) Η αιματολογική εκτίμηση του ασθενούς ήταν φυσιολογική.

Τον Οκτώβριο του 2002 ο ασθενής προσήλθε εκτάκτως σε μέρα γενικής εφημερίας με βαρειά κλινική εικόνα, οξύ κοιλιακό άλγος και εμέτους. Η κλινική εκτίμηση και ο ακτινολογικός έλεγχος έθεσαν την διάγνωση ελεύθερης διατρήσεως και περιτονίτιδας και ο ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο. Διαπιστώθηκε διάτρηση τελικού ειλεού, στένωση τελικού ειλεού προ της διατρήσεως και γενικευμένη περιτονίτιδα. Έγινε συρραφή της διατρήσεως και εντερο-εντεροαναστόμωση χωρίς τμηματική εντερεκτομή. Έκτοτε παρακολουθείται μέχρι σήμερα χωρίς συμπτώματα.

Γαστρεντερολόγος
Επιμελητής Γαστρεντερολογικής Κλινικής
ΓΠΝ Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»

Αναιμία και Νόσος Crohn

Γρηγόριος Πασπάτης

ΑΙΤΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ: Αγόρι, ηλικίας 17 ετών, μαθητής Λυκείου, προσέρχεται αιτιώμενο επιγαστραλγία από μηνός, εμέτους ιδιαίτερα μετά από λήψη υγρών και 1-2 χαλαρές κενώσεις καθημερινά, ανοιχτόχρωμες χωρίς πρόσμιξη βλέννας ή αίματος. Αναφέρει επίσης απώλεια βάρους, περίπου 10 kgr το τελευταίο δίμηνο, μεγάλη αδυναμία και καταβολή.

ΕΞΕΙΣ: Ενασχόληση με αθλητισμό από μικρή ηλικία, πρωταθλητής δρόμου.

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ: Αναιμία γνωστή από 3μήνου, μη διερευνηθείσα.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ: Πατέρας 48 ετών, με νόσο Crohn και τοξικό αδένωμα θυρεοειδούς. Μητέρα 38 ετών χωρίς προβλήματα υγείας. Δύο αδέλφια που μπήκαν κανονικά στην εφηβεία.

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ: Ασθενής ωχρός, αποσχνασμένος, με εικόνα καχεξίας. Ύψος 159 εκ.-ΒΣ 35 Kgr. Δεκατική πυρετική κίνηση, ΑΠ 90/70 mmHg, σφ. 115/min. Ξηροδερμία παρισθμια κ.φ. λεμφαδένες (-), θυρεοειδής φυσιολογικός στην ψηλάφηση, φυσιολογικό ΑΨ, ευκρινείς-ταχείς καρδιακοί τόνοι. ΗΚΓ: SR., κοιλία με καλούς εντερικούς ήχους και ευαισθησία στο επιγάστριο. δακτυλική εξέταση αρνητική, γεννητικά όργανα παιδικά (όρχεις <3 εκ.) με ελάχιστη τρίχωση εφηβαίου και μασχαλών, αδρή νευρολογική εξέταση χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Αναπλ. Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος Βενιζέλειου Νοσοκομείου Ηρακλείου

ΔΙΑΛΕΞΗ

Understanding IBD Pathogenesis - Clinical Benefit at last?

Prof. Jewell D.P.

University of Oxford, UK

Πρόεδρος Σ. Λαδάς

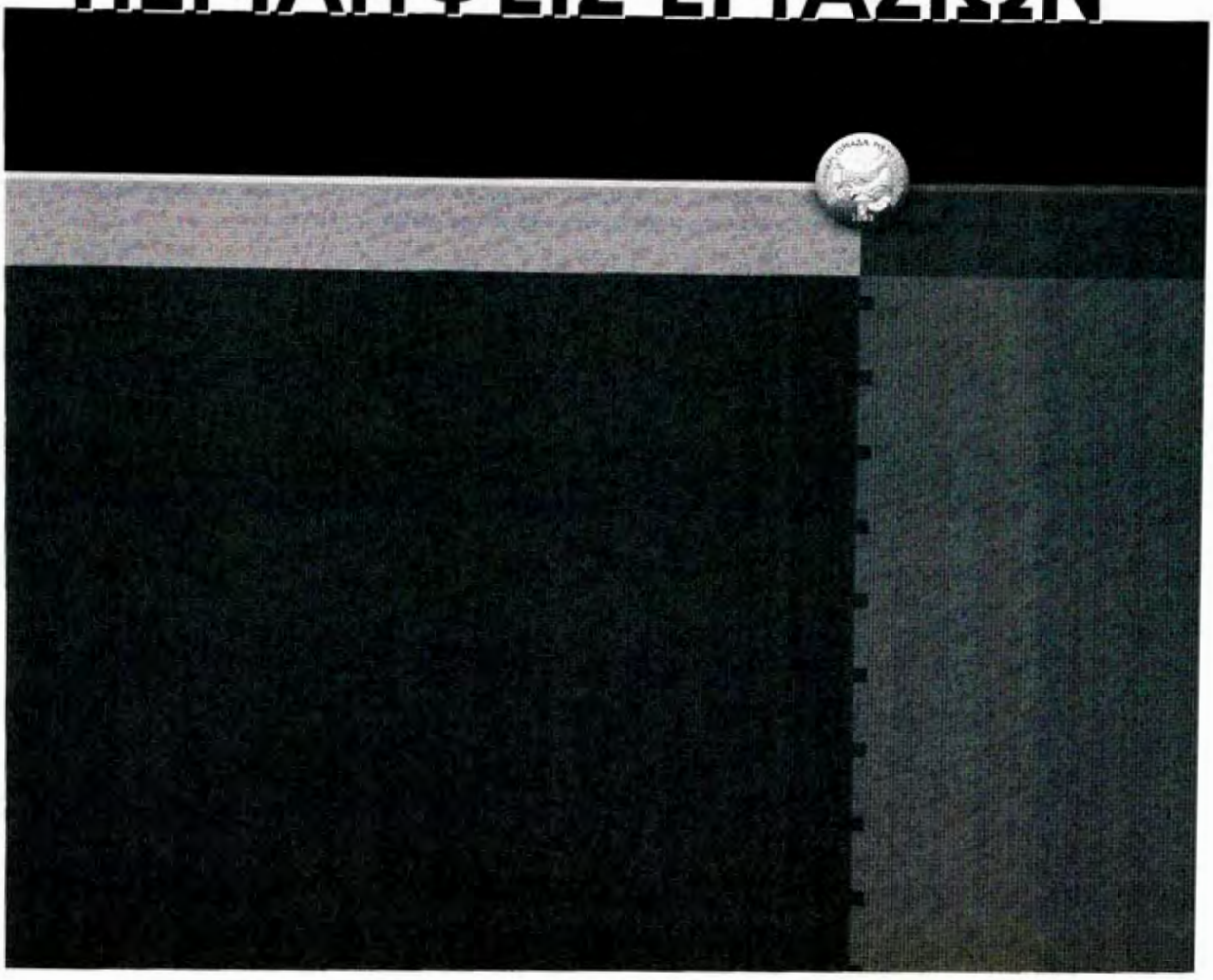
Nineteenth-century London was a cesspit of dysenteric illness but Samuel Wilks recognised that not all cases of bloody diarrhoea were infective and went on to describe an entity he called ulcerative colitis. In 1906, a vigorous debate occurred about the cause of this 'new' disease: was it related to bacteria, could it be due to dietary factors, or was it a psychosomatic disorder?

A century has passed and the role of bacteria continues to be debated. For Crohn's disease, the recent reports of adhesive E. coli on the mucosa, and identification of these organisms within mucosal macrophages in a high proportion of patients, is a fascinating observation. At the same time, Mycobacteria paratuberculosis in the environment (e.g. in milk or water supplies may still be a factor in influencing the nature of the chronic inflammation. These observations are being followed up by therapeutic trials of appropriate antibiotics. For ulcerative colitis, no single pathogen has been identified, but probiotics organisms profoundly influence experimental models of colitis and there is increasing evidence that probiotics may be useful maintenance therapy especially in patients with chronic pouchitis. The possibility that altering the diet to promote the natural overgrowth of probiotic organisms is also being explored.

Immunological studies in these studies really begin with attempts to demonstrate immunological responses to dietary proteins. The auto-immune concept arose from observations that bacterial antigens could cross-react with epithelial antigens and it was suggested that an immune response to the gut flora might break immune tolerance to self-antigens and initiate a chronic inflammatory process. Our understanding of mucosal immunology has allowed us to enter the 21st century with therapeutic approaches targeted to specific effector mechanisms. These promise to make a major impact on the management of difficult disease.

Although psychosomatic factors are not regarded as being of primary importance in aetiology, the rapidly increasing understanding of the neuro-endocrine system and the gut-brain interaction may elucidate important mechanisms of symptoms and suggest ways of alleviating them. Of great importance is the recognition of the genetic susceptibility underlying both diseases and the fact that clinical phenotype may well be influenced by particular genes. Thus, a genetic classification of disease may not only allow better prediction of natural hosting but may also determine appropriate therapeutic strategies.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ



Ο01

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΙΦΝΕ ΣΤΙΣ ΕΝΟΠΛΕΣ ΔΥΝΑΜΕΙΣ

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΠΑΝΑΓΟΥ, ΧΡΗΣΤΟΣ ΛΙΑΤΣΟΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΑΜΠΑΚΟΠΟΥΛΟΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ 401 ΓΣΝΑ, ΑΘΗΝΑ

Σκοπός: Η καταγραφή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών και οι επιμέρους διαφοροποιήσεις στην κλινική πορεία των πασχόντων από ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και νόσο του Crohn (ΝC) στις ένοπλες δυνάμεις την τελευταία πενταετία.

Υλικό- Μέθοδος: Το υλικό μας απετέλεσαν 149 οπλίτες και μόνιμα στελέχη των ενόπλων δυνάμεων με ΙΦΝΕ (ηλικίας 18-52 ετών) που νοσηλεύθηκαν στην κλινική μας την πενταετία 1998-2002. Η νοσηλεία των ασθενών έγινε είτε για την διάγνωση και αντιμετώπιση πρώτης προσβολής, είτε για την θεραπεία έξαρσης της νόσου. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή του χρόνου της διάγνωσης και συγκρίθηκε η κλινική πορεία των ασθενών με τις δύο νόσους.

Αποτελέσματα: Από τους 149 ασθενείς 77 (52%) έπασχαν από ελκώδη κολίτιδα και 72 (48%) από νόσο του Crohn (αναλογία ΕΚ/ΝC: 1,1/1). Διάγνωση πρώτης προσβολής έγινε σε 23 (30%) ασθενείς με ΕΚ και σε 29 (40%) με NC. Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 25.5 έτη για την ΕΚ και τα 20.5 έτη για την ΝC. Στους 54 ασθενείς με ΕΚ που νοσηλεύθηκαν για θεραπεία έξαρσης της νόσου η διάγνωση είχε γίνει σε ηλικία 18-50 ετών (ομοιγενής κατανομή ανά δεκαετίες), ενώ στους 43 με NC η διάγνωση είχε γίνει σε ηλικία 15-30 ετών με μικρή αιχμή (40%) μεταξύ 15-20 ετών ($p<0,01$). Πολλαπλές νοσηλείες χρειάσθηκαν 3 (3.9%) ασθενείς με ΕΚ και 12 (16.6%) με NC ($p<0.01$). Χειρουργική επέμβαση για ανθεκτική στην συντηρητική αγωγή νόσο χρειάστηκαν 2 (2.6%) ασθενείς με ΕΚ και 5 (7%) με NC.

Συμπεράσματα: 1. Υπάρχει σαφής τάση αύξησης της συχνότητας της NC σε σύγκριση με την ΕΚ τα τελευταία χρόνια και η διάγνωση της NC γίνεται σε μικρότερη ηλικία από οτι στην ΕΚ. 2. Η συμπεριφορά της NC είναι πιο επιθετική, όπως προκύπτει από τις πολλαπλές νοσηλείες και τον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών που χρειάσθηκαν χειρουργική επέμβαση. Τα παραπάνω συμπεράσματα δείχνουν οτι η χώρα μας, όσον αφορά τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της ΙΦΝΕ ευθυγραμμίζεται με τις δυτικές χώρες.

