3ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου

ΠΑΤΡΑ, 4 & 5 ΙΟΥΝΙΟΥ 2004

Συνεδριακό και Πολιτιστικό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών

ΟΡΓΑΝΩΣΗ

Ελληνική Ομάδα Μελέτης ΙΦΝΕ

Ελληνική Ομάδα Μελέτης ΙΦΝΕ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος
Γ. Κητής

Αντιπρόεδρος
Δ. Καραμανώλης

Γεν. Γραμματέας
Ι. Τριανταφυλλίδης

Ταμίας
Δ. Ταμπακόπουλος

Μέλη
Ι. Καραγιάννης
Δ. Τζουρμακλιώτης
Ε. Τσιάνος

3ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος
Β. Νικολοπούλου

Αντιπρόεδρος
Ι. Καφέζας

Γεν. Γραμματέας
Κ. Θωμόπουλος

Μέλη
Ε. Κατσακούλης
Β. Μαργαρίτης
Θ. Ζιαμπάρας
Ν. Παγώνη
Γ. Θεοχάρης
Χ. Γιαννικούλης

Σελιδοποίηση, Καλλιτεχνική Επιμέλεια: Γιάννης Πικραμένος, τηλ: 2610.461551
Εκτύπωση - Βιβλιοδεσία: Ταχυεκτυπώσεις - Γραβάνης ΕΠΕ, τηλ: 2610.461780

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

Διαλέξεις – Εισηγήσεις

Χαράλαμπος Α. Γώγος
Το εντερικό ανοσολογικό σύστημα 11

Γεράσιμος Μπαλταγιάννης
Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων (ΙΦΝΕ) και ήπαρ 15

Κωνσταντίνος Χρ. Θωμόπουλος
Εκδηλώσεις από τα χοληφόρα και το πάγκρεας σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων 23

Σοφία Γεωργίου
Δερματικές εκδηλώσεις της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου 30

Δημήτριος Χριστοδούλου, Κωνσταντίνος Κατσάνος, Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος
Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Πάθηση των Εντέρων και Μυοσκελετικό 32

Ιωάννης Κουντουράς
ΙΦΝΕ : Απόπτωση και Καρκινογένεση 43

Θεόδωρος Ζιαμπάρας
Παιδί και ΙΦΝΕ 62

Ιωάννης Αγοραστός
Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου και Εγκυμοσύνη 72

Κωνσταντίνος Μιμίδης
ΙΦΝΕ και Επιλοιμώξεις 76

Ελευθέριος Γιαννούλης – Αναστάσιος Ηλίας
Ελκώδης Κολίτις vs.Νόσος του Crohn – Overlapping σύνδρομα (Αδιευκρίνιστη κολίτις) 81

Ιωάννης Ε. Κουτρουμπάκης
Επιδημιολογικοί και Περιβαλλοντολογικοί Παράγοντες στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές Νόσους 85

Μαρία Ρουσσομουστακάκη
Γενετική και Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι 89

Σπύρος Ποταμιάνος
Μικροβιακοί παράγοντες στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές Νόσους 99

Γεώργιος Κολιός
Ανοσολογικοί Μηχανισμοί στην Παθογένεια της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Εντεροπαθείας 104

Christoforos Stoupis
Idiopathic Inflammatory Bowel Disease 115

Μαρία Τζουβαλά
Κεραυνοβόλος Κολίτιδα – Τοξικό Μεγάκολο 117

Μαρία Μυλωνάκη
Εκτεταμένη ανθεκτική νόσος 126

Βασίλειος Μαργαρίτης
Ελκώδης Κολίτιδα και άλλες Κολίτιδες 137

Β.Ε. Μπαλατσός
Νόσος Crohn – Θεραπεία συριγγίων 142

Ανδρέας Ν. Καψωριτάκης
Ο ρόλος της διατροφής στη Νόσο Crohn 146

Σ. Μπαράτσης
Φλεγμονώδεις Παθήσεις του Εντέρου και Χειρουργική Αντιμετώπιση. Νόσος του Crohn. 154

Γεράσιμος Ι. Μάντζαρης
Μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών με νόσο του Crohn 157

Προφορικές Ανακοινώσεις

Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ 176
Φ. Ηλιάδης, Β. Αρβανίτη, Γ. Κουκούλης, Α. Πετροπούλου, Β. Ξουργιάς, Δ.Γ. Καραμανώλης

Κλινοεπιδημιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn που διαγνώσθηκαν το έτος 2003: Ελληνική Πολυκεντρική Μελέτη 177
Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Γ. Κητής, Δ. Καραμανώλης, Ι. Καραγιάννης, Δ. Τζουρμακλιώτης και Ελληνική Ομάδα Μελέτης ΙΦΝΕ

Επιλοιμώξεις από ιούς, παθογόνα μικρόβια και παράσιτα σε ασθενείς με ΙΦΕΝ 179
Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Μαρία Μυλωνάκη, Αικατερίνη Παράση, Α. Μαστραγγελής, Μαρία Σκλάβαινα, Π. Χαιρακάκης, Φ. Γεωργόπουλος, Α. Γκίκας

Διαταραχές διατροφικών παραμέτρων σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (ΙΦΕΝ) 180
Α. Σταματάκη, Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Γ. Δεδούσης, Α. Ζαμπέλας, Α. Γκίκας, Α. Μαστραγγελής, Μ. Μυλωνάκη, Π. Χαιρακάκης, Φ. Γεωργόπουλος, Μ. Σκλάβαινα

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησης του χιμαιρικού αντισώματος (Infliximab) έναντι του TNF–α σε ασθενείς με νόσο Crohn: Αποτελέσματα ενός Γαστρεντερολογικού Τμήματος Ελληνικού Νοσοκομείου 181
Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Μ. Σκλάβαινα, Ε. Μερίκας, Π. Χαιρακάκης, Α. Μαστραγγελής, Μ. Μυλωνάκη, Φ. Γεωργόπουλος

Γενετική ανάλυση και έλεγχος μεθυλίωσης του γονιδίου ASC (Apoptosis associated speck–like protein) σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα 182
Σταύρος Γιαγλής, Σταύρος Ραφαήλ, Κωνσταντίνος Μιμίδης, Γεώργιος Καρτάλης, Κωνσταντίνος Ρίτης

Διαταραχές της θυεροειδικής και γοναδικής λειτουργίας σε ασθενείς με νόσο του Crohn 183
Π. Ξιάρχος, Μ. Τζοίτη, Θ. Μάρης, Ε. Παπαδοπούλου, Α. Σλαβάκης, Γ. Κοκοζίδης, Α. Αβραμίδης, Γ. Κητής

Γιγάντιος ψευδοπολύποδας ορθού σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα και χρόνια ενεργό ηπατίτιδα Β: Συντηρητική αντιμετώπιση 185
Χ. Πηλιχός, Μ Δαιμονάκου, Δ. Κούνιος, Η. Γρίβας, Α. Λεμονίδης, Γ. Αναγνωστοπούλου, Χ. Μπαρμπατζάς, Κ. Μπούρας

Επιδημιολογική καταγραφή της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων στη ΒΔ Ελλάδα για τα έτη 1981–2003 186
Κ.Χ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλου, Α. Κογεβίνας, Κ. Μασαλάς, Σ. Γεωργίου,

Μ. Παπαδόπουλος, Ν. Μοναστηριώτης, Α. Βλαχόπουλος, Δ. Κουρτέσας, Α. Γερμανόπουλος, Κ. Κίστης, Μ. Οικονόμου, Ν. Τζαμπούρας,Γ. Μπαλταγιάννης, Σ. Φίλης, Θ. Πασσάς, Ν. Κώστας, Σ. Κατσαρός, Ε.Β. Τσιάνος

Το πρόβλημα της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) 187
Ν. Αντωνακόπουλος, Β. Παντερής, Ε. Τσιρώνη, Α. Πετροπούλου, Β. Ξουργιάς, Δ.Γ. Καραμανώλης

Συνύπαρξη λοίμωξης από ιό Epstein–Barr (ΕΒ) σε ασθενή με σοβαρή, πρώτη προσβολή, ακαθόριστου τύπου κολίτιδος 189
Ευαγ. Δημητρούλια, Μαρία Μυλωνάκη, Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Α. Μαστραγγελής, Ν. Σπανάκης, Π. Χαιρακάκης, Φ. Γεωργόπουλος, Ν. Λεγάκης

Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό σε ασθενή με πρώτη προσβολή σοβαρής ελκώδους κολίτιδος και προηγηθείσα θεραπεία με κολοσσιαίες δόσεις κορτικοειδών 190
Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Αικ. Παράση, Π. Χαιρακάκης, Μαρία Μυλωνάκη, Μαρία Καραγιάννη, Μαρία Σκλάβαινα

Η ηλικία έναρξης νόσου σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) ως παράγοντας βαρύτητας της νόσου 191
Ν. Αντωνακόπουλος, Κουκούλης Γ, Β. Παντερής, Β. Ξουργιάς, Η. Μαλλάς, Σ. Λαδάς, Δ.Γ. Καραμανώλης

Αποφρακτική ουροπάθεια σε νόσο Crohn (NC) τελικού ειλεού: Θεραπευτικοί χειρισμοί 193
Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Μαρία Μυλωνάκη, Γ. Πολίτης, Α. Μαστραγγελής, Π. Χαιρακάκης, Μαρία Σκλάβαινα, Φ. Γεωργόπουλος

Εμφάνιση νόσου Crohn σε ασθενή με Von Recklinghausen's Disease: Ένας εξαιρετικά σπάνιος συνδυασμός 195
Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Π. Χαιρακάκης, Μαρία Μυλωνάκη, Φ. Γεωργόπουλος, Α. Μαστραγγελής, Μαρία Σκλάβαινα

Επίπτωση χειρουργικών επιπλοκών νόσου του Crohn σε ασθενείς Γαστρεντερολογικής Κλινικής – Εμπειρία μίας τριετίας 196
Θ. Μάρης, Γ. Κοκοζίδης, Β. Πενόπουλος, Δ. Σάλτας, Γ. Κητής

Ο ρόλος της ριφαξιμίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου Crohn 197
Μ. Σκλάβαινα, Ι. Κυρλαγκίτσης, Κ.Δ. Παρασκευά, Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Κ.Δ. Καραμανώλης, Ι.Α. Καραγιάννης

Φυσιολογικά Επίπεδα λιποπρωτεΐνης (Α) του ορού σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντερική Νόσο (ΙΦΕΝ) 199
Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Α. Μαστραγγελής, Α. Γκίκας, Μ. Μυλωνάκη, Α. Σταματάκη, Π. Χαιρακάκης, Μ. Σκλάβαινα, Φ. Γεωργόπουλος

Διαλέξεις – Εισηγήσεις

κυρίως οφείλεται στο γεγονός ότι τα Τα–κύτταρα που προέρχονται από τις πλάκες του Peyer ενεργοποιούνται από βακτηριακά αντιγόνα που μεταφέρονται στα λεμφικά οζίδια του μεσεντερίου από μεταναστευτικά δενδριτικά κύτταρα. Η παρουσίαση των βακτηριακών αντιγόνων στα Τ–κύτταρα σε απουσία ρυθμιστικών Τ–λεμφοκυττάρων (regulatory T–lymphocytes / Treg), ενεργοποιεί την σύνθεση IL–12 και την Th1 ανοσιακή απάντηση. Είναι λοιπόν πιθανό ότι τα τοπικά βακτηρίδια δρούν **ως πηγή** ενδογενούς ανοσολογικής ενεργοποίησης στο έντερο και είναι αναγκαία για την ωρίμανση της τοπικής ανοσιακής απάντησης[2].

Λόγω του συνεχούς αντιγονικού ερεθισμού έχουν αναπτυχθεί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που εξισορροπούν την ανεξέλεγκτη φλεγμονή και την επακόλουθη ιστική βλάβη. Αυτοί είναι η τοπική παραγωγή αντιφλεγμονωδών μορίων, όπως προσταγλανδινών (PGs), interleukin–10 (IL–10) και transforming growth factor beta (TGFb), καθώς επίσης και η επαγωγή απόπτωσης, μέσω της έκφρασης αποπτωτικών μορίων. Η IL–10 φαίνεται πως αναστέλλει την ενεργοποίηση των Τ–κυττάρων και της φλεγμονής. Εξ άλλου η οικογένεια του TGF–β αποτελείται από κυτταροκίνες που έχουν σημαντική αντι–φλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση. Ο TGF–β φαίνεται πως εκδηλώνει την ανασταλτική του δράση στα Τ–λεμφοκύτταρα και τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και ευνοεί την εμφάνιση των εκκρινόντων IL–10 Treg κυττάρων. Τελικά, φαίνεται ότι τα ενεργοποιημένα Τ–κύτταρα υφίστανται προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης και εξαφανίζονται πριν αναπτύξουν καταστροφική ανοσιακή δράση. Τα TLPLs εκφράζουν το αποπτωτικό μόριο Fas και ένας υποπληθυσμός αυτών είναι Fas–ligand θετικός[3].

Υπάρχει συσχέτιση και αλληλεπίδραση ανάμεσα στην φυσιολογική εντερική χλωρίδα και την ανοσιακή απάντηση[4]. Η παρουσία χλωρίδας κατά την νεογνική ηλικία απαιτείται για την σωστή ανάπτυξη του ανοσολογικού συστήματος και της εμφάνιση ανοσοανοχής σε αντιγόνα που λαμβάνονται από την τροφή. Από την μια, ο οργανισμός χρειάζεται να αποφύγει την υπερ–ανταπόκριση στον μικροβιακό πληθυσμό του εντέρου και την εξαφάνιση της χλωρίδος, με αποτέλεσμα εκτεταμένη φλεγμονή και ιστική βλάβη. Από την άλλη, η ικανότητα απομάκρυνσης και καταστροφής των παθογόνων μικρο–οργανισμών πρέπει να διατηρηθεί. Η διαπήδηση βακτηριδίων από τον εντερικό αυλό στους υποκείμενους ιστούς ή τα εντερικά λεμφικά οζίδια έχει αποδειχθεί τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο. Συμπερασματικά, η εντερική χλωρίδα φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή λειτουργία του εντέρου. Υπάρχει καθ' όλη την διάρκεια **της ζωής συνεχής επικοι**νωνία μεταξύ της χλωρίδος του εντέρου και του ανοσολογικού συστήματος του ανθρώπου, που καθορίζει την διατήρηση της υγείας ή την παρουσία νόσου[5].

Οι μηχανισμοί που ελέγχουν την ισορροπία **μεταξύ** της ανοσιακής απάντησης και της ανοσο–ανοχής στους βλεννογόνους είναι μεγίστης σημασίας. Ειδικότερα, το φυσιολογικό έντερο αναπτύσσει ανοχή στα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας ή των αντιγόνων των τροφών, ενώ αναπτύσσει παράλληλα αποτελεσματικούς αμυντικούς

μηχανισμούς εναντίον των παθογόνων βακτηριδίων. Η απώλεια ανοσοανοχής σε αντιγόνα της τροφής μπορεί να οδηγήσει σε τροφικές αλλεργίες, ενώ η απώλεια ανοσοανοχής στα μικρόβια της χλωρίδας μπορεί να συσχετιστεί με ΙΦΝΕ. Σε γενικές γραμμές η ισορροπία ανάμεσα στην ανοχή και την υπερευαισθησία ρυθμίζεται από τα τοπικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα T–reg, τα CD8(+) κύτταρα, τις προ– και αντι–φλεγμονώδεις κυτταροκίνες κ.λπ.[6].

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα νοσημάτων, όπου η διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στην ανοσιακή απάντηση και την ανοσο–ανοχή παίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο. Στην ΙΦΝΕ τα βοηθητικά Τ–κύτταρα (CD4+) αντιπροσωπεύουν τον κύριο όγκο κυττάρων που διηθούν τον εντερικό βλεννογόνο. Φαίνεται πώς τα κύτταρα αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια τόσο της ελκώδους κολίτιδος (ΕΚ) όσο και της νόσου Crohn (CD). Εχει αποδειχτεί ότι στην CD έχομε κυρίως Th1 ανοσιακή απάντηση και πώς τα Th1 κύτταρα (όπως κύτταρα που παράγουν IFNγ) είναι σημαντικά στην ιστική βλάβη. Τα Τ–κύτταρα από τον βλεννογόνο ασθενών με CD περιέχουν μεγάλη ποσότητα IFNγ mRNA και απελευθερώνουν μεγάλη ποσότητα IFNγ και IL–12. Φαίνεται επίσης ότι στην CD υπάρχει και αντίσταση στην απόπτωση μέσω παραγωγής IL–15, πού επάγει την έκκριση του αντι–αποπτωτικού μορίου Bcl–2. Αντίθετα στην ΕΚ έχομε στροφή σε Th2 ανοσιακή απάντηση, ελαττωμένη έκφραση IFNγ και IL–12. Στην ΕΚ τα Τ–κύτταρα εκκρίνουν μεγάλη ποσότητα IL–5 και παραγωγή αντισωμάτων[7]. Στις ΙΦΝΕ υπάρχει αυξημένη παραγωγή IL–1b, IL–6, IL–8, IL–16 και TNFα στον εντερικό βλεννογόνο και γενικευμένη φλεγμονώδης απάντηση. Αυτό φαίνεται πως οφείλεται στην υπερ–έκφραση του πυρηνικού παράγοντα – nuclear factor κB (NFκB) μέσω της ενδοτοξίνης των βαντηριδίων (lipopolysaccharide / LPS).

Τελευταία υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις σε σχέση με την αλληλεπίδραση ανοσιακής απάντησης και διατροφής[8]. Φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικά πλεονεκτήματα από συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά, καθώς και από την χρήση εντερικής σε σεχέση με την παρεντερική υποστήριξη της θρέψης[9]. Φαίνεται ότι η χρήση θρεπτικών συστατικών, όπως η γλουταμίνη και τα νευριπεπτίδια δρούν ενισχυτικά σε σχέση με το εντερικό ανοσολογικό σύστημα [10]. Η γνώση της σχέσης ανάμεσα στην εντερική ανοσολογική απάντηση και συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά μπορεί να βοηθήσει στην τροποποίηση της φλεγμονώδους απάντησης στο έντερο και την αμτιμετώπιση διαφόρων νόσων του εντέρου.

Βιβλιογραφία

[1] Hayday A. and Viney J.L. The ins and outs of body surface immunology. Science 2000; 290: 97–100

[2] Bilsborough J. and Viney J.L. Getting to the guts of the immune function. Immunology 2002; 2: 139–45

[3] Monteleone I., Vavassori P., Biancone L., et al. Immunoregulation in the gut: successes and failures in human disease. Gut 2002; 50: 60–8

[4] Hart A.L., Stagg A.G., Frame M., et al.

Review article: the role of the gut flora in health and disease, and its modification as therapy. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1383–93

[5] Berg R.D. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends Microbiol 1996; 4: 430–5

[6] Toms C. and Powrie F. Control of intestinal inflammation by regulatory T–cells. Microbes and Infection 2001; 3: 929–35

[7] Powrie F. T–cells in inflammatory bowel disease: protective and pathogenic roles. Immunity 1995; 3: 171–4

[8] Johnson C.D. and Kudsk K.A. Nutrition and intestinal mucosal immunity. Clin Nutr 1999; 18: 337–44

[9] Kudsk K.A. Effect of route and type of nutrition on intestine–derived inflammatory responses. Am J Surg 2003; 185: 16–21

[10] Kudsk K.A. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. Am J Surg 2002; 183: 390–8.

ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ (ΙΦΝΕ) ΚΑΙ ΗΠΑΡ

Γεράσιμος Μπαλταγιάννης

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Β΄ ΠΓΝ Ιωαννίνων

Εισαγωγή

Υπάρχουν πολλά νοσήματα του εντερικού σωλήνα (λεπτό και παχύ έντερο) που συνοδεύονται από εκδηλώσεις και επιπλοκές, οι οποίες εντοπίζονται στο ήπατο–χοληφόρο σύστημα. Στην ελκώδη κολίτιδα και στην νόσο του Crohn (Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων) ιδιαίτερα παρατηρείται πλήθος εξωεντερικών εκδηλώσεων με προτίμηση τα ήπαρ και τα χοληφόρα (πίνακας 1).

Η σχέση της ελκώδους κολίτιδας και της ηπατικής προσβολής αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1874 από τον Thomas[1], ο οποίος περιέγραψε την περίπτωση ενός νεαρού ασθενούς που πέθανε από μεγάλη διόγκωση του ήπατος λόγω λιπώδους διήθησης αυτού, ενώ παράλληλα παρουσίαζε εξελκώσεις στο παχύ έντερο. Ο Lister επιβεβαίωσε το ανωτέρω γεγονός το 1989[2].

Το ίδιο περίπου ποσοστό των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn παρουσιάζουν ευρήματα από το ήπαρ και τα χοληφόρα, με μικρή υπεροχή, όσον αφορά τη σοβαρότητα των νόσων στην ελκώδη κολίτιδα. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι πολλές φορές οι επιπλοκές είναι ανεξάρτη-

Πίνακας 1

Νοσήματα ήπατος και χοληφόρων που σχετίζονται με φλεγμονώδη νόσο των εντέρων

	Ελκώδης κολίτιδα	Νόσος Crohn
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ)	+	+
ΠΣΧ των μικρών πόρων (περιχολαγγειίτιδα)	+	+
Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα	(+)	–
Κίρρωση	+	+
Χολαγγειοκαρκίνωμα	+	(+)
Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	(+)	–
Λιπώδες ήπαρ	+	+
Κοκκιωμάτωση	(+)	+
Αμυλοείδωση	(+)	+
Χολολιθίαση	–	++
Ηπατικό απόστημα	–	+
Πρωτοπαθής χολική κίρρωση	(+)	–

+ απόλυτη συσχέτιση, (+) πιθανή συσχέτιση, – καμία συσχέτιση, ++ νόσος Crohn τελικού ειλεού

τες από την δραστηριότητα, έκταση και διάρκεια της εντερικής νόσου.

Ηπατικές επιπλοκές των ΙΦΝΕ

Λιπώδης διήθηση

Η λιπώδης διήθηση του ήπατος είναι η συχνότερη αλλοίωση του ήπατος σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Μελέτες κατέγραψαν ποσοστό που φθάνει το 45% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και το 40% των ασθενών με νόσο του Crohn που κατέληξαν να υποβληθούν σε κολεκτομή[3, 4, 5]. Η ιστολογική εικόνα σχετίζεται με τη δραστηριότητα, την ένταση και την χρονική διάρκεια της εντερικής νόσου και είναι αναστρέψιμη μετά από επιτυχή θεραπεία της αρχικής νόσου. Συνήθως η νόσος δεν παρουσιάζει συμπτώματα[6]. Η ηπατομεγαλία είναι ασυνήθης και η ηπατική βιολογία ανευρίσκεται φυσιολογική και η ιστολογική εικόνα παρουσιάζει όμοια ευρήματα με την αντίστοιχη της αλκοολικής λιπώδους διήθησης[6]. Όταν υπάρχει σημαντική λιπώδης διήθηση είναι δυνατόν να παρατηρηθεί αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και ελάττωση του επιπέδου της αλβουμίνης στον ορό (Alb) (πίνακας 2)[4].

Η παθογένεια της λιπώδους διήθησης στις ΙΦΕΝ δεν έχει επακριβώς ξεκαθαριστεί και πολλές θεωρίες έχουν μέχρι σήμερα διατυπωθεί[7]. Έχουν ενοχοποιηθεί η κακή θρέψη, η αναιμία, η τοξιναιμία ακόμη και η χρόνια λήψη κορτικοειδών με αντικρουόμενα πολλές φορές αποτελέσματα.

Χρονία ενεργός ηπατίτιδα

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η χρονία ενεργός ηπατίτιδα σχετίζεται συχνότερα με την ελκώδη κολίτιδα και σπανιώτερα με την νόσο του Crohn[8]. Η δραστηριότητα και η περαιτέρω **εξέλιξη** της ηπατικής νόσου δεν σχετίζονται με την βαρύτητα ή την έκταση της υποκείμενης εντερικής νόσου. Τα ιστολογικά ευρήματα (διαβρωτική νέκρωση) πολλές φορές συνοδεύουν και τις κλασσικές αλλοιώσεις των χοληφόρων πόρων της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (ΠΣΧ) και η πλειονότητα των ασθενών με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα και ΙΦΕΝ παθανώς έχουν ΠΣΧ των μεγάλων ή των μικρών χοληφόρων πόρων[9].

Η ηπατική νόσος μπορεί να προηγηθεί ή να ακολουθεί την εντερική νόσο. Χαρακτηρίζεται από μέτρια αύξηση των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης και της χολερυθρίνης, ενώ η συμπτωματολογία ποικίλει από ασυμπτωματική μέχρι παρουσία εγκεφαλοπάθειας[8]. Η προοδευτική μετάπτωση σε κίρρωση είναι ανεξάρτητη από την βαρύτητα ή την έκταση της εντερικής νόσου. Η τυπική εικόνα της αυτοάνοσης χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας (υπεργαμμασγαιριναιμία, αντιπυρηνικά αντισώματα ANA, και αντισώματα έναντι λείων μυικών ινών, αντι–SMA) είναι συχνά έκδηλη[10]. Ανοσολογικοί παράγοντες παίζουν σπουδαίο ρόλο στην εκδήλωση της νόσου. Η τελευταία υπόθεση ενισχύεται και από την παρουσία ειδικών αυτοάνοσων κλινικών χαρακτηριστικών (πολυαρθρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, θυρεοειδίτιδα, περικαρδίτιδα, θρομβοκυτταροπενική ή μη θρομβοκυτταροπενική πορφύρα)[11] που συνοδεύουν την φλεγμονώδη νόσο των εντέρων. Η θεραπεία με κορτικοειδή προκαλεί κλινική ύφεση της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, αλλά δεν εμποδίζει την εξέλιξή της σε κίρρωση[12].

Ίνωση και κίρρωση ήπατος

Η παρουσία της κίρρωσης στην ΙΦΕΝ

Πίνακας 2
Ηπατικές επιπλοκές στις ΙΦΝΕ

Επιπλοκή	Ηπατική βιολογία	Βιοψία	Συμπτώματα
Λιπώδης διήθηση	Φυσιολογικά, ενίοτε ↑ ALP & ↓ Alb	Κεντρολοβιακή ή περιπυλαία μακροκυστική εναπόθεση λίπους η οποία εκτοπίζει τον πυρήνα	Σπάνια Ηπατομεγαλία
Χρόνια ενεργός Ηπατίτιδα	Μέτρια ↑ AST, ALT, ↑ ALP, TBL	Κύτταρα χρόνιας φλεγμονής πυλαία–περιπυλαία περιοχή Ίνωση – νέκρωση	Ποικίλουν, ασυμπτωματική μέχρι εγκεφαλοπάθεια
Ίνωση και κίρρωση	↑ ALT,AST,ALP,TBL	Ίνωση(γεφυρώσεις) αναγεννητικοί όζοι	Ασκίτης, οίδημα μέχρι εγκεφαλοπάθεια
Κοκκίωμα	↑ ALP στο 50%	Επιθηλιοειδή και γιγαντιαία κύτταρα που περιβάλλονται από λεμφοκύτταρα στο πυλαίο διάστημα ή στο λόβιο	Συνήθως χωρίς συμπτώματα σπάνια ηπατομεγαλία ή πυρετός
Κοκκιωματώδης ηπατίτιδα	Σημαντική ↑ ALP, TBL	Κοκκίωμα στο λόβιο	Πυρετός, ίκτερος
Αμυλοείδωση	Σποραδική ↑ ALP, TBL	Εναπόθεση αμυλοειδούς σε αγγεία πυλαίων διαστημάτων και στον πρωτεϊνικό δικτυωτό ιστό των ηπατικών δοκίδων	Ηπατομεγαλία

ALT=αλανίνο–αμινοτρανσφεράση, ALP=αλκαλική–φωσφατάση, AST=ασπαρτική–αμινοτρανσφεράση

κυμαίνεται από 1–5%[13]. Πολλοί ασθενείς καταγράφονται σαν περιστατικά φλεγμονώδους εντερικής νόσου με παρουσία χολικής κίρρωσης, βέβαια πολλοί από αυτούς πιθανά έχουν τελικό στάδιο πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας. Υπάρχουν αναφορές που απέδειξαν ότι η κίρρωση μπορεί να οφείλεται σε χρόνια ηπατίτιδα C λόγω προηγούμενων μεταγγίσεων αίματος[14].

Ηπατικό κοκκίωμα, κοκκιωματώδης ηπατίτιδα

Κοκκιώματα του ήπατος μπορεί να αναπτυχθούν σε ασθενείς με νόσο του Crohn και σπανιότερα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Τα κοκκιώματα περιέχουν επιθηλιοειδή κύτταρα και γιγαντοκύτταρα στο κέντρο και λεμφοκύτταρα στην περιφέρεια χωρίς όμως να παρατηρείται νέκρωση. Τα μη ειδικά αυτά κοκκιώματα κατανέμονται σε όλη την έκταση των ηπατικών λοβίων. Η συχνότητα του ηπατικού κοκκιώματος στις ΙΦΕΝ είναι περίπου 8% και μπορεί να υπάρχει σαν ανεξάρτητο εύρημα ή να συνυπάρχει με λιπώδες ήπαρ, ΠΣΧ των μικρών πόρων, χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, ίνωση ή κίρρωση[15,16].

Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και έχουν φυσιολογικές τις βιοχημικές παραμέτρους του ήπατος, ενώ μερικές φορές ηπατομεγαλία, πυρετός και χολόσταση μπορεί να είναι παρόντα[17].

Η κοκκιωματώδης ηπατίτιδα αναφέρεται σε ποσοστό 1% σε ασθενείς με ΙΦΕΝ[18]. Οι ασθενείς τυπικά παρουσιάζουν αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και χολερυθρίνης και πολλές φορές κλινικά ανευρίσκεται ίκτερος και πυρετός[7].

Αμυλοείδωση

Η ανάπτυξη δευτεροπαθούς ηπατικής αμυλοείδωσης είναι συχνή τόσο στην ελκώδη κολίτιδα, όσο και στην νόσο του Crohn[19,20,21]. Η συχνότητα σε νεκροτομικό υλικό προσεγγίζει το 30%. Το κυριότερο είδος της ινιδικής πρωτείνης του αμυλοειδούς είναι τύπου ΑΑ και παρουσιάζει χαρακτηριστικές θέσεις εναπόθεσης στα αγγεία των πυλαίων διαστημάτων και στον πρωτεϊνικό δικτυωτό ιστό των ηπατικών δοκίδων χωρίς να προσβάλλει τα ηπατικά λόβια. Σε μία μελέτη, ασθενείς με νόσο του Crohn που παρακολουθήθηκαν για μια περίοδο 5 ετών αμυλοειδές βρέθηκε στο 6% των ασθενών και στο 8% των εκταμένων δειγμάτων του εντέρου[22].

Φαρμακευτικές ηπατικές επιπλοκές

Η σουλφασαλαζίνη(sulfasalazine) προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις (>4g την ημέρα) και ιδιαίτερα σε άτομα που παρουσιάζουν μη ικανή ακετυλίωση της σουλφαπυριδίνης λόγω γενετικής διαταραχής[23]. Η σουλφαπυριδίνη που είναι η ενεργός μορφή της σουλφασαλαζίνης αποτελεί τον τοξικό παράγοντα και το αίτιο κοκκιωματώδους ηπατίτιδας ή μη ειδικές αλλοιώσεις. Η ηπατοτοξικότητα αυτή προκαλείται από υπερευαισθησία στην σουλφασαλαζίνη και μπορεί να χαρακτηρίζεται από πυρετό, εξάνθημα, αρθραλγίες, ηωσινοφιλία και γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια. Αυτό συμβαίνει συνήθως 1–4 εβδομάδες μετά την έναρξη λήψης του φαρμάκου.

Η αζαθειοπρίνη(azathioprine) μπορεί να προκαλέσει χολόσταση, ηπατική νέκρωση ή ηπατική πελίωση και φλεβοαποφρακτική νόσο. Επίσης η ολική παρεντερική θρέψη ενοχοποιείται για ηπατομεγαλία, χολόσταση και λιπώδης διήθηση.

Σπάνιες ηπατικές επιπλοκές

Πέραν των ανωτέρω έχουν περιγραφεί και σπάνιες ηπατικές επιπλοκές στις ΙΦΕΝ κυρίως στην ελκώδη κολίτιδα όπως η αρτηρίτιδα, η αιμοσιδήρωση, ηπατικά αποστήματα, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, θρόμβωση πυλαίας φλέβας, με ποικίλη ιστολογικά ηπατική βλάβη και συμπτωματολογία.

Παθογενετικοί μηχανισμοί ηπατικής βλάβης στα νοσήματα του εντερικού σωλήνα

Το ήπαρ, όπως το δέρμα και το έντερο, είναι πολύ σημαντική θέση έκθεσης–έκφρασης σε αντιγόνα, με το δικό του μόνιμο πληθυσμό λεμφοκυττάρων. Αντιγόνα που εισέρχονται στον οργανισμό μέσω του γαστρεντερικού συστήματος αλληλεπιδρούν με το βλεννογονικό ανοσολογικό σύστημα του εντέρου και μεταφέρονται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι απαιτείται συντονισμένη συνεργασία ηπατικής–εντερικής ανοσολογικής αντίδρασης για να προκληθεί παθολογική βλάβη. Τέτοια απάντηση θα μπορούσε

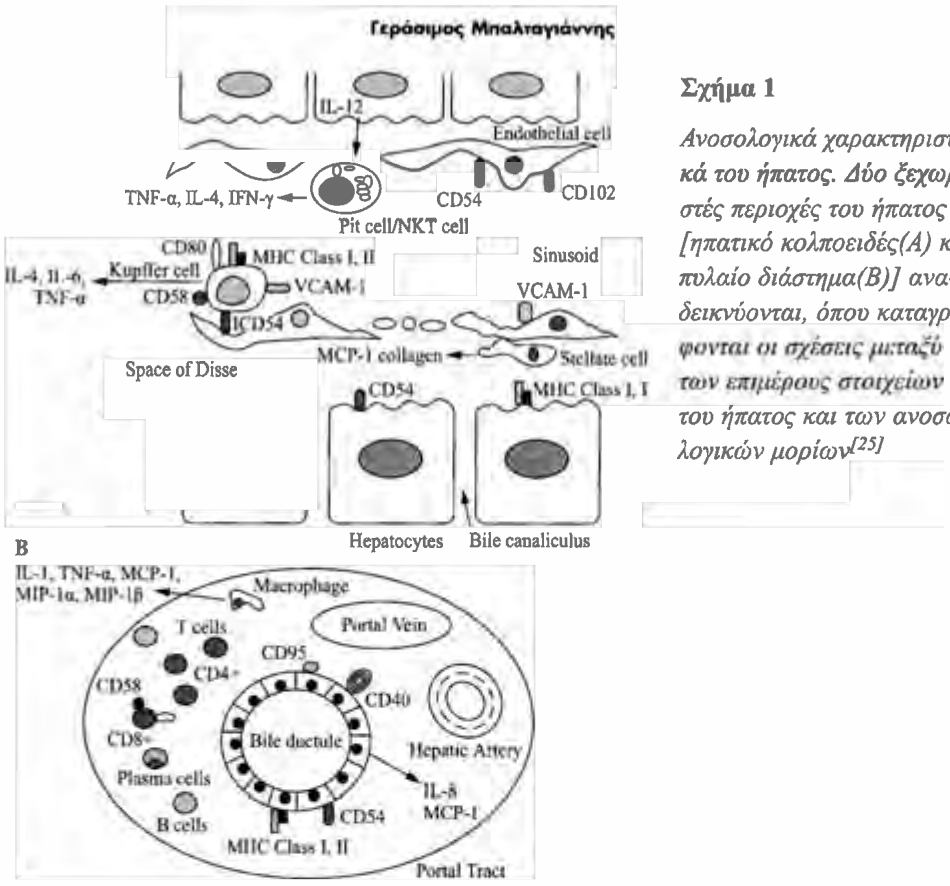
να ενεργοποιηθεί εάν μερικά από τα μνημονικά Τ κύτταρα ενεργοποιηθούν σε βλεννογονικές περιοχές και στη συνέχεια είχαν την ικανότητα να επανακυκλοφορήσουν κατευθείαν στο ήπαρ. Δηλαδή, με την ικανότητα αυτή, παρέχουν ανοσολογική επιτήρηση και στις δύο πλευρές.

Αυτή η εντεροηπατική κυκλοφορία των Τ κυττάρων μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την συσχέτιση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας, Crohn κολίτιδας και των παθήσεων του ήπατος που σχετίζονται με τα λεμφοκύτταρα (όσον αφορά τον παθογένεια) δηλαδή την αυτοάνοση ηπατίτιδα και την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ).

Τα προσκολλητικά μόρια MAdCAM–1 (Mucosal addressing cell adhesion molecule) έδειξε πρόσφατη μελέτη ότι παίζουν κεντρικό ρόλο στην επιστροφή των λεμφοκυττάρων στο έντερο και στη στρατολόγηση βλεννογονικών λεμφοκυττάρων στο ήπαρ24. Τα MAdCAM–1 είναι σε ικανή ποσότητα παρόντα, στο φλεγμονώδες πυλαίο διάστημα και ενδοθήλιο του κολποειδούς του ήπατος στις αυτοάνοσες παθήσεις του ήπατος. Τα MAdCAM–1 στο ήπαρ είναι λειτουργικά ενεργά γιατί α4β7+ Τ κύτταρα μπορεί να βρεθούν σε συσχέτιση με MAdCAM–1 έκφραση στα αγγεία και κυκλοφορούντα Τ κύτταρα από ασθενείς με ΙΦΕΝ δεσμευμένα στο ηπατικό ενδοθήλιο (κολποειδές) μέσω του MAdCAM–1–εξαρτώμενου δρόμου.

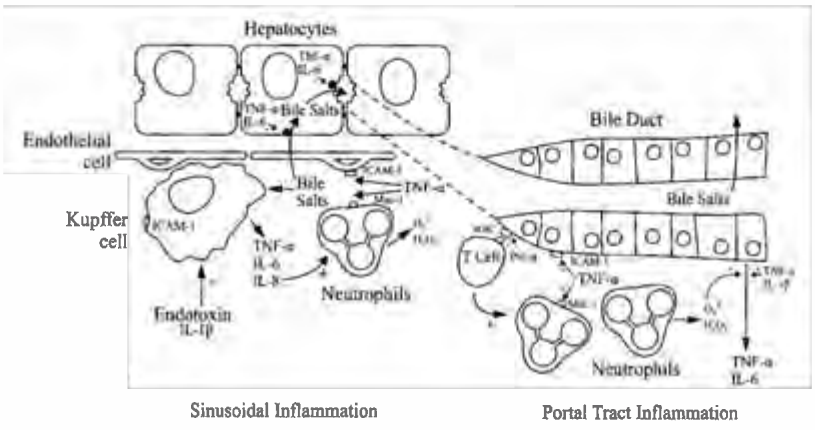
Μπορούμε να αναλύσουμε εξάλλου ένα υποθετικό μοντέλο εξαρτώμενο από τη δράση κυτοκινών το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοκυτταρική χολόσταση. Άμεσα είναι σημαντικό να αναφέρουμε την φλεγμονή του ηπατικού κολποειδούς: Προφλεγμονώδεις παράγοντες όπως οι ενδοτοξίνες και η IL–1 μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας φθάνουν στο ηπατικό κολποειδές και διεγείρουν το κύτταρο του Kupffer να ελευθερώσει–εκκρίνει TNF–a, IL–6, & IL–8. Οι ενδοτοξίνες επίσης αυξάνουν την έκφραση των ICAM–1 στο ενδοθήλιο του κολποειδούς και πάνω στο κύτταρο Kupffer και αυξάνει την έκφραση του συμπληρωματικού πολυμορφοπυρηνικού Ligand Mac–1. Τα πολυμορφοπύρηνα δεσμεύουν το ICAM–1 και απελευθερώνουν βλαβερούς παράγοντες που προάγουν την ηπατοκυτταρική βλάβη. Τοπική απελευθέρωση IL–6 & TNF–a αναχαιτίζει την ηπατοκυτταρική μεταφορά των χολικών οξέων και την έκκρισή τους στα χοληφόρα.(Σχήμα 1)[25]

Φλεγμονή του πυλαίου διαστήματος: ανώμαλη έκφραση των MHC Class II μορίων πάνω στο επιθήλιο των χοληφόρων πόρων καθιστούν ικανή την Τ κυτταρική αναγνώριση των αντιγόνων στο χοληφόρο πόρο, με τον τρόπο αυτό προάγεται η στρατολόγηση και άλλων λευκοκυττάρων όπως των πολυμορφοπύρηνων στο πυλαίο διάστημα . Ο TNF–a επίσης αυξάνει στο επιθήλιο των χοληφόρων πόρων την έκφραση του ICAM–1 και άμεσα στρατολογεί πολυμορφοπύρηνα. Τα πολυμορφοπύρηνα παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, υπεροξείδιο του υδρογόνου και ένζυμα που προάγουν την απελευθέρωση IL–6 & TNF–a από τα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων πόρων. Αυτή η διεργασία έχει σαν αποτέλεσμα βλάβη–τραυματισμό του επιθηλίου του χοληφόρου πόρου. Τα ενδοαυλικά χολικά άλατα έπειτα μπορούν να διαφύγουν δια μέσω του τραυματισμένου επιθηλίου του χοληφόρου πόρου. (Σχήμα 2)



Σχήμα 1

Ανοσολογικά χαρακτηριστικά του ήπατος. Δύο ξεχωριστές περιοχές του ήπατος [ηπατικό κολποειδές(A) και πυλαίο διάστημα(B)] αναδεικνύονται, όπου καταγράφονται οι σχέσεις μεταξύ των επιμέρους στοιχείων του ήπατος και των ανοσολογικών μορίων[25]



Σχήμα 2

Ανοσολογικοί μηχανισμοί φλεγμονής στο ηπατικό κολποειδές (sinusoidal inflammation) και στο πυλαίο διάστημα (portal tract inflammation)

Βιβλιογραφία

[1] Thomas CH 1873. Ulceration of the colon with a much enlarged fatty liver. Transactions of the Pathology Society of Philadelphia 4: 87–88.

[2] Lister JD 1889. A specimen of diffuse ulcerative colitis with secondary diffuse hepatitis. Transactions of the Pathology Society of London 50: 130–135.

[3] Eade MN, Cooke WT, Broke BN Thompson H 1971b. Liver disease in Crohn's colitis. A study of 21 consecutive patients having colectomy. Annals of Internal Medicine 74:518–528.

[4] Eade MN.Liver disease in ulcerative colitis: Analysis of operative liver biopsy in 138 consecutive patients having colectomy. Ann Intern Med 1970;72: 475–487.

[5] Eade MN, Cook WT, Brooke BN, Thompson H. Liver disease in Crohn's colitis: a study of 21 consecutive patients having colectomy. Ann Intern Med 1971; 74:518–528.

[6] Mistillis SP. Pericholanghitis and ulcerative colitis. I. Pathology, etiology, and pathogenesis. Ann Intern Med1965; 63:1–16.

[7] Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. Arch Intern Med 1988; 148: 297–302.

[8] Vierling JM. Hepatobiliary complications of ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Zakin D, Boyer TL,eds. Hepatology. A Textbook of Liver Disease.2nd ed. Phliladelphia: WB Saunders Co.; 1990; 1126–1158.

[9] Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM et al 1980. Primary sclerosing cholingitis– a review of its clinical features, cholangiography and hepatic histology. Gut 21:870–877.

[10] Soloway RD, Summerskill WHJ, Banggestoss AH,Geall MG, Gitnick G, Elveback LR, Schoenfield L. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatment study of treatment and early prognosis. Gastroenterology 1972;63:820–833.

[11] Kane Sp,.Ulcerative Colitis with chronic liver disease, eosinophilia and auto–immune thyroid disease. Postgrad Med J 1977,53:105.

[12] Gray N, Mackay IR, Taft LT et al. Hepatitis, colitis. Am J Dig Dis 1958,3: 481.

[13] Edwards FC, Truelove SC 1963. The course and prognosis of ulcerative colitis. Gut 4:209–308.

[14] Broome U, Glaumann H, Hellers G, Nilsson B, Sorstat J, Hulterantz R 1994. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow–up study in the country of Stockholm 35:84–89.

[15] Dordal E, Glagov S, Kirsner JB. Hepatic lesions in chronic inflammatory bowel disease : I. Clinical correlations with liver biopsy diagnoses in 103 patients . Gastroenterology 1967; 52:239–253.

[16] Elias E, Summerfielf JA, Dick R, Sherlock S. Endoscopic rertrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of jaundice associated with ulcerative colitis. Gastroenterology 1974;67:907–911.

[17] Dew MJ, Thompson H, Allan RN. The spectrum of hepatic dysfunction in inflammatory bowel disease. Q J Med 1979;48:113–135.

[18] Christophi C, Hughes ER. Hepatobiliary

disorders in inflammatory bowel disease . Surg Gynecol Obset 1985;160:187–194.

[19] Chapin LE, Scudamore HH, Baggenstonss AH, Bargen JA. Regional enteritis :associated visceral changes. Gastroenterology 1956;30:404–415.

[20] Greenstein AJ, Meyers S, Gumaste V, Dickman SH, Heimann T, Janowitz HD. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A twenty–six year experience. Gastroenterology 1988;94:A155 (abst).

[21] Gitkind MJ, Wright SC. Amyloidosis complicated inflammatory bowel disease: a case report and review of the literature . Dig Dis Sci 1990;35:906–908.

[22] Lind E, Gausa O, Elgjo K, Gjone E. Crohn's disease: clinical manifestations. Scand J Gastroenterol 1977;12:657–662.

[23] Fich A, Schwartz J, Braverman D, Zifroni A, Rachmilewitz. Sulfasalazine hepatotoxicity. Am J Gastroenterol 1984;79:401–402.

[24] Allister J.Grant, P F. Lalor, S G Hubscher, M Briskin, D H Adams. MadCAM–1 Expressed in Chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM–1 in chronic inflammatory liver disease). Hepatology 2001;33:1065–1072.

[25] Hiroto Kita, Ian R. Mackay, Judy Van De Water, M. Eric Gershwin. The lymphoid liver: Considerations on pathways to autoimmune injury.Gastroenterology 2001; 120 ; Number 6. Special Reports and Reviews.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΑ ΧΟΛΗΦΟΡΑ ΚΑΙ ΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Κωνσταντίνος Χρ. Θωμόπουλος

Γαστρεντερολόγος, Λέκτορας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων παρουσιάζουν μια ποικιλία κλινικοπαθολογοανατομικών εκδηλώσεων συχνότερα από το χοληφόρο σύστημα και σπανιώτερα από το πάγκρεας κατά την κλινική πορεία της βασικής νόσου των. Οι παθήσεις αυτές μπορεί να μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς με την εντερική νόσο, να είναι αποτέλεσμα διαταραχής της φυσιολογίας (π.χ. χολολιθίαση) η σπανιότερα να σχετίζονται με παρενέργειες της θεραπευτικής αγωγής (Πίνακας Ι).

Α. ΧΟΛΗΦΟΡΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγείτιδα ειναι χρόνια χολοστατική νόσος που χαρακτηρίζεται από προοδευτική φλεγμονώδη ινωση, καταστροφή, στένωση και απόφραξη του χοληφόρου δενδρου με ποικίλη προσβολή των διαφόρων τμημάτων του, ενδοηπατικών και εξωηπατικών που μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση ήπατος, πυλαία υπέρταση – ηπατική ανεπάρκεια η να επιπλακεί από χολλαγγειοκαρκίνωμα που αποτελεί και το σοβαρότερο πρόβλημα σε αυτούς τους ασθενείς με κακή πρόγνωση[1].

Σε ποσοστό 62–77% σχετίζεται με φλεγμονώδη νόσο των εντέρων (10–15% νόσο Crohn's και 80–85% ελκώδη κολίτιδα) ενώ αντίθετα η συχνότητα της υπολογίζεται σε 5–7.5% σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και σε λιγότερο του 1% σε ασθενείς με νόσο του Crohn's. Ασθενείς με νόσο Crohn's παχέος εντέρου παρουσιαζουν επίπτωση ίδια με αυτή των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα[2]. Η συχνότητα της νόσου μπορεί να υποεκτιμάται καθότι υποκλινικές μορφές μπορεί να διαφεύγουν του συνήθους ελέγχου. Χαρακτηριστικό γνώρισμα όπως και σε άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ αποτελεί η ανεξάρτητη κλινική πορεία της ΠΣΧ και της ΙΦΝΕ[3], ενώ παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με το κάπνισμα[4]. Προσβάλει κυρίως άνδρες (σε διπλάσια συχνότητα) με συχνότερες ηλικίες εμφάνισης μεταξύ 25 και 40 έτη.

Αιτιοπαθογένεια

Αν και η ακριβής αιτιολογία παραμένει άγνωστη φαίνεται ότι η εμφάνιση της νόσου σχετίζεται με γενετική προδιάθεση. Ασθενείς με ΠΣΧ εχουν συχνότερα HLA B8, HLA DRB1*0301(DR3), HLA DRB3*0101 (DRw52a) και HLA DRB1*0401 (DR4) αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τόσο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό όσο και σε σχέση με ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα αλλά χωρίς ΠΣΧ. [5, 6]. Ο αιτιολογικός παράγοντας που πυροδοτεί την φλεγμονώδη αντίδραση σε ένα γενετικά προκαθορισμένο άτομο παραμένει άγνωστος. Εχουν ενοχοποιηθεί χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις, τοξικοί μεταβολίτες χολικών οξέων που παράγονται από εντερικά βακτήρια καθώς και χρόνια πυλαία βακτηρι-

αιμία. Η αιτιολογική σχέση με πυλαία βακτηριαιμία η αυξημένη απορρόφηση βακτηριακών ενδοτοξινών μέσω αυξημένης διαπερατότητας του πάσχοντος εντερικού βλενογόννου που θα μορούσε να οδηγήσει σε χρόνια φλεγμονή στο χοληφόρο δένδρο δεν έχει αποδειχθεί. Επίσης δεν φαίνεται να υπάρχει αιτιολογικά σχέση με ιούς όπως ο κυταρομεγαλοιός (που εμπλέκεται στην χολαγγειοπάθεια σε ασθενείς με AIDS) η ο ρεοιός τύπου 3 που μπορεί να προκαλέσει χολαγγειιτιδα σε ζωικά μοντέλα[7]. Η υπερβολική παρουσία χαλκού στό ήπαρ είναι αποτέλεσμα της χολόστασης και όχι η αιτία.

Θεωρείται ότι η βλάβη του χοληφόρου συστήματος είναι ανοσολογικής αρχής και έχουν αναφερθεί διαταραχές τόσο της κυτταρικής (σημαντική μείωση κυκλοφορούντων Τ λεμφοκυττάρων, αύξηση της σχέσης CD4/CD8) οσο και της χυμικής ανοσίας (κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, ενεργοποίηση συμπληρώματος)[8]. Ασθενείς με ΠΣΧ έχουν υψηλή συχνότητα κυκλοφορούντων αντιουδετεροπενικών κυτταροπλασματικών αντισωμάτων (ANCA), αντιπυρηνικών και εναντίον του παχέος εντέρου αντισωμάτων. Αν και δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των ANCA στον ορό του ασθενούς και της ενεργότητας της νόσου η της πρόγνωσης, ANCA ανευρίσκονται στο 70% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και στο 82% αυτών με συνοδό ΠΣΧ και το περιπυρηνικό πρότυπο αντίδρασης που είναι κοινό και στις δύο παθήσεις υποδηλώνουν κοινό ανοσοπαθογενετικό μηχανισμό.

Κλινική εικόνα – εργαστηριακά ευρήματα

Η νόσος στην πλειονότητα των περιπτώσεων και για μεγάλο χρονικό διάστημα ειναι υποκλινική με μόνο εργαστηριακή ενδειξη παρουσίας χολόστασης ενω μπορεί να εκδηλωθει με τοπικές επιπλοκές (καλοήθης η κακοήθης στένωση) η εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας – πυλαίας υπερτασης. Οι ασθενείς συνήθως παρυσιάζουν αδυναμία, εύκολη κόπωση, κνησμό η απώλεια βάρους, ενώ εικόνα κλασικής χολλαγγειίτιδας σαν πρώτη εκδήλωση είναι απίθανη. Η κλινική εικόνα και πορεία της νόσου δεν σχετίζεται με τις εντερικές εκδηλώσεις και μπορεί να εμφανισθεί χρόνια πριν την εκδήλωση της ΙΦΝΕ η και χρόνια μετα ολική κολεκτομή.

Διαγνωστική προσπέλαση

Στόχοι αποτελούν η τεκμηρίωση της διάγνωσης, η εκτίμηση της έκτασης των βλαβών και η πρώιμη διάγνωση του χολλαγγειοκαρκινώματος που αποτελεί την πιο δυσοίωνη επιπλοκή. Το χολαγγειοκαρκίνωμα εμφανίζεται στο 7–11% των ασθενών με ΠΣΧ και η συχνότητα του είναι 20 πλάσια σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ενώ μπορεί να εμφανισθεί πολλά χρόνια μετά ολική κολεκτομή για ελκώδη κολίτιδα.

Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν τριπλάσια– τετραπλάσια αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της Γγτ και μικρή αυξηση των τρανσαμινασών. Αρχικά η χολερυθρίνη και η αλβουμίνη ορού είναι φυσιολογικές ενώ σε προχωρημένη βλάβη του ήπατος έχουμε υποαλβουμιναιμία. Χαμηλοί τίτλοι αντιπυρηνικών και αντιλειομυικών αντισωμάτων μπορεί να παρατηρηθούν ενώ 60–85% των ασθενών έχουν θετικά αντιουδετεροπενικά κυταροπλασματικά αντισώματα χωρίς όμως αυτό να είναι ειδικά της πάθησης καθότι παρατηρούνται και στην ελκώδη κολίτιδα.

Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολλαγγειογραφία αποτελεί την καλύτερη διαγνωστική μέθοδο με αυξημένη όμως νοσηρότητα[11]. Οι χαρακτηριστικές συνήθως πολλαπλές στενώσεις με συνοδές διατάσεις του ενδο η/και εξωηπατικού χοληφόρου δένδρου δίκην κομβολογίου συνήθως θέτουν την διάγνωση. Οι παρατηρούμενες αλλοιώσεις μπορεί να μην έχουν ομοιογενή κατανομή στο χοληφόρο δένδρο ενώ μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική στένωση που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθει από χολλαγγειοκαρκίνωμα η ενδοαυλικό έλλειμμα σε περιπτώσεις χοληδοχολιθίασης. Οι ασθενείς με πιθανή ΠΣΧ που υποβάλλονται σε ERCP θα πρέπει να λαμβάνουν ισχυρή αντιβιοτική αγωγή πριν την εξέταση η οποία πρέπει να συνεχίζεται λίγες μέρες λόγω του αυξημένου κινδύνου χολλαγγείτιδας που παρουσιάζουν από τους χειρισμούς.

Την τελευταία δεκαετία η μαγνητική χολλάγγειοπαγκρεατογραφία θα πρέπει να προτιμάται της ενδοσκοπικής χολλαγγειογραφίας όταν χρειάζεται μόνο διάγνωση καθότι δεν συνοδεύεται από νοσηρότητα και σε διάφορες μελέτες φαίνεται να παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα παρόμοια με αυτή της ενδοσκοπικής χολλαγγειογραφίας[12].

Ομοια ακτινολογικά ευρήματα μπορούν να παρατηρηθούν και σε δευτεροπαθή σκληρυντική χολλαγγειίτιδα από την οποία η διαφοροδιάγνωση με βάση τα ακτινομορφολογικά δεν είναι δυνατή.

Η ιστολογική εξέταση ήπατος συνήθως δεν είναι διαγνωστική μπορεί όμως να αναδείξει την διαταραχή της αρχιτεκτονικής τού ήπατος, τον βαθμό της ίνωσης και την παρουσία η όχι κίρρωσης. Η χαρακτηριστική onion skin βλάβη στην ιστολογική εξέταση του ήπατος χαρακτηριζόμενη από συγκεντρικούς ινώδεις δακτυλίους γύρω από ένα αποφραγμένο χολλαγγείο σπάνια παρατηρείται στην διαδερμική βιοψία ήπατος ενώ συχνά παρατηρούνται λιγότερο ειδικά ευρήματα όπως εξαφάνιση χοληφόρων, ίνωση και φλεγμονή στα πυλαία διαστήματα. Η ίνωση μπορεί να είναι εκτεταμένη να δημιουργεί διαφράγματα και σε προχωρημένο στάδιο κίρρωση. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών παρατηρούνται συμβατα με ΠΣΧ ιστολογικά ευρήματα χωρίς στην χολλαγγειογραφία να αναγνωρίζονται αλλοιώσεις του χοληφόρου δένδρου και μιλάμε για ΠΣΧ των μικρών χοληφόρων, περιχολλαγγειίτιδα όπως ονομαζόταν παλαιότερα[13, 14]. Παρότι η βιοψία ήπατος μπορεί να συμβάλει στην διάγνωση παρουσιάζει χαμηλή ειδικότητα καθώς και υψηλή διακύμανση δείγματος[15].

Πρόγνωση

Η ΠΣΧ διαδράμει μια πορεία με υφέσεις και εξάρσεις και η μέση διάρκεια από την διάγνωση μέχρι την μεταμόσχευση ηπατος η τον θάνατο είναι 10–12 χρόνια. Διάφορα προγνωστικά μοντέλα έχουν αξιολογηθεί κυρίως για τον καθορισμό του καταλληλότερου χρόνου μεταμόσχευσης με πιο αξιόπιστο και κλινικά εφαρμόσιμο το Mayo PSC risk score που αξιολογεί 5 μεταβλητές (ηλικία, χολερυθρίνη, αλβουμίνη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση και προηγηθείσα αιμορραγία από κιρσούς)[16]. Το Mayo PSC risk score δεν έχει εφαρμογή σε ασθενείς με υπερχολερυθριναιμία από μόνιμη εξωηπαική στένωση χοληφόρων η γνωστό χολλαγγειοκαρκίνωμα.

Θεραπεία

Σαφής αιτιολογική θεραπεία δεν υπάρχει όπως επίσης δεν υπάρχει τεκμηριωμένη θεραπεία που να εμποδίζει την εξέλιξη της νόσου. Το ουρσοδεσοξυχολικό οξύ σε δόσεις 13-15 mgr/kg την ημέρα δεν φαίνεται να εμποδίζει την εξέλιξη της νόσου[17] ενώ υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές.[18]

Η αγωγή συνίσταται στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων η των επιπλοκών φαρμακευτικά η επεμβατικά ενώ η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί την τελική επιλογή (η 4η πιο συχνή αιτία μεταμοσχεύσεων). Επιτυχής μεταμόσχευση βελτιώνει την επιβίωση (3ετής επιβίωση άνω του 85%) καθώς και την ποιότητα ζωής των ασθενών ενώ υποτροπή ΠΣΧ μπορεί να παρατηρηθεί μεχρι και 20% των περιπτώσεων.

Ο κνησμός λόγω της χολόστασης μπορεί να αντιμετωπισθεί αρχικά με ουρσοδεσοξυχολικό οξύ, χολεστυραμίνη η ριφαμπικίνη. Επίσης εξωεντερική χορήγηση λιποδιαλυτων βιταμινών μπορεί σε μερικούς ασθενείς με παρατεταμένη χολόστση να ειναι απαραίτητη. Η οστεοπενία αποτελεί συχνή επιπλοκή και η χορήγηση διφωσφονικών μπορεί να βοηθήσει[19].

Ασθενείς με προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο, ίκτερο, χολλαγγειίτιδα η υποψία χολλαγγειοκαρκινώματος θα πρέπει να υποβάλονται σε ενδοσκοπική παλίνδρομη χολλαγγειογραφία και σφιγτηροτομή. Η παρουσία στένωσης θα πρέπει να διερευνάται με λήψη κυταρρολογικής για τον αποκλεισμό νεοπλασίας και θα πρέπει να γίνεται διαστολή και πιθανώς τοποθέτηση ενδοπρόθεσης. Εάν διπιστωθούν λίθοι θα πρέπει να αφαιρούνται ενδοσκοπικά.

Χολολιθίαση

Αν και η επίπτωση της χολολιθίασης δεν διαφέρει στους ασθενείς με ελκώδη η Crohn' s κολίτιδα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό σε ασθενείς με τελική ειλείτιδα εκτομή η bypass του τελικού ειλεού κυμαίνεται από 13–34%[20, 21]. Αν και αρχικά αποδιδόταν στην λόγω της απώλειας των χολικών αλάτων δημιουργία υπερκορεσμένης σε χοληστερόλη χολής, νεότερα δεδομένα αναδεικνύουν την παρουσία αυξημένων επιπέδων συνδεδεμένης και μη χολερυθρίνης στη χοληδόχο κύστη ασθενών με νόσο η εκτομή του ειλεού η οποία αποδίδεται στην αυξημένη απορρόφηση χολερυθρίνης από το παχύ έντερο λόγω της συνοδού δυσαπορρόφησης χολικών αλάτων.[22]

Β. ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση τόσο οξείας οσο και χρόνιας παγκρεατίτιδας[23, 24] ενώ σε 7–20% των ασθενών παρατηρείται ασυμπωματική αύξηση των παγκρεατικων **ενζύμων**[25]. Η επίπτωση της οξείας παγκρεατίτιδας είναι τετραπλάσια σε ασθενείς με νόσο του Crohn και διπλάσια σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό[26]. Η παγκρεατίτιδα μπορεί να ωφείλεται στα συνήθη αίτια όπως στον γενικό πληθυσμό (αλκοόλ, χολολιθίαση, υπερλιπιδαιμία κλπ), να είναι αποτέλεσμα εξωεντερικών επιπλοκών (εντόπιση νόσου στο δωδεκαδάκτυλο, χολολιθίαση, ΠΣΧ) η να οφείλεται σε παρενέργεια της φαρμακευτικής αγωγής (αζθειοπρίνη, 6 μερκαπτοπουρίνη, αμινοσαλικιλικά, μετρονιδαζόλη, κορτιζόνη). Σε ένα μικρό ποσοστό δεν αναγνωρίζεται αιτία και θεωρείται

αληθής εξωεντερική εκδήλωση της φλεγμονώδους νόσο των εντέρων. Παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με νόσο Crohn και συνήθως διαδράμει ήπια πορεία και αποδράμει με την βελτίωση της ενεργότητας της εντερικής νόσου[27].

Αυτοαντισώματα εναντίον αντιγόνων του παγκρέατος έχουν επίσης παρατηρηθεί σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων αλλά δεν φαίνεται να σχετίζονται σαφώς με την κλινική εικόνα η να προδικάζουν παγκρεατική νόσο. Επίσης αρκετές περιπτώσεις ανατομικών βλαβών του παγκρεατικού πόρου σε παγκρεατογραφήματα (στενώσεις, διατάσεις) όπως επίσης και περιπτώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδας και σπάνια ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος έχουν αναφερθεί στην διεθνή βιβλιογραφία και οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται αν υπάρχει κλινική υποψία.

Βιβλιογραφία

[1] Huang C, Lichtenstein DR. Pancreatic and biliary tract disorders in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2002;12:535–59.

[2] Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage–Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 1997; 32: 604–10.

[3] Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population–based study. Am J Gastroenterol. 2001;96:1116–22.

[4] van Erpecum KJ, Smits SJ, van de Meeberg PC, Linn FH, Wolfhagen FH, vanBerge–Henegouwen GP, Algra A.Risk of primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmokingbehavior. Gastroenterology. 1996;110:1503–6.

[5] Farrant JM, Doherty DG, Donaldson PT, Vaughan RW, Hayllar KM, Welsh KI, Eddleston AL, Williams R. Amino acid substitutions at position 38 of the DR beta polypeptide confer susceptibility to and protection from primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 1992;16: 390–5.

[6] Mehal WZ, Lo YM, Wordsworth BP, Neuberger JM, Hubscher SC, Fleming KA, Chapman RW. HLA DR4 is a marker for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology. 1994;106:160–7.

[7] Wiesner RH. Current concepts in primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc 1992; 69: 969–982.

[8] Crirrin JS, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: etiology and immunology. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4: 261–265.

[9] Seibold F, Weber P, Klein R, Berg PA, Wiedmann KH. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. Gut. 1992;33:657–62.

[10] Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, LaRusso NF, Lindsay KL, Wiesner RH, Shanahan F. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Gastroenterol. 1991;100:1385–91.

[11] Raj V, Lichtenstein DR. Hepatobiliary manifestations of inflammatory

boweldisease. Gastroenterol Clin North Am. 1999 Jun;28:491–513.

[12] Ernst O, Asselah T, Sergent G, Calvo M, Talbodec N, Paris JC, L'Hermine C. MR cholangiography in primary sclerosing cholangitis. AJR Am J Roentgenol. 1998; 171:1027–30.

[13] Kim WR, Ludwig J, Lindor KD. Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults. Am J Gastroenterol. 2000:1130–8.

[14] Ludwig J.Small–duct primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis. 1991;11:11–7.

[15] Olsson R, Hagerstrand I, Broome U, Danielsson A, Jarnerot G, Loof L, Prytz H, Ryden BO, Wallerstedt S. Sampling variability of percutaneous liver biopsy in primary sclerosing cholangitis. J Clin Pathol. 1995 Oct;48(10):933–5.

[16] Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, Grambsch PM, Fleming TR, Ludwig J, LaRusso NF, Malinchoc M, Chapman RW, Kaplan MM, et al. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. Gastroenterology. 1992;103:1893–901.

[17] Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis– Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med. 1997; 336:691–5.

[18] Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, Larusso NF, Lindor KD. High–dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol. 2001;96:1558–62.

[19] Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A, DeSotel CK, Egan KS, Dickson ER, Hay JE, Lindor KD. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. J Hepatol. 1998;29:729–35.

[20] Hutchinson R, Tyrrell PN, Kumar D, Dunn JA, Li JK, Allan RN. Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. Gut. 1994;35:94–7.

[21] Hill GL, Mair WS, Goligher JC. Gallstones after ileostomy and ileal resection. Gut. 1975;16:932–6.

[22] Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, Groen AK, Tytgat GN. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. Gastroenterology. 1999;116: 1420–7.

[23] Keljo DJ, Sugerman KS. Pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997; 25:108–12.

[24] Weber P, Seibold F, Jenss H. Acute pancreatitis in Crohn's disease. J Clin Gastroenterol. 1993 Dec;17(4):286–91.

[25] Keikius B, Niemela S, Lehtola J, Karttunen TJ. Elevated pancreatic enzymes in inflammatory bowel disease are associated with extensive disease.Am J Gastroenterol. 1999;94:1062–9.

[26] Rasmussen HH, Fonager K, Sorensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16–year nationwide follow–up study. Scand J Gastroenterol. 1999 Feb;34(2):199–201.

[27] Herrlinger KR, Stange EF. The pancreas and inflammatory bowel diseases. Int J Pancreatol. 2000 Jun;27(3):171–9.

Πίνακας 1

Εκδηλώσεις από τα χοληφόρα και το πάγκρεας σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων

Α. Χοληφόρο σύστημα
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγείτιδα (2.5–7.5%)
Χολαγγείτιδα των μικρών χοληφόρων –περιχολλαγγειίτιδα
Χολαγγειοκαρκίνωμα
Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
Χολολιθίαση
Β. Πάγκρεας
Οξεία παγκρεατίτιδα
Χρόνια παγκρεατίτιδα

Πίνακας 2

Ταξινόμηση – διαφοροδιάγνωση σκληρυντικής χολλαγγειίτιδας

Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
Δευτεροπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
AIDS σχετιζόμενη χολλαγγειοπάθεια
Τοξική (ενδαρτηριακή έγχυση 5– fluorodeoxyuridine)
Μετατραυματική
Ισχαιμική
Λέμφωμα
Συστηματική μαστοκυτάρωση
Ιστιοκυτάρωση Χ
Μεταμεταμόσχευση ήπατος
Απόρριψη μοσχεύματος
Βλαβη κατα την συντήρηση του μοσχεύματος
Θρόμβωση ηπατικής αρτηρίας μετά μεταμόσχευση
Ιατρογενείς στενώσεις χοληφόρων

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Σοφία Γεωργίου

Δερματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

Οι βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο συχνών εξωεντερικών διαταραχών της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (2%–34% των ασθενών), συχνά προηγούνται των εκδηλώσεων από τον εντερικό σωλήνα και σε μεγάλο ποσοστό είναι κοινές στην νόσο Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα .

Διακρίνονται σε τέσσερεις βασικές κατηγορίες:

I. Στις **ειδικές,** οι οποίες προκαλούνται με τον αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό της υποκείμενης νόσου. Αυτές περιλαμβάνουν :

Τις *ραγάδες και τα συρίγγια* που προκαλούνται από άμεση επέκταση της εντερικής νόσου, *την στοματοπροσωπική νόσο Crohn*, και *την δερματική ή μεταστατική νόσο Crohn* η οποία παρουσιάζει πολύμορφη κλινική εικόνα.

Οι ειδικές δερματικές αλλοιώσεις της ΦΝΕ χαρακτηρίζονται ιστολογικά από μη τυροειδοποιούμενα κοκκιώματα στο χόριο, και αντιμετωπίζονται θεραπευτικά **με** συστηματική ανοσοκατασταλτική κυρίως αγωγή ή/και χειρουργικά.

II. Στις **αντιδραστικές**, οι οποίες προκαλούνται στα πλαίσια της διασταυρούμενης αντιγονικότητος δέρματος και εντέρου και εξαρτώνται από την ενεργότητα της υποκείμενης εντερικής νόσου. Αυτές περιλαμβάνουν κυρίως:

Το οζώδες ερύθημα,μία διαφραγματική υποδερματίτιδα, που αποτελεί και την συχνότερη δερματική εκδήλωση της ΦΝΕ, *το γαγγραινώδες πυόδερμα* και τις *ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες* (σύνδρομο Sweet και συνδεόμενο με το

έντερο σύνδρομο αρθρίτιδος δερματοπάθειας) που χαρακτηρίζονται ιστολογικά απο έντονη διήθηση του δέρματος από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα με ή χωρίς αγγειίτιδα, *την αφθώδη στοματίτιδα, το φυσαλιδοφλυκταινώδες εξάνθημα, το βλαστικό πυόδερμα, την βλαστική πυοστοματίτιδα, την νεκρωτική λευκοκυττοκλαστική αγγειίτιδα, και την δερματική οζώδη πολυαρτηρίτιδα.* Η θεραπεία τους συνίσταται τόσο στην αντιμετώπιση της υποκείμενης εντερικής νόσου όσο και των αντιστοίχων δερματικών αλλοιώσεων.

III. Στις **συνδεόμενες με την φλεγμονώδη νόσο του εντέρου δερματοπάθειες,** οι οποίες με άγνωστο μηχανισμό εμφανίζονται με υψηλή συχνότητα στους ασθενείς με την νόσο αυτή. Αυτές περιλαμβάνουν :

Την επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση, μια σπάνια, χρόνια, μη φλεγμονώδη αυτοάνοση πομφολυγώδη νόσο, *το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, την IgA δερματοπάθεια, την έμπυο ιδρωταδενίτιδα, την φλεβίτιδα και θρομβοφλεβίτιδα, την αγγειίτιδα τύπου πολυμόρφου ερυθήματος, την κνίδωση, την πληκτροδακτυλία, τον ομαλό και στιλπνό λειχή-

να, την λεύκη, την ψωρίαση, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, και την νόσο Bowen.

IV. Στις **δευτεροπαθείς**, οι οποίες δημιουργούνται στα πλαίσια των επιπλοκών της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, κυρίως λόγω της δυσαπορροφήσεως και επακόλουθης απώλειας βιταμινών και απαραιτήτων στοιχείων, ή/και των ανεπιθυμήτων ενεργειών της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

[1]. B. Gregory and V. Ho. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders.Part II. J Am Acad Dermatol 1992; 26:371–383.

[2]. W.P.D Su, M.D.P Davis, R.H. Weening, F.C.Powell, H.O. Perry. Pyoderma gangrenosum : clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. Int J Dermatol 2004;1–11.

[3]. J .Zlatanic, M. Fleicher, M. Sasson, P.Kim, B.I.Korelitz. Crohn's Disease and Acute Leukocytoclastic Vasculitis of Skin. Am J of Gastroenterology 1996; 91(11):2410–2413.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ

Δημήτριος Χριστοδούλου*, Κωνσταντίνος Κατσάνος, Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος

*Δέκτορας Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Εισαγωγή – Γενικά στοιχεία

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) είναι μία χρόνια συστηματική διαταραχή που προσβάλλει κατεξοχήν το έντερο. Μολαταύτα, οι εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορεί να προέχουν στην κλινική εικόνα και αφορούν τόσο την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ), όσο και τη νόσο Crohn (ΝC).[1–4]

Οι κλινικές εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα αντιπροσωπεύουν τις συχνότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις της ΙΦΠΕ. Το 1930 περιγράφηκε για πρώτη φορά αρθρίτιδα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.[5] Στα χρόνια που ακολούθησαν, η αρθρίτιδα της ΙΦΠΕ θεωρείτο ως παραλλαγή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, πεποίθηση που κλονίστηκε με την ανακάλυψη του ρευματοειδούς παράγοντα, που ήταν αρνητικός στην ΙΦΠΕ. Το 1976, οι Moll και Wright πρότειναν την κατάταξη της αρθρίτιδας της ΙΦΠΕ στις οροαρνητικές αρθροπάθειες, που περιλαμβάνουν επίσης το σύνδρομο Reiter, την ψωριασική αρθρίτιδα, την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και τις αδιαφοροποίητες σπονδυλαρθροπάθειες.[6] Το 1991, η Ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης της σπονδυλαρθροπάθειας (ESSG) πρότεινε νέα κριτήρια για την κατάταξη των σπονδυλοαρθροπαθειών.[7] (Πίνακας 1)

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις της ΙΦΠΕ μπορούν να προσβάλλουν σχεδόν οποιοδήποτε όργανο του σώματος. Η βιβλιογραφία τα τελευταία 50 έτη **έχει** δείξει ότι η παρουσία μιας εξωεντερικής εκδήλωσης σε ασθενή με ΙΦΠΕ αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης και άλλων εξωεντερικών εκδηλώσεων. Παρόλα αυτά, τα όργανα που συχνώς προσβάλλονται από αλληλοκαλυπτόμενες εκδηλώσεις είναι τα ίδια συνήθως, δηλαδή το δέρμα, οι αρθρώσεις, τα μάτια και το χοληφόρο δέντρο. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι περισσότερο συνήθεις σε ασθενείς με προσβολή του παχέος εντέρου (ΕΚ, και ΝC με συμμετοχή του παχέος εντέρου). Με την εξαίρεση της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, οι εξωεντερικές επιπλοκές τείνουν να ακολουθούν την κλινική πορεία της εντερικής νόσου.[8, 9]

Επιδημιολογία

Η περιφερική αρθρίτιδα είναι η συχνότερη εξωεντερική εκδήλωση της ΙΦΠΕ με επιπολασμό μεταξύ 10–20%.[10] Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα συνυπάρχει στο 3–6% των ασθενών με ΙΦΠΕ, ενώ η απλή ιερολαγονίτιδα χωρίς έκφραση άλλων στοιχείων αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας είναι πολύ συχνότερη (14–20%), όπως διαπιστώθηκε κατά την μελέτη των ακτινολογικών ευρημάτων. Μία υψηλότερη συχνότητα συμμετοχής της σπονδυλικής στήλης ως 43% αναφέρθηκε από τους Scarpa και συν. Το 18% των ασθε-

νών που μελετήθηκαν από τους ερευνητές αυτούς είχαν φλεγμονώδες άλγος σπονδυλικής στήλης (inflammatory spinal pain) ως τη μόνη ρευματολογική εκδήλωση.[11]

Η βρετανική μελέτη από τους Orchard et al έδειξε συχνότητα αρθρικών εκδηλώσεων σε 15.8% των ασθενών με ΕΚ και στο 32.9% των ασθενών με NC. 10. Μικρό μόνον ποσοστό (0.9–1.2%) είχε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Ανάλογα ευρήματα έδωσε και ιταλική μελέτη από τους Fornaciari et al και έτσι ενώ το 18.% είχαν σπονδυλαρθροπάθεια σύμφωνα με τα ευρωπαϊκά κριτήρια, μόνον το 2.6% είχαν αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.[12]

Σε μελέτη από την περιοχή της ΒΔ Ελλάδας που εξετάστηκαν οι εξωεντερικές εκδηλώσεις σε 256 ασθενείς με ΙΦΠΕ, διαπιστώθηκε συνολική συχνότητα εκδηλώσεων από το μυοσκελετικό σύστημα σε 14.79% των ασθενών με ΕΚ και σε 29.7% των ασθενών με NC.[3] Αναλυτικά, στους ασθενείς με ΕΚ, 4.18% είχαν κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα ιερολαγονίτιδας, 2.3% είχαν ολιγοαρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων και 8.31% είχαν περιφερική αρθρίτιδα / αρθραλγίες μικρών αρθρώσεων. Η ιερολαγονίτιδα δεν συσχετίστηκε με την κλινική πορεία της νόσου, η ολιγοαρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων είχε ισχυρή συσχέτιση με την πορεία της νόσου (έξαρση), ενώ η περιφερική αρθρίτιδα και αρθραλγίες δεν είχαν σταθερή συσχέτιση με την παρουσία έξαρσης ή ύφεσης της νόσου σε όλους τους ασθενείς. Στους ασθενείς με NC, 16.2% είχαν κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα ιερολαγονίτιδας, 5.4% είχαν ολιγοαρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων και 8.1% είχαν περιφερική αρθρίτιδα / αρθραλγίες μικρών αρθρώσεων. Μόνον η ιερολαγονίτιδα δεν συσχετιζόταν με την κλινική πορεία της εντερικής νόσου στους ασθενείς με NC. (Πίνακας 2). Η ιερολαγονίτιδα ήταν συχνότερη στους ασθενείς με NC σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΚ. Πάντως ο αριθμός των ασθενών με NC που μελετήθηκαν ήταν μικρότερος λόγω του μικρότερου επιπολασμού της NC σε σχέση με την ΕΚ στην γεωγραφική αυτή περιοχή.[13]

Ενδιαφέρουσα ήταν η επιδημιολογική μελέτη που δημοσιεύτηκε από την Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της ΙΦΠΕ, όπου μελετήθηκαν λεπτομερώς 160 ασθενείς με ΙΦΠΕ από τρία διαφορετικά κέντρα.[14] Το 33.1% των ασθενών είχαν εμφανίσει τουλάχιστον μία μυοσκελετική εκδήλωση. Το 18.1% πληρούσαν τα ESSG κριτήρια σπονδυλαθροπάθειας και το 3.1% (5/160) τα τροποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Στους ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια κατά ESSG βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη αναλογία γυναικών (P=0.03), συμμετοχής οφθαλμών και ήπατος (P=0.01 και P=0.03 αντίστοιχα) και χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που υποδήλωνε βαρύτερη νόσο (P=0.02). Αναλυτικά τα ευρήματα της μελέτης κατά κέντρο φαίνονται στον Πίνακα 3.

