ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ 1-32

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΛΣΙΝΕΥΡΙΝΗΣ (ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ Α, TACROLIMUS ΚΑΙ SIROLIMUS) ΚΑΙ MYCOPHENOLATE MOFETIL ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN
Γ. Μάντζαρης 3

ECCO CONSENSUS OF THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE AND BEYOND
Dr Simon Travis 19

COLORECTAL CANCER IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: VALUE OF CHEMOPREVENTION WITH 5-ASA
Dr. K. V. Winther 21

THE ROLE AND IMPORTANCE OF ENDOSCOPIC MUCOSAL HEALING IN CROHN'S DISEASE
Gert Van Assche, Marc Ferrante, Severine Vermeire and Paul Rutgeerts 23

ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΤΡΟΓΓΥΛΩΝ ΤΡΑΠΕΖΩΝ 33-219

Η ΠΡΩΤΗ ΕΠΑΦΗ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΑΤΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ
Κ. Κώττα 37

(MSC BIOLOGIST - ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ N. CROHN): ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΦΙΣΤΑΜΕΝΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΠΛΑΙΣΙΟΥ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑΣ
Ε. Ταμπουρίδης 39

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕ ΣΚΟΠΟ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΨΥΧΟΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ Ι.Φ.Ν.Ε.
Ξ. Ζαχαριάδου 43

Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΩΣ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ
Ι. Δήμκας 45

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΒΑΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ
Γ. Κολιός **53**

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ TNF-α ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ
Ι. Κουτρουμπάκης **61**

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΤΙΚΟΤΗΤΟΣ
Η. Κουρούμαλης **65**

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ. ΑΛΛΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ
Μ. Ρουσσομουστακάκη **69**

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ
Κ. Καρμίρης **75**

ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ
Ο. Γιουλεμέ **87**

ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΕΚ ΠΑΡΑΚΑΜΨΕΩΣ
Γ. Παρούτογλου **95**

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ
Γ. Παρούτογλου **97**

ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΚΟΛΙΤΙΔΕΣ
Α. Αυγερινός **103**

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ : ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΣ
Κ. Δημακόπουλος **111**

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΙΦΝΕ - ΣΧΟΛΙΑ
Θ. Μάρης **113**

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΙΦΝΕ - ΣΧΟΛΙΑ
Δ. Μπέτσης **115**

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ : ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN
Δ. Σάλτας **117**

ΣΧΟΛΙΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN
Δ. Καπετάνος **119**

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN - ΣΧΟΛΙΑ
Β. Πενόπουλος **121**

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΙΦΠΕ
Ε. Β. Τσιάνος **125**

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ : ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Μ. Οικονόμου **127**

ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΈΚΦΡΑΣΗΣ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ
Δ. Κοντογιάννης **141**

Η ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ - Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
Κ.Χ. Κατσάνος, Δ.Κ. Χριστοδούλου, Ε.Β. Τσιάνος **147**

ΕΙΛΕΪΤΙΣ - ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΕΙΝΑΙ CROHN'S;
Ε. Τσιρώνη **181**

ΕΠΙΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ: ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
Μ. Τζουβαλά **195**

ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ: DALM Η ΟΧΙ
Α. Θεοδωροπούλου, Γ. Αλ. Πασπάτης **203**

ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ: ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ
Μ. Μυλωνάκη 209

ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΛΗΚΥΘΙΤΙΣ - ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΙΛΕΟΣΤΟΜΙΑ
Ε. Καλαφάτης 221

ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ 227-254

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ 255

ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΛΣΙΝΕΥΡΙΝΗΣ (ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ Α, TACROLIMUS ΚΑΙ SIROLIMUS) ΚΑΙ MYCOPHENOLATE MOFETIL ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Γεράσιμος Ι. Μάντζαρης
Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. Ευαγγελισμός

Σήμερα πλέον ασθενείς με ενεργό κορτικοεξαρτημένη ή κορτικοανθεκτική NC που δεν ανέχονται ή δεν ανταποκρίνονται στα "βραδέως" δρώντα κλασικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα [αζαθειοπρίνη (AZA), 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP), ή μεθοτρεξάτη (MTX)] έχουν ως εναλλακτική λύση τον πρόσφατα παρασκευασμένο ταχέως δρώντα βιολογικό παράγοντα infliximab. Ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στις προαναφερθείσες θεραπείες μπορεί να ωφεληθούν από την χορήγηση ανταγωνιστών της καλσινευρίνης ή mycophenolate mofetil. Οι ανταγωνιστές της καλσινευρίνης [κυκλοσπορίνη Α (KuA), tacrolimus (FK 506) και sirolimus] είναι φυσικά προϊόντα μηκυτιασικής προέλευσης[1] που ασκούν ισχυρές μεν αλλά μη κυτταροτοξικές δράσεις στο ανοσιακό σύστημα. Αυτές οφείλονται στην αναστολή μιας φωσφατάσης του κυτταροπλάσματος των Τ λεμφοκυττάρων που καθορίζει το ρυθμό βιοσύνθεσης της IL-2 μετά από αντιγονική διέγερση των Τ κυττάρων.[2-4] Η KuA και το tacrolimus έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της NC αλλά το sirolimus δεν έχει μελετηθεί στις ΙΦΝΕ και επομένως δεν θα αναπτυχθεί στο παρόν κεφάλαιο.

Ι. Κυκλοσπορίνη (Sandimmune®, Neoral®)

Ια) Η KuA είναι ένα ουδέτερο, λιπόφιλο ενδεκαπεπτίδιο προϊόν εκχύλισης του μήκυτα Tolypocladium inflatum gams.[2] Αναστέλλει την ελεύθερη και τη δεσμευμένη με καλμοντουλίνη καλσινευρίνη. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η καλσινευρίνη αποφωσφορυλιώνει την κυτταροπλασματική συνιστώσα του πυρηνικού παράγοντα των ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων (Nuclear Factor of Activated T-cells, NF-AT). Ο τελευταίος εισέρχεται στον πυρήνα όπου συνδέεται με την πυρηνική του συνιστώσα σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα που είναι ο μεταγραφικός παράγοντας της IL-2 και του υποδοχέα της. Η KuA και το tacrolimus αναστέλλουν την ενζυματική δραστηριότητα της καλσινευρίνης και την ενεργοποίηση του NF-AT συνδεόμενα με τις ανοσοφιλίνες. Η KuA συνδέεται με την κυκλοφιλίνη, τον 17 kDa υποδοχέα της, και το tacrolimus με την FK 506 Binding Protein (FKBP), τον 12 kDa υποδοχέα του. Τα διμερή συμπλέγματα (KuA-κυκλοφιλίνη και tacrolimus-FKBP) αναστέλλουν την καλσινευρίνη. Έτσι δεν ενεργοποιείται το σύμπλεγμα του μεταγραφικού παράγοντα της IL-2[4-6] και αναστέλλεται η ενεργοποίηση των Τ και Β λεμφοκυττάρων. Δεν είναι γνωστό ποιος από τους μηχανισμούς αυτούς μεσολαβεί τις δράσεις της KuA στις ΙΦΝΕ.

Η απορρόφηση της KuA εξαρτάται από ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών και τη φαρμακολογική μορφή του σκευάσματος. Η απορρόφηση της KuA από το Sandimmune είναι απρόβλεπτη, μη δοσοεξαρτώμενη και επηρεάζεται από την κινητικότητα, την παρουσία χολής και την ακεραιότητα του λεπτού εντέρου. Συνεπώς, εντεροπάθειες του εγγύς λεπτού εντέρου και ενετερκτομές επηρεάζουν την

απορρόφηση και τη βιοδιαθεσιμότητα της KvA από το Sandimmune.[7-11] Βιταμίνη Ε, αρκτοδεοξυχολικό οξύ και μετοκλοπραμίδη αυξάνουν την απορρόφηση του φαρμάκου.[12] Αντίθετα, η απορρόφηση της KvA από το Neoral υπόκειται σε μικρότερες διακυμάνσεις μεταξύ διαφορετικών ατόμων και στο ίδιο το άτομο επειδή σε επαφή με νερό το Neoral σχηματίζει σταγονίδια KvA-ύδατος-ελαίου μικρότερου μεγέθους συγκριτικά με το Sandimmune.[6], Έτσι, η απορρόφηση της KvA από το Neoral είναι ταχύτερη, δοσοεξαρτημένη, και λιγότερο εξαρτημένη από την παρουσία χολής, φαγητού ή εντεροπαθείας στο εγγύς λεπτό έντερο.[13-17] Η φαρμακοκινητική του Neoral είναι παρόμοια σε ασθενείς με NC και υγιή άτομα πλην ατόμων με εκτεταμένες εντερεκτομές ή εντερική παράκαμψη.[17] Όμως, όλες οι μελέτες στη NC έχουν γίνει με το σκεύασμα Sandimmune. Η KvA απορροφιέται ελάχιστα από το παχύ έντερο όταν χορηγηθεί από το στόμα ή το ορθό ενώ μετά από ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση οι συγκεντρώσεις της στο λεπτό και το παχύ έντερο είναι πολύ **υψηλές.**[7,8,18]

Στην κυκλοφορία η KvA συνδέεται με λιποπρωτεΐνες αλλά προσλαμβάνεται και από τα ερυθροκύτταρα.[19] Τα επίπεδά της μετρώνται στο ολικό αίμα με HPLC ή μονοκλωνικά RIA που ανιχνεύουν ειδικά τη φυσική KvA.[20,21] Η KvA μεταβολίζεται στο ήπαρ παράγοντας 25 αδρανείς μεταβολίτες. Φάρμακα που επάγουν ή αναστέλλου το κυτταρόχρωμα P450 3A μειώνουν ή αυξάνουν τα επίπεδα της KvA στο αίμα.

(β) Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η KvA προκαλεί σημαντικές αλλά δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε 3 ελεγχόμενες μελέτες με δόσεις KvA 5 mg/kg/ημέρα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (42 από 312 ασθενείς, συχνότητα 0.13%).[22-24] Αντίθετα, δόσεις >5 mg/kg από το στόμα ή 4 mg/kg ΕΦ μπορεί να προκαλέσουν απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργεις. Ο Sandborn έχει καταγράψει 321 ανεπιθύμητες ενέργειες σε 343 ασθενείς, με συχνότητα 0.94 ανά ασθενή).[25] Οι συχνότερες ήταν παραισθησίες, υπετρίχωση και υπέρταση και οι περισσότερες υποχωρούν με μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας.

Σημαντικότερη είναι η νεφροτοξικότητα που μπορεί να πάρει οξεία ή χρόνια μορφή. Η οξεία νεφροτοξικότητα οφείλεται σε διαταραχές της αιμάτωσης κατά το αρχικό στάδιο της θεραπείας. Ιστολογικά τεκμηριωμένη χρόνια νεφροτοξικότητα αναπτύσσεται σε ποσοστό 21% περίπου των ασθενών με αυτοάνοσες νόσους που λαμβάνουν δόσεις KvA >5 mg/kg/ημέρα παρά τα φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης ορού.[26,27] Η νεφροπάθεια οφείλεται σε παροδικές αλλά σε τοξικά επίπεδα αυξησεις της KvA στο αίμα. Βάσει των δεδομένων αυτών έχει συσταθεί όπως ασθενείς με ψωρίαση ή αυτοάνοσες ασθένειες να λαμβάνουν δόσεις KvA <5 mg/kg και η δόση της KvA να προσαρμόζονται έτσι ώστε τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού να μη υπερβούν τα προ της θεραπείας επίπεδά της κατά 30%. Δεν υπάρχει λόγος να πιστεύει κανείς ότι τα προαναφερθέντα δεδομένα για τη νεφροτοξικότητα της KyA δεν αφορούν και ασθενείς με NC.[27]

Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η νευροτοξικότητα, ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με NC και απίσχναση, λόγω των χαμηλών επιπέδων της χοληστερόλης ορού, υπομαγνησιαιμίας, υπέρτασης ή ταυτόχρονης θεραπείας με μεγάλες δόσεις

κορτικοειδών. Εκδηλώνεται με επιληπτικές ή επιληπτόμορφες κρίσεις αλλά κυρίως με τρόμο, παραισθησίες, αιμωδίες, ημικρανίες, κά.[28,29] Θανατηφόρες λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν μεγάλες δόσεις KuA, κορτικοειδών και/ή κλασικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.[30-33] Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί χορηγηθεί χημειοπροφύλαξη με κοτριμοξαζόλη. Ηπατοτοξικότητα εκδηλώνεται ως βιοχημική χολόσταση και σπανίως ως ίκτερος ενώ μόνο μια περίπτωση χολοστατικής ηπατίτιδας έχει περιγραφεί στη NC.[34,35] Η KuA δεν είναι μυελοτοξικό φάρμακο. Δεν έχει τερατογόνο δράση αλλά προκαλεί καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και πρόωρο τοκετό. Θεραπεία στη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσει επιληπτικούς σπασμούς και υπέρταση.

Για την ασφαλή χορήγηση KuA πρέπει να λαμβάνεται αναλυτικό ιστορικό επιληψίας και νεοπλασιών και να γίνεται δοκιμασία κυήσεως. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται καθημερινά για έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση νεφροτοξικότητας, λοιμώξεων (ιδίως σε θέσεις καθετήρων) και ηπατοτοξικότητας. Όταν η ΕΦ θεραπεία διακοπεί για να συνεχισθεί από το στόμα τα αυστηρά μέτρα χαλαρώνουν αλλά ασθενείς που θα λάβουν ταυτόχρονα KuA και κλασικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (πχ 6-MP) διατρέχουν κίνδυνο σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ιγ) Κλινικά δεδομένα

Έχουν γίνει ως σήμερα 4 ελεγχόμενες μελέτες KuA σε ασθενείς με NC (πίνακας 2).[22-24,29] Μόνο στη Σκανδιναυική μελέτη η δόση ήταν >5 mg/kg (μέση τελική δόση 7.6 mg/kg, πίνακας 1). Αντίθετα, στην Καναδική, τη Βρετανική και την Ευρωπαϊκή μελέτη οι δόσεις ήταν 5 mg/kg. Οι 3 μελέτες με μικρή δόση KuA ήταν αρνητικές τόσο για την επαγωγή όσο και για τη διατήρηση της κλινικής ύφεσης τηα νόσου. Μάλιστα, παρά τα διαφορετικά πρωτόκολλα των 3 μελετών, τα αποτελέσματα από πλευράς κλινικής ανταπόκρισης ή ύφεσης της νόσου ήταν θεαματικότερα για το εικονικό φάρμακο παρά για την KuA (πίνακας 1). Αντίθετα, με τη μεγαλύτερη δόση KuA στη μελέτη των Brynskov και συν περίπου 2/3 των ασθενών ανταποκρίθηκαν κλινικά και ένα μικρότερο ποσοστό μπήκε σε ύφεση. Η δράση της KuA ήταν ταχεία και εμφανής ήδη από τη 2η εβδομάδα της θεραπείας, μεγαλύτερη σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα κορτικοειδή και ανεξάρτητη από την εντόπιση της νόσου. Η δράση της KuA διατηρήθηκε για 3 ακόμη μήνες μετά τη σταδική διακοπή της (38% έναντι 15% του εικονικού φαρμάκου, p=0.034) αλλά τελικά 6 μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν υποτροπιάσει.[36]

Τα τελευταία 20 έτη έχουν γίνει πάμπολλες μη ελεγχόμενες μελέτες θεραπείας της οξείας NC με δόσεις KuA μεγαλύτερες από 5 mg/kg/ημέρα.[25,37-58] Τα περισσότερα Κέντρα έχουν χορηγήσει KuA σε δόση 4 mg/kg ΕΦ (εύρος 1-5 mg/kg) για 7-14 ημέρες. Κέντρα που έχουν επιλέξει τη στοματική οδό χορηγούν συνήθως 10 mg/kg (εύρος 5-15 mg/kg) και η θεραπευτική περίοδος έχει διαρκέσει από 2 έως 156 εβδομάδες.[15] Παρότι είναι αδύνατο να εκτελεσθεί σωστή μετανάλυση αυτών των θεραπευτικών μελετών λόγω των τεράστιων διαφορών σε νοσολογικά και θεραπευτικά κριτήρια, θεραπευτικούς στόχους και έκβαση θεραπειών, τα αποτελέσματα συλλήβδην μοιάζουν

με της ελεγχόμενης μελέτης των Brynskov και συν.[29] Συνολικά έχουν θεραπευθεί 227 ασθενείς σε 26 μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή σειρές ασθενών με βραχυπρόθεσμη κλινική ανταπόκριση ή ύφεση 64% (εύρος 0-100%)15 συγκριτικά με το ποσοστό 59% στην ελεγχόμενη μελέτη των Brynskov και συν.[29] Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν εντός 2 εβδομάδων, ανεξάρτητα από τη βιολογική συμπεριφορά της νόσου (φλεγμονώδης ή συριγγική) και την εντόπιση της νόσου αλλά, όπως στη μελέτη του Brynskov και συν, συνολικά τα 2/3 εξ αυτών υποτροπίασαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.[15] Αντίθετα, όταν η KuA χορηγήθηκε ως "γέφυρα" σε θεραπεία συντήρησης με βραδέως δρώντα ανοσοκατασταλτικά τα απώτερα ποσοστά ύφεσης ήταν σαφώς υψηλότερα.[31,52,54-56]

Αντίστοιχα ήταν και τα ποσοστά ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης ασθενών με συριγγική μορφή NC που συμπεριλήφθηκαν στις προαναφερθείσες μελέτες ή σε αμιγείς μελέτες συριγγώδους NC.[59-62] Οι ασθενείς αυτοί είχαν ανοικτά, ενεργώς παροχετεύοντα συρίγγια που δεν είχαν ανταποκριθεί σε χορήγηση αντιβιοτικών, κορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Το σύνηθες θεραπευτικό σχήμα ήταν συνεχής ΕΦ χορήγηση KuA για 7-14 ημέρες σε δόσεις 4 mg/kg/ημέρα (εύρος 1-4 mg/kg). Τα άμεσα (εντός 3-10 ημερών) ποσοστά σύγκλεισης ή μείωσης της ροής των ήταν 81% (75 από 93 ασθενείς) με εύρος ανταπόκρισης 0% έως 100%. Η θεραπευτική ανταπόκριση ήταν ανεξάρτητη από τον αριθμό και τις ανατομικές θέσεις των συριγγίων. Όμως, όπως στη φλεγμονώδη μορφή της νόσου, μόνιμη επούλωση διατηρήθηκε σε ποσοστά 34 (39%) των ασθενών αλλά και πάλι με σύγχρονη θεραπεία συντήρησης με μονοθεραπεία KuA ή ταυτόχρονη χορήγηση πλέον του ενός ανοσοκατασταλτικών από το στόμα.

Διάφορες δόσεις KuA από το στόμα ή ΕΦ αλλά και με έγχυση στις βλάβες έχει επουλώσει βλάβες γαγγραινώδους πυοδέρματος ανθεκτικές σε κάθε μορφής θεραπείας πριν την εισαγωγή του infliximab.63-65 Υψηλά ποσοστά ύφεσης έχουν επιτευχθεί στις ανθεκτικές οφθαλμικές εκδηλώσεις της νόσου.[66]

Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα που να καθορίζουν αν υπάρχει παράλληλη σχέση επιπέδων KuA στο αίμα και θεραπευτικής ανταπόκρισης στο φάρμακο σε ασθενείς με NC. Όμως, στη μελέτη των Brynskov και συν, οι ανταποκριθέντες ασθενείς είχαν επίπεδα αίματος που υπερέβαιναν τα 400 ng/ml (HPLC).[29] Στις 3 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με μικρή δόση KuA (5 mg/kg) τα επίπεδα της KuA στο αίμα διατηρήθηκαν εντός του θεραπευτικού εύρους (100-250 ng/mL) αλλά δεν υπήρχαν διαφορές των επιπέδων μεταξύ ανταποκριθέντων και μη ασθενών.[22-24] Σε μελέτη των Sandborn και συν δόσεις KuA από το στόμα προσαρμοσμένες σε επίπεδα στόχο 200-300 ng/mL (HPLC) στο ολικό αίμα παρατηρήθηκε στατιστικως σημαντική συσχέτιση μεταξύ κλινικής ανταπόκρισης και ενδοσκοπικής αποκατάστασης αλλά όχι με τα επίπεδα KuA αίματος.[67] Συνεπώς, δεν είναι σαφή τα ελάχιστα επίπεδα KuA αίματος που απαιτούνται για να επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με NC αλλά οι ανταποκρινόμενοι ασθενείς σε δόσεις KuA 8-10 mg/kg από το στόμα ή 4 mg/kg είναι πολύ πιθανό να έχουν επίπεδα KuA >400 ng/mL.[15,29] Το στενό αυτό "παράθυρο" μεταξύ θεραπευτικών και τοξικών επιπέδων KuA είναι που αποθαρρύνει τη χρήση της ουσίας και επιβάλλει τη στενή παρακολούθηση των ασθενών.

Ιε) Συμπεράσματα

Η ΚυΑ πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με εξαιρετικά ενεργό φλεγμονώδη NC που δεν ανταποκρίνονται στις διαθέσιμες θεραπείες (συμπεριλαμβανομένου και του infliximab) ή έχουν εξαιρετικά μειωμένες πιθανότητες ανοχής ή ανταπόκρισης στη χειρουργική θεραπεία. Η ΚυΑ συνιστάται σε δόσεις 2-4 mg/kg ΕΦ. Ασθενείς ανταποκρινόμενοι στην ΕΦ θεραπεία πρέπει να λάβουν θεραπεία από το στόμα (σε δόσεις 8-10 mg/kg) για διάστημα που δεν υπερβαίνει τους 3-6 μήνες με παράλληλη χορήγηση βραδέως δρώντων ανοσοκατασταλτικών. Αντίστοιχη προσπέλαση έχει προταθεί για τη συριγγώδη μορφή[31,61] αν και βασίζεται σε πλήρως εμπειρικά δεδομένα.

ΙΙ. Tacrolimus (FK 506, Prograf®)

ΙΙα) Ιστορικά στοιχεία

Το tacrolimus απομονώθηκε σε καλλιέργειες του μήκυτα *Streptomyces tsukubaensis* στα 1984.[68] Τα πλεονεκτήματά του έναντι της ΚυΑ στις μεταμοσχεύσεις οργάνων ήταν ότι μείωνε σε σημαντικότερο βαθμό τις χρόνιες αλλά ιδίως τις οξείες απορρίψεις μοσχευμάτων ήπατος και νεφρών που δεν αντιμετωπίζονταν με κορτικοειδή. Στις ΙΦΝΕ, όπως είναι ευνόητο, χρησιμοποιήθηκε μετά την ΚυΑ στη δεκαετία των '90 σε μια προσπάθεια να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανιζόταν σε ασθενείς με την ΚυΑ.

ΙΙβ) Φαρμακονικητικές μελέτες

Το tacrolimus είναι μακρολιδικό λακτονικό αντιβιοτικό με μικρή σχετικώς βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα επειδή επάγει τον περισταλτισμό του λεπτού εντέρου, μεταβολίζεται μερικώς στο εντερικό τοίχωμα και, κυρίως, λόγω της υδροφοβικότητάς του.[3,68] Έχει ευνοϊκότερη φαρμακοκινητική από το Sandimmune σε ασθενείς με NC επειδή η απορρόφησή του δεν εξαρτάται από την παρουσία χολής ή την ακεραιότητα του βλεννογόνου.[3,6]

Στην κυκλοφορία τα επίπεδα του tacrolimus εξαρτώνται από από τον αιματοκρίτη (προσλαμβάνεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια) και τα επίπεδα των πρωτεϊνών του πλάσματος. Επιβάλλεται ιδιαίτερη προσοχή όταν συγχορηγείται με φάρμακα που το συναγωνίζονται ως προς τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες. Μεταβολίζεται από το κυτταρόχρωμα P450-3A4 στο ήπαρ αποδίδοντας τουλάχιστο 8 αδρανή μεταβολικά προϊόντα.[3] Το tacrolimus κυκλοφορεί διεθνώς σε κάψουλες των 0.1, 1 και 5 mg και ως συμπύκνωμα για ΕΦ χρήση στη συσκευασία των 5 mg/ml.

Τα επίπεδα του tacrolimus είναι προτιμότερο να μετρώνται σε ολικό αίμα με ευαίσθητα ενζυμικά assays.[21] Στη NC η συνιστώμενη δόση είναι 0.1-0.2 mg/kg/ημέρα από το στόμα και 0.01-0.02 mg/kg ΕΦ. Μεγαλύτερες δόσεις πρέπει να ρυθμίζονται με βάση τα επίπεδα της ουσίας στο ολικό αίμα (10-20 ng/ml) και με βάση τα επίπεδα κρεατινίνης ορού που δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα προθεραπευτικά επίπεδα κρεατινίνης κατά 30%.[15] Πρέπει όμως να τονισθεί ότι σε μεταμοσχευμένους ασθενείς η

ιδανική δόση προσαρμόζεται σε επίπεδα χαμηλότερα (5-15 ng/ml) για να αποφευχθούν νεφροτοξικές δράσεις ενώ δεν επηρεάζεται η θεραπευτική δράση της ουσίας.[20] Πρόσφατα δεδομένα μη ελεγχόμενων κλινικών μελετών στη NC συνηγορούν ότι ακόμη πιο χαμηλές δόσεις tacrolimus (0.05-0.10 mg/kg) στοχεύοντας επίπεδα αίματος 5-10 ng/mL είναι αποτελεσματικά στη NC.[69,70]

IIγ) Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί από πολλά όργανα και ιστούς και είναι ιδιοσυγκρασιακές ή δοσοεξαρτώμενες. Συνήθως παρέρχονται με διακοπή της θεραπείας ή μείωση της δόσης. Οι σημαντικότερες είναι νεφροτοξικότητα και νευροτοξικότητα.[71] Επίσης, γαστρεντερικές διαταραχές, αρθραλγίες, αϋπνία, κνησμός, υπέρταση, μεταβολικές διαταραχές των λιπιδίων, λοιμώξεις σακχαρώδης διαβήτης και αλωπεκία[69-77] Λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι δεν εμφανίζονται στο βραχύ διάστημα της θεραπείας. Το tacrolimus αντενδείκνυται στην κύηση.[3] Το πρωτόκολλο ασφαλείας της θεραπείας δίνεται στον πίνακα 2.