ΝΟΣΟΣ CROHN ΚΑΙ ΑΝΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ

O02

Κ.Χ. ΚΑΤΣΑΝΟΣ, Ε.ΙΩΑΚΕΙΜ*, Β. ΓΡΑΜΜΕΝΙΑΤΗΣ, Δ. ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ, Ν. ΑΓΝΑΝΤΗ*, Ε.Β. ΤΣΙΑΝΟΣ
*Παθολογική Κλινική (Ηπατο-Γαστρεντερολογικό Τμήμα) και *Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.*

ΣΚΟΠΟΣ: Η ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN (ΝΚ) ΣΤΟΝ ΑΝΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΤΗΣ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΩΝ ΒΙΟΨΙΩΝ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΚ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΗΚΑΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΙΦΠΕ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΜΑΣ ΑΠΟ ΤΟ 1981 ΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ. ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΘΗΚΑΝ 43 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN (27 ΑΝΔΡΕΣ, 16 ΓΥΝΑΙΚΕΣ, ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑΣ 36.8±5.9 ΕΤΗ) ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ (ΙΦΠΕ) ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΜΑΣ. Η ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΟΛΩΝ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΗΚΕ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΟΥ ΤΥΠΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΙΘΑΝΗΣ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΩΤΕΡΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ ΧΩΡΙΣ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΝΑ ΑΝΑΦΕΡΟΥΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ. ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΚΡΙΘΗΚΕ ΣΚΟΠΙΜΟ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΟ, ΛΗΦΘΗΚΕ ΚΑΙ ΒΙΟΨΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΑ ΤΜΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ, ΒΟΛΒΟΥ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΜΟΙΡΑΣ ΤΟΥ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ Η ΟΠΟΙΑ ΠΡΟΩΘΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΧΡΩΣΗ ΓΙΑ H.PYLORI.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ ΕΙΧΑΝ ΟΙ 30 ΑΠΟ ΤΟΥΣ 43 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (70%). ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ 13 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΗΤΑΝ ΑΝΑ ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΑ ΒΛΑΒΗΣ: ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ Α' ΒΑΘΜΟΥ (ΣΕ 6 ΑΣΘΕΝΕΙΣ, 5 ΑΝΔΡΕΣ/1 ΓΥΝΑΙΚΑ), ΕΡΥΘΡΟΤΗΤΑ Η/ΚΑΙ ΟΙΔΗΜΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ (ΣΕ 11 ΑΣΘΕΝΕΙΣ, 9 ΑΝΔΡΕΣ/2 ΓΥΝΑΙΚΕΣ) ΚΑΙ ΕΡΥΘΡΟΤΗΤΑ/ΕΛΚΗ ΒΟΛΒΟΥ/2ΗΣ ΜΟΙΡΑΣ (ΣΕ 5 ΑΝΔΡΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ). ΣΕ ΔΥΟ ΑΠΟ ΤΟΥΣ 13 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (15%) ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΗΚΑΝ ΑΦΘΩΔΗ ΕΛΚΗ ΑΝΤΡΟΥ ΚΑΙ ΒΟΛΒΟΥ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ. ΣΕ 32 ΑΠΟ ΤΟΥΣ 43 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (74%) ΕΛΗΦΘΗ ΒΙΟΨΙΑ / ΒΙΟΨΙΕΣ Η ΟΠΟΙΑ/ΟΠΟΙΕΣ ΗΤΑΝ ΑΠΟ ΤΥΧΑΙΕΣ ΘΕΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ 16 ΑΠΟ ΑΥΤΟΥΣ. ΣΕ 20 ΑΠΟ ΤΙΣ 32 ΒΙΟΨΙΕΣ (62.5%) ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΗΚΑΝ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΜΗ ΕΙΔΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΕΝΩ 8 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΕΜΦΑΝΙΣΑΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΜΗ ΕΙΔΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ (25%). ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΣΘΕΝΗ ΔΕΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΘΗΚΕ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΟΣ CROHN ΣΤΟΝ ΑΝΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΙ ΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN ΣΤΟΝ ΑΝΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΣΕ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΠΟΣΟΣΤΟ (25%) ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΜΗ ΕΙΔΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ.

Ο03

ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΝΟΣΟΥ CROHN ΚΑΙ ΙΝΩΔΟΥΣ-ΦΛΕΓΜΟ-ΝΩΔΟΥΣ ΠΟΛΥΠΟΔΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΠ): ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Α. Παράση[1], Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης[2], Χ. Μπαρμπατζάς[3], Α.Καρακώστα[1] Χ. Χριστόπουλος[3], Π. Χαιρακάκης[2], Π. Μεννόννα[1], Κ. Αλεξίου[1].

Παθο-λογοανατομικό Εργαστήριο[1] Γαστρεντερολογικό[2] και Α' Χειρουργικό Τμήμα[3] , Π. Γ. Ν. Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΟΙ ΙΦΠ ΤΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΕΙΝΑΙ ΟΓΚΟΙ ΔΙΑΦΟΡΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ, ΑΓΝΩΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟΙ ΣΤΟΝ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟ Η ΥΠΟΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΟ ΧΙΤΩΝΑ. ΑΠΟΤΕΛΟΥΝΤΑΙ ΚΥΡΙΩΣ ΑΠΟ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΖΟΜΕΝΑ, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΗΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ, ΑΤΡΑΚΤΟΜΟΡΦΑ ΚΥΤΤΑΡΑ. ΑΝ ΚΑΙ Η ΑΚΡΙΒΗΣ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ, ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΝ ΑΣΑΦΕΙΣ Η ΒΛΑΒΗ ΕΙΝΑΙ ΚΑΛΟΗΘΗΣ. ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN ΕΧΕΙ ΜΕΧΡΙ ΣΤΙΓΜΗΣ ΔΙΕΘΝΩΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΣΕ 8 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ. ΣΚΟΠΟΣ: Η ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΙΦΠ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΠΟΥ ΑΝΑΠΤΥΧΘΗΚΕ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ: ΓΥΝΑΙΚΑ 35 ΕΤΩΝ ΕΙΣΑΓΕΤΑΙ ΜΕ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΕΙΛΕΟΥ (ΒΥΘΙΟ ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΛΓΟΣ, ΜΕΤΕΩΡΙΣΜΟΣ, ΕΠΙΣΧΕΣΗ ΑΕΡΙΩΝ ΚΑΙ ΚΟΠΡΑΝΩΝ) ΑΠΟ 48ΩΡΟΥ. ΑΠΟ ΤΡΙΜΗΝΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΕΝΩΣΕΩΝ (ΕΝΑΛΛΑΓΕΣ ΔΙΑΡΡΟΙΑΣ-ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΟΣ) ΚΑΙ ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ. ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΩΣ: ΜΕΤΕΩΡΙΣΜΟΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΗΧΟΙ ΕΚ ΣΤΑΣΕΩΣ. Η ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΚΟΙΛΙΑΣ ΕΔΕΙΞΕ ΥΔΡΑΕΡΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ. HCT: 27%, ΤΚΕ: 30ΜΜ. Η ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΑΤΟΜΙΑ ΕΔΕΙΞΕ ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟ ΤΟΥ ΕΓΓΥΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΕΙΛΕΟΥ ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΠΟΛΥΠΟΕΙΔΟΥΣ ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΗΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ. ΑΚΟΜΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΑΥΛΟΥ, ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΕΣ ΕΠΙΜΗΚΕΙΣ ΕΞΕΛΚΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΑΠΟΘΕΣΕΙΣ. ΕΓΙΝΕ ΕΚΤΟΜΗ ΕΛΙΚΟΣ ΜΗΚΟΥΣ 90 CM ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΟ-ΤΕΛΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΣ: ΕΙΚΟΝΑ ΝΟΣΟΥ CROHN ΜΕ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΦΘΟΝΩΝ ΕΛΚΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΩΝ ΣΧΙΣΜΩΝ. Η ΠΟΛΥΠΟΕΙΔΗΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΑ, ΜΕΓΕΘΟΥΣ 4 CM ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΤΑΝ ΣΕ ΙΚΑΝΗ ΕΚΤΑΣΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΑ. Η ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΗΤΑΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΗ ΙΦΠ, ΔΗΛΑΔΗ ΟΙΔΗΜΑΤΩΔΕΣ ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΜΥΞΟΕΙΔΟΥΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ, ΜΕ ΑΦΘΟΝΟΥΣ ΝΕΟΠΛΑΣΤΟΥΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥΣ ΚΛΑΔΟΥΣ ΚΑΙ ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΑ ΕΠΙΘΗΛΙΑ. ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΝΤΑΝ ΑΦΘΟΝΑ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΟΓΕΝΗ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΑΣΤΕΡΟΕΙΔΗ Η ΑΤΡΑΚΤΟΜΟΡΦΑ, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΑΦΘΟΝΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΚΥΤΤΑΡΑ. Η ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΕΔΕΙΞΕ ΘΕΤΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ VIMENTIN ΣΤΑ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΟΓΕΝΗ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΕΣΤΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΑΚΤΙΝΗΣ ΛΕΙΩΝ ΜΥΙΚΩΝ ΙΝΩΝ. Η ΧΡΩΣΗ ΓΙΑ ΔΕΣΜΙΝΗ (ΔΕΙΚΤΗ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ CD31), ΠΡΩΤΕΪΝΗ S100 (ΔΕΙΚΤΗ ΝΕΥΡΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ), ΚΑΙ CD117, CD34, BCL2 (ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ), ΗΤΑΝ ΑΡΝΗΤΙΚΗ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Ο ΙΦΠ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΝΑΠΤΥΧΘΕΙ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΝΟΣΟΥ CROHN ΚΑΙ ΝΑ ΕΚΔΗΛΩΘΕΙ ΜΕ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ. Η ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΔΥΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΝΕΙ ΑΣΑΦΗΣ.

ΝΟΣΟΣ CROHN (NC) ΚΑΙ ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΕΛΛΕΙΨΗ IMMUNOGLOBULIN A (IGA): ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

O04

Ι.Κ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗΣ, Π. ΧΑΙΡΑΚΑΚΗΣ, Α. ΠΑΡΑΣΗ, Μ. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ, Μ. ΣΚΛΑΒΑΙΝΑ, Μ.Α. ΖΕΡΒΑΚΑΚΗΣ, Α. ΓΚΙΚΑΣ.
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ[1] ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟ[2] ΤΜΗΜΑ Π.Γ. Ν. ΝΙΚΑΙΑΣ «ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΟΙ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΔΙΑΔΡΑΜΑΤΙΖΟΥΝ ΠΡΩΤΕΥΟΝΤΑ ΡΟΛΟ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ NC. ΣΤΟΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ Η ΠΛΕΙΟΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΑΡΑΓΕΙ IMMUNOGLOBULIN A. ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ NC ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΡΟΥ ΤΗΣ IGA ΕΙΝΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ Η ΑΥΞΗΜΕΝΑ. ΣΚΟΠΟΣ: Η ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ NC ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΕΛΛΕΙΨΗ ΤΗΣ IGA. ΠΙΣΤΕΥΟΥΜΕ ΟΤΙ ΑΥΤΗ ΕΙΝΑΙ Η ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΟΜΕΝΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ: ΑΣΘΕΝΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 19 ΕΤΩΝ, ΠΡΟΣΗΛΘΕ ΑΙΤΙΩΜΕΝΟΣ ΥΔΑΡΕΙΣ ΔΙΑΡΡΟΪΚΕΣ ΚΕΝΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΔΙΜΗΝΟΥ ΠΕΡΙΠΟΥ, ΑΤΥΠΑ ΚΩΛΙΚΟΕΙΔΗ ΚΟΙΛΙΑΚΑ ΑΛΓΗ ΑΠΟ 2 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΡΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΠΥΡΕΤΙΚΗ ΚΙΝΗΣΗ. ΑΝΕΦΕΡΕ ΕΠΙΣΗΣ ΜΙΚΡΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ, ΚΑΤΑΒΟΛΗ ΚΑΙ ΤΑΣΗ ΠΡΟΣ ΕΜΕΤΟ. ΕΙΝΑΙ ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ ΑΠΟ ΔΙΕΤΙΑΣ. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΕΛΕΥΘΕΡΟ. ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΩΣ ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΗΚΕ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΨΗΛΑΦΗΣΗ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΠΛΑΓΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ, ΧΩΡΙΣ ΑΛΛΑ ΑΞΙΟΛΟΓΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ. ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΣΗΜΕΙΩΝΕΤΑΙ Η ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ CRP, Η ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ ΤΟΥ ΟΡΟΥ, ΟΙ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΙΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΟΠΡΑΝΩΝ, ΜΕ ΑΦΘΟΝΑ ΠΥΟΣΦΑΙΡΙΑ ΚΑΙ ΕΡΥΘΡΑ. ΣΤΗΝ ΚΟΛΟΝΟΣΚΟΠΗΣΗ ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΗΚΕ Η ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟΠΟΥΣ ΑΦΘΟΝΩΝ, ΔΙΑΦΟΡΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΟΣ, ΕΛΚΩΝ, ΣΤΟ ΚΑΤΙΟΝ ΚΑΙ ΕΓΚΑΡΣΙΟ, ΕΝ ΜΕΣΩ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ. ΤΟ ΟΡΘΟΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ ΗΤΑΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ. Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΗΤΑΝ ΣΥΜΒΑΤΗ ΜΕ NC. Η ΓΑΣΤΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΕΔΕΙΞΕ ΕΙΚΟΝΑ ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗΣ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΟΣ. Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΕΔΕΙΞΕ ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ. Η ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ ΗΤΑΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ. Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΘΗΚΕ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗΣ, ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ. ΣΤΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΤΡΙΕΤΟΥΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΕΙΧΕ ΜΙΑ ΜΕΙΖΟΝΑ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΕΛΛΕΙΨΗ IGA ΚΑΙ NC ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ. Η ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΤΟΥΣ ΔΕΝ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΝΑ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΑ. Η ΕΛΛΕΙΨΗ ΤΗΣ IGA ΔΕΝ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΙΦΕΝ.