Παθογένεση

Η παθογένεση των εξωεντερικών και μυοσκελετικών εκδηλώσεων της ΙΦΠΕ δεν είναι γνωστή και μόνον υποθέσεις βασισμένες σε πειραματικές μελέτες έχουν διατυπωθεί. Τα HLA–B27 διαγονιδιακά ποντίκια παρουσιάζουν μία χρόνια εντερική φλεγμονή που συσχετίζεται με φλεγμονή των αρθρώσεων. Οι μελέτες στα ποντίκια αυτά

έδειξαν ότι η εντερική και η αρθρική φλεγμονή μπορεί να υποχωρήσουν με θεραπεία με μετρονιδαζόλη και ότι τα ποντίκια που μεγαλώνουν σε στείρο περιβάλλον δεν αναπτύσσουν εντερική και αρθρική φλεγμονή.[15] Τα δεδομένα αυτά τονίζουν το ρόλο που μπορεί να διαδραματίζουν τα μικρόβια του εντέρου στην πρόκληση της εντερικής και αρθρικής φλεγμονής. Σε μία άλλη μελέτη καταδείχθηκε ότι νέες αρθρικές εκδηλώσεις είναι λιγότερο συνήθεις σε ασθενείς με NC που έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση της ειλεοτυφλικής περιοχής.[16] Ενδεχομένως η περιοχή αυτή και τα βακτήρια που αναπτύσσονται σε αυτή να συμβάλλουν στην παθογένεση της αρθρίτιδας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. Η αυξημένη διαβατότητα μπορεί να αποτελεί επίσης επικουρικό παθογενετικό παράγοντα, καθώς επιτρέπει την απορρόφηση βακτηριακών αντιγόνων μέσω του εντερικού βλεννογόνου και ως εκ τούτου την έκλυση ποικίλων ανοσολογικών απαντήσεων στα όργανα στόχους.

Η γενετική προδιάθεση δεν φαίνεται να παίζει τόσο σημαντικό ρόλο στην σπονδυλαρθροπάθεια από ΙΦΠΕ, καθώς σε αντίθεση με άλλες σπονδυλαρθροπάθειες, το αντιγόνο HLA–B27 είναι θετικό μόνο σε μία μικρή μειοψηφία ασθενών.[11, 14] Από την άλλη μεριά, η οικογενής εμφάνιση της ΕΚ σε συνδυασμό με εξωεντερικά νοσήματα ενισχύει τη θεωρία της αυτοανοσίας στην ΕΚ με προσβολή και εξωεντερικών οργάνων στόχων.[17] Σε μία σειρά 1200 ασθενών με ΙΦΠΕ, 858 από τους οποίους είχαν ΕΚ, φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΕΚ είχαν συνυπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα συχνότερα από ότι οι ασθενείς με NC.[18]

Λίγα είναι γνωστά για το μηχανισμό της επιλεκτικής προσβολής οργάνων – στόχων και τις χαρακτηριστικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στους ασθενείς με ΙΦΠΕ. Μία συσχέτιση του φαινοτύπου HLA DRB1*0103 (DR103) με την εμφάνιση εξωεντερικών εκδηλώσεων από τους οφθαλμούς και τις αρθρώσεις σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα περιγράφηκε πρόσφατα.[19] Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με το φαινότυπο αυτόν χρειάστηκαν κολεκτομή και είχαν αντοχή στη συντηρητική θεραπεία. Αντισώματα p–ANCA έχουν περιγραφεί στο 50–70% των ασθενών με ΕΚ και στο 25% των ασθενών με NC, καθώς και στο 80% των ασθενών με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα.[20]

Διασταυρούμενα κυτταρικά αντιγόνα που σχετίζονται με τα όργανα στόχους μπορεί να παρουσιάζονται στο ανοσολογικό σύστημα μαζί με τα κατάλληλα μόρια HLA. Παρόλου που τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου δεν εκφράζουν τα αντιγόνα MHC τάξεως II, το εντερικό επιθήλιο στην ΙΦΠΕ παρουσιάζει ισχυρή έκφραση των HLA–DR αντιγόνων, επιτρέποντας την έκφραση του αυτοαντιγόνου στα Τ–λεμφοκύτταρα, όπως παρουσιάζονται τα αντιγόνα MHC τάξεως II στα μακροφάγα και τα Β–λεμφοκύτταρα.[21]

Πρόσφατα βρέθηκε συσχέτιση των HLA–DRB1*0103, B*35, και B*27 στην τύπου 1 περιφερική αρθροπάθεια της ΙΦΠΕ.[22] Παρόμοιες συσχετίσεις βρέθηκαν και σε μάρτυρες με αντιδραστική αρθρίτιδα μετά οξεία γαστρεντερίτιδα. Τα αντιγόνα HLA–B27 και DR–4 δεν παρατηρήθηκαν στην τύπου 2 περιφερική αρθροπάθεια. Τα στοιχεία αυτά σημαίνουν ότι η τύπου 1 και 2 αρθροπάθεια έχουν διαφορετικό ανοσολο-

γικό μηχανισμό και ότι η τύπου 1 βρίσκεται πιο κοντά στις σπονδυλαρθροπάθειες.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η θεωρία του κοινού αντιγόνου στην παθογένεση των εξωεντερικών εκδηλώσεων στην ΙΦΠΕ και ειδικά στην ΕΚ. Αντισώματα κατά της ισομορφής 5 της κυτταρικής πρωτεΐνης τροπομυοσίνης και κατά της ειδικής επιθηλιακής εντερικής πρωτεΐνης, βρέθηκαν σε ασθενείς με ΕΚ (και όχι σε μάρτυρες ή σε ασθενείς με ΝC). Αντιγονικοί επίτοποι των πρωτεϊνών αυτών έχουν βρεθεί στους οφθαλμούς, αρθρώσεις, δέρμα και στο επιθήλιο των χοληφόρων και πιθανώς συμμετέχουν στην εμφάνιση των εξωεντερικών εκδηλώσεων στις θέσεις αυτές με ένα πολύπλοκο μηχανισμό που περιλαμβάνει ενεργοποίηση των Τ–λεμφοκυττάρων, παραγωγή αντισωμάτων από ενεργοποιημένη σειρά Β–λεμφοκυττάρων και δράση κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων στα όργανα – στόχους. Πάντως ο πλήρης μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί και βρίσκεται υπό μελέτη.[9]

Κλινικό φάσμα εκδηλώσεων της ΙΦΠΕ από το μυοσκελετικό σύστημα

Η εμφάνιση της περιφερικής αρθρίτιδας είναι συνήθως απότομη. Η άρθρωση του γόνατος και η ποδοκνημική προσβάλλονται συχνότερα, αλλά ο αγκώνας, οι μετακαρπιοφαλαγγικές, ο ώμος και το ισχίο προσβάλλονται επίσης αρκετά συχνά. Η περιφερική αρθρίτιδα είναι συνήθως μη διαβρωποιός και μη παραμορφωτική, αλλά έχει αναφερθεί και διαβρωποιός αρθρίτιδα μικρών αρθρώσεων.[14] Δεν υπάρχουν όμως επαρκείς πληροφορίες για μακροχρόνια παρακολούθηση της αρθρίτιδας στην ΙΦΠΕ.

Πρόσφατα, ο Orchard et al διαχώρισαν δύο μορφές περιφερικής αρθρίτιδας στην ΙΦΠΕ. 10 Η τύπου 1 είναι ολιγοαρθρική μη συμμετρική προσβολή μεγάλων συνήθως αρθρώσεων (λιγότερων από 5) και συμβαδίζει με την έξαρση της νόσου και άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις. Η τύπου 2 είναι προσβολή περισσότερων αρθρώσεων συνήθως μικρότερων με πιο συμμετρικό χαρακτήρα και **έχει** χρόνια και πιο σοβαρή πορεία χωρίς ισχυρή συσχέτιση με τις εξάρσεις της νόσου. Η τύπου 2 αρθρίτιδα συσχετίζεται με τη ραγοειδίτιδα και **όχι** με **άλλες** εξωεντερικές εκδηλώσεις. Οπωσδήποτε τα όρια μεταξύ των δύο τύπων είναι ασαφή και βρίσκονται ακόμη υπό μελέτη.

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την ενθεσίτιδα, την τενοντοθυλακίτιδα και τη δακτυλίτιδα. Η ενθεσίτιδα αντιπροσωπεύει μία φλεγμονώδη αντίδραση στο σημείο πρόσφυσης ενός τένοντα στο οστό και συνήθως προσβάλλει τον Αχίλλειο τένοντα ή την παλαμιαία απονεύρωση. Η δακτυλίτιδα χαρακτηρίζεται από διάχυτη φλεγμονή ενός δακτύλου που γίνεται σαν λουκάνικο και οφείλεται σε φλεγμονή του καμπτικού τένοντα.

Η προσβολή του αξονικού σκελετού περιλαμβάνει την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που είναι και η πιο σοβαρή μορφή της νόσου και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αναπηρία με οστεοποίηση της σπονδυλικής στήλης και των ιερολαγόνιων αρθρώσεων και την ιερολαγονίτιδα που μπορεί να δίνει ήπια ή μέτρια τοπικά συμπτώματα ή και να είναι ασυμπτωματική. Τα κύρια συμπτώματα της ιερολαγονίτιδας είναι φλεγμονώδης πόνος ράχης που χαρακτηρίζεται από πρωινή δυσκαμψία, βελτίωση με την άσκηση, αιφνίδια έναρξη, επιμονή του

πόνου για 3 μήνες και νεαρή ηλικία προσβολής κάτω των 40 ετών.[23]

Θωρακικός πόνος μπορεί να αποτελεί εκδήλωση προσβολής του αξονικού σκελετού στην ΙΦΠΕ και οφείλεται σε προσβολή των πλευροσπονδυλικών και πλευροστερνικών αρθρώσεων. Επιδεινώνεται με τις κινήσεις, το βήχα και τις βαθιές αναπνοές. Πόνος των γλουτών που μετακινείται και είναι εντονότερος το πρωί έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με ΙΦΠΕ ως εξωεντερική μυοσκελετική εκδήλωση.[14]

Η φλεγμονή του θύλακα (pouchitis) μετά από ολική κολεκτομή και ειλεορθική αναστόμωση με δημιουργία θύλακα (pouch) σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έχει συσχετιστεί σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς με την εμφάνιση αρθροπάθειας και ενδεχομένως θα πρέπει να προστεθεί στη λίστα των εντεροπαθητικών αρθροπαθειών.[24, 25] Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ιερολαγονίτιδα, ενθεσίτιδα και φλεγμονή γόνατος ή άλλων μεγάλων αρθρώσεων, ιδιαίτερα των κάτω άκρων. Άλλοι συγγραφείς αμφισβητούν τη συσχέτιση αυτή.[26]

Μία ουγγρική μελέτη διαπίστωσε αυξημένη συχνότητα αρθρίτιδας τύπου 1 (κατά Orchard) σε ασθενείς με διεισδυτική (συριγγοποιό) νόσο σε αντίθεση με τους ασθενείς με τη μη διευσδυτική (non–penetrating) και μη δημιουργούσα στενώσεις (non–stricturing) νόσο (P=0.028) Η τύπου 1 αρθρίτιδα ήταν συχνότερη σε αρθρώσεις των κάτω άκρων, ενώ η τύπου 2 προσέβαλε κατεξοχήν συμμετρικά τις μικρές αρθρώσεις των άνω άκρων.[27]

Σε μία μελέτη ασθενών με ΙΦΠΕ και αμυλοείδωση, βρέθηκε αυξημένη συχνότητα εξωεντερικών εκδηλώσεων, και ιδιαίτερα από το μυοσκελετικό σύστημα, όπως μη ειδικές αρθραλγίες, ιερολαγονίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων.[28] Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να πάσχουν και από ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ αρκετοί έχουν και εκδηλώσεις από τα εσωτερικά όργανα **λόγω του** αμυλοειδούς, ιδιαιτέρως από τους νεφρούς.

Η εμφάνιση επίμονου μυικού άλγους με τοπική ευαισθησία ή μυική αδυναμία σε ασθενείς με ΙΦΠΕ χρειάζεται διερεύνηση με βιοψία μυός. Πράγματι, υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία αρκετές περιπτώσεις μυοσίτιδας ή πολυμυοσίτιδας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, που έχουν περιγραφεί ως μεμονωμένα περιστατικά.[29, 30] Σε μία αναφορά από ελληνικό κέντρο περιγράφηκε εντοπισμένη μυοσίτιδα γαστροκνημίου μυός σε γυναίκα 19 ετών με νόσο Crohn. Η απάντηση στα κορτικοειδή ήταν εντυπωσιακή και από τους συγγραφείς προτάθηκε η προσθήκη της μυαλγίας – μυοσίτιδας του γαστροκνημίου μυός στις μυοσκελετικές εξωεντερικές εκδηλώσεις της ΙΦΠΕ.[31]

Η οστεοπόρωση είναι επίσης μία επιπλοκή της χρόνιας ΙΦΠΕ από το μυοσκελετικό σύστημα. Παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως κορτικοειδή, σε ασθενείς με βαριά νόσο του ειλεού (NC) ή και σε εκείνους που αποφεύγουν τη λήψη γαλακτερών προϊόντων χωρίς υποκατάσταση ασβεστίου λόγω δυσανεξίας από τη νόσο.[32] Έτσι στους ασθενείς με χρόνια νόσο πρέπει να γίνεται μέτρηση οστικής πυκνότητας και να χορηγείται αναλόγως κατάλληλη θεραπεία υποκατάστασης. Σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, όπως και σε άλλες ομάδες ασθενών που λαμβάνουν χρονίως κορτικοειδή έχει παρατηρηθεί άση-

πτη νέκρωση της μηριαίας κεφαλής και έτσι ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να έχει αυξημένη υποψία και για την επιπλοκή αυτή και να προβαίνει εγκαίρως στον κατάλληλο διαγνωστικό έλεγχο.[9, 33]

Διαγνωστική προσπέλαση

Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στο ιστορικό και τη φυσική εξέταση. Η εξέταση των περιφερικών αρθρώσεων και της σπονδυλικής στήλης με επισκόπηση, ψηλάφηση και έλεγχο της κινητικότητάς τους είναι αναντικατάστατη. Ιδιαίτερα η διάγνωση της περιφερικής αρθρίτιδας είναι κλινική. Η διαπίστωση οιδήματος της αρθρώσεως και η παρουσία υγρού είναι διαγνωστική. Οι ακτινογραφίες των αρθρώσεων που προσβάλλονται είναι συνήθως αρνητικές. Η ανάλυση του αρθρικού υγρού και η ιστολογική του εξέταση του αρθρικού θυλάκου δείχνει ευρήματα μη **ειδικής** φλεγμονής.

Για την ανίχνευση της ιερολαγονίτιδας, οι συμβατικές ακτινογραφίες, το σπινθηρογράφημα των οστών, η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία είναι οι εξετάσεις εκλογής. Ιδιαίτερα η μαγνητική τομογραφία είναι η πιο χρήσιμη μέθοδος για την ανίχνευση της πρώιμης φλεγμονής κα των αλλαγών των χόνδρων στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις.[34] Συνήθως όμως, στην κλινική πράξη η διάγνωση της ιερολαγονίτιδας τίθεται με ακρίβεια με μία απλή ακτινογραφία πυέλου – ιερολαγόνιων αρθρώσεων.

Δεν έχει βρεθεί συσχέτιση της της μεμονωμένης ιερολαγονίτιδας με το αντιγόνο HLA-B27 και συνεπώς δεν χρειάζεται να προσδιορίζεται. Στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, το αντιγόνο είναι θετικό στο 50–70%, σε μικρότερο ποσοστό από ότι στην ιδιοπαθή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.[11, 35]

Ο προσδιορισμός διάφορων αυτοαντισωμάτων (π.χ. p–ANCA, anti–Ro κτλ) πρέπει να γίνεται κατά περίπτωση όταν υπάρχει υποψία συνύπαρξης και δεύτερου αυτοάνοσου νοσήματος, ανάλογα με την κλινική εικόνα.

Η μέτρηση οστικής πυκνότητας πρέπει να γίνεται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με χρόνια νόσο ή και σε νεότερους ασθενείς που έχουν λάβει χρονίως κορτικοειδή. Η βιοψία μυός και το ηλεκτρομυογράφημα είναι εξετάσεις που γίνονται εκλεκτικά σε ασθενείς με υποψία μυοσίτιδας και γενικότερα μυικής προσβολής από τη νόσο.

Θεραπεία

Συνήθως, οι ασθενείς με ΙΦΠΕ και εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα αντιμετωπίζονται με συντηρητικά μέτρα: ανάπαυση και φυσικοθεραπεία. Η φυσικοθεραπεία έχει ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με συμμετοχή της σπονδυλικής στήλης και των ιερολαγόνιων αρθρώσεων για την αποφυγή τήξης των σπονδυλικών αρθρώσεων και τη διατήρηση της κινητικότητας. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) χορηγούνται μόνο σε **σημαντικές** εξάρσεις της αρθρίτιδας και με προσοχή για την αποφυγή αναζωπύρωσης της εντερικής νόσου.[36] Επιπλέον, κατά τη χορήγηση ΜΣΑΦ ενισχύεται και η θεραπεία για το έντερο. Η σουλφασαλαζίνη έχει ίσως ισχυρότερη δράση από τη μεσαλαζίνη για τις αρθρικές εκδηλώσεις, πιθανώς λόγω του μορίου της σουλφαπυριδίνης, αλλά βέβαια δίνει συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες.[37, 38]

Σε σοβαρότερες περιπτώσεις είναι προτιμό-

τερη η συστηματική χορήγηση κορτικοειδών που μπορεί να ελέγξει τόσο την εντερική όσο και την εξωεντερική νόσο. Επίσης τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη και η μεθοτρεξάτη μπορούν να βοηθήσουν τόσο την εντερική όσο και την εξωεντερική νόσο.[39] Η ενδαρθρική ένεση κορτικοειδών δίνει πολύ καλά αποτελέσματα σε ολιγοαρθρίτιδα.

Πρόσφατα, χορηγήθηκε το αντι–TNFα χιμαιρικο αντίσωμα infliximab σε ασθενείς με NC και αρθρίτιδα. Οι ασθενείς, που δεν είχαν ανταποκριθεί στη συμβατική θεραπεία, σημείωσαν σημαντική βελτίωση με το infliximab και πέτυχαν διακοπή ή σημαντική μείωση των άλλων αντιρευματικών φαρμάκων που ελάμβαναν. Είναι πιθανόν ότι ο TNFα συμμετέχει στην παθογένεση της αρθρίτιδας όπως και της εντερικής νόσου σε ασθενείς με νόσο Crohn. Η δραστική καταστολή της κυτταροκίνης αυτής σε ασθενείς με Crohn αρθρίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και υποχώρηση του οιδήματος της άρθρωσης σε ανθεκτικές περιπτώσεις.[40, 41]

Συμπεράσματα

Οι μυοσκελετικές εκδηλώσεις αντιπροσωπεύουν τις συχνότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις στην ΙΦΠΕ και προσβάλλουν το ένα τρίτο περίπου του συνόλου των ασθενών. Τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ομάδας μελέτης της σπονδυλαθροπάθειας μπορούν να βοηθήσουν στην ταυτοποίηση ασθενών με ΙΦΠΕ και σπονδυλαρθροπάθεια, ενώ τα κριτήρια του Orchard μπορούν να βοηθήσουν στην κατάταξη των ασθενών με ΙΦΠΕ και περιφερική αρθρίτιδα. Η διάγνωση των μυοσκελετικών εκδηλώσεων βασίζεται στο ιστορικό και τη φυσική εξέταση και υποβοηθείται συνήθως από απλές απεικονιστικές εξετάσεις. Στην αιτιολογία φαίνεται ότι συμμετέχουν γενετική προδιάθεση, εντερικά βακτήρια, αυξημένη διαβατότητα του εντέρου και μηχανισμοί αυτοανοσίας. Η αντιμετώπιση είναι συνήθως συντηρητική με ανάπαυση, φυσικοθεραπεία, ενδαρθρικές εγχύχεις κορτικοειδών, σουλφασαλαζίνη, ΜΣΑΦ, συστηματικά κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά, ενώ βρίσκεται υπό μελέτη ο ρόλος του anti–TNFα στις ανθεκτικές περιπτώσεις.

Πίνακας 1
Κριτήρια κατάταξης των σπονδυλαρθροπαθειών

Φλεγμονώδης πόνος σπονδυλικής στήλης
Ή
Φλεγμονή αρθρικού θυλάκου (ασύμμετρη, κυρίως στα κάτω άκρα
Και ένα από τα παρακάτω
Θετικό οικογενειακό ιστορικό
Ψωρίαση
Φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων
Εναλλασσόμενος πόνος γλουτών

Ενθεσίτιδα
Ευαισθησία 77%, ειδικότητα 89%
Προσθέτοντας
Ιερολαγονίτιδα (ακτινολογική εικόνα)
Ευαισθησία 86%, ειδικότητα 87%

Πίνακας 2

Μυοσκελετικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ΙΦΠΕ της ΒΔ Ελλάδας

Εκδήλωση	ΕΚ %	NC %	P
Ιερολαγονίτιδα	9/215 (4.2)	6/37 (16.2)	0.01
Ολιγοαρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων	5/215 (2.3)	2/37 (5.4)	NS
Περιφερική αρθρίτιδα/ αρθραλγίες	18/215 (8.3)	3.37 (8.1)	NS

Πίνακας 3

Σύγκριση μυοσκελετικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΕΚ και NC ανάλογα με το κέντρο

Ευρήματα	Maastricht (%) N=38	Reggio Emilia (%) n=76	Cremona (%) n=46	P–value
Περιφερική αρθρίτιδα	7.9	6.6	19.6	0.067
Φλεγμονώδης πόνος ράχης	5.3	6.6	15.2	0.179
Ενθεσοπάθεια	5.3	7.9	17.4	0.128
Δακτυλίτιδα	0	0	6.5	0.023
Πρόσθιος θωρακικός πόνος	13.2	6.6	10.9	0.482
Πόνος γλουτών	15.8	9.2	15.2	0.487
ESSG κριτήρια σπονδυλαρθροπάθειας	13.2	13.2	30.4	0.037
Τροποποιημένα κριτήρια N. Υόρκης 1984	2.6	3.9	2.2	0.845
Μυοσκελετικές εκδηλώσεις σύνολο	34.2	23.7	47.8	0.023
HLA–B27 θετικό	5.7	4.8	0	0.320
	2.8	5	2.3	0.737

Βιβλιογραφία

[1] Salvarini C, Fornaciari G, Beltrami M, Macchioni PL. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. Eur J Intern Med 2000;11:210–214.

[2] Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28:255–281.

[3] Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. Dig Liver Dis 2002; 34:781–786.

[4] Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos EV. Axillary hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab in Crohn's disease patient. Am J Gastroenterol 2002; 97:2155–2156.

[5] Bargen JA. Complication and sequelae of chronic ulcerative colitis. Ann Int Med 1930; 3:335–339.

[6] Wright W, Moll JMH. The seronegative spoldylarthritides – a new concept. In: Wright W, Moll JMH, eds. Seronegative polyarthritis. Amsterdam: North–Holland, 1976:29–80.

[7] Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991; 34:1218–1227.

[8] Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. Am J Gastroenterol 1990; 85:711–716.

[9] Das KM. Relationship of extrainstestinal involvements in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1999; 44:1–13.

[10] Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut 1998; 42:387–391.

[11] Scarpa R, Del Puente A, D' Arienzo A, et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. J Rheumatol 1992; 19:373–377.

[12] Fornaciari G, Salvarini C, Beltrami M, Macchioni PL, Stockbrugger RW, Russel MG. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol 2001; 15:399–403.

[13] Tsianos EV, Katsanos KH, Christodoulou D, et al. Continuing low incidence of Crohn's disease in Northwest Greece. Dig Liver Dis 2003; 35:99–103.

[14] Salvarini C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, et al. Musculoskeletal manifestations in a population–based cohort of inflammatory bowel disease patients. Scand J Gastroenterol 2001; 36:1307–1313.

[15] Turog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germ–free state prevents development of gut and joint inflammation in HLA–B27 trangenic rats. J Exp Med 1994; 180:2359–2364.

[16] Orchard TR, Jewell DP. The importance of ileocecal integrity in the arthritic complications of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1999; 5:92–97.

[17] Rhew EY, Ramsey–Goldman R, Buchman

AL. Sjogren's syndrome in association with Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 2003; 37:312–314.

[18] Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. Q J Med 1989; 106:533–539.

[19] Roussomoustakaki J, Satsangi J, Welsh K, et al. Genetic markers may predict disease behaviour in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1997; 112:1845–1853.

[20] Seibold F, Weber P, Klein R, Berg PA, Wiedmann KH. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease primary sclerosing cholangitis. Gut 1992; 33:657–662.

[21] Selby WS, Janossy G, Mason DY, Jewell DP. Expression of HLA–DR antigens by colonic epithelium in inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 1983; 53:614–618.

[22] Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh K, Wordsworth BP, Gaston JSH, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000; 118:274–278.

[23] Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977; 237:2613–2614.

[24] Balbir–Gurman A, Schapira D, Nahir M. Arthritis related to ileal pouchitis following total proctocolectomy for ulcerative colitis. Semin Arthritis Rheum 2001; 30:242–248.

[25] Goudet P, Dozois RR, Kelly KA, Ilstrup DM, Phillips SF. Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. Dig Surg 2001; 18:51–55.

[26] Thomas PD, Keat AC, Forbes A, Ciclitira PJ, Nicholls RJ. Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis following restorative proctocolectomy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:1001–1005.

[27] Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25–year follow–up study. World J Gastroenterol 2003; 9:2300–2307.

[28] Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. Inflamm Bowel Dis 2001; 7:295–300.

[29] Seibold F, Klein R, Jakob F. Polymyositis, alopecia universalis and primary sclerosing cholangitis in a patient with Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 1996; 23:121–124.

[30] Druschky A, Heckmann J, Engelhardt A, Neundorfer. Myositis – a rare complication of Crohn's disease. Fortschr Neurol Phychiatr 1996; 64:422–424.

[31] Christopoulos C, Savva S, Pylarinou S, Diakakis A, Papavassiliou E, Economopoulos P. Localised gastrocnemius myositis in Crohn's disease. Clin Rheumatol 2003; 22:143–145.

[32] Christodoulou D, Skopelitou AS, Katsanos KH, et al. Small bowel adenocarcinoma presenting as first manifestation of Crohn's

disease: report of a case and a literature review. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14:805–810.

[33] Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. World J Gastroenterol 2002; 8:158–161.

[34] Bollow M, Braun J, Hamm B, et al. Early sacroiliitis in patients with spondylarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium–enhanced MR imaging. Radiology 1995; 194:529–536.

[35] Fomberstein B, Yerra N, Pitchumoni CS. Rheumatolgoical complications of GI disorders. Am J Gastroenterol 1996; 91:1090–1103.

[36] Christodoulou DK, Tsianos EV. Anemia in inflammatory bowel disease – the role of recombinant human erythropoietin. Eur J Intern Med 2000; 11:222–227.

[37] Dougados M, van der Linden S, Leirisalo–Repo M, et al. Sulphasalazine in the treatment of spondylarthropathy: a randomized multicenter, double–blind, placebo controlled study. Arthritis Rheum 1995; 38.

[38] Taggart A, Gardiner P, Mc Evoy F, Hopkins R, Bird H. Which is the active moiety of sulphasalazine in ankylosing spondylitis – a randomized, controlled study. Arthritis Rheum 1996; 39:1400–1405.

[39] Christodoulou D, Katsanos K, Baltayiannis G, Tzabouras N, Tsianos EV. A report on efficacy and safety of azathioprine in a group of inflammatory bowel disease patients in northwest Greece. Hepatogastroenterology 2003; 50:1021–1024.

[40] Ellman MH, Hanauer S, Sitrin M, Cohen R. Crohn's disease arthritis treated with infliximab: an open trial in four patients. J Clin Rheumatol 2001; 7:67–71.

[41] Andus T, Herfarth H, Obermeir F, Schreiber S. Improvement of arthritis/arthralgia after treatment with infliximab (remicade) in a German prospective open label multicenter trial in refractory Crohn's disease. Gastroenterology 2001; 120:P A 621.

ΙΦΝΕ : ΑΠΟΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Ιωάννης Κουντουράς

Για κάθε κύτταρο υφίσταται χρόνος επιβιώσεως και χρόνος θανάτου. Υπάρχουν δύο οδοί κυτταρικού θανάτου: το κύτταρο θανατώνεται από βλαπτικούς παράγοντες (μηχανικούς, χημικούς) ή επάγει τη διάπραξη «αυτοκτονίας». Κατά τη διεργασία θανάτου από βλάβη, το κύτταρο, υφιστάμενο χαρακτηριστικές μεταβολές, διογκώνεται (επειδή αποδιοργανώνεται η πλασματοκυτταρική μεμβράνη η οποία ελέγχει την είσοδο ιόντων και ύδατος) και το κυτταρικό περιεχόμενο διαρρέει προκαλώντας φλεγμονή στον περιξ ιστό. Κατά τη διάπραξη θανάτου με αυτοκτονία το κύτταρο συρρικνώνεται, τα μιτοχόνδρια διασπώνται και εκλύουν το κυττόχρωμα c, αναπτύσσονται πομφόλυγες στην επιφάνειά του (bubble–like blebs), η χρωματίνη (DNA και πρωτεΐνη) στον πυρήνα αποδομείται, κατακερματίζεται, το αποδομημένο περιεχόμενο εντοπίζεται εντός μεμβρανωδών κυστιδίων στο κυτταρόπλασμα, ακολούθως το φωσφολιπίδιο phosphatidylserine, το οποίο φυσιολογικά παραμένει απομονωμένο εντός της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, εκφράζεται στην επιφάνεια, συνδέεται με υποδοχείς φαγοκυττάρων (μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα) τα οποία ακολούθως φαγοκυτταρώνουν τα κυτταρικά συντρίμματα. Επιπλέον, τα φαγοκύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες με σκοπό την αναστολή της φλεγμονής. Το πρότυπο του θανάτου από αυτοκτονία επονομάζεται προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (programmed cell death) ή απόπτωση.

Δύο διαφορετικοί λόγοι συντρέχουν για την αναγκαιότητα της επαγόμενης κυτταρικής «αυτοκτονίας»: α) Η απόπτωση απαιτείται για κατάλληλη ανάπτυξη του οργανισμού. Για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης υπερβολικός αριθμός αναπτυσσομένων κυττάρων θανατώνεται και στους ορμονοεξαρτώμενους ιστούς όπως είναι η μήτρα, η κυκλική μείωση των ειδικών ορμονών οδηγεί στον θάνατο των ορμονοεξαρτώμενων κυττάρων.[1] β) Η απόπτωση απαιτείται για την καταστροφή κυττάρων που απειλούν την ακεραιότητα του οργανισμού. Παραδείγματα περιλαμβάνουν: 1) Κύτταρα μολυσμένα με ιούς, τα δε κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα (CTLs) θανατώνουν μολυσμένα με ιούς κύτταρα επάγοντας την απόπτωσή τους. 2) Κύτταρα ανοσιακού συστήματος. Όταν οι κυτταρικές ανοσιακές αποκρίσεις μειώνονται, απαιτείται εξάλειψη των ενεργών κυττάρων για να μην προσβάλλουν συστατικά του οργανισμού. Έτσι, τα CTLs επάγουν απόπτωση το ένα εναντίον του άλλου ή ακόμη εναντίον του εαυτού τους. Ανεπάρκεια της αποπτωτικής αυτής διεργασίας οδηγεί σε ανάπτυξη αυτοανόσων νοσημάτων όπως ερυθηματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ΙΦΝΕ (ελκώδη κολίτιδα). Επιπλέον, οι παρατεινόμενες ανοσιακές αποκρίσεις των δραστικών κυττάρων που εκδηλώνουν μειονεκτική απόπτωση σχετίζονται με χρόνια επιθηλιακή φλεγμονή που προκαλεί καρκινογένεση σε πολλούς ιστούς. Στην γαστρεντερική οδό, η φλεγμονή σχετίζεται με καρκίνους οισοφάγου (γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο και οισοφάγο Barrett's), στομάχου,

λεπτού και παχέος εντέρου (ΙΦΝΕ και αδενοκαρκίνωμα).[2]

Η αποπτωτική διεργασία καθαυτή εμπλέκεται στην ογκογένεση. Έτσι, μερικοί ογκογόνοι ιοί οδηγούν στην καρκινογένεση χρησιμοποιώντας τρόπους παρεμποδίσεως της αποπτώσεως των κυττάρων που έχουν κάνει εξαλλαγή. Για παράδειγμα από τους δύο ιούς HPVs (human papilloma viruses) που εμπλέκονται στην ανάπτυξη τραχηλικού καρκινώματος, ο ένας παράγει πρωτεΐνη (Ε6) η οποία συνδέεται και αδρανοποιεί τον επαγωγέα της αποπτώσεως p53. Εξάλλου, τα νεοπλασματικά κύτταρα ενεργοποιούν δικούς τους τρόπους αποφυγής της αποπτώσεως άνευ της συμμετοχής των ιών. Για παράδειγμα, μερικοί τύποι καρκινωμάτων, κυρίως όγκοι πνεύμονος και παχέος εντέρου, εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες ενός διαλυτού μορίου το οποίο εν είδει «δολώματος» συνδέεται με τον Fas συνδέτη (FasL) του CTL, παρεμποδίζει την σύνδεσή του με τον Fas υποδοχέα του νεοπλασματικού κυττάρου του ώστε να μην πυροδοτείται η αποπτωτική διεργασία του καρκινικού κυττάρου και, κατά συνέπεια, καθιστά ανίκανο το CTL να θανατώσει το καρκινικό κύτταρο. Τέλος, άλλα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν υψηλές στάθμες FasL που δύνανται να συνδεθούν με τους Fas υποδοχείς οι οποίοι επίσης εκφράζονται στα CTLs προκαλώντας θάνατο των CTLs στην προσπάθειά τους να θανατώσουν τα καρκινικά κύτταρα.

Γενικά, η CTL–μεσολαβούσα απόπτωση των κυττάρων στόχων εξελίσσεται σε 5 στάδια: 1ο στάδιο: γίνεται αναγνώριση αντιγόνου του κυττάρου στόχου και σχηματισμός συνδέσεως μεταξύ CTL και κυττάρου στόχου. Το CTL συνδέεται με το κύτταρο στόχο χρησιμοποιώντας τον ειδικό αντιγονικό υποδοχέα του (TCR) και άλλα επικουρικά μόρια όπως CD8, CD2 και LFA–1. Κατά συνέπεια, η αναγνώριση του κυττάρου στόχου εμπλέκει κλάσης I MHC μόριο (τον συνδέτη για CD8) συνδυαζόμενο σε ειδικό πεπτίδιο για ξένα αντιγόνα (το σύμπλεγμα εξυπηρετεί ως συνδέτης για τον TCR), LFA–3 (συνδέτη για CD2) και μόρια προσκόλλησης ICAM–1 ή ICAM–2 (συνδέτες για LFA–1). 2ο στάδιο: επέρχεται ενεργοποίηση του CTL. 3ο στάδιο: γίνεται απελευθέρωση του θανατηφόρου χτυπήματος (lethal hit) μεσολαβούμενο μέσω περφορίνης και granzyme B ή μέσω FasL–Fas συμπλέγματος. Για τον σκοπό αυτό τα CTLs αναπτύσσουν ειδικά κυτταροπλασματικά κοκκία δεσμευόμενα σε μεμβράνες. Τα κοκκία αυτά περιέχουν αρκετά μακρομόρια που περιλαμβάνουν την σχηματίζουσα πόρους–μεμβράνης πρωτεΐνη καλούμενη περφορίνη ή κυτταρολυσίνη (perforin ή cytolysin), ένζυμα καλούμενα συνήθως granzymes τα οποία περιέχουν αντιδραστικές σερίνες (serines) στην ενεργό θέση τους και πρωτεογλυκάνες. Επιπλέον, τα CTLs μαζί με άλλα ενεργοποιημένα TLs εκδηλώνουν επιφανειακή έκφραση Fas συνδέτη (FasL) ο οποίος ευθύνεται για κινητοποίηση αποπτωτικών σημάτων σε κύτταρα στόχους που εκφράζουν Fas πρωτεΐνη (υποδοχέα για τον FasL). Επίσης, τα CTLs μαζί με άλλα εκτελεστικά TLs εκδηλώνουν την ικανότητα μεταγραφής και εκκρίσεως κυτταροκινών και άλλων πρωτεϊνών, κυρίως IFN–γ, LT, TNF και σε μικρότερο βαθμό IL–2. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι το θανατηφόρο χτύπημα των ενεργοποιημένων TCLs επιτυγχάνεται μέσω 2 οδών: της εξαρτώμενης από εξωκύττωση κοκκίων (perforin/granzyme

–μεσολαβούμενης) θανατηφόρας οδού και της μη εξαρτώμενης από εξωκύττωση των κοκκίων (FasL–μεσολαβούμενης) θανατηφόρας οδού. Για την επίτευξη του θανατηφόρου χτυπήματος, γίνεται εξωκύττωση του περιεχομένου των κοκκίων επάνω στη μεμβράνη του κυττάρου στόχου. Ακολούθως η περφορίνη, παρούσα ως μονομερές στα κοκκία, έρχεται σε επαφή με τα εξωκυτταρικά επίπεδα του ασβεστίου (τυπικά 1 έως 2 mM) και υφίσταται πολυμερισμό. Ο πολυμερισμός της οδηγεί σε σχηματισμό μεγάλου καναλιού (πλήρως ύδατος) που εντοπίζεται κατά προτίμηση στην λιποειδική διπλοστιβάδα της πλασματοκυτταρικής μεμβράνης του κυττάρου στόχου. Εάν σχηματισθεί επαρκής αριθμός καναλιών πολυμερισμένης περφορίνης, το κύτταρο στόχος αδυνατεί να εξάγει ιόντα και ύδωρ με τελικό αποτέλεσμα την ωσμωτική διόγκωση και λύση του. Μια δεύτερη εξίσου σημαντική λειτουργία των καναλιών περφορίνης είναι η είσοδος των granzymes εντός του κυττάρου στόχου. Ειδικότερα, το granzyme B (μία serine πρωτεάση) αποδομεί κατά προτίμηση υποστρώματα πρωτεϊνών που έχουν υπόλοιπο ασπαρτικού οξέος. Μεταξύ των πρωτεϊνών–στόχων του granzyme B είναι το μετατρεπτικό ένζυμο της IL–1 (ICE) και οι σχετικές πρωτεάσες κυστεΐνης (ICE–like proteases) που ενεργοποιούνται καταλυτικά και έτσι το granzyme προκαλεί έναρξη ενός ICE καταρράκτη πρωτεασών, παρόμοιο με τον καταρράκτη που επάγεται μέσω συνδέσεως του FasL με τον επιφανειακό Fas υποδοχέα του κυττάρου στόχου.3 Απώτερο στόχο του perforin/granzyme B και FasL–Fas –επαγόμενου καταρράκτου αποτελεί η ενεργοποίηση των κασπασών που οδηγεί σε αποπτωτικό θάνατο του κυττάρου στόχου. 4ο στάδιο: γίνεται αποσύνδεση του CTL. 5ο στάδιο: επέρχεται θάνατος του κυττάρου–στόχου με απόπτωση ή ωσμωτική λύση.[3]

Όσον αφορά τα λεμφοκύτταρα (Ls), ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος παίζει ρόλο–κλειδί στον έλεγχο του μεγέθους της δεξαμενής των Ls στα στάδια της λεμφοκυτταρικής ωριμάνσεως και ενεργοποιήσεως. Τα ανώριμα Ls τα οποία δεν εκφράζουν λειτουργικούς αντιγονικούς υποδοχείς υφίστανται κυτταρικό θάνατο. Μετά την ωρίμανσή τους, εάν δεν αντιμετωπίσουν αντιγονικό υλικό θανατώνονται με απόπτωση. Λκόμη και επί ενεργοποιήσεως των κυττάρων με αντιγόνα, μια αναλογία των απογόνων τους δεν δέχονται επάρκεια αυξητικών παραγόντων ή συνεχή διέγερση και πάλι θανατώνονται. Διακυμάνσεις στην έκφραση των αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών Bcl–2 και Bcl–xL κατά τη διάρκεια ωριμάνσεως και ενεργοποιήσεως των Ls σχετίζονται αντιστρόφως με την ευαισθησία σε απόπτωση. Υπερέκφραση της Bcl–2 ή της Bcl–xL οδηγεί σε αυξημένη επιβίωση των ανωρίμων Ls και παρατεινόμενη αντιγονική απόκριση. Αντιστρόφως, η μη έκφρασή τους οδηγεί σε μειωμένη επιβίωση ωρίμων και ανωρίμων Ls. Έχει επίσης υποστηριχθεί η άποψη ότι ο μεγάλος χρόνος ζωής των μνημονικών Ls δυνατόν να οφείλεται σε ιδιοσυστατική (constitutive) έκφραση της Bcl–2 ή/και της Bcl–xL.[1]

Τα Ls υφίστανται μια δεύτερη μορφή αποπτωτικού θανάτου, ο οποίος απαντά όχι ως αποτέλεσμα ελλείψεως διεγέρσεως ή απουσίας αυξητικών παραγόντων αλλά ως αποτέλεσμα ενεργοποιήσεως μέσω υποδοχέων, ονομάζεται δε ενεργώς επαγόμενος κυτταρικός θάνατος [activation–induced cell death

(AICD)] σε αντίθεση με τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (programmed cell death). Η μορφή αυτή του θανάτου επάγεται και ρυθμίζεται από μηχανισμούς ξεχωριστούς από τους αντίστοιχους που ελέγχουν τον Bcl-2-ρυθμιζόμενο προγραμματισμένο θάνατο. Ειδικότερα, ο ενεργά επαγόμενος κυτταρικός θάνατος παίζει σπουδαίο ρόλο τόσο για τον θάνατο των Ls που αναγνωρίζουν αυτο-αντιγόνα όσο και για την επαγωγή ανοχής σε μερικά ξένα αντιγόνα.[1]

Σε επίπεδο εντέρου, η ρύθμιση της αποπτώσεως των TLs του χορίου του βλεννογόνου γίνεται μέσω ενεργών και παθητικών μηχανισμών. Οι ανοσοανταποκρίσεις στον εντερικό βλεννογόνο συχνά χαρακτηρίζονται από μεγάλη ανάπτυξη των αντιγονο-ειδικών TLs τα οποία έχουν δραστική εκτελεστική λειτουργία. Ενώ αυτό έχει μεγάλη σημασία για την άμυνα του ξενιστή, εντούτοις δυνατόν να οδηγεί και σε ανάπτυξη εκτελεστικών κυτταρικών πληθυσμών με σημαντική αυτοδραστικότητα και ικανότητα να προκαλούν βλεννογονική βλάβη η οποία έχει απώτερη καρκινογόνο επίπτωση. Με βάση την τελευταία πιθανότητα, το ανοσιακό σύστημα του βλεννογόνου στρατολογεί πολλές στρατηγικές για τον έλεγχο των ανοσιακών αποκρίσεων του βλεννογόνου. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνεται η στρατηγική ρυθμίσεως της αποπτώσεως η οποία λαμβάνει χώρα είτε μέσω AICD (ενεργού μηχανισμού) σχετιζόμενου με διέγερση του υποδοχέα του TL (TCR), είτε μέσω παθητικού μηχανισμού συνδεόμενου με αποστέρηση λεμφοτοξινών (για παράδειγμα, με απόσυρση της κυτταροκίνης IL-2). Ο ενεργός μηχανισμός εμπλέκει υποδοχείς θανάτου όπως Fas-υποδοχέα, TNF-υποδοχέα (TNFR) ή και τους συνδέτες αυτών των υποδοχέων (FasL και TNF), οι οποίοι δεν εμπλέκονται στους παθητικούς μηχανισμούς κυτταρικού θανάτου.[4]

Σε μοριακό επίπεδο, η διαταραχή της λειτουργίας αυτών των μορφών αποπτώσεως στο βλεννογονικό ανοσιακό σύστημα προκαλεί φλεγμονή του βλεννογόνου με απώτερη καρκινογόνο επίπτωση, σχετίζεται δε με την εμπλοκή των σημαντικών αυτών συμβάντων σηματοδοτήσεως της αποπτώσεως μέσω των υποδοχέων θανάτου και των αλληλεπιδράσεών τους με τους μηχανισμούς αποπτώσεως εμπλέκοντας τα μιτοχόνδρια.

Κυτταρικός θάνατος TLs του βλεννογόνου μέσω Fas-FasL

Τα φυσιολογικά TLs του χορίου (LPT) εκδηλώνουν αυξημένη ευαισθησία στον Fas-μεσολαβούμενο κυτταρικό θάνατο. Η απόπτωση μέσω υποδοχέων θανάτου περιλαμβάνει διαδικασίες σηματοδοτήσεως μέσω υποδοχέων Fas (CD95, APO-1), TNFRI, TRAIL-R1 και 2, και DR3 ή DR6.[5] Επί πυροδοτήσεως του Fas από τον FasL (Fas-FasL σύνδεση), το προσαρμοστικό μόριο FADD (Fas-associated death domain) και οι πρωτεΐνες CAP3 και προκασπάση 8 στρατολογούνται στην θέση DD (death domain) του ενεργοποιημένου Fas υποδοχέα, σχηματίζοντας το σύμπλεγμα DISC (death induced signaling complex). Συγκεκριμένα ο τριμερισμός ή ολιγομερισμός του Fas οδηγεί σε στρατολόγηση της Fas-προσαρμοστικής πρωτεΐνης FADD μέσω των αμοιβαίων θέσεων του ενός άκρου της. Το άλλο άκρο περιέχει 2 δραστικές θέσεις (DEDs) δια μέσου των οποίων

δύναται να στρατολογεί την καπάση–8 ή το ενζυματικώς ανενεργό ομόλογό της FLIP που είναι Fas αναστολέας.[6] Επισημαίνεται ότι το Ced–3 γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη σχετιζόμενη με το μετατρεπτικό ένζυμο της IL–1β (ICE, caspase–1) που εξασκεί πρωτεολυτική δραστηριότητα στον ακολουθούμενο καταρράκτη των καπασών, αποτελεί δε το επίκεντρο της διαδικασίας της αποπτώσεως.6 Μέχρι σήμερα 14 καπάσες των θηλαστικών έχουν ταυτοποιηθεί οι οποίες εμπλέκονται στον κυτταρικό θάνατό παρόλο που η λειτουργία τους παραμένει εν πολλοίς άγνωστη. Οι καπάσες παράγονται ως προένζυμα (προκαπάσες) και διασπώνται σε ενεργείς μορφές.[6] Η σηματοδότηση των DISC–σχετιζόμενων συμβάντων οδηγεί στην ενεργοποίηση της καπάσης 8 [αυτοπρωτεολυτική δράση της προκαπάσης 8 και απελευθέρωση της ενεργού καπάσης 8 (FLICE) στο κυτταρόπλασμα] η οποία με την σειρά της είτε άμεσα ενεργοποιεί την καπάση 3 είτε προκαλεί απελευθέρωση του κυττοχρώματος c (Cyt c) από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα. Το Cyt c εντός του κυτταροπλάσματος συνδέεται με τον παράγοντα Apaf–1 σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα το οποίο συνδέει την καπάση 9 και οδηγεί στην ενεργοποίησή της. Διαδοχικά, η ενεργοποιημένη καπάση 9 ενεργοποιεί άλλες πρωτεάσες, συμπεριλαμβανομένης της καπάσης 3 και έτσι αποδομούνται (cleavage) ποικίλα υποστρώματα (substrates) καταλήγοντας στο θάνατο και στη φαγοκυττάρωση του κυττάρου. Ειδικότερα η ενεργός καπάση 8, ανάλογα με τα επίπεδά της, δύναται να πυροδοτεί 2 οδούς σηματοδοτήσεως: Η πρώτη οδός της Fas–μεσολαβούσης αποπτώσεως ενεργοποιείται από μικρά ποσά καπάσης 8 και εμπλέκει την αποδόμηση (cleavage) του προαποπτωτικού Bid μορίου, ακολουθούμενου από απελευθέρωση του κυττοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια εντός του κυτταροπλάσματος και τελικά τον κυτταρικό θάνατο. Η δεύτερη οδός εμπλέκει μεγάλα ποσά καπάσης 8 τα οποία παρακάμπτουν τα μιτοχόνδρια και ενεργοποιούν άλλες καπάσες όπως την καπάση 3. Επισημαίνεται ότι η ενεργός καπάση–8 προάγει την ενεργοποίηση των 3, 6 και 7 καπασών (downstream caspases) και αυτές οι μικρότερες 'δραστικές' καπάσες καταβολίζουν ποικίλα κυτταρικά συστατικά που περιλαμβάνουν πυρηνικές λαμίνες, πρωτεΐνες κυτταροσκελετού (fordin, gelsolin) και τον αναστολέα της καπάσης–ενεργού DNάσης (ICAD), η οποία ακολούθως επιτρέπει ενεργοποίηση της CAD προς καταβολισμό του DNA και κυτταρικό θάνατο.[6] Τονίζεται επίσης, ότι η καπάση 8 διασπά το ομόλογο της πρωτεΐνης Bcl–2, Bid, προς παραγωγή ενεργού θραύσματος Bid (tBid) το οποίο συνδέεται και παρεμποδίζει την Bcl–2 στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, προκαλώντας έναρξη της μιτοχονδριακής θανατικής ακολουθίας. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι Bcl–2 και η Bcl–xL παρεμβάλλονται στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και συμβάλλουν στην μιτοχονδριακή ακεραιότητα επιτρέποντας την έξοδο ιόντων H+ από το εσωτερικό των μιτοχονδρίων, πιθανόν μέσω της ικανότητάς τους να σχηματίζουν κανάλι ιόντων. Αντίθετα, άλλες πρωτεΐνες αυτής της οικογένειας (Bid, Bad, Bak, Bax, Bim και Noxa) συνδέονται με τις Bcl–2 και Bcl–xL και αναστέλλουν τη δράση τους. Η διάσπαση της εξωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων επιτρέπει την διαφυγή 2 κριτικών μεσολαβητών της αποπτώσεως. Ο πρώ-

τος είναι το Cyt c το οποίο σχηματίζει σύμπλεγμα με τον Apaf-1 και στρατολογεί την κασπάση-2 σχηματίζοντας το αποπτωσώμιο. Με παρουσία dATP αυτό προκαλεί προσαρμοστική μεταβολή της κασπάσης-9 καθιστώντας την ενεργό. Ο δεύτερος, πρόσφατα περιγραφθείς μιτοχονδριακός παράγοντας Smac (επίσης ονομάζεται DIABLO) αδρανοποιεί τον αναστολέα της απόπτωσης (IAP) και επιπλέον ενεργοποιεί το καθοδικό ρεύμα (downstream) των κασπασών.[5]

Υπογραμμίζεται ότι η Bcl-2 οικογένεια αριθμεί 3 ομάδες. Η 1η περιέχει αντιαποπτωτικές πρωτεΐνες όπως Bcl-2 (και Bcl-xL) οι οποίες χαρακτηρίζονται από τέσσαρες μικρές περιοχές BH (homology domains) και μια TM (carboxy-terminal hydrophobic transmembrane) τελική περιοχή, η οποία τοποθετεί τις πρωτεΐνες στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Η 2η ομάδα περιλαμβάνει Bax (και Bak) πρωτεΐνες οι οποίες ομοιάζουν με την 1η ομάδα εκτός από την απουσία της τελικής TM (BH4 domain). Η 3η ομάδα περιέχει ένα μεγάλο σύμπλεγμα προαποπτωτικών μορίων (Bid και Bik) τα οποία ομοιάζουν πολύ λίγο με τις 2 άλλες ομάδες και περιέχουν μόνο BH3 θέση.[5]

Επειδή οι πρωτεΐνες Bcl-2 και η Bcl-xL αναστέλλουν μόνο τις αποπτωτικές δραστηριότητες των μιτοχονδρίων, μόνο η πρώτη (ενεργοποιούμενη με μικρά ποσά κασπάσης 8) και όχι η δεύτερη (ενεργοποιούμενη με μεγάλα ποσά κασπάσης 8) οδός της ενεργού αποπτώσεως αναστέλλεται από τις αντιαποπτωτικές αυτές πρωτεΐνες. Επίσης παθητικές μορφές αποπτώσεως εμπλέκουν ενεργοποίηση των Bid πρωτεϊνών οι οποίες δρουν αποκλειστικά μέσω μιτοχονδριακών μηχανισμών. Κατά συνέπεια, η προκαλούμενη από απόσυρση λεμφοκίνης (lymphokine withdrawal) παθητική απόπτωση αναστέλλεται δραστικά από τις Bcl-2 και η Bcl-xL.[5] Από την άλλη πλευρά, στην χρόνια εντερική φλεγμονή η αυξημένη παραγωγή της IL-12 παρεμποδίζει την Fas-επαγόμενη TL απόπτωση, οδηγώντας σε συγκέντρωση των TLs στον εντερικό βλεννογόνο. Αυτός ο μηχανισμός διαιωνίσεως της νόσου δύναται να παρεμποδισθεί επιτυχώς με χορήγηση αντισωμάτων έναντι της IL-2.[5]

Συνοπτικά ο θάνατος μέσω υποδοχέος όπως τυποποιήθηκε με τον υποδοχέα Fas έχει ως ακολούθως: Ολιγομερισμός του Fas από τον FasL (στο ίδιο κύτταρο ή στο γειτονικό) επάγει την στρατολόγηση του FADD στο κυτταροπλασματικό άκρο του Fas με τις αμοιβαίες θέσεις (mutual domains) του FADD (DDs). Το αντίθετο άκρο του FADD περιέχει DEDs [θανατικές δραστικές θέσεις (DEDs, death effector domains)] οι οποίες επιτρέπουν τη στρατολόγηση είτε της προκασπάσης 8 είτε του αναστολέα του Fas FLIP. Ο τελευταίος περιέχει μετάλλαξη στην ενζυματική θέση καθιστώντας τον ενζυματικά ανενεργό. Η κασπάση-8 δύναται να διασπάσει μόνο την BH-3 πρωτεΐνη Bid, το δε παραγόμενο Bid θραύσμα (tBid, truncated Bid) αδρανοποιεί την Bcl-2 στη μιτοχονδριακή μεμβράνη. Αυτό οδηγεί σε διαρροή του κυττοχρώματος c το οποίο σχηματίζει συσσωρεύσεις με Apaf-1 και κασπάση-9 και με παρουσία ATP ενεργοποιεί την κασπάση-9. Ο παράγων Smac/DIABLO επίσης εκλύεται από τα μιτοχόνδρια και αδρανοποιεί τους αναστολείς της αποπτώσεως (IAPs). Η ενεργός κασπάση-9 διασπά και ενεργοποιεί την

κασπάση 3 οδηγώντας στην ενεργοποίηση των άλλων κασπασών, βλάβη των πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού και καταβολισμό του αναστολέα της DNase, ICAD (inhibitor of caspase–activated DNase), οδηγώντας τελικά στην έκλυση CAD που καταβολίζει το DNA προκαλώντας θάνατο και φαγοκυττάρωση του κυττάρου.[5]

Απόπτωση των CD4+ TLs του χορίου (lamina propria TLs, LPT) στο φυσιολογικό και φλεγμονώδες έντερο

Επειδή η πλειονότητα των TLs του χορίου εκφράζουν κυτταρικούς δείκτες μνήμης, ο ενεργά–επαγόμενος κυτταρικός θάνατος δυνατόν να παίζει σπουδαίο ρόλο καταστολής της εκτελεστικής δράσεως των TLs και των κυτταροκινών στο έντερο. Είναι γνωστό ότι τα μνημονικά TLs εκφράζουν Fas σε υψηλά επίπεδα. Σε κατάσταση μη διεγέρσεως (πριν την ενεργοποίηση του TCR), τα TLs του χορίου εκδηλώνουν μεγάλη ευαισθησία στην Fas–μεσολαβούσα απόπτωση σε σύγκριση με τα μη διεγερμένα TLs του περιφερικού αίματος. Αυτό οφείλεται σε άγνωστες μεταβολές που ακολουθούν (downstream) την οδό Fas–σηματοδοτήσεως. Επιπλέον, τα LPT παρουσιάζουν αυξημένη αυτόματη αποπτωτική διεργασία συγκρινόμενα με τα TLs του περιφερικού αίματος. Αυτό οφείλεται προφανώς σε μηχανισμούς παθητικής αποπτώσεως συνδεόμενους με IL–2 στέρηση, επειδή αυτή η απόπτωση μειώνεται με προσθήκη IL–2 και επάγεται με προσθήκη αντισωμάτων έναντι της IL–2 (anti–IL–2 antibodies).[4] Επίσης, μετά διέγερση των LPT–κυττάρων με anti-CD2 και anti–CD28 αντισωμάτων, η απόπτωση αυξάνει ακόμη περισσότερο παρά στα διεγερμένα TLs του περιφερικού αίματος. Η αυξημένη αυτή αποπτωτική διεργασία είναι αποτέλεσμα της ενεργώς–επαγόμενης αποπτώσεως μέσω υποδοχέων θανάτου, επειδή αυτή παρατηρείται όταν τα κύτταρα διεγείρονται μέσω μάλλον της CD2 παρά της CD3 οδού ενεργοποιήσεως, υποδηλώνοντας ότι η CD2 οδός αντιπροσωπεύει πλέον αποτελεσματικό μέσο ενεργοποιήσεως των TLs. Επιπρόσθετα, αυτή η απόπτωση καταστέλλεται με αντισώματα που παρεμποδίζουν τον Fas, ενώ η προσθήκη IL–2 ή anti–IL–2 αντισωμάτων έχει μικρό αποτέλεσμα.[4]

Σε αντίθεση με τα LPT- κύτταρα των μαρτύρων, τα LPT των ασθενών με ΙΦΝΕ (νόσο Crohn's και ελκώδη κολίτιδα) εκδηλώνουν μειονεκτική Fas–επαγόμενη απόπτωση μέσω διεγέρσεως της CD2 οδού (CD2 υποδοχέων των TLs). Παρόλο που τα LPT κύτταρα στην ΙΦΝΕ εκφράζουν το ίδιο ποσόν Fas υποδοχέων στην επιφάνειά τους, είναι λιγότερο επιρρεπή στην Fas–μεσολαβούσα απόπτωση παρά τα κύτταρα των μαρτύρων. Εντούτοις, η αντίσταση στην απόπτωση των LPT–κυττάρων ασθενών με ΙΦΝΕ δεν περιορίζεται αποκλειστικά στο Fas–FasL σύστημα. Πρόσφατα δεδομένα στη νόσο Crohn's δείχνουν ότι τα LPT–κύτταρα αναπτύσσονται ταχύτερα όταν διεγείρονται με IL–2 παρά τα κύτταρα των μαρτύρων και είναι περισσότερο ανθεκτικά στην επαγόμενη με IL–2–στέρηση απόπτωση ή την απόπτωση μέσω NO (οξειδίου του αζώτου). Αυτή η ευρεία αντίσταση στην απόπτωση έρχεται σε συμφωνία με το γεγονός ότι τα LPT–κύτταρα στον φλεγμονώδη βλεννογονικό ιστό εκφράζουν αυξημένα επίπεδα της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl–2 και ως εκ τούτου ανθίστανται στους αποπτωτικούς

μηχανισμούς στους οποίους εμπλέκεται η μιτοχονδριακή δραστηριότητα.[4]

Η συνολική αναδυομένη θεώρηση επισημαίνει ότι στο μη φλεγμονώδες έντερο, τα TLs εκδηλώνουν αυξημένη αυτόματη ή ενεργώς επαγόμενη απόπτωση μέσω της Fas οδού η οποία θέτει όριο στην έκπτυξη των TLs μετά από άμεση διέγερση των παριστάμενων ειδικών αντιγόνων του εντερικού αυλού. Αντίθετα, στον φλεγμονώδη ιστό της ΙΦΝΕ, τα αναδυόμενα TLs ανθίστανται στην αποπτωτική διεργασία. Κατά συνέπεια εκδηλώνουν παράταση του χρόνου ζωής και αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών που με τη σειρά τους επιβαρύνουν την φλεγμονή της οποίας απώτερη συνέπεια (> από 15 έτη) αποτελεί η ανάπτυξη νεοπλασίας του εντέρου.[7] Η μειονεκτική απόπτωση δυνατόν να αποτελεί παράγοντα κλειδί για ακατάλληλη TL συσσώρευση στους ιστούς, η οποία οδηγεί στην πρόκληση και διαιώνιση της χρόνιας βλεννογονικής φλεγμονής στην ΙΦΝΕ.[4, 8] Αυτή η επιβλαβής συστοιχία των συμβάντων εστιάζεται ιδιαίτερα στη νόσο Crohn's όπως διαφαίνεται από μελέτες που δείχνουν ότι τα βλεννογονικά TLs ανθίστανται σε πολλαπλά αποπτωτικά ερεθίσματα, εκδηλώνουν μειωμένη έκφραση της προαποπτωτικής Bax πρωτεΐνης, επιπλέον δε μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της Bax και της αντιαποπτωτικής Bcl-2 πρωτεΐνης υφίσταται στον φλεγμονώδη βλεννογόνο.[8-11] Εντούτοις, ενώ η σοβαρού βαθμού έλλειψη της Fas-επαγόμενης αποπτώσεως σε ποικίλες αυτοάνοσες παθήσεις όπως στο αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο προκαλεί βέβαιες μορφές αυτοανοσίας εκτός της γαστρεντερικής οδού, η αντίσταση στην απόπτωση των LPT-κυττάρων στην ΙΦΝΕ φαίνεται ότι δεν αποτελεί πρωτοπαθή αιτία της νόσου, αλλά δευτερογενές επακόλουθο της φλεγμονής του εντέρου που επιδεινώνει τη νόσο χωρίς να την προκαλεί. Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στη λογική θεώρηση ότι η εξάλειψη των υπέρμετρων TLs δυνατόν να αποκαθιστά το έντερο στην κατάσταση της φυσιολογικής φλεγμονής ή τουλάχιστον στην κατάσταση της ελεγχόμενης φλεγμονής. Η θεώρηση αυτή υποστηρίζεται από πρόσφατες μελέτες πειραματικών μοντέλων ΙΦΝΕ που δείχνουν ότι η χορήγηση ποικίλων αντισωμάτων έναντι προφλεγμονωδών κυτταροκινών και των υποδοχέων τους, όπως IL-2, TNF και IL-υποδοχέα (IL-6r), προκαλεί καταστολή της χρόνιας φλεγμονής του εντέρου μέσω επαγωγής της TL-αποπτώσεως.[8] Το ίδιο ισχύει και ως προς την αποβολή των CD44v7+ κυττάρων.[12] Δύο τέτοιες προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν χορήγηση αντισωμάτων εναντίον της IL-12 και του IL-6r απεδείχθησαν αποτελεσματικές στην πρόληψη και θεραπεία της πειραματικής βλεννογονικής φλεγμονής.[4] Το αποτέλεσμα αυτό αρχικά αποδόθηκε στην ικανότητα αυτών των αντισωμάτων να εξουδετερώνουν τις κυτταροκίνες-κλειδιά που ευθύνονται για την φλεγμονή είτε κατά τη διάρκεια της επαγωγής (χορήγηση anti-IL-12) είτε κατά τη φάση της πραγματοποίησης (anti-IL-6). Εντούτοις πρόσφατα δεδομένα αποκάλυψαν ότι οι θεραπευτικοί μηχανισμοί αυτών των αντισωμάτων επιδρούν στην επιβίωση των CD4+ TLs που εμπλέκονται στην παθογένεση της φλεγμονής, υποδηλώνοντας ότι η κύρια δράση των αντισωμάτων εντοπίζεται στα κύτταρα που επάγουν ή παράγουν τις κυτταροκίνες παρά στις καθαυτές κυτταροκίνες. Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να έχουν σπουδαίες επιπτώσεις για τον σχεδιασμό

πλέον αποτελεσματικών, βασιζόμενων σε κυτταροκίνες, θεραπευτικών προσεγγίσεων για την ΙΦΝΕ και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων με όμοιο παθογενετικό υπόβαθρο.[4]

Ιδιαιτερότητες διεργασίας αποπτώσεως στην ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και νόσο Crohn's (NC)

Η επιβραδυνόμενη ουδετεροφιλική απόπτωση αποτελεί χαρακτηριστικό εμμένουσας οξείας φλεγμονής, η δε μεσολαβούμενη από ουδετερόφιλα ιστική βλάβη έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη ΙΦΝΕ. Μελέτες δείχνουν την παρουσία μειονεκτικής αποπτώσεως (αυτόματης και Fas–επαγόμενης) των ουδεροφίλων στην ΕΚ και NC, η οποία οδηγεί σε εμμονή της φλεγμονώδους διεργασίας στους ασθενείς.[13]

Έχει δειχθεί ότι το FasL mRNA εκφράζεται έντονα μόνο σε εστίες ενεργού βλάβης από ΕΚ, υποδηλώνοντας ότι το σύστημα Fas/FasL συμμετέχει στην ανάπτυξη της νόσου. Επιπλέον, τα FasL mRNA θετικά κύτταρα που διηθούν τις αλλοιώσεις της νόσου είναι κατεξοχήν CD3 TLs. Κατά συνέπεια, τα CD3 TLs με επιφανειακούς FasLs σχετίζονται τουλάχιστον εν μέρει στην παθογένεση της νόσου. Φαίνεται ότι η αποπτωτική διεργασία μέσω συνδέσεως του FasL των TLs στα εντερικά επιθήλια που εκφράζουν Fas, οδηγεί στη σοβαρή εντερική φλεγμονή που παρατηρείται στους ασθενείς με ΕΚ.[14] Η απόπτωση του εντερικού επιθηλίου, μέσω Fas στην ΕΚ, οδηγεί σε καταστροφή της λειτουργίας του επιθηλιακού φραγμού διευκολύνοντας έτσι την είσοδο παθογενετικών μικροοργανισμών.[15]

Η μορφή της ΕΚ τύπου πρωκτίτιδας έχει μοναδικά χαρακτηριστικά εμπλοκής μόνον του ορθού, ηπιότερη κλινική εικόνα και καλύτερη πρόγνωση από τους άλλους τύπους της νόσου. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν διαφορετικό παθογενετικό μηχανισμό στην ελκώδη πρωκτίτιδα σε σύγκριση με άλλες μορφές της νόσου. Πράγματι η απόπτωση μέσω Fas–FasL πιθανόν να μην εμπλέκεται στην παθογένεση της ελκώδους πρωκτίτιδας που επίσης αντιπροσωπεύει μια από τις μοναδικές εκδηλώσεις αυτού του τύπου.[14]

Σε πρωτοεμφανιζόμενη NC, η βλεννογονική έκφραση του granzyme B mRNA είναι σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με τους μάρτυρες και την ΕΚ.[16] Επίσης, η LPT έκφραση της προαπτωτικής πρωτεΐνης Bax είναι σημαντικά χαμηλότερη στη NC σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Επιπλέον, ο βλεννογόνος της NC περιέχει παρόμοιους αριθμούς Bcl2+, αλλά λιγότερα Bax+ κύτταρα, ενώ ο βλεννογόνος της ΕΚ περιέχει λιγότερα Bcl2+ αλλά περισσότερα Bax+ κύτταρα. Επομένως η αναλογία Bcl–2/Bax είναι σημαντικά υψηλότερη στη NC και χαμηλότερη στην ΕΚ. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η NC δυνατόν να αντιπροσωπεύει μια διαταραχή όπου η αναλογία του πολλαπλασιασμού των TLs υπερβαίνει την αναλογία του κυτταρικού τους θανάτου με αποτέλεσμα την παθολογική συγκέντρωση TLs συμβάλλοντας στη χρόνια φλεγμονή[10] με απώτερο επακόλουθο την ογκογένεση. Εντούτοις, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν την παρουσία ίσων επιπέδων εκφράσεως της Bax πρωτεΐνης και του mRNA στο φυσιολογικό παχύ έντερο και στην ανενεργό ΕΚ. Αντίθετα τα επίπεδα εκφράσεως της Bax πρωτεΐνης και του mRNA είναι σημαντικά μειωμένα στο

φλεγμονώδες επιθήλιο της ενεργού ΕΚ,17 συμβάλλοντας επίσης στη χρόνια φλεγμονή και δυνητικά σε απώτερη καρκινογένεση.

ΙΦΝΕ–απόπτωση–καρκινογένεση

Είναι γνωστό ότι η ΙΦΝΕ σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο καρκινογενέσεως. Ο κίνδυνος καρκίνου στην ΕΚ αρχίζει με διάρκεια της νόσου ≥ των 7 ετών και αυξάνει περίπου 10% ανά δεκαετία (φθάνοντας περίπου 30% στα 25 έτη). Σε μακροχρόνια κολίτιδα παράγοντας κινδύνου καρκινογενέσεως αποτελεί η σοβαρότητα της φλεγμονής. Ο κίνδυνος είναι μέγιστος σε ασθενείς με γενικευμένη κολίτιδα. Ο κίνδυνος για νεοπλασία στη ΝC είναι 4 έως 20 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Υψηλά επίπεδα των προφλεγμονωδών λευκοτριενών (LTs) και αυξημένη έκφραση της κυκλοοξυγονάσης–2 (COX–2) χαρακτηρίζουν την φλεγμονή και επιπλέον έχουν ενοχοποιηθεί για την καρκινογένεση του παχέος εντέρου.[18, 19]

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν τα σχετιζόμενα με φλεγμονή γονίδια και την ισορροπία της αποπτωτικής διεργασίας σε προ–κακοήθεις και νεοπλασματικές καταστάσεις στην γαστρεντερική οδό είναι περιορισμένα και διφορούμενα. Εντούτοις, προσφάτως γίνεται ερευνητική προσπάθεια επικεντρώσεως στα γονίδια που σχετίζονται με την φλεγμονή και απόπτωση σε σχέση με την αλληλουχία μεταπτώσεως του φυσιολογικού επιθηλίου σε φλεγμονώδες επιθήλιο, μεταπλασία, δυσπλασία και καρκίνο της γαστρεντερικής οδού, με ιδιαίτερη επικέντρωση στο παχύ έντερο (ΙΦΝΕ), στον οισοφάγο (οισοφάγος Barrett's) και στόμαχο (γαστρίτιδα).

Οι φλεγμονώδεις αυτές παθολογικές καταστάσεις χαρακτηρίζονται από ενεργοποίηση του αντιαποπτωτικού παράγοντα μεταγραφής NF–κB, προκαλώντας έκφραση των NF–κB–ρυθμιζόμενων και σχετιζόμενων με φλεγμονή γονιδίων, όπως της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) και της κυκλο–οξυγονάσης–2 (COX–2). Η έκφραση αυτών των γονιδίων συμβάλλει στην επιβίωση των κυττάρων. Πράγματι, επί απουσίας ενεργοποιήσεως του NF–κB, η έκθεση σε προ–φλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλεί απόπτωση, ενώ οι χρόνιες αυτές φλεγμονώδεις καταστάσεις συνοδεύονται από ενεργοποίηση του NF–κB και συνεχή έκφραση των γονιδίων επιβιώσεως (pro–survival genes). Παρόλο που η έκφραση αυτή εξασκεί ευεργετικό ρόλο στην επιβίωση των κυττάρων κατά την διάρκεια εκθέσεώς τους στο φλεγμονώδες στρες, η συνεχής ενεργοποίηση του NF–κB ενέχει τον ακόλουθο κίνδυνο: κύτταρα με φαινότυπο επιβιώσεως (pro–survival phenotype) δυνατόν να μεταπέσουν σε συνεχώς πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα εκδηλώνοντας κακοήθη φαινότυπο. Για την πρόοδο αυτών των κυττάρων προς τον κακοήθη φαινότυπο εμπλέκονται επιπρόσθετες μεταβολές με έκφραση μη ρυθμιζόμενων από τον NF–κB γονιδίων που προκαλούν στροφή της ισορροπίας των προ– και αντι–αποπτωτικών γονιδίων προς την κατεύθυνση του αντι–αποπτωτικού φαινοτύπου προάγοντας τελικά την όγκογένεση.[20]

Έκφραση NF–κB, iNOS και COX–2 στην ΙΦΝΕ

Ενεργοποίηση του NF–κB έχει παρατηρηθεί στα μακροφάγα του χορίου και στο επιθήλιο,[21, 22] ενώ παράγοντες που περιλαμβάνουν σουλφασαλαζίνη, ανοσοκατασταλτικά και IL–10 προκαλούν αναστολή της δραστηριότητας του NF–κB στον βλεννο-

γόνο ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn's.[23–26] Επιπλέον, η iNOS εκφράζεται ευκρινώς στα επιθηλιακά κύτταρα του φλεγμονώδους εντέρου.[27–29]

Επισημαίνεται ότι η υπερέκφραση της iNOS και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγονται (VEGF) επάγουν την αγγειογένεση κατά την καρκινογένεση, ενώ το p53 καταστέλλει την αγγειογένεση μειώνοντας την iNOS και τον VEGF. Αντίθετα, μεταλλάξεις του p53 δραστηριοποιούν τον VEGF και πιθανόν την iNOS.[30] Κατά συνέπεια, η μετάλλαξη και συσσώρευση της πρωτεΐνης p53 σε συνδυασμό με την αυξημένη έκφραση της iNOS και του VEGF φαίνεται ότι ευθύνονται για την καρκινογένεση και επιθετικότητα των όγκων.[31]

Εξάλλου, έντονη επαγωγή της COX–2 έκφρασης έχει παρατηρηθεί στο επιθήλιο και τα ανοσιακά κύτταρα του χορίου σε περιοχές φλεγμονής της Crohn's κολίτιδας και ελκώδους κολίτιδας.[32, 33] Επιπλέον, υπερέκφραση της COX–2 έχει παρατηρηθεί στον σποραδικό καρκίνο παχέος εντέρου και την σχετιζόμενη με κολίτιδα νεοπλασία, χωρίς να έχει διαλευκανθεί ο ακριβής ρόλος της στην νεοπλασματική μεταμόρφωση.[34] Γενικά, η COX, καίριο ένζυμο το οποίο συνθέτει προσταγλανδίνες (PGs) από αραχιδονικό οξύ, απαντάται σε 2 ισομορφές: COX–1 και COX–2. In vitro μελέτες δείχνουν ότι η COX-2 είναι μιτογόνος και ογκογόνος. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα ενοχοποιούν την COX–2 στην ογκογένεση του καρκίνου παχέος εντέρου, στομάχου και οισοφάγου.[18] Πράγματι, αυξημένη έκφραση της COX–2 έχει αναφερθεί σε αδενώματα και όγκους παχέος εντέρου, καρκίνο στομάχου, οισοφάγο Barrett's και αδενοκαρκίνωμα. Η υπερέκφραση της COX–2 προκαλεί αναστολή της διεργασίας αποπτώσεως και αυξάνει την διεισδυτικότητα των νεοπλασματικών κυττάρων.[18] Επιπλέον, αυξημένη επαγωγή της COX–2 από τον αυξητικό παράγοντα TGF–β1 συμβάλλει στην αύξηση ογκογενέσεως και διεισδυτικότητας κυττάρων που μεταμορφώθηκαν από το ογκογονίδιο Ras,[18] υποδηλώνοντας τη σημασία της συσχέτισης εκφράσεως COX–2 και αγγειογενετικών παραγόντων στον σχηματισμό νέων αγγείων και την επέκταση των όγκων.[35]

Οι PGs, ως παράγωγα της COX–2, προάγουν την αγγειογένεση, αναστέλλουν την ανοσιακή επιτήρηση και αυξάνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, συμβάλλοντας στην καρκινογένεση.[18] Ειδικότερα, οι προσταγλανδίνες (PGE2) αυξάνουν την καρκινογένεση του παχέος εντέρου μειώνοντας την απόπτωση και επάγοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.[36] Σε μοριακό επίπεδο, οι προσταγλανδίνες συνδέονται με τον πυρηνικό υποδοχέα PPAR (peroxisome proliferator–activated receptor) delta, εξασκώντας έτσι αντι–αποπτωτική δράση και προάγοντας την επιβίωση των κυττάρων παχέος εντέρου, μέσω ενεργοποιήσεως αυτού του υποδοχέα, που δυνατόν να οδηγεί στην κλονική τους ανάπτυξη και την ογκογένεση.[37]

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι οι αναφερόμενες πρωτεΐνες επάγονται στην ΙΦΝΕ αλλά ο ρόλος τους στην ογκογένεση δεν έχει διαλευκανθεί.