IIδ) Κλινικά δεδομένα

Υπάρχει μόνο μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε ασθενείς με συριγγική μορφή της NC.[71] Αντίθετα, δεν υπάρχουν διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο. Στην ελεγχόμενη μελέτη 46 ασθενείς με συρίγγια της NC που δεν είχαν κλείσει με αντιβιοτικά και, σε μερικούς ασθενείς, με infliximab τυχαιοποιήθηκαν σε tacrolimus (0.2 mg/kg) ή εικονικό φάρμακο για 10 εβδομάδες. Μολονότι η συχνότητα ύφεσης νόσου δεν διέφερε μεταξύ των δύο βραχιόνων της μελέτης η κλινική ανταπόκριση (μείωση ροής, μερική επούλωση) υπερείχε σημαντικά στην ομάδα του tacrolimus. Σημαντικό ποσοστό ασθενών χρειάσθηκε να μειώσει την αρχική δόση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή για να αποφευχθεί νεφροτοξικότητα αλλά δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα του tacrolimus μεταξύ ασθενών που είδαν ανταπόκριση και όσων δεν ανταποκρίθηκαν

Όπως με την KυA έτσι και με το tacrolimus υπάρχουν σειρές ασθενών ή μεμονωμένες περιπτώσεις που αναφέρουν ευνοϊκά αποτελέσματα της θεραπείας σε ασθενείς με φλεγμονώδη ή συριγγική NC.[69,70,72-77] Στις μελέτες αυτές το tacrolimus χορηγήθηκε γενικώς ως "γέφυρα" προς τα κλασικά ανοσοκατασταλτικά σε ασθενείς με οξεία κορτικοανθεκτική NC. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα, αν επιτυγχάνετο, διετηρείτο με κλασικά ανοσοκατασταλτικά. Μερικοί ασθενείς ελάμβαναν εξ αρχής tacrolimus και κλασικά ανοσοκατασταλτικά. Χορηγήθηκαν διάφορες δόσεις από το στόμα (0.05-2 mg/kg/ημέρα) και για ποικίλα χρονικά διαστήματα (εβδομάδες έως 93 μήνες). Ελάχιστες μελέτες χρησιμοποίησαν ως έφοδο την ΕΦ χορήγηση tacrolimus για να ακολουθήσει χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα.[75] Συνολικά τα ποσοστά ανταπόκρισης στις μη ελεγχόμενες μελέτες, τόσο για φλεγμονώδη όσο και για συριγγική κορτικοανθεκτική ή κορτικοεξαρτημένη NC ήταν υψηλά, πάνω από 70% αλλά οι ασθενείς υποτροπίαζαν σε ποσοστά περίπου 2/3 μετά την διακοπή της

θεραπείας. Μερικοί ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί στην ΚυΑ ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στο tacrlolimus. Η θεραπεία ήταν γενικώς καλώς ανεκτή, έδρασε ανεξάρτητα από την εντόπιση της νόσου και δεν επέφερε μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ανάλογα καλά αποτελέσματα αναφέρθηκαν και σε παιδιά με κορτικοανθεκτική NC.[77] Ενδιαφέρον ήταν το γεγονός ότι μικρές δόσεις από το στόμα (0.1 mg/kg) είχε πολύ καλά αποτελέσματα τόσο στη φλεγμονώδη[70] όσο και στη συριγγική NC.[71] Στη δεύτερη μελέτη 15 ασθενείς με ποικιλία συριγγίων (εντερικών και περιεδρικών) που δεν είχαν επουλωθεί με infliximab ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στο tacrolimus και τα επουλωθέντα συρίγγια διατηρήθηκαν σε ύφεση με 6-MP. Σε μορφή αλοιφής για τοπική θεραπεία το tacrolimus είχε καλά αποτελέσματα στη θεραπεία του παραστομιακού γαγγραινώδους πυοδέρματος[78] και στοματικών αφθών και περιεδρικών βλαβών της NC.[79]

ΙΙε) Συμπεράσματα

Τα δεδομένα κλινικών μελετών συνηγορούν ότι το tacrolimus είναι ταχέως δρων παράγων που (με βάσει τυχαιοποιημένα δεδομένα μιας κλινικής μελέτης) πρέπει να προτιμαται της ΚυΑ για ασθενείς με ενεργό συριγγική μορφή της NC που δεν ανταποκρίθηκε σε κάθε συμβατική θεραπεία συμπεριλαμβανομένου και του infliximab. Αντίθετα, παρότι τα δεδομένα για ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο ανθεκτική στα κορτικοειδή και τις υπόλοιπες θεραπείες είναι ευνοϊκά δεν στηρίζονται σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Συνεπώς, απαιτούνται ατράνταχτα δεδομένα σχετικώς με την αποτελεσματικότητα, ασφάλεια αλλά και τα δοσολογικά σχήματα του tacrolimus για την επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης της ως άνω μορφής της νόσου.

ΙΙΙ. Mycophenolate mofetil (CellCept®)

ΙΙΙα) Ιστορικά στοιχεία

Το mycophenolate mofetil (MMF) απομονώθηκε από καλλιέργειες που περιείχαν *Penicillium* spp. Χρησιμοποιήθηκε αρχικώς για τη θεραπεία της ψωρίασης. Τα ευνοϊκά αποτελέσματα διήγειραν ενδιαφέρον και για τη θεραπεία άλλων αυτοανόσων νοσημάτων και τελικώς ως επικουρική ανοσοθεραπεία για την αποτροπή της οξείας και χρονίας απόρριψης μοσχευμάτων. [80]

ΙΙΙβ) Φαρμακοκινητικά δεδομένα

Τα μονοπάτια βιοσύνθεσης των πουρινών είναι δύο και χρησιμοποιούνται από όλα τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα του οργανισμού, όπς τα μακροφάγα ή τα πολυμορφοπύρηνα, εκτός από τα λεμφοκύτταρα. Τα τελευταία χρησιμοποιούν μόνο την *de novo* μεταβολική οδό βιοσύνθεσης.[80,81] Το μυκοφαινολικό οξύ (MPA) αναστέλλει με τρόπο εκλεκτικό, μη συναγωνιστικό και αναστρέψιμο τον τύπο 2 του ενζύμου ινοσινική μονοφωσφορική αφυδρογονάση, που καθορίζει τον μεταβολικό ρυθμό της σύνθεσης

των νουκλεοτιδίων της γουανοσίνης και αποτρέπει την *de novo* βιοσύνθεσης των πουρινών αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των Τ και Β λεμφοκυττάρων και τον σχηματισμό αντισωμάτων.[81] Επίσης, αν λείπουν τα γουανοσινικά νουκλεοτίδια δεν γλυκοζυλιώνονται τα μόρια προσκόλλησης στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων και των μονοκυττάρων και αναστέλλεται η στρατολόγησή τους στις θέσεις φλεγμονής.[81] Το MMF είναι ένα προφάρμακο που αποδίδει MPA, τον ενεργό μεταβολίτη, που ασκεί ανοσοκατασταλτική δράση. Μια άλλη πιθανή δράση του MMF στη NC ασκείται ενδεχομένως μέσω της αναστολής της βιοσύνθεσης ινονεκτίνης, που αποτρέπει την υπερπλασία του μυϊκού χιτώνα και τον σχηματισμό στενώσεων στο έντερο.

Μελέτες δείχνουν ότι το MMF απορροφιέται ταχέως και πλήρως και μετατρέπεται στη συστηματική κυκλοφορία σε MPA.[82] Πάνω από 98% του MPA στην κυκλοφορία συνδέεται με λευκωματίνες. Υποπλευκωματιναιμικοί ασθενείς έχουν περισσότερο διαθέσιμο ενεργό φάρμακο αλλά είναι επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το MPA μεταβολίζεται προς γλυκουρονίδια του φαινολυκού οξέος.[82]

Στο εμπόριο διατίθενται κάψουλες των 250 mg, δισκία των 500 mg και εναιώρημα των 200 mg/mL για χρήση από το στόμα.

IIIβ) Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί στη NC είναι λιγότερες και σπανιότερες συγκριτικά με τις μεταμοσχεύσεις οργάνων επειδή το MMF χορηγείται σε μικρότερες δόσεις (2 g/ημέρα) και για βραχύτερο χρονικό διάστημα. Άλλως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν λοιμώξεις, μυελοτοξικότητα και λεμφώματα. Σε 11 κλινικές μελέτες της NC με 157 ασθενείς έχουν καταγραφεί 34 ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.[83-93] Σ' αυτές συμπεριλαμβάνονται ναυτία με ή χωρίς έμετο (15%), δερματικό εξάνθημα (15%), διάρροια (12%), κακουχία (12%), ημικρανίες (9%), αρθραλγίες (6%), παγκρεατίτιδα (6%), διαταραχές της συμπεριφοράς (6%), απλασία του μυελού, δυσκοιλιότητα, παρωτίτιδα και διαταραχές των ηπατικών ενζύμων. Αντενδείκνυται στην κύηση. Το πρωτόκολλο ασφαλείας περιλαμβάνει γενική αίματος κάθε εβδομάδα κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και κατόπι κάθε μήνα όσο διαρκεί η θεραπεία.

IIIγ) Κλινικά δεδομένα

Το MMF χρησιμοποιήθηκε αρχικώς με επιτυχία στη θεραπεία της ψωρίασης και κατόπιν ως επικουρικό ανοσοκατασταλτικό στις μεταμοσχεύσεις οργάνων σε δόσεις 2-3 g/ημέρα. Στη NC χρησιμοποιούνται 2 g/ημέρα.

Ατυχώς, τα δεδομένα για το MMF στη NC δεν προέρχονται από τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες. Μόνο μια τυχαιοποιημένη, προοπτική ανοικτή μελέτη MMF έναντι εικονικού φαρμάκου υπάρχει στη NC.[83] Σ' αυτή, ασθενείς με μέτριας ή έντονης βαρύτητας NC, ανθεκτική στα στεροειδή, έλαβαν MMF (15 mg/kg) ή αζαθειοπρίνη (2.5 mg/kg) σε αναλογία 1:1 και παράλληλα δόση εφόδου εκ 50 mg πρεδνιζολόνης που μειώθηκε σταδιακά σε δόση συντηρήσεως 5 mg. Ασθενείς με έντονης βαρύτητας νόσο

που έλαβαν MMF ανταποκρίθηκαν γρηγορότερα τόσο κλινικώς όσο και από άποψη βελτίωσης των δεικτών φλεγμονής έναντι ασθενών με αζαθειοπρίνη. Εν τούτοις, τα μεθοδολογικά προβλήματα της μελέτης αυτής δεν επιτρέπουν την εξαγωγή τεκμηριωμένων συμπερασμάτων.

Μια σειρά άλλων μελετών έδειξαν τόσο θετικά όσο και αρνητικά αποτελέσματα από τη χορήγηση 0.75-3 g MMF/ημέρα για ανθεκτική στα στεροειδή NC.[84-94] Μεταναλύσεις δεν είναι δυνατό να εκτελεσθούν λόγω της ποικιλομορφίας των υπό θεραπεία πληθυσμών, των πρωτογενών και δευτερογενών θεραπευτικών κριτηρίων κάθε σειράς, των μεθόδων μέτρησης των δραστηριότητας της νόσου και των κριτηρίων υφέσεως, τις συνοδές θεραπείες κοκ. Συλλογικά δεδομένα όμως δείχνουν ότι ποσοστό 44% περίπου των θεραπευομένων αναμένεται να ανταποκριθούν αρχικώς αλλά τελικώς λιγότερο από το 1/3 διατηρούν ύφεση της νόσου. Ικανοποιητική ανταπόκριση με μείωση της ροής ή σύγκλειση συριγγίων καταγράφηκε στα 2/3 των 32 ασθενών με συριγγική NC.[84-86,89-91,93,94] Με χρόνια θεραπεία MMF ποσοστό 47% (9 από 19) των ασθενών διατήρησαν τη σύγκελιση συριγγίων.[85,89,91,93] Εξ άλλου, ασθενείς με εξωεντερικές εκδηλώσεις, ιδίως γαγγραινώδες πυόδερμα, βελτιώνονται στη διάρκεια της θεραπείας με MMF.[89]

IIIε) Συμπεράσματα

Με βάση τις διατιθέμενες, "αδύνατες" μεθοδολογικά, κλινικές μελέτες το MMF έχει ταχύτερη δράση από την αζαθειοπρίνη και (από θεωρητική άποψη) ίσως πρέπει να προτιμάται έναντι της αζαθειοπρίνης και της 6-MP. Όμως, τόσο η βραχεία διάρκεια της ανταπόκρισης όσο και οι σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες της χρόνιας θεραπείας αναστέλλουν την ευρύτερη χρήση του φαρμάκου στη θεραπεία της NC. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι χρειάζονται προοπτικές και σωστά σχεδιασμένες μελέτες για να τεκμηριωθεί ο ρόλος του φαρμάκου στην ανθεκτική στα στεροειδή και το infliximab NC. Όμως, στα 1999 η ίδια η παραγωγός Εταιρεία ανέστειλε χωρίς εξηγήσεις μια τέτοια μελέτη. Συνεπώς, είναι μάλλον απίθανο ανεξάρτητοι ερευνητές να βρουν χρηματοδότηση για την πραγματοποίηση ενός τέτοιου πρωτοκόλλου την εποχή των βιολογικών θεραπειών.

ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Βάσει των προαναφερθέντων οι ενδείξεις για τους ανταγωνιστές της καλσινευρίνης και το MMF πρέπει να περιορίζονται σε ασθενείς με κορτικοεξαρτημένη και κορτικοανθεκτική νόσο που δεν ανταποκρίνονται σε συμβατικά ανοσοκατασταλτικά (μεθοτρεξάτη, 6-MP και αζαθειοπρίνη). Συγκλίνουσες ενδείξεις από κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες και μη, και σωρεία μικρών σειρών συνηγορούν τη χρήση του tacrolimus για οξεία συριγγώδη NC και της κυκλοσπορίνης για οξεία φλεγμονώδη NC στο μικρό ποσοστό κορτικοανθεκτικών ασθενών που δεν ανέχονται ή δεν ανταποκρίνονται στις βιολογικές θεραπείες. Το MMF μπορεί να χρησιμοποιηθεί επικουρικώς ως εναλλακτική λύση των κλασικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων αλλά για μικρό χρονικό διάστημα λόγω της αμφιλεγόμενης τοξικότητάς του.

Πίνακας 1. Τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες κυκλοσπορίνης από το στόμα για οξεία νόσο του Crohn.

Συγγραφέας (βιβλ. παραπομπή)	Έτος	n	Εντόπιση της νόσου	Αρχική δόση KvA (mg/kg/ημ)	Στεροειδή (% των ασθενών)	Διάρκεια θεραπείας (μήνες)	No. ασθενών σε KvA	Κλινική απόκριση (%) KvA	Placebo	P	Θεραπευτική υπεροχή % (95% CI)
Μεγάλη δόση (>5 mg/kg/ημέρα)											
Brynskov et al (33)	1989	71	ΛΕ,ΕΚ,Κ, ΠΕ	5-7.5	34	3	37	59	32	0.03	27 (5 to 49)
Μικρή δόση (≤5 mg/kg/ημέρα)											
Jewell et al (24)	1994	146	ΛΕ, ΕΚ, Κ	5	100	3	72	36	43	NS	-7 (-23 to 9)
Feagan et al (25)	1994	305	ΛΕ, ΕΚ, Κ	5	61	18	151	40	48	NS	-8 (-19 to 3)
Stange et al (26)	1995	182	ΛΕ,ΕΚ,Κ,ΟΠ	5	77	12	89	20	20	NS	0 (-12 to 12)

Συντομογραφίες: KvA, Κυκλοσπορίνη. ΛΕ, λεπτό έντερο. ΕΚ, ειλεοκολίτιδα. Κ, κολίτιδα. ΠΕ, περιεδρική. ΟΠ, ορθοπρωκτική; NS, non significant; CI, confidence interval
Προσαρμοσμένο από τους Sandborn WJ (13) και Loftus *et al* (15).

Πίνακας . Παρακολούθηση της θεραπείας με tacrolimus

Παράμετρος	*Διάρκεια θεραπείας (μήνες)* 1ος	2ος	>2ο
Επίπεδα tacrolimus στο ολικό αίμα (προσαρμογή δόσεως σε θεραπευτικό εύρος 5-15 ng/mL)			
Ουρία, Κρεατινίνη, Ενδεχομένως κάθαρση κρεατινίνης (προσαρμογή της δόσης σε επίπεδα κρεατινίνης ορού ≤30% πάνω από τα προθεραπευτικά επίπεδα)	Κάθε εβδομάδα	Κάθε δύο εβδομάδες	Κάθε μήνα
Ηλεκτρολύτες ορού			
Αρτηριακή πίεση			

References

1. Sigal NH, Dumont FJ. Cyclosporin A, FK-506, and rapamycin: pharmacologic probes of lymphocyte signal transaction. Ann Rev Immunol 1992;10:519-560.
2. Schreiber SL. Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. Science 1991;251(4991):283-287.
3. Prograf®. Product monograph, Fujisawa Ltd, UK, 1999.
4. Reed JC, Prystowsky MB, Nowell PC. Regulation of gene expression in lectin-stimulated or lymphokine-stimulated lymphocytes. Transplantation 1988;46(2 Suppl):858-898.
5. Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. Ther Drug Monit 1995;17(6):564-569.
6. Choc MG. Cyclosporine: Pharmacology. In: Yocum DE, ed. Cyclosporine: Clinical Application in Autoimmune Diseases. Mosby-Wolfe Medical Communications, Philadelphia, 2000; 15-30.
7. Drewe J, Berlinger C, Kissel T. The absorption site of cyclosporin in the human gastrointestinal tract. Br J Clin Pharmacol 1992;33(1):39-43.
8. Brynskov J, Freund L, Campanini MC, Kampmann JP. Cyclosporin pharmacokinetics after intravenous and oral administration in patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1992;27(11):961-967.
9. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1993;24(6):472-495.
10. Roberts R, Sketris IS, Abraham I, Givner ML, MacDonald AS. Cyclosporin absorption in two patients with short-bowel syndrome. Drug Intell Clin Pharm 1988;22(7-8):570-572.
11. Kolars JC, Awni WM, Merion RM, Watkins PB. First-pass metabolism of cyclosporin by the gut. Lancet 1991;338(8781):1488-1490.
12. Gutzler F, Zimmermann R, Ring GH, Sauer P, Stiehl A. Ursodeoxycholic acid enhances the absorption of cyclosporine in a heart transplant patient with short bowel syndrome. Transplant Proc 1992;24(6):2620-2621.
13. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1995;1(1):48-63.
14. Kahan BD. Cyclosporine. N Engl J Med 1989;321(25):1725-1738.
15. Loftus CG, Egan LJ, Sandborn WJ. Cyclosporine, tacrolimus, and mycophenolate mofetil in the treatment of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin N Am 2004;33(2):141-169.
16. Kahan BD, Dunn J, Fitts C, et al. Reduced inter- and intra-subject variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. Transplantation 1995;59(4):505-511.
17. Latteri M, Angeloni G, Silveri NG, Manna R, Gasbarrini G, Navarra P. Pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion in patients with inflammatory bowel disease. Clin Pharmacokinet 2001;40(6):473-483.

18. Sandborn WJ, Strong RM, Forland SC, Chase RE, Cutler RE. The pharmacokinetics and colonic tissue concentrations of cyclosporine after IV, oral, and enema administration. J Clin Pharmacol 1991;31(1):76-80.
19. Wenk M, Follath F, Abisch E. Temperature dependency of apparent cyclosporine A concentrations in plasma. Clin Chem 1983;29(10):1865.
20. Oellerich M, Armstrong VW, Schutz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporine and tacrolimus. Clin Biochem 1998;31(5):309-316.
21. Armstrong VW, Oellerich M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine. Clin Biochem 2001;34(1):9-16.
22. Jewell DP, Lennard-Jones JE. Oral cyclosporin for chronic active Crohn's disease: a multicentre controlled trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994;6(6):499-505.
23. Feagan BG, McDonald JW, Pochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. N Engl J Med 1994;330(26):1846-1851.
24. Stange EF, Modigliani A, Pena AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. Gastroenterology 1995;109(3):774-782.
25. Haslam N, Hearing SD, Prombert CSJ. Audit of cyclosporine use in inflammatory bowel disease: limited benefits, numerous side-effects. Eur J Gastreonterol Hepatol 2000;12(6):657-660.
26. Gunliffe RN, Scott BB. Review article: monitoring for the drug side-effects in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(4):647-662.
27. Feutren G, Mihatsch MJ, for the International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. N Engl J Med 1992;326(25):1654-1660.
28. Rosencrantz R, Moon A, Raynes H, Spivac W. Cyclosporine-induced neurotoxicity during treatment of Crohn's disease: Lack of correlation with previously reported risk factors. Am J Gastroenterol 2001;96(9):2778-2781.
29. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. N Engl J Med 1989;321(13):845-850.
30. Vega P, Bertran X, Menacho M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1999;94(4):1053-6.
31. Hanauer SB, Smith MB. Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporine A. Am J Gastroenterol 1993;88(5):646-9.
32. Scalzini A, Barni C, Stellrini R, Sueri L. Fatal invasive aspergillosis during cyclosporine and steroids treatment for Crohn's disease. Dig Dis Scie 1995;40(3):528-540.
33. Abreu-Martin MT, Vasiliauskas EA, Gaiennie J, Voigt B, Targan SR. Continuous infusion cyclosporine ineffective for severe acute Crohn's disease...but for how long [abstract]. Gastroenterology 1996;110(4):A851.

34. Ngo MD, Hagege H, Rosa I, Cartier VA, Lons T, Gordin J, Chousterman M. Acute hepatitis in the course of cyclosporine therapy of Crohn's disease. Presse Med 1999;28(34):1873-1875.
35. Bluhm RE, Rodgers WH, Black DL, Wilkinson GR, Branch R. Cholestasis in transplant patients-what is the role of cyclosporine? Aliment Pharmacol Ther 1992;6(2):207-219.
36. Brynskov J, Freund L, Norby Rasmussen S, et al. Final report on a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial of cyclosporin treatment in active Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1991;26(7):689-695.
37. Allison MC, Pounder RE. Cyclosporin for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 1987;1(1):39-43.
38. Parrott NR, Taylor RM, Venables CW, Record CO. Treatment of Crohn's disease in relapse with cyclosporine A. Br J Surg 1988;75(12):1185-1188.
39. Peltekian KM, Williams CN, MacDonald AS, Roy PD, Czolpinska E. Open trial of cyclosporine in patients with severe active Crohn's disease refractory to conventional therapy. Can J Gastroenterol 1988;2(1):5-11.
40. Brynskov J, Binder V, Riis P, et al. Low-dose cyclosporin for Crohn's disease: implications for clinical trials. Aliment Pharmacol Ther 1989;3(2):135-142.
41. Baker K, Jewell DP. Cyclosporin for the treatment of severe inflammatory bowel disease [erratum appears in Aliment Pharmacol Ther 1989;3:414]. Aliment Pharmacol Ther 1989;3(2):143-149.
42. Fukushima T, Sugita A, Masuzawa S, Yamazaki Y, Tsuchiya S. Effects of cyclosporin A on active Crohn's disease. Gastroenterol Jpn 1989;24(1):12-15.
43. Lofberg R, Angelin B, Einarsson K, Gabrielsson N, Ost L. Unsatisfactory effect of cyclosporine A treatment in Crohn's disease: a report of five cases. J Intern Med 1989;226(3):157-161.
44. Ranzi T, Campanini MC, Quarto Di Palo F, Velio P, Bianchi PA. Cyclosporin A in Crohn's disease. Curr Ther Res 1989;45:245-252.
45. Stagne EF, Fleig WE, Rehklau E, Ditschuneit H. Cyclosporin A treatment in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1989;34:1387-92.
46. Ardizzone S, Fasoli R, Sangaletti O, Petrillo M, Bianchi-Porro G. The treatment of chronically active Crohn's disease with cyclosporine A. Curr Ther Res 1990;48(1):1-4.
47. Lichtiger S. Cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease: open-label experience. Mt Sinai J Med 1990;57(5):315-319.
48. Lobo AJ, July LD, Rothwell J, Poole TW, Axon AT. Long-term treatment of Crohn's disease with cyclosporine: the effect of a very low dose on maintenance of remission. J Clin Gastroenterol 1991;13(1):42-45.
49. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Simpser E, Aiges H, Daum F. Highly destructive perianal disease in children with Crohn's disease. I Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;21(2):149-153.

50. Santos JV, Baudet JA, Casellas FJ, Guarner LA, Vilaseca JM, Malagelada JR. Intravenous cyclosporine for steroid-refractory attacks of Crohn's disease: short- and long-term results. J Clin Gastroenterol 1995;20(3):207-210.
51. Mahdi G, Israel DM, Hasall E. Cyclosporine and 6-mercaptopurine for active, refractory Crohn's disease in children. Am J Gastroenterol 1996;91(7):1355-1359.
52. Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;22(3):296-302.
53. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. Am J Gastroenterol 1998;93(3):442-448.
54. Taylor AC, Connell WR, Elliott R, d'Apice AJF. Oral cyclosporine in inflammatory bowel disease. Austr N Z J Med 1998;28(2):179-183.
55. Gurudu SR, Griffel LH, Gialanella RJ, Das KM. Cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease: short-term and long-term results. J Clin Gastroenterol 1999;29(2):151-154.
56. Lavy A. Long-term cyclosporine for resistant Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 1999;28(3):254-255.
57. O'Neil J, Pathmakanthan S, Coh J. Cyclosporine A induces remission of Crohn's disease but relapse occurs upon cessation of treatment [Abstract]. Gastroenterology 1997;112(4):A1056.
58. Hermida-Rodriguez C, Cantero Perona J, Garcia-Valriberas R, Pajares Garcia JM, Mate-Jimenez J. High-dose intravenous cyclosporine in steroid refractory attacks of IBD. Hepatogastoenterology 1999;46(28):2265-2268.
59. Bararino A, Torrente F, Castellano E, et al. The use of ciclosporin in pediatric inflammatory bowel disease: an Italian experience. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(8):1503-1507.
60. Hinterleitner TA, Petritsch W, Aichbicher B, Fickert P, Ranner G, Krejs GJ. Combination of cyclosporine, azathioprine and prednisolone for perianal Crohn's disease. Z Gastroenterol 1997;35(8):603-608.
61. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula in Crohn's disease. Dig Dis Si 1994;39(2):374-380.
62. Cat H, Sophani I, Lemann M, Modigliani R, Solue JC. Cyclosporin treatment of anal and perianal lesions associated with Crohn's disease. Turk J Gastroenterol 2003;14(2):121-127.
63. Tjandra JJ, Hughes LE. Parastomal pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum 1994; 37(9):938-942.
64. Carp JM, Onuma E, Das K, Gottlieb AB. Intravenous cyclosporine therapy in the treatment of pyoderma gangrenosum secondary to Crohn's disease. Cutis. 1997;60(3):135-138.

65. Friedman S, Marion JF, Scherl E, Rubin PH, Present DH. Intravenous cyclosporine in refractory pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2001;7(1):1-7.
66. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G Jr, Mellow SD, Green SB. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. Am J Ophthalmol 1991;112(2):138-146.
67. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Lawson GM. Clinical response does not correlate with intestinal or blood cyclosporine concentrations in patients with Crohn's disease treated with high-dose oral cyclosporine. Am J Gastroenterol 1996;91(1):37-43.
68. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation and physico-chemical and biological characteristics. J Antibiot 1987;40(9):1249-1255.
69. Baumgart DC, Wiedenmann, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(10):1273-1281.
70. Gonzalez Lama Y, Abreu LE, Vera MI, de la Revilla J, Fernandez-Puga N, Escartin P. Long-term oral tacrolimus in refractory to infliximab fistulizing Crohn's disease: comments from the Spanish experience. Gastroenterology 2004;126(3):942-943. Erratum in Gastroenterology 2004;126(5):1500.
71. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: A randomized, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2003;125(2):380-388.
72. Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology 1997;92(5):876-879.
73. Lowry PW, Weaver AL, Teamaine WJ, Sandborn WJ. Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment-refractory Crohn's disease perianal fistulae. Inflamm Bowel Dis 1999;5(4):239-245.
74. Ierardi E, Principi M, Bendina M, et al. Oral tacrolimus (FK 506) in Crohn's disease complicated by fistulae of the perineum. J Clin Gastroenterol 2000;30(2):200-2.
75. Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, Stange EF. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: Immunomodulation by tacrolimus. Am J Gastroenterol 1998;93(10):1860-1866.
76. Ierardi E, Principi M, Francavilla R, et al. Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. Aliment Pharmacol Ther 2001;15(3):371-377.
77. Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, et al. Oral tacrolimus treatment for severe colitis in children. J Pediatr 2000;137(6):794-9.
78. Khurrum Baig M, Marquez H, Nogueras JJ, Weiss EG, Wexner SD. Topical tacrolimus (FK506) in the treatment of recalcintrant parastomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: report of two cases. Colorectal disease 2004;6(4):250-253.

79. Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. Gut 2000;47(3):436-440.
80. Sollinger HW. Mycophenolates in transplantation. Clin Transplantation 2004;18(5):485-492.
81. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). Clin Transplant 1996;10(1 Pt 2):77-84.
82. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. Clin Pharmacokinet 1998;34(6):429-455.
83. Neurath MF, Wanitschke R, Peters M, Krummenauer F, Meyer Zum Buschenfelde KH, Schlaak H. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. Gut 1999;44(5):625-628.
84. Horgan K. Initial experience with mycophenolate mofetil in the treatment of severe inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1997;112(4):A999.
85. Fickert P, Hinterleitner TA, Wenzl HH, Aichbichler BW, Petritsch W. Mycophenolate mofetil in patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1998;93(12):2529-32.
86. Radford-Smith GL, Taylor P, Florin THJ. Mycophenolate mofetil in IBD patients. Lancet 1999;354(9187):1386-1387.
87. Hassard P, Vasilauskas E, Kam L, Targan S, Abreu-Martin MT. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients failing 6-mercaptopurine or azathioprine therapy for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2000;6(1):16-20.
88. Fellermann K, Steffen M, Stein J, et al. Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2000;14(2):171-176.
89. Miehsler W, Reinisch W, Moser G, Gangl A, Vogelsang H. Is mycophenolate mofetil an affective alternative in azathioprine-intolerant patients with chronic active Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2001;96(3):782-787.
90. Skelly MM, Logan RFA, Jenkins D, Mahida YR, Hawkey CJ. Toxicity of mycophenolate mofetil in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2002;8(2):93-97.
91. Hafraoui S, Dewit O, Marteau P, et al. Mycophenolate mofetil in refractory Crohn's disease after failure of treatments by azathioprine or methotrexate. Gastroenterol Clin Biol 2002;26(1):17-22.
92. Ford AC, Towler RJ, Moayyedi P, Chalmers DM, Axon AT. Mycophenolate mofetil in refractory inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(11):1365-1369.
93. Wenzl HH, Hinterleitner TA, Aichbichler BW, Fickert P, Petritsch W. Mycophenolate mofetil for Crohn's disease: short-term efficacy and long-term outcome. Aliment Pharmacol Ther 2004;19(4):427-434.
94. Nehme OS, Overley CA, O'Brien JJ. The role of mycophenolate mofetil in the management of refractory inflammatory bowel disease [Abstract]. Gastroenterology 1998;114(4):A1049.

ECCO CONSENSUS OF THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE AND BEYOND

Dr Simon Travis DPhil FRCP
John Radcliffe Hospital and Linacre College, Oxford

Many patients with Crohn's disease live with a considerable symptom burden despite medical treatment in the hope that the aetiology of the disease will shortly be revealed and curative therapies emerge. Although this seems likely to happen at some time in the next decade, clinicians have to advise patients on the basis of information available today rather than an unknown future. Despite a multiplicity of randomised trials there will always be questions that can only be answered by the exercise of judgement. This leads to differences in practice between clinicians, which may be brought into sharp relief by differences in emphasis between countries.

The aim of the Consensus, Chaired by Prof Eduard Stange, was to promote a European perspective on the management of Crohn's disease and its dilemmas. This is considered important as an increasing number of therapeutic trials are based in Europe, especially in eastern European countries where practice guidelines have yet to be published.

The European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) is a forum for specialists in inflammatory bowel disease from 16 European countries. It was established in 2000 with the common purpose of promoting European views, clinical trials and specialist training in inflammatory bowel disease. The strategy to reach the consensus involved five steps:

1. Questionnaire on each of 14 topics focused on current practice and areas of controversy, sent to all 61 participants
2. Systematic literature of each topic, grading according to the Oxford Centre for Evidence Based Medicine.
3. Provisional recommendations circulated first among the working party and then among the participants.
4. Meeting in Prague on 24 September 2004 to agree the final version of each recommendation graded (RG) according to the level of evidence. Consensus was defined as agreement by >80% of participants.
5. Final document on each topic was written by the working party.

The complete document is 50 000 words, so only brief illustrations of the topics and sample statements can be given.

Introduction and definitions Stange E, Travis S
Clinical diagnosis and imaging Reinisch W, Beglinger C, Kupcinskas L

The role of wireless capsule endoscopy in suspected or proven CD **Wireless capsule endoscopy (WCE) represents an advance for small bowel imaging, but large prospective studies are needed to confirm the diagnostic relevance in CD. WCE may be considered in symptomatic patients with suspected small bowel CD in whom a stricture/stenosis has been excluded, endoscopy of terminal ileum is normal or not possible, in whom fluoroscopic or cross-sectional imaging have not revealed lesions [EL2, RG B]**

Histological diagnosis Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren W

Genetic tests for classification Schreiber S, Vermeire S, Tilg H, Gasche C.

General No evidence-based recommendation can be made to implement the routine clinical use of: genetic tests (eg NOD2/CARD15, OCTN1&2, DLG5 or combinations); stool markers (eg calprotectin, lactoferrin); serological markers (eg: ASCA, ANCA, ompC, I2, flagellin antibodies); intestinal permeability testing; or phenotype-driven classifications

Medical management of active Crohn's disease Travis S, Stange E, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF

Mildly active localised ileocaecal Crohn's disease Budesonide 9 mg daily is the preferred treatment [EL2a, RG B]. The benefit of mesalazine is limited [EL1a, RG B]. Antibiotics cannot be recommended [EL1b, RG A]. No treatment is an option for some patients with mild symptoms [EL5, RG D]

Steroid-dependent Crohn's disease Steroid-dependent disease should be treated with azathioprine/mercaptopurine [EL1a, RG A], or, if intolerant or ineffective, methotrexate should be considered. If this fails, addition of infliximab should be considered [EL1a, RG A] if surgery is thought to be inappropriate

Management of medically induced remission Lemann M, Gionchetti P, Bouhnik Y

First presentation After the first presentation if remission has been achieved medically, maintenance with mesalazine is a treatment option, although there is no consistent evidence for its efficacy [EL1b, RG D]. If remission has been achieved with systemic steroids, azathioprine should be considered [EL1a, RG A]

Surgery for Crohn's disease Oresland T, Mortensen N, Tiret E, Kroesen A, Starlinger M

Ileo pouch-anal anastomosis All the available evidence suggests that in patients with an unsuspected diagnosis of Crohn's disease after IPAA there are higher complication and failure rates. At present an IPAA is not recommended in a patient with Crohn's colitis [EL3, RG C]

POST-OPERATIVE RECURRENCE OF CROHN'S DISEASE CAPRILLI R, LOCHS H, ANGELUCCI E, COCCO E

Medical prophylaxis Prophylactic treatment is recommended after small intestinal resection. The drug of choice is mesalazine >2g daily [EL1a, RG A]. Other drugs including azathioprine/ 6-mercaptopurine can be considered as first-line therapy in high risk patients [EL2b, RG C]

Diagnosis and management of fistulating Crohn's disease Vucelic B, Starlinger M, Gassull M

Crohn's disease in children and adolescents Escher JC, Hildebrand H, Kolacek S

Maintenance therapy Azathioprine or 6-mercaptopurine is useful for the maintenance of remission. Early introduction should be considered after steroid induction as a part of the treatment regimen in newly diagnosed paediatric patients with CD [EL1b, RG A]

Crohn's Disease and Psychosomatics Moser G, Jantschek G, Michetti P

Alternative therapies for Crohn's Disease Hommes D, Mitchell R, Hawkey CJ.

What next? The Consensus will, it is hoped, reduce some of the variation in practice between countries, since many of the statements can be audited by individual countries. It also defines current management upon which will be based the evaluation of emerging biological therapies.

COLORECTAL CANCER IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: VALUE OF CHEMOPREVENTION WITH 5-ASA

Dr. K. V. Winther

SUMMARY

The chronic inflammatory bowel diseases ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are both associated with an increased risk for colorectal cancer (CRC). The CRC risk is best understood among UC patients, where long-term follow-up of population-based patient cohorts has shown overall relative risks (RR) or standardized morbidity ratios (SMR) between 1.05 to 5.7.

In CD some population-based studies show an increased CRC risk whereas others do not. But since several studies have shown that the risk for CRC in patients with Crohn's colitis is of the same magnitude as in UC patients, it is now generally believed that the malignant potential in the two disease entities is of comparable magnitude.

Data from meta analyses have shown the overall CRC risk for any UC patient to rise from 2% after 10 years to 8% by 20 years and 18% by 30 years of disease. Besides disease duration and extent, which are the most important risk factors, also disease onset early in life may be an independent risk factor. Familial occurrence of sporadic CRC and concomitant primary sclerosing cholangitis are also established risk factors. However, there is increasing evidence that the inflammatory activity is the main contributor to the risk of developing dysplasia and cancer in both UC and CD.

In Copenhagen County, where life-long maintenance treatment with 5-ASA has been routine for the last 4 decades, the risk of developing CRC in both UC and CD was not increased compared with the background population, this result indicates an important influence of long-term 5-ASA prophylaxis.

Since the detection of sulfasalazine's anti-inflammatory potential in ulcerative colitis 5-aminosalicylic acid (5-ASA) preparations remain the mainstay of therapy for induction and maintenance of remission in mild to moderately active UC and CD. The observation of a chemopreventive effect of aspirin and other NSAIDs on development of sporadic CRC has initiated a growing interest in the possible value of chemoprevention in inflammatory bowel disease with 5-ASA. Although the exact mechanism of action is unknown aminosalicylates have been shown to exhibit a wide range of anti-inflammatory and immunomodulatory properties. Among the reported anti-inflammatory effects are scavenging of oxygen-derived free radicals and inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase thereby modulating the proinflammatory activity of prostaglandin and inhibition of the transcription factor nuclear factor kappaB (NF- B), a potent regulator of genes involved in inflammation. Mesalamine has been demonstrated to induce

apoptosis and decrease cell proliferation in patients with sporadic colon polyps and 5-ASA exhibits an anti-proliferative effect on human colon cancer cell lines.

Several trials have been carried out to study the effect of sulfasalazine and mesalamine on CRC risk. A number of retrospective case-control studies have shown a significant protective effect against CRC with reported relative risks or odds ratios from 0.51 to 0.08 for different 5-ASA doses and periods of use. However, a number of studies have failed to demonstrate a significant CRC risk reduction among 5-ASA treated patients, however, an important methodological shortcoming in some cases appears to be a too short observation time.

5-ASA preparations are generally well tolerated, with few adverse effects and the chemopreventive potential seems to be promising. In the future more well-designed long-term studies are needed to strengthen the existing evidence and hopefully further clarify the mechanisms of action of this interesting anti-inflammatory and anti-neoplastic compound.

THE ROLE AND IMPORTANCE OF ENDOSCOPIC MUCOSAL HEALING IN CROHN'S DISEASE.

Gert Van Assche, Marc Ferrante, Severine Vermeire and Paul Rutgeerts
Division of Gastroenterology
University of Leuven
49, Herestraat 3000 Leuven, Belgium

Abstract

Endoscopy is arguably the golden standard for the initial diagnosis of Crohn's disease (CD), but the role of endoscopic mucosal healing in the assessment of treatment response or in predicting the course of the disease is more controversial. Endoscopic indices of severity have been developed but have failed to correlate with response to standard treatments such as corticosteroids and aminosalicylates. Immunosuppressives induce mucosal healing with an interval of months. The anti-TNF monoclonal antibody infliximab, leads to rapid and complete disappearance of mucosal ulcers. Clinical improvement with infliximab also correlates with improvement in the endoscopic severity index. Systematic 8 weekly maintenance treatment with infliximab induces mucosal healing as long as the therapy is continued. However, clinical trial and practice experience indicate that the healing of the mucosa does not persist when infliximab is interrupted. The dramatic effect of infliximab on endoscopic mucosal healing has reset the standards for future drug development, but several questions remain unanswered. It is still unclear whether endoscopic healing predicts a long-term favorable outcome. Also data demonstrating that endoscopic healing prevents complications is limited and should be confirmed. However, at this moment the body of evidence supporting the use of mucosal healing as an objective biological parameter of short term efficacy in CD is sufficient to consider endoscopy as an essential component of clinical trial outcomes.

Introduction

Endoscopy is still considered the gold standard to obtain a correct diagnosis with as much certainty as possible in inflammatory bowel disease. However, the role of endoscopy in assessing the efficacy of novel therapeutics is more controversial. Clinical scores are the primary outcome parameters of Crohn's disease trials and endoscopic assessment is often being discarded in the design of the trial. However, there may be other reasons to consider endoscopic evaluation of novel treatment strategies than corroborating data on short-term clinical response or induction of remission. Crohn's disease frequently leads to complications and surgery is inevitable in up to 70% of patients. Repeated bowel resections are necessary in 30% of Crohn's patients carrying the inherent risk of short bowel syndrome. Avoiding complications in as many patients possible therefore, is the final judgement for every Crohn's disease therapy. The introduction of biological therapies has undoubtedly allowed better therapy for patients with refractory disease. If we want to be more ambitious concerning our treatment goals

and set bowel healing as the primary aim we need to answer following questions:

(1) Can mucosal healing be achieved and maintained with medical therapy in Crohn's disease?

(2) Does mucosal healing change the short term and the long term outcome of Crohn's disease?

(3) Is relapse of symptomatic activity related to failure of bowel healing in Crohn's disease?

Endoscopic assessment of Crohn's disease activity

Contrary to the endoscopic findings in ulcerative colitis the extent and severity of mucosal lesions in Crohn's disease is considered an unreliable predictor of success with medical treatment. Because several colonic and ileal segments can be affected with a high degree of variability, endoscopic severity scores need to incorporate weighing factors for the degree of involvement of all segments but also for the severity of the lesions.

Pioneering work in the development of an endoscopic severity score for Crohn's disease has been performed in the late eighties by the French 'GETAID' (Groupe d'Etudes Therapeutiques sur les Affections Inflammatoires Digestives). For a period of 2 years patients undergoing ileocolonoscopy at 13 academic medical centers were included in a prospective trial which resulted in the development of the Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) [1]. The group evaluated and validated the importance of predefined lesions: pseudopolyps, healed ulcerations, erythema, mucosal edema, aphtoid ulcerations, superficial and deep ulcerations and stenoses (ulcerated or non-ulcerated). The index was refined by incorporating the percentage of involvement of all the endoscopic segments (ileum, ascending colon, transverse colon, descending and sigmoid colon, rectum) and the percentage of ulcerated mucosa. The CDEIS correlated well with a global evaluation of lesion severity, measured on a visual analogue scale, and was found to have an excellent interobserver agreement. However, the correlation of CDEIS with the most widely used clinical score, the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) was weak at its best [1,2,3]. At this moment the CDEIS is still the most widely used severity index in clinical trials despite its shortcomings and the time-consuming scoring system. Recently, Daperno et al. reported on a simplified endoscopic severity index for Crohn's disease emphasizing the importance of ulcerations [4]. Indeed, ulcerations are considered to reflect disease severity and are more liable to change with therapy since they occur in actively inflamed mucosa. Also, the size of the ulcers (aphtoid (<0.5mm), large (0.5-2), very large (>2 mm) was used rather than the penetration in the bowel wall (deep-versus superficial in CDEIS). The simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) also has a good interobserver agreement and correlated with CDAI and CRP. The kappa-values for the SES-CD varied from 0.6 to 1.0 for the different sub-scores. Kappa-values are a measure of the agreement between two independent observers. Scores above 0.6 indicate good and scores of 0.8 and higher excellent agreement. Intra-class kappa-values between CDEIS and SES-CD were above

0.9 indicating excellent agreement between the two indices. A good correlation of SES-CD and CDEIS with CRP and CDAI was observed (table 1). Despite the agreement with clinical and biological outcomes, both the CDEIS and SES-CD tend to overestimate the disease of patients with extensive colitis and underestimate endoscopic severity in patients with ileitis and limited colonic involvement. It is unclear if patients with localized but severe colitis have a more favorable outcome. Therefore, relative changes from baseline in endoscopic indices may better reflect mucosal healing in these patients.

Healing of the mucosa with medical therapy

Standard therapies, including 5-ASA, antibiotics, and glucocorticosteroids (GCS) do not heal the bowel mucosa in Crohn's disease. The GETAID has demonstrated that high doses of prednisolone (1 mg/kg for 7 weeks) result in endoscopic remission in only 29% of the patients who had achieved clinical remision (92%), whereas no endoscopic remission was observed in 71% of the patients (93/131) [3]. Endoscopic lesions even worsened in 9% of patients treated with corticosteroids despite symptomatic improvement. This landmark study showed that GCS, although very efficacious in the short term to control symptoms, do not initiate restoration of mucosal integrity in the ileum and the colon.

Contrary to the lack of mucosal healing with corticosteroids, data are available in the literature indicating that clinical improvement in patients treated with immune modulators is associated with endoscopic healing . D'Haens et al. showed in an open trial that in patients with severe post-surgical recurrence of steroid refractory ileal disease treatment with azathioprine (AZA) for at least 6 months resulted in healing of severe lesions [5]. Six of 15 (40%) patients with durable clinical remission had healed their ileum completely with subtotal healing in 5 (33%) and partial healing in 3 (20%).

In a subsequent open study the same author reported similar data on healing with azathioprine in patients for active Crohn's disease but not in a post-operative setting [6]. Patients in remission having received full dose azathioprine therapy for a mean of 24.4 ± 13.7 months were endoscoped. Complete healing was observed in 14/20 (70%) of the patients, near-complete healing in 2/20 (10%) and partial healing in 3 of 20 (15%) for the colon and in 7/13 (54%), 2/13 (15%) and in 1/13 (8%) respectively for the ileum (Figure 1). Histologically disappearance of the inflammatory infiltrate was observed although some architectural abnormalities remained. Mucosal healing with azathioprine was addressed more systematically in a recent important GETAID study [7]. The study was part of a randomized AZA withdrawal trial in Crohn's disease. Crohn's disease patients who were in clinical remission induced by AZA with 0-10 mg of steroids in the last 42 months were randomized to receive either AZA at the same dose as previously or an equivalent number of placebo tablets for 18 months. Colonoscopy was performed at inclusion in 45 patients. Median CDEIS was 1.34 (0-13.3). Sixteen patients (36%) had complete mucosal healing and 26 (58%) had no ulcers. CDEIS was positively correlated with CDAI ($p = 0.034$). Mucosal healing was associated with age at diagnosis ≥ 30 years (63% vs 21%; $p = 0.005$), no steroid dependence or dependence < 10 months (43% vs

0%; p = 0.005), ESR < 8 mm/1 h (62% vs 21%; p = 0.013) and a mean corpuscular volume (MCV) of the RBC ≥ 95 (45% vs 14%, p = 0.014). On the contrary, mucosal healing was not related to the duration of AZA treatment.

Also methotrexate has been shown to induce variable degrees of endoscopic and histological mucosal healing, but this was never systematically investigated. [8].

The advent of biological therapy introduced new perspectives in the role of endoscopic healing as an outcome parameter. Healing of the bowel mucosa occurs rapidly and dramatically with infliximab, a chimeric monoclonal IgG1 antibody to TNF and the first agent to be used on a wide scale in Crohn's disease (Figure 2). Dramatic endoscopic improvement was reported in the first pilot trial with infliximab in Amsterdam [9] and mucosal healing accompanying clinical improvement by infusion of 5, 10 or 20 mg/kg infliximab was demonstrated in an endoscopic substudy [10] of the Targan trial [11]. For the first time a good relationship was demonstrated between the improvement of the Crohn's disease activity index (CDAI) and the Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS) as early as 4 weeks after the first infusion (Figure 3). Disappearance of ulcers was evenly distributed in all ileocolonic segments ranging from 74% resolution of ulcers in the ileum to 96% in the rectum. The mucosal healing was confirmed histologically with disappearance of the inflammatory infiltrate in infliximab treated patients. Also, CD4 (+) and CD8 (+) T lymphocytes and CD68 (+) monocytes in the lamina propria were decreased as well as the density of cells staining positively for TNF [12]. Immunohistochemically, aberrant colonic epithelial HLA-DR expression completely disappeared. The percentage of ICAM-1 and LFA1 and IL-4 and TNF expressing lamina propria mononuclear cells sharply decreased.

The recent Accent I study [13] also comprised an endoscopic sub-study in 99 subjects recruited in 25 European sites. In this study patients were treated with infliximab for one year in different treatment arms. The endoscopic substudy showed that patients who received systematic 8 weekly infliximab retreatment completely healed their bowel in 44% of the patients whereas 18% of patients who received only a single 5 mg/kg infusion of infliximab with episodic therapy upon flare thereafter showed healing at week 54 (Figure 4) [14]. Healing was defined as the complete disappearance of all ulcers from the colon and the ileum, which is considered to accurately reflect the inflammatory state of the mucosa. The CDEIS used in other trials also incorporates erythema, oedema and stenosis and therefore the data can not be completely extrapolated to previous observations. Even if the mucosal healing observed with infliximab is dramatic, the endoscopic data from the Accent I trial also confirmed clinical observations on rapid reappearance of frank ulcerations in patients with a disease flare after a time period of remission with the anti TNF agent. The relatively low number of patients with mucosal healing after one year of episodic, on-demand, treatment proves that the beneficial effect of infliximab on the ileal and colonic mucosa is only temporary.

In conclusion, there are now data (table 2) showing that standard drugs induce no or very limited healing, whereas the biological molecule infliximab causes rapid thorough healing. Immunosuppression-induced clinical remission can also be accompanied by extensive bowel healing after at least 6 months of therapy.

Influence of mucosal healing on the course and outcome of Crohn's disease.

Data on the relationship between the severity of mucosal lesions and the evolution of Crohn's disease are scarce. Allez et al., from Paris, France, reported on a retrospective cohort study in 102 subsequent patients undergoing colonoscopy between 1990 and 1999 at their institution [15]. Severe endoscopic lesions (extensive ulcerations covering ≥ 10% of at least one colonic segment) were found in 53/102 patients. Colonic resection rates in patients with severe lesions were increased as compared to those without severe colonic involvement at index colonoscopy (RR 5.43, 3 year rate 62% vs. 18%) [REF].

The impact of mucosal healing with therapy on the outcome of Crohn's disease has only been studied for infliximab. Systematic 8 weekly treatment with infliximab has been shown to induce complete mucosal healing in nearly half of the treated patients. Patients showing complete mucosal healing short term and long term had a significant reduction in the number of hospitalizations, procedures and surgeries and days of ICU stay as compared with patients showing only transit or no healing [16]. This was confirmed by a recently published analysis of the Accent I trial (designed to evaluate the role of infliximab in maintenance treatment. Patients with systematic 8 weekly treatment were less prone to hospitalisation (24/100 patients) than those in an on-demand episodic retreatment schedule (38/100 $P<0.014$). Patients with systematic retreatment also had a decreased incidence of CD-related abdominal surgery over a one-year period [17]. More prospective controlled studies are necessary to confirm these data for other biological therapies. Also the economic impact of the changes in outcome needs to be addressed.

Mucosal healing and the time to relapse of disease activity on cessation of therapy.

It was hoped that novel therapies would be able to reset the immunostat of the bowel and that after induction therapy and a short period of maintenance the effect could be preserved even after cessation of therapy. This has not been confirmed in studies nor in clinical practice.

The GETAID group [3] demonstrated that prolonging GCS treatment until healing of the mucosa of the colon was achieved, did not result in better long term outcome after tapering and cessation of GCS. The relapse free interval of patients with healing was not longer than the interval of patients reaching clinical remission without colonic healing. The data are similar for azathioprine induced mucosal healing. Lemann et al. [18] reported on a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, azathioprine (AZA) withdrawal trial in Crohn's Disease. Patients were in clinical remission on AZA for at least 42 months. Twelve relapses were observed during the 18 months of follow-up. Kaplan-Meier estimates of the 18 months relapse rate were 21.8 ± 6.3% for placebo and 7.9 ± 4.4% for Azathioprine. Equivalence was not established but the relapse rate on placebo was rather low. Endoscopic healing was not a predictor of absence of relapse. An extended follow-up of this patient cohort was recently reported as an abstract and clinical relapses of up to 60% were found at 54 months of follow up in patients who discontinued azathioprine. No endoscopic data were provided for the report on the long -term follow up [19]. The predictive value of endoscopic healing has not been specified

in this preliminary report. D'Haens et al. carried out a follow up of patients who had been included in the Accent I endoscopy sub-study after completion of the 54 weeks trial [20]. Patients were stratified according to the degree of healing of 54 week endoscopy. Patients with complete healing had a mean relapse free interval of 20 weeks, patients with incomplete healing of 19 weeks and patients without healing of only 4 weeks.

The role of ileocolonoscopy in the therapeutic approach to Crohn's disease.

Clinical improvement is a very relevant primary outcome of trials evaluating the therapeutic potential of a novel treatment strategy. However, the clinical Crohn's disease activity index (CDAI) used in virtually all recent clinical trials contains many subjective parameters the call upon a judgement by the patient. The subjective content of the CDAI may be in part responsible for the high placebo clinical response rates that have been observed in several trials recently. Therefore, biological outcome parameters such as C-reactive protein (CRP) levels and endoscopic healing have been advocated in the evaluation of novel therapeutic agents. Given the dramatic effect of infliximab on endoscopic Crohn's lesions mucosal healing should be considered as an endpoint in all trials carried out with biological molecules. The healing capacity of these drugs is a hard and objective endpoint and allows to minimize the placebo effect and to lower the sample size. In routine clinical practice endoscopic follow-up of patients treated with standard or novel therapies who reach remission cannot be advocated. Ileocolonoscopy is however useful in patients who present with persistent symptoms despite a good biological response (decrease in CRP). Indeed post-inflammatory irritable bowel syndrome is a common cause of diarrhea and cramps. A recent study in Sweden demonstrated that 57% of CD patients and 33% of ulcerative colitis patients with longstanding clinical and endoscopic remission had persistent or relapsing IBS-like symptoms [21]. Also, abdominal pain and bloating with normal CRP levels raises the suspicion of a critical stenosis. Hence, ileocolonoscopy is of key importance in the pre-operative decision making process and in post-operative situations.

Conclusions

Mucosal healing witnesses the thoroughness of the anti-inflammatory action of newer biological therapies and of immunosuppression in Crohn's disease. Remission associated with complete healing of the ileo-colon under infliximab therapy is only temporary but is associated with a decrease in hospitalizations, procedures and surgeries, and intensive care admissions. More data are however needed. Complete mucosal healing may delay relapse after discontinuation of therapy but by no means is it a sign of disease cure.