Ο05

ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ Ή ΜΗ-ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΚΟΛΙΤΙΔΕΣ: ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ

Π ΒΕΡΝΙΚΟΣ, Ι ΒΑΣΙΛΙΚΟΥ, Π ΦΥΤΙΛΗ, Κ ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ, ΕΔ ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΓΝΜ «ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΓΚ»

Η ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΚΟΛΙΤΙΔΩΝ ΕΙΝΑΙ ΔΥΣΚΟΛΗ ΚΑΙ ΜΟΝΟ Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ, ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ, ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ, ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΟΔΗΓΕΙ ΣΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΤΑΝ Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ ΣΤΗΝ ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ Η ΜΗ-ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΗΚΑΝ 57 ΑΣΘΕΝΕΙΣ, Μ.Η. 51(19.4 ΧΡ (28 Α, 29 Γ) ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ Η ΜΗ-ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΚΟΛΙΤΙΔΩΝ ΠΟΥ ΕΞΕΤΑΣΘΗΚΑΝ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΤΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΤΡΙΑ ΧΡΟΝΙΑ. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ) ΕΙΧΑΝ 25/57 ΑΣΘ. (43.8%) Μ.Η. 47.2(16.9, ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΙΦΝΕ 33/57 (57.8% Μ.Η. 42.1(16.7 ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΙΦΝΕ 24/42 (57.1%) Μ.Η. 42.3(17.5. ΤΑ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΕΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΜΗ-ΙΦΝΕ ΚΟΛΙΤΙΔΕΣ ΗΣΑΝ 32 (56.1%) Μ.Η. 52.6(20.9, 24 (42.1%) Μ.Η. 63.4(16.0 ΚΑΙ 18/42 (42.8%) Μ.Η. 61.3(16.2%).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗΣ: ΙΦΝΕ-ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ 24.5%, ΔΙΑΡΡΟΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ 21.0%, ΒΛΕΝΝΟΑΙΜΑΤΗΡΕΣ ΚΕΝΩΣΕΙΣ 21.0%, ΕΝΤΕΡΟΡΡΑΓΙΑ 17.5%, ΑΙΜΑΤΗΡΕΣ ΚΕΝΩΣΕΙΣ 10.5%, ΑΝΑΙΜΙΑ-ΥΠΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΑΙΜΙΑ-ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ 1.7%, ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ 1.7%, ΑΝΑΙΜΙΑ 1.7%. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗΣ: ΙΦΝΕ 57.8% (ΕΛΚ. ΚΟΛ. 42.1%, Ν. CROHN 14. 0%, ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ 1.7%), ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ΙΦΝΕ, ΛΟΙΜΩΔΗΣ, ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ): 14.0%, ΜΗ-ΕΙΔΙΚΗ 7.0%, ΛΟΙΜΩΔΗΣ 5.2%, ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ 5.2%, ΜΕΤΑΚΤΙΝΙΚΗ 3.5%, ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ 3.5%, ΨΕΥΔΟΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗΣ 1.7%, ΤΒC ΚΟΛΙΤΙΔΑ 1.7%. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ: ΙΦΝΕ 57.1% (ΕΛΚ. ΚΟΛ. 42.8%, Ν. CROHN 7.1%, ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ 7.1%), ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ 14.2%, ΜΗ-ΕΙΔΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ 11.9%, Ν. CROHN Η ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ 4.7%, ΨΕΥΔΟΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗΣ 4.7%, ΙΦΝΕ Η ΛΟΙΜΩΔΗΣ 2.3%, ΜΕΤΑΚΤΙΝΙΚΗ 2.3%, ΤΒC 2.3%. ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ: ΑΠΟ ΤΟΥΣ 24 ΑΣΘ. ΜΕ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΕΛΚ. ΚΟΛ. 1 ΕΙΧΕ ΜΗ-ΕΙΔΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ, ΑΠΟ ΤΟΥΣ 8 ΜΕ Ν. CROHN 1 ΕΙΧΕ ΜΗ-ΕΙΔΙΚΗ ΚΑΙ 1 ΨΕΥΔΟΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗ, ΑΠΟ ΤΟΥΣ 8 ΜΕ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ΙΦΝΕ, ΛΟΙΜΩΔΗ, ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ) 2 ΕΙΧΑΝ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ Η Ν. CROHN, 4 ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΙ 1 ΙΦΝΕ Η ΛΟΙΜΩΔΗ, ΑΠΟ ΤΟΥ 3 ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΟΙ 2 ΕΙΧΑΝ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ, ΑΠΟ ΤΟΥΣ 4 ΜΕ ΜΗ-ΕΙΔΙΚΗ ΟΙ 3 ΕΙΧΑΝ ΜΗ-ΕΙΔΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ, ΚΑΙ ΑΠΟ ΤΟΥΣ 2 ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΟΙ 2 ΕΙΧΑΝ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΙΦΝΕ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΜΗ-ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΚΟΛΙΤΙΔΩΝ ΣΤΙΣ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΕΣ ΗΛΙΚΙΕΣ ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΝ ΟΙ ΙΣΧΑΙΜΙΚΕΣ. Η ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΕΧΕΙ ΤΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΚΟΛΙΤΙΔΩΝ.

ΜΕΣΟΣ ΟΓΚΟΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Δημήτριος Καπετάνος, Ζήσης Αντωνόπουλος, Θεοφάνης Μάρης, Γεώργιος Κοκοζίδης, Γεώργιος Κητής
Γαστρεντερολογική κλινική Γ.Π.Ν. «Γ. Παπανικολάου»

ΕΙΝΑΙ ΓΝΩΣΤΟ ΟΤΙ Ο ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ). ΕΧΕΙ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΕΙ ΟΤΙ Ο ΜΕΣΟΣ ΟΓΚΟΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ (MPV) ΕΙΝΑΙ ΜΙΚΡΟΤΕΡΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ, ΣΕ ΕΞΑΡΣΗ, ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ MPV ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΥΦΕΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΘΗΚΕ ΟΤΙ Ο MPV ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΕΙ ΕΝΑΝ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΙΦΝΕ.

ΣΚΟΠΟΣ: ΝΑ ΣΥΓΚΡΙΘΕΙ Ο MPV ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΙΦΝΕ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥΣ ΜΕ ΑΥΤΟΝ, ΤΩΝ ΙΔΙΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΟ ΥΦΕΣΗΣ. ΕΠΙΣΗΣ ΝΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΘΕΙ Ο MPV ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΓΝΩΣΤΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΠΟΥ ΥΠΟΔΗΛΩΝΟΥΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΙΦΝΕ.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΣ: ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΚΑΝ ΠΡΟΟΠΤΙΚΑ ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΕΙΣΗΧΘΗΣΑΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΑΣ ΛΟΓΩ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΙΦΝΕ (ΚΡΙΤΗΡΙΑ TRUELOVE: ΜΕΤΡΙΑ Η ΒΑΡΕΙΑ ΓΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ CDAI>150 ΓΙΑ ΝΟΣΟ CROHN). ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΕΡΙΕΛΑΜΒΑΝΑΝ, ΗΛΙΚΙΑ, ΦΥΛΟ, ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ, ΤΚΕ, CRP, ΑΡ. ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ (PLT) ΚΑΙ ΜΕΣΟ ΟΓΚΟ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ (MPV). ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΚΑΝ ΤΑ MPV ΚΑΙ PLT ΤΩΝ ΙΔΙΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΟΥΣ ΥΦΕΣΗΣ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΗΚΑΝ 39 ΑΣΘΕΝΕΙΣ, 15 ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (9 ΑΝΔΡΕΣ, 6 ΓΥΝΑΙΚΕΣ, ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ: 45 ΕΤΗ, ΦΑΣΜΑ: 26-80) ΚΑΙ 24 ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN (12 ΑΝΔΡΕΣ, 12 ΓΥΝΑΙΚΕΣ, ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ: 31 ΕΤΗ, ΦΑΣΜΑ: 16-57). ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΞΑΡΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΥΦΕΣΗΣ, ΟΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΝΟΣΟ ΕΙΧΑΝ ΩΣ ΕΞΗΣ:

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ (ΦΑΣΜΑ) ΣΤΗΝ ΕΞΑΡΣΗ	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ (ΦΑΣΜΑ) ΣΤΗΝ ΥΦΕΣΗ	P
ΤΚΕ	34,2 (6-110)	-	-
CRP	5,3 (0,8-12)	-	-
PLT	375X103 (190-710X103)	282X103 (160-480X103)	<0,001
MPV	8,25 (6,1-13)	8,7 (6,3-15,7)	0,12

ΟΙ ΜΕΣΟΙ ΟΡΟΙ ΤΩΝ MPV ΣΕ ΕΝΕΡΓΟ ΦΑΣΗ ΚΑΙ ΣΕ ΥΦΕΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΔΕΝ ΔΙΕΦΕΡΑΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ (P=0,12). ΕΠΙΣΗΣ Ο MPV ΔΕΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΗΚΕ ΜΕ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (ΤΚΕ, CRP, CDAI) ΑΛΛΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΞΑΡΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ(R=-0,32, P=0,048).

Συμπεράσματα: ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΜΑΣ ΔΕΝ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΤΟΥ MPV ΣΕ ΦΑΣΗ ΕΞΑΡΣΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ MPV ΤΩΝ ΙΔΙΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΦΑΣΗ ΥΦΕΣΗΣ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΣΑΝ ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ. Η ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕ ΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ, ΙΣΩΣ ΕΧΕΙ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗ ΦΑΣΗ ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΓΑΚΑΡΥΟΚΥΤΤΑΡΩΝ, ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΠΟΔΕΙΧΘΕΙ ΜΕ ΝΕΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.

Ο07

ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΣ: ΜΙΑ ΚΑΛΩΣ ΚΑΤΟΧΥΡΩΜΕΝΗ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ (ΙΦΕΝ).

Ι. Κ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗΣ, Π. ΧΑΙΡΑΚΑΚΗΣ, Μ. ΣΚΛΑΒΑΙΝΑ, Α. ΜΑΣΤΡΑΓΓΕΛΟΣ, Μ. Α. ΖΕΡΒΑΚΑΚΗΣ.
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ Π. Γ. Ν. ΝΙΚΑΙΑΣ «ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ».

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΩΝ ΕΤΩΝ ΑΥΞΑΝΟΝΤΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙ-ΓΡΑΦΕΣ ΣΧΕΤΙΚΩΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ Η/ΚΑΙ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ. ΣΚΟΠΟΣ: Η ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΝΤΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΟΣ ΠΟΥ ΑΝΑΠΤΥΧΘΗΚΕ ΣΕ ΙΣΑΡΙΘΜΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ, ΕΙΤΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (3 ΑΣΘΕΝΕΙΣ), ΕΙΤΕ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗΣ ΙΦΕΝ (2 ΑΣΘΕΝΕΙΣ). ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΩΝ 13 ΕΤΩΝ (1991-2002) ΚΑΙ ΣΕ ΣΥΝΟΛΟ 230 ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΕΝ ΠΟΥ ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΘΗΚΑΝ Η ΠΑΡΑΠΕΜ-ΦΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΜΑΣ, ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΘΗΚΑΝ 5 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΟΣ (2,2%). ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΟΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΥΤΩΝ ΦΑΙΝΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΠΙΝΑΚΑ 1.

Πίνακας 1. *Κλινικοεπιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ που παρουσίασαν οξεία παγκρεατίτιδα.*

	ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ				
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ	1	2	3	4	5
ΗΛΙΚΙΑ	53	39	21	17	42
ΦΥΛΟ	Α	Α	Α	Θ	Α
ΝΟΣΟΣ CROHN	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΣ					ΝΑΙ
ΕΝΤΟΠΙΣΗ					
ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ	ΝΑΙ		ΝΑΙ	ΝΑΙ	
ΛΕΠΤΟ ΚΑΙ ΠΑΧΥ		ΝΑΙ			
ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΚΟΛΙΤΙΣ					ΝΑΙ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΙΦΕΝ (ΕΤΗ)	10	6	1	5	9
ΠΟΡΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΟΣ					
ΟΜΑΛΗ		ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΨΕΥΔΟΚΥΣΤΕΙΣ	ΝΑΙ				
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΙΦΕΝ			ΝΑΙ		

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΣ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ ΙΦΕΝ ΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΗ ΣΕ ΠΟΣΟΣΤΟ 2,2%. ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΜΕΛΕΤΕΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ.

Ο08

ΜΥΟΣΙΤΙΣ ΓΑΣΤΡΟΚΝΗΜΙΩΝ ΜΕ ΥΨΗΛΟΥΣ ΤΙΤΛΟΥΣ c-ANCA ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN

Σ. Πυλαρινού, Κ. Χριστόπουλος, Σ. Σάββα[1], Α. Διακάκης, Ε. Παπαβασιλείου[2], Π. Οικονομόπουλος.

Α΄ Παθολογικό, [1]Παθολογοανατομικό και [2]Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ. Ν. Μελισσίων «Αμαλία Φλέμιγκ»

Γυναίκα 19 ετών, κόρη πάσχοντος από νόσο του Crohn, εμφάνισε αιφνίδια έναρξη έντονου άλγους εντοπισμένου στις γαστροκνημίες, σε συνδυασμό με πυρετό και γενική κακουχία και τρεις εβδομάδες αργότερα εκδήλωσε ήπιο διαρροϊκό σύνδρομο. Στην αντικειμενική εξέταση υπήρχε δυσκολία βάδισης λόγω άλγους, εκσεσημασμένη ευαισθησία στην ψηλάφηση των γαστροκνημίων μυών και ευαισθησία στην ψηλάφηση του υπογαστρίου. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση και αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και των γ-σφαιρινών του ορού, ενώ τα επίπεδα CPK, LDH και τρανσαμινασών ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Αντισώματα c-ANCA ήταν θετικά με έμμεσο ανοσοφθορισμό σε τίτλο 1:2800. Ηλεκτρομυογραφήματα γαστροκνημίων και μελέτη ταχύτητας αγωγής περιφερικών νεύρων κάτω άκρων ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Αξονική τομογραφία κοιλίας έδειξε εικόνα φλεγμονώδους μεσεντερικής διήθησης στην περιοχή του ειλεού. Ο κολονοσκοπικός έλεγχος απεκάλυψε περιοχές φλεγμονής στο σιγμοειδές και τον τελικό ειλεό και η ιστολογική εξέταση βιοψιών από τις εν λόγω περιοχές ήταν συμβατή με ν.Crohn. Βιοψία γαστροκνημίου έδειξε αλλοιώσεις μη ειδικής μυοσίτιδος με εστιακές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις στον περιμύιο και ενδομύιο συνδετικό ιστό με χαρακτηριστική περιαγγειακή κατανομή. Η συμπτωματολογία υφέθηκε θεαματικά με τη χορήγηση πρεδνιζολόνης 0,5 mg/kg ημερησίως. Από την ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων προκύπτει ότι εντοπισμένο άλγος στις γαστροκνημίες είναι δυνατόν να αποτελεί πρώιμη εκδήλωση ν.Crohn και μπορεί να οφείλεται σε μη-ειδική μυοσίτιδα, κοκκιωματώδη μυοσίτιδα ή αγγειίτιδα. Παρότι τα αίτια εντόπισης της βλάβης στους γαστροκνημίους δεν είναι σαφή, το σπάνιο «σύνδρομο γαστροκνημίου μυαλγίας» πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στις χαρακτηριστικές εξωεντερικές εκδηλώσεις που μπορεί να προαναγγέλλουν την εμφάνιση της ν.Crohn.