Απόπτωση και σχετιζόμενες με απόπτωση πρωτεΐνες στην ΙΦΝΕ

Στο φυσιολογικό επιθήλιο του εντέρου η αποπτωτική διεργασία εστιάζεται στις κρύ-

πτες και την επιφάνεια του αυλού (luminal surface).[38] Η αντι-αποπτωτική Bcl-2 πρωτεΐνη εκφράζεται κυρίως στις βάσεις των κρυπτών, ενώ το επιθήλιο στην επιφάνεια του αυλού παρουσιάζει μειωμένη έκφραση Bcl-2.[17, 39] Αντίθετα η έκφραση των Bax, Bcl-xL και Bak πρωτεϊνών περιορίζεται σε περιοχές των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος στην επιφάνεια του αυλού.[39, 40] Επιπλέον, παρατηρείται υψηλότερη έκφραση της αποπτωτικής Bak πρωτεΐνης στο αριστερό κόλον σε σύγκριση με το δεξιό κόλον.[41] Ο Fas υποδοχέας εκφράζεται έντονα σε όλα τα επιθηλιακά κύτταρα του φυσιολογικού παχέος εντέρου σε κάθε σημείο των κρυπτών.[42] Στην ελκώδη κολίτιδα, παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός κυττάρων παχέος εντέρου με χαρακτήρες αποπτώσεως σε κάθε σημείο των κρυπτών.[15] Η Fas έκφραση στο εντερικό επιθήλιο ασθενών με ελκώδη κολίτιδα δυνατόν να είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη του φυσιολογικού επιθηλίου.[14] Αντίθετα, η FasL έκφραση πιθανόν να αυξάνει σημαντικά σε σύγκριση με το φυσιολογικό επιθήλιο του παχέος εντέρου.[14] Όσον αφορά τη νόσο Crohn's, η αυξημένη απόπτωση επιθηλίου πιθανόν να μην μεσολαβείται μέσω της Fas-FasL αποπτωτικής οδού αλλά μέσω παθολογικής εκφράσεως της E-καντερίνης και αυξημένης εκλύσεως μεταλλοπρωτεινάσης-1 της θεμελίου ουσίας του χορίου.[43] Η E-καντερίνη αποτελεί ένα διαμεμβρανικό πρωτεϊνικό μόριο προσκόλλησης που συνδέεται με τον κυτταροσκελετό ακτίνης μέσω της α- και β- κατενίνης με σκοπό την δημιουργία κυτταρικής πολικότητας και την μεσολάβηση στις ομοφιλικές (homophilic) κυτταρικές αλληλεπιδράσεις, υποδηλώνοντας την εμπλοκή της E-καντερίνης στο σχηματισμό των κυτταρικών συνενώσεων (cell-junctions) και στη διατήρηση της επιθηλιακής ακεραιότητας.[44, 45] Κατ' επέκταση, το σύμπλεγμα E-καντερίνη-κατενίνη παίζει σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής ιστικής αρχιτεκτονικής υφής, ενώ μεταλλάξεις των συστατικών αυτών προκαλεί απώλεια της διακυτταρικής προσκολλήσεως και προδιαθέτει στην ανάπτυξη νεοπλασίας.[18, 46]

Επισημαίνεται ότι οι αναφορές που αφορούν την έκφραση των σχετιζόμενων με την απόπτωση πρωτεϊνών στο επιθήλιο των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και κολίτιδα Crohn's είναι περιορισμένες. Στην ενεργό κολίτιδα, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην έκφραση της Bcl-2 σε σύγκριση με το φυσιολογικό επιθήλιο του παχέος εντέρου.[17] Αντίθετα, υπερέκφραση της πρωτεΐνης αυτής παρατηρήθηκε στην σχετιζόμενη με ελκώδη κολίτιδα νεοπλασία.[47] Εντούτοις, συγκριτικά με αδενώματα σε περιοχές ελκώδους κολίτιδας, η Bcl-2 έκφραση στις σχετιζόμενες με τη νόσο δυσπλαστικές αλλοιώσεις είναι λιγότερο συχνή.[48] Επιπλέον, η έκφραση της Bcl-2 στην σχετιζόμενη με ελκώδη κολίτιδα νεοπλασία είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου.[49] Άλλες μελέτες δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στην έκφραση της Bcl-2 μεταξύ νεοπλασίας σχετιζόμενης με ελκώδη κολίτιδα και σποραδικό αδενοκαρκίνωμα, παρόλο που στην πρώτη περίπτωση υπήρχε υποδεέστερη απόπτωση συγκριτικά με το σποραδικό αδενοκαρκίνωμα.[50] Νεώτερα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η ελκώδης κολίτιδα και το κάπνισμα σχετίζονται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, το δε κάπνισμα επάγει την έκφραση της

αντι-αποπτωτικής Bcl-2. Το κάπνισμα προκαλεί δοσοεξαρτώμενο σχηματισμό αδενωμάτων σε έδαφος πειραματικής κολίτιδας, συνδέεται με δυσπλασία σε υψηλή συχνότητα και ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος αυξάνοντας τον VEGF και την αγγειογένεση. Ο VEGF προάγει την νεοαγγείωση των όγκων, αυξάνοντας τον κίνδυνο διήθησης και μετατάσεων. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι το κάπνισμα προάγει την αλληλουχία φλεγμονή – ανάπτυξη αδενώματος και αδενοκαρκινώματος με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, αναστέλλοντας την κυτταρική απόπτωση και αυξάνοντας την αγγειογένεση.[51] Εξάλλου, μειωμένη έκφραση της προ-αποπτωτικής Bax πρωτεΐνης παρατηρήθηκε στην ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με τον φυσιολογικό βλεννογόνο του παχέος εντέρου.[17] Άλλες αναφορές των σχετιζόμενων με απόπτωση πρωτεϊνών στην ΙΦΝΕ εστιάζονται στα Τ- λεμφοκύτταρα του χορίου.

Σε αντίθεση με δεδομένα άλλων χωρών, η συχνότητα νεοπλασίας σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται να είναι μικρός, χωρίς να υπάρχει πιθανή εξήγηση αυτού του φαινομένου. Εντούτοις σε πρόσφατη πιλοτική μας μελέτη μας περιέλαβε 22 Έλληνες ασθενείς, 16 με νόσο Crohn's και 6 με ελκώδη κολίτιδα, διαπιστώθηκε αυξημένη βλεννογονική έκφραση της Bax πρωτεΐνης στο 62,5% και 50% των ασθενών, αντίστοιχα. Παράλληλα, αυξημένη έκφραση της αντι-αποπτωτικής Bcl-2 πρωτεΐνης παρατηρήθηκε στο 25% και 50% των ασθενών, αντίστοιχα. Τα πρόδρομα αυτά ευρήματα δείχνουν ότι η ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ προ-αποπτωτικών και αντι-αποπτωτικών μηχανισμών στην ελκώδη κολίτιδα (όπως αντανακλάται από την υπερέκφραση της Bax και Bcl-2 πρωτεΐνης στο 50% των ασθενών) ή η υπεροχή των αποπτωτικών μηχανισμών στη νόσο Crohn's (όπως αντανακλάται από την υπερέκφραση της Bax και Bcl-2 πρωτεΐνης στο 62.5% και 25% των ασθενών, αντίστοιχα), υποδηλώνει την απουσία μειωνεκτικής αποπτωτικής διεργασίας και πιθανόν δικαιολογεί, τουλάχιστον μερικά, τον χαμηλό κίνδυνο αναπτύξεως καρκίνου σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΝΕ.[52, 53]

Συμπερασματικά, στην ΙΦΝΕ τα δεδομένα αποπτώσεως και σχετιζόμενης νεοπλασίας είναι περιορισμένα. Διφορούμενα δεδομένα υφίστανται όσον αφορά την έκφραση της Bcl-2 στην σχετιζόμενη με ελκώδη κολίτιδα νεοπλασία συγκριτικά με το σποραδικό αδενοκαρκίνωμα. Επιπλέον, υφίσταται ελλιπής γνώση όσον αφορά την έκφραση στο επιθήλιο άλλων σχετιζόμενων με απόπτωση πρωτεϊνών στην αλληλουχία από κολίτιδα σε καρκίνο.

Προοπτικές

Παρά την πρόσφατη πρόοδο στην έρευνα των προ- και αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών, λίγα είναι γνωστά γύρω από την ισορροπία αυτών των πρωτεϊνών στις νεοπλασματικές μεταβολές στην μακροχρόνια κολίτιδα αλλά και στον οισοφάγο Barrett's ή γαστρικό καρκίνο. Τα δημοσιευμένα σχετικά δεδομένα είναι διφορούμενα και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή γενικών συμπερασμάτων. Απαιτούνται επιπλέον δεδομένα με επικέντρωση τη ρύθμιση αυτών των πρωτεϊνών για τον σχεδιασμό νέων θεραπειών κατά του καρκίνου. Ήδη υφίστανται ισχυρές ενδείξεις ότι αναστολείς του NF-κB-ρυθμιζόμενου γονιδίου COX-2

(celecoxib και ασπιρίνη) παρεμποδίζουν την ανάπτυξη καρκίνου παχέος. Ειδικότερα, η αντινεοπλασματική δράση της ασπιρίνης εστιάζεται στην διέγερση της δραστηριότητας των κασπασών (κασπάσης 3) και την παρεμπόδιση της υπερέκφρασης της eNOS και του υποδοχέα Flk–1 του VEGF.[54] Η ασπιρίνη και γενικά τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) αποκαθιστούν την φυσιολογική απόπτωση και μειώνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των αδενωμάτων παχέος εντέρου ανθρώπου, πειραματικών όγκων παχέος εντέρου και ποικίλων σειρών καρκινικών κυττάρων τα οποία απώλεσαν κριτικά γονίδια που απαιτούνται για φυσιολογική λειτουργία. Επίσης τα NSAIDs, ιδιαίτερα οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 (celecoxib), αναστέλλουν την αγγειογένεση σε κυτταρικές καλλιέργειες και πειραματικά μοντέλα αγγειογενέσεως.[55] Επιπλέον, έχει δειχθεί η ύπαρξη συνεργικής δράσεως χαμηλών δόσεων αναστολέων της COX-2 (celecoxib) και ωμέγα-3 πολυακορέστων λιπαρών οξέων στην πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου.[56] Εάν τα δεδομένα αυτά επεκταθούν και σε αναστολείς άλλων NF–κB ρυθμιζόμενων αντιαποπτωτικών γονιδίων, όπως της iNOS, ή σε αναστολείς της ενεργοποιήσεως του NF–κB καθαυτού (suflasalazine, mesalamine)[57, 58] αναμένεται να διερευνηθεί στο μέλλον. Η ανάπτυξη ισχυρών χημειοθεραπευτικών παραγόντων και νέων δεικτών ογκογονέσεως στον χρόνιο φλεγμονώδη βλεννογόνο δυνατόν να οδηγήσει σε νέα χημειοθεραπευτικές στρατηγικές. Η θεώρηση αυτή ενισχύεται από πρόσφατες επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες που δείχνουν το ρόλο της χημειοπροφύλαξης του καρκίνου του παχέος εντέρου με μακροχρόνια χορήγηση σουλφασαλαζίνης και 5–ASA σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Ειδικότερα, η θεραπεία με σουλφασαλαζίνη πέραν της 3ετίας εξασκεί προστατευτική δράση, η δε θεραπεία με 5–ASA συνοδεύεται από αυξημένη απόπτωση, μειωμένο πολλαπλασιασμό του βλεννογόνου παχέος εντέρου και μειωμένη συχνότητα αυτόματων μεταλλάξεων. Επίσης, η χορήγηση μεσαλαζίνης σε δόσεις >1,2 g ημερησίως μειώνει σημαντικά (81%) τον κίνδυνο αναπτύξεως καρκίνου.[59] Η μεσαλαζίνη παρεμποδίζει την ανάπτυξη του καρκίνου παχέος εντέρου μέσω αναστολής της μιτώσεως και επαγωγής της αποπτώσεως ενεργοποιώντας τον καταρράκτη των κασπασών (κασπάση 3), χωρίς να επηρεάζει τις πρωτεΐνες της Bcl–2 οικογένειας.[60]

Με βάση το γεγονός ότι η IL–10 προκαλεί αναστολή της δραστηριότητας του NF–κB στον βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΝΕ, η εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας που στοχεύει στην απελευθέρωση αντιφλεγμονωδών πρωτεϊνών τύπου IL-10 κατευθείαν στον φλεγμονώδη βλεννογόνο δυνατόν να αποτελέσει νέα θεραπευτική στρατηγική για αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ προ–φλεγμονωδών και αντι–φλεγμονωδών κυτταροκινών στην ΙΦΝΕ.[61]

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι σωματικές μεταλλάξεις των σχετιζόμενων με απόπτωση γονιδίων εμπλέκονται στην ογκογένεση. Ειδικότερα, σωματικές μεταλλάξεις του γονιδίου Bad δυνατόν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου στον άνθρωπο.[62] Επιπλέον, μεταλλάξεις του γονιδίου της κασπάσης 8 πιθανόν να οδηγεί σε απώλεια της αποπτωτικής δράσεώς του και να συμμετέχει παθογενετικά στην

ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου και ιδιαίτερα στην όψιμη φάση της ογκογενέσεως επειδή συγκριτικά με τον καρκίνο μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού δεν ανευρίσκονται σε αδενώματα παχέος εντέρου.[63] Αναμένεται να διαλευκανθεί αν παρόμοιες μεταλλάξεις παίζουν παθογενετικό ρόλο στην σχετιζόμενη με κολίτιδα καρκινογένεση.

Όσον αφορά τον ρόλο στοιχείων διαίτης του ανθρώπου στην ογκογένεση του παχέος εντέρου, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι συστατικά του Lycopersicon esculentum (ντομάτα), όπως kaempferol, chlorogenic acid και lycopene εκδηλώνουν τα 2 πρώτα αντιμιτωτικές δραστηριότητες, ενώ το 3ο συστατικό αποτελεί δραστικό αντιωξειδωτικό παράγοντα με δυνητικές χημειοπροφυλακτικές δραστηριότητες. Επίσης, επιδημιολογικά και πειραματικά δεδομένα καρκινογενέσεως δείχνουν ότι δραστικά συστατικά του Allium sativum (σκόρδο), όπως diallyl sulfides, diallyl disulfides και quercetin, έχουν αντιφλεγμονώδεις και αντιμιτωτικές δραστηριότητες, εξασκώντας αντινεοπλασματική δράση. Οι δύο αυτοί διαιτητικοί παράγοντες φαίνεται ότι αυξάνουν τον δείκτη αποπτώσεως στο παχύ έντερο.[64] Σε μοριακό επίπεδο, το παράγωγο του σκόρδου S-allylmercaptocysteine (SAMC) εδείχθη ότι αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, προκαλεί διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G(2)-M και επάγει την απόπτωση σε κακοήθη κύτταρα παχέος εντέρου. Ειδικότερα, σε ενδοκυτταρικό επίπεδο, το SAMC ασκεί την αντι-πολλαπλασιαστική του δράση δεσμεύοντας άμεσα την τουμπουλίνη (tubulin) με αποτέλεσμα τη διάσπαση της συνάθροισης των μικροσωληναρίων, τον ταχύ απο-πολυμερισμό τους (rapid microtubule depolymerization) και τη διακοπή της κυτταρικής μιτώσεως. Επιπλέον, το SAMC προκαλεί απόπτωση πυροδοτώντας ειδικές αποπτωτικές οδούς κασπασών (κασπάσης 3) και κινασών (c-Jun NH(2)-terminal kinase 1).[65] Εξάλλου, τα αντιοξειδωτικά πολυφαινολικά συστατικά της Camellia sinensis (μαύρο τσάι) εξασκούν χημειοπροφυλακτική δράση σε πειραματικά μοντέλα προνεοπλασματικών αλλοιώσεων παχέος εντέρου. Το τσάι (μαύρο) φαίνεται ότι αναστέλλει την καρκινογένεση του παχέος εντέρου προκαλώντας σημαντική αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και αύξηση της αποπτώσεως.[66] Επιφύλαξη συνιστάται στη χορήγηση ασκορβικού οξέως κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας, επειδή λειτουργεί ως ισχυρό αντιοξειδωτικό των μιτοχονδρίων σε ανθρώπινα κακοήθη κύτταρα παχέος εντέρου και αναστέλλει την μεσολαβούμενη από φάρμακα επαγωγή της αποπτώσεως, γεγονός που καθιστά τα νεοπλασματικά κύτταρα μη ευαίσθητα στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.[67]

Απαιτείται μελλοντική έρευνα εφαρμογής των αναφερόμενων διαιτητικών παραγόντων για την δυνητική παρεμπόδιση αναπτύξεως της σχετιζόμενης με ΙΦΝΕ νεοπλασίας.

Βιβλιογραφία

[1] Abbas AK, Lichtmun AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Saunders WB, Philadelphia 1999: 24.

[2] Κουντουράς Ι. Οξειδωτικό στρες και παθήσεις στομάχου. Πρακτικά 2ου Πανελληνίου Συνεδρίου Ελευθέρων Ριζών και Οξειδωτικού Στρες. Θεσσαλονίκη 2000: 30-47.

[3] Abbas AK, Lichtmun AH, Pober JS. Effector mechanisms of T cell–mediated immune reactions. In: Abbas AK, Lichtmun AH, Pober JS Cellular and molecular immunology, Saunders WB, Philadelphia 1999: 279–296.

[4] Neurath MF, Finotto S, Fuss I, Boirivant M, Galle PR, Strober W. Regulation of T–cell apoptosis in inflammatory bowel disease: to die or not to die, that is the mucosal question. Trends Immunol 2001; 22: 21–26.

[5] Budd RC. Activation–induced cell death. Curr Opin Immunol 2001; 13: 356–362.

[6] Los M, Stroh C, Janicke RU, Engels IH, Schulze–Osthoff K. Caspases: more than just killers? Trends Immunol 2001; 22: 31–34.

[7] Κουντουράς Ι. Αντιοξειδωτικοί παράγοντες και γαστρικός καρκίνος. Μετεκπαιδευτικά μαθήματα «Επίκαιρα Θέματα Γαστρεντερολογίας». Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία, Τμήμα Βορείου Ελλάδος. Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 2002: 178–189.

[8] Sturm A, Fiocchi C. Life and death in the gut: more killing, less Crohn's. Gut 2002; 50: 148–149.

[9] Boirivant M, Marini M, Di Felice G, et al. Lamina propria T cells in Crohn's disease and other gastrointestinal show defective CD2 pathway–induced apoptosis. Gastroenterology 1999; 116: 557–565.

[10] Ina K, Itoh J, Fukushima K, et al. Resistance of Crohn's disease T–cells to multiple apoptotic stimuli is associated with a Bcl–2/Bax mucosal imbalance. J Immunol 1999; 163: 1081–1090.

[11] Itoh J, de La Motte C, Strong SA, Levine AD, Fiocchi C. Decreased Bax expression by mucosal T–cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease (CD). Gut 2001; 49: 35–41.

[12] Wittig BM, Johansson B, Zoller M, Schwarzler C, Gunthert U. Abrogation of experimental colitis correlates with increased apoptosis in mice deficient for CD44 variant exon 7 (CD44v7). J Exp Med 2000; 12: 2053–2063.

[13] Brannigan AE, O'Connell PR, Hurley H, et al. Neutrophil apoptosis is delayed in patients with inflammatory bowel disease. Shock 2000; 13: 361–366.

[14] Ueyama H, Kiyohara T, Sawada N, et al. High Fas ligand expression on lymphocytes in lesions of ulcerative colitis. Gut 1998; 43: 48–55.

[15] Strater J, Wellisch I, Riedl S, et al. CD95 (APO–1/Fas)–mediated apoptosis in colon epithelial cells: a possible role in ulcerative colitis. Gastroenterology 1997; 113: 160–167.

[16] Jenkins D, Seth R, Kummer JA, Scott BB, Hawkey CJ, Robins RA. Differential levels of granzyme B, regulatory cytokines, and apoptosis in Crohn's disease and ulcerative colitis at first presentation. J Pathol 2000; 190: 284–289.

[17] Iimura M, Nakamura T, Shinozaki S, et al. Bax is downregulated in inflamed colonic mucosa of ulcerative colitis. Gut 2000; 47: 228–235.

[18] Κουντουράς Ι. Οι εξελίξεις στην έρευνα της μοριακής βιολογίας στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Πρακτικά 1ου Ετησίου Σεμιναρίου Κλινικής Ογκολογίας, Θεσσαλονίκη 2001: 51–64.

[19] Ohd JF, Wikstrom K, Sjolander A. Leukotrienes induce cell–survival signaling in intestinal epithelial cells. Gastroenterology 2000; 119: 1007–1018.

[20] van der Woude CJ, Kleibeuker JH, Jansen PL, Moshage H. Chronic inflammation, apoptosis and (pre-)malignant lesions in the gastro-intestinal tract. Apoptosis 2004; 9: 123–130.

[21] Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B in inflammatory bowel diseases. Gut 1998; 42: 477–484.

[22] Rogler G, Brand K, Vogl D, et al. Nuclear factor kappa B is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa. Gastroenterology 1998; 115: 357–369.

[23] Yin MJ, Yamamoto Y, Gaynor RB. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. Nature 1998; 396: 77–80.

[24] Egan LJ, Mays DC, Huntoon CJ, et al. Inhibition of interleukin-1-stimulated NF-kappaB RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity. J Biol Chem 1999; 274: 26448–26453.

[25] Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. Science 1995; 270: 283–286.

[26] Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappa B pathway in the treatment of inflammation and cancer. J Clin Invest 2001; 107: 135–142.

[27] Singer II, Kawka DW, Scott S, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in colonic epithelium in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1996; 111: 871–885.

[28] Iwashita E, Miyahara T, Hino K, Tokunaga T, Wakisaka H, Sawazaki Y. High nitric oxide synthase activity in endothelial cells in ulcerative colitis. J Gastroenterol 1995; 30: 551–554.

[29] Dijkstra G, Moshage H, van Dullemen HM, et al. Expression of nitirc oxide synthases and formation of nitrotyrosine and reactive oxygen species in inflammatory bowel disease. J Pathol 1998; 186: 416–421.

[30] Joo YE, Sohn YH, Joo SY, et al. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and p53 status for angiogenesis in gastric cancer. Korean J Intern Med 2002; 17: 211–219.

[31] Feng CW, Wang LD, Jiao LH, Liu B, Zheng S, Xie XJ. Expression of p53, inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in gastric precancerous and cancerous lesions: correlation with clinical features. BMC Cancer 2002; 2: 8.

[32] Singer II, Kawka DW, Schloemann S, Tessner T, Riehl T, Stenson WF. Cyclooxygenase 2 is induced in colonic epithelial cells in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998; 115: 297–306.

[33] Hendel J, Nielsen OH. Expression of cyclooxygenase-2 mRNA in active inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1170–1173.

[34] Agoff SN, Brentnall TA, Crispin DA, et al. The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia. Am J Pathol 2000; 157: 737–745.

[35] Stoehlmacher J, Lenz HJ. Cyclooxygenase-2 inhibitors in colorectal cancer. Semin Oncol 2003; 30(3 Suppl 6): 10–16.

[36] Kawamori T, Uchiya N, Sugimura T, Wakabayashi K. Enhancement of colon

carcinogenesis by prostaglandin E2 administration. Carcinogenesis 2003; 24: 985–990.

[37] Cutler NS, Graves-Deal R, LaFleur BJ, et al. Stromal production of prostacyclin confers an antiapoptotic effect to colonic epithelial cells. Cancer Res 2003; 63: 1748–1751.

[38] Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Gasbarrini G. Apoptosis and gastrointestinal tract. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 116: 177–184.

[39] Ogura E, Senzaki H, Yamamoto D, et al. Prognostic significance of Bcl–2, Bcl–xl/s, Bax and Bak expressions in colorectal carcinomas. Oncol Rep 1999; 6: 365–369.

[40] Moss SF, Agarwal B, Arber N. Increased intestinal Bak expression results in apoptosis. Biochem Biophys Res Commun 1996; 223: 199–203.

[41] Liu LU, Holt PR, Krivosheyev V, Moss SF. Human right and left colon differ in epithelial cell apoptosis and in expression of Bak, a pro–apoptotic Bcl–2 homologue. Gut 1999; 45: 45–50.

[42] Möller P, Koretz K, Leithäuser F, et al. Expression of APO-1 (CD95), a member of the NGF/TNF receptor superfamily, in normal and neoplastic colon epithelium. Int J Cancer 1994; 57: 371–377.

[43] Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Luinetti O, et al. Increased enterocyte apoptosis in inflamed areas of Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2003; 46: 1498–1507.

[44] Chan AO, Lam SK, Wong BC, et al. Promoter methylation of E–cadherin gene in gastric mucosa associated with Helicobacter pylori infection and in gastric cancer. Gut 2003; 52: 502–506.

[45] Suriano G, Oliveira C, Ferreira P, et al. Identification of CDH1 germline missense mutations associated with functional inactivation of the E–cadherin protein in young gastric cancer probands. Hum Mol Genet 2003; 12: 575–582.

[46] Coh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th Edn, WB Saunders, Philadelphia 2003; pp. 829–855.

[47] Bronner MP, Culin C, Reed JC, Furth EE. The bcl–2 protooncogene and the gastrointestinal epithelial tumor progression model. Am J Pathol 1995; 146: 20–26.

[48] Mueller E, Vieth M, Stolte M, Mueller J. The differentiation of true adenomas from colitis–associated dysplasia in ulcerative colitis: A comparative immunohistochemical study. Hum Pathol 1999; 30: 898–905.

[49] Ilyas M, Tomlinson IPM, Hanby AM, Yao T, Bodmer WF, Talbot IC. Bcl–2 expression in colorectal tumors. Evidence of different pathways in sporadic and ulcerativecolitis–associated carcinomas. Am J Pathol 1996; 149: 1719–1726.

[50] Mikami T, Yoshida T, Akino F, Motoori T, Yajima M, Okayasa I. Apoptosis regulation differs between ulcerative colitis–associated and sporadic colonic tumors. Association with survivin and bcl–2. Am J Clin Pathol 2003; 119: 723–730.

[51] Liu ES, Ye YN, Shin VY, et al. Cigarette smoke exposure increases ulcerative colitis–associated colonic adenoma formation in mice. Carcinogenesis 2003; 24: 1407–1413.

[52] Kouklakis G, Kountouras J, Molyvas E, Mosxos J, Xatzopoulos D, Zavos C. Oncogenes's expression in bowel tissue samples of patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. Hepatogastroenterology

2001; 48 (Suppl I): XXXIX (abstract).

[53] Kountouras J, Kouklakis G, Zavos C, et al. Apoptosis, inflammatory bowel disease and carcinogenesis: overview of international and Greek experiences. Can J Gastroenterol 2003; 17: 249–258.

[54] Escribano M, Molero L, Lopez–Farre A, et al. Aspirin inhibits endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and Flk–1 (vascular endothelial growth factor receptor–2) prior to rat colon tumour development. Clin Sci (Lond) 2004; 106: 83–91.

[55] Rao CV, Reddy BS. NSAIDs and chemoprevention. Curr Cancer Drug Targets 2004; 4: 29–42.

[56] Swamy MV, Cooma I, Patlolla JM, Simi B, Reddy BS, Rao CV. Modulation of cyclooxygenase–2 activities by the combined action of celecoxib and decosahexaenoic acid: novel strategies for colon cancer prevention and treatment. Mol Cancer Ther 2004; 3: 215–221.

[57] Wahl C, Liptay S, Adler G, Schmid RM. Sulfasalazine: A potent and specific inhibitor of NF–kappa B. J Clin Invest 1998; 101: 1163–1174.

[58] Kaiser GC, Yan F, Polk DB. Mesalamine blocks TNF growth inhibition and NF–kappa B activation in mouse colonocytes. Gastroenterology 1999; 116: 602–609.

[59] Eaden J. Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18(Suppl 2): 15–21.

[60] Reinacher–Schick A, Schoeneck A, Graeven U, Schwarte–Waldhoff I, Schmiegel W. Mesalazine causes a mitotic arrest and induces caspase–dependent apoptosis in colon carcinoma cells. Carcinogenesis 2003; 24: 443–451.

[61] Dijkstra G, Hospers GA, Kleibeuker JH. [Gene therapy with interleukin 10 in Crohn's disease: too early yet] [Article in Dutch]. Ned Tijdschr Geneeskd 2003; 147: 2153–2156.

[62] Lee JW, Soung YH, Kim SY, et al. Inactivating mutations of proapoptotic Bad gene in human colon cancers. Carcinogenesis 2004 Mar 19 [Epub ahead of print].

[63] Kim HS, Lee JW, Soung YH, et al. Inactivating mutations of caspase–8 gene in colorectal carcinomas. Gastroenterology 2003; 125: 708–715.

[64] Sengupta A, Ghosh S, Das S. Tomato and garlic can modulate azoxymethane–induced colon carcinogenesis in rats. Eur J Cancer Prev 2003; 12: 195–200.

[65] Xiao D, Pinto JT, Soh JW, et al. Induction of apoptosis by the garlic–derived compound S–allylmercaptocysteine (SAMC) is associated with microtubule depolymerization and c–Jun NH(2)–terminal kinase 1 activation. Cancer Res 2003; 63: 6825–6837.

[66] Sengupta A, Ghosh S, Das S. Inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis during azoxymethane induced colon carcinogenesis by black tea. Asian Pac J Cancer Prev 2002; 3: 41–46.

[67] Wenzel U, Nickel A, Kuntz S, Daniel H. Ascorbic acid suppresses drug–induced apoptosis in human colon cancer cells by scavenging mitochondrial superoxide anions. Carcinogenesis 2004 Jan 30 [Epub ahead of print].

ΠΑΙΔΙ ΚΑΙ ΙΦΝΕ

Θεόδωρος Ζιαμπάρας

Παιδίατρος-Γαστρεντερολόγος

Περίπου το 25% νέων περιπτώσεων ΙΦΝΕ (ν. Crohn και ελκώδους κολίτιδας) στο γενικό πληθυσμό αφορούν άτομα ηλικίας μικρότερης των 20 ετών[1]. Στην παιδική ηλικία η ΙΦΝΕ αποτελεί κυρίως νόσο της εφηβείας με μέση ηλικία έναρξης τα 11.5–13 χρόνια, ενώ η νόσος σε μικρότερες ηλικίες είναι σπάνια[2], αν και υπάρχει ακόμα και στη βρεφική ηλικία. Σ' αυτή την παρουσίαση θα μας απασχολήσει μια συγκριτική εκτίμηση της ΙΦΝΕ στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες, καθώς και η προβολή των παιδιατρικών ιδιαιτεροτήτων. Οι πλευρές που θα αναπτύξουμε περιλαμβάνουν στοιχεία από τη φυσική πορεία της νόσου, παιδιατρικές ιδιαιτερότητες σχετικά με τη διαφορική διάγνωση, τη σημασία της ΙΦΝΕ στον αναπτυσσόμενο οργανισμό, διατροφικές συνιστώσες του προβλήματος, αναφορά στα δεδομένα για τη φαρμακολογική θεραπεία της ΙΦΝΕ στα παιδιά, και τέλος τις προοπτικές που η παιδιατρική νόσος προσφέρει για την καλύτερη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας.

Φυσική Ιστορία

Σε μια μελέτη παιδιατρικών ασθενών οι Langholz et al[3] συνέκριναν ασθενείς διαγνωσμένους σε ηλικία μικρότερη και μεγαλύτερη των 14 ετών. Περιέλαβαν 23 ασθενείς με ν. Crohn και 80 ασθενείς με ΕΚ. στους ασθενείς με ΕΚ η νεότερη ομάδα είχε συγκριτικά εντονότερα κοιλιακά άλγη και πιο εκτεταμένη νόσο, αλλά δεν διέφερε σχετικά με την πρόγνωση από τους μεγαλύτερους ασθενείς. Δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς τα συμπτώματα, την πορεία νόσου και την πρόγνωση μεταξύ των ασθενών ν. Crohn. Τα ευρήματα αυτά σχετικά με την ΕΚ εναρμονίζονται και με τη διαπίστωση άλλης μελέτης κατά την οποία τα παιδιά με ΕΚ έχουν σημαντική πιθανότητα επέκτασης και στο υπόλοιπο κόλον μιας αρχικά εντοπισμένης νόσου, γεγονός στο οποίο μπορεί να οφείλεται και η αποτυχία της τοπικής θεραπείας.[4]

Οι Weinstein et al[5] μελέτησαν αναδρομικά 153 ασθενείς με ΙΦΝΕ (82 με ν. Crohn και 71 με ΕΚ) και συνέκριναν νεότερες (<11 ετών) και μεγαλύτερες (>11 ετών) ηλικίες. Οι νεότεροι ασθενείς με ν. Crohn είχαν χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος και συχνότερο θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου.

Διαφορική διάγνωση

Το διαφοροδιαγνωστικό φάσμα το οποίο προβληματίζει στη διερεύνηση πιθανής ΙΦΝΕ στην παιδική ηλικία περιλαμβάνει μεταξύ άλλων την αλλεργική εντεροκολίτιδα, την ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα, τη ν. Bechet, καθώς επίσης και την κολίτιδα διαφόρων τύπων ανοσοανεπάρκειας.

1. Αλλεργική εντεροκολίτις

Μετά τη λοιμώδη αιτιολογία, αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία κολίτιδας/εντεροκολίτιδας σε βρέφη και νήπια ηλικίας μικρότερης των 2 ετών. Το συνηθέστερα ενοχοποιούμε-

νο αλλεργιογόνο είναι το αγελαδινό γάλα, χωρίς να αποκλείονται και άλλα τρόφιμα. Η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από τη διήθηση του βλεννογόνου με ηωσινόφιλα με φαινόμενα αποκοκκίωσης. Η εικόνα αυτή μαζί με την ανταπόκριση στην αφαίρεση από τη διατροφή του ενοχοποιούμενου αλλεργιογόνου, θέτουν τη διάγνωση.

2. Ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα[6, 7]

Η διήθηση του γαστρεντερικού με ηωσινόφιλα αποτελεί κοινό φαινόμενο ποικίλων διαταραχών, περιλαμβανομένης της τροφικής αλλεργίας, της ηωσινοφιλικής γαστρεντερίτιδας/κολίτιδας, της ΙΦΝΕ, της ν.ΓΟΠ, της εντεροπάθειας από γλουτένη, της προσβολής του γαστρεντερικού από κολαγονόσο καθώς και της κολίτιδας από ανοσοσοανεπάρκεια (χρόνια κοκκιωματώδης νόσος). Η διαφορική διάγνωση ανάμεσα στα παραπάνω είναι ενίοτε δύσκολη, κατά κανόνα όμως επιτυγχάνεται με βάση την κλινική εικόνα και τον υπόλοιπο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, καθώς επίσης και με την ποσοτικοποίηση του ηωσινιφιλικού διηθήματος σε κάθε περίπτωση.

Η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα, μια οντότητα στη γκρίζα ζώνη, χαρακτηρίζεται από γαστρεντερικά συμπτώματα, τη διήθηση του γαστρεντερικού από ικανό αριθμό ηωσινοφίλων με φαινόμενα αποκοκκίωσης σε μια ή περισσότερες θέσεις από τον οισοφάγο έως το κόλον, και την απουσία παρασιτικής νόσου. Περιφερική ηωσινοφιλία μπορεί να υπάρχει σε 20–90% των περιπτώσεων. Εξωεντερικές εκδηλώσεις απουσιάζουν. Αν υπάρχουν, παραπέμπουν σε υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο. Ο ρόλος της τροφικής αλλεργίας είναι ασαφής, αν και περίπου 75% των ασθενών εμφανίζουν ατοπία.

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ποικιλία προβλημάτων όπως ανεπάρκεια ανάπτυξης, κοιλιακό άλγος, ευερεθιστότητα, έμετο, διάρροια, δυσφαγία, μικροκυτταρική αναιμία και υποπρωτεϊναιμία. Τα διαγνωστικά κριτήρια δεν είναι σαφή. Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση παρουσιάζει επιπρόσθετη δυσκολία και από το γεγονός της φυσιολογικής ύπαρξης ηωσινοφίλων στο γαστρεντερικό (πλην του οισοφάγου), και λαμβάνει υπόψη τους εξής παράγοντες: 1) ποσοτικοποίηση των ηωσινοφίλων 2) εντόπιση των ηωσινοφίλων (παρουσία σε παθολογικές θέσεις όπως ενδοεπιθηλιακά, στον επιφανειακό βλεννογόνο και στις κρύπτες) 3) την παρουσία αποκοκκίωσης 4) την απουσία παθολογίας που υποδηλώνει άλλη διαταραχή (π.χ. ουδετερόφιλα στην ΙΦΝΕ ή αγγειίτιδα στο σ. Churg–Strauss). Ο μεσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την οριστική διάγνωση είναι 4 χρόνια

3. ν. Bechet

Χαρακτηρίζεται από στοματικές εξελκώσεις, έλκη των γεννητικών οργάνων, δερματικές βλάβες, οφθαλμικές εκδηλώσεις (ιριδίτιδα, υπόπυον), αρθρίτιδα (χρόνια μη διαβρωτική, οροαρνητική), νευρολογικές εκδηλώσεις στο 1–20% και γαστρεντερική νόσο. Η διαφοροδιάγνωσή της από την ν. Crohn και την ΕΚ βασίζεται σε ενδοσκοπικά και ακτινολογικά ευρήματα καθώς και στις συνυπάρχουσες εξωεντερικές εκδηλώσεις

4. Ανοσοανεπάρκειες

Η διαφοροδιάγνωση με την ΙΦΝΕ αφορά κυρίως δύο σπάνιες καταστάσεις, την χρόνια κοκκιωματώδη νόσο αφενός και τη γλυ-

κογονίαση τύπου Ib αφετέρου. Η χρόνια κοκκιωματώδης νόσος[8] είναι κληρονομική διαταραχή με γενετική ετερογένεια (σωματικός υπολειπόμενος και φυλοσύνδετος χαρακτήρας). Συνηθέστερα μεταβιβάζεται με το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα και συνεπώς συνηθέστερα εμφανίζεται σε άρρενες που κληρονόμησαν το παθολογικό Χ χρωμόσωμα από την μητέρα–φορέα. Χαρακτηρίζεται από την αδυναμία των φαγοκυττάρων να σκοτώσουν τα μικρόβια που έχουν φαγοκυτταρώσει εξαιτίας βλάβης στο κυτταρικό σύστημα παραγωγής υπεροξειδίου του υδρογόνου στο φαγοκύτταρο. Οι λοιμώξεις οφείλονται σε καταλάση–θετικά μικρόβια, τα οποία δεν παράγουν υπεροξείδιο του υδρογόνου. Αντίθετα μικρόβια τα οποία είναι καταλάση–αρνητικά δεν αποτελούν πρόβλημα.

Οι γαστρεντερικές εκδηλώσεις της νόσου[9] περιλαμβάνουν κολίτιδα, περιπρωκτική νόσο, εμέτους από την ανάπτυξη κοκκιωμάτων στο άντρο του στομάχου και ηπατικό απόστημα. Οι ιστοπαθολογικές βλάβες της κολίτιδας[10–11] περιλαμβάνουν την παρουσία ιστιοκυττάρων, αυξημένου αριθμού ηωσινοφίλων και κοκκιωμάτων. Ο αριθμός των ουδετεροφίλων στη βιοψία είναι συνήθως μειωμένος σε σύγκριση με την ΙΦΝΕ.

Η γλυκογονίαση (GSD) τύπου Ib είναι κληρονομούμενη μεταβολική διαταραχή, όπου η γλυκόζη–6Ρ δεν μπορεί να μετατραπεί σε γλυκόζη εξαιτίας της ανεπάρκειας του μικροσωμιακού συστήματος για τη μεταφορά της στο συκώτι. Κλινικά χαρακτηριστικά της γλυκογονίασης τύπου Ι είναι η υπογλυκαιμία, η ηπατομεγαλία και η ανεπάρκεια ανάπτυξης, ενώ η ουδετεροπενία και η δυσλειτουργία των ουδετεροφίλων χαρακτηρίζουν επιπλέον τον τύπο Ib. Οι ασθενείς με GSD Ib συχνά παραπονούνται για στοματικές άφθες και περιπρωκτικά αποστήματα. Επιπλέον δυνατόν να αναπτύξουν κολίτιδα τύπου ΙΦΝΕ[12], ιδιαίτερα υποδυόμενη ν. Crohn. Η χορήγηση G–CSF και GM–CSF έχει επιτυχώς αντιμετωπίσει την κολίτιδα αυτή.

Ανάπτυξη και Διατροφή

Η ανεπάρκεια ανάπτυξης αφορά στο 10–88% των παιδιών με ΙΦΝΕ, τόσο κατά την προεφηβική ηλικία όσο και κατά την εφηβεία, πιο συχνά στη ν. Crohn απ' ότι στην ΕΚ.[14–21] Η μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης ενός παιδιού μπορεί να είναι η προωρότερη ένδειξη ν. Crohn.[18] Το τελικό ύψος των παιδιών με ΕΚ είναι φυσιολογικό, και σχεδόν φυσιολογικό είναι το τελικό ύψος των παιδιών με ν. Crohn, υποδηλώνοντας ότι η καθυστερημένη ήβη (ιδίως στη ν. Crohn) αναπληρώνει σε κάποιο βαθμό για την προηγηθείσα περίοδο ανεπαρκούς ανάπτυξης.[22–23]

Οι παράγοντες που οδηγούν στην κακή θρέψη των παιδιών με ΙΦΝΕ είναι πολλοί και περιλαμβάνουν αυτούς που επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής, την πέψη και απορρόφηση και τις μεταβολικές ανάγκες. Η διαγραμματική συμμετοχή τους στην πρόκληση της δυσθρεψίας φαίνεται στην απεικόνιση 1.

Οι ελλείψεις σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία μπορεί να είναι πολλαπλές. Η απορρόφηση φυλικού επηρεάζεται από τη φλεγμονή, την εκτομή εντέρου και τη χορήγηση σουλφασαλαζίνης. Ανεπάρκεια βιταμίνης B_{12} προκύπτει από μειωμένη πρόσληψη, ειλεϊκή φλεγμονή ή εκτομή και βακτηριδιακή υπερανάπτυξη. Σπανιότερα αναφερόμενες ανε-

πάρκειες περιλαμβάνουν τις βιταμίνες B_1, B_2, παντοθενικό οξύ, C, νιασίνη και βιοτίνη. Χαμηλά επίπεδα λιποδιαλυτών βιταμινών συμβαίνουν σε σοβαρή δυσαπορρόφηση. Η σιδηροπενία είναι η συχνότερη έλλειψη, και οφείλεται σε πολλαπλούς παράγοντες όπως η μειωμένη πρόσληψη, η δυσαπορρόφηση και η απώλεια αίματος. Μαζί με την έλλειψη B_{12} και φυλικού ευθύνεται για την ανάπτυξη αναιμίας.

Άλλες ελλείψεις αφορούν στο ασβέστιο, μαγνήσιο, κάλιο και σπανιότερα, ιδίως σε ασθενείς με παρατεταμένη χορήγηση παρεντερικής διατροφής, στο χαλκό, χρώμιο, ιώδιο και σελήνιο. Δεν φαίνεται να υπάρχει ορμονική συνιστώσα στην ανεπάρκεια ανάπτυξης, και ο έλεγχος των θυρεοειδικών και υποφυσιακών ορμονών είναι συνήθως φυσιολογικός, ή οι ευρισκόμενες διαταραχές οφείλονται μάλλον στην κακοθρεψία και δεν είναι ειδικές. Η διατροφική εκτίμηση και παρακολούθηση του παιδιού με ΙΦΝΕ φαίνεται στον πίνακα 1.

Τέλος στα πλαίσια αυτού του κεφαλαίου της διατροφής θα αναφερθούμε στη σημασία της διατροφής σαν πρωταρχικής θεραπείας για την αντιμετώπιση της φλεγμονής της ν. Crohn. Η σημα σία της εντερικής διατροφής σαν βασικής θεραπείας ελέγχου της εντερικής φλεγμονής ανακαλύφθηκε τυχαία, όταν αυτή χορηγήθηκε σε ενήλικες με ν. Crohn, στα πλαίσια προεγχειριτικής θεραπείας, και βρέθηκε βελτίωση όχι μόνο στη θρεπτική κατάσταση, αλλά και στη φλεγμονώδη δραστηριότητα της νόσου.[24] Η επιλογή της εντερικής διατροφής σαν πρωταρχικής θεραπείας, υποκαθιστώντας δηλαδή έτσι τα κορτικοειδή, εμφανίζεται περισσότερο ελκυστική στα παιδία, στα οποία διαταραχές στην οστική ηλικία και καθυστερημένη ανάπτυξη είναι ήδη έκδηλες από τη στιγμή της διάγνωσης της ν. Crohn.[25] Ο ρόλος δε των κορτικοειδών στη μείωση της οστικής πυκνότητας φαίνεται σημαντικός.[26–28]

Σε μελέτες που αφορούσαν ενήλικες, η χορήγηση κορτικοειδών φάνηκε να υπερέχει της εντερικής διατροφής σε διάφορες μετα–αναλύσεις.[29–31] Στην Ευρωπαϊκή μελέτη ECCDS IV,[32] ύφεση επιτεύχθηκε στο 53% των ασθενών με τη διατροφική θεραπεία, έναντι 85% με την κλασσική φαρμακοθεραπεία (κορτικοειδή–σουλφασαλαζίνη). Παρόλα αυτά, το ποσοστό 53% είναι συγκρίσιμο με τα ποσοστά 50–60% ύφεσης σε ασθενείς με ν. Crohn στον τελικό ειλεό/δεξιό κόλον, που επιτυγχάνεται με τη βουδεσονίδη.[33–34]

Σε μια πρόσφατη μετα–ανάλυση παιδιατρικών μελετών[35] έγινε ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων (147 ασθενείς) και δύο μη τυχαιοποιημένων μελετών που συνέκριναν την εντερική διατροφή έναντι των κορτικοειδών στην επίτευξη ύφεσης, σε ένα τελικό σύνολο 194 παιδιών με ν. Crohn. Η μετα–ανάλυση έδειξε ότι η εντερική διατροφή είναι το ίδιο αποτελεσματική με τα κορτικοειδή στην πρόκληση ύφεσης. Είναι ενδιαφέρον ότι μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών συμμορφώνεται με τη εντερική διατροφή (μόνο 8% δεν συμπλήρωσαν την εντερική διατροφή), ενώ η μη συμμόρφωση σε ενήλικες φθάνει το 40%. Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι η μετα–ανάλυση περιέλαβε μελέτες με νεοδιαγνωσμένη νόσο, και είναι πιθανότερο η εντερική διατροφή να είναι αποτελεσματικότερη στην πρόκληση ύφεσης σ' αυτή την περίπτωση, απ' ότι σε χρονολογούμενη νόσο που υποτροπιάζει.

Επιπρόσθετα με την αποτελεσματικότητά της στη πρόκληση ύφεσης, η εντερική διατροφή συγκρινόμενη με τα κορτικοειδή, βελτιώνει παράλληλα και την ανάπτυξη των παιδιατρικών ασθενών.[36] Σε αντίθεση με τη διαδεδομένη άποψη ότι η εντερική διατροφή είναι λιγότερο αποτελεσματική σε νόσο του παχέος εντέρου,36 παιδιατρικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι τόσο η νόσος του λεπτού όσο και του παχέος εντέρου ανταποκρίνονται εξίσου στη διατροφική θεραπεία.[37–38]

Τέλος, είναι ενδιαφέρον ότι η επιλογή ή μη της εντερικής διατροφής εξαρτάται συν τοις άλλοις και από τη γεωγραφία. Σε μια πρόσφατη μελέτη[39] διερευνήθηκαν οι θεραπευτικές προτιμήσεις 167 παιδιάτρων-γαστρεντερολόγων από τις ΗΠΑ, Καναδά, Δ. Ευρώπη και Ισραήλ, μέσω e-mail ερωτηματολογίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 71% των Βορειοαμερικανών προτιμούν κορτικοειδή και ανοσοθεραπεία (AZA) έναντι διατροφικής θεραπείας ή βουδεσονίδης, σε σύγκριση με 21% των Δυτικοευρωπαίων. Μόνο 4% των Βορειοαμερικανών χρησιμοποιούν συχνά διατροφική θεραπεία, έναντι 62% των Δυτικοευρωπαίων.

Φαρμακολογική Θεραπεία

Αμινοσαλικυλικά (SASP, 5–ASA)

Έχουν παρόμοια με τους ενήλικες φαρμακοκινητική στα παιδιά. Είναι καλά ανεκτά και οι επιπλοκές τους σπάνιες. Χρησιμοποιούνται σε υψηλή δοσολογία (50–100 mg/kg/d), εξαιτίας της καλύτερης έτσι αποτελεσματικότητάς τους, χωρίς ιδιαίτερη αύξηση των παρενεργειών.

Κορτικοστεροειδή

Είναι αποτελεσματικά στην πρόκληση κλινικής ύφασης (85%), ενώ τα ποσοστά ενδοσκοπικής και ιστολογικής ύφεσης είναι μικρότερα (40% και 15% αντίστοιχα). Μελέτες σε παιδιά δείχνουν την παρόμοια αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης (47%–55%) σε σύγκριση με την πρεδνιζολόνη (50%–71%) στη πρόκληση ύφεσης ν. Crohn (τελικός ειλεός/ δεξιό κόλον), με λιγότερες παρενέργειες και επινεφριδιακή καταστολή με τη βουδεσονίδη. Στις παρενέργειες της βουδεσονίδης μεταξύ άλλων αναφέρονται υποκαλιαιμία και καλοήθης ενδοκράνια υπέρταση.

Αντιβιοτικά

Η μετρονιδαζόλη είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην αντιμετώπιση περιπρωκτικής ν. Crohn. Η εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας είναι σημαντική επιπλοκή σε ασθενείς που θεραπεύονται για μακρό χρονικό διάστημα. Η εμπειρία από τη χρήση κινολονών (σιπροφλοξασίνης) είναι περιορισμένη.

Προβιοτικά

Η χορήγηση L. Casei GG, αύξησε την εντερική ανοσολογική απόκριση IgA, σε μια μελέτη παιδιών με ν. Crohn[41]. Σε μια άλλη μελέτη, η χορήγηση λακτοβάκιλλου GG για 6 μήνες σε 4 παιδιά με ήπια έως μέτρια ενεργό ν. Crohn, οδήγησε σε κλινική βελτίωση και μείωση της εντερικής διαπερατότητας.[42]

AZA/6–MP

Χρησιμοποιούνται κυρίως σε ασθενείς με ν. Crohn και ελκώδη κολίτιδα, που ανθίστανται στην θεραπεία με κορτικοειδή, ή είναι εξαρτώμενοι από αυτή. Επιπλέον η χορήγηση μερκαπτοπουρίνης προεγχειριτικά μπορεί να προ-

λάβει την υποτροπή ν. Crohn και ενδείκνυται ακόμα περισσότερο η συνέχισή της, αν οι ασθενείς ελάμβαναν το φάρμακο και προεγχειριτικά[43] Επίσης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που ελέγχθηκε με τη χορήγηση CSA, η μερκαπτοπουρίνη υποστηρίζει την ύφεση μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης και βοηθά στην αποφυγή της κολεκτομής.[44] Σε μια παιδιατρική μελέτη[45] ασθενών με ν. Crohn, εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της μερκαπτοπουρίνης, επιπρόσθετα από τη χορήγηση κορτικοειδών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρξε διαφορά στην πρόκληση ύφεσης ή στην σωματική ανάπτυξη των ασθενών. Όμως μόνο 4% των ασθενών που έλαβαν μερκαπτοπουρίνη χρειάστηκαν επανάληψη της κορτικοειδοθεραπείας μετά την αρχική ύφεση, συγκρινόμενοι με 28% της ομάδας ελέγχου. Τέλος οι παράγοντες αυτοί (αζαθειοπρίνη/μερκαπτοπουρίνη) είναι αποτελεσματικοί σε περιπρωκτική νόσο, και η ανταπόκριση στη θεραπεία εξαρτάται από τα ερυθροκυτταρικά επίπεδα της 6–θειογουανίνης.

Κυκλοσπορίνη

Είναι αποτελεσματική στο 80% των περιπτώσεων ανθεκτικής στα κορτικοειδή ΕΚ. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς όμως εμφάνιζαν υποτροπή και κολεκτομούνταν μέσα στο χρόνο.[46] Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η μερκαπτοπουρίνη μπορεί να διασώσει αυτή την ομάδα. Σε νεοδιαγνωσμένη ν. Crohn δεν εμφανίζει πλεονέκτημα έναντι της συμβατικότερης θεραπείας κορτικοειδή/εντερική διατροφή).

Μεθοτρεξάτη

Σε μια μελέτη παιδιατρικών ασθενών, οι οποίοι θεραπεύονταν με κορτικοειδή και δεν μπόρεσαν να ανεχτούν την μερκαπτοπουρίνη, η μεθοτρεξάτη ήταν αποτελεσματική σε δόση 15mg/m2 sc/εβδομάδα στο 64% μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων.[47]

Infliximab

Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στα παιδιά έχει δειχτεί σε μια πολυκεντρική μελέτη[48], όπου μελετήθηκε η δοσοεξαρτώμενη απόκριση στο φάρμακο σε συνολικά 21 ασθενείς με ν. Crohn. Άλλες μικρότερες μελέτες επίσης έδειξαν θετικά αποτελέσματα. Σε μια άλλη μελέτη η απόκριση στο infliximab (μια δόση 5mg/kg), διήρκησε επί μακρότερο σε παιδιά με βραχεία νόσο απ' ότι σε μακρότερη νόσο.[49] Τέλος, αποτελεσματικότητα έχει δειχτεί σε μέτρια έως βαρειά ΕΚ.[50]

Στον επίλογο αυτής της παρουσίασης θα κάνουμε μια σύντομη νύξη για την σημασία της παιδιατρικής ΙΦΝΕ στην ευρύτερη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου. Πρόσφατα δεδομένα (ανασκόπηση 51), δίνουν βαρύτητα στην συμμετοχή γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών (εξωτερικό και εσωτερικό περιβάλλον) παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια της ΙΦΝΕ. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου ανευρίσκεται σε υψηλότερο ποσοστό (30%) στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες (10–20%). Το «κυνήγι» υποψήφιων γονιδίων, βασισμένο στην ορθολογική θεώρηση πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, δεν απέδωσε. Αντίθετα η γονιδιακή έρευνα βασισμένη στη μεθοδολογία linkage analysis, οδήγησε στον εντοπισμό των γονιδίων IBD1 και NOD2. Ο παιδιατρικός πληθυσμός είναι προσφορότερος για τέτοιου είδους προσέγγιση, λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας

θετικού οικογενειακού ιστορικού αφενός, αλλά και της μεγαλύτερης πιθανότητας ανεύρεσης ζώντων προγόνων αφετέρου.

Οι υποψήφιοι παράγοντες του εξωτερικού και εσωτερικού περιβάλλοντος είναι πολλαπλοί. Μελέτες έχουν εξετάσει μεταξύ πολλών, τα αντισυλληπτικά , την σκωληκοειδεκτομή, διάφορα συστατικά της διατροφής, λοιμογόνους παράγοντες και περιγεννητικά συμβάματα. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, η ανάκληση από το ιστορικό τέτοιων γεγονότων του παρελθόντος είναι ευκολότερη εξαιτίας του βραχύτερου μεσολαβούντος χρονικού διαστήματος. Επιπλέον, η αυξημένη πιθανότητα γενετικών παραγόντων στα παιδιά, κάνει μια περιβαλλοντική συμμετοχή στην παθογένεια πλέον ευδιάκριτη.

Σχετικά με την συμμετοχή ανοσολογικών μηχανισμών, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη διαφορών ανάμεσα στους μηχανισμούς, ανάλογα με το αν η ΙΦΝΕ είναι πρόσφατη ή χρονολογούμενη. Επομένως η παιδιατρική νόσος είναι πιθανό να παρουσιάζει παθογενετικές ιδιαιτερότητες. Τέλος, στον παιδιατρικό πληθυσμό απαντώνται συχνότερα νοσήματα όπως λοιμώδης κολίτιδα, αλλεργική κολίτιδα, και ακαθόριστη κολίτιδα, δηλαδή καταστάσεις που είναι επιθυμητές σαν controls στην έρευνα της ΙΦΝΕ.

Βιβλιογραφία

[1] Mendeloff AI. The epidemiology of inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol 1980;9:258

[2] Gryboski JD. Crohn's disease in children 10 years old and younger. Comparison with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18:165–73

[3] Langholz E et al. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Scand J Gastroenterol 1997;32:139–147

[4] Hyams J et al. Clinical outcome of ulcerative proctitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25:149–152

[5] Weinstein et al. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37(5):609–13

[6] Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol 2004;113:11–28

[7] Talley NJ et al. Eosinophilic gastroenteritis:a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut 1990;31(1)54–8

[8] Segal AW. The NADPH oxidase and chronic granulomatous disease. Mol Med Today 1996;2(3):129–35

[9] Ament ME, Cchs HD. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. New Eng J Med 1973; 288(8):382–387

[10] Schappi MG et al. Colitis in chronic granulimatous disease. Arch Dis Child 2001;84:147–151

[11] Schappi MG et al. The nature of colitis in chronic granulomatous disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36(5):623–31

[12] Yamaguchi T et al. Inflammatory bowel disease-like colitis in glycogen storage disease type Ib. Infl Bowel Dis 2001;7(2):128–132

[13] Oliva MM ey al. Nutritional considerations and management of the child with

Πίνακας 1
Διατροφική εκτίμηση και παρακολούθηση

Ιστορικό
Εξέταση: Φ.Ε., σταδιοποίηση Tanner, σωματομετρία
Εργαστηριακά: Γεν. Αίμ., ΤΚΕ, αλβουμίνη, φυλικό, B12, Fe, TIBC, φερριτίνη, ασβέστιο, μαγνήσιο, ALP, hematest
Ακτινολογικά: Οστική ηλικία
Ενδοσκοπικά: Βιοψίες λεπτού εντέρου
Περιπτωσιακός Έλεγχος: Βιταμίνες A, D, E PT, Zn, P Mg/Ca σύρων 24ώρου Λίπος κοπράνων Test δυσανεξίας στη λακτόζη



inflammatory bowel disease. Pediatrics 1970;45:386–93

[14] Mc Caffey et al. Severe growth retardation in children with inflammatory bowel disease. Pediatrics 1970;45:386–93

[15] Markowitz J et al. Growth impairment in pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1994;89:319 -26

[16] Kirschner BS. Growth and development in chronic inflammatory bowel disease. Act Paediatr Scand 1990;366(suppl):98–104

[17] Motil KJ et al. Growth failure in children with iflammatory bowel disease : A prospective study. Gastroenterology 1993;105:681–91

[18] Kanof ME et al. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. Gastroenterology 1986;91:1019–23

[19] Mock DM. Growth retardation in chronic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1986;91:1019 -23

[20] Booth IW. Chronic inflammatory bowel disease. Arch Dis Child 1991;66:742–4

[21] Saha MT et al. Growth of prepubertal children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26(3):310–14

[22] Ferguson A et al. Juvenile onset inflammatory bowel disease: height and body mass index in adult life. BMJ 1994;308:1259–63

[23] Hildebrand et al. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18:165-73

[24] Vointk AJ et al. Experience with elemental diet in the treatment of acute Crohn's disease. Arch Surg 1973; 107:329–33

[25] Walker-Smith JA. Management of growth failure in Crohn's disease. Arch Dis Child 1996;75:351–4

[26] Bernstein CN et al. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. J Bone Miner Res 1995;10:250–6

[27] Gokhale R et al. Bone mineral density assesment in children with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998;114:902–11

[28] Wolthers OD et al. Bone turnover in asthmatic children treated with oral prednisolone or inhaled budesonide. Pediatr Pulmonol 1993; 16:341–6

[29] Griffiths AM et al. Meta–analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology 1995; 108:1056–67

[30] Fernandez–Banares F et al. A meta–analysis of the randomized clinical trials. J Parenter Enteral Nutr 1995;19:356–64

[31] Messon A et al. Defined–formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease:A meta–analysis. Scand J Gastroenterol 1996;31:267–72

[32] Lochs H et al. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Results of the European Cooperative Crohn's Disease Study IV. Gastroenterology 1991;101:881–8

[33] Greenberg GR et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. New Eng J Med 1994;331:836–41

[34] Rutgeerts P. A comparison of budesonide

with prednisolone for active Crohn's disease. New Eng J Med 1994;331:842–5

[35] Heuschkel RB et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:8–15

[36] Thomas AG et al. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17:75–81

[37] Ruuska T et al. Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;19:175–80

[38] Seidman E et al. Semi–elemental diet vs prednisolone in pediatric Crohn's disease (abstract). Gastroenterology 1993; 104:778

[39] Levine A et al. Consensus and controversy in the management of pediatric Crohn disease: An international survey. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36(4):464–69

[40] Escher JC et al . Treatment of inflammatory bowel disease in childhood : Best available evidence. Inflam Bowel Dis 2003;9(1):34–58

[41] Malin M et al. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with Lactobacillus GG. Ann Nutr Metab 1996;40:137–45

[42] Gupta P et al. Lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of preliminary, open–label study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:453–7

[43] Kader HA et al. Introduction of 6–mercaptopurine in Crohn's disease patients during perioperative period: a preliminary evaluation of recurrence of disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25:93–7

[44] Ranakrishna et al. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6–mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 22:296–302

[45] Markowitz et al. A multicenter trial of 6–mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn disease. Gastroenterology 2001; 119:895–902

[46] Treem WR et al. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. Immediate response, long–term results, and impact on surgery. Dis Colon Rectum 1995;38:474–9

[47] Mack DR et a l. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6–mercaptopurine. J Pediatr 1998; 132:830–5

[48] Baldassano R et al. A multicenter study of infliximab (anti–TNF–alpha antibody) in the treatment of children with active Crohn's disease. Gastroenterology 1999; 116:A665

[49] Kugatharan S et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2000; 95:3189–94

[50] Mamula P et al. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34:307–11

[51] Oliva–Hemker M, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease:The importance of the pediatric perspective. Inflamm Bowel Dis 2002; 8(2)112–128

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Ιωάννης Αγοραστός

Γαστρεντερολόγος – Καθηγητής, ΑΠΘ

Άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας που πάσχουν από φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου είναι λογικό να προβληματίζονται και να έχουν διάφορα ερωτήματα όπως: αν μπορούν να τεκνοποιήσουν, αν επηρεάζονται η γονιμότητα, η εγκυμοσύνη και το έμβρυο από την νόσο ή αν η θεραπεία έχει επιπτώσεις στο έμβρυο και φυσικά αν επηρεάζεται η πορεία της νόσου από την εγκυμοσύνη.

Η απάντηση στο βασικό ερώτημα αν γυναίκες με φλεγμονώδες νόσημα του εντέρου μπορούν να τεκνοποιήσουν, με τα σημερινά δεδομένα, είναι θετική και μάλιστα χωρίς ιδιαίτερο κίνδυνο για τη μητέρα και το παιδί. Ωστόσο η σωστή ρύθμιση, η ύφεση της νόσου και η προσεκτική παρακολούθηση της ασθενούς από μαιευτήρα και γαστρεντερολόγο, θεωρείται απαραίτητη.

Φλεγμονώδη Νοσήματα και Γονιμότητα

Η γονιμότητα δεν επηρεάζεται στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας. Κυμαίνεται περίπου στα φυσιολογικά επίπεδα. Αντίθετα στη νόσο του Crohn ελαττώνεται κατά τη διάρκεια έξαρσης της νόσου και επανέρχεται κατά την ύφεση της. Επίσης μπορεί να επηρεάσθούν οι σάλπιγγες, ιδιαίτερα από τη δεξιά πλευρά, λόγω γειτνίασης με την ειλεοτυφλική περιοχή. Περιπρωκτικά και περικολπικά αποστήματα ή εντεροκολπικά συρίγγια μπορεί να είναι αιτία δυσπαρευνίας.[1]

Η διατροφή μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα αναπαραγωγής και των δύο φύλων. Στους άνδρες πιθανό να έχουμε ελάττωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων, ενώ στις γυναίκες με κακή διατροφή και απώλεια βάρους, μπορεί να διακοπεί η έμμηνος ρύση, η οποία επανέρχεται με την αποκατάσταση του σωματικού βάρους. Σε γυναίκες στις οποίες ελαττώνονται τα αποθέματα λίπους, ο οργανισμός αδυνατεί να παράγει επαρκή ποσότητα οιστρογόνων ορμονών με αποτέλεσμα την διακοπή της εμμήνου ρύσεως.[2]

Τα περισσότερα φαρμακευτικά σκευάσματα δεν επηρεάζουν την γονιμότητα στις γυναίκες. Στο 60% των ανδρών που λαμβάνουν σουλφασαλαζίνη η γονιμότητα επηρεάζεται λόγω μείωσης των σπερματοζωαρίων, όμως επανέρχεται με τη διακοπή του φαρμάκου.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις σε άρρενες ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ολική κολεκτομή),σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να δημιουργήσούν προβλήματα στη εκσπερμάτωση. Στις γυναίκες διάφορες επεμβάσεις στην κοιλιακή και πυελική χώρα δυνατό να δημιουργήσουν συλές και συμφύσεις και να επηρεάσουν τις σάλπιγγες με αποτέλεσμα να εμποδίσουν τη σύλληψη. Στη νόσο του Crohn που οι επεμβάσεις είναι συνήθεις μπορεί να δημιουργηθούν ιδιαίτερα προβλήματα στη σύλληψη. Οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια του θηλασμού και παίρνουν διάφορα φάρμακα, καλό είναι να διακόπτουν το θηλασμό γιατί αρκετά από αυτά εκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Σε γυναίκες που έτυχε να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια παροξυσμού, δεν θεωρείται αναγκαίο να γίνει θεραπευτική διακοπή της κύησης. Κάποια φάρμακα όμως μπορεί να είναι βλαπτικά για το έμβρυο. Τέτοια είναι τα διάφορα ανοσοκατασταλτικά όπως αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη και αντιβιοτικά όπως μετρονιδαζόλη και κινολόνες. Αν η σύλληψη έγινε κατά τη διάρκεια λήψης αυτών των φαρμάκων συνιστάται διακοπή της κύησης.[3, 4, 5]. Νεώτερα φάρμακα όπως το infliximab δεν συνιστώνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.[6]

Η πιθανότητα το παιδί να κληρονομήσει τη νόσο είναι χαμηλή περίπου 7–9%, αν όμως και οι δύο γονείς έχουν τη νόσο, τότε οι πιθανότητες φτάνουν περίπου 35%.[7]

Φλεγμονώδη Νοσήματα Εντέρου και Εγκυμοσύνη

Στην ελκώδη κολίτιδα[8–11] και νόσο του Crohn[9, 12] κατά την ύφεση της νόσου, η εξέλιξη της εγκυμοσύνης είναι κατά κανόνα ίδια με αυτή των φυσιολογικών γυναικών. Στη νόσο του Crohn αυτόματες αποβολές, γέννηση νεκρών εμβρύων και ανάπτυξη ανωμαλίων, αυξάνονται ανάλογα με την ενεργότητα της νόσου. Καλό είναι η σύλληψη να προγραμματίζεται και να γίνεται κατά τη διάρκεια ύφεσης της νόσου. Η πορεία της νόσου κατά την εγκυμοσύνη σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου κατά τη σύλληψη. Οι περισσότερες γυναίκες με νόσο του Crohn μπορούν να έχουν φυσιολογικό τοκετό, ωστόσο σε γυναίκες με πρωκτικά και περιπρωκτικά αποστήματα και συρίγγια είναι προτιμότερο να επιλέγεται η καισαρική τομή.

Η ενεργότητα της νόσου παίζει βασικό ρόλο στην εξέλιξη της εγκυμοσύνης. Γυναίκες με ενεργό νόσο πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχουν μεγάλη πιθανότητα να γεννήσουν πρόωρα και ελιποβαρή παιδιά, αλλά δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ανωμαλιών. Από το σύνολο των γυναικών που η νόσος τους είναι σε ύφεση κατά τη σύλληψη, το ένα τρίτο βελτιώνεται, το ένα τρίτο χειροτερεύει και το ένα τρίτο παραμένει αμετάβλητο.[13]

Γενετικές μελέτες μεταξύ μητέρας με φλεγμονώδη νόσο και των παιδιών της, έδειξαν συσχέτιση ενεργότητας της νόσου, κατά την εγκυμοσύνη και αμέσως μετά τον τοκετό. Έλεγχος του DNA της μητέρας και των παιδιών έδειξε ότι όσο περισσότερο διέφερε το DNA του παιδιού από αυτό της μητέρας, σε συγκεκριμένες γονιδιακές θέσεις, γεγονός που σημαίνει ότι το παιδί πήρε περισσότερα γονίδια από τον πατέρα, τόσο καλύτερη ήταν η πορεία της νόσου στη μητέρα. Αυτό πιθανό σημαίνει ότι όσο διαφορετικό είναι το ανοσολογικό σύστημα του παιδιού από αυτό της μητέρας, τόσο αυτή καταστέλλει την ανοσιακή της αντίδραση ώστε να μην απορρίψει το έμβρυο. Αποτέλεσμα αυτής της καταστολής του ανοσιακού συστήματος της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη, είναι η ύφεση της νόσου. Αντίθετα γυναίκες που είχαν επιδείνωση της νόσου είχαν το ίδιο DNA με τα παιδιά τους. Αν μία γυναίκα είχε δύο παιδιά και το ένα είχε διαφοροποιημένο DNA από αυτό της μητέρας (σε συγκεκριμένα γονίδια) ενώ το άλλο είχε παρόμοιο με το μητρικό DNA, στη μεν πρώτη εγκυμοσύνη η νόσος παρουσίαζε ύφεση ενώ στη δεύτερη είχε επιδείνωση.

Δεν είναι γνωστό το πως η μητέρα αναγνωρίζει τη διαφορετικότητα του ανοσοποιητι-

κού συστήματος του εμβρύου και τον τρόπο που τροποποιεί την αντίδραση του δικού της ανοσιακού συστήματος ώστε να προστατεύσει το έμβρυο. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό πιθανό να βοηθήσει στην κατανόηση των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου καθώς και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων.

Φαρμακευτική Αγωγή και Εγκυμοσύνη

Το αγωνιώδες ερώτημα αν επηρεάζουν τα φάρμακα την εγκυμοσύνη και κυρίως πόσο επικίνδυνα είναι για το έμβρυο, είναι αυτό που προβληματίζει τους ασθενείς με φλεγμονώδες νόσημα. Σε συνδυασμό βέβαια με την αγωνία, πώς θα αντιμετωπισθεί η νόσος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αποτελούν καθοριστικό παράγοντα για τις αποφάσεις που θα πάρουν οι ασθενείς αν θα τεκνοποιήσουν ή όχι. Βέβαια κάποια φάρμακα είναι αρκετά ασφαλή ενώ άλλα εμπεριέχουν ενά βαθμό κινδύνου και κάποια έχουν απόλυτη αντένδειξη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το αμερικανικό (FDA) Food and Drug Administration, κατέταξε τα φάρμακα σε κατηγορίες ανάλογα με την επικινδυνότητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πίνακας 1

Στην κατηγορία Β ανήκουν η πρεδνιζολόνη, πρεδνιζόνη και υδροκορτιζόνη. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την βουδεσονίδη, ωστόσο τα υπάρχοντα στοιχεία δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο για το έμβρυο. Στην κατηγορία Β υπάγονται επίσης η σουλφασαλαζίνη και οι διάφορες μορφές πεντάσα, μεσαλαζίνη κλπ.[14, 15]. Στην κατηγορία C υπάγεται το remicade 11. Στην κατηγορία D υπάγονται τα ανοσοκατασταλτικά αζαθειοπρίνη και η μερκαπτοπουρίνη. Τέλος στην κατηγορία Χ υπάγονται η μεθοτρεξάτη και θαλιδομίδη.[16, 17] Η μετρονιδαζόλη υπάγεται στην κατηγορία Β.

Η χορήγηση φαρμάκων κατά το πρώτο τρίμηνο θα ήταν καλό να αποφεύγεται, ωστόσο η υποτροπή της νόσου πιθανόν να ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο και για τη μητέρα και για το έμβρυο από αυτόν των φαρμάκων. Η χρήση κορτικοειδών και σουλφοσαλαζίνης και οι διάφορες μορφές πεντάσα θεωρούνται ασφαλή φάρμακα για την εγκυμονούσα και το έμβρυο. Η αζαθειοπρίνη και η μερκαπτοπουρίνη δεν συνιστώνται καθώς και τα αντιβιοτικά μετρονιδαζόλη και κινολόνες. Η μεθοτρεξάτη απαγορεύεται και συνιστάται διακοπή της κύησης αν η σύλληψη έγινε κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Η κυκλοσπορίνη δεν ενδείκνυται αν και τα υπάρχοντα στοιχεία για εγκυμοσύνες σε μεταμοσχευμένες γυναίκες δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών. Για το infliximab δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία και συνιστάται να μη χορηγείται, παρότι υπάρχουν περιπτώσεις γυναικών οι οποίες έφεραν σε πέρας την εγκυμοσύνη χωρίς προβλήματα για τις ίδιες και τα έμβρυα. Τέλος η χρήση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων όπως λοπεραμίδη και διφενοξυλάτη πρέπει να αποφεύγεται γιατί υπάρχουν παρατηρήσεις αυξημένου κίνδυνου για το έμβρυο.

Βιβλιογραφία

[1] Korelitz BI: Inflammatory bowel disease and pregnancy. Clin. North. Am. 27:213, 1998.

[2] Harrison's: Principles of Internal Medicine. 15th edition, Volume 2, 1691, 2001.

[3] Burtin P, Taddio A, et al. Safety of metronidazole in meta-analysis. Am., J Obstret Gynecol. 172:525, 1995.

[4] Dayan A, Rubin P, Chapman M, et al. 6 mercaptopurine in inflammatory bowel disease in patients of childbearing congenital anomalies–a case–controlled study (Abstract) Gastroenterology 100:

Πίνακας 1

FDA Κατηγορίες Φαρμάκων

A Επαρκείς μελέτες σε εγκυμονούσες γυναίκες δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών στο έμβρυο.

B Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβρυο αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς συγκριτικές μελέτες σε εγκύους.

C Μελέτες σε ζώα έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ δεν υπάρχουν επαρκείς συγκριτικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

D Επαρκείς συγκριτικές μελέτες ή παρατηρήσεις σε εγκύους έδειξαν κίνδυνο για το έμβρυο.

X Επαρκείς συγκριτικές μελέτες ή παρατηρήσεις σε έγκυες γυναίκες έχουν δείξει ανωμαλίες στο έμβρυο.

A824, 1991.

[5] Alstead EM, Ritchie Jk, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease, Gastroenterology 94:443.1990.

[6] Rajapakse R, Korelitz BI. Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy. Gut Treat Options Gastroenterol. Jun;4(3):245-251. 2001.

[7] Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's Disease.Increased age,adjusted risk and concordance in clinical characteristics . Gastroenterology 111:597, 1996.

[8] Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. Gut 21:469,1980.

[9] Hanan IM, Kirsner J. Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. Clin. Peinatol. 12:682, 1983.

[10] Nielsen O,Andreasson B, et al.Pregnancy in ulcerative colitis. Scand. J. Gastroenterol. 18;735, 1983.

[11] Poter R, Stirrat G. The effects of inflammatory bowel didease on pregnancy, a case –controlled retrospective analysis. Br J obstret Gynaecol. 93:1124, 1986.

[12] Baiocco P, Koreltz B. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pergnancy and fetal outcome. J Clin. Gastroenterol. 6:211, 1984.

[13] Khosla R, Willouhby C, Jewell D. Crohn's disease and pregnancy. Gut 25:52, 1984.

[14] Norgard B, Czeizel A, et al. Population–based case control of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. Aliment Phermacol Ther. 15:483,2001.

[15] Habal F, Hui G, Greenberg G. Oral 5–aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy clinical course. Gastroenterology, 105:1057, 1993.

[16] Nguyen C, Duhl A, et al. Multiple anomalies in fetus exposed to low dose methotrexate in the first trimester. Obstret–Gynecol. 99:599, 2002.

[17] Bousvaros A, Mueller B. Thalidomide in gastrointestinal disorders. Drugs 6:777, 2001.

ΙΦΝΕ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Κωνσταντίνος Μιμίδης

Γαστρεντερολόγος, Λέκτορας Παθολογίας ΔΠΘ

Το διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα των επιλοιμώξεων κατά την πορεία των ΙΦΝΕ παρουσιάζεται: α) κατά την αρχική διάγνωση και β) κατά την εμφάνιση υποτροπής της νόσου. Κατά τη φάση της αρχικής διάγνωσης και πριν την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να αποκλεισθούν οι λοιμώδεις κολίτιδες. Η χορήγηση κορτικοειδών σε περίπτωση λοιμώδους κολίτιδας που λανθασμένα διαγνώσθηκε ως ΙΦΝΕ, μπορεί να επιδεινώσει την κλινική εικόνα του ασθενούς και να έχει θανατηφόρο έκβαση[1]. Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα που εμφανίζεται στη φάση της αρχικής διάγνωσης είναι η συνύπαρξη ΙΦΝΕ και λοιμώδους κολίτιδας[2, 3]. Το παραπάνω πρόβλημα μεγεθύνεται καθώς κατά τη πορεία της ΙΦΝΕ, προστίθεται και ο παράγων της ανοσοκαταστολής, διευρύνοντας έτσι το φάσμα των πιθανών παθογόνων. Στην ανασκόπηση που ακολουθεί θα εξετασθεί το πρόβλημα της επιλοίμωξης κατά την πρώτη εμφάνιση των ΙΦΝΕ αλλά και κατά την υποτροπή της νόσου.

Μικροβιακές επιλοιμώξεις στην πρώτη εμφάνιση των ΙΦΝΕ

Δεδομένα από διάφορες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι λοιμώξεις με εντεροπαθογόνους μικροοργανισμούς σχετίζονται με την έναρξη των ΙΦΝΕ (πίνακας 1). Οι Powel και Wilmont, στη δεκαετία του '60, έδειξαν ότι μετά από επιδημίες σαλμονέλλας, σιγκέλλας ή γερσίνιας, ένα μικρό αλλά σταθερό ποσοστό ασθενών εμφανίζουν ΙΦΝΕ[4]. Επίσης έναρξη ΙΦΝΕ έχει περιγραφθεί και μετά από μη επιδημικές λοιμώξεις με εντεροπαθογόνους παράγοντες[5]. Τέλος, οι εποχιακές διαφορές στη συχνότητα των νοσημάτων αυτών, με αύξηση το φθινόπωρο και την άνοιξη, μπορεί να είναι ενδεικτικές της συσχέτισης τους με λοιμώξεις[6, 7].

Τα τελευταία χρόνια, διάφορες νέες αναλυτικές τεχνικές προστέθηκαν στη μελέτη της αιτιολογίας των γαστρεντερικών λοιμώξεων (πίνακας 2). Εκτός από ιστολογικές μεθόδους και τη χρήση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, εντεροπαθογόνοι μικροοργανισμοί μπορούν να ανιχνευθούν από τη μελέτη της τοξίνης τους ή της μεταβολικής δραστηριότητάς τους. Επίσης μικροβιακοί παράγοντες μπορούν να ανιχνευθούν με τη χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR). Η τεχνική του DNA υβριδισμού επιτρέπει την ανίχνευση παθογόνων παραγόντων σε ιστικά παρασκευάσματα.