References

1. Groupe d'Etudes therapeutiques sur les Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Mary J, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of severity for Crohn's disease : a prospective multicenter study. Gut 1989;30:983-989.
2. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic and ileocolonic Crohn's disease. A multicenter prospective study of 121 cases. Gut 1994;35:231-235.
3. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology 1990; 98(4): 811-8.
4. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G. et al. Development and validation of a new and simple endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastroenterology 2004, in press.
5. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1997; 112 (5): 1475-81.
6. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. Gastrointest Endosc 1999; 50(5): 667-71.
7. Colombel JF, Lemann M, Bouhnik Y, et al. The Getaid Endoscopic healing of Crohn's Ileo-colitis with Azathioprine. Gastroenterology 2003; 124, A196,S1331.
8. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate induces clinical and histological remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. Ann Int Med 1989;110:353-356.
9. van Dullemen HM, van Deventer SJH, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). Gastroenterology 1995; 109:129-135.
10. D'Haens G, van Deventer S, van Hogezand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. Gastroenterology 1999; 116(5): 1029-34.
11. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al.. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disase. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997; 337(15): 1029-35.
12. Baert F, D'Haens G, Peeters M, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. Gastroenterology 1999; 116(1): 22-8.
13. Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002; 359(9317): 1541-9.
14. Rutgeerts P, Van Assche G, van Deventer S, et al. Infliximab maintenance treatment strategy results in mucosal healing in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 122 (suppl), 43, W1367.

15. Allez M, Lemann M, Bonnet J, et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. Am J Gastroenterology 2002; 97:947-953.
16. Rutgeerts P, Malchow H, Vatn MH, et al. Mucosal healing in Crohn's disease patients is associated with reduction in hospitalizations and surgeries. Gastroenterology 2002; 123 (suppl), 43, M2138
17. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology 2004;126:402-413.
18. Lemann M, Bouhnik Y, Colombel JF, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter Azathioprine (AZA) withdrawal trial in Crohn's disease (CD). Gastroenterology 2002; 122: A23.
19. Treton X Sr., Bouhnik Y, Mary JY et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission under treatment is associated with a high degree of relapse. Gastroenterology 2004.
20. D'Haens GR, Noman M, Baert F, et al. Endoscopic healing after infliximab treatment for Crohn's disease provides a longer time to relapse. Gastroenterology 2002; 122 (suppl); A100, 776.
21. Simren M, Axelson J, Gillberg R, et al. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact on IBS-like symptoms and associated psychological factors. Am J gastroenterol. 2002;97:389-396

Legends to the figures

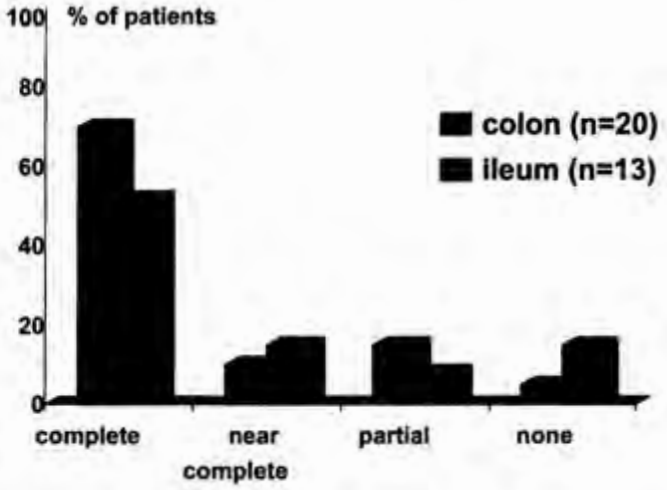
Figure 1.
Healing of the mucosa after long term treatment with azathioprine. The graph represents the percentage of patients with different degrees of healing in the colon and in the ileum. Modified from D'Haens et al. [6] with permission.

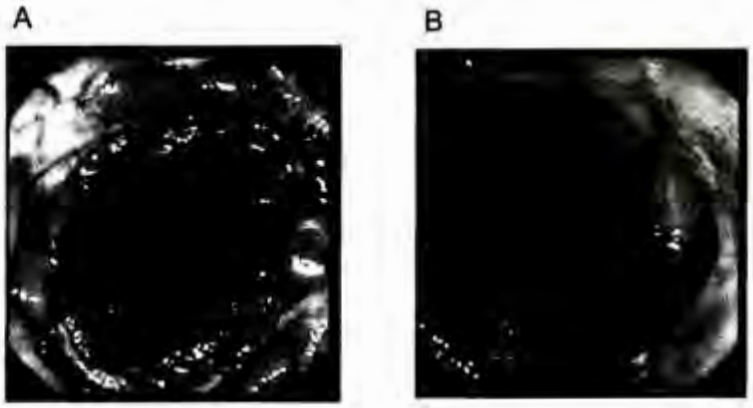
Figure 2.
Endoscopic view of the terminal ileum in a CD patient before (A) and 6 weeks after (B) infusion of infliximab 5 mg/kg. Note that the deep ulcerations in the mucosa have virtually disappeared after treatment.

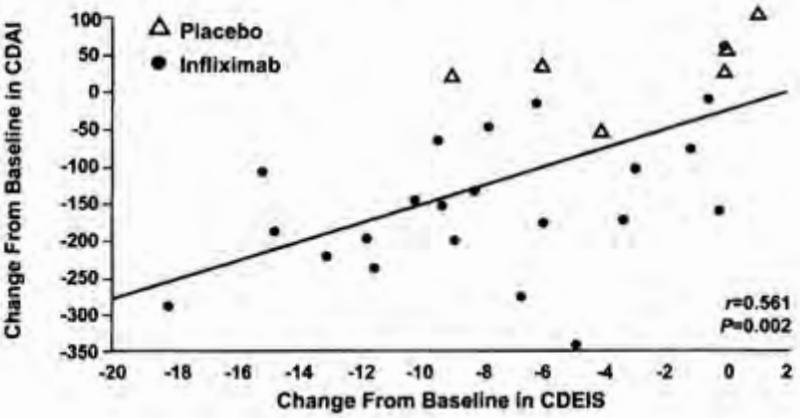
Figure 3.
Correlation of the clinical improvement (CDAI) with endoscopic improvement (CDEIS) 4 weeks after a single infusion of 5 mg/kg infliximab. Modified from D'Haens et al. [10] with permission.

Figure 4.
Endoscopic mucosal healing as defined by the complete disappearance of ulcerations in patients treated with an episodic, on-demand infliximab retreatment schedule or with

systematic 8 weekly infliximab maintenance treatment for one year. Colonoscopy was performed at baseline, week 10 and week 54.







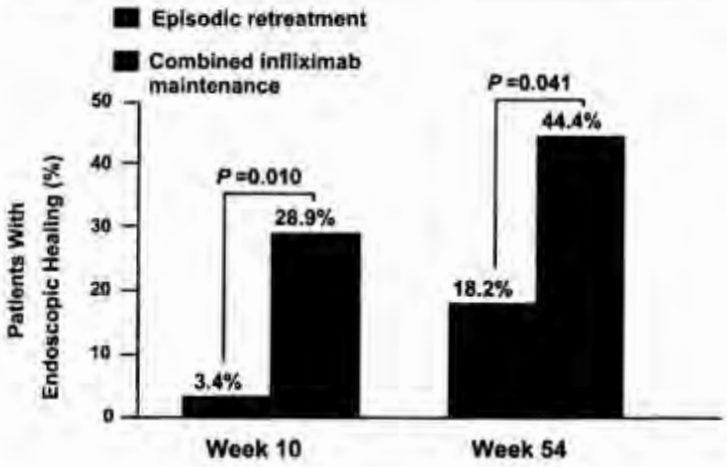


Table 1. External validation of simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) and the Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS) [4].

	SES-CD		*CDEIS*	
	r (correl. coeff.)	p-value	R	p-value
CRP	0.472	<0.001	0.449	<0.001
CDAI	0.390	<0.001	0.357	<0.001
IBDQ	-0.295	<0.001	-0.300	<0.001
serum albumin	-0.279	<0.001	-0.268	0.001
disease duration	-0.147	<0.05	-0.084	0.251

SES-CD: simple endoscopic score for Crohn's disease; CDEIS: Crohn's disease endoscopic index of severity; CDAI: Crohn's disease activity index; IBDQ: IBD questionnaire assessing disease specific quality of life.
r: Spearman Rank correlation coefficient.

Table 2. Drug therapy and mucosal healing in Crohn's Disease.

No or limited healing	Important but slow healing	Important and rapid healing
Aminosalicylates	Azathioprine	Infliximab
Antibiotics	6-Mercaptopurine	MAP kinase inhibition
Glucocorticoids	Methotrexate (?)	Other biologicals (?)

ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΤΡΟΓΓΥΛΩΝ ΤΡΑΠΕΖΩΝ

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Δημιουργία πλαισίου συνεργασίας των εμπλεκόμενων μερών με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Συντονιστής: **Ι. Τριανταφυλλίδης**

Η ΠΡΩΤΗ ΕΠΑΦΗ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΑΤΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ

Κωνσταντίνα Θ. Κώττα, Ασθενής Ε.Κ.
Μοριακός Βιολόγος, Συνεργάτης Β' Νευρολογικής Κλινικής, Γ.Π.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) λόγω της φύσης των συμπτωμάτων δημιουργούν ανησυχία σε ένα νέο ασθενή που δεν γνωρίζει ότι πάσχει. Η ανακοίνωση της διάγνωσης προκαλεί ανάμεικτα συναισθήματα και πολλά ερωτήματα. Ο ρόλος του θεράποντα ιατρού είναι πολύ σημαντικός καθώς αυτός είναι η πρώτη πηγή πληροφόρησης για τον ασθενή. Η καλή συνεργασία μεταξύ ασθενούς και ιατρού είναι απαραίτητη για την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ.

Τη στιγμή που ανακοινώνεται σε έναν ασθενή ότι πάσχει από ΙΦΝΕ γεννούνται πολλά ερωτήματα. Πολλοί είναι αυτοί που δεν έχουν ακούσει ποτέ πριν για τις ΙΦΝΕ. Τα συναισθήματα είναι ανάμεικτα μπροστά στην προοπτική μίας χρόνιας ασθένειας. Η έλλειψη οριστικής θεραπείας είναι ανησυχητική και δημιουργεί απορίες για το πόσο και πώς θα επηρεάσει η ΙΦΝΕ την προσωπική και κοινωνική ζωή του ασθενή, όπως και την απόδοσή του στην εργασία του.

Όλα αυτά τα ερωτήματα έχουν ως αποτέλεσμα να νιώθει ο ασθενής αγωνία για το μέλλον. Η ζωή και η καθημερινότητά του αλλάζει απότομα από τη στιγμή που πρέπει να συνηθίσει σε μία πραγματικότητα με μόνιμη λήψη φαρμακευτικής αγωγής και πληθώρα περιορισμών διατροφικών και όχι μόνο. Τα συμπτώματα δημιουργούν ανασφάλεια που μπορεί να οδηγήσει κάποιους ασθενείς να αποσυρθούν από μία φυσιολογική κοινωνική ζωή.

Το ζητούμενο, συνεπώς, είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενή και η καλύτερη δυνατή προετοιμασία του νέου ασθενή για τις αλλαγές που θα επέλθουν στη ζωή του μετά τη διάγνωση της ΙΦΝΕ. Στο σημείο αυτό είναι πολύ σημαντική η συμβολή του θεράποντα ιατρού. Ο νέος ασθενής έχει σαν πρώτη πηγή πληροφόρησης τον γιατρό του και από αυτόν περιμένει να τον ενημερώσει και να τον καθοδηγήσει όσο καλύτερα γίνεται.

Είναι απαραίτητο να γίνεται η ενημέρωση με σαφήνεια σχετικά με την κατάσταση του ασθενή και την πρόγνωση της νόσου. Η λεπτομερής περιγραφή της ΙΦΝΕ, των πιθανών αιτιών πρόκλησης της ασθένειας, και των διαθέσιμων τρόπων φαρμακευτικής αντιμετώπισής της, βοηθούν στην κατανόηση της κατάστασης από τον ασθενή και στην πιο ήπια προσαρμογή στην νέα πραγματικότητα. Έχοντας γνώση του προβλήματος είναι πιο εύκολο να ακολουθούνται οι περιορισμοί και η φαρμακευτική αγωγή.

Στα πλαίσια της χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής θα ήταν επίσης καλό να γίνεται σωστή ενημέρωση για τις πιθανές παρενέργειες των σκευασμάτων. Η αναγκαία λήψη

κορτικοειδών για τον έλεγχο της φλεγμονής, για παράδειγμα, είναι δυνατόν να δημιουργήσει πολύ πιο δυσάρεστα συμπτώματα, από αυτά της ίδιας της ΙΦΝΕ, για τα οποία θα πρέπει να είναι ενήμερος ο ασθενής και να παίρνει σαφείς οδηγίες για την αντιμετώπισή τους. Επίσης, ο τρόπος λήψης των φαρμάκων μπορεί να επηρεάσει άμεσα την δραστικότητα και την αποτελεσματικότητα του σκευάσματος. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να δίνονται συγκεκριμένες υποδείξεις για την σωστή χορήγησή τους.

Ένα ζήτημα για το οποίο συνήθως δεν υπάρχει επαρκής ενημέρωση είναι οι πιθανές εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ. Όσο μικρή κι αν είναι η πιθανότητα εκδήλωσής τους θα πρέπει ο ασθενής να γνωρίζει το ενδεχόμενο, ούτως ώστε να μην παραβλέψει τα συμπτώματα και να λάβει την κατάλληλη θεραπεία. Η πολυπλοκότητα των αυτοάνοσων νοσημάτων απαιτεί να αντιμετωπίζονται πολύπλευρα και να λαμβάνονται υπόψη όλοι αυτοί οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την καλή πορεία της νόσου.

Τα επιμέρους θέματα για τα οποία θα ήταν καλό να ενημερώνει ο θεράπον ιατρός τον ασθενή είναι η ύπαρξη του Συλλόγου Ασθενών με ΙΦΝΕ, καθώς και το ότι η ψυχολογική υποστήριξη, όπως και η γνώμη ειδικού διατροφολόγου, μπορούν να δράσουν επικουρικά και να ενισχύσουν την θεραπευτική αγωγή των ΙΦΝΕ. Ο Σύλλογος Ασθενών μπορεί να βοηθήσει σε πρακτικά θέματα της καθημερινότητας του πάσχοντα, να συμβουλεύσει και να συμπαρασταθεί σε δύσκολες στιγμές, ιδιαίτερα στο αρχικό στάδιο της νόσου, που μπορεί να επικρατεί σύγχυση. Μέλη του συλλόγου μπορούν να μοιραστούν τις εμπειρίες τους και έτσι ο νέος ασθενής να συνειδητοποιήσει ότι δεν είναι μόνος και μπορεί να ζήσει μία καθ' όλα φυσιολογική ζωή παρά το πρόβλημά του. Η ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς μπορεί να λειτουργήσει ευεργετικά, δίνοντας συμβουλές για την μείωση του άγχους, αλλά και την καλύτερη διαχείριση της προοπτικής της χρόνιας ασθένειας. Επίσης, ο ειδικός διατροφολόγος μπορεί να δώσει σαφείς συμβουλές, πιο υπεύθυνα και αναλυτικά από ένα γαστρεντερολόγο, σχετικά με τις ιδιαιτερότητες της διατροφής ενός ασθενούς με ΙΦΝΕ.

Η σχέση του θεράποντα ιατρού και του ασθενή θα πρέπει να βασίζεται και να χτίζεται μέσα σε ένα πλαίσιο αμοιβαίας εμπιστοσύνης κι αλληλοσεβασμού. Είναι υποχρέωση και καθήκον του ιατρού να λαμβάνει όλα τα στοιχεία υπόψη, και να αντιμετωπίζει την πάθηση του ασθενή με την απαιτούμενη σοβαρότητα και υπευθυνότητα. Λάθος χειρισμοί και υποτίμηση της κατάστασης μπορεί να οδηγήσουν σε αδικαιολόγητη ταλαιπωρία του ασθενή. Το γεγονός ότι η ΙΦΝΕ στον κάθε πάσχοντα παρουσιάζεται διαφορετικά, με ποικίλους τρόπους εκδήλωσης, βαρύτητας και συχνότητας των συμπτωμάτων, κάνει αναγκαία την αντιμετώπιση του κάθε ασθενή ως μοναδική περίπτωση.

(MSC BIOLOGIST - ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ N. CROHN): ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΦΙΣΤΑΜΕΝΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΠΛΑΙΣΙΟΥ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ε. Ταμπουρίδης

Υφιστάμενη κατάσταση:

ΥΠΟΔΟΜΗ

Ακριβή στοιχεία για την υποδομή της χώρας σε γαστρεντερολογικές κλινικές ή γαστρεντερολογικά τμήματα παθολογικών ή παιδιατρικών κλινικών, ή την υποστήριξη των ασθενών για γαστρεντερολογικά θέματα ούτε το υπουργείο Υγείας δεν μπορούσε να προσφέρει. Τοπικά μόνο, στην επικράτεια των Α' και Β' Πε.Σ.Υ.Π. Κεντρικής Μακεδονίας μπορώ ν' αναφερθώ στις δύο γαστρεντερολογικές κλινικές αφενός μεν του νοσοκομείου "Γ. Παπανικολάου" και του 424 στρατιωτικού Νοσοκομείου, αφετέρου δε στα γαστρεντερολογικά τμήματα παθολογικών κλινικών του "Ιπποκράτειου" νοσοκομείου καθώς και του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ. Όλα τα υπόλοιπα νοσοκομεία, είτε δεν έχουν γαστρεντερολόγο είτε έχουν ελλιπή υποδομή για την υποστήριξη γαστρεντερολογικών περιστατικών και δη περιπτώσεων Ι.Φ.Ν.Ε.

ΣΥΛΛΟΓΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ύπαρξη και δραστηριοποίηση συλλόγων ασθενών στην Ελλάδα και στην Ευρώπη.

Στην Ελλάδα ιδρύθηκε το έτος 1995 με πρωτοβουλία του κ. Τριανταφυλλίδη (Διευθ. Γαστρ/κης κλιν. Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας - Αθήνα) ο σύλλογος ασθενών με την επωνυμία "Πανελλήνιος Σύλλογος ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn" παράρτημα του οποίου λειτουργεί από το 2000 στη Βόρεια Ελλάδα (Θεσσαλονίκη).

Λειτουργεί επίσης σύλλογος ασθενών με την επωνυμία "Σύλλογος ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn Κρήτης" από το 2002 στο Ηράκλειο της Κρήτης.

Στην Ευρώπη η EFCCA (European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations), γεννήθηκε σαν ιδέα το 1990 και ιδρύθηκε το 1993.

Σκοπός της EFCCA είναι η βελτίωση της ευημερίας των ασθενών με Ι.Φ.Ν.Ε. καθώς και των συντρόφων και της οικογένειας αυτών μέσω :

- συνεργασίας με και για λογαριασμό των εθνικών συλλόγων ασθενών που είναι μέλη της
- διευκόλυνσης της ανταλλαγής των πληροφοριών και της προώθησης διασυνοριακών δραστηριοτήτων
- λειτουργίας σαν ουσιαστικό σημείο επαφής με τις Ευρωπαϊκές αρχές, ιατρούς, επαγγελματίες υγείας και οργανισμούς και σε παγκόσμιο επίπεδο
- της ενθάρρυνσης της επιστημονικής έρευνας που αφορά την αιτιολογία και τη θεραπεία της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας (Ι.Φ.Ν.Ε.)

Παρόμοιους σκοπούς έχουν στο καταστατικό τους και οι εθνικοί σύλλογοι ασθενών των χωρών μελών αλλά και σε παγκόσμιο επίπεδο.

ΠΡΟΤΥΠΑ Ή ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ (CONSENSUS)

Οι σύλλογοι ασθενών του ηνωμένου Βασιλείου (N.A.C.C.) και της Γερμανικής δημοκρατίας (D.C.C.V.) συνεργάστηκαν με τα IBD (Ι.Φ.Ν.Ε.) τμήματα των γαστρεντερολογικών εταιρειών των χωρών τους και το αποτέλεσμα αυτής της συνεργασίας αποτυπώθηκε εκφραζόμενο σε ένα "paper" (pre-consensus status) με τη σύμφωνη γνώμη όλων των μερών σαν **"Κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση των Ι.Φ.Ν.Ε. στους ενήλικες".**

Μέσα στο κείμενο αναφέρεται το κεφ. 3.0 με τίτλο

"Η ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΙ ΠΡΟΣΔΟΚΙΕΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ"

Αναλύοντας και συμμεριζόμενος πλήρως τις παρακάτω κατευθυντήριες γραμμές τις παραθέτω υπενθυμίζοντας ότι είναι αποτέλεσμα συνεργασίας ιατρών και ασθενών με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Κατανόηση της εμπειρίας ασθενών.

- Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ πρέπει να θεωρούνται ως ξεχωριστές οντότητες και να μην καθορίζεται η αντιμετώπισή τους από την ασθένειά τους.
- Οι ασθενείς με Ι.Φ.Ν.Ε. έχουν διαφορετική προσέγγιση στον τρόπο που επιλέγουν για να ζήσουν με αυτές. Οι απόψεις της "σωστής" και "λανθασμένης" προσέγγισης στη διαβίωση με τις ΙΦΝΕ καλύτερα να αποφεύγονται.
- Τα άτομα αποκτούν συχνά εξειδικευμένη γνώση για την κατάσταση και τις ανάγκες τους κι η άποψή τους πρέπει να γίνεται σεβαστή.
- Προβλήματα που δεν μπορούν να λυθούν από την ομάδα υγειονομικής περίθαλψης (ιατρούς και νοσηλευτικό προσωπικό) καλύτερα να γίνονται παραδεκτά και να αναγνωρίζονται ως αδύνατα να λυθούν, παρά να αγνοούνται ή να αποσιωπούνται.
- Οι ασθενείς δίνουν υψηλή αξία στη συμπάθεια, την κατανόηση, και το ενδιαφέρον γι΄ αυτούς.
- Πρέπει να είναι αυτονόητη η δυνατότητα πρόσβασης στις θεραπείες και τις υπηρεσίες και να γίνεται έγκαιρη παραπομπή των σύνθετων περιπτώσεων στα εξειδικευμένα κέντρα όταν δεν υπάρχει αρκετή πείρα με περιστατικά Ι.Φ.Ν.Ε.

Πριν τη διάγνωση

Είναι συχνό φαινόμενο η καθυστέρηση της διάγνωσης και μπορεί να συνοδεύεται από πιθανή απόρριψη των συμπτωμάτων θεωρώντας ότι προκαλούνται από άγχος. Δυο αντικειμενικές προτάσεις θα βελτιώσουν την κατάσταση:

- Άμεση παραπομπή για νοσοκομειακή διερεύνηση.
- Με τα πρώτα συμπτώματα μιας ΙΦΝΕ σημαντική είναι η γρήγορη παραπομπή του σε κλινική του νοσοκομείου για αντιμετώπιση από εξειδικευμένο γαστρεντερολόγο.

Κατά τη διάρκεια της διάγνωσης

Οι ασθενείς επιθυμούν να ληφθεί σοβαρά υπ΄ όψη η συναισθηματική φόρτιση που επιφέρει η διάγνωση, και αρκετές ευκαιρίες να συζητήσουν τις συνέπειες και τη σημαντικότητα αυτών

- Στη χρονική στιγμή της διάγνωσης πρέπει να διατίθεται :
  - ενημερωτικό υλικό,
  - δυνατότητα επαφής με το σύλλογο και
  - συζητήσεις με μη ιατρικό εξειδικευμένο επιστημονικό προσωπικό με εμπειρία στις ΙΦΝΕ (ψυχολόγο, κλινικό διαιτολόγο, κοιν. Λειτουργό, κ.ά.) ή εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό.

Νοσοκομειακή περίθαλψη

- Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας οι ασθενείς με ΙΦΝΕ επιθυμούν :
  - μια όσο το δυνατόν επαρκή και, όταν χρειάζεται, εκλαϊκευμένη πληροφόρηση σαν βάση για την απόφασή τους για εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις,
  - μια στενή σχέση φαρμακευτικής και χειρουργικής αντιμετώπισης
  - συνεχή και ειλικρινή πρόσβαση σε υποστηρικτικές υπηρεσίες συμπεριλαμβανομένων του κλινικού διαιτολόγου, ψυχολόγου και κοιν. Λειτουργού.
  - με το εξιτήριο ένα ξεκάθαρο, υπεύθυνα διατυπωμένο σχέδιο αντιμετώπισης και συνέχισης της θεραπείας (Ποιος πρέπει να κάνει τι και πότε;).

Διαχείριση εξωτερικού ασθενή

Οι ασθενείς θεωρούν ότι τα παρακάτω θα πρέπει να προέχουν στα εξωτερικά ιατρεία και την πρωτογενή περίθαλψη:

- δέουσα προσοχή στην συναισθηματική πλευρά και σε θέματα που άπτονται της ποιότητας ζωής
- ένα σύστημα μακροχρόνιας παρακολούθησης (Follow up),
- απ' ευθείας τηλεφωνική επαφή,
- συνέχεια στην περίθαλψη (οι ασθενείς δεν βρίσκουν ελκυστική την ιδέα της προσέγγισης από διαφορετικό θεράποντα σε κάθε τους επίσκεψη),
- καθώς και βοήθεια σε θέματα που άπτονται στα ασφαλιστικά ταμεία, στην εργασία και στην κοινωνική πρόνοια.

Σύσταση

Αυτά τα κριτήρια που θέτουν οι ασθενείς θα πρέπει να αποτελέσουν κριτήριο ελέγχου ποιότητας της παροχής υπηρεσιών περίθαλψης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ στα νοσοκομεία.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές αναδεικνύουν και δημιουργούν ένα νέο ρόλο αυτό του νοσηλευτή-ΙΦΝΕ (IBD-Nurse) ο οποίος θα είχε και οικονομικό λόγο ύπαρξης, αυτό τουλάχιστον δηλώνουν τα αποτελέσματα συγκεκριμένης έρευνας. Πιθανοί σκοποί που θα εξυπηρετούσε ένα τέτοιο άτομο είναι:

- Διεπαφή μεταξύ Νοσοκομείου, ειδικευμένων γιατρών, παθολόγων και των άλλων εμπλεκομένων μερών.
- Υποστήριξη του νοσηλευτικού προσωπικού και των ασθενών σε όλα τα θέματα

που άπτονται της περίθαλψης.

- Ανάπτυξη των υπηρεσιών υπό την καθοδήγησή της
  - Συμβουλευτικές υπηρεσίες
  - Τηλεφωνική υποστήριξη (Helpdesk)
  - Παραπομπή σε άλλους ειδικούς (μητρώο ειδικών)
- Υποστήριξη ερευνητικών projects που αφορούν την περίθαλψη
- Ανάπτυξη και διεύθυνση σεμιναρίων για ασθενείς-ΙΦΝΕ και μη ιατρικό προσωπικό.

Στα πλαίσια των ανωτέρω κατευθυντήριων Γραμμών, συμπληρώνοντάς τα επισημαίνω την ανάγκη βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ καθώς και ο επιπολασμός τους πλέον και στη χώρα μας σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία προσεγγίζει το μέσο όρο των ευρωπαϊκών δεδομένων και προτείνω ένα

Ασθενοκεντρικό πλαίσιο συνεχούς συνεργασίας

όλων των εμπλεκόμενων μερών, **με σημείο επαφής τους κατά τόπους συλλόγους ασθενών** (θα μπορούσαν να βοηθήσουν ή ακόμα και να αναλάβουν το ρόλο "IBD-Nurse", **με στόχο αφενός την καλύτερη αντιμετώπιση της πορείας της νόσου, αφετέρου τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς με Ι.Φ.Ν.Ε.,** για :

- τον ασθενή στον τόπο διαμονής του καθώς και
- τον μετακινούμενο ασθενή στα γεωγραφικά όρια της Ελλάδας και
- τον μετακινούμενο ασθενή σε Ευρωπαϊκά και (γιατί όχι) κατ' επέκταση (σε δεδομένη στιγμή) σε Διεθνή γεωγραφικά πλαίσια.