O09

Η ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΥΦΙΣΤΑΤΑΙ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΑΝΔΡΟΝΙΚΗ ΠΟΥΛΟΥ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΚΟΥΜΑΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΔΑΝΔΑΚΗΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΥΡΜΠΑΣ, ΑΝΔΡΟΝΙΚΗ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ, ΜΑΡΙΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΛΙΟΣΗΣ, ΘΕΟΔΩΡΑ ΤΕΡΖΗ, ΚΑΛΥΨΩ ΜΠΑΡΜΠΑΤΗ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΟΥΤΟΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ, ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΝΕΕΣ «ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ-ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ», ΑΘΗΝΑ.

ΕΧΕΙ ΑΝΑΦΕΡΘΕΙ ΟΤΙ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ), ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ 5-ΑΜΙΝΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ (5-ASA), ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΣΤΑ ΟΥΡΑ. ΟΡΙΣΜΕΝΟΙ ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ ΤΗΝ ΑΠΟΔΙΔΟΥΝ ΣΤΗΝ ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ 5-ASA, ΕΝΩ ΑΛΛΟΙ ΤΗΝ ΘΕΩΡΟΥΝ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΑΣ ΗΤΑΝ ΝΑ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΟΥΜΕ ΑΝ Η ΜΙΚΡΟΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ΕΚ) ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ Η ΜΕ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ 5-ASA.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΣ: ΜΕΛΕΤΗΣΑΜΕ 12 ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΚ(8Α, 5 Γ, ΜΕΣΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 43±17 ΕΤΗ) ΣΕ ΣΟΒΑΡΗ ΕΞΑΡΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥΣ ΚΑΙ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ 2 ΚΑΙ 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΚΑΙ 5-ASA) ΕΥΡΙΣΚΟΝΤΟ ΣΕ ΦΑΣΗ ΥΦΕΣΗΣ. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ Η ΚΑΘΑΡΣΗ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ (KCR) ΚΑΙ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ (MALB), Β2-ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ (B2-MGLB) ΚΑΙ Β-Ν- ΑΚΕΤΥΛΟΓΛΥΚΟΖΑΜΙΔΑΣΗΣ (B-NAG) ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ ΠΡΙΝ ΚΑΙ 2 ΚΑΙ 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ. Ο ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ MALB ΚΑΙ B2-MGLB ΕΓΙΝΕ ΜΕ ΡΑΔΙΟΑΝΑΣΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ ΚΑΙ ΤΗΣ B-NAG ΜΕ ΧΡΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ ΜΕΤΑ 12ΩΡΗ ΝΥΚΤΕΡΙΝΗ ΣΥΛΛΟΓΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ. Η ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΕΚ ΕΚΤΙΜΗΘΗΚΕ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΔΕΙΚΤΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΕΚ (UCAI) ΤΟΥ RACHMILEWITZ. ΑΠΟΚΛΕΙΣΘΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ, ΥΠΕΡΤΑΣΗ Η ΓΝΩΣΤΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: ΟΠΩΣ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΣΤΟΝ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΠΙΝΑΚΑ ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΗΚΕ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗΣ ΜΙΚΡΟΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑΣ (B2-MGLB, B-NAG) ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΥΦΕΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚ, ΟΡΙΑΚΗ 2 ΜΗΝΕΣ (P<0,10) ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ 6 ΜΗΝΕΣ (P<0,05) ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.

Φ.Τ.	KCR 80-140ML/MIN	MALB 0,1-18MG/MIN	B2-MGLB 0-120MG/MIN	B-NAG 0-5,9U/L
T=0	118,7±30,9	6,66±6,27	442±690,8	6,75±7,623
T=2 ΜΗΝΕΣ	124±32,2	5,41±2,62	52±51,5*	2,72±3,18*
T=6 ΜΗΝΕΣ	124,7±27,1	7,26±8,85	97,3±152,9**	2,22±2,03**

*P<0,10, **P<0,05

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΜΙΚΡΟΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ (B2-MGLB, B-NAG) ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΚ ΣΕ ΕΞΑΡΣΗ, ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΜΕΙΩΝΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΥΦΕΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.

ΜΙΚΡΟΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Μπαλάφα Ο, Κιτσανού Μ, Κατσάνος ΚΧ, Χριστοδούλου Δ, Οικονόμου Μ, Τσιάνος ΕΒ.
Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Οι εξω-εντερικές εκδηλώσεις της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης του εντέρου (ελκώδης κολίτιδας και νόσου Crohn) είναι συχνές (25% των ασθενών) και αφορούν κυρίως το δέρμα, τις αρθρώσεις, τους οφθαλμούς και τα χοληφόρα. Σπάνια έχουν περιγραφεί περιπτώσεις νεφρικής προσβολής, οι οποίες αφορούν σπειραματονεφρίτιδα (κυρίως IgA) και διάμεση νεφρίτιδα φαρμακευτικής αιτιολογίας.

Η συσχέτιση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης του εντέρου (ΙΦΠΕ) με τη νεφρική βλάβη (σπειραματική και σωληναριακή) σε ασθενείς με έξαρση της πάθησης.

Υλικό-Μέθοδοι: 21 ασθενείς με ΙΦΠΕ με έξαρση της πάθησης που εισήχθησαν στην Παθολογική κλινική κατά τη διάρκεια ενός έτους(10 με ελκώδη κολίτιδα και 11 με νόσο Crohn). 9 ασθενείς ελάμβαναν μεσαλαζίνη (1,5-3g ημερησίως), 1 μεθυλπρεδνιζολόνη (8 mg ημερησίως) και αζαθειοπρίνη (50mg ημερησίως) και 3 ασθενείς μεθοτρεξάτη (15 mg/εβδομάδα) και μεθυλπρεδνιζολόνη (8 mg ημερησίως). Κανένας ασθενής δεν είχε υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 21 υγιείς αντιστοίχου ηλικίας και φύλου. Σα δείκτης πρώιμης σπειραματικής βλάβης χρησιμοποιήθηκε η μικροαλβουμίνη ούρων, ενώ για τον έλεγχο της σωληναριακής βλάβης η απλή μικροσκόπηση της γενικής ούρων και οι κλασματικές απεκκρίσεις ηλεκτρολυτών στα ουρα (καλίου, νατρίου, ασβεστίου, φωσφόρου, μαγνησίου και ουρικού οξέως). Από κάθε ασθενή και υγιή πλην του βιοχημικού ελέγχου, ελήφθησαν 24ωρες συλλογές ούρων για μικροαλβουμίνη και δείγματα ούρων για τον υπολογισμό των κλασματικών απεκκρίσεων ηλεκτρολυτών.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς μας είχαν μέση διάρκεια νόσου 3,25 έτη(0-10 έτη). Είχαν όλοι φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη 0,9 mg/dl ± 0,15). Οι γενικές ούρων κατά τη μικροσκόπηση δεν είχαν παθολογικά στοιχεία (χωρίς ερυθρά, κυλίνδρους ή πυοσφαίρια). Η μέση τιμή της μικροαλβουμίνης ούρων των ασθενών είτε εκφραζομενη ως mg/24ωρο (4 mg/24ωρο, (2,14-175,6 mg/24ωρο)) είτε ως μg/min (3,47 μg/min, (1,48-121,94 μg/min)), δεν είχε στατιστική σημαντική διαφορά με την αντίστοιχη των υγιών. Είναι χαρακτηριστικό ότι μόνο σε έναν ασθενη βρέθηκε παθολογική τιμή μικροαλβουμίνης (175,6 mg/24ωρο). ΦΟσο αφορά τις κλασματικές απεκκρίσεις μόνο εκείνες του καλίου και του φωσφόρου ήταν αυξημένες (μέσος όρος 15,3% και 25 % αντίστοιχα).

Συμπέρασμα: Σε αντίθεση με άλλες μελέτες που αναφέρουν αυξημένα επίπεδα μικροαλβουμινουρίας ή και αλβουμινουρίας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, εμείς δεν αποδείξαμε κάτι αντίστοιχο. Πιθανά η νεφρική προσβολή στους ασθενείς της περιοχής μας να είναι σπάνια. Οι υψηλές απεκκρίσεις καλίου και φωσφόρου αποτελούν πιθανά αποτέλεσμα δράσης των φαρμάκων στο σωληνάριο και όχι βλάβη οφειλόμενη στη νόσο.

O11

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΡΓΟΜΕΤΡΙΑ - ΠΛΗΘΥΣΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΕ ΕΞΑΡΣΗ - ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ.

Νικη Παγώνη, Γεώργιος Ευφραιμίδης*, Κωνσταντίνος Θωμόπουλος, Κωνσταντίνος Σπυρόπουλος*, Βασίλειος Μαργαρίτης, Βασιλική Νικολοπούλου.

Γαστρεντερολογικό και Πνευμονολογικό τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών*

ΣΚΟΠΟΣ: Η ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ ΕΧΕΙ ΩΣ ΣΚΟΠΟ ΝΑ ΔΙΑΠΙΣΤΩΣΕΙ ΜΗ ΕΜΦΑΝΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΦΑΣΗ ΕΞΑΡΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.

ΜΕΘΟΔΟΣ: ΔΙΕΝΕΡΓΗΘΗΚΕ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΟΜΕΤΡΙΑ ΣΕ 10 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (5 ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ 5 ΑΝΔΡΕΣ) ΜΕΣΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 44.5 (16.4 (18-65 ΕΤΗ). ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ 10 ΑΣΘΕΝΩΝ, 7 ΕΠΑΣΧΑΝ ΑΠΟ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ 3 ΑΠΟ ΝΟΣΟ CROHN. ΟΛΟΙ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΝ ΣΕ ΦΑΣΗ ΕΞΑΡΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ, ΔΕΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΑΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΔΕΝ ΕΙΧΑΝ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΗΚΕ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ FEF25 (FORCE EXPIRATORY FLOW 25) ΚΑΙ ΤΗΣ PEFR (PEAK EXPIRATORY FLOW) ΜΕ ΤΗΝ VO2 PEAK (ΜΕΓΙΣΤΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΟΞΥΓΟΝΟΥ) (P< 0.05), ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΥΝΗΓΟΡΟΥΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΝΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ.

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΙΝΗΣ D1 ΣΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ.

Ι. Γκικόντη[1], Α. Μιχαλοπούλου[1], Α. Τσίγκα[1], Κ.Δ. Παρασκευά[2], Γ. Σκουλιδάκης[1], Ι.Α. Καραγιάννης[2], Χ. Σπηλιάδη[1]
Παθολογοανατομικό[1], Γαστρεντερολογικό Τμήμα[2] Κωνσταντοπούλειο Συγκρότημα, Γ.Π.Ν.Ν. Ιωνίας «Η Αγία Όλγα» και Παθολογοανατομικό Τμήμα Ιατρικού Κέντρου Αθηνών.[3]

ΣΚΟΠΟΣ: Η μελέτη της έκφρασης της κυκλίνης-D1 σε φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και της πιθανής συσχέτισής της με ρυθμιστικές πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου και δείκτες απόπτωσης: waf-1/p21 p53, Ki-67, Bax και bcl-2 σε βιοψίες ασθενών με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Βιοψίες 27 ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) (5 ήπια, 9 μέτρια, 9 έντονη δραστηριότητα νόσου και 4 με ανενεργό) και βιοψίες 24 ασθενών με νόσο Crohn (ΝΚ) (5 ήπια, 9 μέτρια, 6 έντονη δραστηριότητα της νόσου και 4 με ανενεργό). Ως μάρτυρες μελετήθηκαν βιοψίες 3 ασθενών με άλλου τύπου κολίτιδα καθώς και 4 ασθενείς με αδενώματα παχέος εντέρου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Κυκλίνη D1: ΕΚ (στο αναγεννητικό επιθήλιο) Δραστηριότητα: ήπια (+,68%), μέτρια (+,70%), έντονη (+,23%), απουσία (-), δυσπλασία (-). ΝΚ: Δραστηριότητα:ήπια-μέτρια-έντονη-απουσία (-).

Κολλαγονώδης-διάμεση-οξεία (+ /++). Αδενώματα (-).

bcl-2: ΕΚ: Δραστηριότητα: ήπια (+,72%), μέτρια-έντονη-απουσία(-), Δυσπλασία:(+). ΝΚ: Δραστηριότητα: ήπια (+,67%), μέτρια (+, 55%), έντονη-απουσία (-).Κολλαγονώδης (-),οξεία-διάμεση (+). Αδενώματα (+).