Το βασικό ερώτημα εάν εντεροπαθογόνα μπορούν να είναι υπεύθυνα για την έναρξη ΙΦΝΕ, μελετήθηκε από τους Schumacher και συν σε μία προοπτική μελέτη στη Σουηδία από τον Απρίλιο 1984 έως τον Μάιο 1985 και από τον Νοέμβριο 1987 έως τον Δεκέμβριο 1990[8]. Με τη χρήση δειγμάτων ορού και κοπράνων καθώς και βιοψιών από το ορθό, αναδείχθηκαν μικροβιακοί παράγοντες στο 21% (13/61) των ασθενών με ΙΦΝΕ. Συνυπάρχουσα λοίμωξη από γνωστό εντεροπαθογόνο διαπιστώθηκε στο 15%των ασθενών με ΙΦΝΕ. Ειδικότερα ταυτοποιήθηκαν, Yersinia enterocolitica, Salmonella

typhi και Campylobacter jejuni σε ένα ασθενή ο κάθε μικροοργανισμός, Aeromonas hydrophila σε δύο ασθενείς και Clostridium difficile σε τέσσερεις ασθενείς. Επιπλέον, σε τρεις ασθενείς βρέθηκε αδενοϊός, σε ένα ασθενή εντεροϊός, ένας ασθενής είχε αυξημένο τίτλο αντισωμάτων έναντι του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) ενώ ένας παρουσίαζε ορολογικούς δείκτες επανεργοποίησης CMV λοίμωξης.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, όπως περιγράφεται σε αυτή τη μελέτη, ότι ασθενείς με ΙΦΝΕ και συνυπάρχουσα λοίμωξη παρουσίασαν μία πιο οξεία έναρξη των συμπτωμάτων σε σύγκριση με τη συνήθως ήπια έναρξη του ΙΦΝΕ. Επίσης παρατηρήθηκε ότι η έναρξη των συμπτωμάτων συχνά σχετιζόταν με ταξίδι στο εξωτερικό.

Συχνότητα εντεροπαθογόνων οργανισμών σε υποτροπές ασθενών με γνωστή ΙΦΝΕ

Κατά τη διάρκεια των ΙΦΝΕ, οι ασθενείς συχνά πάσχουν από επιλοιμώξεις, οι οποίες μπορούν να είναι υπεύθυνες για υποτροπή της νόσου. Οι Ottenjahn και συν βρήκαν επιλοιμώξεις με Yersinia, Campylobacter και Aeromonas, και σπανιότερα με Salmonella στο 14% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και στο 29% των ασθενών με νόσο του Crohn[9]. Επίσης λοιμώξεις με Giardia lamblia έχουν αναφερθεί με αυξανόμενη συχνότητα σε ασθενείς με νόσο του Crohn[10]. Για τη μελέτη της συσχέτισης μεταξύ συμπτωματικών υποτροπών ΙΦΝΕ και επιλοιμώξεων με εντεροπαθογόνους μικροοργανισμούς , ο Weber και συν ανάλυσαν σε μία προοπτική μελέτη 64 ασθενείς, 49 με νόσο Crohn και 15 με ελκώδη κολίτιδα[11]. Με τη χρήση βιοψιών και καλλιεργειών κοπράνων ανέδειξε τη παρουσία εντεροπαθογόνων μικροβίων σε 6 (9%) ασθενείς, με πιο συχνό το C. difficile. Σε μία άλλη μελέτη νοσηλευόμενων ασθενών (41 ασθενείς με CD και 9 με ΕΚ), ανευρέθηκε επιλοίμωξη στο 13,7% κατά τη διάρκεια υποτροπής της νόσου. Ενδιαφέρον είναι ότι σε αυτή τη μελέτη δεν βρέθηκε C. difficile σε κανένα ασθενή[12]. Αντιθέτως, οι Greenfield και συν αναφέρουν ότι το 28% των ασθενών με ΙΦΝΕ παρουσίαζαν ενδείξεις λοίμωξης με C. difficile κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μιας περιόδου 12 μηνών. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς, 13% από τους ασθενείς με νόσο Crohn, 14% των ασθενών με ΕΚ και 12% των ασθενών της ομάδα ελέγχου με διάρροια είχαν θετική δοκιμασία για τη τοξίνη του C. difficile[13].

Οι Kallinowski και συν μελέτησαν τη συχνότητα εντεροπαθογόνων μικροβίων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία[14]. Οι ασθενείς της μελέτης αυτής παρουσίαζαν μεγάλη διάρκεια νόσου και το πιο σπουδαίο, υψηλό δείκτη ενεργότητας της νόσου κατά την αξιολόγηση. Σε σύνολο 59 ασθενών, μία κλασσική λοιμώδης κολίτιδα ήταν δυνατόν να αποκλεισθεί επί τη βάση αρνητικών καλλιεργειών από κόπρανα και εντερικές βιοψίες. Παρόλα αυτά, χρησιμοποιώντας PCR, ταυτοποιήθηκαν παθογόνα στελέχη E. coli στα κόπρανα τριών από14 ασθενείς με ΕΚ. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι λοιμώξεις με E. coli συμμετέχουν στη πρόοδο της νόσου, σε μία μικρή ομάδα ασθενών με ΕΚ, και με την εκρίζωσή της θα ήταν δυνατή η αποφυγή της άμεσης χειρουργικής επέμβασης.

Τα τελευταία χρόνια έγινε φανερό ότι ο κυτ-

ταρομεγαλοϊός (CMV) μπορεί να προκαλέσει έξαρση της ΙΦΝΕ, κυρίως σε ασθενείς με ανθεκτική στα στεροειδή νόσο[15]. Η λοίμωξη φαίνεται επίσης να είναι υπεύθυνη για πιο σοβαρή κλινική πορεία και μπορεί να προκαλέσει θάνατο εάν δεν θεραπευθεί εγκαίρως[16]. Οι Cooper και συν αναφέρουν ότι 12% των εντερεκτομών είχε ιστολογικές ενδείξεις CMV λοίμωξης, η οποία συνέβη αποκλειστικά σε ασθενείς με σοβαρή κορτικοεξαρτώμενη νόσο[17]. Με τη χρήση της PCR, οι Wakefield και συν ταυτοποίησαν τον CMV σε 81% των ασθενών με ΕΚ, στο 66% των ασθενών με νόσο Crohn, ενώ μόνο στο 29% της ομάδας ελέγχου[18].

Οι Cottone και συν ανέδειξαν σε μία ομάδα 19 ιταλών ασθενών με ανθεκτική στα κορτικοειδή νόσο, τη παρουσία CMV σε υλικό από βιοψίες ορθού σε 7 (36%) ασθενείς. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι 5 από αυτούς μπήκαν σε ύφεση μετά από αντιϊκή θεραπεία[19]. Οι Papadakis και συν επίσης παρατήρησαν βελτίωση της πορείας ανθεκτικών μορφών νόσου μετά από αντιϊκή θεραπεία με ganeoclovir[20]. Σε αντίθεση με τις υψηλές αυτές συχνότητες, στη μελέτη των Kaufman και συν, αναφέρεται συχνότητα CMV λοίμωξης μόνο 4%. Η μελέτη όμως αυτή είναι αναδρομική και δεν ελήφθη υπόψη η βαρύτητα της κολίτιδας[21]. Γι αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η διενέργεια πολυκεντρικής μελέτης, η οποία θα συμπεριλαμβάνει περισσότερους ασθενείς με σοβαρή ΕΚ και από διάφορες γεωγραφικές περιοχές.

Τέλος μια σειρά από μη γαστρεντερικές λοιμώξεις, όπως αμυγδαλίτιδα και αναπνευστικές λοιμώξεις, έχουν αναφερθεί με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Μεταξύ 40% και 60% των υποτροπών σχετίζονται με συμπτωματικές αναπνευστικές λοιμώξεις[22, 23]. Σε μία προοπτική μελέτη παιδιών με ΙΦΝΕ, παρατηρήθηκαν εξάρσεις, που στο 43% συνοδευόταν από ιογενείς λοιμώξεις ή από λοίμωξη με μυκόπλασμα[23].

Συμπερασματικά, οι επιλοιμώξεις αποτελούν σημαντικό κλινικό πρόβλημα ενώ η διαγνωστική και θεραπευτική τους προσέγγιση είναι απαραίτητη σε ασθενείς με έξαρση από ΙΦΝΕ.

Βιβλιογραφία

[1] Tavarela-Veloso F, Gomes C, Salciro J. Chronic amoebic colitis mistaken for ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992;4:757–759

[2] Dronfield NW, Fletcher J, Langman MJS. Coincident Salmonella infections and ulcerative colitis: problems of recognition and management. BMJ 1974;1:99–100

[3] Stallmach A, Carstens O. Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases. Inflammatory Bowel Diseases 2002;8:213–218

[4] Powel SJ, Wilmont AJ. Ulcerative postdysenteric colitis. Gut 1966;7:438–443

[5] Treacher DF, Jewell DP. Yersinia colitis associated with Crohn's disease. Postgrad Med J 1985;61:173–174

[6] Karamanolis DG, Delis KC, Kalafatis E et al. Is there any seasonal distribution in the exacerbation of ulcerative colitis? Gut 1990;31:A1168

[7] Tysk C, Jamerot G. Seasonal variation in exacerbations of ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1993;28:95–96

[8] Schumacher G, Killberg B, Sandstedt B et al. A prospective study of first attacks of

Πίνακας 1

Εντεροπαθογόνα που συσχετίζονται με το πρώτο επεισόδιο ή υποτροπή των ΙΦΝΕ

Βακτηρίδια	Ιοί	Παράσιτα
Salmonella sp.	Cytomegolovirus	E. histolytica
Shigella sp.	Rota	Giardia Lamblia
Clostridium difficile	Epstein–Barr	
Campylobacter jejuni	Adeno	
Aeromonas sp.		
Enteropathogenic E. coli		
Staphylococcus Aureus		

Πίνακας 2

Κλινική σημασία διαφόρων μεθόδων για διάγνωση εντεροπαθογόνων

Μέθοδος	Εντεροπαθογόνοι μικροοργανισμοί	Κλινική σημασία
Καλλιέργεια κοπράνων	Βακτηρίδια	+++
Μικροσκοπική εξέταση κοπράνων	Πρωτόζωα	+++
Ιστολογική εξέταση, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	Ιοί, μικροσπορίδια	+++
Έλεγχος για τοξίνες	C. difficile, E. coli	+++
Οροδιαγνωστικές μέθοδοι	E. histolytica, Salmonella sp., Yersinia sp., ιοί	+
Μοριακές τεχνικές (PCR, in situ υβριδισμός)	Μυκοβακτηρίδια, Tropheryma whipplei, E.coli	?

inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Scand J Gastroenterol 1993;28:1077–1085

[9] Ottenjahn R, Bayerdorffer E. Bakterielle Enterokolitiden als Imitatoren von Colitis ulcerosa und M Crohn. Med Klinik 1987;82:77–79

[10] Scheurlen C. Lambliasis–eine gut therapierbare Komplikationen des Morbus Crohn. Fortschr Med 1996;5:53–54

[11] Weber P, Koch M, Heitzmann WR, et al. Microbic superinfection in relaps of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1992;14:302–308

[12] Zeitz M, Kaufmann L, Stallmach A et al. Häufigkeit von bakteriellen und viralen Infektionen bei Patienten mit akutem Schub einer chronisch entzundlichen Darmerkrankung (CED). Klein Wochenschr 1991;60(Suppl 23):A40

[13] Greenfield C, Aguilar Ramires JR, Pounder RE et al. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. Gut 1983;24:713–717

[14] Kallinowski F, Wassmer A, Hofmann MA et al. Prevalence of enteropathogenic bacteria in surgically treated chronic inflammatory bowel disease

[15] Rachima C, Maoz E, Apter S et al. Cytomegalovirus infection associated with ulcerative colitis in immunocompetent individuals. Postgrad Med J 1998;74:486–489

[16] Vega R, Bertran X, Menacho M et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1999;94:1053–1056

[17] Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L et al. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilatation requiring colonic resection. Gastroenterology 1977;72:1253–1256

[18] Wakefield AJ, Fox JD, Sawyerr AM et al. Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease using the nested polymerase chain reaction. J Med Virol 1992;38:183–190

[19] Cottone M, Pietrosi G, Martorana G et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:773–775

[20] Papadakis KA, Tung JK, Binder SW et al. Outcome of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001;96:2137–2142

[21] Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio–Donahue C et al. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome. Dis Colon Rectum 1999;42:24–30

[22] Miner PB Jr. Factors influencing the relapse of patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1997;92(Suppl):1S–4S

[23] Kangro HO, Chong SK, Hardiman A et al. A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990;98:549–553

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΣ VS. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN – OVERLAPPING ΣΥΝΔΡΟΜΑ (ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΚΟΛΙΤΙΣ)

Ελευθέριος Γιαννούλης

Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Αναστάσιος Ηλίας

Γαστρεντερολόγος-Επιμελητής, ΓΠΝ Θεσ/νίκης «Γεώργιος Παπανικολάου»

Εισαγωγή

Τα δυο κύρια φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι η Ελκώδης Κολίτις (ΕΚ) και η νόσος του Crohn (ΝΚ). Στην ενδιάμεση περιοχή βρίσκονται περιστατικά που έχουν κλινικά, ενδοσκοπικά, εργαστηριακά και παθολογοανατομικά ευρήματα που δεν επιτρέπουν τη σαφή ταξινόμηση σε μια από τις δύο οντότητες. Οι περιπτώσεις αυτές αναφέρονται σαν αδιευκρίνιστη -αταξινόμητη κολίτιδα (Indeterminate Colitis), εφ' όσον βέβαια η φλεγμονή περιορίζεται στο παχύ έντερο, γνωστού όντως ότι η προσβολή του λεπτού εντέρου πλην της περίπτωσης της παλίνδρομης ειλείτιδας είναι παθογνωμονική της νόσου του Crohn. Υπάρχει μόνο μια βιβλιογραφική αναφορά προσβολής του 12δακτύλου σε ΕΚ. Στις παρυφές των ΙΦΝΕ βρίσκεται και η μικροσκοπική κολίτις (λεμφοκυτταρική και κολλαγανώδης) για την οποία δεν θα ασχοληθούμε στην παρούσα εισήγηση.

Ορισμοί

Ο όρος αδιευκρίνιστη κολίτις χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τις περιπτώσεις μετά από κολεκτομή όταν τα ιστολογικά ευρήματα δεν ήταν σαφή υπέρ της διάγνωσης ΕΚ ή ΝΚ. Σε παλαιότερες μελέτες το ποσοστό κυμαινόταν από 5–15% του συνόλου των κολεκτομών. Σήμερα ο όρος έχει πιο ευρεία εφαρμογή και περιλαμβάνει όλες τις περιπτώσεις με ενδοσκοπικά,ακτινολογικά, και παθολογοανατομικά ευρήματα ύπαρξης ΙΦΝΕ (κολίτιδας) αλλά που δεν πληρούν τα κριτήρια ταξινόμησης στην ΕΚ ή την ΝΚ. Σε μεγάλη Νορβηγική μελέτη με 846 ασθενείς η συχνότητα των περιστατικών που ταξινομήθηκαν σαν αδιευκρίνιστη κολίτιδα ανήλθε στο 4,2%. Στην Γαστρεντερολογική Κλινική του Νοσοκομείου Γ Παπανικολάου σε σύνολο 201 ασθενών με ΙΦΝΕ οι 7 ταξινομήθηκαν σαν αδιευκρίνιστη κολίτιδα Η διαφορική διάγνωση από τις άλλες μορφές κολίτιδας (λοιμώδης, φαρμακευτική, ισχαιμική και μετακτινική) είναι πολλές φορές πολύ δύσκολη, ιδιαίτερα σε πρώτη προσβολή και σε οξεία εμφάνιση.

Η αδιευκρίνιστη κολίτιδα θεωρείται γενικά μια προσωρινή διάγνωση και πρέπει στην διάρκεια παρακολούθησης του ασθενούς να γίνει κάθε δυνατή προσπάθεια ταξινόμησης. Υπάρχουν πάντως και ορισμένοι συγγραφείς που υποστηρίζουν ότι η αδιευκρίνιστη κολίτιδα μπορεί να μην είναι μια προσωρινή διάγνωση μιας εξελισσόμενης κολίτιδας αλλά μια ανεξάρτητη οντότητα με ειδικά κλινικά χαρακτηριστικά Άλλοι μελετητές πάλι υποστηρίζουν ότι η αδιευκρίνιστη

κολίτιδα μπορεί να είναι μια συνύπαρξη στον ίδιο ασθενή ΕΚ και ΝΚ.

Συμπερασματικά η αδιευκρίνιστη κολίτιδα πρέπει να θεωρείται μια κλινικο- παθολογοανατομική διάγνωση που στηρίζεται στην κλινική εικόνα και τον παρακλινικό έλεγχο. Αν αποτελεί ή όχι ιδιαίτερη οντότητα παραμένει προς συζήτηση.

Παθολογοανατομικά ευρήματα

Αρχικά όπως προαναφέρθηκε η διάγνωση της αδιευκρίνιστης κολίτιδας ήταν ιστοπαθολογική βασισμένη στό υλικό της κολεκτομής. Έχουν περιγραφεί τρία βασικά μακροσκοπικά μοντέλα: Βαρεία ολική κολίτις, τμηματική κατανομή με μη προσβολή του ορθού, και διαφόρου βαθμού προσβολή στα διάφορα τμήματα του εντέρου. Η μακροσκοπική αυτή εικόνα είναι δυνατόν να έχει τροποποιηθεί από προηγηθείσα θεραπευτική αγωγή (πχ η μη προσβολή του ορθού να είναι αποτέλεσμα εφαρμογής τοπικής θεραπείας). Σήμερα στις περισσότερες περιπτώσεις η μακροσκοπική εικόνα και εκτίμηση γίνεται από τον ενδοσκόπο στην διάρκεια της κολονοσκόπησης.

Όσον αφορά τα μικροσκοπικά ευρήματα δεν υπάρχουν γενικά αποδεκτά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά ευρήματα της αδιευκρίνιστης κολίτιδας. Σύμφωνα με την επικρατούσα άποψη τα ιστολογικά ευρήματα είναι τέτοια που δεν είναι τυπικά για μια από τις δύο ΙΦΝΕ την ΕΚ και την ΝΚ και έχουν περιγραφεί λεπτομερώς από τον Price και συνεργάτες Απαιτείται η λήψη πολλαπλών βιοψιών από τα διάφορα τμήματα του εντέρου και εάν είναι δυνατόν η εξέταση να γίνεται από 2 παθολογοανατόμους και σε 2 συνεχόμενες ενδοσκοπήσεις. Η συνεργασία ενδοσκόπου –παθολογοανατόμου καθίσταται επιβεβλημένη.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της αδιευκρίνιστης κολίτιδας περιγράφονται σε σχέση με αυτά της ΕΚ. Οι ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα είναι συνήθως πιο νεαρής ηλικίας, δεν υπάρχει διαφορά ανδρών-γυναικών, έχουν πιο εκτεταμένη νόσο και πιο βαρειά κλινική πορεία. Επίσης οι ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα χαρακτηρίζονται από βαρεία πρώτη προσβολή της νόσου, συχνές υποτροπές και μεγαλύτερη συχνότητα χειρουργικής επέμβασης. Μετά την κολεκτομή η ανάπτυξη θυλακίτιδας είναι πολύ πιο συχνή. Όσον αφορά την φαρμακευτική θεραπεία η ανάγκη για ανοσοκατασταλτικά είναι σαφώς μεγαλύτερη. Τέλος ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου είναι ελαφρώς πιο αυξημένος.

Σχετικά με την χρήση καπνού, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις δεν υπάρχει διαφορά με την ΕΚ.

Λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα συνήθως δεν συγκαταλέγονται σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά την θεραπευτικά αντιμετώπιση. Σε γενικές γραμμές πάντως τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι ανάλογα με αυτά της ΕΚ αναλόγου βαρύτητας (αμινοσαλυκιλικά, κορτικοειδή) ενώ όπως προαναφέρθηκε η ανάγκη για ανοσοκατασταλτικά είναι σαφώς μεγαλύτερη.

Φυσική ιστορία της αδιευκρίνιστης κολίτιδας

Υπάρχουν αρκετές μελέτες σχετικά με την

φυσική πορεία της αδιευκρίνιστης κολίτιδας. Με την πάροδο των ετών ένα ποσοστό 50 έως 80% των ασθενών με αδιευκρίνιστη κολίτιδα επαναπροσδιορίζονται ως πάσχοντες από ΕΚ (50–80%) και ΝΚ (17–27%). Τα ποσοστά επαναπροσδιορισμού είναι μικρότερα στα παιδιά Παρατηρούμε επίσης σαφώς ότι τα ποσοστά της ΝΚ είναι πολύ μικρότερα.. Το συμπέρασμα αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία όταν πρόκειται να σχεδιασθεί μία σφιγκτηροσωστική επέμβαση. Σε περιπτώσεις που τελικά διαπιστώνεται ότι πρόκειται για ΝΚ τα αποτελέσματα της επέμβασης είναι εξαιρετικά δυσμενή και τα ποσοστά επιπλοκών και αποτυχιών της αναστόμωσης απαράδεκτα υψηλά.

Ενδεικτικά σε μελέτη με 639 παιδιά πάσχοντα από ΙΦΝΕ οι 171 ταξινομήθηκαν σαν αδιευκρίνιστη κολίτιδα. Στην διάρκεια της παρακολούθησης μόνο 29 από αυτά επαναταξινομήθηκαν (6 με ΝΚ και 23 με ΕΚ). Τα υπόλοιπα 142 παιδιά παρέμειναν με την διάγνωση αδιευκρίνιστη κολίτιδα. Σε άλλη Σουηδική μελέτη με παιδιά το ποσοστό έφθασε το 64%. Αντίθετα σε μελέτες στους ενήλικες το ποσοστό επαναπροσδιορισμού κυμάνθηκε από 50% έως 80%.

Διαγνωστικοί δείκτες

Στην προσπάθεια διαφορικής διάγνωσης μεταξύ ΕΚ και ΝΚ πλην της κλινικής εικόνας και των ενδοσκοπικών–ακτινολογικών και ιστολογικών–ανοσοιστοχημικών ευρημάτων έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιηθεί εργαστηριακοί δείκτες. Οι κυριότεροι από του δείκτες αυτούς είναι τα αυτοαντισώματα έναντι του πυρήνα των ουδετεροφίλων (pANCA) πιο συχνά στην ΕΚ, τα αντισώματα έναντι του Saccharomyces Cerevisiae (ASCA) που βρίσκονται συχνότερα στην ΝΚ, αντισώματα του παγκρέατος, των ερυθροκυττάρων, του ενδοθηλίου και το αντι–P40. Οι δείκτες αυτοί έχουν μελετηθεί και σε ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα και συγκεκριμένα οι πιο ευρέως γνωστοί ΑΝCA και ASCA.Σε μελέτη 97 ασθενών με αδιευκρίνιστη κολίτιδα βρέθηκε ότι οι 47 ήταν αρνητικοί στην παρουσία των δυο αυτών αντισωμάτων και οι 50 θετικοί. Μετά παρακολούθηση 8,8 ετών παρατηρήθηκε ότι οι αρνητικοί ασθενείς παρέμειναν με την διάγνωση αδιευκρίνιστη κολίτιδα σε ποσοστό 90%, σε αντίθεση με ποσοστό 60% των θετικών (P<0,0001).Πιθανόν οι ασθενείς με αρνητικούς δείκτες να αντιπροσωπεύουν μια ειδική υποομάδα των ΙΦΝΕ.

Συμπεράσματα

Η διάγνωση των ΙΦΝΕ βασίζεται στον συνδυασμό κλινικών, ενδοσκοπικών, ακτινολογικών και ιστολογικών κριτηρίων. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ ΕΚ και ΝΚ μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να είναι πολύ δύσκολη γιατί δεν υπάρχει προς το παρόν παθογνωμονικό κριτήριο (Gold Standard) πλην ίσως του μη τυροδοποιημένου κοκκιώματος για την ΝΚ. Επιπρόσθετα στην διαφορική διάγνωση βοηθούν και διάφοροι ορολογικοί δείκτες (ANCA,ASCA).

Η διάγνωση της αδιευκρίνιστης κολίτιδας βασίζεται επίσης στον ανωτέρω συνδυασμό. Θεωρείται γενικώς μια προσωρινή διάγνωση. Με την πάροδο των ετών ένα ποσοστό επανπροσδιορίζεται σαν ΕΚ πιο συχνά και λιγότερο σαν ΝΚ. Η παρουσία προσβολής και άλλου τμήματος του πεπτικού ή παρουσία σιριγγίων σε συνδυασμό με τα ιστολογικά ευρήματα συνηγορούν υπέρ της ΝΚ.

Παρ' όλα αυτά ένα ποσοστό ασθενών (με αρνητικούς δείκτες)παραμένει σαν αδιευκρίνιστη για πολλά χρόνια και ίσως αποτελεί ξεχωριστή υποκατηγορία –κατηγορία ΙΦΝΕ.

Βιβλιογραφία

[1] Μανούσος Ο.Κολίτιδες και «Κολίτιδες».Β' Έκδοση 2003. Αδιευκρίνιστη κολίτιδα σελ.185–186.

[2] Matsui T, Yao T, Sakurai T Clinical features and pattern of indeterminate colitis: Crohn's disease with ulcerative colitis–like clinical presentation Gastroenterol. 2003;38(7):647–55.

[3] Joossens S. ANCA/ASCA differential diagnosis between ulcerative colitis and Crohn's disease. In International Symposium on Inflammatory Bowel Disease 2002,39–46.

[4] Geboes K.Crohn's disease, ulcerative colitis or indeterminate colitis.how important is to differentiate. Acta Gastroenterol Belg 2001;64:197–200.

[5] Geboes K, Joossens S. Indeterminate colitis in clinical practice, Curr Diagn Pathol 2003;9:79–187.

[6] Moum B, Vatn M, Ekbom A. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four countries of southeastern Norway. A prospective population based study. Scand J Gastroenterol 1996;31:362–366.

[7] TanakaM, et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis and other forms of colitis. Measurement of validity. Scand J Gastroenterol 2000;35:281–286.

[8] Price A. Overlap in the spectrum of non specific inflammatory bowel disease: Colitis indeterminate. J Clin Pathol 1970;89:20–29.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

Ιωάννης Ε. Κουτρουμπάκης

Γαστρεντερολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες αυτοάνοσες και χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις έτσι για τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι (ΙΦΕΝ) πιστεύεται σήμερα ότι προκαλούνται από αλληλοεπίδραση γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων[1-3]. Ιδιαίτερα η μελέτη των γενετικών παραγόντων έχει γνωρίσει ραγδαίες και σημαντικές εξελίξεις τα τελευταία χρόνια. Η πρόσφατη ανακάλυψη του πρώτου ισχυρά σχετιζόμενου με την νόσο Crohn γονιδίου NOD2/CARD15 απετέλεσε μια αρκετά σημαντική εξέλιξη. Η νόσος Crohn θεωρείται σήμερα η πρώτη πολυγονιδιακή νόσος στην οποία έχει γίνει ταυτοποίηση συγκεκριμένης εστίας κληρονομικότητας. Αντίθετα όμως η μελέτη των περιβαλλοντολογικών παραγόντων δεν έχει γνωρίσει σημαντική πρόοδο. Αν και πληθώρα παραγόντων έχει μελετηθεί και διάφορες υποθέσεις έχουν προταθεί οι σταθερότερες συσχετίσεις παραμένουν η αντίθετη συσχέτιση της ελκώδους κολίτιδος (ΕΚ) και της νόσου Crohn (ΝC) με το κάπνισμα και η αρνητική συσχέτιση της ΕΚ με το ιστορικό σκωληκοειδεκτομής.

Επιδημιολογία

Επιδημιολογικές μελέτες από Ευρώπη και Βόρειο Αμερική δείχνουν ότι η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας παραμένει σταθερή, ενώ αντίθετα η επίπτωση της νόσου Crohn φαίνεται να αυξάνεται[4, 5]. Μερικές από τις μεταβολές αυτές θα μπορούσαν βέβαια να αποδοθούν στη βελτίωση της διαγνωστικής προσέγγισης και σε μεγαλύτερη επαγρύπνηση για την νόσο Crohn αλλά φαίνεται ότι η αύξηση σε ένα βαθμό τουλάχιστον είναι πραγματική. Παρατηρείται επίσης μεγάλη απόκλιση στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των παθήσεων αυτών από περιοχή σε περιοχή. Ιδιαίτερα στον Ευρωπαϊκό χώρο μια σημαντική διαφορά στην επίπτωση νόσου μεταξύ Βορρά και Νότου έχει διαπιστωθεί από μεμονωμένες αλλά και από πολυκεντρική μελέτη[6]. Οι διαφορές αυτές μπορεί να αποδοθούν σε διαφορές του σχεδιασμού της μελέτης ή να αντανακλούν διαφορές στον τρόπο ζωής την δίαιτα ή σε γενετικούς παράγοντες.

Στον Ελληνικό χώρο επιδημιολογικά δεδομένα υπάρχουν από την Κρήτη και από την Ήπειρο. Η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδος αλλά ιδιαίτερα της νόσου Crohn είναι σημαντικά υψηλότερη στην Κρήτη σε σύγκριση με την Ηπειρο[7-10]. Οι αλλαγές τα τελευταία χρόνια στον τρόπο ζωής στην Κρήτη λόγω ανάπτυξης του τουρισμού έχουν προταθεί σαν μια πιθανή εξήγηση.

Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες

Πληθώρα περιβαλλοντολογικών παραγόντων έχουν ερευνηθεί για πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με την ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn. Υπάρχουν σημαντικές παρατη-

ρήσεις προερχόμενες από επιδημιολογικές μελέτες που υποστηρίζουν την πιθανή αιτιολογική επίδραση περιβαλλοντολογικών παραγόντων. Η σημαντική γεωγραφική απόκλιση της επίπτωσης των ΙΦΕΝ, ο μικρός αναλογικά βαθμός συνύπαρξης νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους, η μεγαλύτερη επίπτωση στις αστικές σε σύγκριση με τις αγροτικές περιοχές, και η μεγάλη αύξηση της συχνότητας των ΙΦΕΝ (ιδίως της NC) σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα, είναι παρατηρήσεις που συνηγορούν υπέρ της αιτιολογικής επίδρασης περιβαλλοντολογικών παραγόντων.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί τον πλέον εκτεταμένα μελετημένο παράγοντα σε σχέση με τις ΙΦΕΝ. Σταθερό εύρημα όλων των μελετών είναι ότι οι καπνιστές έχουν μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΚ. Στην πλειοψηφία επίσης των μελετών αλλά όχι σε όλες αυτοί που διέκοψαν το κάπνισμα βρέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΚ. Σημαντικές παρατηρήσεις από τις υπάρχουσες μελέτες είναι ότι ο κίνδυνος νόσου έχει αρνητική δοσολογική συσχέτιση με τον αριθμό των σιγαρέττων, και ότι η νοσηλεία των ασθενών είναι πιο παρατεταμένη σε μη καπνιστές σε σύγκριση με καπνιστές[11]. Αντίθετα με την ΕΚ, η NC είναι σημαντικά συχνότερη στους καπνιστές. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης NC είναι αυξημένος στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Η υποτροπή της NC έχει βρεθεί σημαντικά συχνότερη στους καπνιστές, καθώς επίσης ο κίνδυνος για επιπλοκές και εγχειρήσεις αναφέρεται σημαντικά μεγαλύτερος στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές[12]. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα θεωρείται ότι πρέπει να συνιστάται στους καπνιστές ασθενείς με NC να διακόψουν το κάπνισμα. Οι μηχανισμοί επίδρασης του καπνίσματος στην ΕΚ και στην NC παραμένουν άγνωστοι. Υπάρχουν όμως αρκετές μελέτες που έχουν προσπαθήσει να ρίξουν φως στην διαφορετική συσχέτιση αυτών των δυο παθήσεων με το κάπνισμα. Μέχρι σήμερα από την έρευνα έχει προκύψει ότι το κάπνισμα προκαλεί αύξηση της παραγωγής βλέννης από το παχύ έντερον και ελάττωση της εντερικής διαπερατότητας και της αιματικής ροής στο ορθόν. Προκαλεί επίσης ελάττωση της αναλογίας βοηθητικών προς κατασταλτικά Τ κύτταρα και αύξηση της παραγωγής TNF και ιντερλευκίνης-6[3].

Διαιτητικοί παράγοντες

Το γεγονός ότι τα διαιτητικά αντιγόνα είναι η πλειοψηφία των μη μικροβιακών αντιγόνων στο έντερον έχει οδηγήσει από παλαιά στην αντίληψη ότι διαιτητικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΕΝ. Επιπλέον η σημαντική γεωγραφική απόκλιση των ΙΦΕΝ καθώς και η σημαντική αύξηση στην επίπτωση της νόσου (κυρίως της NC) που παρατηρήθηκε στις αναπτυγμένες χώρες μετά τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο, πιστεύεται από ορισμένους ότι αντανακλούν σε μεταβολές διαιτητικών συνηθειών. Μέχρι σήμερα όμως, αν και υπάρχει πληθώρα μελετών ελάχιστες είναι οι θετικές συσχετίσεις μεταξύ διαιτητικών παραγόντων και νόσου.

Η μεγάλη κατανάλωση ραφιναρισμένης ζάχαρης έχει προταθεί από πολλούς σαν ένας παράγοντας συνδεόμενος με την NC.

Δεν είναι όμως σαφές εάν η μεγάλη κατανάλωση ζάχαρης προηγείται ή είναι συνέπεια της νόσου. Η κατανάλωση επίσης cornflakes, τροφίμων με συντηρητικές ουσίες και διατροφή στα σύγχρονα εστιατόρια «γρήγορου φαγητού» (Fast Foods) έχουν επίσης προταθεί για πιθανή συσχέτιση με τις ΙΦΕΝ χωρίς όμως σταθερά και ισχυρά αποτελέσματα από τις υπάρχουσες μελέτες.

Παιδικές λοιμώξεις

Εχει προταθεί ότι γεγονότα της παιδικής ηλικίας, όπως οι λοιμώξεις, ρυθμίζουν την ανοσολογική λειτουργία και μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΕΝ. Διάφορες λοιμώξεις όπως γαστρεντερίτις, αμυγλαλίτις, ωτίτις και αναπνευστικές λοιμώξεις αναφέρονται ότι έχουν αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με ΙΦΕΝ κατά την παιδική τους ηλικία[13]. Επιπλέον η αναφορά περισσότερων λοιμώξεων στην παιδική ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ συνήθως συνοδεύεται από αυξημένη χρήση αντιβιοτικών και μη στεροϊδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων που μπορεί να παίζουν κάποιο αιτιολογικό ρόλο επίσης στην εμφάνιση της νόσου.

Μια από τις θεωρίες που αναπτύχθηκαν για να εξηγήσουν την αύξηση της επίπτωσης των ΙΦΕΝ και ιδίως της NC είναι η θεωρία του υπερπροστατευμένου παιδιού[14]. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία το παιδί που υπερπροστατεύεται έρχεται καθυστερημένα σε επαφή με κοινούς μικροβιακούς παράγοντες με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας ακαταλλήλου ανοσολογικής αντιδρασης που καθιστά το έντερο ευπαθές για την νόσο. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι συνθήκες υγιεινής ασθενών με NC κατά την παιδική ηλικία είναι συνήθως καλύτερες σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες[15].

Σκωληκοειδεκτομή

Αρκετές πρόσφατες μελέτες καθώς και η μεταανάλυση αυτών έδειξαν μια σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ σκωληκοειδεκτομής και ΕΚ[16, 17]. Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε και με την αντίθεση προσέγγιση δηλαδή την αναδρομική μελέτη μεγάλου αριθμού ατόμων που υποβλήθηκαν σκωληκοειδεκτομή όπου βρέθηκε ότι είχαν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΚ ιδίως όταν υπήρχε οξεία σκωληκοειδίτις κατά την παιδική ηλικία[18]. Οι μηχανισμοί όμως αυτής της σημαντικής συσχέτισης παραμένουν άγνωστοι[19].

Βιβλιογραφία

[1] Andus T, Gross V. Etiology and pathophysiology of inflammatory bowel disease–environmental factors. Hepatogastroenterology. 2000;47:29–43.

[2] Timmer A.Environmental influences on inflammatory bowel disease manifestations. Lessons from epidemiology. Dig Dis. 2003;21: 91–104

[3] Koutroubakis I, Manousos ON, Meuwissen SG, Pena AS. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 1996;43:381–393.

[4] Moum B, Ekbom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease–methodological considerations. Dig Liver Dis. 2002 May;34:364–9.

[5] Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 1999;28:255–81

[6] Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R,

Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC–IBD). Gut 1996;39:690–7.

[7] Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Gourtsoyiannis N, Vlachonikolis IG. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. Incidence over a 5-year period. Scand J Gastroenterol. 1996;31:599–603.

[8] Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, Tzardi M, Koutroubakis I, Skordilis P, Vassilakis S, Kouroumalis E, Vlachonikolis IG. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8:893–8.

[9] Tsianos EV, Masalas CN, Merkouropoulos M, Dalekos GN, Logan RF. Incidence of inflammatory bowel disease in north west Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. Gut. 1994;35:369–72

[10] Tsianos EV, Katsanos KH, Christodoulou D, Dimoliatis I, Kogevinas A, Logan RF; Northwest Greece Inflammatory Bowel Disease Study Group. Continuing low incidence of Crohn's disease in Northwest Greece. Dig Liver Dis. 2003;35:99–103

[11] Green JT, Rhodes J, Ragunath K, et al. Clinical status of ulcerative colitis in patients who smoke. Am J Gastroenterol 1998;93:1463–7.

[12] Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. Gut 1992;33:779–782.

[13] Wurzelmann JI, Lyles CM, Sandler RS. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1994;39:555–60.

[14] Gilat T, Hacohen D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. Scand J Gastroenterol 1987;22:1009–24.

[15] Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. Lancet 1994;343:766–7.

[16] Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kapsoritakis A, Spanoudakis S, Roussomoustakaki M, Mouzas IA, Kouroumalis EA, Manousos ON. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: case–controlled study in Crete. Dis Colon Rectum. 1999;42:225–30.

[17] Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case–control studies. Am J Gastroenterol. 2000;95:171–6.

[18] Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A.Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med. 2001;344:808–14.

[19] Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. Inflamm Bowel Dis. 2002;8:277–86.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Μαρία Ρουσσομουστακάκη

Επιμ. Β΄ Γαστρεντερολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Αν και η αιτιοπαθογένεια των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Εντερικών Νόσων (ΙΦΕΝ)1 συνεχίζει να παραμένει άγνωστη, το πιθανό παθογενετικό σενάριο είναι ότι η αλληλεπίδραση γονιδίου-περιβάλλοντος καθορίζει την προδιάθεση και την κλινική συμπεριφορά της νόσου.[1] Ενδείξεις γενετικής επιβάρυνσης προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες, καθώς και από την γενετική χαρτογράφηση οικογενειών με προσβεβλημένα μέλη, με σκοπό την ανακάλυψη των υπεύθυνων γενετικών δεικτών και γονιδίων. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι δυνατόν να υποστηριχθεί ότι πρόκειται για δύο συμβατικώς μεταδιδόμενες νόσους που ακολουθούν τους νόμους του Mendel. Αντιθέτως, φαίνεται ότι οι ΙΦΕΝ αποτελούν πολυγονιδιακές και ετερογενείς παθήσεις, που προκαλούνται από διαταραχή στην ομοιόσταση τριών βασικών συντελεστών: της προδιάθεσης του ξενιστή, της μικροβιακής χλωρίδας και της ανοσίας του εντερικού βλεννογόνου.

Επιδημιολογικές μελέτες

• **Μελέτες εθνοτήτων**: Σημαντικές διαφορές στην επίπτωση των ΙΦΕΝ έχουν διαπιστωθεί ανάμεσα σε διάφορες φυλετικές και εθνικές ομάδες. Η νόσος είναι περισσότερο συχνή στη λευκή φυλή, ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης έχουν παρατηρηθεί σε ιθαγενείς και νέγρους της Αμερικής, Λατινοαμερικάνους, Ασιάτες και Maoris.[2] Η Εβραϊκή φυλή εμφανίζει 2–9 φορές μεγαλύτερη επίπτωση ΙΦΕΝ σε σύγκριση με τις άλλες εθνότητες. Η εθνότητα της λευκής φυλής με τη μεγαλύτερη επίπτωση είναι οι Ashkenazi Εβραίοι που γεννήθηκαν και ζουν στη Β. Αμερική και Ευρώπη, ενώ αντίθετα η συχνότητα της νόσου είναι πολύ χαμηλή στους Ισραηλίτες και στους μη-Ashkenazi Εβραίους.[3, 4] Εξετάζοντας τη μεταβολή της επίπτωσης κατά την μετακίνηση πληθυσμών, διαπιστώνεται ότι οι Ashkenazi Εβραίοι που έζησαν ως μετανάστες στην Ευρώπη για πολλά χρόνια, μετά από την επιστροφή τους στο Ισραήλ συνεχίζουν να παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα ΕΚ σε σχέση με τους Sephradic Εβραίους της Βορείου Αφρικής και της Μέσης Ανατολής. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι μελέτες από τη Μεγάλη Βρετανία, σύμφωνα με τις οποίες οι μετανάστες από την Ασία έχουν αυξημένη προδιάθεση στις ΙΦΕΝ σε σχέση με τους Ασιάτες που ζουν στην Ασία.[5, 6] Από τα δεδομένα αυτά διαφαίνεται ότι γενετικοί σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες συμβάλλουν σημαντικά στην παθογένεια των ΙΦΕΝ.

• **Μελέτες ενδο–οικογενειακής διασποράς**: Είναι γνωστό ότι σε συγγενείς πασχόντων υπάρχει αυξημένη επίπτωση της ΕΚ και της ΝC, ενώ και οι δύο παθήσεις είναι δυνατόν να συνυπάρχουν στην ίδια οικογένεια. Αυξημένο κίνδυνο παρουσιάζουν κυρίως οι συγγενείς πρώτου βαθμού και ιδιαίτερα τα αδέλφια, αλλά αυξημένη επίπτωση σε σχέση με τον λοιπό πληθυσμό παρουσιάζουν επί-

σης και οι πιο μακρινοί συγγενείς (δευτέρου και τρίτου βαθμού). Η ακριβής επίπτωση στις περιπτώσεις θετικού οικογενειακού ιστορικού κυμαίνεται από 5.5 έως 22.5%. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού με ΕΚ ή ΝC έχουν 10–15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν την ίδια νόσο, συγκρινόμενοι με τον γενικό πληθυσμό ιδίας ηλικίας και φύλου.[7] Η τάση οικογενούς εμφάνισης είναι ισχυρότερη για τη NC σε σχέση με την ΕΚ και ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου εξαρτάται από το είδος της συγγενικής σχέσης. Τα αδέλφια ασθενών με ΙΦΕΝ έχουν σημαντικά μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο σε σύγκριση με τους γονείς και τα παιδιά τους, που κυμαίνεται από 13 έως 36 για τη NC και από 7 έως 17 για την ΕΚ. Στις σπάνιες περιπτώσεις που και οι δύο γονείς πάσχουν από ΙΦΕΝ, ο κίνδυνος να παρουσιάσει νόσο το παιδί σε ηλικία μικρότερη των 30 ετών προσεγγίζει το υψηλό ποσοστό 33%.[2] Από μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας διαφαίνεται ότι οι ΙΦΕΝ με οικογενή κατανομή παρουσιάζουν ένα ιδιαίτερο κλινικό πρότυπο. Η ηλικία εισβολής των συμπτωμάτων, τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου (εντόπιση, βαρύτητα, εξωεντερικές εκδηλώσεις) και οι συνήθειες καπνίσματος συμπίπτουν μεταξύ των προσβεβλημένων μελών της ιδίας οικογένειας και παρουσιάζουν σχετική διαφοροποίηση από τις σποραδικές περιπτώσεις ΙΦΕΝ.[8, 9] Η οικογενής μορφή της νόσου φαίνεται να σχετίζεται με μικρή ηλικία εισβολής, παρόλο που η παρατήρηση αυτή πρόσφατα αμφισβητήθηκε ως μη πραγματική, λόγω της αναδρομικής φύσης των προηγούμενων μελετών.[10] Επιπλέον ενδείξεις ότι δεν πρόκειται για επίδραση κοινών περιβαλλοντικών παραγόντων, αποτελεί το γεγονός της απουσίας αυξημένου κινδύνου στους συζύγους των ασθενών, καθώς επίσης η παρατήρηση ότι οι συγγενείς εξ' αίματος των ασθενών με ΙΦΕΝ ακόμα και μετά την γεωγραφική τους απομάκρυνση διατηρούν αυξημένη επίπτωση της νόσου.[11]

• **Μελέτες διδύμων**: Η συνύπαρξη ΕΚ ή NC είναι σημαντικά συχνότερη σε μονοζυγώτες (MZ) από διζυγώτες (ΔΖ) δίδυμους. Όπως προκύπτει από τρεις σημαντικές εθνικές μελέτες (δύο Σκανδιναβικές και μία Βρετανική), η πιθανότητα ανάπτυξης ΙΦΕΝ σε MZ δίδυμους όταν υπάρχει προσβολή του ενός, είναι μεγαλύτερη για τη NC (42.4% – 58.5%) και μικρότερη για την ΕΚ (6.3%–18.2%).[12–14] Σε ΔΖ δίδυμους η αντίστοιχη πιθανότητα κυμαίνεται μεταξύ 0–12% για τη NC και 0–5.3% για την ΕΚ. Αυτή η διαφορά ανάμεσα στην ΕΚ και στη NC, καθώς επίσης η απουσία ύπαρξης «μικτής νόσου» σε διδύμους στη διεθνή βιβλιογραφία, οδηγεί στην υπόθεση ότι πρόκειται για δύο διαφορετικούς φαινοτύπους των ΙΦΕΝ με σαφές γενετικό υπόβαθρο.

• **Μελέτες συσχέτισης με παθήσεις με γνωστή γενετική επιβάρυνση**: Είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι η αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με αντιγόνα του συστήματος ιστοσυμβατότητας και συγκεκριμένα με τα HLA B27 και HLA B8 DR3 αντιστοίχως. Όπως είναι γνωστό και οι δύο αυτές παθήσεις συμβαίνουν πολύ πιο συχνά σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, καθώς επίσης και στους συγγενείς τους σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Άλλες παθήσεις με γενετική προδιάθεση που παρουσιάζονται συχνότερα σε ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι η ψωρίαση, η αλλεργία, το έκζεμα, η κοιλιο-

κάκη, η κυστική ίνωση, η σκλήρυνση κατά πλάκας καθώς επίσης αυτοάνοσες παθήσεις (αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, κλπ) και σπάνια γενετικά σύνδρομα (σύνδρομο Turner, διαταραχή αποθήκευσης του κολαγόνου 1β, συνδρομο Hermansky- Pudlak).[15]

Μελέτη γενετικών δεικτών

Η συστηματική χαρτογράφηση ολόκληρου του γενετικού υλικού σε πολυγονιδιακές παθήσεις, έχει εφαρμοσθεί στον ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, το άσθμα και τη σχιζοφρένεια. Τα πρώτα αποτελέσματα στις ΙΦΕΝ δημοσιεύθηκαν το 1996 από τους Hugot και συν, οι οποίοι χρησιμοποιώντας πολυμορφικούς «μικροδορυφόρους» δείκτες, σε οικογένειες με πολλαπλά πάσχοντα μέλη κατόρθωσαν να χαρτογραφήσουν εστία κληρονομικότητας για τη NC που προσδιορίζεται γύρω από τις γονιδιακές θέσεις (loci) D16S409 και D16S419 του χρωματοσώματος 16 (IBD1 locus).[16] Μέσα στα επόμενα χρόνια ταυτοποιήθηκαν άλλες 7 εστίες κληρονομικότητας στα χρωματοσώματα 12 (IBD2), 6 (IBD3), 14 (IBD4), 5 (IBD5), 19 (IBD6) και 1 (IBD7)[17-22] (Πίνακας 1). Από αυτές μόνο η περιοχή IBD1 αναγνωρίσθηκε σταθερά από επανειλημμένες διεθνείς γενετικές μελέτες. Σύμφωνα με το International Genetics Consortium από 12 ερευνητικά κέντρα, τα στοιχεία από 603 προσβεβλημένα ζεύγη αδελφών επισφραγίζουν την συμβολή του IBD1 στη γενετική επιβάρυνση της NC.[23] Η συσχέτιση αυτή έγινε περισσότερο ισχυρή και συγκεκριμένη το 2001, όταν τρεις ανεξάρτητες μελέτες ταυτοποίησαν το γονίδιο IBD1 ως NOD2 ή CARD15, όπως μετονομάσθηκε αργότερα από το International Nomeclature Committee.[24-26] Το **NOD2/CARD15** είναι μέλος της οικογένειας των γονιδίων NOD1/APAF1 (apoptotic protease-activating factor-1), έχει χαρτογραφηθεί στό χρωματόσωμα 16q12 και κωδικοποιεί την παραγωγή της NOD2 πρωτεΐνης.[27] Η πρωτεΐνη αυτή εκφράζεται αποκλειστικά στα μονοπύρηνα και έχει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη απάντηση μετά από μικροβιακό ερεθισμό, γιατί δρα ως κυτταροπλασματικός υποδοχέας σε βακτηριακά παράγωγα (LPS και Πεπτιδογλυκάνη). Σχηματικά η NOD2 πρωτεΐνη αποτελείται από τρία τμήματα: το N-άκρο (CARD ή caspase recruitment domain), το κεντρικό τμήμα (NBD ή centrally located nucleotide binding domain) και το C-άκρο (LRR ή leucine-rich repeat domain), το οποίο θεωρείται ότι είναι το σημείο υποδοχής της πεπτιδογλυκάνης του βακτηριακού τοιχώματος (Σχήμα 1). Η σύνδεση LPS με την περιοχή LRR έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα NF-κB που είναι βασικός ρυθμιστής στην περαιτέρω ανοσολογική-φλεγμονώδη διεργασία. Πρόκειται για σύνολο πρωτεϊνών, που βρίσκονται σε ανενεργή μορφή (IKB) μέσα στο κυτταρόπλασμα και ενεργοποιούνται μέσω του συστήματος των κινασών, μετά από διέγερση από TNF-α ή βακτηριακό λιποπολυσακχαρίτη (LPS). Πρόσφατες παθοφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη δραστηριότητα του NF-κB στα μονοπύρηνα είναι από τους σημαντικότερους παθογενετικούς μηχανισμούς στις ΙΦΕΝ.

Το ίδιο έτος δημοσιεύθηκαν για πρώτη φορά οι τρεις μεταλλαγές του γονιδίου NOD2 που σχετίζονται στενά με οικογενείς, αλλά και σποραδικές μορφές NC, όχι όμως

με την ΕΚ: μια frameshift μεταλλαγή που αφορά στην εισαγωγή κυτοσίνης στη θέση 3020 του γονιδίου NOD2 (3020 insC) στην αντίστοιχη LRR περιοχή και δυο mis-sense μεταλλαγές (Arg702Trp και Gly908Arg) (Σχήμα 1).[24-26] Οι μεταλλαγές αυτές προκαλούν δομικές μεταβολές στο LRR άκρο της παραγώμενης NOD2 πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα την απορύθμιση της ενεργοποίησης του παράγοντα NF-κΒ μετά από διέγερση από βακτηριακό ερεθισμό, την μεταγραφή και ανεξέλεγκτη παραγωγή κυτταροκινών και φλεγμονωδών διαμεσολαβητών. Με βάση τα ευρήματα αυτά στοιχειοθετείται για πρώτη φορά η συσχέτιση συγκεκριμένης γενετικής προδιάθεσης με την πρωταρχική (innate) ανοσολογική απάντηση σε περιβαλλοντικό-μικροβιακό παράγοντα.[27, 28] Μια σειρά από πολυκεντρικές μελέτες από την Ευρώπη και την Αμερική που ακολούθησαν ισχυροποίησαν τη γενετική συσχέτιση του NOD2, οι μεταλλαγές του οποίου ευθύνονται για ποσοστό περίπου 10- 20% της συνολικής γενετικής επιβάρυνσης στη NC. 10-30% των ασθενών με NC είναι ετεροζυγώτες σε μια από τις τρεις μεταλλαγές και 3-25% είναι ομοζυγώτες ή έχουν συνδυασμό ετεροζυγωτίας (δύο διαφορετικές μεταλλαγές και στα δύο χρωματοσώματα).29-33 Συγκριτικά στο γενικό πληθυσμό τα αντίστοιχα ποσοστά ετερο- και ομοζυγωτίας είναι 8-15% και 0-1%. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης NC είναι 1.5-4 φορές αυξημένος όταν υπάρχει μια μεταλλαγή και ανέρχεται στις 10-40 φορές όταν υπάρχουν δύο.[34-36] Ποσοστά συχνότητας παρόμοια με του γενικού πληθυσμού διαπιστώνονται στην πλειοψηφία των μελετών σε ΕΚ, συμπεραίνοντας την απουσία συμμετοχής του NOD2 στην παθογένεια της νόσου. Εξαίρεση αποτελεί μεμονωμένη Ιταλική μελέτη, σύμφωνα με την οποία η μεταλλαγή 3020insC σχετίζεται με σποραδική και οικογενή μορφή ΕΚ.37 Παρά την ομοφωνία των αποτελεσμάτων σε Ευρώπη και Αμερική, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η συχνότητα των CARD15 μεταλλαγών είναι χαμηλότερη σε Αφροαμερικάνους σε σύγκριση με την Καυκάσια φυλή, ενώ δεν ανευρίσκεται καμία συσχέτιση σε Ασιατικές φυλές (Ιάπωνες και Κινέζοι).[38-39] Παρόμοια αρνητικά αποτελέσματα έδειξε μελέτη από τη Κρήτη,[40] όπου δεν επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση της 3020insC μεταλλαγής με τη NC, παρατήρηση που ενισχύει για άλλη μια φορά το ρόλο της ετερογένειάς της νόσου και της γονιδιακής ανομοιογένειας των πληθυσμών.

Σε μελέτες που ακολούθησαν διαπιστώθηκαν περαιτέρω συσχετίσεις των NOD2 γονοτύπων με φαινοτυπικές υπο-ομάδες ασθενών με NC: συχνότερη εντόπιση στον ειλεό, μεγαλύτερη συχνότητα σε στενωτικές μορφές και σε πρώιμη έναρξη νόσου. Αντιθέτως δε βρέθηκαν συσχετίσεις με εξωεντερικές εκδηλώσεις, σπονδυλοαρθροπάθειες, θετικό οικογενειακό ιστορικό, συνήθειες καπνίσματος και ανταπόκριση σε αντι-TNF θεραπεία.[41-44]

Στην προσπάθεια ταυτοποίησης των γονιδίων που ενέχονται στην παθογένεια των ΙΦΕΝ ήταν εύλογο να μελετηθούν τα γονίδια του συστήματος ιστοσυμβατότητας (**HLA**), το οποίο ως γνωστόν διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Όμως, τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα μελετών είναι αλληλοσυγκρουόμενα, πιθανόν λόγω ετερογένειας της νόσου, εθνικών και μεθοδολογικών διαφορών.[45] Οι

συσχετίσεις που έχουν προκύψει αφορούν κυρίως την ύπαρξη εξωεντερικών εκδηλώσεων (HLA B*27, B*58, DRB1*0103 και επισκληρίτιδα, HLA B*15 και οζώδες ερύθημα) και την πορεία της νόσου (DRB1*0103 και κολεκτομή σε εκτεταμένη ΕΚ, DRB*0103, Cw*0802 , MICA*010 και περιπρωκτική νόσος, DRB1*0701 και ΝC ειλεού, απλότυπος HLA A1–B8–DR3 και ΝC παχέος).[46, 47]

Άλλα παραδείγματα ασθενέστερων συσχετίσεων γονότυπου και φαινοτυπικής έκφρασης στις ΙΦΕΝ είναι ο συνδυασμός φορείας του αλληλίου 2 της **IL–1ra** (Interleukin–1 receptor antagonist) που βρίσκεται στο χρωματόσωμα 2, με εκτεταμένη ΕΚ, κολεκτομή και νεοληκυθίτιδα.[48] Με εκτεταμένη και ανθεκτική ΕΚ φαίνεται να έχει σχέση και ο πολυμορφισμός +738 του γονιδίου **IKBL** του HLA συστήματος.[49]

Ένας άλλος γενετικός δείκτης που τοπογραφικά βρίσκεται στο χρωματόσωμα 6 ανάμεσα στην περιοχή HLA B και DR και έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΕΝ, είναι η κυτταροκίνη **TNF** (TNF-α, TNF–β). Η περιοχή του γονιδίου TNF περιλαμβάνει ένα αριθμό πολυμορφισμών όπως 5 μικροδορυφόρους (a–e)ς και αρκετούς SNPs (ενός ζεύγους βάσεων: –238, –308, –857, –863, –1031). Από τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν έχει φανεί σημαντικά σταθερή συσχέτιση των πολυμορφισμών του TNF γονιδίου με την ΕΚ ή τη ΝC. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο συνδυασμός αλληλίων TNFa2b1c2d4e1 συσχετίζεται με τη ΝC, ενώ πρόσφατες εργασίες υποδηλώνουν μια αρνητική συσχέτιση του πολυμορφισμού TNF–857 με τις μεταλλαγές του NOD2 σε ΝC.[50] Μελέτες από την Ιαπωνία έδειξαν ότι ο απλότυπος TNF –308A, –238G είναι σημαντικά συχνότερος σε ΕΚ.[51] Λαμβάνοντας υπόψη την κλινική σημασία της αντι–TNF θεραπείας είναι προφανές ότι οι μελέτες των πολυμορφισμών TNF έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Νεότεροι πολυμορφισμοί που αναγνωρίσθηκαν τα τελευταία χρόνια αφορούν στο γονίδιο **MDR1** (multidrug resistance 1) στο χρωματόσωμα 7. Το συγκεκριμένο γονίδιο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή P–γλυκοπρωτείνης που εκφράζεται στο γαστρεντερικό σωλήνα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών του ΚΝΣ. Η P–γλυκοπρωτείνη σχετίζεται όχι μόνο με την απορρόφηση πολλών φαρμάκων από το γαστρεντερικό και το ΚΝΣ, αλλά παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης και την άμυνα του πεπτικού σωλήνα έναντι μικροβίων και τοξινών. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι mdr1a knockout ποντικοί αναπτύσσουν μορφή κολίτιδας παρόμοια με την ελκώδη, η οποία μπορεί να προληφθεί με τη χορήγηση αντιβιοτικών, ενώ η ύπαρξη C3435T πολυμορφισμού του MDR1 γονιδίου έχει ως αποτέλεσμα την χαμηλή παραγωγή της P–γλυκοπρωτείνης και τη συνεπακόλουθη μείωση της άμυνας του ΓΕΣ. Παρά την έλλειψη ομοφωνίας, υπάρχουν δεδομένα ότι ο C3435T πολυμορφισμός του MDR1 γονιδίου είναι στατιστικά συχνότερος σε ασθενείς με ΕΚ και αποτελεί δείκτη γενετικής προδιάθεσης στη νόσο, σχετιζόμενος με μη ανταπόκριση στα στεροειδή και με πρώιμη κολεκτομή.[52, 53] Άλλοι πολυμορφισμοί που έχουν μελετηθεί είναι οι Asn21Asp και Ala893Ser/Thr, εκ των οποίων ο τελευταίος φαίνεται να σχετίζεται με προδιάθεση σε ΙΦΕΝ.[54]

Η υπόθεση ότι από τα βασικά παθογενετικά

σενάρια στις ΙΦΕΝ είναι η πρωτοπαθής ανεπάρκεια του βλεννογονικού φραγμού του εντέρου ενισχύεται από πρόσφατα δεδομένα σχετικά με το σύστημα των **defensins**. Πρόκειται για πέντε ομάδες πεπτιδίων με αντιβιοτική δράση που εκφράζονται στο βλεννογόνο του εντέρου και παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρωταρχική (innate) άμυνα έναντι μικροοργανισμών. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα υπάρχουν ενδείξεις διαταραχής του συστήματος των defensins στις ΙΦΕΝ. Σε ανίθεση με την ΕΚ, η ΝC χαρακτηρίζεται από μειωμένη επαγωγή των β-defensins 1 και 3 (HBD2 και HBD3).[53] Αυτή η ανεπάρκεια πιθανόν να οφείλεται σε αλλαγές της ενδοκυττάριας μεταγραφής από τον παράγοντα NFκB λόγω μεταλλαγής της NOD2 πρωτεΐνης. Η διαταραχή του πρωταρχικού αμυντικού συστήματος, η οποία πιθανόν είναι γενετικώς κατευθυνόμενη, έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή και αργή μικροβιακή εισβολή, πυροδοτώντας την έναρξη και διατηρώντας τη χρονιότητα της φλεγμονής.

Βιβλιογραφία

[1] Podolsky D. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2002; 347: 417–29.

[2] Ahmad T, Satsangi J, McGonern D, et al. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 731–48.

[3] Yang H, Mc Elree C, Roth MP et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. Gut 1993; 34: 517-24.

[4] Roth MP, Petersen GM, Mc Elree C et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. Gastroenterology 1989; 96: 1016–20.

[5] Yang SK, Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. Inflamm Bowel Dis 2001; 7:260–70.

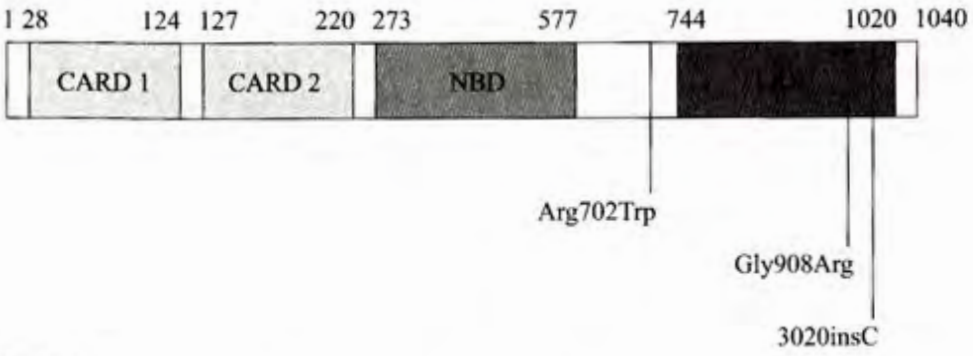
[6] Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, et al. Asian ethnic origin and the risk of inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:543–6.

[7] Orholm M, Munkholm P, Langolz E et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1991; 324: 84–8.

[8] Satsangi J, Grootscholten C, Holt H et al. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. Gut 1996; 38: 738–41.

[9] Bayless T, Tokayer A, Polito J et al. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members – potential hereditary influences. Gastroenterology 1996; 111: 573–9.

[10] Picco MF, Goodman S, Reed J, et al. Methodologic pitfalls in the determination of genetic anticipation: the case of Crohn's disease Ann Intern Med 2001; 134:1124–9.



Σχήμα 1

Σχηματική παρουσίαση της δομής του γονιδίου NOD2 και των μεταλλαγών που σχετίζονται με νόσο του Crohn. Οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν τη θέση των αμινοξέων.

Πίνακας 1

Εστίες κληρονομικότητας σε ΙΦΕΝ

	Χρωματόσωμα	Νόσος
IBD1	16q12	NC
IBD2	12q13	ΕΚ
IBD3	6p13	NC, ΕΚ
IBD4	14q11	NC
IBD5	5q31–33	NC
IBD6	19p13	NC, ΕΚ
Άλλες	1p36, 7q, 3p	NC, ΕΚ

[11] Laharie D, Debeugny S, PeetersM, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. Gastroenterology 2001; 120: 816–9.

[12] Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut 1988; 29: 990–6.

[13] Orholm M, Binder V, Sorensen T, et al. Concordance of inflammatory bowel disease amond Danish twins. Results of a nationwide study. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 1075–81.

[14] Subhani J, Montgomery S, Pounder R, et al. Concordance rates of twins and siblings in inflammatory bowel diseases. Gut 1998; 42: (suppl 1): 40.

[15] Koutroubakis J, Pena AS. Genetics of inflammatory bowel disease. In: Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Fazio VW, ed. Inflammatory bowel diseases: Churchill Livingstone, 3th ed, 1997: 13–26.

[16] Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. Nature 1996;379:821–3.

[17] Satsangi J, Parkes M, Louis E et al. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility on chromosomes 3, 7 and 12.Nature Genet 1996; 14: 199–202.

[18] Ohmen JD, Yang HY, Yamamoto KK et al. Susceptibility locus for inflammatory bowel disease on chromosome 16 has a role in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. Hum Mol Genet 1996; 5: 1679–83.

[19] Duerr RH, Barmada MM, Zhang L et al. Linkage and association between inflammatory bowel disease and a locus on chromosome 12. Am J Hum Genet 1998; 63: 95–100.

[20] Mirza MM, Lee J, Teare D et al. Evidence of linkage of the inflammatory bowel disease susceptibility locus on chromosome 16 (IBD1) to ulcerative colitis. J Med Genet 1998; 35: 218–21.

[21] Brant SR, Fu CT, Fields CT et al. American families with Crohn's disease have strong evidence to chromosome 16 but not chromosome 12. Gastroenterology 1998; 115: 1056–61.

[22] Rioux JD, Daly MJ, Green T et al. Absence of linkage between inflammatory bowel disease and selected loci on chromosomes 3, 7, 12, and 16. Gastroenterology 1998; 115: 1062–5.

[23] Cavanaugh J, The IBD International Genetics Consortium. International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of a large pooled data set: Crohn's disease and chromosome 16. Am J Hum Genet 2001; 68: 1165–71.

[24] Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411: 599–603.

[25] Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411: 603–6.

[26] Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, et al. Association between insertion mutation in

NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. Lancet 2001; 357: 1925–8.

[27] Inohara N, Ogura Y, Nun~ez G. Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens. Curr Opin Microbiol 2002; 5: 76–80.

[28] Girardin SE, Hugot JP, Sansonetti PJ. Lessons from Nod2 studies: towards a link between Crohn's disease and bacterial sensing. Trends Immunol 2003; 24: 652–8.

[29] van Heel DA, Fisher SA, Kirby A, et al. Inflammatory bowel disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs. Hum Mol Genet 2004; 13: 763–70.

[30] Lesage S, Zouali H, Cezard JP, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype–phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. Am J Hum Genet 2002; 70: 845–57.

[31] Vavassori P, Borgiani P, D'Apice MR, et al. 3020insC mutation within the NOD2 gene in Crohn's disease: frequency and association with clinical pattern in an Italian population. Dig Liver Dis 2002; 34:153.

[32] Esters N, Pierik M, van Steen K, et al. Transmission of CARD15 (NOD2) variants within families of patients with inflammatory bowel disease Am J Gastroenterol 2004; 99: 299–305.

[33] Zheng CQ, Hu GZ, Zeng ZS, et al. Progress in searching for susceptibility gene for inflammatory bowel disease by positional cloning. World J Gastroenterol 2003; 9: 1646–56.

[34] Pena AS. Genetics of inflammatory bowel diseases—past, present, and future. Dig Dis 2003; 21: 85–90.

[35] Mathew CG, Lewis CM. Genetics of inflammatory bowel disease: progress and prospects. Hum Mol Genet 2004; 13: R161–8.

[36] Oostenbrug LE, van Dullemen HM. IBD and genetics: new developments Scand J Gastroenterol Suppl. 2003; (239): 63–8.

[37] Andruilli A, Annese V, Latiano A, et al. The frame-shift mutation of the NOD2/CARD15 gene is significantly increased in ulcerative colitis: an *IG–IBD study. Gastroenterology 2004;126: 625–7.

[38] Guo QS, Xia B, Jiang Y, et al. NOD2 3020insC frameshift mutation is not associated with inflammatory bowel disease in Chinese patients of Han nationality. World J Gastroenterol 2004; 10: 1069–71.

[39] Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, et al. Absence of mutation in the NOD2/CADR15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease. J Hum Genet 2002; 47: 469–72.

[40] Roussomoustakaki M, Koutroubakis I, Vardas E, et al. NOD2 Insertion Mutation in a Cretan Crohn's Disease Population. Gastroenterology 2003; 124: 272–3.

[41] Murillo L, Crusius JB, Van Bodegraven AA, et al. CARD15 gene and the classification of Crohn's disease. Immunogenetics 2002; 54: 59–61.

[42] Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 122: 854–66.

[43] Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory

bowel disease. Gastroenterology 2002; 122: 1161–2.

[44] Gasche C, Alizadeh BZ, Pena AS. Genotype–phenotype correlations: how many disorders constitute inflammatory bowel disease? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 599–606.

[45] Satsangi J, Welsh KI, Bunce M et al. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. Lancet 1996; 347: 1212–17.

[46] Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K et al. Genetic markers may predict disease behaviour in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1997; 112: 1845–53.

[47] Tamboli CP, Cortot A, Colombel JF. What are the major arguments in favour of the genetic susceptibility for inflammatory bowel disease? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 587–92.

[48] Carter MJ, Di Giovine FS, Jones S, et al. Association of the interleukin 1 receptor antagonist gene with ulcerative colitis in Northern European Caucasians. Gut 2001; 48:481–7.

[49] De la Concha EG, Fernadez–Arquero M, et al. Susceptibility to severe ulcerative colitis is associated with polymorphism in the central MHC gene IKBL. Gastroenterology 2000; 119: 1491–5.

[50] Van Heel DA, Udalova IA, De Silva AP, et al. Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NFkB transcription factors. Hum Mol Genet 2002; 11:1281–9.

[51] Sashio H, Tamura K, Ito R, et al Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease respetively. Immunogenetics 2002; 53: 1020–7.

[52] Marzolini C, Paus E, Buclin T, et al. Polymorphisms in human MDR1 (P–glycoprotein): recent advances and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2004; 75: 13–33.

[53] Ho GT, Moodie FM, Satsangi J. Multidrug resistance 1 gene (P–glycoprotein 170): an important determinant in gastrointestinal disease? Gut. 2003; 52: 759–66.

[54] Brant SR, Panhuysen CI, Nicolae D, et al. MDR1 Ala893 polymorphism is associated with inflammatory bowel disease. Am J Hum Genet 2003; 73: 1282–92.

[55] Fellermann k, Wehkamp J, Herrlinger KR, et al. Crohn's disease: a defensin deficiency syndrome? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 627–34.

ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

Σπύρος Ποταμιάνος

Επικ. Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικά βήματα στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Εντερικών Νόσων (ΙΦΕΝ). Είναι πλέον αποδεκτό ότι περιλαμβάνουν μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντικών, μικροβιακών, ανοσολογικών και μη ανοσολογικών παραγόντων. Αν και οι μακρόχρονες ερευνητικές προσπάθειες απέτυχαν να καταδείξουν τον άμεσο παθογενετικό ρόλο ενός συγκεκριμένου μικροβιακού παράγοντα, υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι τα εντερικά βακτηρίδια και προϊόντα τους πυροδοτούν την έναρξη και διαιωνίζουν τη φλεγμονή στις ΙΦΕΝ, ενεργοποιούν τις εξάρσεις, συμβάλλουν στην εμφάνιση εξωεντερικών εκδηλώσεων και ευθύνονται για τις συχνές σηπτικές επιπλοκές της ν. Crohn[1]. Κλινικά και πειραματικά δεδομένα προσφέρουν ισχυρά τεκμήρια του ρόλου των μικροβιακών παραγόντων στην παθογένεια των νοσημάτων αυτών: 1) οι εντερικές βλάβες παρατηρούνται καθ' υπεροχήν σε περιοχές με υψηλή συγκέντρωση βακτηριδίων[2], 2) η παράκαμψη ενός τμήματος του εντέρου σε ασθενείς με ν. Crohn συνοδεύεται από βελτίωση των αλλοιώσεων σε αυτό, ενώ η αποκατάσταση της συνέχειας από υποτροπή[3] και 3) γενετικά προδιατεθειμένοι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που υποβάλλονται σε ειλεοδακτυλική αναστόμωση εμφανίζουν φλεγμονή της νεοληκύθου λόγω αποικισμού της από εντερικά βακτηρίδια[4]. Επιπλέον, σε μοντέλα πειραματοζώων η παρουσία της φυσιολογικής εντερικής μικροβιακής χλωρίδας, αποτελεί προϋπόθεση για την έκφραση της νόσου, ανεξάρτητα από την υποκείμενη διαταραχή[2]. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στη μικροβιακή χλωρίδα με αντιβιοτικά και πιο πρόσφατα με προβιοτικά, έχουν ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα[5].

Ο ρόλος των μικροβίων στην αιτιολογία των ΙΦΕΝ

Μικροβιακοί παράγοντες εμπλέκονται και στις τέσσερις βασικές αιτιολογικές θεωρίες που έχουν διατυπωθεί για τις ΙΦΕΝ. Πιο συγκεκριμένα:

1η θεωρία: Λοίμωξη από έναν μικροβιακό παράγοντα

Επειδή τόσο η ελκώδης κολίτιδα όσο και η ν. Crohn μιμούνται κλινικά και ιστολογικά τις λοιμώδεις εντεροκολίτιδες, ήδη από τις πρώτες περιγραφές των ΙΦΕΝ, είχε γίνει προσπάθεια αιτιολογικής συσχέτισής τους με συγκεκριμένα μικρόβια. Το ενδιαφέρον αναθερμάνθηκε τα τελευταία χρόνια με τη διαθεσιμότητα εξαιρετικά ευαίσθητων μοριακών τεχνικών για την ανίχνευση του μικροβιακού DNA. Από τη μεγάλη ποικιλία των

μικροβίων που έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί ως αίτια ν. Crohn, οι πιο σύγχρονες έρευνες επικεντρώθηκαν στο Mycobacterium paratuberculosis[6], σε παραμυξοϊούς (ιλαράς)[7] και στη Λιστέρια τη μονοκυττογόνο[8]. Το Helicobacter hepaticus έχει συσχετισθεί παθογενετικά με κολίτιδα σε πειραματόζωα[9]. Πάντως πρέπει να σημειωθεί ότι όλες αυτές οι μελέτες, είτε επιδημιολογικές, είτε κλινικές, είτε πειραματικές, είτε βασισμένες σε θεραπευτικές παρεμβάσεις, έδωσαν, εν πολλοίς, αντιφατικά αποτελέσματα.

2η θεωρία: Μεταβολή των συστατικών της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου

Οι περισσότερες ενδείξεις που ισχυροποιούν αυτή τη θεωρία προέρχονται από μελέτες σε πειραματόζωα. Σταθερό χαρακτηριστικό αυτών των μελετών είναι ότι γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα, με ειδικές ανοσολογικές διαταραχές, δεν εμφανίζουν κολίτιδα, παρά μόνον αν εκτεθούν σε συγκεκριμένο μικροβιακό περιβάλλον[10]. Οι έρευνες σ' αυτό το πεδίο είναι ιδιαίτερα δυσχερείς διότι περισσότερα από τα μισά μικροβιακά είδη που αποτελούν τη χλωρίδα του εντέρου δεν είναι καλλιεργήσιμα. Το εντερικό οικοσύστημα ρυθμίζεται από διάφορους παράγοντες που περιλαμβάνουν τη δίαιτα, το pH, το οξειδοαναγωγικό δυναμικό, μη απορροφήσιμους υδατάνθρακες που παράγονται από τις τροφές και από τον ίδιο τον ξενιστή, τα αντιβιοτικά και τα γενετικά χαρακτηριστικά του ξενιστή[11]. Εφόσον το οξειδοαναγωγικό δυναμικό, το pH και η παραγωγή των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA) είναι εξαιρετικά σταθερά, όταν δεν μεταβάλλεται η δίαιτα ή η χρήση αντιβιοτικών, οι ελάχιστες διαφοροποιήσεις στη βακτηριδιακή σύνθεση και λειτουργία θα μπορούσαν να έχουν δραστικές επιπτώσεις στη λειτουργία του βλεννογονικού φραγμού και της τοπικής ανοσολογικής απάντησης του εντέρου.

3η θεωρία: αυξημένη ευαισθησία σε ενδοαυλικά αντιγόνα, λόγω διαταραχής του βλεννογονικού φραγμού του εντέρου

Η διαταραχή του βλεννογονικού φραγμού του εντέρου θα μπορούσε να συνεπάγεται αυξημένη πρόσληψη αντιγόνων και μορίων που προάγουν τη φλεγμονή, περιλαμβανομένων ενδοτοξινών και άλλων βακτηριδιακών προϊόντων. Πράγματι, η διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και αυτό αποτελεί είτε πρωτογενές φαινόμενο, είτε δευτερογενή συνέπεια ενδοαυλικών μικροβιακών ή άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και το κάπνισμα[2]. Η διαπίστωση αυξημένης βλεννογονικής διαπερατότητας σε συγγενείς ασθενών με ν. Crohn, η αυξημένη αντίδραση σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ασυμπτωματικών μελών οικογενειών και η διάχυτη φύση των διαταραχών της διαπερατότητας σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ, ενισχύουν την άποψη της πρωτογενούς διαταραχής του βλεννογονικού φραγμού. Ειδικές ανωμαλίες της λειτουργίας του βλεννογονικού φραγμού έχουν επίσης διαπιστωθεί σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, όπως διαταραχές στη δομή της βλεννίνης και στη σύνδεση της λεκτίνης[12]. Το παχύ έντερο και ο τελικός ειλεός περιέχουν πολύ υψηλές συγκεντρώσεις, κυρίως αναεροβίων μικροβίων. Βακτηριδιακά συστατικά, όπως τα πολυμερή πεπτιδογλυκάνης–πολυσακχαρίτου, λιποπολυσακχαρίτες (ενδοτοξίνες) και η formyl– methionyl–leucyl–phenylalanine (FMLP), μπορούν να ενεργοποιήσουν εντερι-

κά ανοσολογικά κύτταρα προς παραγωγήν κυτταροκινών, εικοσανοειδών, νιτρικού οξειδίου και πρωτεασών, προκαλώντας έτσι ιστική βλάβη[1].

4η θεωρία: ανώμαλη ανοσολογική απάντηση σε φυσιολογικά ενδοαυλικά σωματικά

Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή οι ΙΦΕΝ είναι αποτέλεσμα ανώμαλης ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή σε κοινά αντιγονικά ερεθίσματα, όπως η φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου, βακτηριδιακά προϊόντα, τοξίνες ή τροφικά αντιγόνα. Επομένως, η έναρξη της φλεγμονής μπορεί σ'αυτή την περίπτωση να πυροδοτείται από φυσιολογικά εντερικά βακτηρίδια, ενώ η συνέχιση ή η αναστολή της εξαρτάται από μια λεπτή ισορροπία ανάμεσα σε ουσίες που προάγουν ή καταστέλλουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες, με τη μεσολάβηση ανοσορρυθμιστικών μορίων και Τ λεμφοκυττάρων. Σε ποντίκια με κολίτιδα, αναερόβια μικρόβια προκαλούν την παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως ο transforming growth factor-β1, που προκαλεί ίνωση του εντέρου[13]. Απόδειξη ότι η χρόνια εντερική φλεγμονή είναι ανοσολογικά εξαρτώμενη αποτελεί η απουσία φλεγμονής σε ξενιστές με έλλειψη Τ λεμφοκυττάρων και η δυνατότητα μεταβίβασης της νόσου με CD4+ Τ λεμφοκύτταρα[2].