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕ ΣΚΟΠΟ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΨΥΧΟΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ Ι.Φ.Ν.Ε.

Ξένια Ζαχαριάδου

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (Ι.Φ.Ν.Ε.), τα οποία, ως γνωστόν, συμπεριλαμβάνουν την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn, είναι μη λοιμώδεις φλεγμονές του γαστρεντερικού σωλήνα, οι οποίες είναι χρόνιες με πορεία που χαρακτηρίζεται από υφέσεις και εξάρσεις. Όπως για όλες τις χρόνιες ασθένειες, είναι πλέον αποδεκτό -από τότε που αναπτύχθηκε ο τομέας της ψυχοσωματικής ιατρικής- ότι στην προσπάθεια εντοπισμού της αιτιοπαθογένειάς τους οφείλουμε να λαμβάνουμε υπόψη μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση του ατόμου. Μ' άλλα λόγια, απαραίτητη είναι η εκτίμηση -κατά το δυνατόν- όλων των παραγόντων, που εμπλέκονται στη δημιουργία, ενίσχυση, συντήρηση και πορεία των Ι.Φ.Ν.Ε., παράγοντες οργανικοί, περιβαλλοντικοί, κοινωνικοί και ατομικοί. Ο εντοπισμός και η εκτίμηση των παραγόντων αυτών θα παίξει, άλλωστε, καταλυτικό ρόλο στη διαδικασία χειρισμού και αντιμετώπισης των εν λόγω νοσημάτων.

Όταν ένας ασθενής, στον οποίο έχει γίνει διάγνωση Ι.Φ.Ν.Ε., έρχεται για πρώτη φορά σε επαφή με κάποιον ψυχολόγο, υπάρχουν δύο βασικά στάδια πάνω στα οποία θα κινηθεί η υποστηρικτική διαδικασία. Το πρώτο στάδιο σχετίζεται με την διαχείριση και επιτυχή αντιμετώπιση των συναισθηματικών αντιδράσεων, που εμφανίζονται αμέσως μετά τη διάγνωση. Μετά, λοιπόν, τη διάγνωση οποιασδήποτε χρόνιας ασθένειας, έτσι και στην περίπτωση των Ι.Φ.Ν.Ε., οι ασθενείς βρίσκονται συχνά σε κατάσταση κρίσης, που συνοδεύεται από σωματική, κοινωνική και ψυχολογική ανισορροπία (Moos, 1977). Βλέπουν ότι οι συνήθεις γι' αυτούς τρόποι αντιμετώπισης των προβλημάτων δεν λειτουργούν, τουλάχιστον, παροδικά. Έτσι, μπορεί να βιώσουν έντονα συναισθήματα άγχους, φόβου και έλλειψης οργάνωσης (Taylor & Aspinwall, 1980). Τρεις είναι οι πιο συχνά εμφανιζόμενες συναισθηματικές αντιδράσεις: άρνηση, άγχος και κατάθλιψη.

Η άρνηση είναι ένας μηχανισμός άμυνας, μέσω του οποίου οι άνθρωποι αποφεύγουν τις επιδράσεις μιας ασθένειας. Έτσι, μπορεί να συμπεριφέρονται σαν η ασθένεια να μην είναι σοβαρή, ότι σύντομα θα πάψει να υφίσταται ή ότι θα έχει λίγες μακροπρόθεσμες επιδράσεις. Σε ακραίες περιπτώσεις, ο ασθενής μπορεί ακόμα να αρνείται ότι έχει την ασθένεια. Ωστόσο, στην αρχική φάση, δηλαδή αμέσως μετά τη διάγνωση, η άρνηση μπορεί να εξυπηρετήσει μια προστατευτική λειτουργία. Μπορεί, δηλαδή, να κρατήσει τον ασθενή μακριά από το να έρθει αντιμέτωπος με τα ποικίλα προβλήματα, που τίθενται από την ασθένεια, μέχρι τουλάχιστον τη χρονική στιγμή που θα είναι ικανός να το κάνει. Επιπρόσθετα, η άρνηση μπορεί να μειώσει την εμπειρία των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων και παρενεργειών της θεραπείας (Ward, Leventhal, & Love, 1988). Κατά τη διάρκεια, όμως, της αποκαταστατικής φάσης της ασθένειας, η άρνηση μπορεί να έχει αντίστροφα αποτελέσματα, αν παρεμβαίνει στην ικανότητα του ατόμου να αποκτήσει τις απαραίτητες πληροφορίες, που θα είναι μέρος της θεραπείας

ή του προγράμματος αυτοδιαχείρισης του ασθενή.

Το άγχος είναι άμεσα συνυφασμένο με τη διάγνωση μιας χρόνιας ασθένειας, κατ' επέκταση και των Ι.Φ.Ν.Ε. Το άγχος αρχικά εμφανίζεται ως αντίδραση στο πρίσμα των πιθανών αλλαγών στη ζωή του ασθενή και στην προοπτική του θανάτου. Και αργότερα, όμως, ποικίλα γεγονότα αυξάνουν τα επίπεδα του άγχους. Άγχος για τα αποτελέσματα εξετάσεων, εν αναμονή ιατρικών παρεμβάσεων, εν όψει παρενεργειών της θεραπείας, στην ιδέα της εξάρτησης από επαγγελματίες υγείας ή από έλλειψη πληροφόρησης, είναι μερικά τέτοια παραδείγματα. Το άγχος είναι πρόβλημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα, γιατί μπορεί να επιδράσει με την καλή λειτουργικότητα του ατόμου και συνεπώς την καλή ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η κατάθλιψη είναι μια σοβαρή συναισθηματική αντίδραση, που μπορεί να συναντήσει κανείς σε χρόνιους ασθενείς, άρα και σε ασθενείς με Ι.Φ.Ν.Ε. Πάνω από το 1/3 όλων των εσωτερικών νοσοκομειακών ασθενών με χρόνιες ασθένειες αναφέρουν τουλάχιστον ήπια συμπτώματα κατάθλιψης, ενώ πάνω από το 1/4 υποφέρουν από σοβαρή κατάθλιψη (Rodin & Voshart, 1986; Moody, McCormick, & Williams, 1990). Υπάρχει απόδειξη ότι η κατάθλιψη μπορεί να εμφανιστεί κατά κάποιον τρόπο αργότερα στην διαδικασία προσαρμογής, συγκριτικά με την άρνηση ή το άγχος, και αυτό γιατί συχνά απαιτείται χρόνος για τους ασθενείς να καταλάβουν τις πλήρεις διαστάσεις της κατάστασης. Η κατάθλιψη είναι ένα σημαντικό πρόβλημα, όχι μόνο εξαιτίας της ανησυχίας που προκαλεί, αλλά και γιατί μπορεί να επιδράσει πάνω στην μακροπρόθεσμη αποκατάσταση και θεραπεία.

Το δεύτερο στάδιο πάνω στο οποίο θα κινηθεί η υποστηρικτική διαδικασία έχει μια διάσταση εκπαιδευτική. Στόχος είναι να μάθει ο ασθενής να ζει με την ασθένειά του, βλέποντάς την όχι σαν ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα, αλλά σαν μια δυσκολία που παύει να είναι περιοριστική για τον ίδιο και τους οικείους του, με την προϋπόθεση αφενός ότι συνεργάζεται με τους θεράποντες γιατρούς, ακολουθώντας τις οδηγίες και συμβουλές τους, και αφετέρου ότι αλλάζει ορισμένες από τις μέχρι τότε δυσλειτουργικές στάσεις, πεποιθήσεις και συμπεριφορές στον τρόπο ζωής του. Η παρέμβαση αυτή επιτυγχάνεται μέσα από μια βραχέως τύπου ψυχοθεραπεία, η οποία οδηγεί σε μια γνωστική αναδόμηση και κατ' επέκταση σε μια αναδιάρθρωση του τρόπου αντίληψης, ερμηνείας και αντίδρασης σε εξωτερικά και εσωτερικά ερεθίσματα. Το άτομο, με τον τρόπο αυτό, εξοπλίζεται να διαχειριστεί αποτελεσματικά τόσο τη φύση της ασθένειάς του όσο και τις επιμέρους συνθήκες της ζωής του.

Τα Ι.Φ.Ν.Ε. ανήκουν στην κατηγορία των ασθενειών που παρουσιάζουν μια ολοένα αυξανόμενη συχνότητα στον ελληνικό πληθυσμό. Είναι, επομένως, αναγκαίο -με βάση τη λογική του σύνθετου πλαισίου αιτιολογίας και αντιμετώπισης- να δημιουργηθούν στο ελληνικό σύστημα υγείας, δομές υποδοχής ατόμων με Ι.Φ.Ν.Ε., όπου θα δίνονται οι πρώτες απαραίτητες κατευθύνσεις και θα υπάρχει ένας πρώτος, πλην καθοριστικός, συντονισμός των ενεργειών δράσης σε εξατομικευμένο επίπεδο.

Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΩΣ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Ιωάννης Δήμκας
Κλινικός Διαιτολόγος, Γ.Ν.Κιλκίς - Τμήμα Διατροφής

Ι. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αξία της διατροφικής παρέμβασης ως προληπτικού ή θεραπευτικού μέσου στην κλινική πράξη είναι επιβεβαιωμένη, συμμετέχοντας άλλοτε περισσότερο και άλλοτε λιγότερο στη διαφύλαξη ή την αποκατάσταση της υγείας των ατόμων. Η συμβολή της ορθής διατροφικής παρέμβασης είναι αποφασιστική για την πρόληψη ή αποκατάσταση της κακοθρεψίας και του υποσιτισμού, που μειώνουν τόσο τη θετική πρόβλεψη για την εξέλιξη της νόσου όσο και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Επιπλέον, ο σχεδιασμός και η εφαρμογή του κατάλληλου διατροφικού πλάνου για έναν ασθενή μπορεί να δράσει θετικά για την μείωση της έντασης των συμπτωμάτων της νόσου, ενώ η εξατομικευμένη προσαρμογή αυτού του πλάνου στις επιθυμίες του και στο κοινωνικο-οικονομικό του περιβάλλον είναι απαραίτητη προκειμένου να διευκολύνει και όχι να δυσχεράνει τη ζωή του.

Με τους προαναφερόμενους τρόπους είναι σημαντικός ο ρόλος της διατροφής και στα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ), όπου και προβλήματα κακοθρεψίας/υποσιτισμού εμφανίζονται συχνά, και η ένταση κάποιων συμπτωμάτων της νόσου (όπως η διάρροια ή ο κοιλιακός πόνος) μπορεί να μειωθεί με τη χρήση του κατάλληλου διαιτολογίου. Η απουσία δε ενός κοινού τρόπου διατροφικής αντιμετώπισης των ασθενών, καθώς η αρνητική αντίδραση απέναντι σε τρόφιμα ποικίλει από ασθενή σε ασθενή, επιβάλλει την εξατομίκευση του διαιτολογίου και των διατροφικών συμβουλών για κάθε ασθενή με ΙΦΝΕ.

Συνοπτικά να αναφέρουμε ότι η διαιτολογική πράξη όπως εφαρμόζεται σε κάθε περίπτωση, είτε σε υγιή άτομα είτε ασθενείς, μπορεί να χωρισθεί σε τέσσερα βήματα: α. την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης του ασθενούς και την διαπίστωση των ειδικών προβλημάτων που αντιμετωπίζει, β. το σχεδιασμό της κατάλληλης διατροφικής παρέμβασης, γ. την εφαρμογή των σχεδιαζόμενων ενεργειών, όπως την εκτέλεση του κατάλληλου διαιτολογίου και τη διατροφική εκπαίδευση του ασθενούς και δ. την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της. Έτσι ακριβώς πρέπει να εφαρμοσθεί και στον ασθενή με ΙΦΝΕ προκειμένου να αποδώσει τα μέγιστα αποτελέσματα. Ωστόσο, στον περιορισμένο αριθμό επισκέψεων και τον περιορισμένο χρόνο της κάθε επισκεψης που ένας ασθενής με ΙΦΝΕ θα συναντηθεί με τον θεράποντα ιατρό του είναι δύσκολο να διεκπεραιωθεί ακέραια η διαιτολογική πράξη, ειδικά σε ότι αφορά την εκτίμηση και επανεκτίμηση της διατροφικής κατάστασης του ασθενούς, την επιλογή και εφαρμογή της κατάλληλης τεχνητής διατροφής, όπου αυτή είναι απαραίτητη, και τη διατροφική εκπαίδευση του ασθενούς. Έτσι είναι προφανής η αναγκαιότητα της ύπαρξης κατάλληλα εκπαιδευμένου κλινικού διαιτολόγου στην θεραπευτική ομάδα αντιμετώπισης του ασθενούς, που θα υποστηρίξει το θεραπευτικό έργο του ιατρού.

ΙΙ. ΕΙΔΙΚΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΝΕ.

Α. ΝΟΣΟΣ CROHN

Η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της Νόσου Crohn ως υποστηρικτική θεραπεία, ενώ ερευνάται και η χρησιμότητά της ως πρωταρχική θεραπεία. Ως υποστηρικτική θεραπεία, διορθώνει τα προβλήματα υποσιτισμού και κακοθρεψίας που παρουσιάζονται εξαιτίας της νόσου (ειδικά όταν προσβάλλεται το λεπτό έντερο) και παρέχει συμβουλές επί ειδικών διατροφικών αλλαγών. Ως πρωταρχική θεραπεία, έχει πιο περιορισμένο πεδίο δράσης και εφαρμόζεται σε συγκεκριμένες υπο-ομάδες.

Στα διατροφικά προβλήματα του ασθενή με νόσο του Crohn περιλαμβάνεται τόσο ο ιδιαίτερα πιθανός πρωτεϊνικός - ενεργειακός υποσιτισμός (PEM), όσο και ελλείψεις σε συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά. Η προσβολή του λεπτού εντέρου από τη νόσο του Crohn, έχει την τάση να οδηγήσει σε πιο μεγάλη συχνότητα PEM και άλλων ελλείψεων σε θρεπτικά συστατικά από την προσβολή του παχέως εντέρου.

Παράγοντες που συνεισφέρουν στον PEM είναι: η περιορισμένη διατροφική πρόσληψη (π.χ. εξαιτίας διασύνδεσης της λήψης τροφής με πόνο - "σιτοφοβία"), η δυσαπορρόφηση, οι αυξημένες απώλειες θρεπτικών συστατικών από το έντερο λόγω της φλεγμονής, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων - τροφής και οι αυξημένες ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά. Η συχνότητα του PEM μεταξύ των ασθενών με νόσο του Crohn είναι της τάξης του 25 - 80%.

Ένα ευρύ φάσμα ελλείψεων σε θρεπτικά συστατικά είναι δυνατό να παρίσταται στη νόσο του Crohn. Ιδιαίτερης σημασίας είναι οι ελλείψεις που επιδρούν στην οστική πυκνότητα (οστεοπενία και οστεοπόρωση / έλλειψη ασβεστίου, βιταμίνης D) και στη θρομβοφιλία (υπερομοκυστεϊναιμία / έλλειψη φυλλικού οξέως, βιταμίνης B_{12}).

Ο πρώτος στόχος της διατροφικής παρέμβασης ως υποστηρικτικής θεραπείας στη Νόσο Crohn είναι η βελτίωση της διατροφικής κατάστασης ενός κακοθρεμμένου ασθενούς και η προτιμώμενη οδός σίτισης είναι η εντερική, αυξάνοντας την πρόσληψη τροφής από του στόματος με τη χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων, τον εμπλουτισμό των τροφίμων και με μια διατροφή πλούσια σε ενέργεια - πρωτεΐνες. Η ρινογαστρική σίτιση πρέπει να προτιμάται όταν δεν είναι δυνατή η λήψη της τροφής από του στόματος, όπως εξαιτίας μη συνεργασίας του ασθενούς, οξεία ανορεξία και ναυτία, νοσημάτων της στοματικής κοιλότητας, ή όταν θέλουμε να διασφαλίσουμε την επαρκή θερμιδική πρόσληψη. Η ολική παρεντερική σίτιση (TPN) πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που δεν μπορούν να τραφούν από την εντερική οδό, για μικρό χρονικό διάστημα σε ασθενείς με εντερική απόφραξη, τοξικό μεγάκολο και σε προεγχειρητικούς ασθενείς, ή για μεγάλο χρονικό διάστημα σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέως εντέρου.

Η κατοίκον παρεντερική σίτιση πρέπει να εφαρμόζεται στη χρόνια εντερική ανεπάρκεια, δευτερευόντως στο σύνδρομο του βραχέως εντέρου, συνήθως (αλλά όχι

πάντα) ως συνέπεια πολλαπλών επεμβάσεων αφαίρεσης του λεπτού εντέρου. Συνήθως είναι απαραίτητη όταν το μήκος του εναπομείναντος λεπτού εντέρου είναι λιγότερο από 100 cm.

Για τους ασθενείς με νόσο του Crohn, μια υγιής και ισορροπημένη διατροφή με όσο το δυνατό λιγότερους περιορισμούς είναι η ενδεικνυόμενη. Μια διατροφή χαμηλού υπολείμματος είναι απαραίτητη για τους ασθενείς με συρίγγια, κατά τη διάρκεια εξάρσεων με διάρροια, καθώς και σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ταυτόχρονα. Είναι απαραίτητη επίσης η εξέταση του ασθενούς για ενδεχόμενη δυσανοχή στη λακτόζη (δοκιμασία υδρογόνου αναπνοής), που η συχνότητά της είναι ιδιαίτερα αυξημένη στη νόσο του Crohn συγκριτικά με την ελκώδη κολίτιδα, και η χρήση ενός χαμηλού σε λακτόζη διαιτολογίου ή η χρήση γάλατος σόγιας, εμπλουτισμένου σε ασβέστιο ή λακτάση. Επιπλέον, η επάρκεια της διατροφής σε ασβέστιο (συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη 1500 mg) ή η συμπλήρωση της με σκευάσματα ασβεστίου (συμπληρώματα) αν δεν είναι επαρκής θεωρείται απαραίτητο προφυλακτικό μέτρο έναντι της οστεοπενίας ή της οστεοπόρωσης. Το ίδιο ισχύει και για τη βιταμίνη D. Για την προστασία έναντι καρκινογενέσεων και θρομβοφιλίας, συνίσταται και η χρήση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέως..

Τέλος, οι ασθενείς με νόσο του Crohn πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν τρόφιμα με αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης παθογόνων που προκαλούν γαστρεντερίτιδα (π.χ. μη μαγειρεμένο κρέας ή ωμά αυγά), όπως και το να λαμβάνουν προφυλάξεις κατά τη διάρκεια ταξιδιών σε περιοχές με όχι υψηλά κριτήρια ασφαλούς διαχείρισης των τροφίμων.

Σε ότι αφορά την αξία της διατροφής ως πρωταρχικής θεραπείας στη νόσο Crohn, η εντερική σίτιση έχει έναν ρόλο στην θεραπεία της νόσου του Crohn στα παιδιά, αλλά η χρήση της σε ενήλικες ασθενείς αποτελεί αντικείμενο διαφωνιών κατά τη σύγκρισή της με την επίδραση των κορτικοστεροειδών στις διάρκειες των υφέσεων. Η παρεμπόδιση της σύνθεσης της Λευκοτριένης - B_4 από τα ω-3 λιπαρά οξέα των ιχθυελαίων, αποτέλεσε τη βάση για την υπόθεση ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να δράσουν θεραπευτικά και να αυξήσουν τον χρόνο των υφέσεων, αλλά και αυτό αποτελεί αντικείμενο διαφωνίας. Ομοίως δεν έχει κατορθωθεί ακόμη να αποδειχθεί η θετική δράση της TPN ως θεραπευτικού μέσου, στη βάση ότι επιτρέπει την ανάπαυση του εντέρου. Τέλος, η χρήση συμπληρωμάτων γλουταμίνης δεν ήταν αποδοτική ούτε στην αποκατάσταση της εντερικής διαπερατότητας ούτε στην αύξηση του χρόνου υφέσεως. Οπωσδήποτε όμως, απαιτείται παραπάνω έρευνα για τη διαπίστωση της χρησιμότητας της διατροφής ως πρωταρχικής θεραπείας, δεδομένων των αρνητικών συνεπειών της χρήσης κορτικοστεροειδών, την οποία η διατροφή καλείται να αντικαταστήσει.

Β. ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Στην ελκώδη κολίτιδα είναι λιγότερο συχνός ο χρόνιος πρωτεϊνικός - ενεργειακός υποσιτισμός (PEM) και οι ασθενείς βρίσκονται σε καλή διατροφική κατάσταση κατά τη διάρκεια της ύφεσης της νόσου, οπότε και μπορούν να ακολουθούν ένα ελεύθερο

εξατομικευμένο διαιτολόγιο. Διατροφικές ελλείψεις είναι δυνατόν να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών σε οξύτατες εξάρσεις. Κατά τη διάρκεια των εξάρσεων, συχνά είναι χρήσιμη η εφαρμογή μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες, προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα των κενώσεων και να μην επιτείνονται τα συμπτώματα της εξάρσεως. Με την ίδια λογική, συχνά συνίσταται η λήψη μικρών συχνών γευμάτων αντί λιγών και μεγάλων γευμάτων.

Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι η αντιμετώπιση με λήψη συμπληρωμάτων, πιθανών ελλείψεων σε σίδηρο, ψευδάργυρο, σελήνιο και φυλλικό οξύ, με την έλλειψη του τελευταίου να εμπλέκεται, έστω και μη αποδεδειγμένα, στη δημιουργία νεοπλασμάτων και προθρομβωτικών καταστάσεων. Σε ότι αφορά το ασβέστιο και τη βιταμίνη D, συνίσταται η χρήση τροφίμων πλούσιων σε αυτά τα θρεπτικά συστατικά ώς προφυλακτικό μέτρο ενάντια στην οστεοπενία και την οστεοπόρωση, όπως και στη νόσο Crohn.

Ενώ η εντερική και η παρεντερική διατροφή μπορούν να εφαρμοστούν ως υποστηρικτική θεραπεία για την αντιμετώπιση προβλημάτων θρέψης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα όπως και στους ασθενείς με νόσο Crohn, δεν έχει αποδειχθεί αντίστοιχα η αξία της εφαρμογής τους ως αποκλειστική πρωταρχική θεραπεία. Η ολική παρεντερική διατροφή (TPN) φαίνεται πως μπορεί να μειώσει τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, ιδιαίτερα υποσιτισμένων προεγχειρητικά ασθενών με ΙΦΝΕ, όταν χορηγείται προεγχειρητικά για τουλάχιστον 5 ημέρες.

Μελετάται, χωρίς να έχει καταστεί ακόμα σαφής, η αποτελεσματικότητα της χρήσης των Ω-3 λιπαρών οξέων και της γλουταμίνης ως πρωταρχικής θεραπείας για την ελκώδη κολίτιδα. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση ευβιοτικών ή προβιοτικών τροφίμων για την αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας, ο ρόλος των οποίων ερευνάται, με θετικά πρώτα ευρήματα αλλά αναγκαία επιπλέον διερεύνηση.

ΙΙΙ. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΙΦΝΕ.

Εξαιρετικής σημασίας για τη ποιότητα ζωής ενός ασθενούς με ΙΦΝΕ είναι το να δεχθεί κατάλληλη διατροφική εκπαίδευση, ώστε να μην προσθέτει άγχος στην καθημερινότητά του προβληματιζόμενος για το τι μπορεί να καταναλώσει στη διατροφή του. Η διατροφική εκπαίδευση μπορεί επίσης να βοηθήσει τον ασθενή με ΙΦΝΕ να αντιμετωπίσει με γνώση τον ενδεχόμενο φόβο του απέναντι στις τροφές, φόβο που αποτελεί μια από τις βασικές αιτίες κακοθρεψίας και υποσιτισμού στα ΙΦΝΕ. Ομοίως, ο ασθενής μπορεί με τις κατάλληλες διατροφικές συμβουλές (π.χ. για την τήρηση ενός ημερολογίου καταναλισκόμενων τροφίμων και συμπτωμάτων) να αποφύγει αναίτιους αποκλεισμούς τροφίμων, που επίσης μπορεί να οδηγήσουν σε κίνδυνο τη διατροφική του κατάσταση.

Ενδεικτικά θέματα της διατροφικής εκπαίδευσης για τον ασθενή με ΙΦΝΕ, ειδικά του νεοδιεγνωσμένου, είναι τα εξής:

- Σχετίζεται η διατροφή με την αιτιοπαθογένεια της νόσου;
- Πως εμπλέκονται τα ΙΦΝΕ με την πέψη της τροφής και την απορρόφηση των

θρεπτικών συστατικών της;
- Έχει ιδιαίτερη σημασία η διατροφή για τα ΙΦΝΕ;
- Υπάρχει μια ειδική δίαιτα για τα ΙΦΝΕ;
- Τι είναι μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες ή μια δίαιτα ελεύθερη λακτόζης.
- Πρέπει να αποφεύγω τα φρούτα και τα λαχανικά;
- Πρέπει να μην πίνω γάλα;
- Υπάρχει περίπτωση να οδηγήσει με κάποιον τρόπο η διατροφή μου σε μια έξαρση της νόσου;
- Στις εξάρσεις της νόσου ποια τρόφιμα πρέπει να αποφεύγω;
- Πρέπει να παίρνω συμπληρώματα βιταμινών, μετάλλων ή ιχνοστοιχείων;

Οι απαντήσεις στις παραπάνω ερωτήσεις-θέματα διατροφικής εκπαίδευσης ενός ασθενούς με ΙΦΝΕ, αλλά και σε πολύ περισσότερες που μπορεί να προκύψουν κατά περίπτωση, βοηθούν τον ασθενή να διαχειρίζεται με λιγότερο άγχος την καθημερινότητά του, καθώς ο χρόνος που αφιερώνουμε όλοι μας στην καθημερινή διατροφή είναι απροσδόκητα μεγάλος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. J. Goh, C.A. O'Morain, "Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease", Aliment Pharmacol Ther 2003; 17;307-320.
2. M.A. Gassull, "Review article: the role of nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease", Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 s4;79-83.
3. M.A. Gassull, "Nutrition and inflammatory boewl disease: its relation to pathophysiology, outcome and therapy", Dig Dis. 2003;21(3):220-7.
4. M. O'Sullivan, C. O'Morain, "Nutritional Therapy in Inflammatory Bowel Disease", Curr Treat Options Gastroenterol. 2004;7(3):191-198.
5. A. Belluzzi et al., "Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease", Am J Clin Nutr 2000;71(suppl):339S-42S.
6. A. Robinson, "Review article: inflammatory bowel disease - empowering the patient and improving outcome", Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 s4;84-87.
7. E.J. Irvine, "Review article: patients' fears and unmeet needs in inflammatory bowel disease", Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 s4;54-59.
8. C. Duggan, J. Gannon, W.A. Walker, "Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract", Am J Clin Nutr 2002;75;789 - 808
9. P.R. Marteau, M. De Vrese, C.J. Cellier, J. Schrezenmeier, "Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics", Am J Clin Nutr 2001;73(suppl): 430S - 436S.
10. A.S.P.E.N. Board of Directrors and The Clinical Guidelines Task Force, "Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients", JPEN; Vol 26, supplement; 2002.