Waf1/p21: ΕΚ: Δραστηριότητα: μέτρια-έντονη-απουσία (-), Δυσπλασία: (-). ΝΚ: Δραστηριότητα: ήπια (++,10%), απουσία (-). Κολλαγονώδης (++, 5-10%), οξεία-διάμεση (-). Αδενώματα (-).

p53: ΕΚ: Δραστηριότητα: μέτρια-έντονη-απουσία (-). Δυσπλασία: (+++,50%). ΝΚ: Δραστηριότητα: ήπια-απουσία (-). Κολλαγονώδης-οξεία-διάμεση (-). Αδενώματα (-).

Ki-67: ΕΚ: Δραστηριότητα: μέτρια (-), έντονη(+),απουσία(-). Δυσπλασία: (++,5%). ΝΚ: Δραστηριότητα: ήπια-απουσία(-). Κολλαγονώδης-οξεία-διάμεση (-). Αδενώματα (-).

Bax: ΕΚ: Δραστηριότητα: μέτρια (+,30%),έντονη-απουσία (-). Δυσπλασία: (-). ΝΚ: Δραστηριότητα: ήπια (+, 28%), απουσία (-). Κολλαγονώδης-οξεία-διάμεση (-). Αδενώματα (-).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η έκφραση της κυκλίνης-D1 φαίνεται να συνδέεται με την μη δυσπλαστική (αντιδραστική) επιθηλιακή υπερπλασία στην ΙΦΝΕ καθώς και με την επιθηλιακή αναγέννηση σε μη ιδιοπαθείς κολίτιδες. Αντιθέτως, η έντονη έκφραση του p53 και η ασθενής του Ki-67 συνδέονται με την ύπαρξη δυσπλασίας στην ελκώδη κολίτιδα. Το bcl-2 εκφράζεται σε ΕΚ/ΝΚ με ήπια/μέτρια δραστηριότητα και στην ΕΚ με δυσπλασία. Η έκφραση του Bax παρατηρείται σε ΕΚ/ΝΚ με ήπια/μέτρια δραστηριότητα, η έκφραση δε του waf1/p21 συνδέεται με ήπια δραστηριότητα στη ΝΚ.

O13

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ Ή ΣΥΡΙΓΓΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN ΜΕ ΤΟ ΧΙΜΑΙΡΙΚΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ ANTI-TNF

Γ. ΚΗΤΗΣ, Α.Σ. ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ, Κ. ΔΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, Θ. ΜΑΡΗΣ, Γ. ΚΟΚΟΖΙΔΗΣ, Β. ΠΕΝΟΠΟΥΛΟΣ.
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΓΠΝ Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΕΧΕΙ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΕΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN, ΕΙΤΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΕΙΤΕ ΜΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΣΥΡΙΓΓΙΩΝ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ANTI-TNF ΧΙΜΑΙΡΙΚΟΥ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ (INFLIXIMAB).

ΣΚΟΠΟΣ: Η ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ INFLIXIMAB ΣΤΙΣ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: 15 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (Α: 9, Θ: 6) ΜΕΣΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 39 ΕΤΩΝ (18-65). ΕΛΑΒΑΝ INFLIXIMAB 5MG/KG ΣΒ IV ΣΕ ΧΡΟΝΟΥΣ 0, 2 ΚΑΙ 6 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΜΑΙΟΥ 2000 ΚΑΙ ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2002. ΠΕΝΤΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΙΧΑΝ ΕΝΕΡΓΟ ΚΟΡΤΙΚΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΝΟΣΟ (ΤΕΣΣΕΡΙΣ ΤΕΛΙΚΕΣ ΕΙΛΕΙΤΙΔΕΣ ΚΑΙ ΜΙΑ ΕΙΛΕΟΚΟΛΙΤΙΔΑ) ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ 2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΘΗΚΑΝ ΠΡΟ 10 ΕΤΩΝ. ΔΕΚΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΙΧΑΝ ΣΥΡΙΓΓΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟ, 5 ΜΕ ΠΕΡΙΕΔΡΙΚΟ, ΕΝΑΣ ΜΕ ΕΝΤΕΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΟ, ΔΥΟ ΜΕ ΟΡΘΟΚΟΛΠΙΚΟ, ΚΑΙ 2 ΜΕ ΕΝΤΕΡΟΚΥΣΤΙΚΑ ΣΥΡΙΓΓΙΑ (4 CROHN ΚΟΛΙΤΙΔΕΣ, 4 ΕΙΛΕΟΚΟΛΙΤΙΔΕΣ, 1 ΕΙΛΕΙΤΙΣ ΚΑΙ 1 ΟΡΘΟΣΙΓΜΟΕΙΔΙΤΙΔΑ). ΤΕΣΣΕΡΙΣ ΑΠΟ ΑΥΤΟΥΣ ΕΙΧΑΝ ΥΠΟΒΛΗΘΕΙ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΚΑΙ 2 ΕΙΧΑΝ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ. ΕΞΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΙΧΑΝ ΛΑΒΕΙ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ, ΕΝΑΣ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ, ΕΝΩ ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΕΙΧΕ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ, ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ. Η ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΗΤΑΝ 6 ΕΤΗ (2-11). ΕΞΕΤΑΣΘΗΚΑΝ Ο CDAI, Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ (ΔΣΜ) Η ΔΙΑΚΟΠΗ Η ΟΧΙ ΕΚΡΟΗΣ ΤΩΝ ΣΥΡΙΓΓΙΩΝ ΚΑΙ Η ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΑΙΣΘΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΕΓΧΥΣΗ ΚΑΙ ΣΕ 2 ΚΑΙ 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΗ. ΕΠΙ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΔΙΕΚΟΠΤΑΝ ΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΤΟΥ CDAI ΗΤΑΝ: 278 (200-450), 132 (50-300), 106 (20-400) ΜΟΝΑΔΕΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΣΕ ΧΡΟΝΟΥΣ 0, 2, ΚΑΙ 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΑΙ P=0,05 WILCOXON TEST. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ CDAI ΣΤΗ 2Η ΚΑΙ 3Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΑΝ ΕΝΤΕΚΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ, ΕΝΩ ΜΕΙΩΜΕΝΟ ΑΛΛΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ CDAI ΟΙ ΤΕΣΣΕΡΙΣ. Ο ΜΕΣΟΣ ΔΣΜ ΑΥΞΗΘΗΚΕ ΤΗΝ 6Η ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΑΠΟ 1,74 ΣΕ 2 M^2, ΜΕ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ. ΣΕ ΕΠΤΑ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΔΕΚΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΡΙΓΓΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΕ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΩΝ ΣΥΡΙΓΓΙΩΝ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΚΑΙ ΕΝΟΣ ΕΝΤΕΡΟΚΥΣΤΙΚΟΥ.

ΚΑΙ ΟΙ ΔΕΚΑΠΕΝΤΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΜΦΑΝΙΣΑΝ ΑΠΟ ΘΕΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΧΡΙ ΗΠΙΑ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΗΣ ΑΙΣΘΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ. ΔΥΟ ΜΟΝΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΤΩΝ ΣΥΡΙΓΓΙΩΝ. ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΗΤΑΝ ΚΑΛΑ ΑΝΕΚΤΟ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΜΕ ΕΞΑΙΡΕΣΗ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: ΤΟ INFLIXIMAB ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΑΣΦΑΛΕΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ Η ΣΥΡΙΓΓΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ INFLIXIMAB ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΣΥΡΙΓΓΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

O14

ΑΝΔΟΝΙΚΗ ΠΟΥΛΟΥ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΔΑΝΔΑΚΗΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΚΟΥΜΑΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΥΡΜΠΑΣ, ΜΑΡΙΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΤΕΡΖΟΓΛΟΥ, ΚΑΛΥΨΩ ΜΠΑΡΜΠΑΤΗ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΟΥΤΟΣ.
Γ.Ν.Α. «ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ - ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ» ΝΕΕΣ

ΤΟ INFLIXIMAB (INF), ΧΙΜΑΙΡΙΚΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ (ANTI-TNFA), ΕΧΕΙ ΑΠΟΔΕΙΧΘΕΙ ΠΟΛΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN (NC) ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΣΥΓΚΛΙΣΗ ΕΠΙΜΟΝΩΝ ΣΥΡΙΓΓΙΩΝ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ INF ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ NC ΣΥΝΕΧΩΣ ΕΜΠΛΟΥΤΙΖΕΤΑΙ ΑΛΛΑ ΠΑΡΑΜΕΝΕΙ ΑΚΟΜΗ ΜΙΚΡΗ.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΕΙΝΑΙ Η ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑΣ ΜΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ INF ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΡΙΓΓΩΔΗ NC.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΣ: ΚΑΤΑ ΤΑ 3 ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΕΤΗ, INF ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΕ ΣΕ 5 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΑΣ ΜΕ NC (3 Α, 2 Γ), ΜΕΣΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 22,4 (ΕΥΡΟΣ: 18-28) ΕΤΗ. ΔΥΟ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΑΣ ΕΙΧΑΝ ΣΥΡΙΓΓΩΔΗ ΜΟΡΦΗ (ΕΝΤΕΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΥΡΙΓΓΙΑ), 2 ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΑΙ 1 ΑΣΘΕΝΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΡΙΓΓΩΔΗ (ΕΝΤΕΡΟΕΝΤΕΡΙΚΑ ΣΥΡΙΓΓΙΑ) ΜΟΡΦΗ ΤΗΣ NC. Η ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ NC ΗΤΑΝ 3,8 (1-6) ΕΤΗ. ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ 3 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΛΑΜΒΑΝΑΝ 5-ASA + ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ (ΑΖΘ) ΚΑΙ Η ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΗΤΑΝ ΣΕ ΕΞΑΡΣΗ (CDAI: 340,320, 280 ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ) ΚΑΙ 2 (ΣΥΡΙΓΓΩΔΗΣ ΜΟΡΦΗ) ΕΛΑΜΒΑΝΑΝ 5-ASA + ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ (ΣΥΡΙΓΓΙΑ) ΚΑΙ Η ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΟ ΣΕ ΥΦΕΣΗ (CDAI<150). ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ INF ΗΤΑΝ Η ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΡΙΓΓΙΩΝ ΚΑΙ Η ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΥΦΕΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: ΤΟ ΑΡΧΙΚΟ ΣΧΗΜΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ INF ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΗΤΑΝ 3 ΣΥΝΕΔΡΙΕΣ ΤΩΝ 5MG/KG ΣΒ (0,2,6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ). ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ 3 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΑΣ ΜΕ NC ΣΕ ΕΞΑΡΣΗ ΕΠΙΤΕΥΧΘΕΙ ΥΦΕΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (CDAI<150) ΕΝΩ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ 3 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΡΙΓΓΩΔΗ ΜΟΡΦΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΕ ΠΛΗΡΗΣ ΣΥΓΚΛΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΡΙΓΓΙΩΝ (ΣΕ 2 ΜΕΤΑ ΤΗΝ 2Η ΚΑΙ ΣΕ 1 ΜΕΤΑ ΤΗΝ 3Η ΣΥΝΕΔΡΙΑ) ΠΟΥ ΔΙΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ 2 ΕΤΩΝ, 8 ΜΗΝΩΝ ΚΑΙ 3 ΜΗΝΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ. ΣΕ 2 ΑΠΟ ΑΥΤΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ (ΣΥΡΙΓΓΩΔΗΣ ΜΟΡΦΗ) Η ΥΦΕΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΔΙΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΜΟΝΟ ΜΕ 5-ASA, ΕΝΩ ΣΕ ΕΝΑΝ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΡΙΓΓΩΔΗ ΜΟΡΦΗ ΜΕ ΑΝΑ ΔΙΜΗΝΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ INF (5MG/KG ΣΒ). ΟΙ 3 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΑΣ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ NC ΣΥΝΤΗΡΟΥΝ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥΣ ΣΕ ΥΦΕΣΗ (ΕΠΙ 30, 24 ΚΑΙ 5 ΜΗΝΕΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ) ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ INF ΜΕ ΑΝΑ ΔΙΜΗΝΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ INF ΜΕΤΑ 14, 12, 3 ΕΓΧΥΣΕΙΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ, ΚΑΙ ΑΖΘ. ΣΥΝΟΛΙΚΑ, ΜΕΤΑ 44 ΕΓΧΥΣΕΙΣ ΔΕΝ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΑΝ ΜΕΙΖΟΝΕΣ Η ΕΛΑΣΣΟΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΝΩ 2 ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΑΣ (40%) ΜΕ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕΙΣ ΑΝΑΠΤΥΞΑΝ ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (ΤΙΤΛΟΣ 1:640).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ INF ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΑΣ ΗΤΑΝ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΗ, Η ΑΠΟΥΣΙΑ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΜΙΚΡΗ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.