Ασθενείς με ΙΦΕΝ, καθώς και πειραματόζωα με κολίτιδα έχουν χυμική και κυτταρική ανοσολογική απάντηση σε φυσιολογικά εντερικά βακτηρίδια. Η κατευθυνόμενη εξάλειψη ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών, όπως η Ιντερλευκίνη 10, οδηγεί σε κολίτιδα όταν υπάρχουν ενδοαυλικά βακτηρίδια, προφανώς ως αποτέλεσμα ανεμπόδιστης ενεργοποίησης μακροφάγων και TH1 λεμφοκυττάρων[14]. Από σύγχρονες μελέτες προκύπτει ότι η εντερική φλεγμονή σχετίζεται με απώλεια της αντοχής σε ενδοαυλικά εντερικά βακτηρίδια, που προκαλούν τη χρόνια διέγερση μιας δυνητικά καταστροφικής ανοσολογικής απάντησης[15].

Ο ρόλος των μικροβίων στην εκδήλωση και στις υποτροπές των ΙΦΕΝ

Είναι διαπιστωμένο ότι λοιμώξεις από κοινά παθογόνα μικρόβια μπορεί να προηγούνται της έναρξης των ΙΦΕΝ, μπορεί να επιδεινώνουν τη συμπτωματολογία τους και να ευθύνονται για τις υποτροπές. Δεν είναι σπάνιο φαινόμενο η αρχική εκδήλωση των ΙΦΕΝ να συμπίπτει με ταξίδια σε χώρες όπου ενδημούν οι εντερικές λοιμώξεις ή να ακολουθεί κάποια τεκμηριωμένη παροδική εντερική λοίμωξη. Επιπλέον, οι υποτροπές των ΙΦΕΝ σχετίζονται συχνά με ιογενείς, παρασιτικές και μικροβιακές λοιμώξεις, ενώ σύμφωνα με μερικούς ερευνητές, σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% των υποτροπών προηγείται λοίμωξη του αναπνευστικού[16].

Η ακριβής σημασία των εντερικών παθογόνων μικροβίων στις εξάρσεις των ΙΦΕΝ είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, διότι, αφενός πολλές από αυτές είναι ιογενείς-και επομένως δυσχερώς ταυτοποιήσιμες-, ενώ σε άλλες περιπτώσεις πρόκειται για επιλοίμωξη σε ανοσοκατεσταλμένους ή ενδονοσοκομειακούς ασθενείς. Από παλαιότερες αναφορές είχε υπολογιστεί ότι η τοξίνη του κλωστηριδίου difficile εμπλέκεται στα 30% των υποτροπών των ΙΦΕΝ[17], το γεγονός όμως αυτό δεν επιβεβαιώνεται από πιο σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα[18]. Αντίθετα, είναι σήμερα αποδεκτό ότι λοιμώξεις από μεγαλοκυτταροϊό μπορούν να επιδει-

νώσουν δραματικά προϋπάρχουσα ΙΦΕΝ, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά ή κορτικοειδή, ενώ μπορούν να εμφανιστούν και σε μη ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς[19].

Ο ρόλος των μικροβίων στις εξωεντερικές εκδηλώσεις

Η συστηματική πρόσληψη και διασπορά βακτηριδιακών συστατικών και μεσολαβητών της φλεγμονής μέσω των μεσεντερίων λεμφαγγείων και της πυλαίας κυκλοφορίας έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση εξωεντερικών εκδηλώσεων στις ΙΦΕΝ[20]. Έχει υπολογιστεί ότι στο 27% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα υπάρχει πυλαία βακτηριδιαιμία, ενώ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ γενικώς, η επίπτωση της βακτηριδιακής ενδοκαρδίτιδας και των ηπατικών αποστημάτων είναι αυξημένη[21]. Η αυξημένη συγκέντρωση αναεροβίων στο λεπτό έντερο μπορεί να οδηγήσει σε αρθρίτιδα, ραγοειδίτιδα και ηπατοπάθεια, που υπενθυμίζουν τις εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ. Η βακτηριδιακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου σε γενετικά ευαισθητοποιημένα πειραματόζωα προκαλεί εικόνα σκληρυντικής χολαγγειίτιδας και ενεργοποιεί προϋπάρχουσα αρθρίτιδα[22]. Το ήπαρ μπορεί να λειτουργήσει ως αποθήκη πολυμερών πεπτιδογλυκάνης-πολυσακχαρίτου, τα οποία απελευθερώνονται αργά, ενεργοποιώντας την περιφερική αρθρίτιδα[23]. Είναι επομένως εύλογο ότι η συστηματική διασπορά φυσιολογικών ενδοαυλικών εντερικών βακτηριδιακών συστατικών μπορεί να οδηγήσει σε εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ.

Συμπεράσματα

- Μικροβιακοί παράγοντες εμπλέκονται σε όλες τις γνωστές αιτιολογικές θεωρίες των ΙΦΕΝ
- Ο ρόλος των μικροβίων στην αρχική εκδήλωση, στις υποτροπές και στις εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ είναι αναμφισβήτητος, αλλά όχι απόλυτα διευκρινισμένος

Βιβλιογραφία

[1] Sartor RB. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis and experimental intestinal inflammation. In: Kirsner JB (ed): Inflammatory Bowel Disease, ed5. Philadelphia, WB Saunders 2000, pp153–178.

[2] Sartor RB. Enteric microflora in IBD: pathogens or commensals? Inflamm Bowel Dis 1997,3:230–5.

[3] Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. Lancet 1991,2:771–4.

[4] Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody correlates with chronic pouchitis after ilealpouch–anal anastomosis. Am J Gastroenterol 1995,90:740–7.

[5] Sands BE. Therapy of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000,118:s68–82.

[6] Greenstein RJ. Is Crohn's disease caused by a mycobacterium ? Comparison of leprosy, tuberculosis and Johne's disease. Lancet Infect Dis 2004,4:136–7.

[7] Peltola H, Patja A, Leinkki P, et al. No evidence of measles, mumps, and rubella vaccine–associated inflammatory bowel disease or autism in a 14–year perspective

study. Lancet 1998,351:1327–8.

[8] Liu Y, Van Kruinigen HJ, West AB, et al. Immunocytochemical evidence of Listeria, Escherichia Coli, and streptococcus antigen in Crohn's disease. Gastroenterology 1995,108:1396–404.

[9] Blaser MJ. Microbial causation of the chronic idiopathic inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 1997,3:225–9.

[10] Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in Interleukin-10 deficient mice. Infect Immun1998,66:5224–31.

[11] Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in helth and disease: A review. Gastroenterology 1984,86:174–93.

[12] Rhodes JM. Colonic mucus and mucosal glycoproteins: The key to colitis and cancer? Gut 1989,30:1660–6.

[13] Mourelle M, Salas A, Guarnier F, et al. Stimulation of transforming growth factor β1 by enteric bacteria in the pathogenesis of rat fibrosis. Gastroenterology 1998,114:519–26.

[14] Berg DJ, Davidson N, Kuhn R, et al. Enterocolitis and colon cancer in IL–10 deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4+ TH1–like response. J Clin Invest 1996,98:1010–20.

[15] Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 1995,1032:448–55.

[16] Mee As, Jewell DP,. Factors inducing relapse in inflammatory bowel disease. BMJ 1978,2:801–2.

[17] Tmka YM, LaMont JT. Association of Clostridium difficile toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1981,80:693–6.

[18] Burke D, Axon A. Clostridium difficile, sulphasalazine, and ulcerative colitis. Postgrad Med J 1987,63:955–7.

[19] Klauber E, Briski LE,Khatib R. Cytomegalovirus colitis in an immunocompetent host: An overview. Scand J Infect Dis 1998,30:559–64.

[20] Sartor RB. Role of intestinal microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis. Aliment Pharmacol Ther1997,(suppl3):17–22.

[21] Kreutzpainter G, Horstkotte D, Heyll A, et al. Increased risk of bacterial endocarditis in inflammatory bowel disease. Am J Med 1992,92:391–5.

[22] Lichtman SN, Sartor RB, Keku J, et al. Hepatic inflammation in rats with experimental small bowel bacterial overgrowth. Gastroenterology 1990,98:414–23.

[23] Lichtman SN, Bachmann S, Munoz SR, et al. Bacterial cell wall polymers (peptidoglycan–polysaccharide) cause reactivation of arthritis. Infect Immunol 1993,61:4645–53.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Γεώργιος Κολιός, MD PhD

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Εισαγωγή

Από την πρώτη περιγραφή της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Εντεροπαθείας στις αρχές του προηγούμενου αιώνα ένας τεράστιος αριθμός μελετών έχει εκπονηθεί πάνω στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Μικρή όμως πρόοδος έχει γίνει στην ανεύρεση του αιτιολογικού παράγοντα και στην κατανόηση των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών (Kirsner, 1978). Παρατηρήσεις από την κλινική πράξη και την εργαστηριακή μελέτη πειραματικών μοντέλων που έδειχναν οτι οι η χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων είχε θεραπευτική δράση και οτι η καταστολή του ανοσολογικού συστήματος είχε σαν αποτέλεσμα την επούλωση των βλαβών και την επιστροφή της εντερικής λειτουργίας στο φυσιολογικό, οδήγησαν στην θεωρία της ανοσολογικής υπόθεσης πάνω στην παθογένεια της νόσου (MacDonald & Murch, 1994). Μια απλοποιημένη καταγραφή αυτής της υπόθεσης αναφέρει ότι η ΙΦΕΝ είναι μια ανώμαλη ανοσολογική απάντηση ενός γενετικά «ευάλωτου» εντέρου στην επίδραση ενός περιβαλλοντικού ερεθίσματος (Εικόνα 1). Παρά ταύτα τα θεμελιώδη ερωτήματα πάνω στους μηχανισμούς πρόκλησης των βλαβών, στην ετερογένεια της κλινικής εικόνας και στην διαφορετική απάντηση στα θεραπευτικά σχήματα παραμένουν. Το σύνολο των ερευνητών φαίνεται πλέον να συμφωνεί στο ότι μια ανώμαλη ανοσολογική αντίδραση μετά από ένα αντιγονικό ερέθισμα είναι ο πυροδοτικός μηχανισμός της νόσου (MacDonald *et al.*, 2000). Τόσο η φύση όσο και η προέλευση του ερεθίσματος φαίνεται να παραμένουν καλά κρυμμένα μυστικά. Είναι ο εντερικός αυλός με την πλούσια χλωρίδα ο χώρος προέλευσης του αντιγονικού ερεθίσματος ή η κυκλοφορία μέσα στα πλαίσια μιας γενικότερης ανοσολογικής διαταραχής; Πολλά έχουν ακόμη να απαντηθούν πριν το τελικό συμπέρασμα. Η χρήση τα τελευταία χρόνια των αποκαλούμενων ανοσολογικών θεραπειών στην αντιμετώπιση των ΙΦΕΝ καθώς και η αθρόα δημιουργία νέων φαρμάκων με ανοσολογικούς στόχους καθιστά αναγκαία όσο ποτέ άλλοτε την μελέτη και γνώση της δομής του ανοσολογικού συστήματος του εντέρου και των ανοσολογικών μηχανισμών που διέπουν τις φυσιολογικές εντερικές λειτουργίες αλλά και τις παθολογικές καταστάσεις (Plevy, 2002).

Βλεννογονιακή ανοσία – το εντερικό βλεννογονιακό ανοσολογικό σύστημα

Η κύρια αποστολή του ανοσολογικού συστήματος είναι η αναγνώριση ξένων αντιγονικών μορίων και μέσω της παρουσίασης αυτών η έναρξη μίας ανοσολογικής απάντησης που σκοπό έχει τη προστασία του ξενιστή από παθογόνα ερεθίσματα (Delves & Roitt, 2000). Το βλεννογονιακό ανοσολογικό σύστημα εκτελεί αυτή τη λειτουργία κάτω από διαφορετικές συνθήκες

καθώς περιλαμβάνει εκείνα τα λεμφικά στοιχεία που σχετίζονται με τις εσωτερικές επιφάνειες του σώματος, δηλαδή το γαστρεντερολογικό σωλήνα τον ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σωλήνα και τον ουρογεννητικό σωλήνα. Επειδή έρχεται σε επαφή με ένα μεγάλο αριθμό εξωτερικών περιβαλλοντικών παραγόντων πρέπει να επιλέξει τα αντιγόνα εκείνα που δυνητικά είναι βλαπτικά, να τα παρουσιάσει και να πυροδοτήσει μια ανοσολογική αντίδραση, ενώ αντίθετα πρέπει να αγνοήσει τα αντιγόνα που δεν προκαλούν βλαπτικές επιδράσεις στον οργανισμό (Cunningham-Rundles & Lin, 1998). Ειδικότερα το βλεννογονιακό ανοσολογικό σύστημα του πεπτικού σωλήνα ευρίσκεται σε συνεχή επαφή με έναν τεράστιο αριθμό ξένων πρωτεϊνών, οι περισσότερες των οποίων δεν έχουν καμία βλαπτική δράση στον οργανισμό όπως π.χ. οι πρωτεΐνες των τροφών ή η παρουσία της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου (McDonald & Spencer, 1990). Η ικανότητα αυτή του εντερικού βλεννογονιακού ανοσολογικού συστήματος να διακρίνει μεταξύ των αντιγονικών ερεθισμάτων το διαφοροποιεί από το συστηματικό ανοσολογικό σύστημα. Η διαφορά βρίσκεται στην ανατομική και λειτουργική διαφοροποίησή του γεγονός που οδηγεί σε μία συνεχή ετοιμότητα του που θα μπορούσε κανείς να την ονομάσει χρόνια «φυσιολογική» φλεγμονή (Wittig & Zeitz, 2003).

Ανατομία του βλεννογονιακού ανοσολογικού συστήματος του εντέρου

Ο ανθρώπινος γαστρεντερικός σωλήνας από μόνος του περιλαμβάνει σχεδόν 400m^2 επιφάνειας, περίπου 200 φορές αυτή του δέρματος. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μεγάλη δυνατότητα για αντιγονική διέγερση η οποία αυξάνεται περαιτέρω από το γεγονός οτι εκτίθεται συνεχώς σε έναν μεγάλο αριθμό ποικίλων αντιγόνων κατά την διάρκεια της ζωής. Μολονότι το περισσότερο από αυτό το αντιγονικό φορτίο είναι ακίνδυνο, ένα σημαντικό ποσοστό αποτελεί έναν δυνητικό κίνδυνο, απαιτώντας την δημιουργία μιας ταχείας και αποτελεσματικά προστατευτικής ανοσολογικής ανταπόκρισης (Bland, 1998). Το πεδίο των πιθανών παθογόνων ερεθισμάτων, είναι επίσης υπερβολικά ευρύ περιλαμβάνοντας όλες τις τάξεις των μικροοργανισμών από τους ιούς μέχρι τα μεγαλύτερα πολυκύτταρα παράσιτα. Μετά ταύτα δεν αποτελεί έκπληξη οτι οι λεμφικοί ιστοί που σχηματίζονται στον γαστρεντερικό σωλήνα αποτελούν το μεγαλύτερο τμήμα του ανοσολογικού συστήματος με περισσότερα λεμφοκύτταρα παρόντα εκεί παρά σε όλα μαζί τα άλλα τμήματα του ανοσολογικού συστήματος (Porter & Malek, 2000). Πράγματι έχει υπολογιστεί οτι ο πληθυσμός των Τ λεμφοκυττάρων που βρίσκονται στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου μπορεί από μόνος του να παριστά σχεδόν το 60% όλων των Τ λεμφοκυττάρων του σώματος. Τα λεμφικά όργανα του εντερικού ανοσολογικού συστήματος χαρακτηρίζονται από την αμεσότητά τους στα αντιγόνα και από τη διαμερισματοποίηση των επαγώγιμων και δραστικών θέσεων (Oida *et al.*, 2000).

Ο λεμφικός ιστός του εντέρου περιλαμβάνει τις Παϊέριες πλάκες και τους μεσεντέριους λεμφαδένες και έναν μεγάλο αριθμό από λεμφικά κύτταρα διασκορπισμένα παντού στο χόριο και στο επιθήλιο του εντέρου. Οι

Παΐέριες πλάκες έχουν την ανατομική εμφάνιση κλασικών δευτερογενών λεμφικών οργάνων με καθαρά καθορισμένες περιοχές από Τ και Β εξαρτώμενα κύτταρα (Finke & Kraehenbuhl, 2001). Βρίσκονται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα διαχωριζόμενες απ τον εντερικό αυλό με μία μόνο στιβάδα κυβοειδών επιθηλιακών κυττάρων. Σε αντίθεση με τα συμβατικά εντεροκύτταρα αυτή η επιθηλιακή στιβάδα περιλαμβάνει ένα μοναδικό πληθυσμό από εξειδικευμένα επιθηλιακά κύτταρα (M cells), των οποίων η λειτουργία είναι η αναγνώριση του αντιγόνου και η μεταφορά του στους λεμφικούς ιστούς (Owen, 1999). Αυτή η κλειστή αλληλεπίδραση μεταξύ των επιθηλιακών και λεμφικών στοιχείων που βρίσκονται στις Παΐέριες πλάκες είναι χαρακτηριστική του εντερικού βλεννογονιακού ανοσολογικού συστήματος και επίσης βρίσκεται σε ανάλογους ιστούς όπως στις αμυγδαλές και τη σκωληκοειδή απόφυση. Εκτός από τους οργανωμένους ιστούς των Παΐέριων πλακών και των μεσεντερίων λεμφαδένων, ο εντερικός βλεννογόνος περιέχει μεγάλο αριθμό από διασκορπισμένα λεμφοκύτταρα μέσα στο χόριο, αλλά και στο ίδιο το επιθήλιο ανάμεσα στο εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα (McDonald & Spencer, 1990). Το χόριο περιέχει τα περισσότερα συστατικά του εντερικού ανοσολογικού συστήματος, με ένα μεγάλο αριθμό από Β κύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και Τ κύτταρα των υποομάδων CD4+ και CD8+ (Lefrancois & Puddington, 1998). Τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα φαίνεται να αποτελούν έναν εντελώς διαφορετικό πληθυσμό από τα λεμφοκύτταρα του χορίου παρά το γεγονός ότι χωρίζονται μόνο από το λεπτό στρώμα της βασικής μεμβράνης. Αποτελούν ένα ιδιαίτερο κυτταρικό πληθυσμό εν πολλοίς άγνωστο και στην σύνθεσή του αλλά και στην λειτουργία του (Beagley & Husband, 1998). Περίπου το 10–15% από τα κύτταρα του φυσιολογικού επιθηλίου είναι λεμφοκύτταρα, από τα οποία >90% είναι Τ κύτταρα και η πλειοψηφία αυτών (~80%) ανήκουν στην CD8+ υποομάδα. Τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα ευρισκόμενα μεταξύ των παρακείμενων επιθηλιακών κυττάρων και της βασικής μεμβράνης είναι ο μοναδικός λεμφοκυτταρικός πληθυσμός που βρίσκεται τόσο κοντά στα αντιγόνα μέσα σε ολόκληρο το σώμα (Guy–Grand & Vassalli, 2002).

Τα λεμφοκύτταρα μπορεί να αποτελούν τους βασικούς εκφραστές του ανοσολογικού μηχανισμού στον εντερικό βλεννογόνο, αλλά η ιδιαιτερότητα του ανοσολογικού συστήματος του εντέρου έγκειται στην δυνατότητα ενός μεγάλου αριθμού κυττάρων να εκφράζουν ιδιότητες ανοσοκυττάρων και να εμπλέκονται στην διεργασία της φλεγμονής. Έτσι ενεργό ρόλο στα ανοσολογικά φαινόμενα δυνατόν να έχουν τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα, οι μυοινοβλαστες (MacDermott, 1998).

Ο ρόλος της τοπικής ανοσολογικής ρύθμισης στην ΙΦΕΝ

Ο αμυντικός ρόλος του εντερικού βλεννογόνου βασίζεται σε δύο κυρίως παράγοντες. Πρώτον στο σχηματισμό ενός φυσιολογικού φραγμού ως αποτέλεσμα της ακεραιότητας των επιθηλιακών κυττάρων και των μεταξύ τους συνεκτικών δεσμών, που επιτρέπει μια επιλεκτική δίοδο από τον αυλό

προς το εσωτερικού του εντερικού αυλού. Δεύτερον, στην ύπαρξη μιας συνεχούς και ελεγχόμενης «φυσιολογικής φλεγμονώδους εξεργασίας» στον εντερικό βλεννογόνο, ως αποτέλεσμα των τοπικών ανοσολογικών μηχανισμών (Plevy, 2002). Αδυναμία στον έλεγχο της «φλεγμονής» αυτής είναι δυνατόν να οδηγήσει σε χρόνια φλεγμονώδη διεργασία με κλινικές εκδηλώσεις. Το γεγονός ότι η αντιγονικές προκλήσεις στο εντερικό βλεννογόνο ποικίλουν και τοπικά αλλά και χρονικά δημιουργεί την αναγκαιότητα μιας ευελιξίας στη χρήση των μηχανισμών ελέγχου της φλεγμονώδους αντίδρασης, που απαιτεί μια ποικιλομορφία ανοσολογικών αντιδράσεων (Greenewald & James, 1995). Η ιδιαιτερότητα αυτή αποκτάται χάρη στους πολλαπλούς κυτταρικούς πληθυσμούς και τους μεταβιβαστές φλεγμονής που εμπλέκονται στους εντερικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς δημιουργώντας μια μοναδική για τον οργανισμό αλληλεπίδραση κυτταρικών πληθυσμών σε επίπεδο τοπικού μικροπεριβάλλοντος με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα τις ανοσολογικές αντιδράσεις που παρατηρούμε στις ΙΦΕΝ (Papadakis & Targan, 2000).

Τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα φαίνεται να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο όχι μόνο σαν μηχανικοί φραγμοί αλλά και εμπλεκόμενα στην ανοσολογική αντίδραση μέσω της ικανότητάς τους να δρουν σαν ικανά ανοσολογικά κύτταρα (Shao *et al.*, 2001). Από αυτή τη σκοπιά τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα δυνατόν να κατευθύνουν την αλληλεπίδραση μεταξύ της επίκτητης και της φυσικής ανοσίας. Ένα σημαντικό μέρος της λειτουργίας των είναι η έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών, χημειοκινών και άλλων μεταβιβαστών της φλεγμονής συμμετέχοντας στην διαμόρφωση της φλεγμονώδους διεργασίας στην ΙΦΕΝ (Kolios *et al.*, 1998a). Τέτοια έκφραση έχει καταδειχθεί τόσο στο βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΕΝ όσο και σε in vitro πειράματα κατόπιν διεγέρσεως κολονικών επιθηλιακών κυττάρων με διεγέρτες όπως βακτηριδιακά κατάλοιπα ή κυτταροκίνες προερχόμενες από μακροφάγα και Τ-λεμφοκύτταρα (Papadakis & Targan, 2000). Η έκκριση των χημειοκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα δυνατόν να είναι ιδιαίτερης σημασίας για τον καθορισμό των ανοσολογικών κυττάρων τα οποία μεταναστεύουν εντός του εντερικού βλεννογόνου και που είναι υπεύθυνα για την έναρξη και την διατήρηση της φλεγμονής στις ΙΦΕΝ (Papadakis *et al.*, 2001). Η αντίδραση μεταξύ φλεγμονωδών μεταβιβαστών εκκρινομένων από τα επιθηλιακά κύτταρα και τα Τ-λεμφοκύτταρα φαίνεται να είναι αμφίδρομη (Hoang *et al.*, 1992). Ανοσορυθμιστικές κυτταροκίνες εκκρινόμενες από τα Τ- λεμφοκύτταρα έχει βρεθεί να επηρεάζουν άμεσα την ανοσολογική λειτουργία και έκφραση των κολονικών επιθηλιακών κυττάρων (Kolios *et al.*, 1999). Επίσης, έχει βρεθεί να επηρεάζεται η λειτουργία του κυτταρικού φραγμού στα επιθηλιακά κύτταρα από Τ προερχόμενες κυτταροκίνες όπως η ιντερφερόνη γ. Τέτοια ρύθμιση του κυτταρικού φραγμού δυνατόν να επιδρά στους τοπικούς μηχανισμούς αμύνης επιτρέποντας την είσοδο βακτηριδιακών αντιγόνων εντός του βλεννογόνου (Durr & Peschel, 2002) δικαιολογώντας έτσι τον ρόλο της εντερικής χλωρίδας στην αιτιοπαθογένεια της ΙΦΕΝ.

Η αλληλεπίδραση των κολονικών επιθηλια-

κών κυττάρων και των Τ λεμφοκυττάρων στην ΙΦΕΝ θεωρείται σημαντική για την ρύθμιση της χρονιότητας αλλά και της αναστολής της φλεγμονώδους διεργασίας (Allez *et al.*, 2002). Ο ρόλος των Τ λεμφοκυττάρων έχει αρχίσει πρόσφατα να γίνεται κατανοητός κυρίως με την χρήση μοντέλων εντερικής φλεγμονής σε πειραματόζωα (Chen *et al.*, 2002). Από τις μελέτες αυτές έχει βρεθεί ότι διαταραχές στην διαπερατότητα του βλεννογόνου αλλά και στη δυσλειτουργία των Τ λεμφοκυττάρων μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνια εντερική φλεγμονή (Guy–Grand & Vassalli, 2002). Σε πειραματικά μοντέλα, Τ λεμφοκύτταρα του χορίου έχουν βρεθεί να εμφανίζουν ένα παθολογικό προφίλ στην έκφραση της παραγωγής κυτταροκινών και μια διαταραχή στους υποπληθυσμούς των Τ λεμφοκυττάρων έχει αναφερθεί στην ΙΦΕΝ (Lafont *et al.*, 2000). Επίσης ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα βρέθηκαν να παράγουν μια σειρά κυτταροκινών οπως οι IL–2, IL–10, IFN–g, και TNF–a στην εντερική φλεγμονή (Boismenu *et al.*, 1999). Επιπλέον, η ποικιλομορφία των Τ λεμφοκυτταρικών αντιδράσεων και των παραγομένων λεμφοκινών στις ΙΦΕΝ έθεσε τις βάσεις για τον διαχωρισμό της νοσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδος σε Th–1 και Th–2 ανοσολογικού τύπου αντιδρασεις (Plevy, 2002; Bonder & Kubes, 2003). Παρά την πρόοδο βρισκόμαστε ακόμη στην αρχή της μελέτης τόσο των ενδοεπιθηλιακών Τ λεμφοκυττάρων όσο και των λεμφοκυττάρων του χορίου και πολλά ερωτήματα πρέπει ακόμη να απαντηθούν για τον ρόλο αυτών των πληθυσμών στην ΙΦΕΝ.

Ένας άλλος σημαντικός κυτταρικός πληθυσμός που εμπλέκεται στους τοπικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς στην ΙΦΕΝ είναι τα δενδριτικά κύτταρα (Kelsall *et al.*, 2002). Ο κυτταρικός αυτός πληθυσμός φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο λόγο της δυνατότητάς του αφενός να παρουσιάζει αντιγόνα και να εμπλέκεται στην έναρξη της φλεγμονής και αφετέρου να εμπλέκεται σε αντιδράσεις ανοχής των Τ λεμφοκυττάρων (Seldenrijk *et al.*, 1989). Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των δενδριτικών κυττάρων είναι η ετερογένειά τους και η ύπαρξη διαφορετικών υποπληθυσμών δενδριτικών κυττάρων έχει αναφερθεί και στον εντερικό βλεννογόνο. Από πρόσφατες μελέτες έχει δειχθεί ότι τα κύτταρα αυτά έχουν την δυνατότητα να παρουσιάζουν αντιγονικά ερεθίσματα μέσω των κολονικών επιθηλιακών κυττάρων στις παϊέριες πλάκες (Iwasaki & Kelsall, 1999). Το σημαντικό σ' αυτή την διεργασία είναι ότι ο ίδιος υποπληθυσμός βλεννογονιακών δενδριτικών κυττάρων είναι δυνατόν να παρουσιάζει αντιγόνα από φυσιολογικά εντερικά επιθηλιακά κύτταρα για τη δημιουργία αντιδράσεων αντιγονικής ανοχής αλλά και αντιγόνα από φλεγμαίνοντα επιθηλιακά κύτταρα για την πρόκληση Th–1 ελεγχόμενης ανοσολογικής αντίδρασης (Iwasaki & Kelsall, 1999). Ένας άλλος σημαντικός ρόλος των δενδριτικών κυττάρων στην ΙΦΕΝ φαίνεται να είναι η εμπλοκή τους στην διατήρηση και χρονιότητα της εντερικής φλεγμονής, μέσω ενός ενεργοποιημένου ώριμου υποπληθυσμού δενδριτικών κυττάρων που έχει βρεθεί σε φλεγμαίνοντες ιστούς σε ασθενείς με νόσο Crohn αλλά και σε εντερικό βλεννογόνο από μοντέλα ΙΦΕΝ σε πειραματόζωα (Becker *et al.*, 2003; de Bacy *et al.*, 2003). Η μελέτη των δενδριτικών κυττάρων για την εμπλοκή τους στην

ΙΦΕΝ βρίσκεται ακόμη σε πρώιμο στάδιο.

Παραγωγή μεταβιβαστών φλεγμονής στην ΙΦΕΝ

Η ενεργοποίηση των ανοσολογικών αντιδράσεων, η επικοινωνία των φλεγμονωδών και ανοσολογικών κυττάρων, η μετακίνηση λευκοκυττάρων στο χώρο της φλεγμονής, η ιστική βλάβη αλλά και η επούλωση που παρατηρούνται στις ΙΦΕΝ ρυθμίζονται από έναν αριθμό μεταβιβαστών φλεγμονής που εκκρίνονται από ενεργοποιημένα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου (Nielsen & Rask-Madsen, 1996). Αυτοί οι μεταβιβαστές εμπλέκονται σε ένα δίκτυο κυτταρικής επικοινωνίας, στη σύνθεση και απελευθέρωση ενζύμων, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό αλλά και στην απόπτωση στο εντερικό βλεννογόνο. Τις τελευταίες δεκαετίες ένας μεγάλος αριθμός μεταβιβαστών φλεγμονής έχει μελετηθεί και φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια των ΙΦΕΝ (Kolios *et al*., 1998a). Από όλες αυτές τις οικογένειες των μορίων αυτών μεγαλύτερης προσοχής και μελέτης έχουν τύχει οι κυτταροκίνες οι χημειοκίνες και το μονοξείδιο του αζώτου.

Οι κυτταροκίνες είναι μια ομάδα δομικά συσχετιζόμενων πεπτιδίων που παράγονται από ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα και παίζουν ένα κεντρικό ρόλο στην ΙΦΕΝ προκαλώντας ή αναστέλλοντας την φλεγμονή και ρυθμίζοντας την επούλωση με την ενεργοποίηση δραστικών κυττάρων (Pallone & Monteleone, 1996). Έτσι η δράση των κυτταροκινών θεωρείται υπεύθυνη για πολλά από τα συμπτώματα των ασθενών με ΙΦΕΝ τόσο μέσω της τοπικής, όσο και μέσω της συστηματικής δράσης τους (Fiocchi *et al*., 1994). Ένας μεγάλος αριθμός προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-1a, IL-2, TNF-a, IFN-g έχουν ενοχοποιηθεί οτι εμπλέκονται στη πρόκληση και διατήρηση της φλεγμονής και η χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος anti TNF-a με επιτυχία στην θεραπεία της ΙΦΕΝ ενισχύει την άποψη αυτή (Bell & Kamm, 2000). Επιπλέον η παθογένεια της ΙΦΕΝ φαίνεται να επηρεάζεται από την δράση ανοσορρυθμιστικών κυτταροκινών όπως IL-4, IL-10, και IL-13, και η IL-10 χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία σε θεραπεία πειραματικών μοντέλων κολίτιδας (Braat *et al*., 2003). Η ισορροπία μεταξύ φλεγμονωδών και ρυθμιστικών ιδιοτήτων των κυτταροκινών δυνατόν να καθορίζει την χρονιότητα της ΙΦΕΝ και την τάση υποτροπής της νόσου.

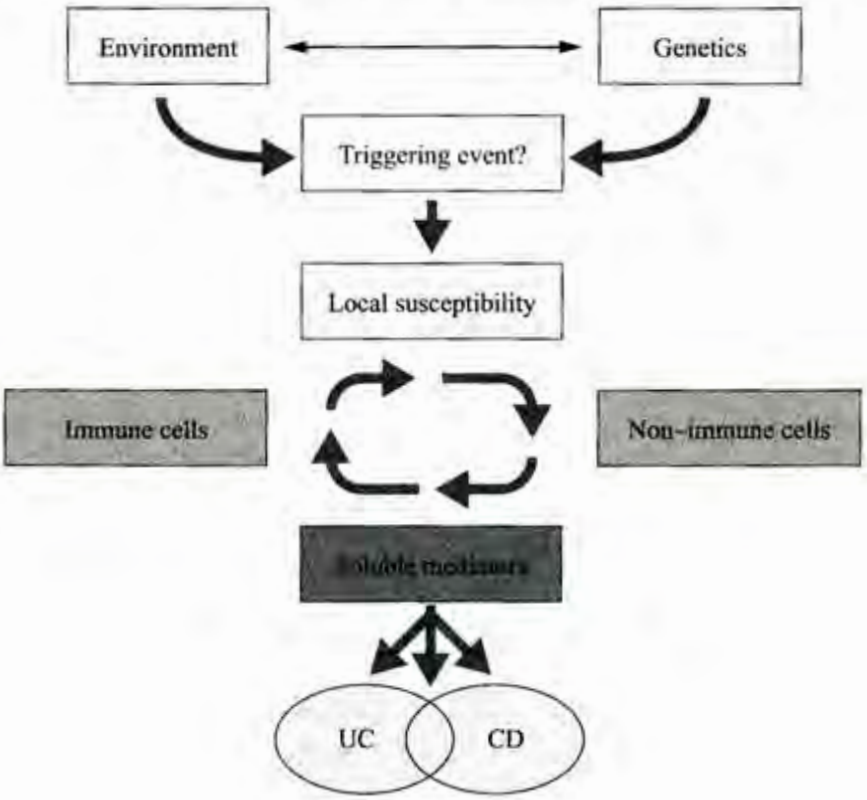
Κατά την διάρκεια της εντερικής φλεγμονής υπάρχει μια συνεχή μετανάστευση λευκοκυττάρων και άλλων ανοσοκυττάρων, υπεύθυνη για τα διάφορα στάδια της φλεγμονής. Οι χημειοκίνες μια οικογένεια χημειοτακτικών κυτταροκινών και οι υποδοχείς τους είναι τα κυρίως υπεύθυνα μόρια για την μετανάστευση αυτή και με αυτόν τον τρόπο εμπλέκονται στην έναρξη αλλά και στην διατήρηση της φλεγμονής (Luster, 2002). Επιπλέον οι χημειοκίνες έχουν ενεργό ρόλο στην ιστική αποκατάσταση και στην επούλωση των ελκών. Έτσι με τις πολλαπλές αυτές ιδιότητες τα μόρια αυτά δεν είναι δυνατόν να μη εμπλέκονται στα διάφορα στάδια των παθογενετικών μηχανισμών της ΙΦΕΝ (Ajuebor & Swain, 2002). Ένας μεγάλος αριθμός χημειοκινών όπως IL-8, MCP-1, RANTES έχουν βρεθεί αυξημένες στον εντερικό βλεννογόνο και έχουν συσχετισθεί με την παθογένεια της ΙΦΕΝ (Banks *et al*., 2003), ενώ ικανός αριθ-

μός κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου περιλαμβανομένων και των κολονικών επιθηλιακών κυττάρων φαίνεται να εμπλέκονται στην παραγωγή χημειοκινών και την έκφραση των υποδοχέων τους (Jordan *et al.*, 1999; Kolios *et al.*, 1999). Με βάση τα δεδομένα αυτά οι χημειοκίνες και οι υποδοχείς τους έχουν προταθεί σαν πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες στην θεραπεία της ΙΦΕΝ (Ajuebor *et al.*, 2002).

Η ανακάλυψη ότι το μονοξείδιο του αζώτου (ΜΟ) ενός μορίου γνωστού ως παράγοντα ατμοσφαιρικής μόλυνσης αποτελεί μεταβιβαστή ανοσολογικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων πυροδότησε ένα μεγάλο αριθμό μελετών σε φλεγμονώδεις παθήσεις διαφόρων συστημάτων περιλαμβανομένου και του γαστρεντερικού σωλήνα (Cross & Wilson, 2003). Το ΜΟ παράγεται σε πολλές περιοχές του γαστρεντερικού σωλήνα και φαίνεται να παίρνει μέρος σε παθολογικές και φυσιολογικές διεργασίες (Whittle, 1994). Μελέτες σε ασθενείς με ΙΦΕΝ έδειξαν αυξημένη παραγωγή ΜΟ μέσω της αυξημένης έκφρασης της επαγώγιμης συνθάσης του ΜΟ (Boughton-Smith *et al.*, 1993; Kolios *et al.*, 1998b; Singer *et al.*, 1996). Κύριο υπεύθυνο κύτταρο στην παραγωγή αυτή φαίνεται να είναι το κολονικό επιθηλιακό κύτταρο. Μικροβιακά κατάλοιπα και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες είναι υπεύθυνες για την αύξηση της παραγωγής αυτής. Ο βλαπτικός ή ωφέλιμος ρόλος του στην ΙΦΕΝ δεν έχει διευκρινιστεί (Grisham *et al.*, 2002), φαίνεται όμως ότι μικρή βασική παραγωγή είναι υπεύθυνη για την ομοιοστασία και την προστασία του βλεννογόνου ενώ αυξημένη παραγωγή του μέσω της υπερέκφρασης της επαγώγιμης συνθάσης του ΜΟ είναι υπεύθυνη για τη βλαπτική του βάση, μέσω της παραγωγής βλαπτικών ριζών όπως του peroxynitrite (McCafferty, 2000; Potoka *et al.*, 2002).

Συμπερασματικά

Ο εντερικός βλεννογόνος περιέχει ένα υψηλής διαφοροποιήσεως ανοσολογικό σύστημα, το οποίο βρίσκεται συνεχώς εκτεθειμένο σε μια ποικιλία αντιγονικών ερεθισμάτων. Μολονότι, η αιτιολογία και η παθογένεια των ΙΦΕΝ παραμένει αδιευκρίνιστη είναι βέβαιο ότι η διαταραχή των ανοσολογικών μηχανισμών του εντερικού βλεννογόνου εμπλέκεται στην έναρξη και διατήρηση της χρονιότητας των νόσων αυτών. Τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται σήμερα στοχεύουν κυρίως στην ρύθμιση των μηχανισμών αυτών. Η περαιτέρω μελέτη και γνώση του ανοσολογικού συστήματος του εντέρου θα μας βοηθήσει στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών των ΙΦΕΝ και πιθανώς σε καλύτερη αντιμετώπιση τους έως ότου οι αιτιολογικοί παράγοντες που τις προκαλούν διευκρινιστούν πλήρως.



Βιβλιογραφία

[1] Ajuebor M.N. & Swain M.G. (2002) Role of chemokines and chemokine receptors in the gastrointestinal tract. Immunology 105, 137–143.

[2] Ajuebor M.N., Swain M.G. & Perretti M. (2002) Chemokines as novel therapeutic targets in inflammatory diseases. Biochem.Pharmacol. 63, 1191–1196.

[3] Allez M., Brimnes J., Dotan I. & Mayer L. (2002) Expansion of CD8+ T cells with regulatory function after interaction with intestinal epithelial cells. Gastroenterology 123, 1516–1526.

[4] Banks C., Bateman A., Payne R., Johnson P. & Sheron N. (2003) Chemokine expression in IBD. Mucosal chemokine expression is unselectively increased in both ulcerative colitis and Crohn's disease. J.Pathol. 199, 28–35.

[5] Beagley K.W. & Husband A.J. (1998) Intraepithelial lymphocytes: Origins, distribution, and function. Crit.Rev.Immunol. 18, 237–254.

[6] Becker C., Wirtz S., Blessing M., Pirhonen J., Strand D., Bechthold O., Frick J., Galle P.R., Autenrieth I. & Neurath M.F. (2003) Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells. J.Clin.Invest

112, 693–706.

[7] Bell S.J. & Kamm M.A. (2000) Review article: the clinical role of anti–TNFalpha antibody treatment in Crohn's disease. Aliment.Pharmacol.Ther. 14, 501–514.

[8] Bland P.W. (1998) Gut epithelium: food processor for the mucosal immune system? Gut 42, 455–456.

[9] Boismenu R., Chen Y.P. & Havran W.L. (1999) The role of intraepithelial gamma delta T cells: a gut–feeling. Microbes And Infection 1, 235–240.

[10] Bonder C.S. & Kubes P. (2003) The future of GI and liver research: editorial perspectives: II. Modulating leukocyte recruitment to splanchnic organs to reduce inflammation. Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol 284, G729–G733

[11] Boughton–Smith N.K., Evans S.M., Hawkey C.J., Cole A.T., Balsitis M., Whitlle B.J.R. & Moncada S. (1993) Nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. Lancet 342, 338–340.

[12] Braat H., Peppelenbosch M.P. & Hommes D.W. (2003) Interleukin–10–based therapy for inflammatory bowel disease. Expert.Opin.Biol.Ther. 3, 725–731.

[13] Chen Y., Chou K., Fuchs E., Havran W.L. & Boismenu R. (2002) Protection of the intestinal mucosa by intraepithelial gamma delta T cells. PNAS 99, 14338–14343.

[14] Cross R.K. & Wilson K.T. (2003) Nitric oxide in inflammatory bowel disease. Inflamm.Bowel Dis 9, 179–189.

[15] Cunningham–Rundles S. & Lin D.H. (1998) Nutrition and the immune system of the gut. Nutrition 14, 573–579.

[16] De Baey A., Mende I., Baretton G., Greiner A., Hartl W.H., Baeuerle P.A. & Diepolder H.M. (2003) A subset of human dendritic cells in the T cell area of mucosa–associated lymphoid tissue with a high potential to produce TNF–alpha. J.Immunol. 170, 5089–5094.

[17] Delves P.J. & Roitt I.M. (2000) The immune system. First of two parts. N Engl J Med 343, 37–49.

[18] Durr M. & Peschel A. (2002) Chemokines meet defensins: the merging concepts of chemoattractants and antimicrobial peptides in host defense. Infect.Immun. 70, 6515–6517.

[19] Finke D. & Kraehenbuhl J.P. (2001) Formation of Peyer's patches. Curr.Opin.Genet.Dev. 11, 561–567.

[20] Fiocchi C., Binion D.G. & Katz J.A. (1994) Cytokine production in the human gastrointestinal tract during inflammation. Curr.Opin.Gastroenterol. 2, 639–644.

[21] Greenewald B.D. & James S.P. (1995) Immunology of inflammatory bowel disease. Curr.Opin.Gastroenterol. 11, 298–304.

[22] Grisham M.B., Pavlick K.P., Laroux F.S., Hoffman J., Bharwani S. & Wolf R.E. (2002) Nitric oxide and chronic gut inflammation: controversies in inflammatory bowel disease. J.Investig.Med. 50, 272–283.

[23] Guy–Grand D. & Vassalli P. (2002) Gut intraepithelial lymphocyte development. Curr.Opin.Immunol. 14, 255–259.

[24] Hoang P., Crotty B., Dalton H.R. & Jewell D.P. (1992) Epithelial cells bearing class II molecules stimulate allogeneic human colonic intraepithelial lymphocytes. Gut 33, 1089–1093.

[25] Iwasaki A. & Kelsall B.L. (1999) Mucosal immunity and inflammation. I. Mucosal dendritic cells: their specialized role in initiating T cell responses. Am.J.Physiol 276, G1074–G1078

[26] Jordan N.J., Kolios G., Abbot S.E., Sinai M.A., Thompson D.A., Petraki K. & Westwick J. (1999) Expression of functional CXCR4 chemokine receptors on human colonic epithelial cells. J.Clin.Invest 104, 1061–1069.

[27] Kelsall B.L., Biron C.A., Sharma O. & Kaye P.M. (2002) Dendritic cells at the host–pathogen interface. Nat.Immunol. 3, 699–702.

[28] Kirsner J.B. (1978) Inflammatory bowel disease; Considerations of etiology and pathogenesis. Am.J.Gastroenterol. 69, 253–271.

[29] Kolios G., Petoumenos C. & Nakos A. (1998a) Mediators of inflammation: production and implication in inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 45, 1601–1609.

[30] Kolios G., Rooney N., Murphy C.T., Robertson D.A.F. & Westwick J. (1998b) Expression of inducible nitric oxide synthase activity in human colon epithelial cells: Modulation by T-lymphocyte derived cytokines. Gut 43, 56–63.

[31] Kolios G., Wright K.L., Jordan N.J., Leithead B.J., Robertson D.A.F. & Westwick J. (1999) C–X–C and C–C chemokine expression and secretion by the human colonic epithelial cell line, HT–29: Differential effect of T–lymphocyte derived cytokines. Eur.J.Immunol. 29, 530–536.

[32] Lafont V., Liautard J., Gross A., Liautard J.P. & Favero J. (2000) Tumor necrosis factor–alpha production is differently regulated in gamma delta and alpha beta human T lymphocytes. J Biol Chem 275, 19282–19287.

[33] Lefrancois L. & Puddington L. (1998) Anatomy of T–cell development in the intestine. Gastroenterology 115, 1588–1591.

[34] Luster A.D. (2002) The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. Curr.Opin.Immunol. 14, 129–135.

[35] Macdermott R.P. (1998) Immunology of inflammatory bowel disease. Current Opinion In Gastroenterology 14, 289–294.

[36] Macdonald T.T., Monteleone G. & Pender S.L. (2000) Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. Scand J Immunol 51, 2–9.

[37] Macdonald T.T. & Murch S.H. (1994) Aetiology and pathogenesis of chronic inflammatory bowel disease. Bailliere's Clin.Gastroenterology 8, 1–34.

[38] Mccafferty D.M. (2000) Peroxynitrite and inflammatory bowel disease. Gut 46, 436–439.

[39] Mcdonald T.T. & Spencer J.O. (1990) Gut immunology. Baill.Clinical Gastroenterol. 4, 291–313.

[40] Nielsen O.H. & Rask–Madsen J. (1996) Mediators of inflammation in chronic inflammatory bowel disease. Scand.J.Gastroenterol. 31: Suppl 216, 149–159.

[41] Oida T., Suzuki K., Nanno M., Kanamori Y., Saito H., Kubota E., Kato S., Itoh M., Kaminogawa S. & Ishikawa H. (2000) Role of gut cryptopatches in early extrathymic maturation of intestinal intraepithelial T

cells. J.Immunol. 164, 3616–3626.

[42] Owen R.L. (1999) Uptake and transport of intestinal macromolecules and microorganisms by M cells in Peyer's patches—a personal and historical perspective. Semin Immunol. 11, 157–163.

[43] Pallone F. & Monteleone G. (1996) Regulatory cytokines in inflammatory bowel disease. Aliment.Pharmacol.Ther. 10 Suppl 2, 75–79.

[44] Papadakis K.A., Prehn J., Moreno S.T., Cheng L., Kouroumalis E.A., Deem R., Breaverman T., Ponath P.D., Andrew D.P., Green P.H., Hodge M.R., Binder S.W. & Targan S.R. (2001) CCR9–positive lymphocytes and thymus–expressed chemokine distinguish small bowel from colonic Crohn's disease. Gastroenterology 121, 246–254.

[45] Papadakis K.A. & Targan S.R. (2000) Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Annu Rev Med 51, 289–298.

[46] Plevy S. (2002) The immunology of inflammatory bowel disease. Gastroenterol.Clin.North Am. 31, 77–92.

[47] Porter B.O. & Malek T.R. (2000) Thymic and intestinal intraepithelial T lymphocyte development are each regulated by the gammac–dependent cytokines IL–2, IL–7, and IL–15. Semin Immunol 12, 465–474.

[48] Potoka D.A., Nadler E.P., Upperman J.S. & Ford H.R. (2002) Role of nitric oxide and peroxynitrite in gut barrier failure. World J.Surg. 26, 806–811.

[49] Seldenrijk C.A., Drexhage H.A., Meuwissen S.G.M., PALS S.T. & Meijer C.J.L.M. (1989) Dendritic cells and scavenger macrophages in chronic inflammatory bowel disease. Gut 30, 484–491.

[50] Shao L., Serrano D. & Mayer L. (2001) The role of epithelial cells in immune regulation in the gut. Semin Immunol. 13, 163–176.

[51] Singer I.I., Kawaka D.W., Scott S., Weidner J.R., Mumford R.A., Riehl T.E. & Stenson W.F. (1996) Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in colonic epithelium in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 111, 871–885.

[52] Whittle B.J.R. (1994) Nitric oxide in gastrointestinal physiology and pathology. In Physiology of the gastrointestinal tract. 3rd Ed. Ed L.R.Johnson. New York: Raven press. pp. 267–294.

[53] Wittig B.M. & Zeitz M. (2003) The gut as an organ of immunology. Int.J.Colorectal Dis. 18, 181–187.

IDIOPATHIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Christoforos Stoupis MD

Chief Body MRI, Department of Diagnostic Radiology, University of Bern

The presentation targets to the potential of new imaging modalities, like CT and MRI to evaluate inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis. Compared to the classical enteroclysis and barium enema, there is a need for alternative techniques to image small and large bowel diseases and its complications.

CT evaluation of small and large bowel diseases is indicated in case of clinically suspected or known disease with potential complications. CT helps differentiating other causes of thickened bowel wall. Multidetector CT imaging enables image reconstruction in multiple planes with high resolution, demonstrating the bowel wall thickening, the stenosis of the lumen and the extraluminal complications such as abscesses and fistulas to other organs. Further may help in interventional percutaneous procedures (drainages). However, the high dose of irradiation remains an issue in young patient population. On the other hand, although CT colonography is an alternative tool to evaluate mass occupying lesions of the colon, there is no practical value in the evaluation of ulcerative disease of the large bowel. In case of pelvic complications of inflammatory bowel changes (fistulas, abscesses), CT is able to demonstrate them, but not with the same soft tissue contrast as by MRI.

The most important alternative technique in case of Crohn's disease, is the Magnetic Resonance (MR) enteroclysis. MR offers the ability of a non invasive, non irradiating, soft tissue directed, imaging technique with the ability of multiplanar imaging of abdomen. With the introduction of MR compatible, luminal contrast agents, there is a potential to produce intraluminal contrast in small bowel so that with adequate distinction of the wall, there will be appreciation of the mucosal changes (ulcerations), detection of luminal stenosis and evaluation of prestenotic dilatations. Furthermore vascular changes of the wall such as intramural edema is very well appreciated by MR imaging with the use of dynamic imaging techniques, after intravenous paramagnetic contrast media administration (fast imaging after bolus injection of Gadolinium). With the event of fast sequences of MRI there is a real time observation of the bowel movement, so that segments with disturbed motility can be appreciated without irradiation as done by fluoroscopy. The superior soft tissue image contrast, given by MR, enables depiction of paraluminal, intraperitoneal changes, such as mesenteric edema, lymph node enlargement, abscess or fistulas formation. Current studies demonstrate the potential of assessment of Crohn's disease activity, correlating MR enteroclysis findings with CDAI. Finally in case of perianal fistula

formation, MR is today's state of the art technique in the evaluation of the extent and location of this complication, specifically in the pre-operative evaluation of the disease.

References

[1] Radiology. 1995 Nov;197(2):369-75. Idiopathic inflammatory bowel disease: endoscopic-radiologic correlation. Dijkstra J, Reeders JW, Tytgat GN

[2] Gastroenterol Clin North Am. 1995 Jun;24(2):353-84. Radiologic investigation of acute inflammatory and infectious bowel disease. Gore RM, Ghahremani GG.

[3] Eur Radiol. 2003 Jun;13(6):1303-11. Prospective comparison of MR enteroclysis with multidetector spiral-CT enteroclysis: interobserver agreement and sensitivity by means of «sign-by-sign» correlation. Schmidt S, Lepori D, Meuwly JY, Duvoisin B, Meuli R, Michetti P, Felley C, Schnyder P, van Melle G, Denys A

[4] Non-invasive distension of the small bowel for magnetic resonance imaging. Patak MA, Froehlich JM, von Weymarn C, Ritz MA, Zollikofer CL, Wentz K.

[5] Eur Radiol. 1999;9(8):1523-34. MRI of the small and large bowel. Debatin JF, Patak MA

[6] Eur Radiol. 2004 Apr 1 Assessment of Crohn's disease activity in the small bowel with MR and conventional enteroclysis: preliminary results.

[7] Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Papamastorakis G, Prassopoulos P, Roussomoustakaki M.

ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ – ΤΟΞΙΚΟ ΜΕΓΑΚΟΛΟ

Μαρία Τζουβαλά

Γαστρεντερολόγος

Εισαγωγή

Κεραυνοβόλος κολίτιδα

Τα όρια μεταξύ της βαριάς οξείας ελκώδους κολίτιδας (ΒΕΚ), της κεραυνοβόλου κολίτιδας (ΚΕΚ) και του τοξικού μεγακόλου (ΤΜ) παραμένουν ασαφή στην διεθνή βιβλιογραφία. Προσπάθεια ορισμού της κεραυνοβόλου μορφής έγινε στην τροποποιημένη κλινικοεργαστηριακή ταξινόμηση της ΕΚ από τους Truelove και Witts[1, 2] (Πίνακας 1), που είναι εύχρηστη στην κλινική πράξη αν και η εγκυρότητά της δεν έχει εκτιμηθεί. Η πλειονότητα των μελετών τοποθετεί την κεραυνοβόλο κολίτιδα στο φάσμα της βαριάς κολίτιδας και ανάλογη θα είναι και η δική μας τοποθέτηση.

Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ΕΚ μπορεί να πρωτοεμφανιστεί σαν ένα επεισόδιο ΒΕΚ στο 6,3% των ασθενών[3], ενώ το 1/3 των ασθενών που νοσηλεύονται με ΒΕΚ δεν παρουσιάζει στο ιστορικό του συμπτωματολογία ΕΚ[4]. Διαχρονικά η συχνότητα της ΒΕΚ μειώνεται, ενδεχομένως λόγω βελτίωσης της θεραπευτικής αντιμετώπισης ή λόγω επιδημιολογικών μεταβολών (>50% των πρωτοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων αφορούν περιορισμένη κολίτιδα[5]. Παράλληλα, λόγω της εισαγωγής των κορτικοστεροειδών[6] και της έγκαιρης και αρτιότερης χειρουργικής αντιμετώπισης, παρατηρείται και σημαντική ελάττωση της θνησιμότητας από 30%, στα έτη 1938–1952, σε λιγότερο του 2%, με ποσοστό κολεκτομής περί το 30% εντός 6 εβδο-

Πίνακας 1:
Ταξινόμηση της βαρύτητα της ΕΚ (Truelove – Witts, 1955)

Νόσος	Βαριά	Κεραυνοβόλος
Διαρροϊκές κενώσεις	> 6 /24ωρο	> 10/24ωρο
Αίμα στις κενώσεις	Άφθονο	Συνεχές
Σφύξεις	> 90	> 90
Θερμοκρασία	> 37,80 C	> 37,80 C
Αναιμία	Hb <75% ή <10,5g/dl	Αναγκαία μετάγγιση
ΤΚΕ	> 30mm/1h	> 30mm/1h
Ακτινολογικά ευρήματα	Οίδημα τοιχώματος, thumbprinting	Διάταση του παχέος εντέρου
Κλινική εξέταση	Ευαισθησία στην ψηλάφηση	Διάταση της κοιλίας και ευαισθησία

μάδων από την έναρξη της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Τοξικό μεγάκολο

Το τοξικό μεγάκολο (ΤΜ) αποτελεί μία σοβαρή επιπλοκή της ΕΚ, που εξ' ορισμού αφορά στην τμηματική ή ολική διάταση του παχέος εντέρου >6cm σε έδαφος οξείας κολίτιδας και συστηματικών εκδηλώσεων τοξικότητας.

Υπολογίζεται ότι η διά βίου επίπτωση ΤΜ σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) είναι 1–2,5%[7]. Σε νοσοκομειακό πληθυσμό (1236 εισαγωγές ασθενών με ΙΦΝΕ σε χρονικό διάστημα 19 ετών), ΤΜ παρατηρήθηκε στο 10% των ασθενών με ΕΚ[8]. Σε πρόσφατη δε μελέτη σε κέντρο τριτοβάθμιας περίθαλψης, ΤΜ βρέθηκε στο 17% των εισαχθέντων ασθενών, με σοβαρή ΕΚ[9], ενώ σε προοπτική μελέτη των ίδιων μελετητών από το 1995–2000, ΤΜ βρέθηκε στο 7,9% του συνόλου των εισαχθέντων με ΕΚ[10].

Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ΤΜ θεωρούνται εκτός από την υποκείμενη κολίτιδα, οι επιλοιμώξεις, η διακοπή των 5–ΑΣΑ ή των κορτικοστεροειδών, η λήψη φαρμάκων που καταστέλλουν την εντερική κινητικότητα (ναρκωτικά, αντιδιαρροϊκά, αντιχολινεργικά, ενδεχομένως χημειοθεραπευτικά φάρμακα), οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία), ο βαριούχος υποκλυσμός, ενώ έχουν εκφραστεί φόβοι και για την κολο(νο)σκόπηση αν και γενικά θεωρείται ασφαλής ως μέθοδος για να θέσει τη διάγνωση και να εκτιμήσει την πρόγνωση στην ΕΚ.

Το ΤΜ συχνά εμφανίζεται συνήθως σε υποτροπή διαγνωσμένης ΕΚ, αν και σε σημαντικό αριθμό ασθενών εκδηλώνεται σε πρωτο–εμφανισθείσα νόσο ή 2–3 μήνες μετά την διάγνωση της ΕΚ. Η μέση διάρκεια

Πίνακας 2
Διάγνωση ΤΜ

Ακτινολογικά ευρήματα:
Διάταση του εγκαρσίου ή του ανιόντος κόλου >6cm
Διάταση του λ. εντέρου και του στομάχου
CT: διάταση του αυλού του π. εντέρου, διάχυτη πάχυνση του εντερικού τοιχώματος, υποβλεννογόνιο οίδημα, ασκίτης, διάτρηση, απόστημα, ανιούσα πυελοφλεβίτις.
Κριτήρια Jalan:
Πυρετός >38.6ο C
Ταχυκαρδία >120 σφ/min
Λευκοκυττάρωση >109/L
Ή
Αναιμία
+ 1 από τα εξής κριτήρια: αφυδάτωση, μεταβολή επιπέδου συνείδησης, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ή υπόταση.

από τη διάγνωση της ΕΚ υπολογίζεται στα 3–5 έτη. Στην πλειονότητα των ασθενών το ΤΜ εμφανίζεται κατά την διάρκεια ενός επεισοδίου σοβαρής νόσου. Συστηματικές εκδηλώσεις, όπως πυρετός, ταχυκαρδία ή υπόταση αλλά και κοιλιακή διάταση, ελάττωση των κενώσεων, ελάττωση των εντερικών ήχων, ευαισθησία στην ψηλάφηση του κοιλιακού τοιχώματος (διάχυτη ή εντοπισμένη) μπορεί να προμηνύουν την εμφάνιση ΤΜ. Τα κλινικά σημεία αυτά όμως μπορεί και να επισκιάζονται από την χρήση κορτικοστεροειδών ή λόγω διαταραχής του επιπέδου συνείδησης. Η διάγνωση του ΤΜ βασίζεται στην κλινική εικόνα (κριτήρια Jalan)[11] και τα ακτινολογικά ευρήματα στην απλή α/α κοιλίας. (Πίνακας 2)

Αντιμετώπιση ασθενών με ΒΕΚ ή ΤΜ

Κατά την εισαγωγή του ασθενούς πραγματοποιούνται γενικές αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, ΤΚΕ, CRP, καλλιέργεια και δύο τουλάχιστο παρασιτολογικές κοπράνων, αντισώματα ένταντι της αμοιβάδας, Yersinia και CMV και έλεγχος για τοξίνη C. dificille. Επί πυρετού προστίθενται και οι υπόλοιπες καλλιέργειες. Θετικές αιμοκαλλιέργειες ανευρίσκονται στο 25% των ασθενών με ΤΜ[12].

Η απλή ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια και κατακεκλημένη θέση είναι σημαντική εξέταση όχι μόνο για τον έλεγχο διάτρησης ή διάτασης του εντέρου αλλά και για να εκτιμήσει την έκταση της νόσου με ακρίβεια που φθάνει το 80%[13]. Η παρουσία διάτασης του εγκαρσίου ή του ανιόντος >6cm υποδηλώνει την ύπαρξη ΤΜ, αν και δεν σπανίζει και διάταση >15cm. Μπορεί επίσης να διαπιστωθούν βλεννογονικές ανωμαλίες, πάχυνση του τοιχώματος και σωληνοειδής διαμόρφωση του παχέος εντέρου. Η απεικόνιση νησίδων βλεννογόνου λόγω εκτεταμένων εξελκώσεων και η παρουσία διατεταμένων ελίκων του λ. εντέρου αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες[14]. Μελέτες των Caprilli και συν[15], και Chew και συν. [14]έδειξαν ότι η παρουσία αυξημένης ποσότητας αέρα στο έντερο (planimetric studies), η διάταση των ελίκων του λ. εντέρου και διάταση του παχέος εντέρου >6cm αποτελούν κακούς προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης στην φαρμακευτική θεραπεία.



Εικόνα 1

Σοβαρή κολίτιδα με παρουσία αέρα στο παχύ και λεπτό έντερο. Απουσία κοπράνων και διατεταμένο εγκάρσιο χωρίς κολικές κυψέλες

Οσον αφορά στη χρησιμότητα της CT υπάρχουν μόνο σποραδικές πληροφορίες στην βιβλιογραφία. Η διάχυτη πάχυνση του τοιχώματος του παχέος εντέρου (μέση διάμετρος 7,2, εύρος 2–17mm), η παρουσία υποβλεννογονίου οιδήματος και περικολικής ίνωσης ήταν ενδείξεις ΒΕΚ. Επιπρόσθετα η διάταση του εγκαρσίου (εύρος 6–10cm) με διαταραχή των κολικών κυψέλων αποτελούσαν ενδείξεις ανάπτυξης ΤΜ, ενώ δεν προδίκαζε την έκβαση η παρουσία ασκίτη[16].

Ο ρόλος της κολονοσκόπησης στη ΒΕΚ παραμένει αμφιλεγόμενος. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν την χρησιμότητά της στην διάγνωση και στην πιθανή μεταβολή των θεραπευτικών χειρισμών[17], καθώς και στη δυνατότητα αποσυμφόρησης του εντέρου σε περιπτώσεις ΤΜ[18], σε αντίθεση με ορισμένους που προβληματίζονται αναφορικά με την ασφάλεια της μεθόδου5. Πρόσφατα οι Modigliani και συν.[19] υποστηρίζουν ότι η κολονοσκόπηση μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην επιλογή των ασθενών που θα ανταποκριθούν στη φαρμακευτική αγωγή, έναντι αυτών που θα χρειαστούν πρώιμα χειρουργική αντιμετώπιση. Στο ΤΜ, η γενικότερη αντίληψη πάντως είναι ότι η κολονοσκόπηση δέον να αποφεύγεται, και εάν δεν έχει τεθεί η διάγνωση, περιορισμένη σιγμοειδοσκόπηση να εκτελείται με ελάχιστο αέρα, και από εκπαιδευμένο ιατρό.

Γενικά θεραπευτικά μέτρα – Παρακολούθηση

Στους ασθενείς με ΒΕΚ ή ΤΜ χορηγούνται ΕΦ υγρά και ηλεκτρολύτες. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η διατήρηση του K+?4mmol/l δεδομένου ότι η υποκαλιαιμία προδιαθέτει σε διάταση του εντέρου. Μετάγγιση είναι απαραίτητη σε πτώση της Hb <10g/dl. Γίνεται επίσης διακοπή σίτισης για τουλάχιστο 48 ώρες, ενώ ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ) εφαρμόζεται μόνο όταν υπάρχει σημαντική υποθρεψία και υπολευκωματιναιμία[1]. Η ΟΠΔ δεν θεωρείται βασική θεραπεία της ΕΚ, βάσει μελετών που υποστηρίζουν ότι στερεί τα κύτταρα του παχέος εντέρου από απαραίτητα συστατικά για την αναγέννηση τους, όπως τα βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα (SCFA). Επίσης δέον να αποφεύγονται τα αντιδιαρροϊκά φάρμακα (λοπεραμίδη, κωδεΐνη, διφαινοξυλάτη) τα οπιοειδή, τα αντιχολινεργικά και τα σπασμολυτικά φάρμακα, λόγω αυξημένου κινδύνου διάτασης του εντέρου, καθώς και τα NSAIDs[20]. Ορισμένες δε αναφορές στο ρόλο των σκευασμάτων σιδήρου στην επιδείνωση της φλεγμονώδους διεργασίας υπαγορεύει την καθυστέρηση της χρήσης τους. Επίσης, συστήνεται η χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη υποδόρια (3000–5000 units/24ωρο) ως προφύλαξη, λόγω αυξημένου κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους ασθενείς με ενεργό ΕΚ. Στους ασθενείς δε αυτούς που υπάρχει διάταση του εντέρου εφαρμόζονται : α) ρινογαστρικός καθετήρας ή σωλήνας λ. εντέρου και β) αλλαγή της θέσης του ασθενούς σε πρηνή θέση για 10–15 min ανά 2–3 ώρες με προτροπή στην αποβολή αερίων. Αν και η μέθοδος αυτή δεν έχει αξιολογηθεί σε ελεγχόμενες μελέτες έχει λογική βάση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί εύκολα στους ασθενείς που μπορούν να συνεργαστούν.

Είναι επιβεβλημένο δε, η παρακολούθηση των ασθενών με ΒΕΚ ή ΤΜ να γίνεται από ομάδα εξειδικευμένων χειρουργών και γαστρεντερολόγων και περιλαμβάνει: α)

φυσική εξέταση, 2–4 φορές το 24ωρο για την πρώιμη διάγνωση σημείων διάτρησης, περιτονίτιδας ή τοξικού μεγακόλου, β) ανά 4ωρο έλεγχο των ζωτικών σημείων γ) ημερήσια καταγραφή των κενώσεων (αριθμού, σύστασης, παρουσίας αίματος, τεινεσμού) και γ) γενικές αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις και α/α κοιλίας ανά 24ωρο. Προγνωστική αξία φαίνεται να έχουν η συχνότητα των κενώσεων και η CRP. Αν χορηγείται κυκλοσπορίνη επιβάλλεται και η μέτρηση της χοληστερίνης, του μαγνησίου και των επιπέδων του φαρμάκου[13].

Προγνωστικοί παράγοντες

Στην αντιμετώπιση σοβαρών περιστατικών με κεραυνοβόλο κολίτιδα ή ΤΜ έχει σημασία η δυνατότητα ανεύρεσης κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων που μπορεί να εκτιμήσουν την πρόγνωση. Οι Travis και συν. έδειξαν ότι οι ασθενείς που κατά την 3η μέρα είχαν >8 κενώσεις/24ωρο ή 3–8 κενώσεις το 24ωρο και CRP>45mg/L, είχαν 85% πιθανότητα να οδηγηθούν στο χειρουργείο[4]. Προθύστερα, οι Lennard- Jones είχαν δείξει ότι ο πυρετός, η ταχυκαρδία, η υπολευκωματιναιμία, ο αριθμός των κενώσεων και η παρουσία διάτασης του παχέος εντέρου και η παρουσία βλεννογονικών νησίδων σχετιζόντουσαν με πρώιμη αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής[21]. Τέλος οι Caprilli και συν[15] και οι Chew και συν[14] κατέδειξαν ότι η παρουσία αυξημένης ποσότητας αέρα στο έντερο, η παρουσία διατεταμένων ελίκων του λ. εντέρου και η διάταση του παχέος εντέρου >6 cm σχετίζονται με αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας.

Φαρμακευτική θεραπεία

Ουσιαστικά δεν υπάρχουν ιδιαίτερες αναφορές στις μελέτες για την κεραυνοβόλο κολίτιδα, διότι οι ασθενείς αυτοί συμπεριλαμβάνονται στην ομάδα της ΒΕΚ. Για το λόγο αυτό θα αναφερθούν οι μελέτες που αφορούν στην ΒΕΚ. Αντίστοιχα δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες φαρμακευτικής αγωγής για το ΤΜ, η αντιμετώπιση του οποίου βασίζεται σε αναδρομικές μελέτες και στην γνώμη των ειδικών.

Κορτικοστεροειδή

Το 1974, οι Trulove και Jewell αντιμετώπισαν 49 ασθενείς με ΒΕΚ, με 0,75–1 mg/kg/d μεθυλπρεδνιζολόνης ε.φ, τοπικά υδροκορτιζόνη, χορήγηση αντιβιοτικών και υγρών ε.φ, με παράλληλη διακοπή της σίτισης, για 5 ημέρες με ταυτόχρονη στενή παρακολούθηση των ασθενών. Ύφεση παρατηρήθηκε στο 73 % των ασθενών[6]. Έκτοτε, έχει επικρατήσει η χορήγηση 300–400 mg/d υδροκορτιζόνης, 60 mg/d πρεδνιζολόνης ή 48 mg/d μεθυλπρεδνιζολόνης ε.φ. Υψηλότερες δόσεις δεν πλεονεκτούν, ενώ δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν την εφ΄άπαξ έναντι της συνεχούς ή της διακεκομένης χορήγησης των κορτικοστεροειδών[22]. Στην κλινική πράξη προτιμάτε συνήθως η συνεχής χορήγηση[23], ενώ η διαιρεμένη σε δύο δόσεις φαίνεται να πλεονεκτεί στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην εφ' άπαξ χορήγηση (ιδιαίτερα αν έχουν νυκτερινές κενώσεις). Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει κορτικοειδή στο πρόσφατο παρελθόν, μπορεί να χορηγηθεί ACTH σε δόση 120 u/24h. Χορηγούνται επίσης τοπικά κορτικοειδή με μορφή υποκλυσμών (20 mg/d πρεδνιζολόνης ή 100 mg/d υδροκορτιζόνης, σε 100–200 ml νερό) με τον ασθενή σε αριστερή πλαγία θέση, αν και η αξία τους δεν έχει τεκμηριωθεί.

Σε αυτή την αγωγή το 70% των ασθενών περίπου θα βελτιωθεί σημαντικά σε 5–7 ημέρες, οπότε και μπορεί το σχήμα να χορηγηθεί από το στόμα, με προοδευτική ελάττωση της δοσολογίας.

Ειδικότερα στο ΤΜ, βάση της αναδρομικής μελέτης των Jalan και συν[11] συνιστάται το ίδιο ε.φ σχήμα κορτικοειδών με την ΒΕΚ, αν και η χορήγηση των κορτικοστεροειδών είναι σχετικά αμφιλεγόμενη. Βέβαια, αν και το ΤΜ συνήθως εμφανίζεται μετά την έναρξη χορήγησης κορτικοειδών στα πλαίσια της ΒΕΚ, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι τα φάρμακα αυτά προδιαθέτουν στην εμφάνισή του, δεδομένου δε ότι η ύπαρξή του καταγράφεται και πριν την εποχή των κορτικοειδών. Πρέπει όμως να υπάρχει μεγαλύτερη επαγρύπνηση στους ασθενείς αυτούς εφ' όσον τα κορτικοειδή μπορεί να επισκιάσουν την κλινική εικόνα της διάτρησης.

Αντιβιοτικά

Η χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών, αν και δεν υποστηρίζεται βιβλιογραφικά, είναι κοινή πρακτική, λόγω ελάττωσης της θνησιμότητας αν επισυμβεί διάτρηση του εντέρου, αλλά και λόγω συχνά υπάρχουσας βακτηριαιμίας ακόμα και σε απουσία διάτρησης[24].

Ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ)

Στην κλασσική τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη των Dickinson και συν25 δεν υπήρχε διαφορά στην ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης και στη θνησιμότητα μεταξύ της ομάδας που έλαβε ΟΠΔ και κορτικοειδή έναντι αυτής που έλαβε μόνο κορτικοειδή. Δεδομένων δε και των επιπλοκών της (πνευμοθώρακας κλπ), η ΟΠΔ δεν συστήνεται, παρά στα πλαίσια της προεγχειρητικής θρεπτικής υποστήριξης, σε υποθρεπτικούς ασθενείς.

Ανοσοκατασταλτικά

Οι ασθενείς με ΒΕΚ ή ΚΕΚ που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στην ε.φ. αγωγή με κορτικοστεροειδή θα οδηγηθούν με μαθηματική ακρίβεια στην χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου. Στο 10% των ασθενών, που η ΕΚ πρωτο-εμφανίζεται με αυτή τη σοβαρότητα, η αποδοχή μιας τέτοιας αντιμετώπισης είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Έτσι η χορήγηση κυκλοσπορίνης (CsA), 4mg/kg/d (ή 2mg/kg/d[26]) σε συνεχή ε.φ. έγχυση αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία δεδομένης δε της αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητα της (80%) σε συνδυασμό με τα κορτικοστεροειδή στην ανθεκτική (μετά 7ήμερη θεραπεία) στα κορτικοστεροειδή κολίτιδα[27–29]. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη των Lichtiger και συν. υπήρχαν και ασθενείς που είχαν λάβει μόνο 3 ημέρες κορτικοστεροειδή, αλλά και ορισμένοι (ή οι ίδιοι), που ενδεχομένως πληρούν τα κριτήρια της ΚΕΚ, αλλά δεν διαχωρίστηκαν έτσι στην ανάλυση των στοιχείων και επομένως δεν μπορούν να εξαχθούν ανάλογα συμπεράσματα. Επίσης στην μελέτη των D'Haens και συν[30] όπου συγκρίθηκε η χορήγηση μονοθεραπείας με κυκλοσπορίνη έναντι ε.φ. χορήγησης κορτικοστεροειδών, σε ασθενείς με ΒΕΚ, ορισμένοι ενδεχομένως πληρούσαν τα κριτήρια της ΚΕΚ, ενώ παράλληλα αποκλείστηκαν από την αρχή σύμφωνα με το πρωτόκολο όσοι είχαν διάταση του εντέρου στην απλή α/α κοιλίας, γεγονός που αποτελεί ένα από τα κριτήρια της ΚΕΚ (τροποποιημένη ταξινόμηση της ΕΚ από τους Truelove και Witts).

Ούτως ή άλλως όμως η μελέτη αυτή ήταν μικρή (30 ασθενείς), και τα συμπεράσματά της μπορούν να υποστηρίξουν ενδεχομένως την χρήση της μονοθεραπείας με κυκλοσπορίνη μόνο στους ασθενείς με δυσανεξία ή σε αυτούς που είναι απρόθυμοι να λάβουν κορτικοστεροειδή[31]. Οσον αφορά στην χορήγηση κυκλοσπορίνης αμιγώς στην ΚΕΚ, υπάρχει μέχρι στιγμής μόνο μία μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό (14 παιδιά) με ανάλογα αποτελέσματα με αυτά της ΒΕΚ[32]. Δεδομένης δε της ανοσοκαταστολής αλλά και των παρενεργειών του φαρμάκου αυτού, καθώς και της έλλειψης βιβλιογραφίας, πλην ελάχιστων case reports, δεν συστήνεται η χορήγηση της κυκλοσπορίνης στο ΤΜ, που είναι μία δυνητικά σηπτική κατάσταση[12].

Χειρουργική αντιμετώπιση

Ένα σημαντικό ζήτημα που απασχολεί την ιατρική κοινότητα είναι ποιά είναι η ενδεδειγμένη χρονική στιγμή, που ένας ασθενής πρέπει να οδηγηθεί στο χειρουργείο. Οι απόλυτες ενδείξεις επείγουσας κολεκτομής είναι αναμφίβολα η διάτρηση του εντέρου, η περιτονίτιδα, η απειλητική για τη ζωή του αιμορραγία και η επιθυμία του ασθενούς. Επίσης το 25% των ασθενών με ΒΕΚ και σχετικά μεγαλύτερο ποσοστό σε ασθενείς με πρωτοεμφανισθείσα νόσο θα χρειαστούν επείγουσα κολεκτομή λόγω α) τοξικού μεγακόλου που δεν ανταποκρίνεται στην φαρμακευτική αγωγή εντός 24–48 ωρών και β) επιδείνωση ή μη ανταπόκριση στην φαρμακευτική αγωγή μετά 7–10 ημέρες. Σε χειρουργική αντιμετώπιση υποβάλλονται και οι ασθενείς με ΚΕΚ σε περίπτωση επιπλοκών ή επιδείνωσης οποιασδήποτε από τις παραμέτρους παρακολούθησης του ασθενούς. Στους ασθενείς με ΤΜ, λόγω της μεγάλης θνησιμότητας όταν επισυμβεί διάτρηση, ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν χειρουργική επέμβαση αμέσως μόλις γίνει η διάγνωση[33], αν και ορισμένοι δεν αποκλείουν την βραχύχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή[11]. Μελέτες όπως του Katzka και συν.[34] και Present και συν.[35] συνηγορούν υπέρ της τελευταίας τοποθέτησης δεδομένου ότι παρατηρήθηκε διατήρηση του παχέος εντέρου σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς, μακροπρόθεσμα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών των μελετών η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να συνεχιστεί για 7 ημέρες εφ' όσον υπάρχει κλινική βελτίωση. Εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση, η προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση (με θνησιμότητα περί το 5%) σαφώς υπερτερεί του επείγοντος χειρουργείου για τυχόν επιπλοκές (θνησιμότητα 30%). Περαιτέρω παράταση (>1 μηνός) αυξάνει την θνησιμότητα (40%).

Είναι λοιπόν ιδιαίτερα σημαντικό να κατανοήσουμε ότι σε αυτούς τους πραγματικά σοβαρά νοσούντες ασθενείς, η αδικαιολόγητη παράταση της φαρμακευτικής θεραπείας μπορεί να αποβεί μοιραία.

Βιβλιογραφία

[1] Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996;334:841–8.

[2] Truelove SC, Witts LF. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041–8.

[3] Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NAG. Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: a community study. Gastroenterology 1983;85:1–11.

[4] Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative

colitis. Gut 1996;38:905–910.

[5] Present D. Management of acute severe colitis. In Inflammatory Bowel Diseases. Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, et al. eds Churchill Livingstone, New York,1997:565–570.

[6] Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. Lancet 1974;1:1067–70.

[7] Grieco MB, Bordan DL, Geiss AC, et al. Toxic megacolon complicating Crohn's colitis. Ann Surg 1980;191:75–80.

[8] Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. J Clin Gastroenterol 1985;7:137–43.