11. B. A. Bowman, R.M.Russell, "Present knowledge in Nutrition, 8th Edt.", ILSI Press, 2001.
12. L.K. Mahan, S. Escott-Stump, "Krause' s Food, Nutrition & Diet Therapy, 9th Edt.", Saunders, 1996.
13. F.J. Zeman, D.M. Ney, "Applications in medical nutrition therapy, 2nd Edt.", Merrill, 1995.
14. F.J. Zeman, "Clinical Nutrition and Dietetics, 2nd Edt.", Macmillan Publishing Company 1991.
15. J.S. Garrow, W.P.T. James, "Human nutrition and dietetics, 9th Edt.", Churchill Livingstone, 1998.
16. C.B. Cataldo, L.K. Debruyne, E.N. Whitney, "Nutrition and diet therapy, 5th Edt.", West/Wadsworth, 1998.
17. A.W. Logue, "The Psychology of Eating and Drinking, 3rd Edt.". Brunner-Routledge, 2004.

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Βιολογικές θεραπείες στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους

Συντονιστής: **Η. Κουρούμαλης**

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΒΑΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Γεώργιος Κολιός, MD PhD
Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης

Εισαγωγή

Η ελκώδης κολίτις και η νόσος του Crohn, από κοινού αποκαλούμενες Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντεροπάθεια (ΙΦΕΝ), αν και δύο ξεχωριστές κλινικές οντότητες φαίνεται να μοιράζονται πολλά κοινά χαρακτηριστικά, ανάμεσα στα οποία και η μέχρι σήμερα θεραπευτική αντιμετώπιση τους. Μέχρι τα τέλη της προηγούμενης δεκαετίας οι θεραπείες που χρησιμοποιούνταν στην ΙΦΕΝ αποσκοπούσαν κυρίως στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου. Η σουλφασαλαζίνη μαζί με τα κορτικοστεροειδή ήταν η πρώτη φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου που συνεχίστηκε για χρόνια μέχρι την αντικατάσταση της στις αρχές της δεκαετίας του '90 από το 5-αμινοσαλικυλικό οξύ. Στην συνέχεια ανοσοκατασταλτικά όπως η αζαθειοπρίνη και η μεθοτρεξάτη και αντιβιοτικά όπως η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη ήρθαν να προστεθούν στα πλαίσια μιας πιο αιτιολογικής προσέγγισης του προβλήματος (1). Παρά την σημαντική βοήθεια που προσέφεραν, οι θεραπείες αυτές απέτυχαν να προσφέρουν ίαση της νόσου στην πλειονότητα των ασθενών, που συνέχισαν να υποφέρουν από επεισόδια υποτροπών και τις παρενέργειες των φαρμάκων, ενώ ο αριθμός των περιστατικών που αντιμετωπίζονταν χειρουργικά, κυρίως στην νόσο του Crohn, εξακολουθούσε να είναι σημαντικός(2-4). Η αναγνώριση του πεπτικού σωλήνα σαν όργανο του ανοσολογικού συστήματος (5), η κατανόηση και χαρτογράφηση της ανατομίας του βλεννογονίου λεμφικού ιστού και των αντιδράσεων του (6) και η συνεχώς αυξανόμενη γνώση των ανοσολογικών μηχανισμών που διέπουν την παθογένεση της ΙΦΕΝ οδήγησαν στην γένεση των βιολογικών θεραπειών που στα τέλη της δεκαετίας του '90 έφτασαν στην καθημερινή κλινική πράξη με την μορφή του infliximab.

Εντερικός αυλός, ένα όργανο του ανοσολογικού συστήματος

Η αποστολή του ανοσολογικού συστήματος είναι η αναγνώριση ξένων αντιγονικών μορίων ακολουθούμενη από μία ανοσολογική απάντηση που σκοπό έχει τη προστασία του ξενιστή από παθογόνα ερεθίσματα (7). Ειδικότερα το βλεννογονιακό ανοσολογικό σύστημα του πεπτικού σωλήνα ευρισκόμενο 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, έχει να επιλέξει τα βλαπτικά αντιγόνα στα οποία θα αντιδράσει (8). 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, που θα μπορούσε κανείς να την ονομάσει χρόνια "φυσιολογική" φλεγμονή (9).

Το πεδίο των πιθανών παθογόνων ερεθισμάτων στο οποίο καθημερινά εκτίθεται ο πεπτικός σωλήνας, είναι υπερβολικά ευρύ και δεν αποτελεί έκπληξη ότι 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. Έχει υπολογισθεί ότι ο πληθυσμός των Τ λεμφοκυττάρων που βρίσκονται στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου παριστά σχεδόν το 60% όλων των Τ λεμφοκυττάρων του σώματος (10).

Ο λεμφικός ιστός του εντέρου αποτελείται από τις Παϊέριες πλάκες, τους μεσεντέριους λεμφαδένες και έναν μεγάλο αριθμό από λεμφικά κύτταρα διασκορπισμένα παντού στο χόριο και στο επιθήλιο του εντέρου. Οι Παϊέριες πλάκες βρίσκονται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα και έχουν την ανατομική εμφάνιση κλασικών δευτερογενών λεμφικών οργάνων. Η επιθηλιακή στιβάδα, που τις διαχωρίζει από τον αυλό, 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 (11). Αυτή η κλειστή αλληλεπίδραση μεταξύ των επιθηλιακών και λεμφικών στοιχείων που βρίσκονται στις Παϊέριες πλάκες είναι χαρακτηριστική του εντερικού βλεννογονιακού ανοσολογικού συστήματος. Εκτός από τους οργανωμένους ιστούς των Παϊέριων πλακών και των μεσεντερίων λεμφαδένων, ο εντερικός βλεννογόνος περιέχει μεγάλο αριθμό από διασκορπισμένα λεμφοκύτταρα μέσα στο χόριο, και έναν ιδιαίτερου ενδιαφέροντος πληθυσμό, τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα. 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 (12). 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 είναι τοποθετημένα μεταξύ των παρακείμενων επιθηλιακών κυττάρων και της βασικής μεμβράνης και είναι ο μοναδικός λεμφοκυτταρικός πληθυσμός που βρίσκεται τόσο κοντά σε αντιγονικά ερεθίσματα σε ολόκληρο το σώμα (13).

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 $CD8^+$. 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 κύτταρων 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 (14).

Ανοσολογικοί μηχανισμοί στην ΙΦΕΝ

Η ύπαρξη μιας συνεχούς και ελεγχόμενης "φυσιολογικής φλεγμονώδους εξεργασίας" στον εντερικό βλεννογόνο, ως αποτέλεσμα των τοπικών ανοσολογικών μηχανισμών, αποτελεί κύριο μηχανισμό αμύνης του οργανισμού στους βλαπτικούς αντιγονικούς παράγοντες της περιοχής. Η "φυσιολογική αυτή φλεγμονή" είναι αποτέλεσμα ενός μηχανισμού που έχουμε αρχίσει να κατανοούμε τα τελευταία χρόνια και που ονομάζεται "ανοσολογική ανοχή" (15). Η ικανότητα 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. Αδυναμία στον έλεγχο της "φλεγμονής" αυτής είναι δυνατόν να οδηγήσει σε χρόνια φλεγμονώδη διεργασία με κλινικές εκδηλώσεις (16).

Η αλληλεπίδραση κυτταρικών πληθυσμών γίνεται κατά κύριο λόγω μέσω της παραγωγής μεταβιβαστών της φλεγμονής από τους κυτταρικούς πληθυσμούς και η παραγωγή αυτή μπορεί να ασκεί ενδοκρινή, παρακρινή ή αυτοκρινή δράση. Σχεδόν όλοι οι γνωστοί μεταβιβαστές της φλεγμονής από πολύ νωρίς έχουν μελετηθεί και έχουν βρεθεί εμπλεκόμενοι στους παθογενετικούς μηχανισμούς της εντερικής φλεγμονής (17). Οι κυτταροκίνες όμως έχουν μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλο και ανάλογα την παραγωγή τους χαρακτήρισαν διαφορετικά ανοσολογικά προφίλ στα δύο νοσήματα της ΙΦΕΝ (18). Έτσι η νόσος του Crohn χαρακτηρίστηκε σαν ΤΗ1 οδηγούμενη ανοσολογική αντίδραση, ανάλογα με τις κυτταροκίνες που βρέθηκαν να εμπλέκονται. Για παράδειγμα ανοσοιστοχημικές μελέτες έδειξαν αύξηση της ιντερλευκίνης 12 στην νόσο του Crohn, αλλά όχι στην ελκώδη κολίδα, και απομονωμένα μακροφάγα από ασθενείς με νόσο του Crohn αλλά όχι στην ελκώδη κολίτιδα, βρέθηκαν να παράγουν σε καλλιέργειες μεγάλα ποσά ιντερλευκίνης 12 (19). Επιπλέον απομονωμένα Τ λεμφοκύτταρα από ασθενείς με νόσο του Crohn βρέθηκαν να παράγουν αυξημένα ποσά ιντερφερόνης-γ και μειωμένα ποσά ιντερλευκίνης 4 (20;21). Από την άλλη μεριά, μολονότι λεμφοκύτταρα από ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν βρέθηκε να παράγουν αυξημένες ποσότητες ιντερλευκίνης 4, της κατεξοχήν κυτταροκίνη που καθορίζει την T_{H2} οδηγούμενη αντίδραση, η ελκώδης κολίτις θεωρείται T_{H2} οδηγούμενη νόσος (22). Υπάρχουν ενδείξεις ότι άλλοι T_{H2} παράγοντες είναι αυξημένοι στην ελκώδη κολίτιδα, όπως η ιντερλευκίνη 5 (21). Εκτός όμως των κυτταροκινών πολλοί μεταβιβαστές της φλεγμονής εμπλέκονται στην παθογένεια της ΙΦΕΝ μέσα από μια αλληλεπίδραση με τα ανοσοκύτταρα του εντερικού βλεννογόνου (23).

Ανοσοκύτταρα και μεταβιβαστές της φλεγμονής στην ΙΦΕΝ

Ένας σημαντικός παράγοντας στην ρύθμιση της χρονιότητας αλλά και της αναστολής της φλεγμονώδους διεργασίας στην ΙΦΕΝ φαίνεται να είναι η αλληλεπίδραση κολονικών επιθηλιακών κυττάρων και Τ λεμφοκυττάρων (24). Ο ρόλος των Τ λεμφοκυττάρων έχει αρχίσει πρόσφατα να γίνεται κατανοητός κυρίως με την χρήση μοντέλων εντερικής φλεγμονής σε πειραματόζωα (25). 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 (21). 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. Ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα βρέθηκαν να παράγουν IL-2, IL-10, IFN-γ, και TNF-α στην εντερική φλεγμονή (26). 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.

Η ελκώδης κολίτις έχει θεωρηθεί ως νόσος του επιθηλίου (27). Από τη σκοπιά αυτή ο ρόλος των επιθηλιακών κυττάρων στην ΙΦΕΝ λαμβάνει ιδιαίτερη σημασία. Τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα φαίνεται ότι εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση μεταξύ της επίκτητης και της φυσικής ανοσίας (28). Ένα σημαντικό μέρος της λειτουργίας τους είναι η έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών, χημειοκινών και άλλων μεταβιβαστών της φλεγμονής συμμετέχοντας στην διαμόρφωση της φλεγμονώδους διεργασίας στην ΙΦΕΝ. 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 (29). 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 (30). Η αντίδραση μεταξύ φλεγμονωδών μεταβιβαστών εκκρινομένων από τα επιθηλιακά κύτταρα και τα Τ-λεμφοκύτταρα φαίνεται να είναι αμφίδρομη. Ανοσορρυθμιστικές κυτταροκίνες εκκρινόμενες από τα Τ- λεμφοκύτταρα έχει βρεθεί να επηρεάζουν άμεσα την ανοσολογική λειτουργία και έκφραση των κολονικών επιθηλιακών κυττάρων (31). Επίσης, έχει βρεθεί να επηρεάζεται η λειτουργία του κυτταρικού φραγμού στα επιθηλιακά κύτταρα από κυτταροκίνες προερχόμενες Τ λεμφοκύτταρα, όπως η ιντρεφερόνη γ. Τέτοια ρύθμιση του κυτταρικού φραγμού δυνατόν να επιδρά στους τοπικούς μηχανισμούς αμύνης που ρυθμίζουν την είσοδο βακτηριδιακών αντιγόνων εντός του βλεννογόνου (24).

Αναφέρθηκε παραπάνω ο ρόλος της ανοσολογικής ανοχής στους εντερικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς και η εμπλοκή της σε διεργασίες χρόνιας φλεγμονής Ένας σημαντικός κυτταρικός πληθυσμός που εμπλέκεται στους μηχανισμούς ανοσολογικής ανοχής είναι τα δενδριτικά κύτταρα (32). Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των δενδριτικών κυττάρων είναι η ετερογένειά τους και η ύπαρξη διαφορετικών υποπληθυσμών δενδριτικών κυττάρων έχει αναφερθεί και στον εντερικό βλεννογόνο (33). Από πρόσφατες μελέτες έχει δειχθεί ότι τα κύτταρα αυτά έχουν την δυνατότητα να παρουσιάζουν αντιγονικά ερεθίσματα μέσω των κολονικών επιθηλιακών κυττάρων στις παϊέριες πλάκες. 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 T_{H1} ελεγχόμενης ανοσολογικής αντίδρασης (34). 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 (35). Η μελέτη των δενδριτικών κυττάρων για την εμπλοκή τους στην ΙΦΕΝ βρίσκεται ακόμη σε πρώιμο στάδιο.

Ρύθμιση ανοσολογικών μηχανισμών στην θεραπεία της ΙΦΕΝ

Η κατανόηση των μηχανισμών που αδρά αναφέραμε εδώ οδήγησε σε μια νέα θεραπευτική προσέγγιση της ΙΦΕΝ, στην χρήση των βιολογικών θεραπειών. Η γνώση της εμπλοκής των κυτταροκινών στους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου έστρεψε το ενδιαφέρον προς θεραπείες που θα ανέστελλαν τη δράση τους. Έτσι η πληροφορία ότι η νόσος του Crohn ήταν αποτέλεσμα T_{H1} οδηγούμενης φλεγμονής έστρεψε την προσοχή σε μεθόδους που θα ήλεγχαν μονοπάτια T_{H1} κυτταρικής αντίδρασης, όπως την αναστολή της ιντερλευκίνης 12 ή άλλων κυτταροκινών της ίδιας ομάδος (22). Η χρήση του αντισώματος έναντι του TNF αποτελεί το καλύτερο παράδειγμα καθώς απεδείχθη να έχει θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία ασθενών με νόσο του Crohn (36). Η επιτυχία αυτού του αντισώματος φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της απόπτωσης που προκαλεί σε T_{H1} δραστικά κύτταρα τα οποία εκφράζουν TNF και όχι αυτής κάθε αυτής της αναστολής της δράσης του TNF (22). Η πρόκληση απόπτωσης έχει αναφερθεί να είναι ένας από τους κύριους μηχανισμούς δράσης διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων στην ΙΦΕΝ (37). Μια παρόμοια αποπτωτική δράση φαίνεται να ασκούν κι άλλοι θεραπευτικοί παράγοντες όπως για παράδειγμα η ιντερλευκίνη 12 και η αζαθειοπρίνη (38;39). Από την άλλη μεριά η γνώση ότι η ελκώδης κολίτις είναι μια T_{H2} καθοδηγούμενη φλεγμονή οδηγεί στην πιθανότητα ότι οι αναστολείς των T_{H2} κυτταροκινών, όπως για παράδειγμα της ιντερλευκίνης 13, θα μπορούσε να αποδειχθεί χρήσιμη στην θεραπεία της ΙΦΕΝ (22). Εκτός από την ρύθμιση των κυτταροκινών οι βιολογικές θεραπείες στοχεύουν και σε άλλους μεταβιβαστές της φλεγμονής, όπως για παράδειγμα χημειοκίνες, μόρια προσκολλήσεως ή αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση των δραστικών κυττάρων στο χώρο της φλεγμονής (40). Έτσι, θεραπεία με ειδικά αντισώματα έναντι μορίων που εμπλέκονται στην κυτταρική μετακίνηση, όπως για παράδειγμα η ιντεγκρίνη α4β7, έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί και έχουν δώσει τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα (41).

Μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση των ανοσολογικών μηχανισμών είναι η αύξηση της δραστικότητας των ανοσολογικών κυττάρων που εμφανίζουν ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες. Αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί με την αυξημένη παρουσία μιας ανοσορρυθμιστικής κυτταροκίνης όπως για παράδειγμα της ιντερλευκίνης 10 στο χώρο

της φλεγμονής με γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα ή μικροοργανισμούς (42). Ήδη οι τεχνικές αυτές έχουν αποδειχθεί δραστικές σε μοντέλα φλεγμονής-σε πειραματόζωα και γίνονται προσπάθειες για την ανάπτυξη αντίστοιχων μηχανισμών στους ανθρώπους. Έτσι οι βιολογικές θεραπείες, που βασίζονται στην χρήση και τροποποίηση ανοσολογικών μηχανισμών, αν και δεν αποτελούν την τέλεια θεραπευτική αντιμετώπισης της ΙΦΕΝ, φαίνεται ότι θα αποτελέσουν τις κύριες θεραπείες στο άμεσο μέλλον και μέχρι να βρεθεί οι αιτιολογική θεραπεία της νόσου.

Συμπέρασματικά

Μολονότι, η αιτιολογία και η παθογένεια των ΙΦΕΝ παραμένει αδιευκρίνιστη είναι βέβαιο ότι η διαταραχή των ανοσολογικών μηχανισμών του εντερικού βλεννογόνου εμπλέκονται στην έναρξη και διατήρηση της χρονιότητας των νόσων αυτών. Τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνταν μέχρι σήμερα στόχευαν κυρίως στην ρύθμιση των μηχανισμών αυτών με σκοπό κυρίως την συμπτωματική ανακούφιση του ασθενούς. Οι πρόσφατες βιολογικές θεραπείες, για παράδειγμα ο χρησιμοποιούμενος αντι-TNF, επιτρέπουν εκτός από την ανακούφιση των συμπτωμάτων την επούλωση των ιστικών βλαβών και μια περισσότερο αιτιοπαθογενετική προσέγγιση του προβλήματος. Η περαιτέρω μελέτη και γνώση του ανοσολογικού συστήματος του εντέρου θα μας βοηθήσει στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της ΙΦΕΝ και πιθανώς σε καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπισή τους, έως ότου διευκρινιστούν πλήρως οι αιτιολογικοί παράγοντες που τις προκαλούν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rutgeerts PJ. An historical overview of the treatment of Crohn's disease: why do we need biological therapies? Rev Gastroenterol Disord 2004; 4 Suppl 3: S3-S9.
2. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990; 99: 956-63.
3. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. Gastroenterology 1979; 77: 898-906.
4. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Lofberg R. Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. Gastroenterology 1998; 114: 1151-60.
5. Wittig BM, Zeitz M. The gut as an organ of immunology. Int J Colorectal Dis 2003; 18: 181-7.
6. Garside P, Millington O, Smith KM. The anatomy of mucosal immune responses. Ann N Y Acad Sci 2004; 1029: 9-15.
7. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Engl J Med 2000; 343: 37-49.
8. Vezys V, Olson S, Lefrancois L. Expression of intestine-specific antigen reveals novel pathways of CD8 T cell tolerance induction. Immunity 2000; 12: 505-14.
9. McDonald TT, Spencer JO. Gut immunology. Baill Clinical Gastroenterol 1990; 4: 291-313.

10. Harvey J, Jones DB. Human mucosal T-lymphocyte and macrophage subpopulations in normal and inflamed intestine. Clin Exp Allergy 1991; 21: 549-60.
11. Finke D, Kraehenbuhl JP. Formation of Peyer's patches. Curr Opin Genet Dev 2001; 11: 561-7.
12. Beagley KW, Husband AJ. Intraepithelial lymphocytes: Origins, distribution, and function. Crit Rev Immunol 1998; 18: 237-54.
13. Chen Y, Chou K, Fuchs E, Havran WL, Boismenu R. Protection of the intestinal mucosa by intraepithelial gamma delta T cells. PNAS 2002; 99: 14338-43.
14. Mowat AM, Viney JL. The anatomical basis of intestinal immunity. Immunol Rev 1997; 156: 145-66.
15. MacDonald TT, Monteleone G, Pender SL. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. Scand J Immunol 2000; 51: 2-9.
16. Strober W, Fuss I, Boirivant M, Kitani A. Insights into the mechanism of oral tolerance derived from the study of models of mucosal inflammation. Ann N Y Acad Sci 2004; 1029: 115-31.
17. Kolios G, Petoumenos C, Nakos A. Mediators of inflammation: production and implication in inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 1998; 45: 1601-9.
18. Radford-Smith D, Jewell DP. Cytokines and inflammatory bowel disease. Bailliere's Clinical Gastroenterology 1996; 10: 151-64.
19. Monteleone G, Biancone L, Marasco R, Morrone G, Marasco O, Luzza F, Pallone F. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. Gastroenterology 1997; 112: 1169-78.
20. Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, Sampognaro S, Becchio A, Giannarini L, Maggi E, Pupilli C, Tonelli F, Romagnani S. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. Am J Pathol 1997; 150: 823-32.
21. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la MC, Strong SA, Fiocchi C, Strober W. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. J Immunol 1996; 157: 1261-70.
22. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol 2003; 3: 521-33.
23. Nielsen OH, Rask-Madsen J. Mediators of inflammation in chronic inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1996; 31: Suppl 216: 149-59.
24. Strober W. Interactions between epithelial cells and immune cells in the intestine. Ann N Y Acad Sci 1998; 859: 37-45.
25. DeWinter H, Cheroutre H, Kronenberg M. Mucosal Immunity and Inflammation II. The yin and yang of T cells in intestinal inflammation: pathogenic and protective roles in a mouse colitis model. American Journal Of Physiology-Gastrointestinal And Liver Physiology 1999; 39: G1317-G1321.
26. Boismenu R, Chen YP, Havran WL. The role of intraepithelial gamma delta T cells: a gut-feeling. Microbes And Infection 1999; 1: 235-40.
27. Gibson PR. Ulcerative colitis: an epithelial disease? Baill Clinical Gastroenterol 1997; 11: 17-33.

28. Campbell N, Yio XY, So LP, Li Y, Mayer L. The intestinal epithelial cell: processing and presentation of antigen to the mucosal immune system. Immunol Rev 1999; 172: 315-24.
29. Jung HC, Eckmann L, Yang SK, Panja A, Fierer J, Morzycka-Wroblewska E, Kagnoff MF. A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. J Clin Invest 1995; 95: 55-65.
30. Kolios G, Wright KL, Jordan NJ, Leithead BJ, Robertson DAF, Westwick J. 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 1999; 29: 530-6.
31. Allez M, Brimnes J, Dotan I, Mayer L. Expansion of CD8+ T cells with regulatory function after interaction with intestinal epithelial cells. Gastroenterology 2002; 123: 1516-26.
32. Fleeton M, Contractor N, Leon F, He J, Wetzel D, Dermody T, Iwasaki A, Kelsall B. Involvement of dendritic cell subsets in the induction of oral tolerance and immunity. Ann N Y Acad Sci 2004; 1029: 60-5.
33. Hoefsmit EC, Arkema JM, Betjes MG, Havenith CE, van Vugt E, Beelen RH, Kamperdijk EW. Heterogeneity of dendritic cells and nomenclature. Adv Exp Med Biol 1993; 329: 481-6.
34. Macpherson G, Milling S, Yrlid U, Cousins L, Turnbull E, Huang FP. Uptake of antigens from the intestine by dendritic cells. Ann N Y Acad Sci 2004; 1029: 75-82.
35. Iwasaki A, Kelsall BL. Mucosal immunity and inflammation. I. Mucosal dendritic cells: their specialized role in initiating T cell responses. Am J Physiol 1999; 276: G1074-G1078.
36. Targan SR. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanisms of action of anti-TNF-a therapy. Can J Gastroenterol 2000; 14 Suppl C: 13C-6C.
37. 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: 21-6.
38. Fuss IJ, Marth T, Neurath MF, Pearlstein GR, Jain A, Strober W. Anti-interleukin 12 treatment regulates apoptosis of Th1 T cells in experimental colitis in mice. Gastroenterology 1999; 117: 1078-88.
39. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, Lehr HA, Wirtz S, Becker C, Atreya R, Mudter J, Hildner K, Bartsch B, Holtmann M, Blumberg R, Walczak H, Iven H, Galle PR, Ahmadian MR, Neurath MF. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. J Clin Invest 2003; 111: 1133-45.
40. O'Neil D, Steidler L. Cytokines, chemokines and growth factors in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease. Adv Exp Med Biol 2003; 520: 252-85.
41. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, Vyhnalek P, Zadorova Z, Palmer T, Donoghue S. Natalizumab for active Crohn's disease. N Engl J Med 2003; 348: 24-32.
42. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neirynck S, Obermeier F, Falk W, Fiers W, Remaut E. Treatment of murine colitis by Lactococcus lactis secreting interleukin-10. Science 2000; 289: 1352-5.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ TNF-α ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

Ιωάννης Ε. Κουτρουμπάκης
Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Τα τελευταία δέκα χρόνια από αρκετές μελέτες αλλά και από την κλινική εμπειρία αποδείχθηκε ότι οι θεραπείες έναντι του παράγοντα νεκρώσεως όγκου (TNF) είναι αποτελεσματικές στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ) και ιδίως στην νόσο Crohn (NC). Αρχικά σε μια μη ελεγχόμενη (open label) μελέτη το 1995 το infliximab που αποτελεί χιμαιρικό αντίσωμα έναντι του TNF έδειξε σημαντική ανταπόκριση σε ασθενείς με ανθεκτική NC. Εκτοτε το infliximab αποδείχθηκε αρκετά αποτελεσματικό στην πρόκληση ύφεσης, στην διατήρηση της ύφεσης, στον περιορισμό της χρήσης κορτικοστεροειδών αλλά και στην επούλωση των βλεννογονικών βλαβών επί NC (1-5). Παράλληλα αναπτύχθηκαν και άλλοι αντι-TNF παράγοντες η χρησιμότητα των οποίων στις ΙΦΕΝ είναι υπό αξιολόγηση.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ TNF ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

Ο σημαντικός ρόλος του TNFα στις ΙΦΕΝ αναδεικνύεται από πληθώρα μελετών (6). Η ενεργοποίηση των Τ κυττάρων που παρατηρείται στη νόσο του Crohn έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί στην απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών συμπεριλαμβανομένου του TNFα. Ο TNFα εμφανίζει αυξημένη έκφραση στο βλεννογόνο των ασθενών με ΙΦΕΝ. Υψηλά επίπεδα TNFα έχουν διαπιστωθεί στα κόπρανα ασθενών με NC και έχουν βρεθεί να συνδέονται με την ενεργότητα της νόσου. Έκφραση TNFα παρατηρήθηκε επίσης στα επιθηλιακά και στα κύτταρα του χορίου του βλεννογόνου σε ασθενείς με NC. Ο TNFα εκτός από το γεγονός ότι έχει κεντρικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία επιπλέον διαδραματίζει σημαντικό ρυθμιστικό στη παραγωγή των άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών. Από τα δεδομένα αυτά προκύπτει ότι η αναστολή της παραγωγής και έκφρασής του TNFα συνθέτει μια αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική στις ΙΦΕΝ. Το αποτέλεσμα είναι ότι έχουν προταθεί διάφοροι αντι-TNFα παράγοντες στην αντιμετώπιση των ΙΦΕΝ.