O15

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ANTI-TNFA (REMICADE) ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Κ.Χ. ΚΑΤΣΑΝΟΣ, Μ. ΚΙΤΣΑΝΟΥ, Μ. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Π. ΖΩΗΣ,Ε.Β. ΤΣΙΑΝΟΣ
Παθολογική Κλινική (Ηπατο-Γαστρεντερολογικό Τμήμα) Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

ΣΚΟΠΟΣ: Η ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΟΥ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΑ ΝΕΚΡΩΣΕΩΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ Α (ANTI-TNFA, REMICADE) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ. ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΜΑΣ ΕΙΝΑΙ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ (ΙΦΠΕ) ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: ΤΟ REMICADE ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΕ ΣΕ ΔΥΟ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ, ΗΛΙΚΙΑΣ 18 ΚΑΙ 24 ΕΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ, ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΜΒΑΤΗ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΕΙΔΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΙΦΠΕ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΜΑΣ ΤΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ 2 ΚΑΙ 6 ΕΤΗ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ.ΚΑΙ ΟΙ ΔΥΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΑΝ ΣΤΑΘΕΡΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ (ΕΜΜΟΝΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ) ΠΑΡΑ ΤΗ ΣΥΝΕΧΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ. Η ΠΡΩΤΗ ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΙΧΕ ΕΝΤΟΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΕΝΩ Η ΔΕΥΤΕΡΗ ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΙΧΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΘΕΙ ΓΙΑ ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΣΕ ΣΥΝΤΟΜΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΛΟΓΩ ΜΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ.ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΔΕΝ ΕΛΑΒΑΝ ΠΟΤΕ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟΝ TNF (ΠΕΝΤΟΞΥΦΙΛΛΙΝΗ Η ΘΑΛΙΔΟΜΙΔΗ).ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΑΠΟΚΛΕΙΣΘΗΚΑΝ ΠΡΙΝ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ REMICADE ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΣΕ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΚΟΛΟΣΚΟΠΗΣΗΣ, ΑΥΤΟΑΝΟΣΟ ΝΟΣΗΜΑ, ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΕΣ Η ΕΙΔΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΠΩΣ HSV, CMV, PN. CARINII, ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ, HIV ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ Η ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΚΥΗΣΗΣ Η Ο ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΩΣ ΚΑΙ 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ.ΤΟ REMICADE ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΕ ΣΕ ΔΟΣΗ 5MG/KG ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΡΟΚΑΘΟΡΙΣΜΕΝΑ ΜΕΣΟΔΙΑΣΤΗΜΑΤΑ ΔΟΣΕΩΝ (0, 2Η, 6Η ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΑ 6 ΕΩΣ 8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΣΥΝΕΧΩΣ).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ΠΡΩΤΗ ΑΣΘΕΝΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΘΗΚΕ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ REMICADE ΚΑΙ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ, ΜΕΤΑ 11 ΕΠΑΝΑΧΟΡΗΓΗΣΕΙΣ, ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΥΦΕΣΗ ΕΝΩ ΜΕΙΩΘΗΚΕ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ Η ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΘΥΛΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗΣ (4MG ΑΠΟ 16MG). Η ΔΕΥΤΕΡΗ ΑΣΘΕΝΗΣ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΕ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΗΣ ΕΙΚΟΝΑ ΜΕΤΑ 4 ΔΟΣΕΙΣ REMICADE (0, 2Η, 6Η ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΧΟΡΗΓΗΣΗ).ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΚΗ ΤΗΣ ΠΡΟΤΡΟΠΗ ΑΠΟΦΑΣΙΣΤΗΚΕ ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΜΕ ΕΙΛΕΟΠΡΩΚΤΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ ΚΑΙ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΕ ΑΡΙΣΤΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ REMICADE ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΥΣΚΟΛΑ ΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΗ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΕΙ ΜΙΑ ΑΞΙΟΠΙΣΤΗ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΛΥΣΗ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΗ ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΠΙΘΑΝΗΣ ΟΛΙΚΗΣ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗΣ ΕΦ'ΟΣΟΝ ΤΗΡΗΘΟΥΝ ΜΕ ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΟΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ (CMV).

O16

Ν. Αντωνακόπουλος, Ι. Κυρλαγκίτσης, Α. Πετροπούλου, Β. Παντερής, Φ. Ηλιάδης, Γ. Κουκούλης, Δ.Γ. Καραμανώλης
Γαστρεντερολογικό τμήμα, Τζάνειο Νοσοκομείο, Πειραιάς

ΣΚΟΠΟΣ: Ο έλεγχος των ασθενών με ανθεκτική στη συντηρητική αγωγή ελκώδη κολίτιδα, λόγω υποκείμενης λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν αναδρομικά 37 περιπτώσεις ασθενών με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στη γαστρεντερολογική κλινική του Τζανείου στην χρονική περίοδο 1997-2003 (ασθενείς), λόγω στεροειδοεξαρτώμενης ή ανθεκτικής στην ανοσοκατασταλτική αγωγή ελκώδους κολίτιδας. Στους ασθενείς αυτούς είχε διερευνηθεί η CMV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Για τη διάγνωση CMV λοίμωξης χρησιμοποιήθηκαν ορολογικές μέθοδοι ανίχνευσης IgM αντισωμάτων έναντι του CMV (ELISA) και ιστολογική χρώση αιματοξυλίνης-εωσίνης σε υλικό βιοψίας για αναζήτηση εγκλείστων. Θετικοί στη λοίμωξη θεωρήθηκαν οι ασθενείς που είχαν τουλάχιστον 1 από τις 2 εξετάσεις θετικές ενώ αρνητικοί όσοι είχαν αρνητικές και τις 2 εξετάσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σε 13 (35,1%) περιπτώσεις- 9 με στεροειδοεξαρτώμενη και 4 με ανθεκτική νόσο- διαγνώστηκε CMV λοίμωξη από τις οποίες οι 11 (84,6%) βελτιώθηκαν μετά από χορήγηση γκανσικλοβίρης ενδοφλεβίως για 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς με στεροειδοεξαρτώμενη νόσο μπήκαν σε μακροχρόνια ύφεση (16 μήνες-εύρος διακύμανσης 8-24) ενώ στις 4 περιπτώσεις με ανθεκτική νόσο αποσωβήθηκε η κολεκτομή. Η θεραπεία με γκανσικλοβίρη ήταν καλώς ανεκτή και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήπιες και πλήρως αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό είναι συχνή σε ασθενής με ελκώδη κολίτιδα και πρέπει να διερευνάται σε κάθε περίπτωση ανθεκτικής ή στεροειδοεξαρτώμενης νόσου προτού ληφθεί η απόφαση για έναρξη προωθημένης ανοσοκατασταλτικής αγωγής (αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη) ή κολεκτομή.

Ο17

ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΙΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑ-ΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ (CMV) ΜΕ PEROS ΧΟΡΗΓΗΣΗ GANCICLO-VIR ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓ-ΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕ-ΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ): ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΡΙΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ.

Ι.Κ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗΣ[1], Π. ΧΑΙΡΑΚΑΚΗΣ[1], Α. ΠΑΡΑΣΗ[2], Μ. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ[2], Μ. ΣΚΛΑΒΑΙΝΑ[1], Π. ΜΕΝΝΟΝΑ[1], Μ.Α. ΖΕΡΒΑΚΑΚΗΣ[1], Α. ΜΑΣΤΡΑΓΓΕΛΗΣ[1].

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ[1] ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟ[2] ΤΜΗΜΑ, Π. Γ. Ν. ΝΙΚΑΙΑΣ «ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ CMV ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ ΟΤΙ ΕΠΙΠΛΕΚΕΙ ΟΞΕΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ Η ΟΤΙ ΕΠΙΔΕΙΝΩΝΕΙ ΠΡΟΫΠΑΡΧΟΥΣΑ. ΤΟ GANCICLIVIR ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ ΟΤΙ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΛΟΓΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΛΟΙΜΩΞΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ. ΣΚΟΠΟΣ: Η ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ 3 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΚΟΛΙΤΙΔΟΣ ΑΠΟ CMV ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΙΦΕΝ ΠΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΘΗΚΑΝ ΕΠΙΤΥΧΩΣ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ PEROS GANCICLOVIR ΓΙΑ ΔΙΑΣΤΗΜΑ 4 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ: ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΓΙΑ 2 ΑΝΔΡΕΣ ΚΑΙ 1 ΓΥΝΑΙΚΑ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΟΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗ-ΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ Η ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΑΙΝΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΠΙΝΑΚΑ 1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. *ΚΛΙΝΙΚΟΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ 3 ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΕΝ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ CMV*

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ [1]	ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ [2]	ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ [3]
ΗΛΙΚΙΑ	53	46	56
ΦΥΛΟ	ΑΝΔΡΑΣ	ΑΝΔΡΑΣ	ΓΥΝΑΙΚΑ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΙΦΕΝ (ΕΤΗ)	6	1	7
ΕΚΤΑΣΗ ΙΦΕΝ	ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΣ	ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΣ	ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΛΙΤΙΣ
ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΙΦΕΝ	ΣΟΒΑΡΗ	ΣΟΒΑΡΗ	ΣΟΒΑΡΗ
ΕΙΔΟΣ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ	ΥΠΟΤΡΟΠΗ	1η ΠΡΟΣΒΟΛΗ	ΥΠΟΤΡΟΠΗ
ΕΙΔΟΣ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ			
ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Ανοσοκατασταλτικά	Ναι	Οχι	Ναι
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ GANICLOVIR (500 MG X 2/D)			
ΔΙΑΡΚΕΙΑ (ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ)	4	4	4
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ	ΑΡΙΣΤΗ	ΑΡΙΣΤΗ	ΑΡΙΣΤΗ
ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΥΦΕΣΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΑΥΞΗΣΗ LFTS	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΑΦΑΝΙΣΗ CMV	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ MCV ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ ΜΠΟΡΕΙ ΕΠΙ-ΤΥΧΩΣ ΝΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΘΕΙ ΜΕ PEROS GANCICLOVIR ΓΙΑ 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ.

INFLIXIMAB ΣΕ ΒΑΡΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ)

O17A

Β. Ντελής, Α.Μ. Διέλλου, Β. Μπαλατσός, Α. Κωνσταντινίδης, Ι. Καρούμπαλης, Ι. Μπόλλας, Ν. Σκανδάλης
Γαστρεντερολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»

Το χειμαιρικό αντίσωμα anti-TNFα (Infliximab) έχει χορηγηθεί σε μέτρια, βαριά και συριγγώδη ν.Crohn με καλά αποτελέσματα. Επίσης έχει χορηγηθεί σε μικρές ομάδες ασθενών με ελκώδη κολίτιδα όπου τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα.

Σ' αυτήν την προοπτική μελέτη περιγράφεται η αρχική μας εμπειρία σε βαριά, ανθεκτική ή εξαρτώμενη από κορτικοστεροειδή ελκώδη κολίτιδα. Στη μελέτη περιλαμβάνονται έξι ασθενείς, τρεις άνδρες και τρεις γυναίκες ηλικίας 17-66 ετών, με ιστολογικά επιβεβαιωμένη ελκώδη κολίτιδα. Η διάρκεια της νόσου κυμαινόταν από 1-16 έτη. Τέσσερεις ασθενείς είχαν βαριά, ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή ελκώδη κολίτιδα, ένας ασθενής ήταν κορτιζονοεξαρτώμενος και ένας ασθενής είχε βαριά ελκώδη κολίτιδα και ιστορικό ισχαιμικής νέκρωσης της κεφαλής του μηριαίου οστού ως επιπλοκή από τη χρήση κορτικοστεροειδών. Σε δύο ασθενείς συνυπήρχε λοίμωξη από C.M.V., ενώ σε έναν άλλον λοίμωξη από C.M.V. και Listeria. Στους ανωτέρω τρεις ασθενείς με C.M.V. λοίμωξη χορηγήθηκε αντιικη θεραπεία, ενώ στον ασθενή που είχε λοίμωξη και με Listeria αντιμικροβιακή θεραπεία.

Σ' όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε Infliximab σε δόση 5mgr/kgr ΣΒ με αντλία έγχυσης σε διάστημα 3 ωρών. Το ίδιο σχήμα επαναλήφθηκε στις 2 και στις 6 εβδομάδες.

Πέντε από τους έξι ασθενείς παρουσίασαν κλινική, εργαστηριακή και ενδοσκοπική βελτίωση μετά την πρώτη εβδομάδα από τη χορήγηση του φαρμάκου. Παρέμειναν σε πλήρη ύφεση, χωρίς ανάγκη χορήγησης κορτιζόνης 8 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση του 3ου σχήματος με Infliximab. Ένας ασθενής δεν παρουσίασε ανταπόκριση και αντιμετωπίσθηκε χειρουργικά.

Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε επιπλοκές συνδεόμενες με τη χρήση του Infliximab.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Σημαντικό ποσοστό ασθενών με βαριά κορτιζονοανθεκτική ή κορτιζονοεξαρτώμενη ελκώδη κολίτιδα, φαίνεται ν'ανταποκρίνεται - τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα - στη χορήγηση Infliximab.

O18

ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Π. Αντζελέ, Μ. Κυριακοπούλου*, Α. Σωτηριάδη, Ε. Κούκουρα, Χ. Κοτσαρίνη, Ι. Δημόπουλος
Εργαστήριο Ακτινοδιαγνωστικής, Π.Γ.Ν. Πατρών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η συμβολή των απεικονιστικών μεθόδων στη μελέτη του λεπτού εντέρου εξακολουθεί να είναι καθοριστική στην καθημερινή κλινική πράξη, παρα τις προσπάθειες εισαγωγής καινούριων μεθόδων.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης μας είναι η παρουσίαση των αποτελεσμάτων από τον έλεγχο του λεπτού εντέρου, 450 ασθενών οι οποίοι προσήλθαν στο ακτινοδιαγνωστικό τμήμα του Νοσοκομείου μας την τελευταία τριετία. Η κλινική εικόνα των ασθενών δικαιολογούσε την απεικόνιση του λεπτού εντέρου με τη μέθοδο της εντερόκλυσης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν 450 ασθενείς την τελευταία τριετία, 250 άντρες και 200 γυναίκες, μέσης ηλικίας 30-65 ετών, με τη μέθοδο της εντερόκλυσης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι περισσότεροι ασθενείς δεν εμφάνισαν παθολογική απεικόνιση του λεπτού εντέρου, παρά την κλινική τους εικόνα, η οποία δικαιολογούσε την εξέταση. Ένα 20% περίπου παρουσίασε παθολογική απεικόνιση του λεπτού εντέρου στο τμήμα του τελικού ειλεού (φλεγμονώδους αιτιολογίας).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η κλασσική εντερόκλυση παραμένει, παρά την εισαγωγή καινούριων τεχνικών, μέθοδος εκλογής για την ανάδειξη των φλεγμονωδών παθήσεων του λεπτού εντέρου, διότι μπορεί να μας αναδείξει την έκταση της βλάβης, την διαταραχή της αρχιτεκτονικής της βλεννογόνιας πτύχωσης, την ύπαρξη ελκών, καθώς και τα καλοήθη χαρακτηριστικά των στενώσεων του λεπτού εντέρου. Έτσι λοιπόν μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι η εντερόκλυση αποτελούσε και αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την ανάδειξη των παθήσεων του λεπτού εντέρου.