[9] Caprilli R, Latella G, Vernia P, et al. Multiple organ dysfunction in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2000;95:1258–62.

[10] Latella G, Vernia P, Viscido A, et al. GI distention in severe ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2002;97:1169–75.

[11] Jalan K, Sircus W, Card WI, et al. An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. Gastroenterology 1969;57:68–82.

[12] Ian Gan I, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis and management. Am J Gastroenterol 2003;98(11):2363–2371.

[13] Σ. Ποταμιάνος. Θεραπεία Βαρειάς Ελκώδους Κολίτιδας. Πρακτικά 3ης Πανελλήνιας ημερίδας για τα Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, Θεσσαλονίκη 1997, σ. 157.

[14] Chew CN, Nollan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in ulcerative colitis. Gut 1991;32:1535–1537.

[15] Caprilli R, Vernia P, Latella G, et al. Early recognition of toxic megacolon. J Clin Gastroenterol 1987;9:160–4.

[16] Immbriaco C, Balthazar EJ. Toxic megacolon: role of CT in evaluation and detection of complications. Clin Imaging 2001;25:349–54.

[17] Alemayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. Am J Gastroenterol 1991;86:187–190.

[18] Riedler L, Wohlgennant D, Stross F, et al. Endoscopic decompression in toxic megacolon. Surg Endosc 1989;3:51–55.

[19] Modigliani R. Medical management of fulminant colitis. Inflammatory Bowel Diseases 2002;8:129–134.

[20] Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russel AS. Side effects of non steroidal anti-inflammatory drugs in small and large intestine in humans. Gastroenterology 1993;104:1832–1847.

[21] Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis: a preliminary study. Gut 1975;16:579–584.

[22] Rizzello F, Gionchetti A, Venturi A, Campieri M. Review article: medical treatment of severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003;17 (Suppl. 2):7–10.

[23] Marion JF, Present DH. The modern medical management of acute severe ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:831–835.

[24] Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. Lancer 1998;351:509–513 (review).

[25] Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, et al. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. Gastroenterology 1980;79:1199–1204.

[26] Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous Cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2003;125:1025–1031.

[27] Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994;330:1841–1845.

[28] Blomberg B, Jarnerot G. Clinical evaluation and management of acute severe colitis. Inflam Bowel Dis 2000;6:214–227.

[29] Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five year experience. Am J Gastroenterol 1999;94:1587–1592.

[30] D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120:1323–1329.

[31] Cohen RD. Intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis: ready to stand alone? Gastroenterology 2001;120:1541–1552.

[32] Treem WR, Cohen J, Davis PM, et al. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. Immediate response, long-treatment results, and impact on surgery. Dis Colon Rectum 1995;38:474–479.

[33] Goligher JC, Hoffman DC, DeDombal FT, et al. Surgical treatment of severe attacks of ulcerative colitis, with special reference to the advantages of early operation. Br Med J 1970;4:703–706.

[34] Katzka I, Katz S, Morris E. Management of toxic megacolon: The significance of early recognition in medical management. J Clin Gastroenterol 1979;1:307–311.

[35] Present DH, Wolfson D, Gelernt IM, et al. Medical decompression of toxic megacolon by rolling". A new technique of decompression with favourable long-term follow-up. J Clin Gastroenterol 1988;10:485–490.

ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Μυλωνάκη Μαρία

Γαστρεντερολόγος – Επιμελήτρια Β', Γ.Ν. Νικαίας «Άγιος Παντελεήμων»

Εισαγωγή

Η πρόοδος που πραγματοποιήθηκε τις τελευταίες δεκαετίες στη κατανόηση της παθογένειας των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, έχει βοηθήσει σημαντικά στην αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών. Η αιτιολογία τους όμως παραμένει άγνωστη, και η θεραπεία ακόμα και σήμερα στόχο έχει τον έλεγχο των συμπτωμάτων και σημείων της φλεγμονής.

Η αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών περιλαμβάνει τη προσπάθεια να τεθεί η ενεργός νόσος σε ύφεση, και στη συνέχεια η διατήρηση της ύφεσης για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα καθώς και η πρόληψη των επιπλοκών της νόσου.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν παρουσιάζουν όλοι την ίδια ανταπόκριση στη θεραπεία, και ενώ κάποιοι παραμένουν σε ύφεση για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα, υπάρχει μια ομάδα ασθενών που η νόσος δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία ή /και υποτροπιάζει συχνά, με αποτέλεσμα η χειρουργική επέμβαση να αποτελεί κάποια στιγμή αναγκαία θεραπευτική επιλογή.

Η σωστή αναγνώριση των ασθενών αυτών, η ανεύρεση παραγόντων που πιθανά καθιστούν τη νόσο ανθεκτική στη θεραπεία, η επιβεβαίωση της αποτελεσματική χρήσης των φαρμάκων που διαθέτουμε, και τέλος ο σωστός χρόνος της παραπομπής για χειρουργική αντιμετώπιση είναι τα απαραίτητα βήματα για τη σωστή και ασφαλή αντιμετώπιση τους.

Ανθεκτική ελκώδης κολίτιδα: Ορισμοί

Ο όρος 'ανθεκτική κολίτιδα' μπορεί να αναφέρεται τόσο στη προσπάθεια να τεθεί η ενεργός νόσος σε ύφεση, όσο και στη δυσκολία της διατήρησης της ύφεσης. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι ο ορισμός της νόσου ως ανθεκτικής μεταβάλλεται με το χρόνο δεδομένου της ανακάλυψης και εφαρμογής νέων θεραπειών.

Στην ελκώδη κολίτιδα, ύφεση ορίζεται η απουσία των συμπτωμάτων και σημείων της φλεγμονής, παράλληλα με την αναγέννηση του βλεννογόνου του παχέος εντέρου και την απουσία σημαντικής κοκκίωσης και ευθρυπτότητας[1].

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι ο σκοπός της θεραπείας σε ενεργό νόσο είναι η επίτευξη της ύφεσης και όχι απλά η ανταπόκριση στη θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας συντήρησης θα αποτύχει όταν η αρχική θεραπεία για την ενεργό νόσο απομακρυνθεί πρώιμα.

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας αν και δεν καθορίζονται πάντα με σαφήνεια στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι σημαντικοί παράγοντες στην αντιμετώπιση ενός ασθενή πριν αυτός χαρακτηρισθεί ως ανθεκτικός στη θεραπεία.

Ένα ακόμη σημαντικό σημείο είναι η δι-

ρεύνηση της πιθανής ύπαρξης εξωγενών παραγόντων που επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι επιλοιμώξεις, όπως αυτές με Clostridium difficile και CMV, αποτελούν παράγοντες που όλο και συχνότερα αναγνωρίζονται σαν αίτια εμφάνισης ανθεκτικότητας στη θεραπεία[2, 3].

Ενεργός ελκώδης κολίτιδα

Η χορήγηση των αμινοσαλικυλικών αποτελεί το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση της ελαφράς προς μέσης βαρύτητας ελκώδους κολίτιδος. Οι κλινικές μελέτες αναφέρουν ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία σε ένα ποσοστό περίπου 50% των ασθενών[4]. Δεν θα πρέπει να λησμονείται όμως, ότι αν και οι ασθενείς με ελαφρά νόσο θα αρχίσουν να ανταποκρίνονται εντός λίγων εβδομάδων, τελική λύση των συμπτωμάτων και αναγέννηση του βλεννογόνου μπορεί να απαιτήσει μήνες. Όσον αφορά τη δοσολογία τους, υπάρχουν ενδείξεις για μια θετική σχέση δόσης –αποτελεσματικότητας[5]. Υποστηρίζεται λοιπόν, ότι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε δόσεις μικρότερες από 4.8g ημερησίως δεν θα πρέπει να χαρακτηρίζονται ως ανθεκτικοί στη θεραπεία[6].

Η αποτελεσματικότητα των κορτικοειδών στην αντιμετώπιση της σοβαρής ελκώδους κολίτιδας είναι γνωστή από το 1955[7]. Έτσι η θεραπεία εκλογής για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα αμινοσαλικυλικά εντός 2–8 εβδομάδων ανάλογα με την ένταση των συμπτωμάτων και την επίδραση τους στη ποιότητα ζωής του ασθενούς ή για ασθενείς με μέτριας προς σοβαρής βαρύτητας νόσο, είναι η έναρξη των κορτικοειδών σε δόσεις ισοδύναμες με 20–60mg πρεδνιζολόνης ημερησίως.

Η σχέση δόσης–αποτελεσματικότητας των κορτικοειδών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε κλινικές μελέτες. Η χορήγηση 40mg πρεδνιζολόνης ημερησίως ήταν αποτελεσματικότερη των 20mg σε μια κλινική μελέτη, ενώ σε μικρό αριθμό ασθενών με ελκώδη κολίτιδα η οριακή υπεροχή των 60mg έναντι των 40mg αντισταθμιζόταν από το μεγαλύτερο αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών[8]. Αν και δεν υπάρχουν μελέτες άμεσης σύγκρισης της αποτελεσματικότητα της από του στόματος σε σχέση με τη παρεντερική χορήγηση των κορτικοειδών οι κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν καλύτερη ανταπόκριση των ασθενών στη παρεντερική χορήγηση.

Η ανταπόκριση στη χορήγηση των κορτικοειδών γίνεται συνήθως εμφανής εντός ολίγων ημερών. Η σοβαρότητα της νόσου, είναι ένας σημαντικός παράγοντας που θα καθορίσει τη διάρκεια αναμονής του αποτελέσματος. Οι ασθενείς πρέπει να ανταποκριθούν στην από του στόματος θεραπεία με κορτικοειδή εντός ημερών έως λίγων εβδομάδων. Εάν δεν ανταποκρίνονται ή παρατηρούνται σημεία επιδείνωσης της νόσου πρέπει να γίνεται εισαγωγή στο νοσοκομείο για την ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοειδών. 15% περίπου των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζουν σοβαρή έξαρση της νόσου που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο κατά τη διάρκεια της[9]. Όσον αφορά τη χρήση των αμινοσαλικυλικών στη σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες επικρατεί η άποψη ότι δεν είναι αποτελεσματικά.

Οι Tuclove και Jewell, εισήγαγαν το 1974 το «εντατικό ενδοφλέβιο σχήμα» στη σοβαρή ελκώδη κολίτιδα[10]. Στη μελέτη αυτή

χορηγήθηκε σε 49 ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα πρεδνιζολόνη 0.75–1 mg/ημερησίως (60mg/ημερησίως), τοπική αγωγή με υδροκορτιζόνη, αντιβιοτικά και υγρά ενδοφλεβίως. Μετά από 5 ημέρες όσοι ασθενείς είχαν τεθεί σε ύφεση ξεκινούσαν αγωγή από του στόματος. Η μη ανταπόκριση μετά 5 ημέρες αποτελούσε ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση. 73% των ασθενών ετέθησαν σε ύφεση στο χρονικό αυτό διάστημα. Η παράταση της θεραπείας με κορτικοειδή δεν έδειξε κάποιο όφελος ενώ αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών τόσο από τη νόσο όσο και από τη χορήγηση των στεροειδών. Αν και το χρονικό διάστημα της αναμονής δεν είναι απόλυτα ορισμένο, φαίνεται ότι η παράταση της θεραπείας για 7–10 ημέρες χρειάζεται σε κάποιους ασθενείς που παρουσιάζουν αργή ανταπόκριση στα κορτικοειδή[11].

Με την εισαγωγή των νέων θεραπειών στη θεραπεία της σοβαρής ελκώδους κολίτιδος αυξάνεται ο κίνδυνος της καθυστέρησης της χειρουργικής επέμβασης. Αυτό τονίζει την ανάγκη να προσδιορισθούν κλινικοί και εργαστηριακοί δείκτες που θα μπορούν να προβλέψουν πρώιμα την έκβαση της θεραπείας.

Οι Travis και συν. έδειξαν ότι μετά 3 ημέρες θεραπείας με κορτιζόνη σε ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, 85% των ασθενών που είχαν > 8 κενώσεις/ημερησίως ή/και 3–8 κενώσεις/ημερησίως και CRP >45mg/L δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία[12].

Σε μια πιο πρόσφατη αναδρομική μελέτη των Lindgren και συν. σε 97 ασθενείς με σοβαρή ή μέτρια προς σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, βρέθηκε ότι κενώσεις > 4 ημερησίως, αποβολή αίματος στις κενώσεις και αύξηση της CRP > 25 μετά 3 ημέρες ενδοφλέβιας αγωγής με κορτικοειδή αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες ανθεκτικότητας στα κορτικοειδή[13].

Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία με κορτικοειδή δεν έχει αλλάξει τις τελευταίες δεκαετίες και κυμαίνεται σε ποσοστά 20%–40%[12].

Τη τελευταία δεκαετία, η ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοσπορίνης σε δόση 4mg/kg/ημερησίως με ταυτόχρονη χορήγηση κορτιζόνης ενδοφλεβίως, αποτελεί την εναλλακτική θεραπεία για τους ασθενείς με σοβαρή ανθεκτική στα κορτικοειδή ελκώδη κολίτιδα. Σε διάφορες μελέτες ασθενών που έλαβαν κυκλοσπορίνη έχουν περιγραφεί ποσοστά αποτελεσματικότητας 60–90% στην επίτευξη ύφεσης και την αποφυγή της επείγουσας κολεκτομής[14–22]. Ένα ποσοστό των ασθενών αυτών υποτροπιάζει και υποβάλλεται τελικά σε κολεκτομή, ενώ 30–50% από αυτούς που ετέθησαν σε ύφεση αποφεύγουν τη κολεκτομή, ιδιαίτερα αν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα και αζαθειοπρίνη[17, 21].

Η χορήγηση της κυκλοσπορίνης ωστόσο ενέχει τον κίνδυνο επιπλοκών όπως οι ευκαιριακές λοιμώξεις (pneumocystis (PCP), cytomegalovirus (CMV), candida, herpes) και η νεφροτοξικότητα. Η αρχικά προτεινόμενη δόση των 4mg/kg/ημερησίως φαίνεται να αμφισβητείται, και υπάρχουν μελέτες χορήγησης 2mg/kg που έδειξαν την ίδια αποτελεσματικότητα με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες[23–27]. Ένα ακόμη ερώ-

τημα όσον αφορά τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη, είναι η πιθανή χορήγηση της χωρίς τη ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοειδή, με σκοπό τη μείωση των επιπλοκών. Προκαταρκτικές μελέτες δείχνουν παρόμοια αποτελεσματικότητα για τη χορήγηση της κυκλωσπορίνης ως μονοθεραπεία[27, 28].

Το μονοκλωνικό χιμαιρικό αντίσωμα έναντι του TNF-α (Infliximab) έχει δείξει αποτελεσματικότητα στη αντιμετώπιση τόσο της ενεργού ανθεκτικής στα κορτικοειδή νόσου Crohn όσο και στη θεραπεία των συριγγίων. Η μελέτη της αποτελεσματικότητας του infliximab στην ελκώδη κολίτιδα αποτελεί σήμερα αντικείμενο έρευνας.

Οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες είναι μη ελεγχόμενες και αφορούν ασθενείς με σοβαρή ανθεκτική στα κορτικοειδή νόσο, εκτός από μια μελέτη που έχει δημοσιευθεί υπό μορφή περίληψης και αναφέρεται σε ασθενείς με σοβαρής προς μέτριας βαρύτητας νόσο που έλαβαν infliximab χωρίς να προηγηθεί χορήγηση κορτικοειδών[29-36]. Στις μελέτες αυτές ένα ποσοστό από 50% έως και πάνω από 80% των ασθενών παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ σε δύο από αυτές η κλινική ανταπόκριση επιβεβαιώθηκε και με ενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών[30, 32]. Η παρακολούθηση των ασθενών αυτών έδειξε ποσοστά διατήρησης της ανταπόκρισης έως και 90% (9/10 ασθενείς) για παρακολούθηση 10 μηνών σε μια μελέτη[35]. Οι Sue και συν. χρησιμοποίησαν περισσότερες από μια δόσεις infliximab και βρήκαν ότι ο μέσος χρόνος δράσης του φαρμάκου ήταν 8 εβδομάδες ενώ η ανταπόκριση παρέμενε με τις επαναλαμβανόμενες εγχύσεις του φαρμάκου όπως και στη νόσο Crohn[36].

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες οι Pobert και συν. σε μια διπλή- τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη χορήγησης του infliximab σε 43 ασθενείς με μέτριας προς σοβαρή ανθεκτική ελκώδη κολίτιδα, δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα του infliximab[37]. 6 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, 39% αυτών που έλαβαν infliximab και 30% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ετέθησαν σε ύφεση (P=NS). Ωστόσο οι ασθενείς που έλαβαν infliximab μείωσαν σημαντικά περισσότερο τη δόση της χορηγούμενης κορτιζόνης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα δεν μπορούμε να καθορίσουμε το ρόλο που το φάρμακο αυτό θα παίξει στη θεραπεία των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.

Μια νέα θεραπευτική προσέγγιση, που βασίζεται στην αφαίρεση λευκών αιμοσφαιρίων (ECCTs: extracorporeal leukocyte removal therapies) από τη κυκλοφορία ασθενών με ανθεκτική ελκώδη κολίτιδα, δείχνει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η αφαίρεση των λευκών αιμοσφαιρίων γίνεται με τη δίοδο του αίματος του ασθενή μέσα από ένα ειδικό φίλτρο το οποίο είναι διαφορετικό για τις δύο μεθόδους που έχουν εφαρμοσθεί, και την εν συνεχεία επιστροφή του στη κυκλοφορία μέσω μιας δεύτερης περιφερικής φλέβας. Η τεχνική αυτή βασίζεται στην υπόθεση ότι η περιοδική αφαίρεση των ενεργοποιημένων λευκών αιμοσφαιρίων θα οδηγήσει στη μείωση της προκαλούμενης από τα λευκά αιμοσφαίρια φλεγμονής και ιστικής καταστροφής.

Το φίλτρο Adacolumn® (G-1 column) αποτελείται από ένα σύστημα πόρων (35.000)

διαμέτρου 2mm έκαστος, κατασκευασμένο από οξική κυτταρίνη που εμβαπτίζεται σε 130ml φυσιολογικό ορό. Η κατασκευή του φίλτρου είναι τέτοια που να οδηγεί στη σύλληψη και τελικά στην απόπτωση περίπου 65% των κοκκιοκυττάρων, 55% των μονοκυττάρων και μόνο 2% των λεμφοκυττάρων που διέρχονται κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας που διαρκεί 60min, με ροή αίματος 30ml/min[38].

Το φίλτρο CellsorbaTM αντίθετα κατακρατεί περίπου 99% των κοκκιοκυττάρων και των μονοκυττάρων και περίπου 70% των λεμφοκυττάρων ενώ έχει βρεθεί ότι κατακρατεί και αιμοπετάλια. Ο ρυθμός ροής του αίματος είναι 50ml/min και η διάρκεια της συνεδρίας μία ώρα[39].

Ο αριθμός και η συχνότητα πραγματοποίησης των συνεδριών λευκαφαίρεσης δεν έχει ακόμα καθορισθεί με ακρίβεια, αλλά φαίνεται ότι ≥ 5 συνεδρίες χρειάζονται με συχνότητα 1 φορά εβδομαδιαίως για να επιτευχθεί ύφεση της νόσου.

Οι Hanai και συν. σε μια μη ελεγχόμενη πιλοτική μελέτη εφαρμογής του φίλτρου Adacolumn σε 31 ασθενείς με ενεργό ανθεκτική στα κορτικοειδή ελκώδη κολίτιδα και σε 8 ασθενείς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα που υποβλήθηκαν στη θεραπεία χωρίς προηγούμενη χορήγηση κορτικοειδών, αναφέρουν ότι πιθανά οι ασθενείς με ανθεκτική νόσο χρειάζονται περισσότερες από 5 συνεδρίες και προτείνει επίσης την εφαρμογή δύο συνεδριών εβδομαδιαίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη μελέτη αυτή, τη 12η εβδομάδα 81% των ασθενών με ανθεκτική κολίτιδα και 88% αυτών που δεν είχαν προηγούμενα λάβει κορτικοειδή ετέθησαν σε ύφεση[40].

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη οι Sawada και συν. μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του φίλτρου CellsorbaTM σε ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα. Η χρήση του φίλτρου 1 φορά εβδομαδιαίως για 5 εβδομάδες έθεσε σε ύφεση 64.1% των ασθενών την 7η εβδομάδα παρακολούθησης ενώ η θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοειδών 40.5% των ασθενών ($p<0,05$)[39]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση ήταν σημαντικά λιγότερες από αυτές στην ομάδα της κορτιζόνης (24% vs 68%, $p<0,001$).

Η αποτελεσματικότητα του φίλτρου Adacolumn® ελέγχθηκε σε μια πολυκεντρική και ελεγχόμενη μελέτη. Από τους 105 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ανθεκτική ελκώδη κολίτιδα, 53 υπεβλήθησαν σε 5 συνεδρίες λευκαφαίρεσης σε διάρκεια 5 εβδομάδων και 52 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοειδών. Μετά 7 εβδομάδες, 58.5% αυτών που υπεβλήθησαν στη λευκαφαίρεση είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία σε σύγκριση με 46% αυτών που έλαβαν κορτιζόνη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα της λευκαφαίρεσης δεν ήταν σοβαρές και ήταν σημαντικά λιγότερες σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν κορτιζόνη (9% vs 43%)[41, 42].

Η πρόοδος στην κατανόηση των φαινομένων που επισυμβαίνουν στο βλεννογόνο των ασθενών με ΙΦΕΝ έχει οδηγήσει στην μελέτη νέων φαρμάκων που στόχο έχουν το περιορισμό της φλεγμονής, χρησιμοποιώ-

ντας διαφορετικούς κάθε φορά μηχανισμούς. Παραδείγματα αποτελούν η χρήση της IFN β–1a (43), το μονοκλωνικό IgG4 αντίσωμα (natalizumab) έναντι των α–4 ιντεγκρινών (44), το μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα (LDP–02) έναντι των α4β7 ιντεγκρινών (45) και το χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL–2 (Basiliximab)[46]. Πρόδρομες μελέτες έχουν δείξει κάποια αποτελεσματικότητα αλλά μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες αναμένονται για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των φαρμάκων αυτών.

Διατήρηση της ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μιά νόσος που υποτροπιάζει. Η ομάδα της Οξφόρδης αναφέρει ότι 80% των ασθενών που ετέθησαν σε ύφεση θα υποτροπιάσουν μέσα στον επόμενο χρόνο[47].

Μετά την επίτευξη της ύφεσης, η χορήγηση των αμινοσαλικυλικών σε δόσεις 1.5–4.8g/ημερησίως είναι αποτελεσματικές στη διατήρηση της σε ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ασθενών[48].

Ένα σημαντικό πρόβλημα στην αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδος αποτελούν οι ασθενείς που ενώ παρουσιάζουν αρχική ανταπόκριση στα κορτικοειδή, υποτροπιάζουν όταν αυτά μειώνονται ή διακόπτονται. 20–25% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα ανήκουν στη κατηγορία αυτή.

Υπάρχει η άποψη ότι δεν πρέπει οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα να χαρακτηρίζονται ως κορτιζονοεξαρτώμενοι εάν δεν έχουν λάβει θεραπεία με δόσεις αμινοσαλικυλικών έως και 4.8g/ημερησίως[49]. Η σχέση δόσης αποτελεσματικότητας της σουλφασαλαζίνης για τη διατήρηση της ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα έχει επιβεβαιωθεί σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη[50]. Αντίθετα σε μια μετανάλυση 16 τυχαιοποιημένων και ελεγχόμενων μελετών που εξέτασε την αποτελεσματικότητα των 5–ASA για τη διατήρηση της ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική σχέση δόσης–αποτελεσματικότητας[48]. Οι μελέτες όμως σε μη επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να μην αποκαλύπτουν το πιθανό όφελος της χορήγησης υψηλών δόσεων αμινοσαλικυλικών σε υποομάδες ασθενών όπως οι ασθενείς με κορτιζονοεξαρτώμενη νόσο και εκείνοι με συχνές υποτροπές.[51]. Σε μια μελέτη των d'Albasio και συν. βρέθηκε ότι ο συνδυασμός από του στόματος και υποκλυσμών μεσαλαζίνης σε ασθενείς με συχνές υποτροπές της νόσου ήταν αποτελεσματικότερος της μονοθεραπείας[52].

Ωστόσο παρά την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα των αμινοσαλικυλικών στη διατήρηση της ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών που βρίσκονται σε αγωγή με αμινοσαλικυλικά παρουσιάζουν υποτροπές. Σε μια μελέτη των Moum και συν. βρέθηκε ότι ο κίνδυνος υποτροπής σε 1 έτος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήταν 50% παρά το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς ελάμβαναν αγωγή με σουλφασαλαζίνη ή 5–ASA[53].

Στην αντιμετώπιση των ασθενών που παρουσιάζουν συχνές υποτροπές ή κορτιζονοεξαρτώμενη ελκώδη κολίτιδα παρά τη χρόνια χορήγηση αμινοσαλικυλικών σε ικανές δόσεις, η χορήγηση της αζαθειοπρίνης ή του μεταβολίτη της 6–μερκαπτοπουρίνη σε

δόσεις 2–2.5mg/kg και 1–1.5mg/kg αντίστοιχα, αποτελεί την εναλλακτική θεραπεία στη κλινική πράξη.

Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι τα δεδομένα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία για την αποτελεσματικότητα της αζαθειοπρίνης στην ελκώδη κολίτιδα δεν είναι τόσο ισχυρά όσο στη νόσο Crohn. Η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη σύγκρισης της αζαθειοπρίνης με εικονικό φάρμακο δεν έδειξε σημαντικό όφελος από τη χορήγηση της αζαθειοπρίνης ως θεραπεία συντήρησης σε διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους[54].

Αντίθετα θετικά αποτελέσματα έδειξαν οι Howthorne και συν. σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη διακοπής της αζαθειοπρίνης σε 79 ασθενείς που βρίσκονταν ήδη σε ύφεση με τη χορήγηση της αζαθειοπρίνης[55]. Οι ασθενείς που διέκοψαν την αζαθειοπρίνη παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών συγκριτικά με αυτούς που συνέχισαν την αγωγή (59% vs 35%, p=0.04). Μια κριτική που γίνεται στη μελέτη αυτή, είναι ότι ο σχεδιασμός της ευνοεί την αζαθειοπρίνη δεδομένου ότι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη βρίσκονταν ήδη σε ύφεση για χρόνια με το φάρμακο αυτό.

Πρόσφατα σε μια τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη των Sood και συν. 35 ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα πρόσφατης έναρξης έλαβαν εκτός των κορτικοειδών για τον έλεγχο της νόσου, συνδυασμό αζαθειοπρίνης με σουλφασαλαζίνη ή μόνο σουλφασαλαζίνη. Στη παρακολούθηση ενός έτους βρέθηκε ότι σημαντικά μικρότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό φαρμάκων(23.5%) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο σουλφασαλαζίνη (55.6%) παρουσίασαν υποτροπή της νόσου[56].

Σε αντίθεση με τη νόσο Crohn, η χορήγηση της μεθοτρεξάτης στην ελκώδη κολίτιδα δεν αποτελεί θεραπευτική επιλογή σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα των κλινικών μελετών. Στη μοναδική τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη, χορηγήθηκαν 12.5mg μεθοτρεξάτης από του στόματος εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο σε 67 ασθενείς με ανθεκτική νόσο, για διάστημα 9 μηνών. Στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά την επίτευξη ή τη διατήρηση της ύφεσης μεταξύ των δύο ομάδων[57]. Υπάρχει ωστόσο η άποψη ότι πρέπει να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην ελκώδη κολίτιδα με χορήγηση υψηλότερων των 12.5 mg/εβδομαδιαίως δόσεων μεθοτρεξάτης.

Η αποτελεσματικότητα της διαδερμικής χορήγησης νικοτίνης σαν θεραπεία διατήρησης της ύφεσης ελέγχθηκε σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με 80 ασθενείς που έλαβαν 15mg νικοτίνης για 16 ώρες ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, για χρονικό διάστημα 6 μηνών. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν υποστηρίζουν τη θεραπεία αυτή για τη διατήρηση της ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα[58].

Υπάρχουν κάποια ενθαρρυντικά πρόδρομα αποτελέσματα από την εφαρμογή της λευκαφαίρεσης σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο.

Τέλος η χορήγηση infliximab για τη διατήρηση της ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα αποτελεί αντικείμενο έρευνας.

Βιβλιογραφία

[1] Hanauer SB. Guidelines for the clinical evaluation of drugs for patients with inflammatory bowel disease. Fed Regist 1991; 56: 27, 519.

[2] Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004 (in press).

[3] Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:773–775.

[4] Sinisky CA, Cort DH, Sanahan F, et al. Oral mesalazine (pH 7-dependent mesalazine) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicentre study. Ann Intern Med 1990;115:350–5.

[5] Sutherland I, Roth D, Beck P, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD000543.

[6] Ahluwalia NK, Mani V, Gooman MJ, et al. Double-blind trial of 4.8g vs 2.4g of mesalazine for 4 weeks in the treatment of acute ulcerative colitis (abstract). Gut 1993;34:511.

[7] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. BMJ 1955;2:1041–1048.

[8] Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al. Outpatient treatment of ulcerative colitis: Comparison between three doses of oral prednisolone. Br Med J 1962;ii:441–446

[9] Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Part 1: short-term prognosis. Gut 1963: 300–8.

[10] Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. Lancet 1974;1:1067–70.

[11] Kornbluth A, Marion JF, Salomon P, et al. How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn colitis ? An analytic review of selected trials. J Clin Gastroenterol 1995;20:280–284.

[12] Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut 1996;38:905–10.

[13] Lindgren SC, Flood LL, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:831–5.

[14] Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. Lancet 1990; 336: 16–9.

[15] Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994; 330: 1841–5.

[16] Santos J, Baudet S, Casellas F, et al. Efficacy of intravenous cyclosporine for steroid refractory attacks of ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1995; 20: 285–9.

[17] Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1996; 91: 2498–9.

[18] Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. Dig Dis Sci 1996; 41: 2471–6.

[19] Hyde GM, Thillainayagam AV, Jewell DP.

Intravenous cyclosporin as rescue therapy in severe ulcerative colitis: time for a reappraisal? Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 411–3.

[20] Stack WA, Long RG, Hawkey CJ. Short- and long-term outcome of patients treated with cyclosporin for severe acute ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 973–8.

[21] Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1587–92.

[22] McCormack G, McCormick PA, Hyland JM, et al. Cyclosporin therapy in severe ulcerative colitis: is it worth the effort? Dis Colon Rectum 2002; 45: 1200–5.

[23] Actis GC, Ottobrelli A, Pera A, et al. Continuously infused cyclosporine at low-dose is sufficient to avoid emergency colectomy in acute attacks of ulcerative colitis without the need for high-dose steroids. J Clin Gastroenterol 1993; 17: 10–3.

[24] Actis GC, Aimo G, Priolo G, et al. Efficacy and efficiency of oral microemulsion cyclosporin versus intravenous and soft gelatin capsule cyclosporin in the treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: an open-label retrospective trial. Inflamm Bowel Dis 1998; 4: 276–9.

[25] Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized double blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg IV cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2002; 122: A668 (Abstract).

[26] Rowe FA, Walker JH, Karp LC, et al. Factors predictive of response to cyclosporin treatment for severe, steroid-resistant ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2000–8.

[27] Rayner CK, McCormack G, Emmanuel AV, et al. Long-term results of low-dose intravenous ciclosporine for acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:303–308.

[28] D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. Gastroenterology 2001; 120: 1323–9.

[29] Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: A pilot study. Inflammatory Bowel Diseases 2001;7:83–88.

[30] Chey WY, Hussain A, Ryan C, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:2373–2381.

[31] Chey WY. Infliximab for patients with refractory ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2001;7, Suppl 1:S30–33.

[32] Kaser A, Mairinger T, Vogel W, Tilg H. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. Wien Klin Wochenschr 2001;113:930–933.

[33] Fleisher MR, Rubin SD, Levine AE, et al. Infliximab in the treatment of steroid-naïve ulcerative colitis. American College Gastroenterology 66th Annual Scientific Meeting, Las Vegas, NV, October 22–24, 2001, Abstract no. 244.

[34] Actis GC, Bruno M, Pinna-Pintor M, et al. Infliximab for treatment of steroid refractory ulcerative colitis. Dig Liver Dis. 2002;34:631–4.

[35] Kohn A, Prantera C, Pera A, et al.

Anti-tumour necrosis factor alpha (infliximab) in the treatment of severe ulcerative colitis: result of an open study on 13 patients. Dig Liver Dis. 2002;34:626–30.

[36] Su C, Salzberg BA, Lewis JD, Deren JJ, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2002;9:2577–84.

[37] Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infliximab in moderately severe glycocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial. Gut 2003;52:998–1002.

[38] Saniabadi A, Hanai H, Takeuchi K, et al. Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. Ther Apher & Dial 2003;7:48–59.

[39] Sawada K, Muto T, Shimoyama T, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. Current Pharmacological Design 2003;9:307–321.

[40] Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: A prospective, uncontrolled, pilot study. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:28–35.

[41] Shimoyama T, Sawada Y, Tanaka T, et al. Granulocytapheresis in active ulcerative colitis. A multicenter randomized control study. Jpn J Apher 1999;18:117–31.

[42] Shimoyama T, Sawada K, Saniabadi A. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. J Clin Apher 2001;16:1–9.

[43] Nicolaus S, Rutgeerts P, Fedorak R, et al. Interferon β–1a in ulcerative colitis: a placebo controlled, randomized, dose escalating study. Gut 2003;52:1286–1290.

[44] Gordon FH, Hamilton MI, Donoghue S, et al. A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha–4 integrin. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:699–705.

[45] Feagan B, McDonald J, Greenberg G, et al. An ascending dose trial of humanized A4B7 antibody in ulcerative colitis (UC). Gastroenterology 2000;118:A874.

[46] Creed TJ, Norman M, Probert CS, et al. Basiliximab (anti-CD25) in combination with steroids may be an effective new treatment for steroid-resistant ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:65–75.

[47] Edwards F, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Long term prognosis. Gut 1963;4:309–315.

[48] Sutherland L, Roth D, Beck P, et al. Oral 5–aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD000544.

[49] Hanauer SB. Management strategies for refractory patients: when aminosalicylates and corticosteroids are not enough. Syllabus of AGA Spring postgraduate course. Washington May 1997:127–35.

[50] Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC, et al. An optimum dose of sulfasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. Gut 1980;21:232–240.

[51] Riley SA. What dose of 5–aminosalicylic

acid (mesalazine) in ulcerative colitis? Gut 1998;42:761–763.

[52] d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis : a randomised double-blind study. Am J Gastroenterol 1997;92:1143–7.

[53] Moum B, Ekbom A, Vatn MH et al. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990–1993. Scand J Gastroenterol 1997; 32:1005–1012.

[54] Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. BMJ 1974;4:627-630.

[55] Howthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. BMJ 1992;305:20–22.

[56] Sood A, Kaushal V, Midha V, et al. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. J Gastroenterol 2002; 37:270–274.

[57] Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. Gastroenterology 1996; 110:1416–1421.

[58] Thomas GAO, Rhodes J, Mani V, et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 1995;332:988–9.

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΚΟΛΙΤΙΔΕΣ

Μαργαρίτης Βασίλειος

Γαστρεντερολόγος, Επιμ. ΕΣΥ, ΙΠΝ Πατρών

Η ελκώδης κολίτις (ΕΚ) ειναι μια χρόνια ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται απο φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέως εντέρου (ΠΕ) με σχεδόν πάντα προσβολή του ορθού και συνεχή κεντρομόλο κατανομή προς τα λοιπά τμήματα του ΠΕ.

Η διαφορική διάγνωση (ΔΔ) της ελκώδους κολίτιδος από άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις του ΠΕ που προκαλούν διάρροια και μάλιστα αιμορραγική γίνεται επιτακτική ιδιαίτερα όταν εμφανίζεται με βαρειά κλινική εικόνα και επιβάλλονται άμεσες θεραπευτικές αποφάσεις. Το εύρος της ΔΔ μπορεί να περιοριστεί σημαντικά αν ληφθούν υπ' όψη η ταχύτητα έναρξης των συμπτωμάτων, τό ιστορικό του ασθενούς κι ο συνδυασμός τών κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων. Στον πίνακα 1 δίνεται η ΔΔ της ΕΚ.

Κατά την χρήση διαγνωστικών αλγορίθμων θα πρέπει να συνυπολογίζονται μερικά δεδομένα όπως ότι τα συμπτώματα πχ ή διάρροια είναι μή ειδικά. Τό ίδιο μπορεί να ισχύει για το ιστορικό ή για τα εργαστηριακά αποτελέσματα. Η ειλεοκολονοσκόπηση και λήψη βιοψιών είναι η διαγνωστική εξέταση εκλογής. Ακόμα και σε ασθενείς με μακροσκοπικά φυσιολογικό βλεννογόνο, οι βιοψίες δύνανται ν' αποκαλύψουν κολλαγονώδη ή λυμφοκυτταρική κολίτιδα όπως και να αποκλείσουν λειτουργικές παθήσεις.

N.Crohn

Εάν αναφέρεται βλεννοαιμορραγικό διαρροικο σύνδρομο απο μηνών με ενδοσκοπικά ευρήματα εκτεταμένης φλεγμονής στο κόλον τότε η διάγνωση της ΕΚ είναι πιθανότατη με κύρια ΔΔ την Νόσο Crohn (NC). Στν πίνακα 2 δίνονται τα κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΕΚ και της NC. Η συσχέτιση αυτών των χαρακτηριστικών με τα εργαστηριακά ευρήματα δύναται να διαφοροδιαγνώσει ΕΚ από NC στο 95% τών περιπτώσεων. Προβληματικές στην διάγνωση είναι η περιπτώσεις όπου η ΕΚ φείδεται του ορθού (1–5%) ή προσβάλει ασυνεχώς το τυφλό όπως και η NC με συνεχή προσβολή του ΠΕ χωρίς εντόπιση στο λεπτό έντερο. Στις περιπτώσεις αυτές συχνά την λύση τη δίνουν οι βιοψίες.

Αδιευκρίνιστη κολίτιδα (indeterminate colitis)

Στην κατηγορία αυτή ανήκει 5% περίπου των ΙΦΝΕ όπου για διάφορους λόγους δεν μπορούν να ενταχθούν σε συγκεκριμένη νοσολογική ομάδα παρουσιάζοντας αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά.

Λοιμώδης κολίτιδα

Συνήθως παρουσιάζει αιφνίδια έναρξη. Η ενδοσκοπική εικόνα τών περισσοτέρων λοιμωδών κολιτίδων (ΛΚ) που προκαλούν αιμορραγική διάρροια μπορεί να λάβει διάφορες μορφές που προσομοιάζουν ΙΦΝΕ. Μόνον κατόπιν αποκλεισμού λοιμώδους κολίτιδος μπορεί να θέσει κανείς την διάγνωση ΕΚ ή NC. Στον πίνακα 3 αναφέρο-

νται οι ενδοσκοπικές εικόνες που προσομοιάζουν διάφορες λοιμώδεις καταστάσεις που προσβάλλουν το ΠΕ. Υπέρ της ΛΚ συνηγορούν η φειδώς του ορθού, η βαρύτερη προσβολή του σιγμοειδούς κι η ασυνέχεια των βλαβών με συχνά παρεμβαλλόμενο φυσιολογικό βλεννογόνο ευρήματα που κάνουν δυσχερή τη ΔΔ κυρίως με την NC παρά με την ΕΚ.

Ισχαιμική κολίτιδα

Εμφανίζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με αθηρωματική νόσο και προέρχεται είτε από αποφακτικό αγγειακό επεισόδιο είτε λόγω μειωμένης αιματικής ροής. Συχνά συνυπάρχει κοιλιακό άλγος και προσβάλλεται κατά κύριο λόγω η αριστερή κολική καμπή το κατιον και το σιγμοειδές με φειδώ του ορθού. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις όπως και οι ενδοσκοπικές είναι εξελικτικές με πρώιμες βλάβες την εξέλκωση του βλεννογόνου και χρόνιες με διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, ίνωση του χορίου και παρουσία αιμοσιδηροφάγων ιστιοκυττάρων.

Φαρμακευτική κολίτιδα

Με την γήρανση του πληθυσμού και την ολοένα αυξανομένη χρήση φαρμακευτικών ουσιών αυξάνεται παράλληλα και η συχνότητα με την οποία εμφανίζεται η φαρμακευτική κολίτδα. ΜΣΑΦ, ο χρυσός τα σαλικυλικά κα μπορουν να προκαλέσουν εικόνες που ποικίλουν από απλό οίδημα ή εξέρυθρο βλεννογόνο έως εικόνα που δύσκολα να διαφοροδιαγιγνώσκεται απο ΙΦΝΕ ιδιαίτερα αν είναι αυτά το αίτιο πυροδότησης υποτροπής ή πρώτης προσβολής του ασθενούς απο ΕΚ ή NC.

Η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να προκαλέσει ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα από C. difficile αν και σε ηλικιωμένα άτομα μπορεί να εμφανιστεί και χωρίς χρήση αντιβιοτικών.

Μετακτινική κολίτιδα

Οφείλεται σε μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας για την αντιμετώπιση ενδοπυελικών νεοπλασμάτων. Όπως στην ενδοσκοπικη έτσι και στην ιστολογικη εικόνα διακρίνουμε μια πρωιμη ή οξεία φάση με χαρακτηριστικά που μιμούνται ΕΚ ή ισχαιμική κολίτιδα και μιά χρόνια με τυπικές αγγειακές αλλοιώσεις.

Κολίτιδα σε εκκολπωματίτιδα

Ο όρος αναφέρεται σε ενεργό φλεγμονή του σιγμοειδούς εντός ή/και πέριξ των εκκολπωμάτων. Η εικόνα είναι πολλές φορές δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από ΙΦΝΕ ενώ υπάρχουν αναφορές γιά εξέλιξη μερικών περιπτώσεων σε ΕΚ.

Μικροσκοπική κολίτις

Ο όρος καλύπτει δυο ιδιοπαθείς παθήσεις του ΠΕ που παρουσιάζονται με χρόνια υδαρή διάρροια, φυσιολογική ενδοσκοπική εικόνα ενώ στην βιοψία διακρίνονται δύο παθολογικές οντότητες: η λεμφοκυτταρικη κολίτιδα και η κολλαγονώδης κολίτιδα. Εμφανίζονται κυρίως σε μεσήλικες γυναίκες ασθενείς. Πολλοί θεωρούν πως οι δύο αυτές ιστολογικά διακριτές οντότητες αποτελούν εκδηλώσεις κοινής νοσολογικής επεξεργασίας.

Κολίτιδα από παράκαμψη κοπράνων (diversion colitis)

Είναι πάθηση ιατρογενής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ειλεοστομία ή κολοστομία. Εμφανίζεται στο παρακεκαμένο τμήμα

του εντέρου λόγω έλειψης λιπαρών οξέων βραχείας αλύσεως κι η ενδοσκοπικη και ιστολογική της εικόνα προσομοιάζει αυτή της χρόνιας ενεργού ΕΚ.

Συμπέρασμα

Η ΔΔ της ΕΚ περιλαμβάνει μια πληθώρα νόσων. Ο σωστός συνδυασμός του ιστορικού, της κλινικής εξέτασης, των ενδοσκοπικών, εργαστηριακών και ιστολογικών ευρημάτων μαζί με την αυξανόμενη εμπειρία και γνώσεις του ιατρού στο συγκεκριμένο γνωστικό αντικείμενο, οδηγεί σε ασφαλέστερη διάγνωση και βέλτιστη αντιμετώπιση της νόσου.

Βιβλιογραφία

[1] Andres P.G. and L.S. Friedman, Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am, 1999. 28(2): p. 255–81, vii.

[2] Shah R.J., et al., Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. Am J Gastroenterol, 2001. 96(4): p. 1091–5.

[3] Whitehead R., Colitis: problems in definition and diagnosis. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1990. 417(3): p. 187–90.

[4] Marshall J.B., R. Singh, and A.A. Diaz–Arias, Chronic, unexplained diarrhea: are biopsies necessary if colonoscopy is normal? Am J Gastroenterol, 1995. 90(3): p. 372–6.

[5] Geboes, K. and G. De Hertogh, Indeterminate colitis. Inflamm Bowel Dis, 2003. 9(5): p. 324–31.

[6] Ludeman, L., and N.A. Shepherd, What is diverticular colitis? Pathology, 2002. 34(6): p. 568–72.

[7] Tagkalidis, P., P. Bhathal, and P. Gibson, Microscopic colitis. J Gastroenterol Hepatol, 2002. 17(3): p. 236–48.

[8] Geboes K., Ektors N and D'Haens G et al, Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? Am J Gastroenterol 1998. 93: p201–6.

[9] Geboes K. Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. 2001 Colorectal Disease (3) p2–12.

[10] Giardiello FM, Lazenby AJ and Bayless T, The new colitides, Collagenous, lymphocytic, and diversion colitis. Gastroenterol Clin North Am. 1995 Sep;24(3):717–29.

[11] Schumacher G, First attack of inflammatory bowel disease and infectious colitis. A clinical, histological and microbiological study with special reference to early diagnosis. Scand J Gastroenterol Suppl. 1993;198:1–24.

[12] Dejaco C, Oesterreicher C and Angelberger S, Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. Endoscopy. 2003 Dec;35(12):1004–8.

[13] Puspok A, Kiener HP and Oberhuber G, Clinical, endoscopic, and histologic spectrum of nonsteroidal anti–inflammatory drug–induced lesions in the colon. Dis Colon Rectum. 2000 May;43(5):685–91

[14] Carpenter HA and Talley NJ, The importance of clinicopathological correlation in the diagnosis of inflammatory conditions of the colon: histological patterns with clinical implications. Am J Gastroenterol. 2000 Apr;95(4):878–96.

Πίνακας 1
ΔΔ ελκώδους κολίτιδας

N. Crohn
Λοιμώδεις κολίτιδες
Ισχαιμική κολίτιδα
Φαρμακευτική κολίτιδα
Μετακτινική κολίτιδα
Εκκολπωματίτιδα
Λεμφοκυτταρική / Κολλαγονώδη κολίτιδα
Νεοπλάσματα ΠΕ
Κολίτιδα από εκτροπή κοπράνων (diversion colitis)
Ρευματικά / Αυτοάνοσα νοσήματα

Πίνακας 2
Χαρακτηριστικά ευρήματα ΕΚ και ΝC

	ΕΚ	NC
Κλινικά	Αιμορραγική διάρροια	Περιπρωκτικές βλάβες, σπανιότερα αιμορραγικές κενώσεις.
Κατανομή βλαβών	Συνεχής, συμμετρική προσβολή ορθού	Ασυνεχής, ασύμμετρη
Έλκη	Μικρά εντός διάχυτης φλεγμονής, ενίοτε εκτεταμένα	Αφθώδη, επιμήκη, +/– πλακόστρωτο ή φυσιολογικό διάμεσο βλεννογόνο.
Αυλός	Σπανιώτατα στενώσεις	Συχνά στενώσεις
Ιστολογικά	Διαταραχή αρχιτεκτονικής κρυπτών +/– αποστημάτια, βλεννοπενία, μεταπλασία κυττάρων Paneth.	Εστιακή και/ή διατοιχωματική φλεγμονή, κοκκιώματα, βλεννογονικές σχισμές.

Πίνακας 3

Μακροσκοπικές βλάβες λοιμωδών κολιτίδων

	Ως επί ΕΚ	Ως επί NC
Campylobacter	++	+
Yersinia	+	+++
Salmonella	+++	+
Shigella	+++	
TBC	(+)	+++
Γονόρροια	+	
Σύφιλη	++	+
Αμοιβάδωση	++	++
Σχιστοσωμίαση	++	++
Ιστοπλάσμωση	+	++
CMV	+++	+
LGV–chlamydia πρωκτίτις	+	+++
Non –LGV–chlamydia	++	

Ν. CROHN – ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΡΙΓΓΙΩΝ

Β. Ε Μπαλατσός

Αναπληρωτής Διευθυντής, Γ.Ν.Α. «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Η ν. Crohn έχει περιγραφεί το 1932 σε 14 ασθενείς και από τότε είναι γνωστό ότι 6 από αυτούς τους ασθενείς είχαν αναπτύξει συρίγγια. Το 1934 ο AD. Bissell περιέγραψε την συσχέτιση μεταξύ περιπρωκτικής νόσου και ν. Crohn. Το 60–70% των ασθενών θα οδηγηθούν στο χειρουργείο και σε πολλούς από αυτούς η αιτία είναι η ανάπτυξη ενός περιπρωκτικού συριγγίου, συνέπεια μάλιστα ενός αποστήματος. Ο κίνδυνος ανάπτυξης συριγγίων κατά την διάρκεια της νόσου ανέρχεται από το 17% στο 50% σε πολλές μελέτες και σε κάποιες σειρές μάλιστα το ποσοστό αυτό είναι στο 85%. Τελευταίες μελέτες δίνουν ποσοστά συριγγίων στο 35% των ασθενών από τους οποίους το 20% είχε περιπρωκτική νόσο. Συνολικά η επίπτωση συριγγίων για μια 10ετή διάρκεια της νόσου είναι στο 33% και ανέρχεται στο 50% μετά 20 έτη. Το ευτυχές των ασθενών αυτών είναι ότι το 66% έχει μόνο ένα επεισόδιο ανοιχτού συριγγίου. Σε ένα 10% των ασθενών με ν. Crohn εμφανίζουν περιπρωκτικά συρίγγια ως έναρξη της νόσου και μάλιστα αρκετά έτη πριν τεθεί η διάγνωση, συνήθως είναι ασθενείς με ανάπτυξη της νόσου στο ορθό. Τα περιπρωκτικά συρίγγια δημιουργούνται είτε ως διήθηση των διατοιχωματικών ελκών της νόσου από τον πρωκτό και το ορθό, ή δευτερευόντως από ένα περιπρωκτικό απόστημα.

Η ταξινόμηση των περιπρωκτικών συριγγίων ανταποκρίνεται περισσότερο στις χειρουργικές ανάγκες και διαιρούνται σε «υψηλά» συρίγγια, όταν αναπτύσσονται (πάνω από τους σφιγκτήρες) σε «χαμηλά» συρίγγια (κάτω από αυτούς) και τέλος τα διασφιγκτηριακά. Τα «υψηλά» και διασφιγκτηριακά συρίγγια συνήθως χρήζουν συνδυασμό φαρμακευτικής και χειρουργικής αντιμετώπισης, ενώ τα «χαμηλά» ανταποκρίνονται συνήθως στην φαρμακευτική αγωγή, που όμως μετά την διακοπή της υποτροπιάζουν. Τα εσωτερικά συρίγγια της ν. Crohn διακρίνονται σε δύο τύπους: Τα εντεροεντερικά (ειλεο–ειλεού, ειλεο–κολικά, γαστρο–κολικά) και τα εντερικά με άλλα όργανα (όπως εντερο–κυστικά, εντερο–κολπικά κλπ).

Είναι στατιστικώς σημαντική η διαφορά για τους ασθενείς με ν. Crohn και συρίγγια που αναγκαστικά (διάτρηση – συριγγοποίηση) υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση. Η μέση περίοδος μεταξύ πρώτου και δευτέρου χειρουργείου είναι 1,7 έτη, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους ασθενείς (μη συριγγοποιό νόσο) που η μέση περίοδος μεταξύ πρώτου και δευτέρου χειρουργείου είναι τα 13 έτη.

Στη διαγνωστική προσπέλαση είναι αναγκαία η καταγραφή της τοπογραφικής κατανομής της νόσου στον πεπτικό σωλήνα (ενδοσκοπήσεις) το gold Stadard είναι ο έλεγχος και η διάγνωση των συριγγίων κάτω από γενική αναισθησία. Σε μια μελέτη εξισώνονται οι μέθοδοι διαγνωστικής προσπέλασης EUS (Ενδοσκοπικό Διισορθικό)

με MRI pelvic έχοντας μια διαγνωστική ακρίβεια της τάξεως του 85%, ποσοστό κοινά αποδεκτό. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι συνδυασμός δύο από τις τρεις μεθόδους δίνει ποσοστά προσπέλασης 100%.

Φάρμακα

ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ

Η μεσαλαζίνη δεν έχει την άδεια από το FDA για την θεραπεία της ν. Crohn, ωστόσο μελέτες με δοσολογία ≥ 3gr ημερησίως χορηγούνται, περισσότερο για την διατήρηση της νόσου σε ύφεση και όχι για την αντιμετώπιση των συριγγίων στα οποία η μεσαλαζίνη δεν έχει καμία αποτελεσματικότητα.

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Η Βουδεζονίδη είναι το νέο στεροειδές που έχει μελετηθεί με καλά αποτελέσματα για τη ν. Crohn. Στις μελέτες αυτές όμως δυστυχώς έχουν αποκλεισθεί οι ασθενείς με συρίγγια. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία μελέτης της ν. Grohn δεν έχει στοιχεία, ενώ δύο διπλές τυφλές μελέτες που περιείχαν αυτή την υποομάδα ασθενών, οι ασθενείς τους ανέπτυξαν ενδοκοιλιακά αποστήματα και αποκλείσθηκαν. Τα κορτικοστεροειδή φαίνεται εν γένει να μην χρησιμοποιούνται στους ασθενείς με ν. Crohn που έχουν συρίγγια.

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Υπάρχουν πολλές μη ελεγχόμενες μελέτες που επιβεβαιώνουν την χρησιμότητα της μετρονιδαζόλης στην αντιμετώπιση των συριγγίων της νόσου. Ουσιαστικά επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα της μελέτης του Bernstein και συν. όπου αρχική ανταπόκριση είχαν 20 από τους 21 ασθενείς με συρίγγια. Οι ασθενείς που διέκοψαν την μετρονιδαζόλη υποτροπίασαν (6 στους 6), αλλά ανταποκρινόντουσαν στην επανάληψη της φαρμακευτικής αγωγής. Τελικά μόνο 5 από τους 18 ασθενείς που διέκοψαν την αγωγή έμειναν χωρίς υποτροπή των συριγγίων. Πάντως απουσιάζουν οι διπλές τυφλές μελέτες με μακροχρόνιο Follow-up των ασθενών. Επιπλέον καθιστούν δυσχερή τη λήψη της μετρονιδαζόλης μακροχρόνια, στην ημερήσια δοσολογία το λιγότερο των 750mg, λόγω πολλαπλών παρενεργειών (καταβολή–ναυτία–πολυνευροπάθεια).

Η υψηλή τοξικότητα της μετρονιδαζόλης έστρεψε τους μελετητές προς την σιπροφλοξασίνη. Οι μελέτες αυτές είναι επίσης μη ελεγχόμενες. Ο Turanen και συν. χορηγώντας 1–1,5gr ημερησίως σιπροφλοξασίνη για 3 μήνες σε 10 ασθενείς, είχε μια ανταπόκριση των συριγγίων του 70%, που δυστυχώς όμως τα συρίγγια υποτροπίαζαν με την διακοπή των φαρμάκων. Ο Solomon χορήγησε συνδυασμό σιπροφλοξασίνης και μετρονιδαζόλης σε 14 ασθενείς. Τρείς ασθενείς είχαν πλήρη ανταπόκριση στην αγωγή, ενώ το 85% παρουσίασε βελτίωση. Πιθανά λοιπόν η χορήγηση των αντιβιωτικών να προσδίδει μια καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς αλλά από μόνα τους μάλλον δεν θεραπεύουν. Χρειαζόμαστε περισσότερες κλινικές διπλές τυφλές μελέτες.

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

Αφορά την Αζαθειοπρίνη (AZA) και 6Μερκαπτοπουρίνη (6MP). Ο Present και συν. έκαναν μια διπλή τυφλή μελέτη διάρκειας δύο ετών. Εννέα στους εικοσιεννέα ασθενείς (31%) που έλαβαν 6MP ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία κλείνοντας τα συρίγγια.

ενώ στην ομάδα placebo έκλεισαν στο 6% (1 στους 17), μη στατιστικώς σημαντικό λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών. Παρόμοια αποτελέσματα υπάρχουν και από μη ελεγχόμενες μελέτες όπου συνολικά υπάρχει μία πλήρης ανταπόκριση της επούλωσης των συριγγίων στο 39% των ασθενών, μερική ανταπόκριση στο 26% και δεν ανταποκρίθηκαν το 35%. Η επούλωση των συριγγίων επισυμβαίνει από 2 έως 8 μήνες. Οι ασθενείς που συνέχισαν την αγωγή τα συρίγγια παρέμειναν κλειστά, ενώ στους 7 ασθενείς που διέκοψαν τη αγωγή οι 5 υποτροπίασαν. Προσοχή στις επιπλοκές των φαρμάκων (αλλεργικές αντιδράσεις – πυρετός – παγκρεατίτιδα). Στενή παρακολούθηση των ασθενών και εργαστηριακός έλεγχος των λευκών αιμοσφαιρίων προλαμβάνει τις επιπλοκές.

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της ν. Crohn. Σε μια μελέτη του Pearson και συν. 16 ασθενείς είχαν συρίγγια και από αυτούς οι 4 (25%) επουλώθηκαν, ενώ οι 5 (31%) είχαν μια μερική ανταπόκριση. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς δεν είχαν ανταποκριθεί στη χορήγηση AZA ή 6MP. Γνωρίζοντας την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης (ηπατική ίνωση – πνευμονίτιδα – γαστρεντερικές διαταραχές) θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε πρωτόκολλα εκτός ασθενών που πρόκειται να τεκνοποιήσουν στο εγγύς μέλλον διότι δεν γνωρίζουμε την τοξικότητα στο έμβρυο.

ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ

Είναι αντικρουόμενα τα αποτελέσματα της κυκλοσπορίνης σε ότι αφορά την ύφεση της ν. Crohn. Πιθανά η από του στόματος λήψη 5mg/kgr ημερησίως να μην είναι ενδεδειγμένη, αντίθετα κατά τον Present η δόση των 4mgr/kgr IV ημερησίως ούτως ώστε να επιτυγχάνονται επίπεδα 300–400ng/ml είναι αναγκαία και ικανή δοσολογία για την ύφεση της νόσου, αλλά και για την επούλωση των συριγγίων. Σε μια του μελέτη 7 ασθενείς (44%) έκλεισαν τελείως τα συρίγγια ενώ άλλοι 7 ασθενείς (44%) ανταποκρίθηκαν μερικώς. Ο μέσος χρόνος ανταπόκρισης των συριγγίων είναι 7 ημέρες. Με την διακοπή του φαρμάκου υποτροπίασαν οι 5 (36%) από τους 14 ασθενείς. Σοβαρή η τοξικότητα του φαρμάκου την οποία θα πρέπει να γνωρίζουμε καλώς πριν χρησιμοποιηθεί.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (αντι-TNF)

Από την πολυκεντρική μελέτη των ΗΠΑ και Ε.Ε. (12 Κέντρα) προκύπτει ότι το 50% των συριγγίων των ασθενών με ν. Crohn κλείσανε με την δεύτερη έγχυση του αντι-TNF. Οι ασθενείς λάμβαναν 5mg/kgr ή 10mg/kgr έναντι placebo. Συγκεκριμένα στο σύνολο των ασθενών το 46% κλεισανε τα συρίγγια, έναντι του 13% της ομάδος placebo (P=0.001). Ενώ στην ομάδα που ελάμβανε 5mg/kgr είχε καλύτερα αποτελέσματα με ποσοστά ανταπόκρισης των συριγγίων στο 55%. Η ανταπόκριση των συριγγίων στην αγωγή ήταν ανεξάρτητη από την διάρκεια - επέκταση - ή χειρουργηθείσα νόσο, καθώς επίσης και από τον αριθμό των συριγγίων. Αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας) αποφεύχθηκαν με την σταθερή λήψη του φαρμάκου σε 0 – 2 και 6 εβδομάδες., ενώ για τον αποκλεισμό της φυματίωσης γινόταν έλεγχος με Mantoux και Α/α θώρακος. Η διατήρηση της ύφεσης της νόσου καθώς και το κλείσι-

μο των συριγγίων επιτυγχάνεται με την ανά 8 εβδομάδες έγχυση αντι-TNF 5mg/kgr. Ο Present πιστεύει ότι πολλοί ασθενείς έχουν ανάγκη έγχυσης του αντι-TNF σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα κάθε 4 ή 6 μήνες. Μελέτες με μεγάλο Follow-up θα δώσουν την απάντηση. Πάντως ο ισχυρισμός των συριγγίων και η καλή τους έκβαση έχουν ανάγκη στενής συνεργασίας Γαστρεντερολόγων και Χειρουργών.

Βιβλιογραφία

[1] G. R. Lichtenstein Treatment Fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology 2000;119:1132–1147.

[2] D. H. Present. Crohn's Fistula: Current Concepts in management. Gastroenterology 2003; 124: 1629–1635.

[3] M J. Solomon Combination of ciproxin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. Can. Gastroenterol 1993; 7: 571–573.

[4] DH. Present et.al. Treatment of Crohn's disease with 6 Mercaptopurine. A long term randomized double blind stundy. N. Engl. Med. 1980; 302: 981–987.

[5] DC. Pearson, GR. May, GH. Fick. Azathioprine and 6Mercaptopurinein Crohn's disease–a meta–analysis. Ann. Intern. Med. 1995; 123:132–142.

[6] R. Lofberg. Treatment of fistulas in Crohn's disease with infliximab. Gut. 1999; 45: 642–643.

[7] D.H.Present, P. Rutgeerts et. Al. Infliximab fer the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N. Engl. Med. 1999;340: 1398–1405.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ CROHN

Ανδρέας Ν. Καψωριτάκης

Λέκτορας Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Εισαγωγή

Η νόσος Crohn είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου στην οποία συχνά παρατηρούνται διαταραχές της θρέψης. Η μειωμένη πρόσληψη τροφής, η δυσαπορρόφηση, η αυξημένη απώλεια των συστατικών της τροφής, οι αυξημένες μεταβολικές ανάγκες και η αλληλεπίδραση φαρμάκων και τροφικών συστατικών προκαλούν αρνητικό πρωτεϊνικό και θερμιδικό ισοζύγιο και ανεπάρκεια βιταμινών και ιχνοστοιχείων. Τα προβλήματα αυτά επιδεινώνονται στην διαδρομή της νόσου, όπως σε περιπτώσεις εντερικής απόφραξης, εκτομής τμήματος του εντέρου και έξαρσης[1]. Η διατροφική θεραπεία έχει ως στόχο την διόρθωση των ελλειμμάτων αλλά και την τροποποίηση της απάντησης στην φλεγμονή, επηρεάζοντας την δραστηριότητα της νόσου.

Κατά την ανάλυση του ρόλου της διατροφής στους ασθενείς με νόσο Crohn θα πρέπει να λάβουμε υπόψη τρεις διαφορετικές παραμέτρους: 1) Την επίδραση των συστατικών της τροφής στην παθογένεια της νόσου, 2) την επίδραση της νόσου στην θρέψη του ασθενούς και 3) την συμβολή της διατροφικής θεραπείας στην αντιμετώπιση της νόσου.

Ο ρόλος της διατροφής στην παθογένεια της νόσου Crohn

Η νόσος Crohn χαρακτηρίζεται από χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή ολοκλήρου του εντερικού τοιχώματος που οφείλεται στην αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντολογικών και ανοσολογικών παραγόντων. Παρ' όλον ότι η αιτία πού πυροδοτεί τη νόσο παραμένει άγνωστη, με την εγκατάσταση της, ο βλεννώδης φραγμός του εντέρου καταστρέφεται με αποτέλεσμα την συνεχή έκθεση του εντέρου στα αντιγόνα της τροφής. Στην συνέχεια η επίδραση των αντιγόνων στους γενετικούς και ανοσολογικούς παράγοντες έχει ως συνέπεια την διαιώνιση της φλεγμονής[2].

Η διαφορετική γεωγραφική κατανομή της νόσου Crohn και η αύξηση της συχνότητας εμφάνισής της τις τελευταίες δεκαετίες συνηγορούν στο ότι, κάποιοι διατροφικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένειά της. Οι παράγοντες που έχουν έως σήμερα μελετηθεί καλύτερα είναι: η ζάχαρη, οι φυτικές ίνες, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα λίπη και οι πρωτεΐνες[3]. Όμως, αν και έχουν διαπιστωθεί σημαντικές συσχετίσεις, ο ρόλος των παραπάνω δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.

Η επίδραση της νόσου στη θρέψη του ασθενούς

Διαταραχές στην θρέψη παρατηρείται στο 23% των ασθενών με νόσο Crohn που εξετάζονται στα εξωτερικά ιατρεία και 85% σε αυτούς που νοσηλεύονται λόγω έξαρσης της νόσου[4]. Οι διαταραχές στην θρέψη επηρεάζονται από την δραστηριότητα, την χρονιότητα και την εντόπιση, με πιο συχνή

εμφάνιση στις περιπτώσεις που η νόσος εντοπίζεται στο λεπτό έντερο.

Το κοιλιακό άλγος και οι διάρροιες προκαλούν περιορισμό στη λήψη τροφής, ενώ συχνά παρατηρείται ανορεξία απότοκος των αυξημένων επιπέδων των κυτταροκινών IL-1 και TNF[5]. Επίσης, η απόφραξη του εντέρου και τα συρίγγια έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της λήψης τροφής και τη δυσαπορρόφηση. Η εκτομή του τελικού ειλεού προκαλεί μείωση των χολικών αλάτων και της βιταμίνης B12 με συνέπεια την δυσαπορρόφηση των λιπών και των λιποδιαλυτών βιταμινών. Η βακτηριδιακή υπερανάπτυξη επίσης που προκαλούν τα συρίγγια, το σύνδρομο τυφλής έλικας και οι στενώσεις συμβάλλουν στην ελλιπή απορρόφηση των τροφών. Τέλος η φλεγμονή και οι εξελκώσεις προκαλούν απώλεια λευκώματος και υποπρωτεϊναιμία. Στα ελλείμματα συμβάλλουν επιπλέον μερικά φάρμακα όπως τα κορτικοειδή (ασβέστιο), η σουλφασαλαζίνη (φυλλικό οξύ) και η χολεστυραμίνη (βιταμίνες).

Αναιμία παρατηρείται στο 54% έως και το 80% των ασθενών με νόσο Crohn και οφείλεται σε ανεπάρκεια σιδήρου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12, αλλά και τη χρόνια φλεγμονή, τις χειρουργικές επεμβάσεις ή την απώλεια αίματος[1].

Η υπολευκωματιναιμία είναι το τελικό αποτέλεσμα της ανορεξίας και μειωμένης πρόσληψης πρωτεϊνών, της μειωμένης ηπατικής σύνθεσης λευκωματίνης, επιπλέον μπορεί να οφείλεται στην εντερική απώλεια και τον υπερκαταβολισμό (φλεγμονή, πυρετός, κορτικοειδή). Έτσι τα επίπεδα λευκωματίνης στον ορό του αίματος θεωρούνται εξαιρετικός δείκτης δραστηριότητας της νόσου[6].

Οι διαταραχές στην θρέψη των ασθενών με νόσο Crohn έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της κλινικής ύφεσης της νόσου, της σωματικής ανάπτυξης και σεξουαλικής ωρίμανσης των παιδιών και της σύγκλισης των συριγγίων; επηρεάζει την κυτταρική και χυμική ανοσία και προκαλεί αφαλάτωση των οστών. Επίσης οι ασθενείς με μειωμένη θρέψη παρουσιάζουν αυξημένη μετεγχειρητική θνητότητα, περισσότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές και παράταση του χρόνου ανάρρωσης μετά από χειρουργική επέμβαση[7].

Η διατροφική θεραπεία στην αντιμετώπιση της νόσου Crohn

Γενικές οδηγίες

Δεν υπάρχει διαιτητικό πρωτόκολλο που να μπορεί να εφαρμοσθεί σε όλους τους ασθενείς με νόσο Crohn. Η πρόσληψη όμως θερμίδων και πρωτεϊνών θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε να διατηρείται η μάζα σώματος και να επιτυγχάνεται η κανονική ανάπτυξη στα παιδιά και τους εφήβους. Σε εξωτερική βάση οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν κάποιες τροφές που υπαγορεύονται από την συμπεριφορά της νόσου και από πιθανή δυσανεξία. Έτσι ασθενείς με ανεπάρκεια λακτάσης πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη γάλακτος, με στένωση εντέρου τις φυτικές ίνες ενώ εκείνοι με εκτομή ή ενεργό νόσο στον τελικό ειλεό τα λίπη. Σε περιπτώσεις στεατόρροιας τα λίπη της τροφής πρέπει να περιορίζονται μόνο στα μεσαίας αλύσου τριγλυκερίδια, ενώ ο περιορισμός των οξαλικών προλαμβάνει την ανάπτυξη ουρολιθίασης.

Πολλοί από τους ασθενείς με νόσο Crohn

χρειάζονται χορήγηση σιδήρου και βιταμίνης Β12 για διόρθωση των ελλειμμάτων, ενώ κάποιοι με αναιμία ανθεκτική στην παραπάνω θεραπεία απαιτούν υποδόρια χορήγηση ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης. Μερικοί συμπτωματικοί ασθενείς χρειάζεται να πάρουν συμπληρώματα με ιχνοστοιχεία και πολυβιταμίνες. Παρατεταμένη διάρροια απαιτεί τη χορήγηση ψευδαργύρου σε ημερήσια δόση 20–50 mg, ενώ εκείνοι με κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης ασβεστίου 1000 mg και βιταμίνης D 400–800 μονάδων ημηρεσίως[1].

Τέλος ασθενείς με κάτω από το 90% του ιδανικού σωματικού βάρους, ιδιαίτερα σε ενεργό φάση της νόσου, θα πρέπει να λαμβάνουν θερμίδες 25–35 kcal/kg και πρωτεΐνες 1–2 g/kg ημηρεσίως[8]. Εφόσον όμως η ελλιπής θρέψη παραμένει θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της εντερικής ή παρεντερικής διατροφής.

Ενδείξεις και επιλογές διατροφικής θεραπείας

Στόχος της διατροφικής θεραπείας είναι η διατήρηση ή / και η ανάκτηση της θρέψης, η ύφεση της δραστηριότητας της νόσου, η μείωση της ανάγκης για χειρουργική επέμβαση και η πρόληψη των μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η απόφαση για το είδος της θεραπείας που θα ακολουθηθεί εξαρτάται από την θρέψη του ασθενούς, τη δραστηριότητα και εντόπιση της νόσου και από την πιθανότητα χειρουργικής αντιμετώπισης. Γενικά η εντερική διατροφή προτιμάται από την παρεντερική λόγω των λιγότερων επιπλοκών και του χαμηλότερου κόστους. Η παρεντερική διατροφή επιβάλλεται στους ασθενείς με αντένδειξη ή δυσανεξία στην εντερική όπως εκείνοι με μαζική αιμορραγία, διάτρηση ή απόφραξη του εντέρου, τοξικό μεγάκολο και ακραίο σύνδρομο βραχέος εντέρου.

Η διατροφική θεραπεία ενδείκνυται ιδιαίτερα σε οξεία, σοβαρή, υποτροπιάζουσα νόσο, στην προεγχειρητική προετοιμασία των ασθενών με ελλιπή θρέψη, στην αντιμετώπιση των συριγγίων, στο ανατομικό ή λειτουργικό σύνδρομο βραχέος εντέρου και σε περιπτώσεις επιβραδυνόμενης ανάπτυξης σε παιδιά. Η ένδειξη για διατροφική θεραπεία βασίζεται κυρίως στην κλινική εμπειρία παρά στα αποτελέσματα μελετών, εφόσον έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με ελλιπή θρέψη παρουσιάζουν επιβράδυνση στην αποκατάσταση της ιστικής βλάβης και μειωμένη ανοσολογική αντίδραση.

Η νόσος Crohn κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας προκαλεί σημαντικά προβλήματα στη θρέψη και την ανάπτυξη. Επιβράδυνση της ανάπτυξης παρατηρείται στο 36% έως το 88% στις ηλικίες αυτές σύμφωνα με διάφορες μελέτες και η διατροφική θεραπεία ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην ενεργό φάση της νόσου[1]. Η επιβράδυνση της ανάπτυξης οφείλεται σε πολλούς παράγοντες και κυρίως στην ανεπαρκή πρόσληψη τροφής και την ανορεξία που προκαλεί η αυξημένη έκκριση του παράγοντα TNF–α. Διαταραχές επίσης παρατηρούνται και στα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης[5].

Τα αγόρια είναι πιο ευπαθή στις διαταραχές ανάπτυξης αφού αυτή παρατηρείται σε μεταγενέστερη φάση από ότι τα κορίτσια. Στα παιδιά με νόσο Crohn η νυχτερινή παροχή των τροφικών διαλυμάτων αποτελεί

κοινή πρακτική για να μην εμποδίζεται η καθημερινή δραστηριότητα[7]. Όσον αφορά την εντερική διατροφή θα πρέπει να έχουμε υπόψη την δυσάρεστη γεύση που έχουν κάποια σκευάσματα και την δυσκολία της ανοχής του ρινογαστρικού καθετήρα. Τα προβλήματα αυτά μπορούν να αντιμετωπισθούν μερικώς με τη χρήση πολυμερούς παρά στοιχειακής δίαιτα.

Ολική παρεντερική διατροφή (TPN)

Στους κυριότερους στόχους της ολικής παρεντερικής διατροφής περιλαμβάνονται, η προεγχειρητική ετοιμασία του εντέρου, η μετεγχειρητική αποκατάσταση των ελλειμμάτων και της θρέψης και ως πρωτογενής θεραπεία σε σοβαρή, ενεργό νόσο[8]. Η ανάπαυση του εντέρου αποσκοπεί στη βελτίωση της φλεγμονής, στη μείωση των μικροβίων και των αντιγόνων στον εντερικό αυλό, στην μείωση των περισταλτικών κινήσεων και των εκκρίσεων που μπορεί να ανακουφίσουν από τα συμπτώματα[9]. Σε άλλες περιπτώσεις χρησιμοποιείται συμπληρωματικά όταν η πρόσληψη από του στόματος ή η εντερική διατροφή είναι ανεπαρκής στην αποκατάσταση των ελλειμμάτων.

Η αποκλειστική TPN όμως, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ατροφία του εντερικού βλεννογόνου, την διαπίδυση μικροβίων μέσω του εντερικού αυλού, ενζυμικές και ορμονικές διαταραχές, ενδοηπατική χολόσταση και δυσλειτουργία των μακροφάγων. Επιπλέον η TPN αυξάνει το κόστος νοσηλείας και την παραμονή στο νοσοκομείο, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις σηπτικών ή μεταβολικών επιπλοκών[10].

Η TPN στους ασθενείς με νόσο Crohn επιταχύνει την ύφεση, μειώνει το κοιλιακό άλγος και τα αποφρακτικά επεισόδια με ευνοϊκά αποτελέσματα κυρίως στους ασθενείς με ειλείτιδα[9]. Η TPN είναι απαραίτητη για τουλάχιστον 1–3 ημέρες, στις περιπτώσεις απόφραξης του εντέρου, ειδικά εάν έχει προηγηθεί περίοδος νηστείας μεγαλύτερης των 5 ημερών. Επίσης μειώνει την πιθανότητα χειρουργικής αντιμετώπισης σε ασθενείς ανθεκτικούς στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή[11]. Παρόλο ότι η TPN είναι αποτελεσματική στην ανθεκτική νόσο με κατά μέσον όρο ποσοστό ύφεσης 64% (40% – 80%) κατά τη διάρκεια της ενδονοσοκομειακής παραμονής, υπολείπεται στην διατήρηση της ύφεσης μετά την έξοδο του ασθενούς (<50% στους 12 μήνες)[8]. Σε συνδυασμό με άλλη κατάλληλη θεραπεία η TPN σε 100 ασθενείς με νόσο Crohn εμφάνισε κλινική ύφεση και ανακούφιση των συμπτωμάτων απόφραξης στο 75%, μείωση των φλεγμονωδών μαζών στο 75% και σύγκλιση των συριγγίων στο 62%[11]. Επίσης παρουσίασε μείωση του CDAI, οι ασθενείς ανέκτησαν βάρος και αποκατέστησαν τα επίπεδα λευκωματίνης στον ορό.

Η δημιουργία συριγγίων αποτελεί συχνή επιπλοκή της νόσου Crohn που συχνά απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση. Πολυάριθμες μελέτες αναφέρουν αρχική ανταπόκριση και σύγκλιση στο 44% με την βοήθεια της TPN[8]. Παρόλο ότι λείπουν ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες η TPN μειώνει την νοσηρότητα και βελτιώνει τις συνθήκες χειρουργικής αντιμετώπισης. Στις περιπτώσεις περιπρωκτικής νόσου επίσης η TPN προάγει την αποκατάσταση των βλαβών και βοηθά στη συντηρητική αντιμετώπιση.

Η μακροχρόνια θεραπεία με TPN έχει ευεργετικά αποτελέσματα στις περιπτώσεις συν-

δρόμου βραχέος εντέρου και αποφρακτικής νόσου βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής. Η κατ' οίκον χορήγηση TPN σε ασθενείς με νόσο Crohn και λιγότερο από 100 εκατοστά νήστιδας ή λιγότερο από 50 εκατοστά νήστιδας αλλά ακέραιο παχύ έντερο παρουσίασε πολύ καλά αποτελέσματα[10].

Εντερική διατροφή (ΕΝ)

Στην ΕΝ υγρά διαλύματα διαφόρων μορφών απελευθερώνονται στο έντερο με ρινογαστρικούς ή ρινοεντερικούς καθετήρες ή μέσω διαδερμικής τοποθέτησης γαστροστομίας ή ειλεοστομίας. Συνήθως χρησιμοποιούνται πολυμερείς δίαιτες ιδιαίτερα σε ασθενείς με ικανοποιητική εντερική λειτουργία. Οι στοιχειακές δίαιτες περιλαμβάνουν θρεπτικές ουσίες σε απλή μορφή και ενδείκνυνται σε ασθενείς με δυσαπορρόφηση. Στις περιπτώσεις δυσανεξίας στις πολυμερείς δίαιτες και στο σύνδρομο βραχέος εντέρου προτιμάται η ημιστοιχειακή (ολιγομερής) δίαιτα και η στοιχειακή.

Στα πλεονεκτήματα της ΕΝ περιλαμβάνονται το χαμηλό κόστος, η εύκολη χορήγηση και το χαμηλό ποσοστό επιπλοκών σε σχέση με την TPN. Στις συχνότερες επιπλοκές της ΕΝ περιλαμβάνονται οι διάρροιες, ο μετεωρισμός, το κωλικοειδές κοιλιακό άλγος, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και η εισρόφηση. Προβλήματα επίσης μπορεί να προκαλέσουν η δυσάρεστη γεύση και η χρήση των καθετήρων διατροφής.