INFLIXIMAB

Το Infliximab χορηγείται ενδοφλέβια και είναι χιμαιρικό IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του παράγοντα νεκρώσεως όγκου (TNF) με ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση βασιζόμενη πιθανώς στην απόπτωση των φλεγμονωδών κυττάρων. Το infliximab έχει μακρά βιοδιαθεσιμότητα και παραμένει ανιχνεύσιμο στον ορό για τουλάχιστον 8 εβδομάδες. Ο χρόνος ημιζωής του είναι 9.5 ημέρες που είναι συγκρίσιμος με τα άλλα IgG μόρια. Παρουσιάζει μεγάλη ειδικότητα και αποτελεσματικότητα στην παρατεταμένη αναστολή της παραγωγής TNF. Σχετικά με τον μηχανισμό δράσης του infliximab θεωρείται ότι προκαλεί ταχεία και ειδική αύξηση της απόπτωσης των Τ λεμφοκυττάρων του εντερικού βλεννογόνου.

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το Infliximab αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία στην νόσο Crohn και περισσότερο στην ενεργό φλεγμονώδη νόσο καθώς και στην αντιμετώπιση των εντεροδερματικών και περιπρωκτικών συριγγίων. Ιδιαίτερα έχει ένδειξη στις ανθεκτικές περιπτώσεις ΙΦΕΝ που έχουν ήδη τεθεί σε αγωγή με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και δεν ανταποκρίνονται. Η προτεινόμενη δοσολογία είναι 5 mg/Kg σε στάγδην ενδοφλέβια χορήγηση σε τρεις αρχικές εγχύσεις τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Ακολούθως επαναχορηγείται όταν και εφόσον απαιτείται. Συνήθως χορηγούνται ταυτόχρονα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (αζαθειορίνη ή μεθοτρεξάτη) που έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων HACA (7). Στην ελκώδη κολίτιδα αν και τα αρχικά αποτελέσματα της χρήσης infliximab ήταν λιγότερο ενθαρρυντικά (8) πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι σε ανθεκτική νόσο το infliximab είναι επίσης αρκετά αποτελεσματικό.

CDP571

Το CDP571 είναι εξανθρωποιημένο αντίσωμα έναντι του TNFα και χορηγείται ενδοφλέβια. Η χορήγηση του σε δοσολογία 10 mg/Kg σε ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn αρχικά έδειξε βραχυχρόνια μόνο αποτελέσματα. Η ανάλυση των ασθενών με αυξημένα επίπεδα CRP (>10mg/l) έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα τόσο στις δύο όσο και στις 28 εβδομάδες (χορήγηση ανά 8 εβδομάδες) (9). Δύο ελεγχόμενες όμως μελέτες απέτυχαν να δείξουν αποτελεσματικότητα στην διακοπή των κορτικοστεροειδών σε κορτικοεξαρτώμενη νόσο. Αν και είναι καλύτερα ανεκτό από το Infliximab η θεραπευτική του χρήση στις ΙΦΕΝ έχει διακοπεί.

CDP870

Το CDP870 είναι εξανθρωποιημένο Fab τμήμα μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του TNFα που είναι συνδεδεμένο με πολυαιθυλενική γλυκόλη και το οποίο χορηγείται υποδόρια. Μια κλινική μελέτη φάσεως 2 έδειξε ότι η υποδόρια χορήγηση CDP870 σε δόσεις των 100, 200 και 400 mg είχε βραχυχρόνια μόνο αποτελέσματα που όμως δεν ήταν σημαντικά στις 12 εβδομάδες με επαναχορήγηση κάθε 4 εβδομάδες (10). Η ανάλυση των ασθενών με αυξημένα επίπεδα CRP (>10mg/l) έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα σε όλα τα δοσολογικά σχήματα τόσο στις δύο όσο και στις 12 εβδομάδες. Δύο μεγάλες μελέτες φασεως 3 που αναμένονται να απαντήσουν στην αξία της θεραπευτικής του χρήσης του CDP870 στην NC είναι υπο εξέλιξη.

ETANERCEPT

Το Etanercept είναι μια πλήρως ανθρώπινη πρωτεΐνη εκ σύντηξης που αποτελείται από δύο διαλυτούς υποδοχείς p75 του TNF συνδεδεμένους σε ένα τμήμα IgG1 Fc μονοκλωνικού αντισώματος. Το Etanercept χορηγείται υποδόρια. Δύο μελέτες φάσεως 2 σε ασθενείς με ενεργό NC σε δόση Etanercepi 25 mg δυο φορές την εβδομάδα απέτυχαν να δειξουν οποιαδήποτε αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην ενεργό NC (11,12).

ONERCEPT

Το Onercept είναι πλήρως ανθρώπινος, ανασυνδυασμένος, διαλυτός υποδοχέας p55 του TNF και το οποίο χορηγείται υποδόρια. Αν και μια αρχική μελέτη έδειξε κάποια αποτελεσματικότητα του Onercept σε μεγάλες δόσεις σε ασθενείς με ενεργό NC ακολούθησε μια μελέτη φάσεως 2 που είχε αρνητικά αποτελέσματα (13).

ADALIMUMAB

Το Adalimumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα το οποίο χορηγείται υποδόρια. Αρχικά αποτελέσματα χορήγησης Adalimumab σε ασθενείς με NC και με μείωση της αποτελεσματικότητας ή με αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο infliximab ήταν αρκετά ενθαρυντικά (14). Μελέτες φάσεως 3 με χρήση Adalimumab σε ασθενείς με ενεργό NC είναι σε εξέλιξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997;337:1029-35
2. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:1398-405
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002;359:1541-9.
4. Rutgeerts P , Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology 2004;126:402-13
5. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004;350:876-85
6. Van Deventer SJ. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. Gut 1997;40:443-8.
7. Baert F , Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med 2003;348:601-8
8. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. Gut 2003;52:998-1002
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Gastroenterology 2001;120:1330-8
10. Schreiber S , Rutgeerts P, Fedorak R, et al. CDP870, a humanized anti-TNF antibody fragment, induces clinical response with remission in patients with active Crohn's disease (CD). Gastroenterology 2003;124:A61.
11. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2001;121:1088-94

12. van den Brande JMH, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apopotosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's diseease. Gastroenterology 2003;124:1774-85
13. Rutgeerts P , Lemmens L, Van Assche G, et al. Treatment of active Crohn's disease with onercept (recombinant human soluble p55 tumour necrosis factor receptor): results of a randomized, open-label, pilot study. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:185-92
14. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohns disease. Gastroenterology 2004;126:A53-4.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΤΙΚΟΤΗΤΟΣ

Η. Κουρούμαλης
Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης

Η ανάγκη για την αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο του Crohn που δεν ανταποκρίνονται στα κλασσικά φάρμακα και η κάθε άλλο παρά ιδεατή μακροχρόνιος έκβαση των ειλεο-πρωκτικών αναστομώσεων και θυλάκων αλλά και η καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών οδήγησε στην ανάπτυξη πληθώρας βιολογικών παραγόντων θεραπείας τών ΙΦΕΝ.

Όλες έχουν το πλεονέκτημα ότι, εν αντιθέσει π.χ. προς τα κορτικοειδή, σχοχεύουν συγκεκριμένο πεδίο της ανοσολογικής αντιδράσεως και πιστεύεται ότι έτσι επιτυγχάνουν το επιθυμητό αποτέλεσμα χωρίς πληθώρα ανεπιθυμήτων ενεργειών.

Ως γνωστόν, η πρώτη επιτυχής βιολογική θεραπεία ήταν το Infliximab. Παρά ταύτα 30-40% των ασθενών με ανθεκτική νόσο του Crohn στα κλασσικά φάρμακα, δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία με anti-TNFa.

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΤΙΚΟΤΗΤΟΣ

Είναι πλέον ευρέως παραδεκτό ότι τα Τ λεμφοκύτταρα μετέχουν ενεργώς στην παθογένεια και των δύο νόσων αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσεως των είναι ασαφής. Στο αίμα και τα πρωτογενή λεμφικά όργανα υπάρχει ένας αστρονομικός αριθμός αρχεγόνων Τ λεμφοκυττάρων, που υπολογίζεται σε 25 -100 εκατομμύρια κλώνους.

Ένας σημαντικός αριθμός από αυτά, πρέπει να κατευθυνθούν σε όργανα όπου υπάρχει πληθώρα αντιγόνων, μικροβιακών η άλλων. Το έντερο είναι κεντρικό τέτοιο όργανο. Το ταξίδι όμως των Τ λεμφοκυττάρων προς το έντερο ελέγχεται από ένα πολύπλοκο σύστημα κατευθυντηρίων σημάτων, που απαρτίζεται κυρίως από τα λεγόμενα μόρια προσκολλητικότητος. Συνήθως τα Τ-λεμφοκύτταρα δεν παραμένουν στην κυκλοφορία περισσότερο από 30 λεπτά.

Το πρώτο βήμα είναι η στενή επαφή με το ενδοθήλιο των μετατριχοειδικών αγγείων, η οποία επιτυγχάνεται μέσω των μορίων των εκλεκτινών (P και E selectins) που ευρίσκονται στο ενδοθήλιο και μορίων ολιγοσακχαριτών του τοιχώματος των λεμφοκυττάρων που σχετίζονται με τον παράγοντα σιαλο-Lewis x. Τα Τ-λεμφοκύτταρα κυριολεκτικά κατρακυλούν από το ένα μόριο εκλεκτίνης στο άλλο και τελικά άλλα μόρια προσκολλητικότητος του συστήματος των ιντεγκρινών, θα σταματήσουν την ροή αυτή και θα επιτρέψουν στα Τ λεμφοκύτταρα να μεταναστεύσουν στον ιστό. Τέτοιες ιντεγκρίνες είναι η LFA-1 (αL β2 ιντεγκρίνες) και δύο α4 ιντεγκρίνες, η α4β1 και η α4β7. Αντιθέτως προς τις εκλεκτίνες που εκφράζονται πάντοτε επί του ενδοθηλίου, οι ιντεγκρίνες επάγονται επί της μεμβράνης των λεμφοκυττάρων κυρίως από διάφορες χημειοκίνες του ενδοθηλιακού τοιχώματος. Οι ιντεγκρίνες των λεμφοκυττάρων

συνδέονται με άλλα μόρια του ενδοθηλίου που ονομάζονται addressins. Συγκεκριμένως, ο LFA-1 συνδέεται με τα μόρια ICAM-1 και ICAM-2, η α4β1 ιντεγκρίνη με το μόριο VCAM-1 και η α4β7 ιντεγκρίνη με το μόριο MadCAM-1.

Το σύστημα αυτό, όχι μόνον συνεισφέρει στην μεταφορά των λεμφοκυττάρων στους ιστούς, αλλά εν τινι μέτρω, καθορίζει και ποια άλλα λεμφοκύτταρα θα πάνε σε ποιούς ιστούς.

ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΤΙΚΟΤΗΤΟΣ ΚΑΙ ΙΦΕΝ

Σήμερα πιστεύεται ότι η φλεγμονώδης εντεροπάθεια προκύπτει από μία ανεξέλεγκτο και ανισόρροπο αντίδραση της φυσιολογικής αμύνης του εντερικού τοιχώματος, έναντι των διαφόρων αντιγόνων του εντερικού αυλού ή διαφόρων αυτοαντιγόνων του εντερικού τοιχώματος. Παρά το γενικόλογο αυτής της υποθέσεως, είναι βέβαιο ότι Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα, αλλά και Τ ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα ενέχονται στην παθογένεια της νόσου.

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNFa και IL-1 επάγουν την έκφραση των Ε-εκλεκτινών και του ICAM-1 του ενδοθηλίου όπως επίσης και την έκφραση του MadCAM-1 και επομένως το εντερικό ενδοθήλιο ασθενών με ΙΦΕΝ, εμφανίζει ηυξημένη τάση συνδέσεως με α4 ιντεγκρίνες. Αυτό δεν σημαίνει ότι στον βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΕΝ υπάρχουν αυξημένοι αριθμοί α4β7 θετικών κυττάρων, δεδομένου ότι εκτός αυτών και πλείστα όσα άλλα λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν εκεί.

Αν και η αυξημένη μετανάστευση Τ-λεμφοκυττάρων, σίγουρα ενέχεται στην παθογένεια των ΙΦΕΝ, είναι πιθανόν ότι η μειωμένη απομάκρυνση και η τοπική δραστηριοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων, παίζει επίσης σημαντικό ρόλο, πράγμα που σημαίνει ότι πιθανόν η χρήση παραγόντων που δρούν μόνο εναντίον των μορίων προσκολλητικότητος να αποδειχθή ανεπαρκής.

Αφ'ετέρου όμως, πρέπει να αναγνωρισθή ότι ο ρόλος των μορίων προσκολλητικότητος, μπορεί να είναι ευρύτερος από την απλή μετανάστευση των Τ-λεμφοκυττάρων.

Μία εξωκυττάριος πρωτεΐνη, η φιμπρονεκτίνη, αποτελεί δεσμευτή (ligand) των α4β7 ιντεγκρινών και η δέσμευση αυτή πιθανόν επηρεάζει την λειτουργία σημαντικών στρωματικών κυττάρων, όπως τα δενδριτικά κύτταρα και οι ινοβλάστες. Επίσης ο ICAM-1 δημιουργεί ένα απαραίτητο βοηθητικό σήμα για την παρουσίαση των αντιγόνων στα Τ λεμφοκύτταρα.

ΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΤΙΚΟΤΗΤΟΣ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

Από τα ανωτέρω καθίσταται εμφανές, ότι η δέσμευση των μορίων προσκολλητικότητος μπορεί να έχη θεραπευτικά αποτελέσματα στις ΙΦΕΝ, όχι μόνον λόγω αναστολής της μεταναστεύσεως λεμφοκυττάρων αλλά και μέσω παρεμποδίσεως της τοπικής διεγέρσεως των Τ-λεμφοκυττάρων λόγω αναστολής των απαραιτήτων σημάτων διεγέρσεως. Μέχρι τώρα οι θεραπευτικές προσπάθειες έχουν κυρίως ως

στόχους δύο συστήματα: την σύνδεση β2 ιντεγκρινών και ICAM-1 και των α4 ιντεγκρινών με το MadCAM-1.

Κατ'αρχάς στα πειραματόζωα, τόσον η χρήση anti-ICAM1 αντισωμάτων όσον και ICAM-1 anti-sense ολιγονουκλεοτιδίων, προκάλεσε ύφεση πειραματικών φλεγμονών του εντέρου.

Οι κλινικές μελέτες δεσμεύσεως του ICAM-1, έχουν διεξαχθεί μόνον με anti-sense ολιγονουκλεοτίδια (ISIS-302). Αυτά υβριδίζονται συνήθως επί του mRNA και παρεμποδίζουν την μετάφραση του RNA προς πρωτεΐνη.

Σε μία πρώτη πιλοτική μελέτη 15 ασθενείς έλαβαν ποικίλες δόσεις ISIS-302 (Alicaforsen) και 5 εχρησίμευσαν ως μάρτυρες. Όλοι ελάμβαναν σταθερή δόση κορτικοειδών. 7/15 θεραπευόμενοι και 1/5 μάρτυρες εβελτίωσαν σημαντικά το CDAI, αλλά όχι τον ενδοσκοπικό δείκτη σοβαρότητος (CDEIS). Η ποιότητα ζωής (IBDQ) εβελτιώθη σημαντικά όπως και οι ανάγκες σε στεροειδή. Τα CD3 λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος με β7 ιντεγκρίνες αυξήθηκαν ενώ η έκφραση του ICAM-1 στον ιστό εμειώθη στους θεραπευομένους.

Σε δύο μεγαλύτερες κλινικές μελέτες τα αποτελέσματα ήσαν αμφίβολα. Η Γερμανική μελέτη διεκόπη μετά την ένταξη των ασθενών, διότι η ενδιάμεση ανάλυση, ουδεμία έδειξε αποτελεσματικότητα, ενώ η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα πολυκεντρική (299 ασθενείς) έδειξε βελτίωση των ασθενών μόνον εκείνων όπου η συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορρό υπερέβαινε ωρισμένα όρια (Area under the Curve > 65 μg/ml/hr), τα οποία επέτυχαν μόνον εννέα ασθενείς. Μία μικρή (20 ασθενείς) ανοικτή μελέτη μεγαλυτέρων δόσεων, έδειξε 40% ανταπόκριση. Μοναδική παρενέργεια, η άνοδος του αPTT στα 50 sec περίπου, γεγονός χωρίς κλινική σημασία.

Στην ελκώδη κολίτιδα, διενεργείται μελέτη με υποκλυσμούς του φαρμάκου χωρίς ακόμη αποτελέσματα.

Εναλλακτική προσέγγιση αποτελεί η ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά των α4β7 ιντεγκρινών. Δύο τέτοια αντισώματα έχουν μέχρι σήμερα δοκιμασθεί. Το MLN-02 και το natalizumab (Antegren). Το πρώτο αναστέλει την σύνδεση των α4β7 ιντεγκρινών με το μόριο MadCAM-1, ενώ το δεύτερο πλην αυτού αναστέλει και την σύνδεση με το μόριο VCAM-1. Και τα δύο απεδείχθησαν αποτελεσματικά σε πειραματόζωα που αναπτύσσουν αυτόματη κολίτιδα (cotton-tap tamarin).

Τα αποτελέσματα μιας πιλοτικής αγγλικής μελέτης με το Natalizumab ήσαν ανεπαρκή για να δείξουν αποτελεσματικότητα, ενώ μία μεγαλύτερη Ευρω-Ισραηλινή μελέτη που περιέλαβε 248 ασθενείς, έδειξε αρκετή αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και σχετική ασφάλεια. Ίδια αποτελέσματα έδειξε και η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη ασθενών με νόσο Crohn (ENACT-1, 905 ασθενείς). Στην ελκώδη κολίτιδα, μόνον 10 ασθενείς σε μία ανοικτή μελέτη έχουν θεραπευθεί, με αναφερόμενο καλό αποτέλεσμα. Νεώτερα όμως δεδομένα, δείχνουν προβλήματα του φαρμάκου από το νευρικό σύστημα, πράγμα που καθιστά το μέλλον του αβέβαιο.

Το MLN-02 έχει δοκιμασθεί κυρίως στην ελκώδη κολίτιδα όπου εδείχθη ασφαλές και αρκετά αποτελεσματικό. Η αρχική όμως μελέτη είχε μικρό αριθμό ασθενών και ασφαλή συμπεράσματα δεν μπορούσαν να εξαχθούν. Μία μεγαλύτερη μελέτη 181

ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, έδειξε κλινική ανταπόκριση στο 33% των ασθενών, έναντι 15% του placebo στις 43 ημέρες θεραπείας ($p<0.03$).

Στην νόσο του Crohn, πρόσφατη μελέτη 185 ασθενών ουδεμία επίδραση του φαρμάκου έδειξε.

Εν συμπεράσματι, μολονότι η χρήση παραγόντων κατά των μορίων προσκολλητικότητος φαίνεται ελκυστική επί θεωρητικού επιπέδου, τα μέχρι τώρα αποτελέσματα της μονοθεραπείας δεν δημιουργούν αισιοδοξία για το μέλλον τους. Εάν προστεθούν και παράγοντες ασφαλείας των φαρμάκων, τότε ίσως μόνον ως μέρος συνθέτου θεραπείας πιθανόν να έχουν κάποια θέση.

REFERENCES

1) Van Assche, G., Rutgeers, P. (2002): Anti-adhesion Molecule Therapy in Inflammatory Bowel Disease. Inflam. Bowel Dis. 8:291-300.

2) Van Assche, G., Rutgeers, P. (2005): Physiological Basis for Novel Drug Therapy Used to Treat the Inflammatory Bowel Diseases. Am. J. Physiol. Gastrointestinal Liver Physiol. 288: G169-G174.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ. ΑΛΛΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Μαρία Ρουσσομουστακάκη
Επιμ. Β΄ Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Η βαθύτερη κατανόηση της ανοσολογικής βάσης των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Εντεροπαθειών (ΙΦΕΝ) κατά την τελευταία δεκαετία, έχει ως αποτέλεσμα την εισαγωγή νέων βιολογικών θεραπειών που στοχεύουν εκλεκτικά πλέον σε συγκεκριμένα μονοπάτια της φλεγμονώδους απάντησης. Περισσότεροι από 75 βιολογικοί παράγοντες έχουν μέχρι στιγμής δοκιμασθεί σε κλινικές αλλά και σε πειραματικές μελέτες.[1] Μερικοί από αυτούς έχουν ήδη περάσει στην κλινική πράξη, με κυριότερο εκπρόσωπο τον αναστολέα του TNF-α (Infliximab), ενώ άλλοι βρίσκονται ακόμα σε φάση κλινικής δοκιμής και αξιολόγησης.

Ι. Αναστολή φλεγμονωδών κυτταροκινών

Anti-Interleukin-2 receptor (IL-2r): Η Ιντερλευκίνη 2 παράγεται από τα Th1 κύτταρα και επάγει μετά την Ιντερλευκίνη 12, την ιντερφερόνη γ και την Ιντερλευκίνη 18, τη διαφοροποίηση των T helper κυττάρων σε Th1. Μέχρι στιγμής στις ΙΦΕΝ έχουν χρησιμοποιηθεί δύο αντισώματα έναντι του υποδοχέα της IL-2: το ***Daclizumab***, ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό και το ***Baxilizimab*** που είναι χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα. Και τα δύο έχουν δοκιμασθεί σε κλινικές μελέτες φάσης 2α με καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με ανθεκτική ή κορτικοεξαρτώμενη ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ).[2,3]

Anti-Interleukin-6 receptor (IL-6r): Η Ιντερλευκίνη 6 έχει βρεθεί αυξημένη σε ασθενείς με ΝC, σχετιζόμενη σημαντικά με την τιμή της CRP. Το MRA είναι ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-6. Κλινικές μελέτες σε φάση 2 έχει δείξει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn (ΝC).[4]

Anti-Interleukin-12 (IL-12): Η Ιντερλευκίνη 12 έχει κεντρικό ρόλο στην Th1 ανοσολογική απάντηση και στη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των T helper λεμφοκυττάρων. Τα δεδομένα επί του παρόντος προέρχονται μόνο από πειραματικά μοντέλα κολίτιδας, ενώ η χρήση ανθρώπινου IgG1 μονοκλωνικού αντισώματος ***J695 (ABT-874)*** βρίσκεται σε φάση 2 κλινική δοκιμή σε ενεργό ΝC.[5]

Anti-Interleukin-18 (Mab-2C10, Ad-asIL-18)

Η αναστολή της Ιντερλευκίνης 18 έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή Th1 ανοσολογικής απάντησης, ενώ ευοδώνει την αντιφλεγμονώδη Th2 διεργασία. Σε πειραματικά μοντέλα κολίτιδας η καταστολή της IL-18 βελτιώνει δραματικά τις βλεννογονικές αλλοιώσεις του εντέρου. Ένα ανθρώπινο anti-IL18 αντίσωμα ***(Mab-2C10)*** έχει προσφάτως δημιουργηθεί, αλλά δεν υπάρχουν ακόμα δημοσιευμένα στοιχεία για την εφαρμογή του στις ΙΦΕΝ.

Anti-Interferon-γ (IFN-γ): Η αυξημένη παραγωγή ιντερφερόνης γ από τα Th1

κύτταρα αποτελεί τμήμα της ανοσολογικής διεργασίας που παρατηρείται σε NC. Το ***Fontolizumab*** είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IFN γ. Οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι τώρα είναι φάσης 2 και περιλαμβάνουν την υποδόρια χορήγηση 1 ή 4 mg/kg σε 196 ασθενείς και την ενδοφλέβια χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων 4 ή 10 mg/kg σε 133 ασθενείς με ενεργό NC.[8] Παρά την απουσία αποτελεσματικότητας και στις δυο μελέτες, μια υποκατηγορία 96 ασθενών ανταποκρίθηκε στην επαναληπτική IV χορήγηση Fontolizumab.

II. Χορήγηση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών

Interleukin-10 (IL-10):

Η Ιντερλευκίνη 10 ανήκει στην κατηγορία των Th2 κυτταροκινών και καταστέλλει την παραγωγή των IL 2, IL 12 και IFN γ από τα Th1 κύτταρα. Πειραματικές μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας σε *knock out* ποντικούς έδειξαν ταχεία επούλωση των βλαβών του παχέος εντέρου μετά από χορήγηση IL-10. Παρά τα ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα σε ΕΚ με τη μορφή υποκλυσμών και σε κορτικοανθεκτική NC μετά από IV και υποδόρια χορήγηση, μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που ακολούθησαν με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη IL-10 ***(rhIL-10, Tenovil)*** δεν επιβεβαίωσαν υπεροχή έναντι του placebo.[7-9] Τα αντιφατικά αυτά ευρήματα πιθανόν να οφείλονται στην αδυναμία επίτευξης ικανής συγκέντρωσης IL-10 στον εντερικό βλεννογόνο. Πειραματικές μελέτες με τοπική ή ενδογαστρική χορήγηση του μη παθογόνου lactococcus lactis γενετικά καθορισμένου να παράγει IL-10 έδειξαν σημαντική αύξηση συγκέντρωσης στο παχύ έντερο και μείωση της φλεγμονής κατά 50%.[10] Επιπλέον βρίσκεται σε εξέλιξη η δοκιμή νέας φαρμακοτεχνικής μορφής ζελατινούχων μικροσφαιριδίων για τοπική χορήγηση από το ορθό.[11]

Interleukin-11 (IL-11): Πρόκειται για κυτταροκίνη που παράγεται από κύτταρα μεσεγχυματικής αρχής, οι βιολογικές ιδιότητες των οποίων περιλαμβάνουν την ενίσχυση του εντερικού φραγμού και την παραγωγή αιμοπεταλίων. Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες με υποδόρια χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης IL-11 ***(rhIL-11, Oprelvekin)*** σε ασθενείς με ενεργό NC δεν απέδειξαν σαφές θεραπευτικό όφελος.[12,13] Επειδή η IL-11 παραμένει σε σταθερή μορφή στον πεπτικό σωλήνα, προσφάτως έχει δημιουργηθεί φαρμακοτεχνική μορφή που μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα. Κλινική μελέτη φάσης 2 με peros χορήγηση IL- 11 σε ενεργό NC βρίσκεται υπό εξέλιξη.