Η ΕΙΚΟΝΙΚΗ ΚΟΛΟΝΟΣΚΟΠΗΣΗ (VIRTUAL COLONOSCOPY) ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ): ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΟΔΟ?

Π. Καζακίδης[1], Α. Φάκου[1], Π. Χαιρακάκης[2], Μ. Σκλάβαινα[2], Α. Μαστράγγελος[2], Μ. Α. Ζερβακάκης[2], Ι. Κ. Τριανταφυλλίδης[2]
[1]Τμήμα Αξονικού Τομογράφου και [2]Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Π. Γ. Ν. Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

Εισαγωγή: Οι περισσότερες μελέτες που αναφέρονται στην εικονική κολονοσκόπηση (ΕΚ), αφορούν σε περιπτώσεις καλοήθων ή κακοήθων όγκων του παχέος εντέρου. Ανύπαρκτες σχεδόν είναι οι αναφορές σχετικώς με τον ρόλο της ΕΚ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Σκοπός: Η παρουσίαση των δεδομένων που αφορούν στην διαγνωστική βοήθεια που προσφέρει η ΕΚ σε ασθενείς με προσβολή του παχέος εντέρου από ΙΦΕΝ. Ασθενείς-Μέθοδοι: Επτά ασθενείς με γνωστή νόσο Crohn και ένας ασθενής με ενδιαμέσου τύπου κολίτιδα, των οποίων η νόσος ήταν σε έξαρση, υποβλήθηκαν σε Video-κολονοσκόπηση και Virtual Colonoscopy την ίδια ημέρα ή το αργότερο σε διάστημα επτά ημερών. Οι εικόνες αξιολογήθηκαν με το ειδικό πρόγραμμα του ηλεκτρονικού υπολογιστή και μετατράπηκαν σε τρισδιάστατες εικόνες. Έγινε σύγκριση των ενδοσκοπικών ευρημάτων με τα ευρήματα της ΕΚ. Αποτελέσματα: Ολική συμβατική ενδοσκόπηση έγινε δυνατό να πραγματοποιηθεί στις 5 από τις 8 περιπτώσεις. Η ΕΚ έγινε δυνατό να πραγματοποιηθεί και στις 8 περιπτώσεις. Η πάχυνση του εντερικού τοιχώματος και οι στενώσεις του αυλού που διαπιστώθηκαν στην ΕΚ αντιστοιχούσαν στις περιοχές που το συμβατικό κολονοσκόπιο ήταν αδύνατο να περάσει. Πάχυνση του τοιχώματος του τελικού ειλεού, ψευδοπολύποδες, βαθιά έλκη και απώλεια των κολικών κυψελών σκιαγραφήθηκαν ικανοποιητικότατα με την τρισδιάστατη απεικόνιση. Οι βλάβες αντιστοιχούσαν στις βλάβες που καταδείχθηκαν κολονοσκοπικά. Υπήρξε αδυναμία καταδείξης κοκκίωσης του βλεννογόνου ή όλων των αφθωδών ελκών με την ΕΚ. Εν τούτοις η ΕΚ κατέδειξε αλλοιώσεις πέραν της έκτασης του εντέρου που ήταν δυνατό να προσπελασθεί με το συμβατικό κολονοσκόπιο. Επί πλέον η ΕΚ προσέφερε την δυνατότητα ακριβούς προσδιορισμού του πάχους του εντερικού τοιχώματος με τις δισδιάστατες εικόνες. Συμπέρασμα: Η ΕΚ φαίνεται ότι θα αποτελέσει σημαντικό διαγνωστικό όπλο σε περιπτώσεις ασθενών με ΙΦΕΝ και εντερικές στενώσεις, ελέγχει όλο το μήκος του παχέος εντέρου, στερείται όμως της δυνατότητος λήψης βιοψιών.

O20

Η ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ LEU1007FSINSC ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ NOD2 ΠΡΟΔΙΑΘΕΤΕΙ ΓΙΑ ΤΟ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ.

Μαρία Γαζούλη[1], Παναγιώτης Ζαχαράτος[1], Γεράσιμος Μάντζαρης[2], Καλυψώ Μπαρμπάτη[2], Ιωάννης Οικονομόπουλος[1], Βασίλης Γοργούλης[1]

[1]Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μιο Αθηνών; 2η Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» και [2]Παθολογοανατομικό Τμήμα Νοσοκομείου ΕΕΣ, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΗΤΑΝ Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΜΠΛΟΚΗΣ ΤΗΣ LEU1007FSINSC ΜΕΤΑΛΛΑΓΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ NOD2 ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΥΤΗΣ ΜΕ ΤΟ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ. ΜΕΘΟΔΟΣ: ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ 100 ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝC ΑΠΟ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ, 52 ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΠΟ ΓΟΝΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝC, 50 ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ΕΚ) ΚΑΙ 40 ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΥΓΙΩΝ ΑΤΟΜΩΝ. Η ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΓΗΣ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΗΚΕ ΜΕ ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ (PCR), ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΕΚΚΙΝΗΤΕΣ. ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΘΗΚΑΝ ΜΕ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑΣ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΤΗΣ PCR. Η ΝC ΕΙΧΕ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΘΕΙ ΣΤΟΝ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ ΜΕ ΓΑΣΤΡΟΣΚΟΠΗΣΗ, ΕΙΛΕΟΚΟΛΟΣΚΟΠΗΣΗ, ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΒΙΟΨΙΕΣ ΚΑΙ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΘΗΚΕ ΜΕ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΒΙΕΝΝΗΣ. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΚΑΝ ΕΠΙΣΗΣ ΟΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ, ΤΥΧΟΝ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ Η ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΝC ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΕ ΣΕ 4 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ (4%). 29% ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΕΙΧΑΝ ΕΙΛΕΪΤΙΔΑ, 60% ΕΙΛΕΟΚΟΛΙΤΙΔΑ, 9% ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ 2% ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΕΓΓΥΣ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ. ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΑΣ ΑΝΕΔΕΙΞΑΝ ΙΣΧΥΡΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ LEU1007FSINSC ΜΕΤΑΛΛΑΓΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ NOD2 ΜΕ ΤΗ ΝC ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΑΦΟΥ ΑΥΤΗ ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ΣΕ 35/100 (35%) ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ 3/50 (6%) ΜΕ ΕΚ ΚΑΙ 1/40 (2.5%) ΥΓΙΗ ΑΤΟΜΑ. ΜΟΝΟ 2/35 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝC ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ ΗΤΑΝ ΟΜΟΖΥΓΟΙ. ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝC ΕΝΑΣ ΕΙΧΕ ΤΗ LEU1007FSINSC ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ. ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝC ΚΑΙ LEU1007FSINSC ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ ΕΝΑΝΤΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΧΩΡΙΣ ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ ΕΚΔΗΛΩΣΑΝ ΤΗ ΝΟΣΟ ΣΕ ΜΙΚΡΟΤΕΡΗ ΗΛΙΚΙΑ (ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ 27.6 VS 34.6 ΕΤΗ, P<0.05), ΕΙΧΑΝ ΣΥΧΝΟΤΕΡΑ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (17.15% VS 1%, P=0.0002), ΣΥΝΗΘΩΣ ΕΙΧΑΝ ΕΙΛΕΪΤΙΔΑ Η ΕΙΛΕΟΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (B1). ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η LEU1007FSINSC ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΝC ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΜΕ ΤΟ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ(ΙΦΝΕ) (ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ)

O21

Γ. ΚΟΚΟΖΙΔΗΣ, Π. ΞΙΑΡΧΟΣ, Π. ΚΥΝΗΓΟΠΟΥΛΟΥ[1], Ο. ΧΑΤΖΗΖΗΣΗ[2], Θ. ΜΑΡΗΣ, Ι. ΓΕΩΡΓΟΥΛΗΣ[1], Γ. ΚΥΡΙΑΖΗΣ[2], Γ. ΚΗΤΗΣ.
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ[1] ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ[2] ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ Γ.Ν.Θ «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».

Η ΑΝΑΙΜΙΑ ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΑΠΟ ΤΑ ΣΥΧΝΟΤΕΡΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΝΕ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ (IL-1Β,IL-6,IL-8, TNF-Α,TGF-Β ΚΑΙ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ Α,Β,Γ) ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ (IL-10). Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΞΩΓΕΝΟΥΣ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ (ΕΡΟ) ΚΑΙ ΣΙΔΗΡΟΥ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΟΤΙ ΥΠΕΡΝΙΚΑ ΤΗΝ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΡΘΩΝΕΙ ΤΗΝ ΑΝΑΙΜΙΑ.

ΣΚΟΠΟΣ: Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΟ ΚΑΙ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ ΚΑΙ ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ , Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ IL-6, IL-8,TNF-Α ΚΑΙ IL-10, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ- ΜΕΘΟΔΟΙ: ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ 12 ΑΣΘΕΝΕΙΣ, ΑΝΔΡΕΣ/ΓΥΝΑΙΚΕΣ 5/7, ΜΕΣΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ 36 ΕΤΗ (ΕΥΡΟΣ 18-66) ΜΕ ΙΦΝΕ ΣΕ ΕΞΑΡΣΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑ. ΕΝΝΕΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΙΧΑΝ ΝΟΣΟ CROHN ΚΑΙ ΤΡΕΙΣ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ. ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΕ ΕΡΟ ΣΕ ΔΟΣΗ 10.000IU ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ, ΜΕ ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΓΧΥΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΣΙΔΗΡΟΣ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ. ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ (Hb) ΑΞΙΟΛΟΓΗΘΗΚΑΝ ΜΕΤΑ 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ. Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ IL-6,IL-8, IL-10 ΚΑΙ ΤΟΥ TNF-Α ΕΓΙΝΕ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΟ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΕΝΖΥΜΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ «SANDWICH» ΚΑΙ ΤΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ ΤΟΥ ΟΙΚΟΥ R&D SYSTEMS, MINEAPOLIS, USA (QUANTIKINE).ΕΠΙΣΗΣ ΜΕΤΡΗΘΗΚΕ Η ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ (ΕΕ) ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ ELISA . Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΕΓΙΝΕ ΜΕ ΤΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ FACT-ANEMIA. Η ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΕΓΙΝΕ ΜΕ ΤΙΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ LINEAR REGRESSION ANALYSIS, STUDENT T ΚΑΙ MAN WHITNEY.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ΜΕΣΗ ΑΡΧΙΚΗ ΤΙΜΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΗΤΑΝ 9,2GR/GL (6,5-10) ΕΝΩ ΤΗΝ 4Η ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΑΥΞΗΘΗΚΕ ΣΤΟ 12,3GR/DL (9,1-14,3), (P=0,001). ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΕ ΜΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ IL-6, IL-8, TNF-Α ΚΑΙ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΚΥΤΟΚΙΝΗΣ IL-10 ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Η ΠΤΩΣΗ ΤΗΣ IL-8 ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΤΑΝ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΣΕ 7 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ Η ΠΡΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΙΜΗ ΗΤΑΝ ΥΨΗΛΗ (P=0,012). Η ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ ΕΛΑΤΤΩΘΗΚΕ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΠΟ 72,4MU/ML ΣΕ 57,9MU/ML (P=0,67, N.S). ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΕ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ Hb ΚΑΙ ΤΗΣ IL-8 (P< 0,001) ΚΑΙ ΘΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ Hb ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΡΟ (P<0,001) ΤΟΣΟ ΠΡΙΝ ΟΣΟ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ (P=0,006) ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (P=0,006).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: 1.Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΡΟ ΔΙΟΡΘΩΝΕΙ ΤΗΝ ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΝΕ. 2.ΒΕΛΤΙΩΝΕΙ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ. 3.Η ΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΕΡΟ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΝΕΙ ΤΟΝ ΡΟΛΟ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΝΕ.