Στους ασθενείς με νόσο Crohn η αποτελεσματικότητα της ΕΝ είναι παρόμοια με εκείνη της TPN, άρα η ανάπαυση του εντέρου δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Παρόλο ότι η ΕΝ εφαρμόζεται για πάνω από 20 χρόνια πολλά σημεία αμφισβητούνται. Η χρησιμότητα της στην νόσο Crohn αποκαλύφθηκε τυχαία, σε ασθενείς που έλαβαν στοιχειακή δίαιτα προεγχειρητικά και παρατηρήθηκε αποκατάσταση της θρέψης και μείωση της φλεγμονής. Η στοιχειακή δίαιτα καθιερώθηκε ως πρωτογενής θεραπεία στη νόσο Crohn εξαιτίας της χαμηλής αντιγονικότητας που διαθέτει. Η πρόσληψη επιτυγχάνεται στην εγγύς νήστιδα οπότε αφήνει τον ειλεό και το κόλον σε σχετική ανάπαυση. Επιπλέον η στοιχειακή όπως και η ολιγομερής δίαιτα μειώνει το μικροβιακό φορτίο του εντέρου, βελτιώνοντας έτσι την διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου[12].

Η στοιχειακή και η πολυμερής δίαιτα στην νόσο Crohn μπορεί να εμφανίσουν την ίδια αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τα κορτικοστεροειδή [12]. Όμως δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι μπορεί να αντικαταστήσουν την φαρμακευτική αγωγή. Συγκριτικές μελέτες όμως συμπεραίνουν ότι ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών και σουλφασαλαζίνης υπερτερεί τής στοιχειακής δίαιτας[13]. Η μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ευνοεί τη φαρμακευτική θεραπεία σε σχέση με την ΕΝ όσον αφορά την ύφεση της ενεργού νόσου[14]. Το ίδιο ισχύει και για τις μελέτες εστιασμένες στην διατήρηση της ύφεσης, παρόλο ότι η δίαιτα με επιλεγμένες τροφές αυξάνει την περίοδο ύφεσης[15].

Η στοιχειακή και η ολιγομερής δίαιτα έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ότι μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή[16]. Επιπλέον, σε πρόσφατες ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις δεν φαίνονται σημαντικές διαφορές μεταξύ της

στοιχειακής, της ολιγομερούς και της πολυμερούς δίαιτας όσον αφορά την επίτευξη ύφεσης της ενεργού νόσου Crohn, παρόλο ότι με την στοιχειακή δίαιτα παρατηρήθηκε πρωιμότερη ύφεση[14].

Η πολυμερείς δίαιτες προτιμώνται από μερικούς στην θεραπεία της ενεργού νόσου καθόσον έχουν χαμηλό κόστος, ανέχονται καλύτερα από τους ασθενείς, παρουσιάζουν ανοσοτροποποιητική δράση και επιπλέον περιέχουν ως λιπαρό συστατικό ολεϊκό οξύ που δεν αποτελεί πρόδρομη ουσία των εικοσανοειδών και του αραχιδονικού οξέος[1].

Η χρήση της ΕΝ κατά τη διάρκεια της ενεργού νόσου για 3 – 6 εβδομάδες προάγει την ύφεση τους πρώτους 3 μήνες στο 29–88% των περιπτώσεων (68% κατά μέσον όρο)[17]. Τα ποσοστά όμως ύφεσης μετά 1 έτος ΕΝ κυμαίνονται από 0–56%, σε σχέση με 17–50% με την ΤΡΝ[18].

Στα παιδιά πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια διατήρησης της ύφεσης όσο το δυνατόν για μεγαλύτερο διάστημα. Για το λόγο αυτό έχουν προταθεί 2 διαφορετικές διατροφικές στρατηγικές. Αφενός μεν αποκλειστικά ΕΝ για 30 ημέρες και περιοδικά κανονική σίτιση και αφετέρου ελεύθερη δίαιτα την διάρκεια της ημέρας και νυκτερινή ΕΝ με ρινογαστρικό καθετήρα 4–5 φορές την εβδομάδα[1]. Η χρήση ΕΝ εμπλουτισμένης με TGF-β2 στα παιδιά, έχει ευεργετικά αποτελέσματα καθόσον επιφέρει ιστολογική βελτίωση και μείωση της παραγωγής IL–1, IL–8 και IFN–γ από τον βλεννογόνο του εντέρου[1].

Ειδική εντερική (φαρμακευτική) διατροφή

Στην νόσο Crohn κάποια από τα συστατικά των τροφών μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου, ενώ μερικές θρεπτικές ουσίες είναι απαραίτητες για τη δομή και την καλή λειτουργία του εντέρου. Η ΕΝ με ειδικά θρεπτικά συστατικά βασισμένη στις θεραπευτικές τους ιδιότητες καλείται φαρμακευτική διατροφή. Στην περίπτωση αυτή επιλέγονται θρεπτικές ουσίες με σκοπό την προμήθεια θερμίδων, την τροποποίηση των φλεγμονωδών και ανοσολογικών αντιδράσεων και την επιτάχυνση της επούλωσης του βλεννογόνου.

Η γλουταμίνη είναι το πλέον κοινό αμινοξύ στο αίμα των θηλαστικών και αποτελεί την κυριότερη καύσιμη ύλη των επιθηλιακών κυττάρων και ιδιαίτερα των εντεροκυττάρων της νήστιδας. Όμως μπορεί να ανεπαρκεί σε έντονα καταβολικές καταστάσεις. Τα περισσότερα σκευάσματα ΤΡΝ και ΕΝ δεν περιέχουν ικανές ποσότητες γλουταμίνης και η συμπληρωματική χορήγηση της θα μπορούσε να βελτιώσει την δομή και λειτουργικότητα του εντέρου. Όμως τα μέχρι σήμερα περιορισμένα δεδομένα δεν παρέχουν ενδείξεις ότι η χρήση γλουταμίνης έχει κάποιο θεραπευτικό ρόλο στην νόσο Crohn[1].

Ο ρόλος των ω–3 λιπαρών οξέων έχει τύχει ιδιαίτερης προσοχής τα τελευταία χρόνια στην διατροφική θεραπεία. Η εξωγενής χορήγηση ω–3 λιπαρών οξέων από ιχθυέλαια μειώνουν τους φλεγμονώδεις διαβιβαστές που είναι παράγωγα του αραχιδονικού οξέος και προάγουν την σύνθεση λιγότερο βλαπτικών ουσιών. Σε κλινικές μελέτες με ασθενείς με νόσο Crohn που χρησιμοποιήθηκαν είχαν σαν αποτέλεσμα τη μείωση των κορτικοστεροειδών ενώ προκάλεσαν ιστολογική, κλινική και ενδοσκοπική βελτίωση.

Επίσης η παρεντερική χορήγηση τους φαίνεται ότι έχει ταχύτερη και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, πιθανώς μέσω τροποποίησης των λιπαρών οξέων του πλάσματος και της μεμβράνης των κυττάρων, οδηγώντας έτσι σε μείωση των διαβιβαστών της φλεγμονής και κλινική ύφεση. Απαιτούνται όμως περισσότερες μελέτες όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, το κόστος, τους κινδύνους, τις παρενέργειες, τη διάρκεια της θεραπείας και την περιεκτικότητα σε λιπαρά των διαφόρων σκευασμάτων για την καθιέρωση τους στην κλινική πράξη[19].

Συμπεράσματα

Οι διαταραχές της θρέψης είναι συχνή και πολυπαραγοντική εκδήλωση στους ασθενείς με νόσο Crohn, με δραματικές πολλές φορές συνέπειες. Η αντιμετώπισή τους απαιτεί διερεύνηση των ελλειμμάτων, ώστε να επιλεγεί η καταλληλότερη διατροφική θεραπεία σε κάθε περίπτωση. Η TPN είναι σε θέση να αποκαταστήσει τα ελλείμματα και να διατηρήσει ικανοποιητική θρέψη ως πρωτογενής θεραπεία σε ασθενείς με νόσο Crohn. Όμως λόγω του υψηλού κόστους και των συχνών επιπλοκών η EN αποτελεί την μέθοδο εκλογής στην διατροφική θεραπεία. Οι κλινικές δοκιμές της γλουταμίνης και των ω–3 λιπαρών οξέων γεννούν ελπιδοφόρες προοπτικές. Αναμένονται όμως περισσότερες προοπτικές, ελεγχόμενες μελέτες για την καθιέρωση τους στην θεραπευτική φαρέτρα.

Βιβλιογραφία

[1] Campos FG, Waitzberg DL, Teixeira MG, et al. Inflammatory bowel disease: Principles of nutritional therapy. Rev Hosp Clin Fac Med S Paolo 2002; 57:187–198.

[2] Kolios G, Petoumenos C, Nakos A. Mediators of inflammation: production and implication in inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 1998; 45:1601–169.

[3] Mahmud N, Weir DG. The urban diet and Crohn's disease: is there a relationship? Eur J Gastroenterol and Hepatol 2001; 13:93–95.

[4] Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:307–320.

[5] Grimble RF. Nutritional modulation of cytokine biology. Nutrition 1998; 14:634–640.

[6] Geerling BJ, Stockbrugger RW, Brummer RJM. Nutrition and inflammatory bowel disease: An update. Scand J Gastroenterol 1999; 34 Suppl 230:95–105.

[7] Griffiths AM. Inflammatory bowel disease. Nutrition 1998; 14:788–791.

[8] Han PD, Burke A, Baldassano RN et al. Nutrition and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin 1999; 28:423–436.

[9] Seo M, Okada M, Yao T et al. The role of total parenteral nutrition in the management of patients with acute attacks of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1999; 29:270–275.

[10] Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. Gastroenterology 2003; 124:1651–1661.

[11] Forbes A. Review article: Crohn's disease – the role of nutritional therapy. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl. 4):48–52.

[12] Zachos M, Griffiths AM. Enteral feeding and Crohn disease. Curr Opin Gastroenterol 2001; 17:167–170.

[13] Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Gastroenterology 1991; 101:881.

[14] Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM et al. Meta-analysis of enteral nutrition as primary therapy of active Crohn's disease. Gastroenterology 1995; 108:1056–1067

[15] Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglia multicentre controlled trial. Lancet 1993; 342:1131–1134.

[16] Rigaud D. Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in treatment of active Crohn's disease: Elemental vs polymeric diet. Gut 1991; 32:1492–1494.

[17] Dieleman LA, Heizer WD. Nutritional issues in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin N Am 1998; 27:435–451.

[18] Duerksen DR, Nehra V, Bistrian BR, et al. Appropriate nutritional support in acute and complicated Crohn's disease. Nutrition 1998; 14:462–465.

[19] Belluzzi A, Boschi S, Brignola C, et al. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. Am J Clin Nutr 2000; 71 (suppl)339S–342S.

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN.

Σ. Μπαράτσης

Χειρουργός, Α' Χειρουργική Κλινική Π.Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός»

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου είναι νόσοι αγνώστου αιτιολογίας. Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα αποτελούν ξεχωριστές παθολογικές ενότητες πού διαφέρουν στην εντόπιση, τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά τους. Σε ορισμένες περιπτώσεις η διαφορική διάγνωση είναι δυσχερής (ακαθόριστη κολίτιδα-intermediate colitis).

Νόσος του Crohn

Η κατανόηση ότι η νόσος του Crohn:

1. είναι πανεντερική νόσος που μπορεί να εντοπίζεται σε οποιοδήποτε σημείο του πεπτικού σωλήνα, από το στόμα μέχρι τον πρωκτό.
2. είναι χρόνια ανίατος πάθηση με εξάρσεις και υφέσεις.
3. η φυσική της πορεία δεν επηρεάζεται από καμία γνωστή φαρμακευτική θεραπεία ή τη χειρουργική επέμβαση.
4. η πιθανότητα οι εξάρσεις της να προκαλέσουν σοβαρή συμπτωματολογία είναι περίπου 6% κατ' έτος.

αποτέλεσαν τον καθοριστικό παράγοντα στην διαμόρφωση της στρατηγικής στην χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου

Κατανοώντας ότι στη νόσο του Crohn, όλοι σχεδόν οι θάνατοι οφείλονται σε κάποια περιεγχειρητική επιπλοκή οδήγησε στη διαπίστωση ότι είναι ζωτικής σημασίας η προεγχειρητική προετοιμασία των ασθενών με βελτίωση της θρέψεως και τον έλεγχο τυχόν συνυπάρχουσας σήψεως. Κατά την επέμβαση καταβάλλεται προσπάθεια διατηρήσεως, όσο το δυνατόν μεγαλύτερου μήκους *«λειτουργικού»* λεπτού εντέρου. Αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή της αρχής της *«ελαχίστης» χειρουργικής*.

Οι ενδείξεις της χειρουργικής παρέμβασης περιορίζονται στην αποτυχία

της συντηρητικής αγωγής ή όταν εμφανίζονται επιπλοκές. Η ταξινόμηση, από χειρουργικής πλευράς, μπορεί να γίνει ανάλογα με την ανατομική εντόπιση (νησιδική, ειλεοκολική, κολική κ.λπ.) Ανεξάρτητα όμως από την εντόπιση μπορεί να διακρίνει κανείς δύο τουλάχιστον τύπους που διαφέρουν, ως προς την πιθανότητα μετεγχειρητικής υποτροπής και εμφάνισης αναστομωτικών προβλημάτων.

Ο πιο επιθετικός τύπος είναι ο «διατιτραίνον» τύπος, αυτός χαρακτηρίζεται από την αναγκαιότητα πρώιμης χειρουργικής αντιμετώπισης και την τάση ταχείας υποτροπής.

Οι κύριες ενδείξεις για χειρουργική παρέμβαση στον τύπο αυτό είναι η διάτρηση, τα αποστήματα και τα εσωτερικά συρίγγια.

Ο δεύτερος τύπος ο «αποφρακτικός» ή

«επουλωτικός» χαρακτηρίζεται από μια πιο καλοήθη διαδρομή.

Η ίνωση και τα στενώματα που αποτελούν το τελικό στάδιο της εντερικής φλεγμονής, απαιτούν πιο όψιμη χειρουργική αντιμετώπιση, και εμφανίζουν μικρότερη τάση υποτροπής.

Η κύρια ένδειξη επέμβασης στον τύπο αυτό αποτελεί ο αποφρακτικός ειλεός ή η αποτυχία της συντηρητικής αγωγής.

Προβληματισμός όμως υπάρχει ως προς την επιλογή του χρόνου παρέμβασης στη νόσο του Crohn, ανεξάρτητα από το τύπο κλινικής εκδήλωσης της. Πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση με εκτομή τμήματος εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε ένα φαύλο κύκλο υποτροπών και επανεπεμβάσεων που τελικά μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αναπήρων με «βραχύ έντερο».

Από την άλλη πλευρά η καθυστέρηση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε δευτερογενείς επιπλοκές οφειλόμενες τόσο στις παρενέργειες των φαρμάκων όσο και σε διατρήσεις προσβεβλημένων εντερικών ελίκων.

Γενικά από εγχειρητικής άποψης τα όρια της εκτομής πρέπει να είναι λίγα εκατοστά μακροσκοπικά υγιούς εντέρου, δεδομένου ότι η μικροσκοπική διήθηση δεν επηρεάζει δυσμενώς τα ποσοστά υποτροπής της νόσου, ούτε την επούλωση των αναστομώσεων. Επιπλέον όταν υπάρχουν πολλαπλά στενώματα, μικρότερα των 2 εκατοστών, πρέπει να προτιμούνται οι στενωματοπλαστικές (strictureplasty) αντί των εκτομών, αιτίας ιατρογενούς δημιουργίας συνδρόμου «βραχέως» εντέρου. Οι εκτομές εντούτοις, πρέπει να προτιμούνται από τις παρακαμπτήριες επεμβάσεις (by-pass): γιατί η πιθανότητα υποτροπής της νόσου είναι μικρότερη (65 έναντι 94%), και η συχνότητα εμφανίσεως επιπλοκών στο παρακαμπτόμενο τμήμα είναι σημαντική (απόστημα, διάτρηση, συρίγγια, κακοήθης εξαλλαγή).

Σε ορισμένες περιπτώσεις όπου η εκτομή και η αναστόμωση είναι επικίνδυνη όπως σε οπισθοπεριτοναϊκά αποστήματα (αποστήματα ψοΐτου μυός, ή σε ρήξη μεσεντερικού αποστήματος κ.λπ.) προτιμάται η δημιουργία εξωτερικού στόματος.

Η *χειρουργική στρατηγική* ποικίλει ανάλογα με την **εντόπιση** της νόσου. Η *νησιδική νόσος* (3-10%), είναι συνήθως πολυεστιακή. Όταν υπάρχουν πολλαπλά στενώματα γίνεται συνήθως πλαστική, ενώ οι διαστολές με μπαλόνι δεν έχουν αποδώσει. Η πιο συχνή επιπλοκή είναι η προσβολή του τελικού ειλεού στην ειλεοτυφλική νόσο (40-50%). Ο **τελικός ειλεός** είναι στενώτερο τμήμα του πεπτικού σωλήνα και η εκτομή του μαζί με το τυφλό και την εκτέλεση ειλεοανιούσας αναστομώσεως αποτελεί την επέμβαση εκλογής. Η πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης ποικίλει από 88-96% και ο μέσος όρος χειρουργικών εκτομών είναι 2,4 ανά ασθενή για την εντόπιση αυτή. Όταν η νόσος εντοπίζεται στο **παχύ έντερο** (Crohn κολίτιδα, 21-36%), η έκταση και η εντόπιση καθορίζει το είδος της επεμβάσεως: η προσβολή όλου του παχέος εντέρου επιβάλλει κολεκτομή και ειλεορθική αναστόμωση, αν και είναι γνωστό ότι κατά 50% η νόσος θα υποτροπιάσει στα πρώτα 5 έτη. Η εντοπισμένη νόσος (συνήθως στο σιγμοειδές) απαιτεί περιορισμένη εκτομή, ενώ η

πανκολίτιδα με προσβολή του ορθού οδηγεί σε πρωκτοκολεκτομή. Το τοξικό μεγάκολο, αντιμετωπίζεται όπως και στην ελκώδη κολίτιδα.

Τα **συρίγγια** μπορεί να είναι εσωτερικά ή εξωτερικά. Τα τελευταία συνήθως αναπτύσσονται μετά από κάποια χειρουργική επέμβαση, και αντιμετωπίζονται συντηρητικά (φαρμακευτική θεραπεία της νόσου, βελτίωση της γενικής καταστάσεως του ασθενούς, της θρέψεως και αντιμετώπιση των σηπτικών επιπλοκών). Όταν αποφασισθεί χειρουργική θεραπεία, τότε εκτέμνεται το νοσούν τμήμα του εντέρου. Η εκτομή των νοσούντων τμημάτων του εντέρου και η συρραφή των δευτεροπαθών στομίων που βρίσκονται σε τμήματα του εντέρου που δεν έχουν προσβληθεί από τη νόσο, εφαρμόζεται και στην περίπτωση εσωτερικών συριγγίων που παρακάμπτουν μεγάλα τμήματα του λεπτού εντέρου ή όταν επικοινωνούν με την ουροδόχο κύστη ή τον κόλπο.

Οι **περιεδρικές επιπλοκές** αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση: οι ραγάδες, συνήθως έκκεντρες και ανώδυνες, δεν απαιτούν συνήθως χειρουργική επέμβαση, τα αποστήματα προκαλούν σημαντικό πόνο και είναι αναγκαία η παροχέτευση τους. Χειρουργική επέμβαση είναι δυνατό να απαιτηθεί επίσης στις στενώσεις που προκαλούνται από επανειλημμένα αποστήματα ή στα συρίγγια που εμφανίζονται με συχνότητα 6-34%. Στην περίπτωση αυτή, η χειρουργική πρέπει να είναι συντηρητική, γιατί υπάρχει η πιθανότητα προκλήσεως ακράτειας. Στα απλά συρίγγια είναι δυνατή η εκτομή, στα πιο σύνθετα η τοποθέτηση βρόγχου (seton). Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αναγκαία η αντιμετώπιση των συριγγίων με χρήση προωθητικού κρημνού.

Βιβλιογραφία

[1] Fazio VW, Ziv Y, Church JM et al. Meal pouch-anal anastomoses. Complications and function in 1005 patients. Ann Surg 1995;222:120-7

[2] Meagher AP, Farouk R, Dozois RR et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. Br J Surg 1998; 85: 800-3

[3] Weiryb RM, Gustavson JP, Liljeqvist L et al. A prospective study of the quality of life after pelvic pouch operation. J Am Coll Surg 1995: 180 : 589-595

[4] Romanos J, Samarasekera DN, Stebbing JF et al. Outcome of 200 restorative proctocolectomy operations: the John Radcliffe Hospital experience. Br J Surg 1997; 84 : 814-8

[5] Karlbom U, Raab Y, Ejerblad S et al. Factors influencing the functional outcome of restorative proctocolectomy in ulcerative colitis. Br J Surg 2000; 87: 1401-8

[6] Hanauer S, Meyers S. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 1997;92:559-66

[7] Bernll O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's Disease. Ann Surg 2000;231:38-45

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Γεράσιμος Ι. Μάντζαρης

Επιμελητής Α', Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός»

1. Εισαγωγή

Τα 2/3 περίπου των ασθενών με νόσο του Crohn (NC) θα υποβληθούν σε μια τουλάχιστο χειρουργική επέμβαση για αφαίρεση νοσούντος τμήματος του εντέρου ή επιπλοκές της νόσου στη διάρκεια της ζωής τους[1]. Οι χειρουργικές εκτομές αφορούν κυρίως την προσβολή του τελικού ειλεού ή την ειλεοκολική περιοχή και επακόλουθη στένωση, συρίγγια ή αποστήματα. Η χειρουργική θεραπεία επιφέρει τη διαρκέστερη κλινική ύφεση της νόσου. Οι χειρουργικές επεμβάσεις είναι πλέον συντηρητικές και περιορίζονται στην αφαίρεση της μακροσκοπικώς ορατής νόσου με συναφαίρεση περιορισμένης έκτασης μακροσκοπικώς «υγιούς» τμήματος εντέρου εκατέρωθεν των ορίων της πάσχουσας περιοχής αφού έχει δειχθεί ότι οι εκτεταμένες εντερεκτομές δεν αποτρέπουν την υποτροπή ούτε παρατείνουν την ύφεση της νόσου αλλά οδηγούν σε μερικούς ασθενείς στην εγκατάσταση συνδρόμου βραχέος εντέρου. Σε περιορισμένης έκτασης στένωση του λεπτού εντέρου είναι δυνατό να εκτελεσθεί πλαστική της στένωσης προκειμένου να αποσοβηθεί η εντερεκτομή. Άλλοτε πάλι αφαιρούνται μόνο μικρά τμήματα εντέρου με επιπεπλεγμένη νόσο (πχ στένωση) ενώ αφήνεται ως υπολειμματική νόσος η φλεγμονώδης προσβολή που δεν αποφράσσει τον αυλό ή δεν δημιουργεί συρίγγια. Σε κάθε περίπτωση η υπολειμματική αυτή νόσος ή οι de novo αναπτυσσόμενες βλάβες συνιστούν το οργανικό υπόστρωμα της μετεγχειρητικής υποτροπής. Τα ποσοστά της υποτροπής και ο χρόνος εντός του οποίου εμφανίζονται ποικίλλουν ανάλογα με τον ορισμό της υποτροπής: Ενδοσκοπική / ακτινολογική (επανεμφάνιση βλαβών όμοιων με τις προεγχειρητικές που ανιχνεύονται με ενδοσκόπηση ή ακτινολογικό έλεγχο χωρίς κλινική συμπτωματολογία); Κλινική (επανεμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων της νόσου που συνοδεύονται από αιματολογικούς, βιοχημικούς και ανοσιακούς δείκτες φλεγμονής, και ανίχνευση ακτινολογικών ή ενδοσκοπικών σημείων υποτροπής της νόσου (πχ ελκών ή στενωτικών περιοχών); ή Επιπεπλεγμένη νόσος (εμφάνιση επιπλοκών της νόσου που καθιστούν επιβεβλημένη τη νέα χειρουργική επέμβαση); Με βάση καθαρά κλινικά κριτήρια, ως μετεγχειρητική υποτροπή θεωρείται η επανεμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων εν όψει υπολειμματικής νόσου ή de novo βλαβών που αναδεικνύονται με ενδοσκόπηση ή με εντερόκλυση. Αντίθετα, κλινικά συμπτώματα που προσομοιάζουν με της NC χωρίς ενδοσκοπικά ευρήματα δεν θεμελιώνουν τη διάγνωση της κλινικής υποτροπής και ενδεχομένως οφείλονται σε άλλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς (πχ διάρροια εκ χολικών αλάτων, ειλεός εκ συμφύσεων, κλπ).

2. Τι θα συμβεί μετεγχειρητικά;

Η νόσος του Crohn υποτροπιάζει αναπόφευκτα. Έχει αναφερθεί ποσοστό κλινικής

υποτροπής 10–30% στο τέλος του 1ου έτους μετά την επέμβαση και κατόπιν ετήσιο ποσοστό υποτροπής 10%[2]. Τα ποσοστά ενδοσκοπικής υποτροπής είναι ακόμη υψηλότερα. Έχει παρατηρηθεί ότι μετά από ειλεοκολική αναστόμωση ποσοστό 30–50% των ασθενών εμφανίζουν έλκη στην αναστόμωση και την προαναστομωτική περιοχή[3]. Τα ποσοστά αυτά ανέρχονται σε 70–93% και 100% μετά από 1 και 3 έτη αντίστοιχα[3, 4]. Στο δικό μας αδημοσίευτο υλικό τα ποσοστά ετήσιας ενδοσκοπικής υποτροπής ήταν χαμηλότερα γεγονός που ίσως σχετίζεται με παράγοντες όπως η διαφορετική δίαιτα, η επιθετική θεραπευτική τακτική στο μετεγχειρητικό στάδιο, τροποποιήσεις των κοινωνικών συνηθειών, κλπ. Η πρώιμη εμφάνιση ενδοσκοπικών βλαβών είναι η μαγιά της κλινικής υποτροπής και η εξέλιξη της τελευταίας μέσω τοπικών επιπλοκών της νόσου θα καταλήξει μοιραία σε νέα επέμβαση. Το χρονικό όμως διάστημα που αυτό θα συμβεί εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Είναι σαφές ότι ενδοσκοπική υποτροπή δεν σημαίνει κατ' ουδένα τρόπο επικείμενη νέα χειρουργική επέμβαση αφού τα ποσοστά των ασθενών που υποβάλλονται σε νέα επέμβαση (15–45% στα 3 έτη, 25–65% στα 10 έτη και 30–82% στα 15 έτη) υπολείπονται κατά πολύ των ποσοστών ενδοσκοπικής υποτροπής[5].

Βασικό στοιχείο για την υποτροπή της νόσου είναι η εντερική χλωρίδα. Μελέτες με έχχυση εντερικού υγρού ειλεοστομίας σε αποκλεισμένα εντερικά τμήματα που έπασχαν από νόσο δείχνει ταχύτατη διήθηση του εντερικού βλεννογόνου από κύτταρα οξείας και χρόνιας φλεγμονής[6]. Ιστολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι οξεία και χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση επισυμβαίνει στον νεοτελικό ειλεό εντός της πρώτης εβδομάδας μετά από εκτομή του τελικού ειλεού και ειλεοκολική αναστόμωση και καταλήγει σύντομα στην εμφάνιση νέων ελκωτικών βλαβών[7, 8]. Αντίθετα, αν το υλικό της ειλεοστομίας υπερδιηθηθεί πριν εγχυθεί στο αποκλεισμένο παχύ έντερο παράγεται μεν φλεγμονώδης αντίδραση αλλά δεν καταλήγει στην εμφάνιση ελκωτικών βλαβών του βλεννογόνου, γεγονός που υποδηλώνει ότι απαιτούνται άθικτα μικρόβια και μεγάλα μόρια της τροφής για να προκληθεί η βλαπτική φλεγμονώδης αντίδραση που προκαλεί βλεννογονικές βλάβες[9]. Προς τούτο, έχουν ενοχοποιηθεί διαιτητικά συστατικά, όπως σωματίδια alumino–salicylate και titanium dioxide. Αντίστοιχα από πλευράς χλωρίδας, αναερόβια μικρόβια είναι πιθανότερο να εμπλέκονται όπως αποδεικνύεται από την αποτρεπτική δράση της μετρονιδαζόλης στη μετεγχειρητική ενδοσκοπική και κλινική υποτροπή της νόσου[10].

3. Παράγοντες κινδύνου για μετεγχειρητική υποτροπή της NC

Αφού, συνεπώς, η νόσος αναπόφευκτα θα υποτροπιάσει γεννάται το ερώτημα πόσο προβλέψιμη είναι αυτή η υποτροπή και πως θα παρακολουθηθεί ο ασθενής στο μετεγχειρητικό στάδιο. Αρχίζοντας από το δεύτερο, βασικό στοιχείο της παρακολούθησης του ασθενούς στη μετεγχειρητική περίοδο είναι η επίγνωση τόσο από πλευράς γιατρού όσο και από πλευράς ασθενούς όλων των διαταραχών της εντερικής φυσιολογίας που προκαλεί μια συγκεκριμένης τοπογραφίας εντερεκτομή και η αντιμετώπιση μετεγχειρητικών συμπτωμάτων (πχ διάρροια) με

σύνεση, υπομονή, λιγότερο άγχος και προ πάντων θεραπεία με περίσκεψη, διότι τα συμπτώματα δεν σηματοδοτούν απαραίτητα νέα κλινική υποτροπή της νόσου. Θεωρώντας ως σημαντική από κλινική άποψη την υποτροπή συμπτωμάτων της νόσου και όχι την ενδοσκοπική υποτροπή ή την ασυμπτωματική επαναστένωση του εντέρου, η προεγχειρητική εντόπιση της νόσου, το κάπνισμα και η συμπεριφορά της νόσου σύμφωνα με το σύστημα της Βιέννης έχουν ενοχοποιηθεί σε αρκετές μελέτες ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για πρώιμη μετεγχειρητική υποτροπή της νόσου.

3α. Εντόπιση και συμπεριφορά της νόσου ως παράγοντας μετεγχειρητικής υποτροπής

Βασική προϋπόθεση για την απώτερη πρόγνωση και τη φυσική ιστορία της νόσου είναι η προεγχειρητική πλήρης καταγραφή και μελέτη της συμπεριφοράς και της τοπογραφικής κατανομής της νόσου σε σχέση και με την ηλικία του ασθενούς. Το σύστημα της Βιέννης περιλαμβάνει 3 παραμέτρους συμπεριφοράς της νόσου: Τη φλεγμονώδη (μη αποφρακτική, μη διατιτραίνουσα νόσο), την αποφρακτική και την διατιτραίνουσα. Η διατιτραίνουσα μορφή της νόσου αφορά την οξεία ελεύθερη διάτρηση, τη χρόνια διάτρηση με δημιουργία συριγγίου (-ων) και μια ενδιάμεση μορφή, την υποξεία (συγκεκαλυμένη) διάτρηση με σχηματισμό τοπικώς αποστήματος. Έχει παρατηρηθεί ότι η τοπογραφική κατανομή και η συμπεριφορά της νόσου δεν τροποποιούνται ακόμη και μετά από ριζική (curative) χειρουργική ύφεση της νόσου[11–14]. Ασθενείς που χεορουργήθηκαν για αποφρακτική νόσο αναμένεται σε συντριπτικό ποσοστό να ξαναχειρουργηθούν για αποφρακτική νόσο. Ομοίως, ασθενείς που χειρουργούνται για επιπλοκές που οφείλονται σε διατιτραίνουσα συμπεριφορά της νόσου αναμένεται να υποβληθούν σε νέες επεμβάσεις για την ίδια αιτία. Επειδή η προϊούσα εντερική απόφραξη είναι βραδέως εξελισσόμενη διαδικασία σε σχέση με την διάτρηση, ασθενείς που χειρουργήθηκαν για αποφρακτική νόσο έχουν μακρύτερη περίοδο χάριτος σε σχέση με ασθενείς που χειρουργήθηκαν για επιπλοκές (διάτρηση, απόστημα και συρίγγια) σε έδαφος μη αποφρακτικής νόσου ή για φλεγμονώδη νόσο ανθεκτική στη θεραπεία[11–14] αν και αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κάθε χώρα[15].

Η προεγχειρητική εντόπιση της νόσου είναι σημαντικός παράγοντας μετεγχειρητικής υποτροπής. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ορισμένες εντοπίσεις προφυλάσσουν από μετεγχειρητική υποτροπή αλλά απλώς συνδυάζονται με πρωϊμότερη υποτροπή της νόσου[14]. Κατά σειράν, οι εντοπίσεις αυτές αφορούν

— την ειλεοκολική περιοχή

— τον τελικό ειλεό με ειλεοκολική αναστόμωση

— το παχύ έντερο με ειλεοορθική ανατόμωση.

— το δεξιό κόλο με ειλεοκολική αναστόμωση

— το παχύ έντερο (κολοκολική αναστόμωση).

— τον τελικό ειλεό μετά από ειλεοστομία.

Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό η μετεγχειρητική προσβολή να αφορά προεγχειρητικώς αλώβητο εντερικό τμήμα, όπως πχ προσβολή του ειλεού μετά από ειλεοκο-

λική ή ειλεοορθική αναστόμωση για νόσο του παχέος εντέρου ή επέκταση της νόσου προς το ορθό και τον πρωκτό μετά από ειλεοορθική αναστόμωση. Ο πίνακας 1 συνοψίζει τα ποσοστά μετεγχειρητικής υποτροπής.

3β. Κάπνισμα ως παράγοντας μετεγχειρητικής υποτροπής

Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, η πλειονότητα των ασθενών με νόσο του Crohn είναι κατά την εκδήλωση της νόσου καπνιστές. Η παθολογική προσκόλληση των ασθενών στο κάπνισμα είναι δυσχερές να διακοπεί και σφραγίζει με τρόπο καθοριστικό την φυσική πορεία της νόσου. Έτσι, οι καπνιστές έχουν πλέον θορυβώδη και πιο επιθετική νόσο, συχνότερες εισαγωγές στο Νοσοκομείο, ανθεκτικότητα στη συμβατική θεραπεία, περισσότερες και πιο εκτεταμένες χειρουργικές εκτομές και ενδεχομένως μικρότερο προσδόκιμο επιβιώσεως σε σχέση με ασθενείς ίδιας ηλικίας, φύλλου, εντόπισης και, ίσως, συμπεριφοράς της νόσου[16-18] ενώ η διακοπή του καπνίσματος σηματοδοτεί ηπιότερη πορεία της νόσου[19]. Εξαίρεση φαίνεται ότι αποτελεί η θεραπεία της νόσου με ανοσοκατασταλτικά ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα η οποία αντιρροπεί αποτελεσματικά την βλαπτική επίδραση του καπνίσματος[16]. Τα ως άνω ισχύουν χωρίς εξαίρεση και για τη μετεγχειρητική φυσική ιστορία της νόσου. Έτσι, οι καπνιστές έχουν βραχύτερο διάστημα μετεγχειρητικής υφέσεως της νόσου (πίνακας 2) και χρεία νέας χειρουργικής επεμβάσεως (πίνακας 3). Ορίζοντας όμως ως μετεγχειρητική υποτροπή την ανάγκη για νέα επέμβαση υπάρχουν μελέτες που αμφισβητούν την επίδραση του καπνίσματος στην πρώιμη μετεγχειρητική υποτροπή[20].

4. Πρόληψη της μετεγχειρητικής ενδοσκοπικής υποτροπής της ειλεϊκής/ειλεοκολικής νόσου

Η εστίαση θα γίνει σ' αυτή την εντόπιση της νόσου επειδή ο τελικός ειλεός και η ειλεοκολική είναι η συχνότερα προσβεβλημένη περιοχή αλλά και αυτή που υποτροπιάζει συχνότερα. Μερικές παρατηρήσεις.

1. Ο όρος μετεγχειρητική υποτροπή πρέπει να ορίζεται σαφώς. Βάσει των προαναφερθέντων η αλληλοσυχία υποτροπή «ενδοσκοπικών» ευρημάτων, κλινικών συμπτωμάτων, επιπλοκών της νόσου, νέας επεμβάσεως με τη μορφή συγκεντρικών επάλληλων κύκλων θα πρέπει να ανασταλεί στο πρωϊμότερο δυνατό επίπεδο, ιδανικώς στη αποφυγή εμφάνισης νέων βλαβών του βλεννογόνου.

2. Οι μελέτες που επιτηρούν την προοδευτική εμφάνιση των ενδοσκοπικών και την εξέλιξή τους σε παθολογία που επιβάλλει νέα χειρουργική επέμβαση πρέπει να είναι μακροχρόνιες για να ελεγχθεί αποτελεσματικά η παρέμβαση διαφόρων παραγόντων.

3. Νόσος του Crohn δεν αναπτύσσεται στο στείρο χλωρίδας έντερο. Ομοίως, μετά τη ριζική αφαίρεση των βλαβών σε προσβεβλημένο τμήμα του εντέρου η υποτροπή των βλαβών δεν εμφανίζεται όταν αποτρέπεται η ανάπτυξη εκ νέου της προεγχειρητικής εντερικής χλωρίδας είτε με εκτροπή της πεπτικής οδού ή με χορήγηση εντερικής διατροφής που αποτρέπει την ανάπτυξη της χλωρίδας αυτής. Αυτό επιτυγχάνεται είτε με εντερικό στόμα (πχ loop ileostomy) εγγύς της αναστομώσεως ή με χορήγηση στοιχειακής δίαιτας, η οποία απορροφούμενη στο εγγύς λεπτό έντερο οδηγεί σε εντερική ανάπαυση (bowel rest) του άπω εντέρου υπό την έννοια

ότι αποκλείονται αντιγόνα της τροφής[5-9]. Είναι γνωστό ότι στην πρώτη περίπτωση η νόσος υποτροπιάζει μετά από έγχυση στο περιφερικό, αποκλεισμένο έντερο του υλικού της στομίας εύρημα που σαφώς τεκμηριώνει τον ρόλο της εντερικής χλωρίδας στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου.

4. Ουδείς μπορεί να ζήσει μετεγχειρητικώς επί μακρόν με αποκλεισμένα εντερικά τμήματα ή με στοιχειακή δίαιτα.

Αν έχουν έτσι τα πράγματα η διακοπή του καπνίσματος και τα φάρμακα είναι οι μόνες ρεαλιστικές παρεμβάσεις για να παραταθεί το διάστημα της μετεγχειρητικής υφέσεως της νόσου. Η διακοπή του καπνίσματος θα πρέπει να ενέχει την έμφαση που αποδίδεται και στη στεφανιαία νόσο. Ο ασθενής πρέπει να συνειδητοποιήσει ότι δεν μπορεί να ρισκάρει την μετεγχειρητική του πορεία επιδιδόμενος σε κοινωνικές συνήθειες που παραβλάπτουν τον εαυτό του βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα.

Μπορούν τα φάρμακα να αποτρέψουν την πρώιμη, ενδοσκοπική υποτροπή της νόσου; Συλλήβδην θα μπορούσε να υποστηρίξει κάποιος ότι αυτό είναι ουτοπία και ότι τα κλασικά φάρμακα (σουλφασαλαζίνη και παράγωγα του 5–ASA, αντιβιοτικά, κλασικά και νεώτερα κορτικοειδή) δεν αποτρέπουν αλλά μάλλον καθυστερούν την ενδοσκοπική υποτροπή της νόσου. Αντίθετα, δεν υπάρχει εμπειρία με τα νεώτερα βιολογικά προϊόντα. Από τα μέχρι τούδε δεδομένα φαίνεται ότι τα ανοσοτροποποιητικά είναι ίσως τα μόνα δοκιμασμένα φάρμακα που αποτρέπουν την ενδοσκοπική υποτροπή της νόσου.

Αναλυτικότερα...

Τόσο η μετρονιδαζόλη όσο και ή ορνιδαζόλη αποτρέπουν μετεγχειρητικώς την πρώιμη ενδοσκοπική υποτροπή της νόσου του Crohn [10, 21].

Μελέτες με 5–ASA στη μορφή της βραδείας απουδεσμεύσεως (Pentasa) έδειξαν ότι 3g ημερησίως χορηγούμενα 1 μήνα μετά από εκτομή και ειλεοκολική αναστόμωση απέτρεψαν την εμφάνιση πρώιμων βαρειών ενδοσκοπικών βλαβών σε ποσοστό 24% έναντι 56% της εικονικής θεραπείας και ότι οι υποτροπιάζουσες βλάβες ήταν κατά πολύ ηπιότερες σε ασθενείς που έλαβαν πραγματική θεραπεία (22). Μια πολύ πρόσφατη διπλή–τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέκρινε θεραπεία 4.0 g/ημέρα με 2.4 g/ημέρα μεσαλαζίνης (Asacol) (που άρχισε 14 ημέρες μετά την 1η ή 2η χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης τελικού ειλεού ή και δεξιού παχέος εντέρου) στην πρόληψη της ενδοσκοπικής και κλινικής υποτροπής εντός του πρώτου μετεγχειρητικού έτους. Ενδοσκοπική υποτροπή (>0) ήταν στατιστικά υψηλότερη στα 2.4 g/ημέρα (62% vs. 46%; $P < 0.04$) αλλά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ενδοσκοπικά σκορ >1 ή >2 ή την κλινική υποτροπή[23]. Αντίθετα, 5–ASA που απελευθερώνεται μέσω μεταβολής του εντερικού pH (pH–dependent release, Claversal) χορηγούμενο από τη 15η μετεγχειρητική ημέρα σε ίδια δόση και σε ανάλογη ομάδα ασθενών έδειξε στατιστική μόνο τάση αλλά όχι στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της ομάδας του ενεργού φαρμάκου[24]. Αντίθετα, ανάλογο σκεύασμα 5–ASA που χορηγήθηκε μετά 3μηνο δεν είχε κανένα θεραπευτικό αποτέλεσμα[25].

Η βουδεσονίδη σε δόση 6mg/ημέρα δεν υπερείχε της εικονικής θεραπείας για την πρόληψη της ενδοσκοπικής υποτροπής της

νόσου ένα έτος μετά από εκτομή του τελικού ειλεού και ειλεοκολική αναστόμωση σε μεγάλη ομάδα ασθενών που χειρουργήθηκαν για διάφορες αιτίες. Εν τούτοις, η βουδεσονίδη υπερείχε της εικονικής θεραπείας σε ασθενείς που είχαν χειρουργηθεί για φλεγμονώδη νόσο ανθεκτική στη φαρμακευτική θεραπεία[26]. Στη δόση 3mg/ημέρα η βουδεσονίδη υπερείχε της εικονικής θεραπείας σε πολλές παραμέτρους της μετεγχειρητικής παρακολούθησης (ενδοσκοπικό και ιστολογικό σκορ, CDAI, ποιότητα της ζωής, κλπ) συνολικώς δεν παρατηρήθηκε υπεροχή του ενεργού φαρμάκου στην ενδοσκοπική και κλινική υποτροπή στους 3 και 12 μετεγχειρητικούς μήνες[27].

Σε μικρή μελέτη της ομάδας του Korelitz έχει δειχθεί ότι η 6–μερκαπτοπουρίνη σε δόση 50mg/ημερησίως είναι πιο αποτελεσματική από την εικονική θεραπεία στην πρόληψη της ενδοσκοπικής και ακτινολογικής υποτροπής της νόσου μετά από ένα και 2 έτη συνεχούς θεραπείας[28].

5. Πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου του Crohn

Εκ των προαναφερθέντων προκύπτει ότι η ενδοσκοπική υποτροπή της νόσου είναι αναπόφευκτη. Συνεπώς, η πρόληψη της κλινικής υποτροπής της νόσου φαντάζει ως ο μόνος ρεαλιστικά εφικτός στόχος. Φυσικά, όσα προαναφέρθηκαν για το κάπνισμα ισχύουν διαχρονικά. Στη συνέχεια παρατίθεται το οπλοστάσιο που διαθέτουμε για την πρόληψη της υποτροπής:

5α. Σουλφασαλαζίνη και 5–Αμινοσαλυκιλικά

Οι μελέτες με τη σουλφασαλαζίνη είναι αμφιλεγόμενες αν και σωστά σχεδιασμένες, δηλαδή πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ριζική χειρουργική ύφεση της νόσου και η θεραπεία με σουλφασαλαζίνη άρχισε αμέσως μετά τη χειρουργική θεραπεία[29–31].

Συνοπτικά, οι υπάρχουσες μελέτες δίνονται στον πίνακα 4. Οι μελέτες με 5–ASA είναι γενικώς ετερογενείς όσον αφορά το μετεγχειρητικό υλικό, την έναρξη θεραπείας μετά την επέμβαση, το είδος της επέμβασης, τη διάρκεια της θεραπείας και, κυρίως, τους πρωταρχικούς και δευτερογενείς στόχους (ενδοσκοπική ή κλινική υποτροπή, εμφάνιση επιπλοκών ή νέα επέμβαση). Από τις παρατιθέμενες μελέτες μόνο των McLeod και συν[32] και των Caprilli και συν[23] έδειξαν κάποιο όφελος υπέρ του 5–ASA. Εν τούτοις, στη δεύτερη μελέτη η μεγαλύτερη δόση 5–ASA έδειξε κάποιο όφελος όσον αφορά την επανεμφάνιση ήπιων ενδοσκοπικών βλαβών (σκορ >0). Αντίθετα, οι σοβαρότερες βλάβες (σκορ >1 ή >2) και συνολικά τα ποσοστά κλινικής υποτροπής δεν είχαν καμιά διαφορά. Συνεπώς, συνολικά ακόμη και η πρώιμη μετεγχειρητική έναρξη θεραπείας με αυξημένες δόσεις 5- ASA δεν αποτρέπει την μετεγχειρητική ενδοσκοπική ή κλινική υποτροπή της νόσου. Ο αριθμός των ασθενών που πρέπει να θεραπευθεί για να διατηρηθεί η ύφεση σε ένα ασθενή (Numbers Needed to Treat NNT,) είναι αρκετά μεγάλος για να δικαιολογηθεί η θεραπεία με βάση τη σχέση κόστους–αποτελεσματικότητας ενώ δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία και για την ασφάλεια της θεραπείας. Η θεραπεία είναι αρκετά ακριβή και η συμμόρφωση των ασθενών είναι δυσχερής αφού δεν έχουν μετεγχειρητικά συμπτώματα νόσου. Εξ άλλου, η πλειοψη-

φία των ασθενών αυτών ελπίζει ότι θα διακόψει για κάποιο τουλάχιστο διάστημα μετεγχειρητικώς τη θεραπεία. Είναι πιθανό υποομάδες ασθενών να ωφεληθούν από σκευάσματα 5-ASA που αποδίδουν μεγάλες ποσότητες του ενεργού φαρμάκου στο τμήμα όπου αναμένεται η υποτροπή αλλά αυτό είναι προς το παρόν υποθετικό αφού πολλές μελέτες δεν έχουν κάνει ανάλυση υποομάδων για ανάδειξη θεραπευτικού οφέλους. Εν τούτοις, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια, η θεραπεία επί εμπειρικής βάσεως έχει θέση σε πρώιμη ήπια/μέτρια ενδοσκοπική υποτροπή της νόσου ή σε εξωεντερική αρθριτική δραστηριότητα.

5β. Παράγοντες που τροποποιούν την εντερική χλωρίδα

5β1. Αντιβιοτικά

Οι υπάρχουσες μελέτες αφορούν τις νιτροϊμιδαζόλες (μετρονιδαζόλη, ορνιδαζόλη). Στην κλασική μελέτη των Rutgeerts και συν[10] πριν από 10 χρόνια ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτομή του τελικού ειλεού (με ή χωρίς δεξιά ημικολεκτομή) έλαβαν εντός 7 ημερών θεραπεία με 20mg/kg/ημέρα μετρονιδαζόλης για 3 μήνες. Η ενεργός θεραπεία καθυστέρησε σημαντικά την επανεμφάνιση βαρειών ενδοσκοπικών βλαβών συγκριτικά με την εικονική θεραπεία (43% έναντι 13%, p=0.02) αλλά συνολικά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επανεμφάνιση κάθε είδους ενδοσκοπικών βλαβών (52% έναντι 75%). Όσον αφορά την ετήσια κλινική υποτροπή ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της ενεργού θεραπείας (4% έναντι 25%) αλλά αρκετοί ασθενείς εμφάνισαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μερικοί μόνιμη περιφερική αισθητική νευροπάθεια.

Η ίδια ομάδα ανακοίνωσε κατόπιν αποτελέσματα μελέτης με την ορνιδαζόλη, μια νιτροϊμιδαζόλη που είναι πιο καλά ανεκτή και έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την μετρονιδαζόλη[11]. Χρόνια θεραπεία με 1g ημερησίως για ένα έτος έδειξε ότι οι μεν ενδοσκοπικές υποτροπές ήταν στατιστικώς σημαντικά λιγότερες μετά 3 και 12 μήνες θεραπείας. Όσον αφορά τις κλινικές υποτροπές της νόσου αυτές ήταν μεν στατιστικώς λιγότερες στο 1ο έτος αλλά σταδιακώς οι διαφορές μειωνόταν στο τέλος του 2ου και του 3ου έτους παρακολούθησης.

Συνεπώς, τα ως άνω αντιβιοτικά καθυστερούν αλλά δεν αποτρέπουν τις ενδοσκοπικές και κλινικές υποτροπές της νόσου του Crohn.

5β2. Ευβιοτικά (Probiotics)

Τα ευβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί της εντερικής χλωρίδας που θεωρείται ότι ασκούν ευεργετική δράση στην γενικότερη ευεξία του οργανισμού. Σκευάσματα υψηλής συγκέντρωσης ευβιοτικών έχουν χρησιμοποιηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα στην πρόληψη και θεραπεία της ηλκωθίτιδας. Η δράση αυτή είναι λογικό να εγείρει θεραπευτικές ελπίδες για τη μετεγχειρητική ύφεση της νόσου του Crohn. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χλωρίδα του παχέος εντέρου στη NC διαφέρει από των υγιών ατόμων περιέχοντας περισσότερα εντεροβακτήρια και λιγότερα Bifidobacterium, τουλάχιστο στην ύφεση της νόσου[36]. Επιπλέον, σε εξάρσεις ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντεροπάθειας «χάνεται» η ανοσιακή ανοχή

στην commensal χλωρίδα γεγονός που υποδηλώνει ότι η φλεγμονή μπορεί να διαιωνίζεται απρόσφορα ως συνέπεια εκσεσημασμένης «αντίδρασης» σε αντιγόνα της εντερικής χλωρίδας[37, 38]. Η χορήγηση γαλακτοβάκιλλου rhamnosus GG (Lactobacillus GG) από το στόμα αυξάνει την έκκριση IgA στον εντερικό αυλό[39] και μειώνει την αποβολή Bifidobacterium στα κόπρανα ασθενών με NC[40].

Ατυχώς, μέχρι στιγμής έχουμε στη διάθεσή μας μικρές αναφορές στη μετεγχειρητική νόσο του Crohn. Για τη μετεγχειρητική πρόληψη της υποτροπής της NC οι Gionchetti και συν συνέκριναν τον συνδυασμό ριφαξιμίνης/VSL#3 (σκεύασμα 3 λυοφυλλοποιημένων ευβιοτικών) (1.8g ριφαμιξίνης για 3 μήνες και 2 sachets VSL#3 για 9 μήνες) με μεσαλαζίνη (4g καθημερινά για 12 μήνες) που χορηγήθηκαν εντός 7 ημερών από ριζική επέμβαση. Κλινικός και ενδοσκοπικός έλεγχος μετά 3 και 12 μήνες θεραπείας έδειξε στατιστικώς λιγότερες βαρειές ενδοσκοπικές υποτροπές (10 και 20% έναντι 40 και 40% αντίστοιχα, P<0.01) σε ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό δυσαπορρόφητου αντιβιοτικού/ευβιοτικών[41]. Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη Lactobacillus GG (που έχει δειχθεί ότι αποικίζοντας και προσκολλούμενος στα επιθηλιακά του παχέος εντέρου έχει θεραπευτική δράση σε ασθενείς με οξεία διάρροια (μεταξύ αυτών και με διάρροια των ταξιδιωτών και από Clostridium difficile) σε δόση 6x106 colony-forming units δύο φορές την ημέρα εντός των 10 πρώτων ημερών από την επέμβαση συγκρίθηκε με εικονική θεραπεία για διάστημα ενός έτους. Μετά ένα έτος, 83.3% έναντι 89.4% των 42 ασθενών και 60% έναντι 35.3% ήταν σε κλινική και ενδοσκοπική ύφεση αντίστοιχα, αλλά βαρειές ενδοσκοπικές βλάβες ήταν συχνότερες στην ομάδα του γαλακτοβακίλλου (40 έναντι 17.6%)[42].

Μελλοντική έρευνα τόσο στη σύσταση της εντερικής χλωρίδας όσο και στα αποτελέσματα της τροποποίησής της με ευβιοτικές και προβιοτικές ουσίες αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον για μια σειρά νοσήματα, μεταξύ των οποίων και η νόσος του Crohn. Μέχρι τότε το πεδίο θα παραμένει σκοτεινό ως προς τη φύση, τις πιθανές δράσεις, τις δόσεις και τη διάρκεια θεραπείας με ευβιοτικά στη NC.

5γ. Ανοσοτροποποιητικά (ανοσοκαταστολτικά)

Οι κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι η αζαθειοπρίνη και η 6-μερκαπτοπουρίνη. Και τα δύο φάρμακα διατηρούν ικανοποιητικά την ύφεση σε ασθενείς με εξαρτημένη από τα κορτικοειδή νόσο. Συν τω χρόνω τα δεδομένα για την μακροχρόνια ασφάλεια της αζαθειορπίνης αυξάνονται. Συνεπώς, υπάρχει θεωρητικό έδαφος για τη χορήγησή τους με σκοπό την αποτροπή της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου.

Σε μια μικρή μελέτη των Nos και συν[43] 39 ασθενείς έλαβαν αμέσως μετά την εκτομή του τελικού ειλεού (με ή χωρίς δεξιά ημικολεκτομή) 3g 5-ASA[18] ή μικρή δόση αζαθειοπρίνη (50 mg/ημέρα, 21 ασθενείς) για 2 χρόνια και παρακολουθήθηκαν κλινικά και με ενδοσκοπικό και ακτινολογικό έλεγχο για συμπτώματα και σημεία ενδοσκοπικής, ορολογικής ή κλινικής υποτροπής. Από τους 27 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη 2ετή μελέτη δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημα-

ντικές διαφορές με οποιοδήποτε ορισμό της υποτροπής που κυμάνθηκε σε σχετικώς υψηλά επίπεδα. Εν τούτοις, θα πρέπει να τονισθεί η υποθεραπευτική δόση της αζαθειοπρίνης.

Σε μια άλλη μελέτη, οι Cuillerier και συν (44) χορήγησαν αζαθειοπρίνη σε μια ανοικτή μελέτη σε 38 ασθενείς μετά από ριζική εκτομή της νόσου (23 ασθενείς) ή εκτομή της μακροσκοπικής νόσου όπως αυτή ελέγχθηκε στη χειρουργική κλίνη (15 ασθενείς). Οι χειρουργικές επεμβάσεις ήταν ειλεοκολική εκτομή[18], υφολική εκτομή με ειλεορθική αναστόμωση[12], ολική πρωκτοκολεκτομή με ειλεοπρωκτική αναστόμωση[4] και ειλεοστομία[2]. Αν και 12 ασθενείς είχαν λάβει αζαθειοπρίνη προεγχειρητικώς, 26 έλαβαν θεραπεία 2 μήνες μετά την επέμβαση. Η πιθανότητα υποτροπής ήταν 9, 16 and 28% μετά 1, 2 και 3 έτη, αντίστοιχα και η μέση διάρκεια της ύφεσης 29 μήνες. Ενδοσκοπικώς και/ή ακτινοσκοπικώς, οι πιθανότητες υποτροπής ήταν 16, 36 και 59% μετά από 1, 2 και 3 έτη, και ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με μη ριζική εκτομή προσβεβλημένων παλιότερα αλλά υγιών» και μη αφαιρεθέντων εντερικών τμημάτων κατά την χειρουργική επέμβαση. Το συμπέρασμα τους ήταν ότι η συχνότητα υποτροπής της μετεγχειρητικής νόσου του Crohn με αζαθειοπρίνη, ιδίως σε άτομα αυξημένου κινδύνου, ήταν σαφώς μικρότερος σε σχέση με ιστορικούς μάρτυρες και ότι το φάρμακο αξίζει να χορηγηθεί προφυλακτικά στη ομάδα αυτή των ασθενών.

Μια μεγάλη, πολυκεντρική μελέτη συνέκρινε 50mg 6–MP, μεσαλαζίνη 3g και εικονική θεραπεία για την πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής σε 131 ασθενείς με NC[28]. Η υποτροπή ελέγχθηκε κλινικά και με αιματολογικό έλεγχο ανά τρίμηνο, ενδοσκοπικά στους 6, 12 και 24 μήνες και ακτινολογικά στους 12 και 24 μήνες. Τα ποσοστά κλινικής, ενδοσκοπικής και ακτινολογικής υποτροπής στους 24 μήνες ήταν 50%, 68% και 67% για την AZA, 59%, 77% και 73% για τη μεσαλαζίνη και 69%, 87% και 87% για την εικονική θεραπεία αντίστοιχα στους 43% των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Στατιστική ανάλυση έδειξε την υπεροχή της AZA– έναντι της εικονικής θεραπείας στην πρόληψη της ενδοσκοπικής και κλινικής υποτροπής.

Οι ως άνω μελέτες δεν τεκμηριώνουν αναμφίβολα την υπεροχή της αζαθειοπρίνης στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου. Αυτό ίσως οφείλεται στην ετερογένεια των μελετών, τις σχετικώς μικρότερες δόσεις της AZA–/6–MP και ίσως στο γεγονός ότι η αζαθειοπρίνη/6–MP αργεί σχετικώς να δράσει. Συνεπώς, θα πρέπει ίσως στην κλινική πράξη, ιδίως στα άτομα αυξημένου κινδύνου, να συνδυάζεται με κάποια άλλα φάρμακα που αποτρέπουν την πρώιμη επανεμφάνιση της νόσου.

5δ. Νεότερες βιολογικές θεραπείες

Διάφορες βιολογικές θεραπείες εφαρμόζονται ευρύτατα σε κλινικό πειραματικό επίπεδο αλλά και στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι πλέον διαδεδομένες στη NC είναι εκείνες που αναστέλλουν την δράση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και επάγουν παράλληλα την κυτταρική απόπτωση των Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων, των στρατηγικών κυττάρων στην παραγωγή του φλεγμονώδους διηθήματος της νόσου.

Ατυχώς, δεν έχουν σχεδιασθεί ακόμη μελέ-

τες που να απευθύνονται στην μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών και την πρόληψη της 1ης μετεγχειρητικής υποτροπής. Αντίθετα, υπάρχει μόνο μια μικρή μελέτη που χρησιμοποιήθηκαν ενέσεις ιντερλευκίνης 10 (IL–10) για την μετεγχειρητική πρόληψη των ενδοσκοπικών βλαβών[45]. Ατυχώς πάλι τα αποτελέσματα αυτής της, έστω μικρής, μελέτης ήταν αρνητικά και η θεραπεία δεν απέτρεψε την υποτροπή της νόσου. Όμως, θα πρέπει να απασαφηνισθεί ότι αντι–TNFα παράγοντες ενέχουν σημαντική θέση στη θεραπεία της χρόνιας ληκυθίτιδας ασθενών με ακαθόριστη κολίτιδα ή κολίτιδα στα πλαίσια της NC που υποβλήθηκαν λόγω ασαφούς διάγνωσης σε ολική πρωκτοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση με δημιουργία νεοληκύθου[46].

5ε. Είδος χειρουργικής επέμβασης

Ανέκαθεν ήταν αντικείμενο συζήτησης αν οι χειρουργικές τεχνικές καθορίζουν τη συχνότητα υποτροπής και νέας επέμβασης. Ισχαιμικές αλλοιώσεις και υποξεία απόφραξη στο επίπεδο της αναστόμωσης έχουν ενοχοποιηθεί ως αίτια υποτροπής. Συνεπώς, περισσότερο «φυσιολογικές» και λιγότερο καταστροφικές για τους ιστούς τεχνικές ίσως αποτρέπουν την πρώιμη περιαναστομωτική υποτροπή. Σε μια πρόσφατη μη τυχαιοποιημένη Ιταλική μελέτη 106 ασθενείς με ειλεοκολική προσβολή χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες που η πρώτη χειρουργήθηκε με τελικοπλάγια ή πλαγιοπλάγια δια χειρός ισοπεριστολτική αναστόμωση (30 ασθενείς) και η δεύτερη με τελικοτελική αναστόμωση με αναστομωτήρα (76 ασθενείς). Ένας ασθενής της 1ης ομάδας απεβίωσε και 3 είχαν επιπλοκές έναντι 2 επιπλοκών στη 2η ομάδα. Πέντε υποτροπές (16.7%) εμφανίσθηκαν στην 1η ομάδα έναντι 2 (2.6%) στην 2η ομάδα (συχνότητα υποτροπών 3.54 έναντι 0,92, αντίστοιχα). Συνεπώς, η λειτουργική τεχνική με αναστομωτήρα υπερείχε της δια χειρός πλαγιοπλάγιας ή τελικοπλάγιας αναστόμβσης όσον αφορά τη συχνότητα υποτροπών. Όμως, η επίδραση confounding factors δεν μελετήθηκε στη μελέτη αυτή[47]. Σε μια δεύτερη μελέτη[48] μεταξύ 1984 και 1997, 69 ασθενείς χειρουργήθηκαν για NC με αναστόμωση τελικοτελική νήστιδας ή ειλεού[17], ειλεοκολική (72) και κολοκολική[7]. Οι 42 υποβλήθηκαν σε τελικοτελική αναστόμωση με αναστομωτήρες Proximate 75 mm or GIA 228 80 mm) και 27 με τελικοτελική αναστόμωση δια χειρός. Στην 1η ομάδα χειρουργήθηκε εκ νέου ένας (2%) ασθενής μετά από 46 μήνες ενώ 4 (8%) είχαν επιπλοκές (ειλεός, απόστημα, εντεροδερματικό συρίγγιο, μόλυνση τραύματος) χωρίς αναστομωτικές διαφυγές και μέση μετεγχειρητική νοσηλεία 7 (5–26) ημέρες. Στη 2η ομάδα 14 (43% οι ασθενείς χρειάσθηκαν επιπλέον 15 εκτομές για συμπτωματική υποτροπή μετά 46 (4–91) μήνες, με 6 (17%) επιπλοκές (2 αναστομωτικές διαφυγές, 2 συρίγγια, μία στένωση, μία πνευμονική εμβολή) και μέση μετεγχειρητική νοσηλεία 10 (6–28) ημερών. Συνεπώς, οι συγγραφείς καταλήγουν στο ίδιο συμπέρασμα για το είδος της αναστόμωσης που συνδυάζεται με καλύτερα άμεσα και απώτερα αποτελέσματα. Το συμπέρασμα είναι ότι χρειάζονται σωστά σχεδιασμένες πολυκεντρικές μελέτες που να λάβουν υπ' όψιν τους όλες τις παραμέτρους που ενδεχομένως επηρεάζουν την πρώιμη και απώτερη υποτροπή και επανεγχείριση της νόσου.

Αντιμετώπιση του ασθενούς στο μετεγχειρητικό στάδιο

Ατυχώς, ουδείς μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια ποιος ασθενής θα υποτροπιάσει πρώιμα και ποιος θα παραμείνει ασυμπτωματικός για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά από την μετεγχειρητική εγκατάσταση της ύφεσης της νόσου για πρώτη φορά. Η πρόβλεψη αυτή μπορεί να βασισθεί μόνο σε υποθετικά στοιχεία και σε ιστορικά πρότυπα μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου. Έτσι, ενώ μπορεί κανείς να κάνει γενικόλογες προβλέψεις όταν επικεντρωθεί στον συγκεκριμένο ασθενή είναι εξαιρετικά δυσχερές να εφαρμοσθούν συγκεκριμένα πρότυπα, έτσι ώστε ούτε να αφεθεί χωρίς θεραπεία κάποιος που θα ωφεληθεί ούτε να λάβει αδόκιμες και αχρείαστες θεραπείες για την πρόληψη μιας νόσου που δεν θα υποτροπιάσει. Είναι γνωστό ότι μετά την πρώτη εκτομή 30–50% των ασθενών δεν θα εμφανίσουν βλάβες ή θα εμφανίσουν ήπιες ενδοσκοπικές βλάβες που δεν θα συνδυάζονται με ιδιαίτερη κλινική επιβάρυνση. Έτσι, γνώμες κατά και υπέρ της μετεγχειρητικής θεραπευτικής παρέμβασης έχουν εκφρασθεί[49, 50]. Ως συνήθως, η μέση οδός είναι ασφαλώς η πιο δόκιμη για την παρούσα περίοδο εξέλιξης της γνώσης μας. Αυτό σημαίνει ότι κάθε ασθενής θα πρέπει να ταξινομηθεί σε ομάδα μεγάλου ή μικρού κινδύνου και θα εκτιμηθεί σε έγκαιρο χρόνο η πρώιμη ενδοσκοπική υποτροπή που είναι η (ίσως) η μόνη μήτρα της κλινικής υποτροπής. Έτσι, η προσωπική προσπέλαση του συγγραφέα στο πρόβλημα συνίσταται στα εξής:

1. Ταξινόμηση του ασθενούς σε ομάδα μεγάλου ή μικρού κινδύνου με βάση τα κλινικά, επιδημιολογικά, τοπογραφικά (και ίσως γενετικά) χαρακτηριστικά της νόσου του. Καπνιστές, ιδίως γυναίκες, ασθενείς με νόσο με συρίγγια, με διάτρηση εντέρου και σχηματισμό αποστήματος ή με αποκατάσταση της συνέχειας του εντέρου με ειλεοκολική αναστόμωση καθώς και ασθενείς που χειρουργούνται για 2η (και πλέον) φορά για υποτροπή νόσου εντάσσονται στην ομάδα μεγάλου κινδύνου πρώιμης μετεγχειρητικής υποτροπής και επομένως χρειάζονται πρώιμη και εντατική θεραπεία.

2. Χορήγηση αμέσως μετεγχειρητικώς και για 28 ημέρες (ή μέχρι να εμφανισθεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που επιβάλλει τη διακοπή της θεραπείας) μετρονιδαζόλης αρχικώς μεν ενδοφλεβίως και κατόπιν από το στόμα σε δόση 500mg τρεις φορές την ημέρα.

3. Μόλις αρχίσει η σίτιση του ασθενούς χορηγείται μεσαλαζίνη σε μορφή που αποδίδει το φάρμακο στην πάσχουσα περιοχή σε δέουσες δόσεις. Αν το φάρμακο με την φαρμακολογική μορφή που υπάρχει διαθέσιμο δεν αποδίδεται στην πάσχουσα περιοχή δεν χορηγείται μεσαλαζίνη. Αν ο ασθενής έχει κολίτιδα και εξωεντερικές εκδηλώσεις που μπορούν να επηρεασθούν ευεργετικά από τη σουλφασαλαζίνη, η τελευταία προτιμάται ενώ παράλληλα χορηγείται και φυλλικό οξύ.

4. Καταβάλλονται προσπάθειες ο ασθενής να συνειδητοποιήσει ότι το κάπνισμα είναι καταστροφικός για την περαιτέρω πορεία της νόσου και να το διακόψει.

5. Αν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε πλέον της μιας εκτομής λαμβάνει από την 28η μετεγχειρητική ημέρα (με τη λήξη δηλαδή

της περιεγχειρητικής περιόδου) αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη στις συνήθεις δόσεις. Αν είναι αλλεργικός στα ως άνω φάρμακα πρέπει να λάβει μεθοτρεξάτη. Με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αναμένονται μελέτες με αντι-TNFα παράγοντες έτσι ώστε αν η θεραπεία είναι αποτελεσματική για το κόστος της νε επεκταθούν οι συνταγογραφικές ενδείξεις και στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής.

6. Για ασθενείς που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χειρουργική εκτομή θα πρέπει εντός του εξαμήνου που ακολουθεί την χειρουργική επέμβαση να γίνει ειλεοκολοσκόπηση ή/και ακτινολογικός έλεγχος του εντέρου για έλεγχο πρώιμης υποτροπής της νόσου. Αν οι ανιχνευόμενες βλάβες είναι ήπιες και περιορισμένης εκτάσεως ο ασθενής μπορεί να μη πάρει καμιά θεραπεία ενώ αν είναι μέτριας βαρύτητας αλλά περιορισμένης εκτάσεως ο ασθενής θα παραμείνει σε αυξημένες δόσεις 5-ASA (ίσως >3g ημερησίως). Αν σε νέα ενδοσκόπηση μετά 6-12 μήνες οι βλάβες παραμένουν σταθερές συνεχίζεται η ίδια αγωγή και ο ετήσιος ενδοσκοπικός (ή/και ακτινολογικός). Αν αντίθετα υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ενδοσκοπικές βλάβες επιδεινώνονται σε βαρύτητα ή έκταση αρχίζει η χορήγηση ανοσοτροποποιητικών, όπως προαναφέρθηκε.

7. Σε κάθε περίπτωση μετεγχειρητικής διάρροιας ο ασθενής και ο γιατρός δεν πρέπει να πανικοβάλλονται αλλά να εκτιμούν σοβαρά την πιθανότητα διάρροιας από χολικά άλατα. Η κατάσταση χρήζει θεραπείας αλλά συνήθως ο ασθενής προσαρμόζεται στα νέα μετεγχειρητικά δεδομένα και η διάρροια υποχωρεί σταδιακά.

Αντιμετώπιση της κλινικής μετεγχειρητικής υποτροπής

Ασθενείς με κλινική μετεγχειρητική υποτροπή χρειάζονται έντονη και επιθετική θεραπεία ιδίως αν είναι σε θεραπεία συντήρησης μόνο με 5-ASA. Η τακτική του συγγραφέα είναι να χορηγεί άμεσα κορτικοειδή ως εξής:

1. Αν η νόσος δεν έχει συστηματικές εκδηλώσεις χορηγείται βουδεσονίδη (9mg ημερησίως για 8 εβδομάδες και κατόπιν 6mg ημερησίως για άλλες 8 εβδομάδες). Άλλως, πρέπει να χορηγούνται κλασικά κορτικοειδή (πχ πρεδνιζολόνη 0.75mg/kg/ημέρα) και μόλις τα συστηματικά συμπτώματα ελεγχθούν το κλασικό κορτικοειδές να υποκαθίσταται από βουδεσονίδη, όπως προαναφέρθηκε.

2. Αν η νόσος έχει τέτοια τοπογραφική κατανομή που δεν επηρεάζεται από τη βουδεσονίδη θα πρέπει να χορηγούνται αποκλειστικά κλασικά κορτικοειδή στα συνήθη δοσολογικά σχήματα.

3. Παράλληλα από την πρώτη ημέρα χορηγείται και αζαθειοπρίνη (2-2.5mg/kg) ή 6-μερκαπτοπουρίνη (1.5mg/kg) και φυλλικό οξύ. Σουλφασαλαζίνη ή παράγωγά της (5-ASA) δεν έχουν θέση στη μορφή αυτή της νόσου του Crohn. Η θεραπεία συνεχίζεται για μακρύ χρονικό διάστημα και αναμένεται να ελέγξει τη νόσο και να επιφέρει και ενδοσκοπική επούλωση σε ποσοστά άνω του 60%.

4. Αν η νόσος δεν ελέγχεται με AZA/6-MP μακροπρόθεσμα επιβάλλονται βραχέα διαστήματα χορήγησης κορτικοειδών, ιδίως βουδεσονίδης αν αυτό είναι δόκιμο. Αν

αυτό δεν επαρκεί ή τα κορτικοειδή αντενδείκνυνται υπάρχει χώρος, θέση και επιστημονικές ενδείξεις για θεραπεία με αντι-TNFα ή άλλους βιολογικούς παράγοντες ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με AZA/6-MP.

Οι λόγοι της επιθετικής θεραπείας είναι πολλοί αλλά ο κυρίαρχος είναι η επιτακτική αποφυγή της νέας χειρουργικής θεραπείας επειδή αυτή θα επιδεινώσει δραματικά το λειτουργικό υπόστρωμα του πεπτικού συστήματος και θα οδηγήσει αναπόφευκτα σε συμπτώματα οργανικής και λειτουργικής αιτίας και ίσως σε εκδηλώσεις σ. βραχέος εντέρου που είναι πλέον δύσκολο να ελεγχθούν μόνο με θεραπεία της νόσου του Crohn.

Βιβλιογραφία

[1] Sachar DB. The problem of postoperative recurrence of Crohn's disease. Medical Clinics of North America 1990;71:183–8.

[2] Becker JM. Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterology Clinics of North America 1999;28:371–390.

[3] Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990;90:956–63.

[4] Olaison G, Smedh K, Sjödahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolonic resection: endoscopically visualized ileal ulcers preceding symptoms. Gut 1992;33:331–5.

[5] Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S, Wise L. Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. Dis Colon Rec 1986;29: 495–502.

[6] Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. Lancet 1991;338:771–4.

[7] Sartor RB. Postoperative recurrence of Crohn's disease: the enemy is within the fecal stream. Gastroenterology 1998;114:398–9.

[8] D'Haens GR, Geboes K, Peeters M. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal excluded ileum. Gastroenterology 1998;114:262–7.

[9] Harper PH, Lee ECG, Kettlewell MCW et al., Role of fecal stream in the maintenance of Crohn's colitis. Gut 1985;26:279–84.

[10] Rutgeerts P, Peeters M, Hiele M et al., A placebo controlled trial of metronidazole for recurrence prevention of Crohn's disease after resection of the terminal ileum. Gastroenterology 1995;108:1617–21.

[11] de Dombal FT, Burton I, Goligher C. The early and late results of surgical treatment for Crohn's disease. Br J Surg 1971;11:805–16.

[12] Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. Gut 1988;29:588–92.

[13] D'Haens GR, Gasparaitis AE, Hanauer SB. Duration of recurrent ileitis after ileocolonic resection correlates with presurgical extent of Crohn's disease. Gut 1995;36:715–7.

[14] Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. Best Pract and Res Clin Gastroenterol 2003;17:63–73.

[15] Pallone F, Boirivant M, Stazi MA, et al. Analysis of clinical course of postoperative

recurrence in Crohn's disease of distal ileum. Dig Dis Scie 1992;37:215–9.

[16] Cottone M, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. Gastroenterology 1994;106:643–8.

[17] Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. Gastroenterology 1996;110:424–31.

[18] Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. Gastroenterology 1990;108:1123–8.

[19] Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. Gastroenterology 2001;120:1093–9.

[20] Lautenbach F, Berlin JA, Lichtenstein GR, Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. Gastroenterology 1998;115:259–67.

[21] Putgeerts P, Van Assche G, D'Haens G. Ornidazol for prophylaxis of postoperative Crohn's disease: final results of a double placebo controlled trial. Gastroenterology 2002;122:A80.

[22] Brignola C, Cottone M, Pera A, et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Gastroenterology 1995;108:345–9.

[23] Caprilli R, Cottone M, Tonelli F, et al. Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:517–23.

[24] Florent CH, Corto A, Quandale P, et al. Placebo-controlled clinical trial of mesalazine in the prevention of early endoscopic recurrences after resection for Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8:229–33.

[25] Fiasse R, Fontaine F, Vanheuverzwyn R, et al. Prevention of Crohn's disease recurrences after intestinal resection with Eudragit-L-coated 5-aminosalicylic acid. Preliminary results of a one-year double-blind placebo controlled study. Gastroenterology 1991;100:A208.

[26] Hellers G, Cortot A, Jewell DP, et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. Gastroenterology 1999;116:294–300.

[27] Ewe K, Bottger T, Buhr HJ, Ecker KW, Otto HF. Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999;11:277–82.

[28] Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P. Post-operative maintenance of Crohn's disease remission with 6-Mercaptopurine, Masalamine and Placebo: a two year Multi-Center Trial, in press.

[29] Bergman L, Krause Θ. Postoperative treatment with corticosteroids and salazosulphapyridine (Salazopyrin). Scand J Gastroenterol 1976;11:651–6.

[30] Wenckert A, Kristensen M, Eklund AE. The long term prophylactic effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin) in

primary resected patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1978;13:161–7.

[31] Ewe K, Herfarth HC, Malchow WH, Jesdinsky HJ. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulphasalazine prophylaxis. Digestion 1989;42:224–32.

[32] McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. Gastroenterology 1995;109: 404–13.

[33] Brignola C, Cottone M, Pera A, et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Gastroenterology 1995;108:345–9.

[34] Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's Disease. Gastroenterology 1997;112:1069–77.

[35] Lochs H, Mayer M, Fleig W. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. Gastroenterology 2000;118:264–73.

[36] Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, et al., Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. Gut 2003;52:237–42.

[37] Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, et al., Tolerance exist towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 1995;102:104–8.

[38] MacPherson A, Khoo UY, Forgacs I, et al., Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. Gut 1996;108:365–75.

[39] Malin M, Suomalainen H, Saxelin M, Isolauri E. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with Lactobacillus GG. Annals Nutr Metab 1996;40:137–45.

[40] Favier C, Neut C, Mizon C, et al., Fecal β-d-galactosidase production and bifidobacteria are decreased in Crohn's disease. Dig Dis Scie 1997;42:817–22.

[41] Campieri M, Rizzello F, Venturi A, et al., Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled study vs mesalazine. Gastroenterology 2000;118:A781.

[42] Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al., Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn' disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. Gut 2002;51:405–9.

[43] Nos P, Hinojosa J, Aguilera V, Moles JR, Pastor M, Ponce J, Berenguer J. Azathioprine and 5-ASA in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. Gastroenterol Hepatol. 2000;23:374–8.

[44] Cuillerier E, Lemann M, Bouhnik Y, Allez M, Rambaud JC, Modigliani R. Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a retrospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13:1291–6.

[45] Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. Gut 2001;49:42–6.

[46] Vermeire S, Rutgeerts P. Drug prevention of Crohn disease recurrence in the neo-terminal ileum after ileocolic resection. Zentralbl Chir. 1998;123:352–6.

[47] Tersigni R, Alessandroni L, Barreca M, Piovanello P, Prantera C. Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? Hepatogastroenterology. 2003;50:1422–5.

[48] Hashemi M, Novell JR, Lewis AA. Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 1998;41:1293–6.

[49] Caprilli R, Taddei G, Viscido A. In favour of prophylactic treatment for post-operative recurrence in Crohn's disease. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1998;30:219–25.

[50] Breslin NP, Sutherland LR.The case against routine post-operative therapy for prevention of recurrence in Crohn's disease. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1998;30:226–30.

Πίνακας 1

Μετεγχειρητική υποτροπή της νόσου του Crohn

Προεγχειρητική εντόπιση	**Είδος αναστόμωσης**	**Ποσοστά υποτροπής μετά από**	
		5 έτη (%)	**15 έτη (%)**
Τελική ειλεοκολίτιδα	ειλεοκολική	25– 60	42–91
Παχύ έντερο	κολοκολική	8.5–42	22–40
Λεπτό/παχύ	ειλεοστομία	25	45

(Βιβλ. παραπομπή14)

Πίνακας 2

Μετεγχειρητική υποτροπή της νόσου του Crohn και κάπνισμα

Καπνιστικές συνήθειες	**6-ετής ύφεση (%)**	**95% διάστημα αξιοπιστίας**
ενεργοί καπνιστές	27	17–37
πρώην καπνιστές	41	11–70
μη καπνιστές	60	43–72

(Βιβλ. παραπομπή 16)

Πίνακας 3

Νέα επέμβαση για νόσο του Crohn και κάπνισμα

Καπνιστικές συνήθειες	5-ετής περίοδος (%)	10-ετής περίοδος (%)
ενεργοί καπνιστές	36	70
μη καπνιστές	20	41

(Βιβλ. παραπομπή 18)

Πίνακας 4

Ελεγχόμενες με placebo μελέτες αποτροπής της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου του Crohn με σκευάσματα 5-ASA.

Μελέτη	Σκεύασμα 5-ASA	Έναρξη μετεγχειρητικά	Αριθμός	Διάρκεια (μήνες)	Κλινική υποτροπή 5-ASA	Placebo
McLeod (32)	Salofalk (3g) Rowasa	8 εβδομάδες	163	72	31	41*
Brignola (33)	Pentasa (3g)	4 »	77	12	18	26
Florent (24)	Claversal (3g)	15 ημέρες	126	3	50	63
Sutherland (34)	Pentasa (3g)	?	66	12	10	23
Lochs (35)	Pentasa (4g)	10 ημέρες	318	18	24	31
Hanauer (28)	Pentasa (3g)	14 »	84	24	59	
	vs 6MP		47		69	
Caprilli R (23)	Asacol	14 »	206	12	62	
	4g vs 2.4g				46*	

*P<0.05. Τροποποιημένο από Rutgeerts P (14)

Προφορικές Ανακοινώσεις

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ (CMV) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Φ. Ηλιάδης, Β. Αρβανίτη, Γ. Κουκούλης, Α. Πετροπούλου,
Β. Ξουργιάς, Δ.Γ. Καραμανώλης

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γ.Π.Ν.Π «Τζάνειο»

Ο σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή της πορείας ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου που επιπλέκονται από λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό CMV.

Μελετήθηκαν όλα τα περιστατικά στα οποία διαπιστώθηκε λοίμωξη από CMV από τον Ιανουάριο του 2002 μέχρι το Δεκέμβριο του 2003. Συνολικά βρέθηκαν 7 περιστατικά , 4 γυναίκες (57,1%) και 3 άντρες (42,9%). Όλα τα περιστατικά είχαν ελκώδη κολίτιδα και κανένα νόσο Crohn. Σε τρία περιστατικά (42,9%) με πρωτοδιαγνωσκόμενη ελκώδη κολίτιδα συνυπήρχε λοίμωξη από CMV. Τρεις από τους ασθενείς (42,9%) είχαν πανκολίτιδα, τρεις αριστερή κολίτιδα (42,9%) ενώ μία ασθενής (14,9%) δεν δέχθηκε έλεγχο ολοκλήρου του εντέρου. Στα 6 περιστατικά (85,7%) ανευρέθηκαν έγκλειστα CMV στις ενδοσκοπικές βιοψίες ενώ σε ένα (14,3%) με αρνητικές βιοψίες που υπεβλήθη σε κολεκτομή. ο CMV βρέθηκε στο χειρουργικό παρασκεύασμα. Τέσσερις ασθενείς (57,1%) έλαβαν θεραπεία με Ganciclovir οι τρεις από τους οποίους (75%) ανταποκρίθηκαν, ενώ μια ασθενής μετά από επανειλημμένες προσπάθειες με Ganciclovir και Foscarnet δεν ανταποκρίθηκε και οδηγήθηκε σε κολεκτομή. Δύο από τους ασθενείς (28,5%) παρουσίασαν βελτίωση με τη χορήγηση μεσαλαζίνης και ανοσοκατασταλτικών, εξήλθαν πριν διαπιστωθεί η λοίμωξη από CMV και δεν επανήλθαν στο ιατρείο για επανεξέταση. Έξι από τους ασθενείς (85,7%) πριν διαπιστωθεί CMV λοίμωξη έλαβαν κορτικοειδή, δύο από τους οποίους (28,5%) και αζαθειοπρίνη. Με τη διαπίστωση του CMV η κορτιζόνη μειώθηκε γρήγορα και τέθηκαν σε αντιική αγωγή.

Συμπεράσματα:

1. Επιβεβαιώθηκε ότι η λοίμωξη από CMV μπορεί να επιπλέξει ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.
2. Συνήθως οι ενδοσκοπικές βιοψίες είναι επαρκείς για τη διάγνωση. Σε μικρό ποσοστό οι ενδοσκοπικές βιοψίες είναι αρνητικές και η ανεύρεση γίνεται στο χειρουργικό παρασκεύασμα.
3. Οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία με Ganciclovir.
4. Η χορήγηση κορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικών σε μη διαγνωσμένη CMV λοίμωξη δεν έχει σαν αποτέλεσμα τη σοβαρή επιδείνωση της κατάστασης.

ΚΛΙΝΙΚΟΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΝΟΣΟ CROHN ΠΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΘΗΚΑΝ ΤΟ ΕΤΟΣ 2003: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Γ. Κητής, Δ. Καραμανώλης, Ι. Καραγιάννης, Δ. Τζουρμακλιώτης και Ελληνική Ομάδα Μελέτης ΙΦΝΕ (*)

Γαστρεντερολογικά Τμήματα Νοσοκομείων Γενικού Νίκαιας, Παπανικολάου Θεσσαλονίκης, Τζανείου Πειραιώς, Αγ. Όλγας Ν. Ιωνίας, Πολυκλινικής Αθηνών

Εισαγωγή: Είναι διάχυτη η εντύπωση ότι ορισμένες επιδημιολογικές παράμετροι των ΙΦΝΕ στην Ελλάδα μπορεί να έχουν μεταβληθεί στην διάρκεια των τελευταίων ετών σε σχέση με τις προηγούμενες δεκαετίες.

Σκοπός: Η παρουσίαση μερικών κλινικοεπιδημιολογικών παραμέτρων ασθενών με ΙΦΝΕ που διαγνώσθηκαν σε 5 μεγάλα νοσοκομεία Αθηνών, Πειραιώς και Θεσσαλονίκης στη διάρκεια του 2003. Η προσπάθεια αυτή αποτελεί την απαρχή κεντρικής καταγραφής των περιστατικών με ΙΦΝΕ στη χώρα μας που έχει αναληφθεί από την ΕΟΜΙΦΝΕ.

Υλικό–Μέθοδοι: Όλα τα περιστατικά Ελκώδους Κολίτιδος (ΕΚ) και νόσου του Crohn (ΝC) τα οποία διεγνώσθησαν στο Νοσοκομείο Νίκαιας, Τζάνειο Πειραιώς, Παπανικολάου Θεσσαλονίκης, Αγία Ολγα Ν. Ιωνίας και Πολυκλινική Αθηνών, περιλήφθηκαν στην μελέτη. Έγινε καταγραφή διαφόρων επιδημιολογικών και κλινικών παραμέτρων, ο τρόπος διάγνωσης, η θεραπευτική αντιμετώπιση και η εξέλιξη της πρώτης προσβολής. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS.

Αποτελέσματα: Στη διάρκεια του έτους 2003 διαγνώσθηκαν στα νοσοκομεία που προαναφέρθηκαν 78 νέα περιστατικά ΙΦΝΕ. Επρόκειτο για 40 ασθενείς με NC, 36 με ΕΚ και έναν με ακαθόριστη κολίτιδα. ***Δεδομένα ελκώδους κολίτιδος:*** *Αναλογία ανδρών/γυναικών:* 1:1. *Μέσος όρος ηλικίας έναρξης νόσου:* 41.7+/–16.5 έτη. *Καπνιστές:* 21.6% (P<0.0001 σε σχέση με μη καπνιστές και διακόψαντες). *Εντόπιση:* ορθοσιγμοειδές–κατιόν: 43.2%, εκτεταμένη–ολική: 56.8%. *Θετικό οικογενειακό ιστορικό:* 2/37(5.4%). *Εξωεντερικές εκδηλώσεις:* 30.7%. Ανταπόκριση στην συντηρητική αγωγή: 97.3% (μερική ή πλήρης). ***Δεδομένα Νόσου Crohn:*** *Αναλογία ανδρών/γυναικών:* 1:1. *Μέσος όρος ηλικίας έναρξης νόσου:* 38.6+/–13.7 έτη (P<0.05 vs ελκώδης κολίτις). *Καπνιστές:* 40%. *Εντόπιση νόσου:* 57.5% λεπτό και παχύ. *Εξωεντερικές εκδηλώσεις:* 27.5%. Δεν υπήρχε θετικό οικογενειακό ιστορικό. *Disease behavior:* non–stricturing, non–penetrating: 70%, Stricturing: 10%, Penetrating: 20%. *Θεραπεία:* συντηρητική σε όλες τις περιπτώσεις. *Ανταπόκριση στη θεραπεία:* 52.5% πλήρης ανταπόκριση. ***Σύγκριση δεδομένων ΕΚ και NC:*** Δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε καμμία από τις κλινικές και επιδημιολογικές παραμέτρους που ελέγχθηκαν μεταξύ ασθενών με ΕΚ και NC.

Συμπέρασμα: Οι περιπτώσεις NC στην Ελλάδα αυξάνουν. Η συχνότητα της νόσου

στα νέα περιστατικά τείνει να εξισωθεί με αυτήν της ΕΚ. Εκτεταμένη ελκώδης κολίτις υπερβαίνει την αριστερή. Επιβεβαιώνονται τα δεδομένα που αφορούν στις καπνιστικές συνήθειες. Υπάρχει χαμηλή επίπτωση οικογενειακού ιστορικού. Οι άλλες κλινικές παράμετροι δεν φαίνεται να μεταβάλλονται σε σχέση με δεδομένα ήδη δημοσιευθεισών μελετών που αφορούν στη χώρα μας.

(*) Στην συλλογή και ανάλυση των δεδομένων συμμετείχαν οι ιατροί: Μ. Μυλωνάκη, Α. Μαστιεγγιλής, Γ. Κοκοζίδης, Θ. Μάρης, Κ. Παραπανά, Ν. Αντωνακόπουλος, Σ. Μανωλακόπουλος. Στατιστική επεξεργασία δεδομένων: Α. Γκίκας.

ΕΠΙΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΙΟΥΣ, ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΙΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Μαρία Μυλωνάκη, Αικατερίνη Παράση, Α. Μαστραγγελής, Μαρία Σκλάβαινα, Π. Χαιρακάκης, Φ. Γεωργόπουλος, Α. Γκίκας

Γαστρεντερολογικό Τμήμα[1] και Παθολογοανατομικό εργαστήριο[2] Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

Σκοπός: Παρουσιάζονται τα κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn) τα οποία διαγνώσθηκαν και αντιμετωπίσθηκαν στο τμήμα μας στη διάρκεια των τελευταίων 12 ετών. **Ασθενείς – Μέθοδοι:** Σε σύνολο 479 ασθενών με ΙΦΕΝ (282 με ελκώδη κολίτιδα και 197με νόσο Crohn) η διάγνωση παρασιτικών, μικροβιακών και ιογενών λοιμώξεων τέθηκε σε 29(6%) ασθενείς. (Πίνακας).

Ιογενείς, μικροβιακές και παρασιτικές λοιμώξεις σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, στο διάστημα της επισκοπούμενης δωδεκαετίας

ΕΙΔΟΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ	ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΣ	ΝΟΣΟΣ CROHN	ΣΥΝΟΛΟ
ΙΦΕΝ			
ΙΟΓΕΝΕΙΣ			
Κυτταρομεγαλοϊός	5	2	7
Ιός Epstein–Barr	1	–	1
ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ		179	
Σαλμονέλλωση	1	1	2
Σηψαιμία	–	1	1
Γερσινίωση	–	1	1
ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΕΣ			
Αμοιβάδωση	4	–	4
Κύστεις ιστολυτικών αμοιβάδων	8	5	13
ΣΥΝΟΛΟ ΘΕΤΙΚΩΝ	19	10	29

Συμπέρασμα: Η πιθανότητα επιλοίμωξης από μικρόβια, ιούς ή παράσιτα σε ασθενείς με ενεργό ή ανενεργό ελκώδη κολίτιδα ή νόσο Crohn θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρώς υπ όψιν προκειμένου να εφαρμοσθεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ)

Α. Σταματάκη, Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Γ. Δεδούσης, Α. Ζαμπέλας, Α. Γκίκας, Α. Μαστραγγελής, Μ. Μυλωνάκη, Π. Χαιρακάκης, Φ. Γεωργόπουλος, Μ. Σκλάβαινα

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής και Γαστρεντερολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

Εισαγωγή: Η θρεπτική κατάσταση των ασθενών με ΙΦΕΝ παίζει σημαντικό ρόλο στη έκβαση της νόσου. Ασθενείς με ΙΦΕΝ –ιδιαίτερα αυτοί με Νόσο Crohn– (NC) παρουσιάζουν σημαντικές διατροφικές ελλείψεις, ακόμα και σε περιπτώσεις που η νόσος είναι σε ύφεση.

Σκοπός: Η αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης ασθενών με ενεργό ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και NC.

Ασθενείς – Μέθοδοι: Σε 30 ασθενείς με ΙΦΕΝ {22 με NC (11 με ενεργό νόσο) και 8 με ΕΚ (3 με ενεργό νόσο)}, εκτιμήθηκε η διατροφική κατάσταση με λεπτομερή φυσική εξέταση (με σκοπό μεταξύ άλλων την αξιολόγηση της τυχόν ύπαρξης οιδήματος ή απώλειας μυικής μάζας) και προσδιορισμό διαφόρων ανθρωπομετρικών παραμέτρων όπως ύψος, βάρος, δείκτης σωματικής μάζας, πάχος δερματικής πτυχής (Lafayette, caliper) και περίμετρος βραχίονος. Οι ασθενείς έκαναν καταγραφή για 3 ημέρες του είδους των τροφίμων και των ποσοτήτων που κατανάλωσαν. Το τριήμερο σιτηρέσιο αναλύθηκε στο πρόγραμμα Diet Analysis Plus, με σκοπό τον προσδιορισμό της ακριβούς περιεκτικότητος της τροφής σε θρεπτικά συστατικά, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Στον ορό προσδιορίσθηκαν τα επίπεδα αλβουμίνης, φυλλικού οξέος, βιταμίνης Β12, σιδήρου, φερριτίνης, ασβεστίου, μαγνησίου, αλκαλικής φωσφατάσης και retinol binding protein. Επιπρόσθετα, εκτιμήθηκε το λιπιδαιμικό profile των ασθενών με προσδιορισμό χοληστερόλης, HDL, LDL, τριγλυκεριδίων, και Apo–A και Apo–B λιποπρωτεϊνών. Τριάντα παρόμοιου φύλου και ηλικίας φυσιολογικά άτομα χρησίμευσαν ως ομάδα ελέγχου.

Αποτελέσματα: Στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τους μάρτυρες παρατηρήθηκαν σε όλες τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους που μελετήθηκαν. Οι διαφορές ήσαν μεγαλύτερες στους ασθενείς με ενεργό νόσο. Όσον αφορά τη διαιτητική τους πρόσληψη, η ανάλυση της τριήμερης διατροφής τους έδειξε ότι οι ασθενείς έχουν φτωχή ενεργειακή πρόσληψη και σημαντικά πολύ χαμηλή πρόσληψη ορισμένων βιταμινών και ιχνοστοιχείων (Β12, βιταμίνης C, ασβεστίου και σιδήρου). Οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης και φερριτίνης ορού. Εντυπωσιακότατα χαμηλές ήσαν οι τιμές της Retinol Binding Protein στους ασθενείς με NC (υποεκατονταπλάσιες σε σχέση με τους μάρτυρες). Λυξημένη πρόσληψη επεξεργασμένων υδατανθράκων παρατηρήθηκε στους ασθενείς με NC.

Συμπέρασμα: Η αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης των ασθενών με ΙΦΕΝ –η οποία συνήθως παραβλέπεται στην καθημερινή κλινική πράξη– αποδεικνύει ότι αξιόλογο ποσοστό (ιδιαίτερα αυτών με ενεργό νόσο) παρουσιάζουν σοβαρή υποθρεψία, οι κλινικές επιπτώσεις της οποίας είναι σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΙΜΑΙΡΙΚΟΥ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ (INFLIXIMAB) ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ TNF-α ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Μ. Σκλάβαινα, Ε. Μερίκας, Π. Χαιρακάκης, Α. Μαστραγγελής, Μ. Μυλωνάκη, Φ. Γεωργόπουλος

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ. Ν. Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

Το χιμαιρικό αντίσωμα έναντι του TNF-α αποτελεί καθιερωμένη θεραπεία των ασθενών με ενεργό νόσο Crohn (NC). Εν τούτοις ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν στην διεθνή βιβλιογραφία σχετικώς με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χορήγησης του φαρμάκου πέραν του ενός έτους.

Σκοπός: Η παρουσίαση των μέχρι στιγμής δεδομένων σχετικώς με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χορήγησης του φαρμάκου για διάστημα πέραν του ενός έτους.

Ασθενείς – Μέθοδοι: Από το 1999 έως το 2004, δώδεκα ασθενείς (6 άνδρες και 6 γυναίκες, ηλικίας 43+/–10 έτη) με νόσο Crohn (10 με προσβολή του ειλεού και 2 με ειλεοκολική προσβολή) σε ύφεση, η οποία επήλθε με χορήγηση είτε δύο είτε τριών δόσεων (0, 2η ή 0, 2η και 6η εβδομάδα αντιστοίχως) Infliximab (αναλόγως με την ύπαρξη ή μη συριγγίων), συνέχισαν να λαμβάνουν ανά 8 εβδομάδες Infliximab (5mg/Kg) για διάρκεια 26.6+/–11.2 μήνες (εύρος 14–48). Ο συνολικός αριθμός των εγχύσεων Infliximab ήταν 199. Η δραστικότητα της νόσου εκτιμήθηκε μεταξύ άλλων και με προσδιορισμό του CDAI, ESR, CRP και α1–όξινης–γλυκοπρωτείνης. Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε με τον αριθμό των ασθενών που διατηρήθηκαν σε ύφεση (CDAI<150pts). Επτά ασθενείς ελάμβαναν συγχρόνως αζαθειοπρίνη.

Αποτελέσματα: Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντηρήσεως η ύφεση διατηρήθηκε σε 9 ασθενείς (75%). Δύο ασθενείς ανέπτυξαν ενδοκοιλιακά αποστήματα τα οποία παροχετεύθηκαν χειρουργικά. Ένας ασθενής με οξεία παγκρεατίτιδα ο οποίος ανταποκρίθηκε άριστα στη χορήγηση του Infliximab, συνέχισε να είναι σε ύφεση για 26 μήνες. Μία ασθενής με βαρύτατο γαγγραινώδες πυόδερμα εξαφάνισε την δερματοπάθεια και διατηρήθηκε σε ύφεση στα 3 χρόνια χορήγησης Infliximab. Διακοπή της χορήγησης κορτικοειδών (steroid dependent patients) επιτεύχθηκε σε 5 ασθενείς. ***Παρενέργειες:*** Μία ή περισσότερες παρενέργειες παρουσίασαν 5(41.6%) ασθενείς και ήσαν: Ζάλη (2), δύσπνοια (2) αλλεργικές αντιδράσεις (1), λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού (1) και ενδοκοιλιακό απόστημα (2 ασθενείς). Διακοπή του φαρμάκου έγινε σε έναν ασθενή λόγω απώλειας της αποτελεσματικότητος.

Συμπέρασμα: Φαίνεται ότι το Infliximab διατηρεί την αποτελεσματικότητά του για 36+/–10 μήνες περιοδικής (ανά δίμηνο) χορήγησης στην πλειονότητα των ασθενών που χορηγήθηκε με αποδεκτό profile ασφαλείας.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕΘΥΛΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ASC (APOPTOSIS ASSOCIATED SPECK-LIKE PROTEIN) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Σταύρος Γιαγλής, Σταύρος Ραφαήλ, Κωνσταντίνος Μιμίδης, Γεώργιος Καρτάλης, Κωνσταντίνος Ρίτης

Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Παν/μιο Θράκης

Εισαγωγή: Η Ελκώδης Κολίτιδα (ΕΚ) εμφανίζει κριτήρια που θα μπορούσαν να την εντάξουν στις «αυτοφλεγμονώδεις νόσους», δηλαδή νοσολογικές οντότητες των οποίων η παθοφυσιολογία χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής και εκδηλώνονται χωρίς την παρουσία ή/και έκθεση σε αυτοαντισώματα ή την ενεργό συμμετοχή αντιγονο-ειδικών Τ-λεμφοκυττάρων. Η πρωτεΐνη ASC θεωρείται πως διαδραματίζει ρόλο προσαρμογέα – διακόπτη στα βιολογικά μοντέλα που προτείνονται για την πυροδότηση της φλεγμονώδους διεργασίας. Παράλληλα, ο ASC συμμετέχει στην αποπτωτική διαδικασία και συχνά υφίσταται επιγενετικές τροποποιήσεις, οδηγώντας στην εμφάνιση διάφορων μορφών καρκίνου (π.χ. καρκίνος μαστού, καρκίνος παχέως εντέρου).

Σκοπός: Να διευκρινισθεί η συσχέτιση της πρωτεΐνης ASC με την φλεγμονώδη διεργασία που παρατηρείται σε ασθενείς με ΕΚ σε έξαρση.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Σε 12 ασθενείς (8 άνδρες, 4 γυναίκες μέσης ηλικίας 40,5 ετών) με ΕΚ σε φάση έξαρσης της νόσου, καθορίστηκαν ημιποσοτικά τα επίπεδα έκφρασης του ASC mRNA σε δείγματα βιοψίας εντέρου. Επιπρόσθετα διερευνήθηκε η ύπαρξη γονιδιακών μεταλλάξεων με direct sequencing. Δεδομένης της εμπλοκής του ASC στην απόπτωση, μελετήθηκε το επιγενετικό προφίλ του γονιδίου με την μέθοδο MSP (Methylation Specific PCR) στα ίδια δείγματα.

Αποτελέσματα: Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη έκφραση του πλήρους μεταγραφήματος του γονιδίου ASC, με διακριτή όμως έκφραση των ήδη χαρακτηρισθέντων ισοφόρμων. Με τη ανάλυση αλληλουχίας βάσεων δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις του γονιδίου ASC, ενώ παράλληλα δεν παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις στο προφίλ μεθυλίωσής του.

Συμπέρασμα: Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της πρωτεΐνης ASC με την φλεγμονώδη διεργασία σε ασθενείς με ΕΚ. Οι παραπάνω αρνητικές παρατηρήσεις οδηγούν την έρευνα σε άλλα μόρια που πιθανολογούνται ότι εμπλέκονται στην διαδικασία της αυτοφλεγμονής.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΟΝΑΔΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Π. Ξιάρχος, Μ. Τζοίτη[1], Θ. Μάρης, Ε. Παπαδοπούλου[1], Α. Σλαβάκης[2], Γ. Κοκοζίδης, Α. Αβραμίδης[1], Γ. Κητής

Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου» — Ενδοκρινολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»[1] — Βιοχημικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»[2]

Εισαγωγή: Στην νόσο Crohn αναφέρονται διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς και των γονάδων.

Σκοπός: Η αξιολόγηση του άξονα υποθαλάμου–υπόφυσης–θυρεοειδούς και γονάδων σε ασθενείς με νόσο Crohn.

Ασθενείς και μέθοδοι: Μελετήθηκαν 30 ασθενείς, μέσης ηλικίας 35,6±3,5 έτη, 21 Α (ομάδα Α1) και 9 Θ (Ομάδα Α2) με νόσο Crohn, μέσης διάρκειας νόσου 5,8±5,5 έτη συγκριτικά με 20 μάρτυρες με σύνδρομο ευρεθίστου εντέρου, μέσης ηλικίας 32,8±3,4 έτη, 10 Α (Ομάδα Β1) και 10 Θ (Ομάδα Β2). Κλινικά συμπτώματα από τον θυρεοειδή ή τις γονάδες δεν είχε κανένας ασθενής. Μετρήθηκαν οι παρακάτω βασικές τιμές ορμονών πλάσματος: Θυλακιοτρόπος (FSH), ωχρινοτρόπος (LH), τεστοστερόνη (Τ), οιστραδιόλη(Ε2), θειική δευδροξυεπιανδοστερόνη (DEHAS), προλακτίνη (PRL), θυρεοειδοτρόπος (TSH), και αυξητική (GH). Μετά από δοκιμασία διέγερσης με την δοκιμασία γοναδορελίνης–τριπτορελίνης μετρήθηκαν οι τιμές των FSH, LH και TSH σε 0, 30 και 60 λεπτά. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τις δοκιμασίες Mann–Whitney και Kohn Smirnof.

Αποτελέσματα: Οι μέσες τιμές των ορμονών πλάσματος πριν και μετά την δοκιμασία διέγερσης φαίνονται στον πίνακα. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές της Τ και Ε2 πλάσματος μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Η τιμή της GH ήταν υψηλότερη στους άνδρες (p<0,001) και γυναίκες (p<0,002) ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Group	A1	B1	p	A2	B2	p
FSH (mIU/ml)	4,2±1,2	2,5±1	NS	7,68±1,3	3,7±1,5	<0,001
LH(mIU/ml)	3,7±0,5	3,1±1,8	NS	7,68±1,3	3,7±1,5	NS
TSH(μIU/ml)	2,09±0,2	0,9±0,2	NS	3,1±0,9	1,2±0,5	NS
DHEAS(μg/ml)	181±178	234,5±128	<0,003	135,2±65	126,1±52	NS
FSH(mIU/ml)	10,7±11,2	2,2±1,09	<0,001	10,4±2,3	4,7±2	<0,001
LH(mIU/ml)	22,9±18,7	5,3±2,3	<0,001	28,1±5,6	9,1±2,5	<0,001
TSH(μIU/ml)	5,4±1,3	1,9±0,8	<0,001	7,5±1,5	2,2±1,5	<0,001

Περίληψη – Αποτελέσματα: Υποκλινικός υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός παρατηρήθηκε σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με νόσο Crohn, γεγονός που υποδηλώνει μία διαταραχή του άξονα υποθαλάμου–υπόφυσης–γονάδων. Το επινεφριδιακό ανδρογόνο DHEAS ήταν ελαττωμένο στο 1/3 των ασθενών ανεξάρτητα με το φύλο. Σε μικρό αριθμό ασθενών παρατηρήθηκε διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας σε υποκλινικό και υπο–υποκλινικό επίπεδο. Συμπερασματικά , υποκλινικές ενδοκρινολογικές διαταραχές είναι συχνές στην νόσο Crohn. Η παθογένεια και η κλινική τους σημασία απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.

ΓΙΓΑΝΤΙΟΣ ΨΕΥΔΟΠΟΛΥΠΟΔΑΣ ΟΡΘΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΕΝΕΡΓΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β: ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Χ. Πηλιχός, Μ Δαιμονάκου, Δ. Κούνιος, Η. Γρίβας, Α. Λεμονίδης, Γ. Αναγνωστοπούλου, Χ. Μπαρμπατζάς, Κ. Μπούρας

Α΄ Παθολογική Κλινική – Γαστρεντερολογικό Τμήμα – Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Σισμανόγλειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Σκοπός: Η αντιμετώπιση ασθενών με ΙΦΝΕ και ιογενή χρόνια ηπατίτιδα (ΧΗ) αποτελεί δίλημμα για τον κλινικό γιατρό. Θεωρητικώς, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ΙΦΝΕ μπορούν να επιδεινώσουν μια ιογενή ΧΗ και αντιστρόφως οι ανοσοτροποιητικές ιδιότητες της ιντερφερόνης φαίνεται πως είναι ανεπιθύμητες στην φυσική ιστορία των ΙΦΝΕ.

Ιστορικό: Ασθενής 45 ετών νοσηλεύθηκε τον Οκτώβριο 2002 στην Κλινική μας, λόγω αιματοχεσίας και αύξησης των τρανσαμινασών (>10 ΑΦΤ). Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος αποκάλυψε ψηλαφητή μάζα στο ορθό και ορολογική εικόνα συμβατή με οξεία ηπατίτιδα Β (ΟΗΒ) ή αναζωπύρωση ΧΗΒ από προπυρηνικά μεταλλαγμένο ιό (HbsAg +, HbsAb –, HbeAg –, HbeAB +, HbcAb-IgM +). Ο ασθενής υπεβλήθη σε κολονοσκόπηση με λήψη πολλαπλών βιοψιών από ευμέγεθες μόρφωμα στο ορθό, η μελέτη των οποίων ανέδειξε βλάβες συμβατές με ΙΦΝΕ. Λόγω των άτυπων μακροσκοπικών χαρακτήρων του, το εύρημα τεκμηριώθηκε με επαναληπτικούς ενδοσκοπικούς και παθολογοανατομικούς ελέγχους, θέτοντας πλέον τη διάγνωση γιγαντιαίου ψευδοπολύποδα σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα και ΟΗΒ ή αναζωπύρωση ΧΗΒ. Στον ασθενή χορηγήθηκε μεσαλαζίνη από το στόμα (2 gr/ημ) και σε υποκλυσμούς (1 gr/ημ) και budesonide (2.3 mg/ημ) σε υποκλυσμούς για 3 μήνες με αποτέλεσμα την αντιμετώπιση της αιματοχεσίας και τη μακροσκοπική υποστροφή των ψευδοπολυπόδων. Έκτοτε ο ασθενής παραμένει υπό παρακολούθηση και αγωγή συντηρήσεως με μεσαλαζίνη σε υποκλυσμούς (1 gr/ημ). Τον Απρίλιο 2003, η επιμονή του αρχικού ορολογικού προφίλ και της διαταραγμένης ηπατικής βιολογίας κατέστησαν επιβεβλημένο τον περαιτέρω έλεγχο με βιοψία ήπατος, στην οποία ανεβρέθηκαν αλλοιώσεις ΧΗ με μέτρια ίνωση και μέτρια νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα. Στον ασθενή χορηγήθηκε αγωγή με λαμιβουντίνη (100 mg/ημ) στην οποία ανταποκρίθηκε επιτυχώς. Δεκαπέντε μήνες μετά την αρχική του νοσηλεία ο ασθενής υπό την ίδια αγωγή, παραμένει ασυμπτωματικός και η διαταραγμένη ηπατική βιολογία έχει πλήρως αποκατασταθεί.

Συμπεράσματα: 1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μεσαλαζίνης από το ήπαρ είναι σπάνιες και η χρησιμοποίηση της σε ασθενείς με επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας είναι ασφαλής. **2.** Η χορήγηση budesonide σε υποκλυσμούς φαίνεται αποτελεσματική στην αντιμετώπιση ΕΚ η οποία περιορίζεται στο ορθό και ασφαλής σε περιπτώσεις σύγχρονης ύπαρξης ΙΦΝΕ και ΧΗΒ. **3.** Η λαμιβουντίνη συνιστά ικανοποιητική εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η ιντερφερόνη. **4.** Η περαιτέρω παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της εφαρμοσμένης θεραπείας.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ ΓΙΑ ΤΑ ΕΤΗ 1981–2003

Κ.Χ. Κατσάνος[1], Δ. Χριστοδούλου[1], Α. Κογεβίνας[2], Κ. Μασαλάς[2], Σ. Γεωργίου[2], Μ. Παπαδόπουλος[3], Ν. Μοναστηριώτης[4], Α. Βλαχόπουλος[2], Δ. Κουρτέσας[5], Α. Γερμανόπουλος[2], Κ. Κίστης[2], Μ. Οικονόμου[1], Ν. Τζαμπούρας[1], Γ. Μπαλταγιάννης[1], Σ. Φίλης[1], Θ. Πασσάς[1], Ν. Κώστας[2], Σ. Κατσαρός[2], Ε.Β. Τσιάνος[1]

Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Α΄ Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων[1] — Συνεργαζόμενος Γαστρεντερολόγος[2] — Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων «Γ.Χατζηκώστας»[3] — Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γεν. Νοσοκομείου Κέρκυρας[4] — Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γεν. Νοσοκομείου Φιλιατών[5]

Σκοπός: Η επιδημιολογική μελέτη της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των Εντέρων (ΙΦΠΕ) στη Βορειοδυτική(ΒΔ) Ελλάδα (Νομούς Ιωαννίνων, Θεσπρωτίας, Πρέβεζας, Άρτας, Κέρκυρας, Λευκάδας) για τα έτη 1981–2003.

Μέθοδος: Η ΒΔ Ελλάδα έχει 6 Νοσοκομεία και 16 ειδικευμένους Γαστρεντερολόγους. Για κάθε ασθενή με ΙΦΠΕ συμπληρώθηκε μια επιδημιολογική κάρτα.

Αποτελέσματα: Συγκεντρώθηκαν τα στοιχεία από 762 ασθενείς (471 άνδρες) με ΙΦΠΕ [632 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και 130 ασθενείς με νόσο του Crohn (NC)] καθώς και από 35 ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα (17 γυναίκες). Εκτός ΒΔ Ελλάδας διαμένουν 63 ασθενείς (9%).Ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών καταγράφηκε στους νομούς Ιωαννίνων και Κέρκυρας. Καταγράφηκαν 11 θάνατοι (1.4%) και 7 περιπτώσεις (0.9%) ολικής κολεκτομής.Ο επιπολασμός της ΙΦΠΕ είναι 0.16% και η μέση ετήσια επίπτωση 6.8 ανά 10^5 κατοίκους. Η αναλογία ανδρών/γυναικών είναι 1.63/1 και η αναλογία ΕΚ/NC είναι 4.9/1.Οι ηλικίες από 40–60 έτη εμφανίζουν τον υψηλότερο επιπολασμό της πάθησης. Οι συχνότητες εντόπισης της ΕΚ είναι: αριστερή κολίτιδα 67.3%, ολική κολίτιδα 17.2% και πρωκτίτιδα 15.5%. Οι συχνότητες εντόπισης της NC είναι: τελικός ειλεός 40.3%, τελικός ειλεός και παχύ έντερο 35.8%, μόνο παχύ έντερο 23.9%.Καταγράφηκαν 24 ασθενείς με δυσπλασία (3.1%) καθώς και 20 ασθενείς με νεοπλασία (2.5%) από τους οποίους οι 7 είχαν εντερική νεοπλασία (ένας ασθενής με δύο νεοπλασίες) και οι 13 εξωεντερική νεοπλασία με την εξής εντόπιση: μαστός (2), πνεύμονες (2), πάγκρεας (2), νεφρός (1), εγκέφαλος(1), τράχηλος μήτρας(1), ήπαρ(1), χοληφόρα(1), αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας(1).

Συζήτηση: Η αύξηση της επίπτωσης της ΙΦΠΕ στην ΒΔ Ελλάδα οφείλεται στην αύξηση και των 3 μορφών της (ΕΚ, NC,αδιευκρίνιστη κολίτιδα) και στη χαμηλή θνητότητα. Τους μεγαλύτερους ρυθμούς αύξησης έχουν τα Ιωάννινα και η Κέρκυρα. Το χάσμα ΕΚ–NC μειώνεται συνεχώς ενώ οι άνδρες υπερέχουν αριθμητικά. Στην ΕΚ επικρατεί η αριστερή κολίτιδα ενώ στη NC η εντόπιση στον τελικό ειλεό. Η εντερική και εξωεντερική νεοπλασία εμφανίζουν χαμηλό επιπολασμό.

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ)

Ν. Αντωνακόπουλος, Β. Παντερής, Ε. Τσιρώνη, Α. Πετροπούλου, Β. Ξουργιάς, Δ.Γ. Καραμανώλης

Γαστρεντερολογικό τμήμα, Τζάνειο Νοσοκομείο, Πειραιάς

Σκοπός: Ο έλεγχος της συχνότητας της ελάττωσης της οστικής πυκνότητας- BMD (οστεοπενία/οστεοπόρωση) σε ασθενείς με Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) και της συσχέτισής της με διάφορα χαρακτηριστικά της νόσου.

Υλικό – Μέθοδος: Μελετήθηκαν αναδρομικά όλοι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn που εξετάσθηκαν στο Ιατρείο ΙΦΝΕ της Γαστρεντ/κής Κλινικής του Τζανείου νοσοκομείου, την πενταετία 1999–2003. Έγινε καταγραφή σε όσους ασθενείς ήταν διαθέσιμες, οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας (μέθοδος DEXA, οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης – ΟΜΣΣ, και αυχένα αριστερού μηριαίου – ΑΜ). Τα ανωτέρω αποτελέσματα συγκρίθηκαν με δημογραφικά στοιχεία και ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου, όπως έκταση και διάρκεια της νόσου, προηγηθείσα εντερεκτομή, λήψη κορτιζόνης, κλπ.

Αποτελέσματα: Σε 49 ασθενείς (28 άνδρες – 21 γυναίκες) με ελκώδη κολίτιδα και 32 ασθενείς (21 άνδρες – 11γυναίκες) με νόσο Crohn που εξετάσθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο στην πενταετία 1999–2003 και είχαν μετρήσεις οστικής πυκνότητας, βρέθηκαν τα παρακάτω αποτελέσματα: Οι τιμές BMD στον ΑΜ ήταν χαμηλότερες των τιμών της ΟΜΣΣ και στις δύο ομάδες ασθενών. Στην ομάδα της ελκώδους κολίτιδας, 18% των ασθενών είχαν οστεοπόρωση (T score<–2,5SD) και 43% οστεοπενία (–2,5SD<T score< –1SD) – μέση τιμή παθολογικής BMD–ΑΜ: 0,764. Οι ασθενείς με παθολογικές τιμές BMD ήταν 53% άνδρες και 47% γυναίκες, με τους άνδρες να εμφανίζουν πιο συχνά οστεοπόρωση και τις γυναίκες οστεοπενία. Η μέση ηλικία των ασθενών με παθολογική BMD ήταν τα 59 έτη, ενώ αυτών με φυσιολογική τα 51 έτη (p=0,1). Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ πάσχουσας έκτασης τους παχέος εντέρου και παθολογικής ή φυσιολογικής οστικής πυκνότητας, καθώς η αναλογία των ασθενών με πανκολίτιδα ήταν ίδια στις δύο ομάδες (60%). Η λήψη δύο ή περισσοτέρων θεραπευτικών σχημάτων κορτιζόνης αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης έναντι αυτών που δεν έλαβαν κορτιζόνη (82%:50%, p=0,03). Από τους ασθενείς με νόσο Crohn, 25% είχαν οστεοπόρωση και 31% οστεοπενία, με ίδια αναλογία ανδρών: γυναικών – μέση τιμή παθολογικής BMD–ΑΜ: 0,779. Η μέση ηλικία των ασθενών με παθολογική BMD ήταν τα 46 έτη, ενώ αυτών με φυσιολογική, τα 36 έτη (p=0,02). Η πάσχουσα έκταση του εντέρου έχει σημασία, καθώς 20% των πασχόντων από ειλείτιδα εμφανίζουν οστεοπενία ή οστεοπόρωση έναντι 63% των πασχόντων από ειλεοκολίτιδα ή κολίτιδα (p=0,07). Η λήψη κορτιζόνης (p=0,8) όπως και η προηγηθείσα εντερεκτομή (p=0,6) δεν συσχετίζεται με αυξημένο

κίνδυνο παθολογικής BMD. Και στις δύο ομάδες, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση παθολογικής BMD και διάρκειας της νόσου (p=0,09 στην ελκώδη κολίτιδα και p=0,03 στην νόσο Crohn).

Συμπεράσματα: Μεγάλο ποσοστό ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn εμφανίζουν οστεοπενία ή οστεοπόρωση. Η πάθηση αυτή αφορά όχι μόνο τις γυναίκες αλλά και τους άνδρες ασθενείς. Ο κίνδυνος αυξάνεται με την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου και – μόνο στην ελκώδη κολίτιδα - τη λήψη κορτιζόνης. Ειδικά στη νόσο Crohn, η οστεοπόρωση εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικία και συσχετίζεται με την έκταση της νόσου. Η μέτρηση οστικής πυκνότητας πρέπει λοιπόν να είναι εξέταση ρουτίνας στους πάσχοντες από ΙΦΝΕ, για την πρώϊμη διάγνωση οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης και την έγκαιρη έναρξη θεραπείας.

ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΙΟ EPSTEIN-BARR (ΕΒ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ, ΠΡΩΤΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ, ΑΚΑΘΟΡΙΣΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΚΟΛΙΤΙΔΟΣ

Ευαγ. Δημητρούλια[1], Μαρία Μυλωνάκη[2], Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης[2], Α. Μαστραγγελής[2], Ν. Σπανάκης[1], Π. Χαιρακάκης[2], Φ. Γεωργόπουλος[2], Ν. Λεγάκης[1]

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Σισμανογλείου Νοσοκομείου Αθηνών[1] — Γαστρεντερολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»[2].

Ο ιός ΕΒ σχετίζεται με στοματοφαρυγγικό καρκίνο, β-κυτταρικό λέμφωμα, στοματική λευκοπλακία και σαρκοείδωση. Σπάνιες αναφορές υπάρχουν για τον ρόλο του στην παθογένεση ή την κλινική πορεία της ΙΦΕΝ.

Σκοπός: Η παρουσίαση περιπτώσεως ασθενούς με σοβαρή προσβολή ολικής ελκώδους κολίτιδος στον οποίο διαπιστώθηκε επιλοίμωξη από ιό ΕΒ στον φλεγμαίνοντα βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Η περίπτωση είναι η πρώτη αντίστοιχη στην Ελληνική βιβλιογραφία.

Περιγραφή περιπτώσεως: Άνδρας ασθενής ηλικίας 34 ετών εισήλθε στο νοσοκομείο με βλεννοαιματηρές διαρροϊκές κενώσεις, πυρετό, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, καταβολή δυνάμεων από μηνός περίπου. Η διάγνωση της ολικής ελκώδους κολίτιδος στηρίχθηκε στην συμβατή ενδοσκοπική και ιστολογική εικόνα του παχέος εντέρου, καθώς και στον αποκλεισμό μέσω του κατάλληλου ελέγχου άλλης αιτίας κολίτιδος, κυρίως μικροβιακής ή παρασιτικής. Η κατάσταση του ασθενούς βελτιώθηκε με την εφαρμογή του κλασικού έντονου θεραπευτικού σχήματος (πρεδνιζολόνη 1 mg/Kg ημερησίως και ολιγοήμερης χορήγησης μετρονιδαζόλης και σιπροφλοξασίνης IV), παραλλήλως με την λοιπή υποστηρικτική αγωγή. Εν τούτοις η ανταπόκριση υπήρξε βραδεία ("slow responder"). Παρά την συνεχιζόμενη αγωγή με βαθμιαία μείωση της δόσεως των χορηγουμένων κορτικοειδών η νόσος υποτροπίασε (σοβαρή υποτροπή) με κύριο χαρακτηριστικό τις βλεννοαιματηρές κενώσεις, κοιλιακό άλγος, σοβαρή αναιμία και υπολευκωματιναιμία. Τα αντισώματα ορού έναντι του κυτταρομεγαλοϊού ήσαν αρνητικά, όπως αρνητική ήταν και η αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης για ανίχνευση του CMV στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Τα αποτελέσματα όμως της PCR στον ιστό ήσαν θετικά για ιό ΕΒ. Μετά την επιβεβαίωση της συλλοίμωξης, από το ιστορικό προέκυψε ότι η σύζυγος, (ηλικίας 30 ετών) προ έτους είχε αναπτύξει λοίμωξη από λοιμώδη μονοπυρήνωση με σοβαρά συμπτώματα (κυρίως πυρετό 40°C και έντονη κυνάγχη) διαρκείας πλέον των 7 ημερών. Ο ασθενής ανταποκρίθηκε εκ νέου σε μεγάλες δόσεις κορτικοειδών, παραλλήλως με την χορήγηση ειδικής αντιικής αγωγής.

Συμπέρασμα: Επιλοίμωξη από ιό ΕΒ είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση ολικής ελκώδους κολίτιδος. Ο ακριβής παθογενετικός ρόλος του ιού ΕΒ στην παθογένεση ή τις παροξύνσεις της ελκώδους κολίτιδος είναι ασαφής.

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΡΩΤΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΟΒΑΡΗΣ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΛΟΣΣΙΑΙΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης[1], Αικ. Παράση[2], Π. Χαιρακάκης[1], Μαρία Μυλωνάκη[1], Μαρία Καραγιάννη[2], Μαρία Σκλάβαινα[1]

Γαστρεντερολογικό Τμήμα[1] και Παθολογοανατομικό Εργαστήριο[2] Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

Παρουσιάζεται λίαν ασυνήθης περίπτωσις ασθενούς με ολική ελκώδη κολίτιδα, ο οποίος παραπέμφθηκε στο Τμήμα μας για οριστικοποίηση της διάγνωσης και αντιμετώπιση φλεγμονώδους εντεροπάθειας (πιθανώς ελκώδους κολίτιδος) προσφάτου ενάρξεως. Ο ασθενής έλαβε στο επαρχιακό νοσοκομείο επί 2 εβδομάδες κολοσσιαίες δόσεις κορτικοειδών.

Παρουσίαση περιπτώσεως: Πρόκειται για άνδρα ασθενή ηλικίας 46 ετών ο οποίος παρεπέμφθη από επαρχιακό νοσοκομείο προκειμένου να οριστικοποιηθεί η διάγνωση ελκώδους κολίτιδος και να αντιμετωπισθεί θεραπευτικώς. Η νόσος άρχισε ένα περίπου μήνα πριν από την είσοδό του στο άλλο νοσοκομείο με αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις, έντονη καταβολή, πυρέτιο και απώλεια βάρους. Η ορθοσιγμοειδοσκόπηση έδειξε εικόνα ενεργού φλεγμονώδους εντεροπάθειας η οποία επιβεβαιώθηκε ιστολογικώς. Χορηγήθηκαν IM 125 mg solumedrol τρεις φορές ημερησίως, (τα οποία αντιστοιχούν σε 500 περίπου mg πρεδνιζολόνης ημερησίως) για 15 ημέρες. Λόγω μη ανταπόκρισης μετεφέρθη στο νοσοκομείο μας. Η διάγνωση της ολικής προσβολής του παχέος εντέρου από ελκώδη κολίτιδα επιβεβαιώθηκε ενδοσκοπικώς και ιστολογικώς. Η πιθανότητα μικροβιακής ή παρασιτικής λοίμωξης αποκλείσθηκε με τον κατάλληλο έλεγχο. Η πορεία της νόσου υπήρξε θυελλώδης με πολλές αιματολογικές και βιοχημικές διαταραχές, μεταξύ των οποίων και κυτταροπενία. Η μείωση της δόσεως των κορτικοειδών στο 1/3 της προηγούμενης δόσης (αντιστοιχούσα πλέον σε 125 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως) έγινε αμέσως με την είσοδό του. Η ανοσοϊστοχημική εξέταση των δειγμάτων του βλεννογόνου του παχέος εντέρου έδειξε επιλοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Χορηγήθηκε επί πλέον ganciclovir για διάστημα 3 εβδομάδων. Η ανάρρωση υπήρξε βαθμιαία ("slow–responder") αλλά τελικώς επετεύχθη. Στο διάστημα του ενός έτους παρακολούθησης δεν επισυνέβη υποτροπή της νόσου. Η ενδοσκοπική εικόνα του παχέος εντέρου δείχνει άφθονους ψευδοπολύποδες. Δεν υπάρχουν ενδείξεις επαναδραστηριοποίησης της λοίμωξης από CMV.

Συμπέρασμα: α) Η επί μακρόν χορήγηση τεράστιων δόσεων κορτικοειδών (οκταπλάσια της μεγίστης συνιστώμενης δόσεως ημερησίως για 15 ημέρες) εγκυμονεί σοβαρούς κινδύνους. β) η επιλοίμωξη από CMV αποτελεί πιθανώτατα επιπλοκή σχετιζόμενη με τις κολοσσιαίες δόσεις πρεδνιζολόνης, γ) η μείωση των κορτικοειδών μπορεί να γίνει αμέσως στο 1/3 της προηγούμενης χωρίς σοβαρά επακόλουθα.

Η ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ) ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ν. Αντωνακόπουλος[1], Κουκούλης Γ., Β. Παντερής[1], Β. Ξουργιάς[1], Η. Μαλλάς[2], Σ. Λαδάς[3], Δ.Γ. Καραμανώλης[1]

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά[1] — Γαστρεντερολογικό τμήμα, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών[2] — Β' Προπαιδευτική Κλινική, Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Αττικό Νοσοκομείο[3]

Σκοπός: Η συχέτιση της ηλικίας έναρξης της νόσου με τη βαρύτητα αυτής, σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα.

Υλικό – Μέθοδος: Χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων για τους ασθενείς με Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ), που παρακολουθήθηκαν στο εξωτερικό γαστρεντερολογικό ιατρείο του Τζανείου νοσοκομείου Πειραιά την πενταετία 1999-2003. Καταγράφηκε η ηλικία έναρξης της νόσου, η διάρκειά της, οι προγραμματισμένες και οι έκτακτες επισκέψεις των ασθενών λόγω υποτροπών, καθώς και τα θεραπευτικά σχήματα κορτιζόνης που έλαβαν για την αντιμετώπιση των υποτροπών αυτών. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν όσοι ασθενείς μετά την αρχική τους επίσκεψη δεν προσήλθαν στα προγραμματισμένα follow up καθώς και όσων δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία για την πορεία της νόσου τους. Οι υπόλοιποι ασθενείς χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες: σε εκείνους όπου η νόσος (ελκώδης κολίτιδα ή νόσος του Crohn) εμφανίσθηκε πριν την ηλικία των 30 ετών και σε αυτούς με ηλικία έναρξης άνω των 30. Έγινε συσχέτιση των παραπάνω δεδομένων με τις δύο ηλικιακές ομάδες.

Αποτελέσματα: Την πενταετία 1999-2003 εξετάσθηκαν συνολικά 76 ασθενείς με νόσο Crohn και 147 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Από τους ασθενείς με νόσο Crohn που προσήλθαν κανονικά για επανεξέταση, 28 εκδήλωσαν τη νόσο πριν την ηλικία των 30 ετών (μέση ηλικία νόσου 24 έτη, μέση ηλικία ασθενών 35 έτη) και 25 ασθενείς μετά τα 30 έτη (μέση ηλικία νόσου 45 έτη, μέση ηλικία ασθενών 52 έτη). Στην πρώτη ομάδα η μέση διάρκεια νόσου ήταν 11,5 έτη, ενώ στη δεύτερη 8 έτη. Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας πραγματοποίησαν κατά μέσο όρο 4,3 έκτακτες μη προγραμματισμένες επισκέψεις έναντι 5 επισκέψεων των ασθενών της δεύτερης ομάδας. Επίσης το 28% των νεαρών ασθενών είχαν υποβληθεί σε κάποιου είδους εντερεκτομή έναντι 15% των μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών (p=0,6), ενώ χρειάσθηκαν πιο συχνά θεραπευτικά σχήματα κορτιζόνης p=0,2 (μη στατιστικά σημαντικές διαφορές). Όσο αφορά την ελκώδη κολίτιδα, 24 ασθενείς εκδήλωσαν τη νόσο πριν τα 30 έτη (μέση ηλικία εμφάνισης νόσου 23 έτη, μέση ηλικία ασθενών 35 έτη), ενώ 65 ασθενείς σε ηλικία άνω των 30 ετών (μέση ηλικία νόσου 52 έτη, μέση ηλικία ασθενών 61 έτη). Η μέση διάρκεια της νόσου στην πρώτη ομάδα ήταν 14 έτη και 12 στη δεύτερη. Οι ασθενείς και των δύο ομάδων πραγματοποίησαν κατά μέσο όρο 4 έκτακτες μη προγραμματισμένες επισκέψεις, με ελαφρά αυξημένο αριθμό θεραπευτικών σχημάτων κορτιζόνης και σχετικά συχνότερη επέμβαση ολικής κολεκτομής στην πρώτη ομάδα (διαφορές επίσης μη στατιστικά σημαντικές).

Συμπεράσματα: Η εμφάνιση της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας σε νεαρή ηλικία συνοδεύεται με μία τάση αυξημένης βαρύτητας, μη στατιστικά όμως σημαντικής. Πιθανά η πρώιμη εκδήλωση της νόσου συνοδεύεται συχνότερα με οικογενή κληρονομική προδιάθεση, ενώ η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου σε αυτά τα άτομα μπορεί να οδηγεί σε περισσότερες επιπλοκές. Χρειάζονται όμως περαιτέρω επιδημιολογικές μελέτες, σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών που θα αποσαφηνίσουν την παραπάνω άποψη.

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΟΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΝΟΣΟ CROHN (NC) ΤΕΛΙΚΟΥ ΕΙΛΕΟΥ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης[1], Μαρία Μυλωνάκη[1], Γ. Πολίτης[2], Α. Μαστραγγελής[1], Π. Χαιρακάκης[1], Μαρία Σκλάβαινα[1], Φ. Γεωργόπουλος[1]

Γαστρεντερολογικό[1] και Ουρολογικό[2] Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

Η αποφρακτική ουροπάθεια αποτελεί γνωστή, αλλά σπάνια επιπλοκή της NC. Στην Ελληνική βιβλιογραφία απουσιάζουν σχετικές αναφορές.

Σκοπός: α) Η παρουσίαση περίπτωσης ασθενούς με απόφραξη του δεξιού ουρητήρα και υδρονέφρωση οφειλόμενη σε επινέμηση της φλεγμονώδους διεργασίας από NC τελικού ειλεού β) η παράθεση των θεραπευτικών χειρισμών που εφαρμόσθηκαν.

Περιγραφή περιπτώσεως: Άνδρας, ηλικίας 25 ετών, παραπέμπεται για αντιμετώπιση δεξιάς υδρονέφρωσης, η οποία επέπλεξε NC τελικού ειλεού η οποία διεγνώσθη προ τετραμήνου. Η νόσος άρχισε το έτος 2003 με άλγος δεξιού λαγονίου βόθρου, διαρροϊκές κενώσεις, πυρετό, απώλεια βάρους και καταβολή δυνάμεων. Αντικειμενικώς εψηλαφάτο μετρίως επώδυνη ψηλαφητή (φλεγμονώδης) μάζα στον δεξιό λαγόνιο βόθρο. Η διάγνωση της NC στηρίχθηκε στα τυπικά ευρήματα της εντερόκλυσης (εκτεταμένη προσβολή τελικού ειλεού), αξονικής τομογραφίας (πεπαχυσμένες έλικες τελικού ειλεού, διογκωμένοι επιχώριοι λεμφαδένες), του διαδερμικού διακοιλιακού υπερηχογραφήματος κοιλίας (πάχυνση τοιχώματος εντερικών ελίκων). Οι ορολογικοί δείκτες φλεγμονής ήσαν αυξημένοι. Τα συμπτώματα υφέθηκαν μερικώς με έντονη αντιφλεγμονώδη αγωγή (πρεδνιζολόνη, μετρονιδαζόλη), και συμπτωματική αντιμετώπιση, επανεμφανίσθηκαν όμως με την μείωση της δόσεως του κορτικοειδούς (steroid dependent). Στην ενδοφλέβιο πυελογραφία, αξονική τομογραφία και υπερηχογράφημα το δεξιό πυελοκαλυκικό σύστημα ηταν αρκετά διατεταμένο από την μεσότητα του δεξιού ουρητήρος και άνω. ***Θεραπευτικές ενέργειες:*** Στον ασθενή εφαρμόσθηκε έντονη αγωγή με πρεδνιζολόνη, αζαθειοπρίνη, μετρονιδαζόλη, σιπροφλοξασίνη, υδατοηλεκτρολυτική ρύθμιση και διαιτητική παρέμβαση. Σε διάστημα 18 ημερών η διάταση του πυλεοκαλυκικού συστήματος αποκαταστάθηκε στο φυσιολογικό (ενδοφλέβιος πυελογραφία). ***Παρακολούθηση:*** Με την μείωση της δόσεως του κορτικοειδούς παρατηρήθηκε εκ νέου σημαντική διάταση του σύστοιχου πυλεοκαλυκικού συστήματος. Η δόσης του κορτικοειδούς αυξήθηκε. Χορηγήθηκε επί πλέον Infliximab (5 mg/Kg την 0 και 2η εβδομάδα). Τέσσερις ημέρες μετά την χορήγηση του ο ασθενής παρουσίασε κλινική εικόνα αποφρακτικού ειλεού με υψηλό πυρετό. Από το περιφερικό αίμα παρατηρήθηκε σημαντική λευκοπενία και *λεμφοπενία*. Αιμοκαλλιέργειες θετικές. Αντιμετωπίσθηκε συνητηρητικά με χορήγηση αντιβιοτικών. Δύο εβδομάδες αργότερα εκ νέου σημαντική κλινική βελτίωση και

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ – ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΙΑΣ ΤΡΙΕΤΙΑΣ

Θ. Μάρης, Γ. Κοκοζίδης, Β. Πενόπουλος, Δ. Σάλτας, Γ. Κητής

Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΠΝΘ «Γ. Παπανικολάου» Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή: Το ποσοστό των χειρουργικών επιπλοκών της νόσου του Crohn σε παλαιότερη μελέτη της κλινικής μας ανήλθε στο 17%. Τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε μια αύξηση των περιστατικών νόσου του Crohn που χρειάσθηκαν χειρουργική επέμβαση.

Σκοπός: Η διερεύνηση της επίπτωσης των χειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Ασθενείς – Μέθοδοι: Στο χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2000–Μάρτιος 2004 διαγνώσθηκαν στην κλινική μας 45 νέα περιστατικά με νόσο του Crohn (Α:33,Γ:12, ΜΗ:38 φάσμα 18–65). Στη διάρκεια παρακολούθησης οδηγήθηκαν στο χειρουργείο 14 ασθενείς– ποσοστό 31% (Α:9,Γ:5 ΜΗ:37,7 Φάσμα 18–65). Από αυτούς για συριγγοποιητική νόσο χειρουργήθηκαν 7 ασθενείς (50%) και για μη συριγγοποιητική οι υπόλοιποι 7. Οι επεμβάσεις αφορούσαν το λεπτό έντερο μόνο: 0, το παχύ έντερο (ολική κολεκτομή) : 4 και οι το λεπτό και το παχύ έντερο (ΔΕ κολεκτομή) 10 ασθενείς. Κανείς ασθενής δεν χειρουργήθηκε αποκλειστικά για περιπρωκτική νόσο. Δεν παρατηρήθηκε καμιά σοβαρή μετεγχειρητική επιπλοκή. Ένας ασθενής στον οποίο είχε βρεθεί νεόπλασμα στην διάρκεια της επέμβασης κατέληξε ένα μήνα μετά την επέμβαση. Οι υπόλοιποι ασθενείς παρακολουθούνται στο Ει Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου της Γαστρεντερολογικής Κλινικής (χρόνος παρακολούθησης 2–31 μήνες) χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα..

Συμπέρασμα:

1. Ο επιπολασμός των χειρουργικών επιπλοκών φαίνεται ότι αυξήθηκε σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Το αυξημένο ποσοστό της συριγγοποιητικής μορφής της νόσου πιθανώς συνετέλεσε σε αυτό. Το αίτιο παραμένει άγνωστο.(γενετικοί παράγοντες ,διατροφή).
2. Η εγχειρητική αντιμετώπιση έχει άριστα αποτελέσματα σε εξειδικευμένα κέντρα με την συνεργασία και παρακολούθηση των γαστρεντερολόγων.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΡΙΦΑΞΙΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

Μ. Σκλάβαινα[1], Ι. Κυρλαγκίτσης[2], Κ.Δ. Παρασκευά[3], Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης[1], Κ.Δ. Καραμανώλης[2], Ι.Α. Καραγιάννης[3]

Γαστρεντερολογικά Τμήματα Γ.Κ.Ν. Πειραιά[1], Τζάνειου Νοσοκομείου[2] και Νοσοκομείου «Αγία Όλγα»[3]

Το ευνοϊκό θεραπευτικό αποτέλεσμα της χορήγησης ορισμένων αντιβιοτικών με συγκεκριμένες ενδείξεις σε ασθενείς με Ι.Φ.Ν.Ε., ιδίως δε σε ασθενείς με ν.Crohn, είναι αναμφισβήτητο και πλήρως τεκμηριωμένο, άν και όχι παθογενετικά πλήρως διευκρινισμένο. Αντιβιοτικά εκλογής αποτελούν η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη ή ο συνδυασμός και των δύο.

Η ριφαξιμίνη αποτελεί ένα σχετικά νεώτερο, δυσαπορρόφητο και ευρέος φάσματος αντιβιοτικό, παράγωγο της ριφαμυκίνης με αποδεδειγμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σύνδρομα υπερανάπτυξης μικροβίων στον πεπτικό σωλήνα, διάρροια των ταξιδιωτών καθώς και εκκολπωματίτιδα.

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος της απο του στόματος χορήγησης ριφαξιμίνης σε ασθενείς με ν.Crohn είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα «ειδικά» για την νόσο συγχορηγούμενα φάρμακα.

Οι ενδείξεις χορήγησης ήταν ανάλογες με αυτές της μετρονιδαζόλης ή/και σιπροφλοξασίνης, χορηγήθηκε δε σε δοσολογία 800–1200mg/ημερησίως και για διάστημα 2–8 εβδομάδων.

Μελετήθηκαν συνολικά 22 ασθενείς (12 άνδρες, 10 γυναίκες, εύρος ηλικίας 19–66 έτη) με ήπια ή μέσης βαρύτητος προσβολή (CDAI 180–310, διάμεση τιμή 235) φλεγμονώδους (n=9) ή/και συριγγοποιού (n=13) μορφής της νόσου. Σε 4 ασθενείς (με ήπια φλεγμονώδη μορφή) η ριφαξιμίνη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία, ενώ στους λοιπούς 18 (5 με φλεγμονώδη και 13 με φλεγμονώδη ή/και συριγγοποιό ήπιας ή μέτριας βαρύτητος προσβολής) χορηγήθηκε είτε ως συμπληρωματική προϋπαρχούσης αγωγής (n=14) είτε ως συστατικό επανακαθοριζόμενης συνδυασμένης αγωγής (n=4). Τα λοιπά συγχορηγούμενα φάρμακα ήταν κορτικοστεροειδή (n=8), σκευάσματα 5–ASA (n=12), αζαθειοπρίνη (n=5), προβιοτικό (n=1) [μόνα ή σε συνδυασμό] ενώ απεκλείετο η συγχορήγηση άλλου αντιβιοτικού.

Αντικειμενικά κριτήρια επιτυχούς θεραπευτικού αποτελέσματος ήταν α)τιμή CDAI ≤150 ή/και μείωσή του κατά ≈25% σε σχέση με την αρχική του τιμή, ή/και β)ελάττωση παροχής ή σύγκλειση των συριγγίων. Υποκειμενικό κριτήριο αποτελούσε η απο τον ασθενή εκτίμηση της βελτίωσης ή μή της γενικής του κατάστασης.

Αντικειμενική βελτίωση παρατηρήθηκε σε 2/4 (50%) ασθενείς που χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία και σε 12/18 (66.6%) ως συστατικό συνδυασμένης αγωγής. Υποκειμενική βελτίωση σημειώθηκε σε 12/22

(54,5%) ασθενείς. Τα ποσοστά αυτά βελτίωσης είναι ανάλογα με τα αντίστοιχα της μετρονιδαζόλης/σιπροφλοξασίνης (ιστορικοί μάρτυρες).

Το φάρμακο ήταν σχετικά καλά ανεκτό απο όλους τους ασθενείς, οι ανεπιθύμητες δε ενέργειες περιορισμένες και αναστρέψιμες.

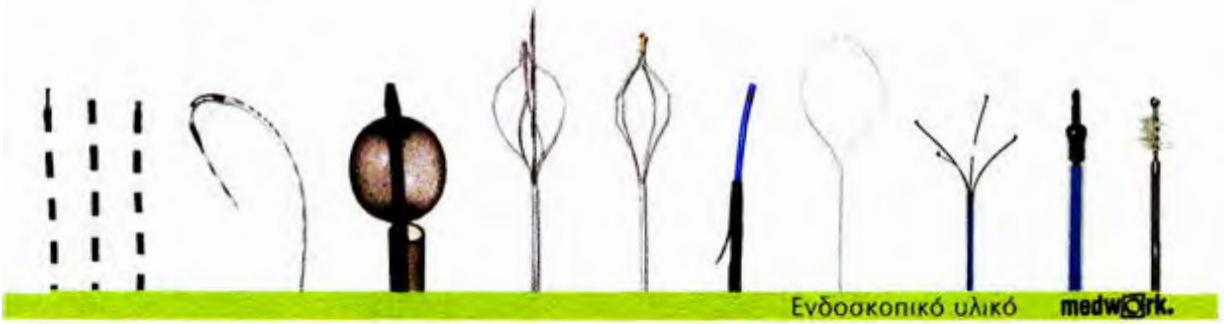
Η πιλοτική αυτή μελέτη δείχνει αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά την χορήγηση της ριφαξιμίνης σε ασθενείς με νόσο Crohn και δικαιολογεί περαιτέρω ελεγχόμενες μελέτες.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ (Α) ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ)

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Α. Μαστραγγελής, Α. Γκίκας, Μ. Μυλωνάκη, Α. Σταματάκη, Π. Χαιρακάκης, Μ. Σκλάβαινα, Φ. Γεωργόπουλος

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

Εισαγωγή: Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ και ιδιαίτερα αυτοί με νόσο Crohn (CD) παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα Λιποπρωτεϊνης Α *(Lp(a)* του ορού συγκριτικώς με τα φυσιολογικά άτομα με επακόλουθο την αυξημένη τάση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. **Σκοπός**: Ο προσδιορισμός του λιπιδαιμικού profile του ορού ασθενών με ΙΦΕΝ και φυσιολογικών μαρτύρων και η συσχέτισή του με ορισμένες κλινικοεπιδημιολογικές παραμέτρους. **Ασθενείς-Μέθοδοι:** Σε 54 ασθενείς με ΙΦΕΝ {(26 με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και 28 με νόσο Crohn (CD)} και 32 φυσιολογικά άτομα, προσδιορίσθηκαν στον ορό τα επίπεδα χοληστερόλης, HDL, LDL, τριγλυκεριδίων, απολιποπρωτεϊνης Α1 (APOA1), απολιποπρωτεϊνης Β (APOB) και *Lp(a)*. Καθορίστηκε επί πλέον η ενεργότητα και η διάρκεια της νόσου, καθώς και η τυχόν προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση. **Αποτελέσματα:** ***Ι)Lp(a):*** Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ του συνόλου των ασθενών με ΙΦΕΝ και της ομάδος των μαρτύρων (P=0.5 95% CI=-13,2 – 6,5). Στην πραγματικότητα τα επίπεδα της *Lp(a)* ήταν μικρότερα στους ασθενείς συγκριτικώς με τους μάρτυρες (17,9 mg/dl vs 21.3 NS). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα *Lp(a)* του ορού μεταξύ ασθενών με ΕΚ και μαρτύρων, μεταξύ ασθενών με CD και μαρτύρων, καθώς και μεταξύ ασθενών με ΕΚ και ασθενών με CD. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στο ποσοστό των ατόμων με επίπεδα *Lp(a)*>30 mg / dl μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. ***ΙΙ) Λοιπές λιπιδαιμικές παράμετροι:*** Στους ασθενείς με ΙΦΕΝ παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης (162mg/dl vs 201 R<0.0001)), LDL (95 vs 124, P<0.0001), τριγλυκεριδίων (90 vs 117, P=0.019), APOA1 (140 vs 154, P=0.044) και APOB (83 vs 106, P<0.0001) συγκριτικώς με τους υγιείς μάρτυρες. Στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, ενώ παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ ενεργού και ανενεργού νόσου σε πολλές λιπιδαιμικές παραμέτρους, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της *Lp(a)*. **Συμπέρασμα:** Στους ασθενείς με ΙΦΕΝ και ιδιαιτέρως σ' αυτούς με νόσο Crohn, δεν παρατηρούνται αυξημένες τιμές *Lp(a)* σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα. Τα ευρήματά μας δεν συνηγορούν υπέρ της απόψεως που υποστηρίζει ότι διαταραχές στα επίπεδα *LP(a)* ευθύνονται για την αυξημένη τάση θρομβοεμβολικών επεισοδίων που παρατηρείται σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Οι διαταραχές στο λιπιδαιμικό profile των ασθενών είναι δευτερογενείς.



Ενδοσκοπικό υλικό medwork.

Ο συνεργάτης σας στην ενδοσκόπηση

Ε & Ε ΙΑΤΡΙΚΑ Α.Ε.



Πεδίο ERCP
Παντελόνι κολονοσκόπησης



BELIMED
Αυτόματα πλυντήρια απολύμανσης

Λ. Ριανκουρ 64, Πύργος Απόλλων 15Α3, 115 23, Αθήνα,
τηλ. 210 6996191, fax 210 6925903, e-mail eemed@acci.gr
Χειμωνίδου 37- 551 33 Καλαμαριά, τηλ 2310 440413
Λυκαστού 11-713 07 Ηράκλειο Κρήτης, τηλ./fax 2810 300266

Doralin®

OTILONIUM BROMIDE



ΚΑΤΑΛΟΓΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ορφή: Doralin 40mg. Δισκία στρογγυλά, επικαλυμμένα χρώματος λευκού και βάρους 105mg. **Σύνθεση:** Κάθε δισκίο Doralin περιέχει 40mg Otilonium bromide (p-2(i-tyloxybenzoyl) aminobenzoate of N-diethyl-methyl-ammonium-ethyl bromide). **Ιδιότητες:** Το Doralin είναι ένα νέο σπασμολυτικό. Περιέχει τη δραστική ουσία lonium bromide, που ασκεί μια έντονη, σπασμολυτική δράση στους λείους μύες του γαστρεντερικού συστήματος. Ειδικές μελέτες έδειξαν ότι μετά από του στόματος ρηγηση η απορρόφηση του φαρμάκου είναι πολύ μικρή (περίπου 5% της δόσης). Η απέκκριση της ποσότητας αυτής γίνεται μέσω της χολής. **Χρόνια τοξικότητα:** Σε επι-μωνόζωα, ή από του στόματος χορήγηση otilonium bromide σε δόσεις 80mg/kg βάρους σώματος επί 180 ημέρες δεν προκάλεσε καμιά μεταβολή στις αιματοχημικές ι ιστολογικές παραμέτρους. **Τερατογένεση:** Σε ποντικούς και σε κουνέλια, δεν αποδείχθη καμμία εμβρυοτοξική ή τερατογόνος δράση, ακόμη και σε δόσεις 60mg/kg βά-υς σώματος. **Μεταλλαξιογένεση:** Δεν αποδείχθη καμία μεταλλαξιογόνος δράση σε πολυάριθμες δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν. **Ενδείξεις:** Σπαστικές καταστάσεις και τουργική δυσκινησία του γαστρεντερικού συστήματος (ευερέθιστο κολον, γαστρίτιδες, γαστροδωδεκαδακτυλίτιδες, εντερίτιδες και οισοφαγίτιδες). Επίσης, το Doralin ενδείκνυται για την προετοιμασία ασθενών προκειμένου να υποβληθούν σε ενδοσκοπήσεις οισοφάγου, στομάχου, δωδεκαδάκτυλου, εντέρου και ορθού. **Αντενδείξεις:** ωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Καμία. **Προφυλάξεις:** Το Doralin θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα. **Χορήγη-κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία:** Αν και δεν παρατηρήθηκαν σε ζώα επιδράσεις εμβρυοτοξικότητας, τερατογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης όπως για όλα τα φάρ-κα, η χρήση του Doralin σε γυναίκες έγκυους ή κατα τη διάρκεια της γαλουχίας πρεπει να περιορίζεται σε καταστάσεις απολυτης αναγκης και παντοτε υπο ιατρικη πα-κολούθηση. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα:** Καμία. **Δοσολογία:** Γενικά χορηγούνται 40mg 2-3 φορές την ημέρα. Τα δισκία λαμβάνονται κατά προτίμηση 20 λεπτά ν από το γεύμα με λίγο νερό. **Υπερδοσολογία:** Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι το otilonium bromide πρακτικά στερείται τοξικότητας. Συνεπως και στον άνθρωπο δεν θα πρέπει να παρουσιάζονται ιδιαίτερα προβλήματα που να οφείλονται σε υπερδοσολογία. Σε ειδικές περιπτώσεις συνιστάται συμπτωματική αντιμετώπιση καθώς και υποστηρικτική αγωγή. **Προειδοποιήσεις:** Να φυλάσσεται μακριά από παιδιά. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Μέχρι σήμερα δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **Ασυμβατότητες:** Καμία. **Συνθήκες φύλαξης:** Φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 χρόνια. **Συσκευασία:** Doralin 40mg.: Κουτιά των 30 δισκίων σε strips. Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 77.93.777 Λ.Τ.: 8,85 €.

MENARINI

MENARINI HELLAS A.E.
Αν. Δαμβέργη 7, 104 45 Αθήνα, Τηλ.: 210-8316111-13, Fax: 210-8317343, E-mail: menarini@otenet.gr

EUS
EXERA

EVIS
EXERA

OLYMPUS

Changing The Face of Modern Medicine

PROTON

HEAD OFFICE:
10 Xanthou str., Tavros,
177 78 Athens - Greece
Tel: +30-210-4838740
Fax: +30-210-4838746
email: admin@protoncy.gr

BRANCH:
6 Ellispontou str., Kalamaria
551 32 Thessaloniki - Greece
Tel: +30-2310-452936, +30-2310-452998
Fax: +30-2310-452893
email: admin@protoncy.gr

TUV HELLAS
TÜV CERT
EN ISO 9001

Controloc® 40mg

pantoprazole

ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ ΧΩΡΙΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ



GR.PAN.04.04.03

Κάποια πράγματα, απλά, δε χρειάζονται βελτίωση!

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Ενα γαστροανθεκτικό διακίο περιέχει: Pantoprazole sodium sesquihydrate 45.1 mg (ισοδύναμα με pantoprazole 40 mg). ***ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:*** Γαστροανθεκτικό διακίο για χρήση από τα στόμα. ***Αντενδείξεις:*** Το CONTROLOC® δεν πρέπει γενικά να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις γνωστής υπερευαισθησίας σε ένα από τα συστατικά του CONTROLOC® ή των άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη συνδυασμένη θεραπεία. Το CONTROLOC® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη συνδυασμένη θεραπεία για την εκρίζωση του H.p. σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, επειδή επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του CONTROLOC® στη συνδυασμένη θεραπεία αυτών των ασθενών. ***Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση:*** Η pantoprazole δεν ενδείκνυται για ήπια γαστρεντερικά ενοχλήματα όπως η νευρογενής /ή μη οργανική δυσπεψία. Στην περίπτωση της συνδυασμένης θεραπείας, οι περιλήψεις χαρακτηριστικών προϊόντος των συστατικών φαρμάκων θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Πριν τη θεραπεία, η πιθανότητα κακοήθους γαστρικού έλκους ή κακοήθους νόσου του οισοφάγου πρέπει να αποκλεισθεί, επειδή η θεραπεία με pantoprazole μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα των κακοηθών ελκών και μπορεί έτσι να καθυστερήσει τη διάγνωση. Η διάγνωση της οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση πρέπει να επιβεβαιωθεί με ενδοσκόπηση. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία με θεραπεία σε παιδιά. ***Ανεπιθύμητες ενέργειες:*** Η θεραπεία με CONTROLOC® μπορεί περιστασιακά να οδηγήσει σε κεφαλαλγία ή διάρροια. Σπάνια υπήρξαν αναφορές για ναυτία, πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα, μετεωρισμό, δερματικό εξάνθημα, κνησμό και ίλιγγο. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις αναφέρθηκαν οίδημα, πυρετός, έναρξη κατάθλιψης και διαταραχές της όρασης (θάμβος οράσεως). Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες συνδυασμένης θεραπείας pantoprazole με αντιβιοτικά για την εκρίζωση των H. pylori ήταν κατά σειρά συχνότητας: ***Γαστρεντερικό σύστημα:*** διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία/έμετος, δυσπεψία, μετεωρισμός, γλωσσίτις/στοματίτις, γαστρεντερίτις, ξηροστομία. ***Αυτόνομο νευρικό σύστημα:*** διάρροια, εφιδρώσεις, ξηροστομία, έμετος. ***Σώμα ως σύνολο:*** κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, κακουχία, εφιδρώσεις, αίσθημα κόπωσης, πυρετός, πόνος και συμπτώματα γρίπης. ***Αισθητήρια όργανα:*** αλλοίωση γεύσης (κυρίως πικρή ή μεταλλική γεύση). ***Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα:*** κεφαλαλγία, ίλιγγος, διαταραχές ύπνου/αϋπνία και κατάθλιψη. ***Δέρμα και εξαρτήματα:*** εξάνθημα, κνησμός και εφιδρώσεις. ***Λοιμώξεις:*** μονίλιαση, μυκητιασικές λοιμώξεις, φαρυγγίτις/βρογχίτις και κυστίτις. ***Ήπαρ και χοληφόρα:*** μετεωρισμός, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων και χολόσταση.

sanofi-synthelabo 1ο ΧΑΜ. ΛΕΩΦ. ΠΑΙΑΝΙΑΣ-ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΥ, 190 02 ΠΑΙΑΝΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ ΤΗΛ.: (210) 6698.500, FAX.: (210) 6644.701
ΘΕΣ/ΝΙΚΗ: ΑΝΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 22, 551 33 ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ, ΤΗΛ.: (2310) 488 508 FAX: (2310) 447 427

Επιτύχετε περισσότερα με

Remicade®
INFLIXIMAB



Αλλάζει
την φυσική πορεία της νόσου Crohn

Schering-Plough S.A.

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