Ο22

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΟΝΑΔΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Π. ΞΙΑΡΧΟΣ, Μ.ΤΖΟΙΤΗ[1], Θ.ΜΑΡΗΣ, Ε.ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ[1], Α.ΣΛΑΒΑΚΗΣ[2], Γ.ΚΟΚΟΖΙΔΗΣ, Α.ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ[1], Γ.ΚΗΤΗΣ.
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, Γ.Ν.Θ. «ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»
1. ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, Γ.Ν.Θ. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
2. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ, Γ.Ν.Θ. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ CROHN ΚΑΙ ΣΕ ΑΛΛΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΕΧΟΥΝ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΕΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΘΥΡΟΞΙΝΗΣ (FT4) ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΤΡΟΠΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ (TSH) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΕ TRH. ΣΕ ΜΕΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΗΚΕ ΥΠΟΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΣΠΕΡΜΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ-ΥΠΟΦΥΣΗΣ -ΓΟΝΑΔΩΝ -ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ 30 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (22 Α , 8Γ) ΜΕ ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ 34,4(12 ΕΤΗ , ΓΙΑ ΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ 35,7(10 ΕΤΗ ΚΑΙ ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ 5,8(5,5 ΕΤΗ. ΟΛΕΣ ΟΙ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΗΤΑΝ ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ ΔΕΝ ΕΙΧΕ ΚΑΝΕΝΑΣ ΑΣΘΕΝΗΣ. ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΕΓΙΝΑΝ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΘΥΛΑΚΙΟΤΡΟΠΟΥ (FSH), ΩΧΡΙΝΟΤΡΟΠΟΥ (LH), TSH ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΕ LHRH-TRH .ΕΠΙΣΗΣ ΜΕΤΡΗΘΗΚΑΝ ΤΑ ΒΑΣΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ (TESTO) , ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗΣ (E2), ΘΕΙΙΚΗΣ ΔΕΥΔΡΟΞΥΕΠΙΑΝΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ (DHEAS) ΚΑΙ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ (PRL).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: ΑΠΟ ΤΟΥΣ 22 ΑΝΔΡΕΣ ΟΙ 18 (82%) ΕΙΧΑΝ ΥΠΕΡΑΠΑΝΤΗΣΗ ΤΗΣ LH (81,8%) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ, ΕΝΑΣ ΑΠ' ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΕΙΧΕ ΥΠΕΡΑΠΑΝΤΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗΣ FSH.ΕΠΤΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ 22 (29,4%) ΕΙΧΑΝ ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ DHEAS.ΥΠΕΡΑΠΑΝΤΗΣΗ ΤΗΣ TSH (ΥΠΟ-ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ) ΕΙΧΑΝ ΔΥΟ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΕΙΚΟΣΙ ΔΥΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ (9%) ΕΝΩ ΔΥΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ (9%) ΕΙΧΑΝ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ(ΒΑΣΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ TSH ΑΠΟ 5-10MU/ML). ΕΝΑΣ ΕΙΧΕ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗΣ (E2). ΑΠΟ ΤΙΣ ΟΚΤΩ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΟΙ ΕΞΙ ΕΙΧΑΝ ΥΠΕΡΑΠΑΝΤΗΣΗ ΤΗΣ LH (75%), ΤΡΕΙΣ ΕΙΧΑΝ ΥΠΕΡΑΠΑΝΤΗΣΗ ΤΗΣ TSH (37,5%), ΜΙΑ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ ΚΑΙ ΤΡΕΙΣ ΕΙΧΑΝ ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ DHEAS (37,5%).ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ ΗΤΑΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: 1.ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΣΧΕΔΟΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN, ΓΕΓΟΝΟΣ ΠΟΥ ΥΠΟΔΗΛΩΝΕΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ-ΥΠΟΦΥΣΗΣ. 2. ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ, ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΗΚΕ ΜΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΣΕ ΥΠΟ-ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΚΑΙ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΕ ΜΙΚΡΟ ΑΡΙΘΜΟ ΑΣΘΕΝΩΝ. 3. ΤΟ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΟ ΑΝΔΡΟΓΟΝΟ DHEAS ΗΤΑΝ ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΟ ΣΤΟ 1/3 ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ.

ΟΙ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΘΑ ΧΡΕΙΑΣΘΟΥΝ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΜΕ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΥΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΕΡΙΕΔΡΙΚΩΝ ΣΥΡΙΓΓΙΩΝ ΣΤΗ ΝΟΣΟ CROHN ΜΕ INFLIXIMAB. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ.

Μ. Ιγνατιάδης[1], Α. Νικόπουλος[1], Σ. Στεφανίδης[1], Φ. Παπαδιδασκάλου[1], Α. Θεοχαρίδης[1], Γ. Μπασδάνης[2], Ε. Χατζηχρήστος[1], Ε. Γιαννούλης[1]

Α' Παθολογική Κλινική[1], Προπαιδευτική Χειρουργική κλινική[2], Πανεπιστημιακό νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη.

Περιγράφονται δύο ασθενείς με περιεδρικά συρίγγια ως εκδήλωση της νόσου Crohn, οι οποίοι αντιμετωπίσθηκαν επιτυχώς. Ο πρώτος ασθενής είναι άντρας 44 ετών ο οποίος παρουσιάσθηκε με σοβαρή απώλεια βάρους, κακή θρέψη, αμφοτερόπλευρα διογκωμένους βουβωνικούς λεμφαδένες, οίδημα οσχέου και πέους, αδυναμία στύσης, και πολλαπλά πυορροούντα συρίγγια που κατέληγαν στην περιεδρική περιοχή, το δεξιό και αριστερό ριζομήριο, και το όσχεο. Καλλιέργειες πύου από τα συρίγγια ήταν αρνητικές για ακτινομύκητες και νοκάρδια, ενώ ο έμμεσος ανοσοφθορισμός στο ίδιο υλικό ήταν αρνητικός για χλαμύδια. Η κολονοσκόπηση και οι βιοψίες από τις περιοχές φλεγμονής ήταν συμβατές με νόσο Crohn που περιοριζόταν στο ορθό. Η μαγνητική τομογραφία της πυέλου κατέδειξε τα πολλαπλά περιεδρικά συρίγγια και πιστοποίησε την απουσία αποστήματος. Χορηγήθηκε παρεντερική διατροφή, σιπροφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη. Έγινε χειρουργικός καθαρισμός και παροχέτευση των συριγγίων. Το αρχικό σχήμα χορήγησης του infliximab ήταν 5mg/kg Β.Σ. στις 0,2 και 6 εβδομάδες αλλά στον συγκεκριμένο ασθενή χορηγήθηκαν μόνο οι 2 πρώτες δόσεις και η χορήγηση σταμάτησε λόγω σχηματισμού περιεδρικού αποστήματος. Η χορήγηση μετρονιδαζόλης και ο επανειλημμένος χειρουργικός καθαρισμός, είχε ως αποτέλεσμα τελικά την επούλωση των συριγγίων, την ανάκτηση βάρους και την αποκατάσταση της στυτικής λειτουργίας. Ο δεύτερος ασθενής είναι αγόρι το οποίο σε ηλικία 14 ετών παρουσίασε αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις και μετά από πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση τέθηκε η διάγνωση της νόσου Crohn. Δύο χρόνια αργότερα μετά από μια υποτροπή της νόσου, η κολονοσκόπηση έδειξε σοβαρή νόσο Crohn του τελικού είλεού και ολόκληρου του κόλου. Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή αρχικά με κορτικοστεροειδή και στη συνέχεια με αζαθειοπρίνη 2mg/kg Β.Σ. Τρεις μήνες αργότερα παρατηρήθηκαν πυορροούντα περιεδρικά συρίγγια και αρχικά χορηγήθηκε μετρονιδαζόλη και σιπροφλοξασίνη. Ενώ ο ασθενής συνέχισε να λαμβάνει αζαθειοπρίνη, χορηγήθηκε infliximab 5mg/kg Β.Σ. στις 0,2 και 6 εβδομάδες και διαπιστώθηκε κλείσιμο των συριγγίων. Η σύγχρονη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι το infliximab ως μέρος μιας συνολικής φαρμακευτικής και όταν χρειάζεται χειρουργικής αντιμετώπισης μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική θεραπεία σε αρκετούς ασθενείς με περιεδρική συριγγοποιητική νόσο Crohn. Οι περιπτώσεις που παρουσιάζονται εδώ συμφωνούν με τα ανωτέρω δεδομένα.

Αβραμίδης Α.	Ο22
Αγνάντη Ν.	Ο02
Αλεξίου Κ.	Ο03
Αντζελέ Π.	Ο18
Αντωνακόπουλος Ν.	Ο16
Αντωνόπουλος Ζ.	Ο06
Αυγερινός Α.Σ.	Ο13
Βασιλικού Ι.	Ο05
Βερνίκος Π.	Ο05
Γαζούλη Μ.	Ο20
Γεωργούλη Α.	Ο09
Γεωργούλης Ι.	Ο21
Γιαννούλης Ε.	Ο23
Γκίκας Α.	Ο04
Γκικόντη Ι.	Ο12
Γκουμας Κ.	Ο09, Ο14
Γοργούλης Β.	Ο20
Γραμμενιάτης Β.	Ο02
Δανδάκης Δ.	Ο09, Ο14
Δημακόπουλος Κ.	Ο13
Δημόπουλος Ι.	Ο18
Διακάκης Α.	Ο08
Διέλλου Α.Μ.	Ο17Α
Εφραιμίδης Γ.	Ο11
Ζαχαράτος Π.	Ο20
Ζερβακάκης Μ.Α.	Ο04, Ο07, Ο17, Ο19
Ζώης Π.	Ο15
Ηλιάδης Φ.	Ο16
Θεοχαρίδης Α.	Ο23
Θωμόπουλος Κ.	Ο11
Ιγνατιάδης Μ.	Ο23
Ιωακείμ Ε.	Ο02
Καζακίδης Π.	Ο19
Καπετάνος Δ.	Ο06
Καραγιαννη Μ.	Ο04, Ο17
Καραγιάννης Ι.Α.	Ο12
Καρακώστα Α.	Ο03
Καραμανώλης Δ.Γ.	Ο16
Καρουμπάλης Ι.	Ο17Α
Κατσάνος Κ.Χ.	Ο02, Ο10, Ο15
Κητής Γ.	Ο06, Ο13, Ο21, Ο22
Κιτσανού Μ.	Ο10, Ο15
Κοκοζίδης Γ.	Ο06, Ο13, Ο21, Ο22
Κοτσαρίνη Χ.	Ο18
Κουκούλης Γ.	Ο16
Κούκουρα Ε.	Ο18
Κυνηγοπούλου Π.	Ο21
Κυριαζής Γ.	Ο21
Κυριακοπούλου Μ.	Ο18
Κυρλαγκίτσης Ι.	Ο16
Κωνσταντινίδης Α.	Ο17Α
Λιάτσος Χ.	Ο01
Λιόσης Ι.	Ο09
Μάντζαρης Γ.	Ο20
Μαργαρίτης Β.	Ο11
Μάρης Θ.	Ο06, Ο13, Ο21, Ο22
Μαστραγγελής Α.	Ο17
Μαστράγγελος Α.	Ο07, Ο19
Μεννόνα Π.	Ο03, Ο17
Μιχαλοπούλου Α.	Ο12
Μπαλάτσος Β.	Ο17Α
Μπαλάφα Ο.	Ο10
Μπαρμπατζάς Χ.	Ο03
Μπαρμπάτη Κ.	Ο09, Ο14, Ο20
Μπασδάνης Γ.	Ο23
Μπάλλας Ι.	Ο17Α
Νικόπουλος Α.	Ο23
Νικολοπούλου Β.	Ο11
Ντελής Β.	Ο17Α
Ξιάρχος Π.	Ο21, Ο22
Οικονομόπουλος Ι.	Ο20
Οικονομόπουλος Π.	Ο08
Οικονόμου Μ.	Ο10, Ο15
Παγώνη Ν.	Ο11
Παναγιωτάκη Μ.	Ο09, Ο14
Πανάγου Ε.	Ο01
Παντερής Β.	Ο16
Παπαβασιλείου Ε.	Ο05, Ο08
Παπαδιδασκάλου Φ.	Ο23
Παπαδοπούλου Ε.	Ο22
Παράση Α.	Ο03, Ο04, Ο17
Παρασκευά Κ.Δ.	Ο12
Πενάπουλος Β.	Ο13
Πετροπούλου Α.	Ο16
Πούλου Α.	Ο09, Ο14
Πυλαρινού Σ.	Ο08
Σάββα Σ.	Ο08
Σκανδάλης Ν.	Ο17Α
Σκλάβαινα Μ.	Ο04, Ο07, Ο17, Ο19
Σκουλιδάκης Γ.	Ο12
Σλαβάκης Α.	Ο22
Σούτος Δ.	Ο09, Ο14
Σπηλιάδη Χ.	Ο12
Σπυρόπουλος Κ.	Ο11
Στεφανίδης Σ.	Ο23
Σωτηριάδη Α.	Ο18
Ταμπακόπουλος Δ.	Ο01
Τερζή Θ.	Ο09
Τερζόγλου Κ.	Ο14
Τζοίτη Μ.	Ο22
Τριανταφυλλίδης Ι.Κ.	Ο03, Ο04, Ο07 Ο17, Ο19
Τσιάνος Ε.Β.	Ο02, Ο10, Ο15
Ταΐγκα Α.	Ο12
Τυρμπάς Ι.	Ο09, Ο14
Φάκου Α.	Ο19
Φυτιλή Π.	Ο05
Χαιρακάκης Π.	Ο03, Ο04, Ο07, Ο17, Ο19
Χατζηζήση Ο.	Ο21
Χατζηχρήστος Ε.	Ο23
Χριστοδούλου Δ.	Ο02, Ο10
Χριστόπουλος Κ.	Ο03, Ο05, Ο08

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Τριάινα TOURS & CONGRESS S.A.
Μέγαρο Atchley, Λεωφ. Μεσογείων 15, 115 26 Αθήνα, Τηλ.: 210 7499.300, fax: 210 7705.752
e-mail: congress@triaenatours.gr, Web Site: http://www.triaenatours.gr

---

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ - ΕΚΤΥΠΩΣΗ - ΠΑΡΑΓΩΓΗ: ERGO μὰρ Γραφικές Τέχνες ΕΠΕ • Τηλ.: 210 7564.100