IFN-alpha-2a

Με βάση τις γνωστές ανοσορρυθμιστικές βιολογικές ιδιότητες της IFN-α, η χορήγηση της σε πιλοτική μελέτη με ασθενείς με ΕΚ έδωσε καλά και γρήγορα θεραπευτικά αποτελέσματα.[14] Όμως τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από μεταγενέστερη τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου δοκιμάσθηκε το σκεύασμα PegIFN.[15]

IFN-beta-1a

Τα μέχρι τώρα δεδομένα από τη χορήγηση IFN-β περιορίζονται σε μικρό αριθμό ασθενών με ΕΚ. Τα αναφερόμενα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης κυμαίνονται από 50 έως 88% και μεγαλύτερες μελέτες βρίσκονται υπό εξέλιξη.[16,17]

III. Αντισώματα έναντι των Τ κυττάρων

Anti-CD3: Το ***Visilizumab*** είναι ανθρώπινο IgG2 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι των CD3 κυττάρων. Η δράση του in vitro συνοδεύεται με μειωμένη απελευθέρωση κυτταροκινών από τα περιφερικά μονοπύρηνα και από μειωμένη διέγερση και διαφοροποίηση των περιφερικών Τ λεμφοκυττάρων. Κλινική μελέτη χορήγησης του (φάση 1/2α) σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς με σοβαρή κορτικοανθεκτική ΕΚ έδειξε ενθαρρυντικά πρόδρομα αποτελέσματα χωρίς σοβαρές παρενέργειες.[18]

Anti-CD4 ***(cM-T412)***. Πρόκειται για χιμαιρικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα, που έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η εμπειρία στις ΙΦΕΝ είναι πολύ μικρή και περιορίζεται σε πιλοτικές μελέτες. Περιορισμένη εμπειρία υπάρχει επίσης από τη χρήση των άλλων μονοκλωνικών αντισωμάτων ***BF-5*** και ***MAX 16H5***[19,20]

IV. Αυξητικοί παράγοντες και ορμόνες

G-M-CSFs (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor): Ανθρώπινοι ανασυνδυασμένοι παράγοντες **G-CSF** ***(Filgrastim)*** και **GM-CSF** ***(Sargramostin)*** έχουν επιτυχώς χορηγηθεί σε γενετικές παθήσεις που σχετίζονται με τη NC, όπως το σύνδρομο διαταραχής αποθήκευσης γλυκογόνου, το σ. Chediak-Higashi και άλλες χρόνιες κοκκιωματώδεις παθήσεις. Η χορήγηση του (κλινικές μελέτες φάσης 2) σε ασθενείς με ενεργό ή συριγγοποιητική NC, έχει αποδώσει αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα.[21,22]

Αυξητική ορμόνη (GF)

Η αυξητική ορμόνη δοκιμάσθηκε στη NC λόγω των ιδιοτήτων που έχει να επάγει το μεταβολισμό, να μειώνει το λίπος του μεσεντερίου και την εντερική διαπερατότητα. Μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη χορήγησης ανασυνδυασμένης ανθρώπινης GF ***(Somatropin)*** σε ενεργό NC παρουσίασε σημαντική μείωση του CDAI συγκριτικά με την ομάδα placebo.[23]

Epidermal growth factor (EGF)

Ο παράγοντας EGF είναι πεπτίδιο που παράγεται από τους σιελογόνους αδένες και τους αδένες Brunner του δωδεκαδακτύλου και διεγείρει την διαφοροποίηση των κυττάρων του πεπτικού σωλήνα. Η χορήγηση του με τη μορφή υποκλυσμών σε ενεργό περιφερική ΕΚ βρίσκεται σε φάση 2 μελέτη.[24]

Keratinocyte ή Fibroplast growth factor (KGF ή FGF)

Πρόκειται για ισχυρό διεγέρτη των επιθηλιακών εντερικών κυττάρων. Κλινική μελέτη φάσης 2 IV χορήγησης ***Repifermin*** (KGF 2 ή FGF 10) σε ασθενείς με ενεργό δεν είχε την αναμενόμενη θεραπευτική ωφέλεια.[25]

V. Αναστολείς του συστήματος MAP κινασών

CNI-1493 ***(Semapimod):*** Ενδοφλέβια χορήγηση του σε 12 ασθενείς με ενεργό NC δείχνει ποσοστά ανταπόκρισης από 58 - 67%, χωρίς σημαντικές παρενέργειες.[26]

BIRB-796: Μεγάλη μελέτη φάσης 2 με peros χορήγηση σε ενεργό NC δεν ανέδειξε θεραπευτική αποτελεσματικότητα.[27]

RDP58: Παρά την έλλειψη αποτελεσματικότητας σε NC, υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χορήγηση του σε ενεργό ΕΚ (φάση 2 μελέτη).

Βιβλιογραφία

1. Sandborn WJ, Faubion WA. Biologics in inflammatory bowel disease: how much progress have we made? Gut 2004;53:1366-73.
2. Van Assche G, Dalle I, Noman M, et al. A pilot study on the use of the humanized anti-interleukin-2 receptor antibody daclizumab in active ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2003;98:369-76.
3. Smithson J. 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.
4. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody in active Crohn's disease. Gastroenerology 2004;126:989-96.
5. Mannon P, Fuss I, Strober W. Anti-interleukin-12 treats active Crohn's disease. Gastroenterology 2004;126:A22-3.
6. Rutgeerts P, Reinisch W, Colombel JF, et al. Preliminary results of a phase I/II study of an anti-IFN-γ monoclonal antibody in patients with moderate to severe Crohn's disease. Gastroenterology 2002;122:A61.
7. vanDeventer SJH, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid- refractory Crohn's disease. Gastroenterology 1997; 113: 383-9.
8. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Gastroenterology 2000;119:1461-72.
9. 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.
10. Steidler L, Hans W, Schotte L, et al. Treatment of murine colitis by Lactococcus lactis secreting interleukin-10. Science 2000;289:1352-5.
11. Nakase H, Okazaki K, Tabata Y, et al. New cytokine delivery system using gelatin microspheres containing interleukin-10 for experimental inflammatory for experimental inflammatory bowel disease. J Pharmacol Exp Ther 2002;301:59-65.
12. Sands BE, Bank S, Sninsky CA, et al. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. Gastroenterology 1999;117:58-64.
13. Sands BE, Winston BD, Salzberg B, et al. Randomized, controlled trial of recombinant: human interleukin- 11 in patients with active Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:399-406.
14. Sumer N, Palabiyikoglu M. Induction of Remission by Interferon-Alpha in Patients with Chronic Active Ulcerative-Colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:597-602.
15. Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, et al. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. Gut 2003;52:1728-33.
16. Nikolaus S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. Recombinant human interferon-beta (IFN beta-1 alpha) induces remission and is well tolerated in moderately active ulcerative colitis (UC). Gastroenterology 2001;120:2312.

17. Musch E, Andus T, Malek M. Induction and maintenance of clinical remission by interferon-beta in patients with steroid refractory active ulcerative colitis-an open long-term pilot trial. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1233-9.
18. Plevy S, Salzberg B, van Assche G, et al. A humanized anti-CD3 monoclonal antibody, visilizumab, for treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: Results of a phase I study. Gastroenterology 2004;126:A75.
19. Stronkhorst A, Radema S, Yong SL, et al. CD4 antibody treatment in patients with active Crohn's disease: a phase 1 dose finding study. Gut 1997;40:320-7
20. CanvaDelcambre V, Jacquot S, Robinet E, et al. Treatment of severe Crohn's disease with anti-CD4 monoclonal antibody. Aliment Pharmacol Ther 1996;10: 21-7
21. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. Immune stimulation in Crohn's disease: Safety and efficacy of rhuGM-CSF for the treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology 2001;120:1437.
22. Dieckgraefe BK, Korzenik JR. Treatment of active Crohn's disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. Lancet 2002;360:1478-80.
23.Slonim AE, Bulone L, Damore MB, et al. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. NEJM 2000;342:1633-7.
24. Sinha A, Nightingale JM, West KP. Epidermal growth factor enemas are effective in the treatment of left-sided ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120:55.
25. Sandborn WJ, Sands BE, Wolf DC, et al. Repifermin (keratinocyte growth factor-2) for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo controlled, dose-escalation trial. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1355-64.
26. Hommes D, Van Den Blink B, Plasse T, et al. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. Gastroenterology 2002;122:7-14.
27. Pargelis c, Tong L, Churchill L, et al. Inhibition of p38 MAP kinase by utilizing a novel allosteric binding site. Nat Struct Biol 2002;9:268-72.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

Κωνσταντίνος Καρμίρης
Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογικής κλινικής
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Οι βιολογικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη ή βρίσκονται σε φάση προχωρημένων κλινικών μελετών για την αντιμετώπιση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων (ΙΦΕΝ), περιλαμβάνουν κυρίως προϊόντα βασιζόμενα σε αντισώματα (αναστολείς TNFα, Natalizumab, MLN-02, αντι-ιντερλευκίνη 12), ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες (Onercept) και πρωτεΐνες εκ σύντηξης (Etanercept) (1,2).

Η επιλογή του κατάλληλου προς εξέλιξη αλλά και προς κλινική χρήση βιολογικού παράγοντα βασίζεται σε πολλές παραμέτρους μεταξύ των οποίων πρωτεύοντα ρόλο παίζει η ασφάλεια. Για το λόγο αυτό επισπρατεύονται ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση, καταγραφές ασθενών, αναδρομικές ανασκοπήσεις ασφαλείας από βάσεις δεδομένων ασθενών καθώς και αναφορές κατά την παρακολούθηση ασθενών μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Αναστολείς TNFα :

(I) **INFLIXIMAB** (χιμαιρικό IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα).

Στην πλειοψηφία των ασθενών το *infliximab* γίνεται καλά ανεκτό. Ωστόσο όμως σε μια μειοψηφία αυτών δύναται να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες όπως:

-οξεία αντίδραση κατά την έγχυση έως και δύο ώρες μετά από αυτή με συμπτώματα αναφυλακτοειδούς αντίδρασης τύπου IgG όπως αίσθημα δύσπνοιας ή παλμών, θωρακικό άλγος, flushing, πυρετό και κεφαλαλγία, ή σπανιότερα αναφυλακτικής αντίδρασης τύπου IgE με κνίδωση ή/και υπόταση. Σε αναφορά ασφαλείας 1140 ασθενών με νόσο Crohn (NC), που έλαβαν *infliximab*, το 19,6% αυτών εμφάνισε οξεία αντίδραση σε σχέση με το 7,1% των ασθενών, που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές αντιδράσεις παρουσιάστηκαν στο 1% επί του συνόλου των εγχύσεων *infliximab* (3). Στη μελέτη ACCENT I οξεία αντίδραση εμφανίστηκε στο 4,5% επί συνόλου 2863 εγχύσεων *infliximab* (4). Στις περιπτώσεις αυτές συστήνεται προσωρινή διακοπή της έγχυσης. Αν η αντίδραση δεν είναι σοβαρή και υποχωρήσει ομαλά και γρήγορα, τότε υπάρχει η δυνατότητα επανεκκίνησης της έγχυσης με βραδύτερο ρυθμό, αφού προηγουμένως χορηγηθεί προφυλακτική αγωγή (διφαινυδραμίνη, επινεφρίνη). Ο βραδύτερος ρυθμός θα πρέπει να διατηρείται και στις επόμενες εγχύσεις, ενώ στον ασθενή θα πρέπει κάθε φορά να χορηγείται πριν την έγχυση αντισταμινική αγωγή.

-αντιδράσεις καθυστερημένης υπερευαισθησίας (2-14 ημέρες μετά τη χορήγηση). Περιλαμβάνει στη δ/δ το σύνδρομο ορονοσίας, τις αρθραλγίες εντεροπαθητικού τύπου, το φαρμακευτικό λύκο και διάφορα ιογενή σύνδρομα. Η προαναφερθείσα αντίδραση συμβαίνει συχνότερα 5-9 ημέρες μετά την έγχυση και σπανίως πριν τις 5 και μετά τις 14

ημέρες. Αυτοπεριορίζεται συνήθως εντός 24-72 ωρών και σπάνια απαιτεί νοσηλεία και ενδοφλέβια χορήγηση στεροειδών. Δεν έχει περιγραφεί ουσιαστική βλάβη κάποιου οργάνου.

Η κλινική εικόνα ποικίλλει περιλαμβάνοντας αρθραλγίες, άλγος στην οσφύ, μυϊκό σπασμό ή μυαλγίες, πυρετό, δερματικό εξάνθημα και λευκοκυττάρωση. Ο εργαστηριακός έλεγχος συμπληρώματος ορού και ούρων είναι φυσιολογικός, στοιχείο που θέτει την υποψία, ότι η αντίδραση καθυστερημένης υπερευαισθησίας δεν είναι αληθής τύπου III αντίδραση. Σε μελέτη 926 ασθενών με NC, οι οποίοι έλαβαν *infliximab*, το 1,8% εμφάνισε αντίδραση καθυστερημένης υπερευαισθησίας (6). Στις μελέτες ACCENT I και ACCENT II σύνδρομο ορονοσίας εμφανίστηκε συνολικά στο 1,8% των ασθενών (4,5). Σε ασθενείς, οι οποίοι απέχουν μακροχρόνια από τη λήψη *infliximab* και εξαιτίας κλινικής ένδειξης πρέπει να αρχίσουν ξανά την έγχυση, αναφέρεται ποσοστό εμφάνισης καθυστερημένης υπερευαισθησίας περίπου 25% για ένα διάστημα αποχής 2-4 ετών (6). Στις περιπτώσεις αυτές πιθανόν βοηθάει η χορήγηση στεροειδών πριν την έγχυση.

-απομυελινωτικές διαταραχές (πολλαπλή σκλήρυνση, οπτική νευρίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barri) (7).

-πιθανά αυξημένη συχνότητα λεμφώματος (8).

-καρδιακή ανεπάρκεια. Μάλιστα σε μία ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη χορήγησης *infliximab* σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά καρδιακή ανεπάρκεια διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντικά αυξημένος κίνδυνος νοσηλείας ή θανάτου ως αποτέλεσμα επιδείνωσης της καρδιακής νόσου (9).

-διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία (10).

-θάνατος. Στις μελέτες ACCENT I και ACCENT II περιγράφονται 4 θάνατοι (0,4%), από τους οποίους οι δύο από λέμφωμα και ένας από σήψη δυνητικά θα μπορούσαν να συσχετιστούν με το *infliximab* (4,5).

-λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες ασθενών που έλαβαν *infliximab*, το 32% περίπου αυτών ανέπτυξαν λοίμωξη η οποία χρειάστηκε αντιμετώπιση, σε σχέση με το 22% στην ομάδα των ασθενών, που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στις μελέτες ACCENT I και ACCENT II σοβαρές λοιμώξεις παρουσιάστηκαν στο 4% και στο 4,6% αντίστοιχα των ασθενών (4,5). Δεν περιγράφεται στατιστικώς σημαντικά αυξημένη συχνότητα ιδιαιτέρως σοβαρών λοιμώξεων ή σήψης έχουν όμως σποραδικά παρατηρηθεί: πνευμονία, σήψη, φυματίωση (ή κεγχροειδής φυματίωση) (11), διάσπαρτη κοκκιδιομυκητίαση, ιστοπλάσμωση (12), λιστερίωση, ασπεργίλλωση και πνευμονία από πνευμονοκύστη Carinii (13), ορισμένες φορές οδηγώντας στο θάνατο. Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δίδεται στην αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης (11). Για το λόγο αυτό όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με *infliximab*, θα πρέπει οπωσδήποτε πρώτα να πραγματοποιούν δερματική δοκιμασία φυματινοαντίδρασης (mantoux) και ακτινογραφία θώρακος.

Παράλληλα σε διάφορες αναφορές ασθενών που λαμβάνουν *infliximab*, περιγράφονται λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυττοπενία και πανκυτταροπενία, ορισμένες φορές μοιραίες για τη ζωή. Η αιτία εμφάνισης παραμένει άγνωστη. Για το

λόγο αυτό συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς, που περιγράφουν ιστορικό αιματολογικής διαταραχής. Επίσης έχει περιγραφεί σε ασθενείς, που λαμβάνουν *infliximab*, λόγω ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) ή αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ) αύξηση των τρανσαμινασών χωρίς όμως κλινικά εκδηλούμενη ηπατίτιδα (14).

Άλλωστε το *infliximab* θεωρείται και «ανοσογόνος» παράγων, οδηγώντας στη δημιουργία ανθρωπίνων αντιχιμαιρικών αντισωμάτων (HACA), που στη συγκεκριμένη περίπτωση αποκαλούνται αντισώματα έναντι του *infliximab* (ATI) και είναι ειδικά μόνο για το συγκεκριμένο βιολογικό παράγοντα και όχι έναντι άλλων χιμαιρικών αντισωμάτων (4,15-17). Τα αντισώματα αυτά πιστεύεται ότι στρέφονται εναντίον των ακολουθιών, που προέρχονται από τον επίμυ. Σε δημοσιευμένες κλινικές μελέτες αναπτύσσονται σε ποσοστό 17-21% (4) ενώ σε ελεύθερες σειρές το ποσοστό ανέρχεται έως το 60% (17). Ειδικά στη μελέτη ACCENT I το 56% των ασθενών που έλαβαν 3 ή περισσότερες δόσεις *infliximab* ανέπτυξε αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και το 34% αντισώματα έναντι της διπλής έλικας του DNA (anti-dsDNA abs). Στη δεύτερη κατηγορία όμως μόνο δύο ασθενείς ανέπτυξαν φαρμακευτικό λύκο (4).

Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφονται και σε μία προοπτική μελέτη 125 ασθενών με NC, όπου και πάλι μόνο δύο ασθενείς εμφάνισαν φαρμακευτικό λύκο ενώ το 56,8% αυτών είχαν αναπτύξει ANA (15).

Στις συγκεκριμένες περιπτώσεις οι ANA-θετικοί ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας αυξημένων τίτλων ATIs σε σχέση με τους ANA-αρνητικούς ασθενείς. Η παρουσία των ATIs είναι κλινικά πολύ σημαντική, διότι σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αντιδράσεων κατά την έγχυση και με απώλεια της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, τεκμηριώθηκαν συγκεκριμένοι παράγοντες, που ελαττώνουν την πιθανότητα εμφάνισης ATIs και είναι: η χορήγηση 200 mg υδροκορτιζόνης (Solu-Cortef) πριν την έγχυση του *infliximab*, η σύγχρονη μακροχρόνια χορήγηση ανοσοτροποποιητικής αγωγής (αζαθειοπρίνης, 6-μερκαπτοπουρίνης, μεθοτρεξάτης) και η εφαρμογή του δοσολογικού σχήματος εφόδου 0,2,6 εβδομάδες και κατόπιν συστηματικής έγχυσης κάθε 8 εβδομάδες σε αντίθεση με την κατά περίσταση χορήγηση σε άτακτα χρονικά διαστήματα (16-18).

Στη μεγαλύτερη σε Ευρωπαϊκό έδαφος κλινική μελέτη ο *Ljung και συν* περιγράφουν τα ποσοστά επιπλοκών σε 217 ασθενείς με ΙΦΕΝ στην ευρύτερη περιοχή της Στοκχόλμης (19). Οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 2,6 εγχύσεις *infliximab*. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών λάμβανε τουλάχιστον ένα ακόμη φαρμακευτικό παράγοντα έναντι της νόσου. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 41/217 (18,9%) ασθενείς περιλαμβάνοντας: non-Hodgkin's λέμφωμα (1,4% δηλ. 3 ασθενείς εκ των οποίων οι δύο απεβίωσαν), σοβαρές λοιμώξεις σε 18/217 (8,3%), σύνδρομο ορονοσίας σε 5/217 (2,3%), φαρμακευτικό λύκο σε 1/217 (0,5%). Οι σοβαρές λοιμώξεις περιελάμβαναν ευκαιριακές λοιμώξεις σε 2/217 (0,9%) και σήψη μοιραία για τη ζωή σε 2/217 (0,9%). Συνολικά 6/217 ασθενείς απεβίωσαν σε διάστημα 28 μηνών αναδεικνύοντας μια αδρή ετήσια θνησιμότητα στο 1,2%. Όλοι οι αποβιώσαντες λάμβαναν κορτικοστεροειδή και ήταν ηλικιωμένοι.

Πρόσφατα πραγματοποιήθηκε στη Mayo Clinic των Η.Π.Α. μια αναδρομική μελέτη σε 500 ασθενείς με NC, οι οποίοι έλαβαν κατά μέσο όρο τρεις δόσεις *infliximab*, και κατόπιν παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 17 μήνες. Σκοπός της μελέτης ήταν ο υπολογισμός της συχνότητας εμφάνισης διαφόρων επιπλοκών (20). Σοβαρές παρενέργειες παρατηρήθηκαν σε 43 ασθενείς (8,6%) από τους οποίους στους 30 (6%) αποδόθηκαν με μεγάλη πιθανότητα στο *infliximab*. Λοιμώξεις αναπτύχθηκαν σε 48 ασθενείς (9,6%) εκ των οποίων στους 41 (8,2%) ενοχοποιήθηκε το *infliximab*, ενώ σε 20 ασθενείς (4%) χαρακτηρίστηκαν σοβαρές: δύο (0,4%) ανέπτυξαν σήψη, οκτώ (1,6%) πνευμονία, έξι (1,2%) ιογενή συνδρομή, ένας (0,2%) σοβαρή γαστρεντερίτιδα, δύο (0,4%) ενδοκοιλιακά αποστήματα, ένας (0,2%) κυτταρίτιδα και ένας (0,2%) ιστοπλάσμωση. Σε 19 ασθενείς (3,8%) περιγράφεται σύνδρομο ορονοσίας και σε ίδιο αριθμό οξεία αντίδραση κατά την έγχυση (σε δύο περιπτώσεις απειλητική για τη ζωή - απαιτήθηκε η χρήση επινεφρίνης). Σε μικρότερα ποσοστά περιγράφονται κακοήθειες (δύο ασθενείς με Ca πνεύμονα και ένας ασθενής με λέμφωμα) πιθανά σχετιζόμενες με το *infliximab* (0,6%), φαρμακευτικός λύκος (0,6%) και ένα περιστατικό με απομυελίνωση (0,2%). Συνολικά καταγράφηκαν δέκα θάνατοι (2%) αναδεικνύοντας μία αδρή ετήσια θνησιμότητα στο 1,3%. Οι μισοί εξ αυτών (1%) συσχετίστηκαν με μεγάλη πιθανότητα με το *infliximab* (δύο ασθενείς πέθαναν από σήψη και δύο από πνευμονία). Οι περισσότεροι από τους αποβιώσαντες ήταν ηλικιωμένοι (20).

Εκτός από τις προαναφερθείσες μελέτες, μία μεγαλύτερη μελέτη 5807 ασθενών με NC βρίσκεται σε εξέλιξη στην παρούσα χρονική περίοδο από τον *Lichtenstein και συν.* με τελικό σκοπό την ασφάλεια χορήγησης του *infliximab* (21). Από τους 5807 ασθενείς, που συμμετέχουν στη μελέτη, 2850 λαμβάνουν *infliximab* και 2957 κάποιο άλλο φαρμακευτικό παράγοντα έναντι της NC. Οι παράμετροι ασφάλειας που εκτιμώνται, περιλαμβάνουν αντιδράσεις κατά την έγχυση, θνησιμότητα, λοιμώξεις, κακοήθειες, επίδραση στην εγκυμοσύνη και νευρολογικά συμβάντα. Το 86% των ασθενών στην ομάδα του *infliximab* έλαβε δύο ή περισσότερες εγχύσεις ενώ και η βαρύτητα της νόσου σε αυτούς ήταν μεγαλύτερη αλλά και οι νοσηλείες και οι χειρουργικές επεμβάσεις ήταν περισσότερες σε σχέση με την ομάδα, που δεν έλαβε *infliximab*. Τα προκαταρτικά αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο Αμερικάνικο Γαστρεντερολογικό Συνέδριο (DDW) το 2004, αναφέρουν:

-αντιδράσεις κατά την έγχυση 5,4% (σε σύνολο 11504 εγχύσεων), από τις οποίες το 0,16% χαρακτηρίστηκαν σοβαρές,

-θνησιμότητα με δείκτη 0,53 στην ομάδα του *infliximab* σε σχέση με 0,51 στην ομάδα, που δεν έλαβε *infliximab* (πολυπαραγοντική ανάλυση),

-χαμηλό ποσοστό λοιμώξεων (OR= 1,088) σε πολυπαραγοντική ανάλυση,

-παρόμοια επίπτωση κακοηθειών για κάθε 100 ασθενείς/έτη στην ομάδα που έλαβε *infliximab* (0,53) σε σχέση με την ομάδα που δεν έλαβε *infliximab* (0,49),

-παρεμφερές ποσοστό αποβολών (P=0,53) και επιπλοκών στα νεογνά (P=0,78) ανάμεσα στις δύο ομάδες (αναφέρονται στη μελέτη 66 εγκυμοσύνες),

-κανένα περιστατικό φυματίωσης ή καρδιακής ανεπάρκειας μεταξύ των 5807 ασθενών αλλά ένα περιστατικό πολλαπλής σκλήρυνσης.

Μία σημαντικά ευαίσθητη υποομάδα μεταξύ των ασθενών με NC αποτελούν και οι γυναίκες, που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Σε μία αναδρομική μελέτη καταγράφηκαν οι επιπλοκές στην εγκυμοσύνη σε 146 γυναίκες με NC ή PA, οι οποίες έλαβαν *infliximab* είτε πριν είτε μετά την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης (22). Στοιχεία για την έκβαση της εγκυμοσύνης υπήρξαν για 106 από αυτές. Οι 96 έλαβαν οι ίδιες *infliximab* (83 μέσα σε τρεις μήνες πριν ή στο πρώτο τρίμηνο μετά τη σύλληψη ενώ 72 λάμβαναν συγχρόνως κι άλλο φαρμακευτικό παράγοντα για τη νόσο) ενώ 10 εκτέθηκαν έμμεσα, αφού *infliximab* είχε λάβει ο σύζυγος. Ο αριθμός των εγχύσεων κυμάνθηκε από μία έως εννέα. Επιτυχώς ολοκληρώθηκαν 64/96 κυήσεις (67%) (σε 5 παρατηρήθηκαν επιπλοκές στον τοκετό) ενώ υπήρξαν 14/96 αποβολές (15%) και 18/96 θεραπευτικοί τερματισμοί κύησης (19%). Τα ποσοστά είναι παρόμοια με το γενικό πληθυσμό αλλά και με τις εγκυμονούσες γυναίκες με NC, που δε λαμβάνουν *infliximab*. Στην ομάδα της έμμεσης έκθεσης υπήρξαν 9/10 επιτυχώς ολοκληρωμένες κυήσεις και μία αποβολή. Παρά τα σχετικά καθησυχαστικά αποτελέσματα οι συστάσεις προς τις γυναίκες με NC ή PA, οι οποίες βρίσκονται σε έξαρση, συμβουλεύουν την αποφυγή σύλληψης.

Συμπερασματικά λοιπόν οι παραπάνω μελέτες καταδεικνύουν ως τελικό αποτέλεσμα τον ιδιαίτερα χαμηλό κίνδυνο θνησιμότητας και κακοηθειών στους ασθενείς, που λαμβάνουν *infliximab*, ο οποίος είναι τουλάχιστον συγκρινόμενος με τους άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες, που χρησιμοποιούνται για τη NC. Ο δε κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων, που διαπιστώνεται σχετικά αυξημένος, φαίνεται σε ένα ποσοστό να οφείλεται και στη συγχορήγηση σπους ασθενείς, που λαμβάνουν *infliximab* και άλλων επιβαρυντικών φαρμακευτικών παραγόντων (κορτικοστεροειδή, ανοσοτροποποιητικά) καθώς και στη μεγαλύτερη βαρύτητα νόσου που χαρακτηρίζει τους συγκεκριμένους ασθενείς.

(II) **CDP571** (95% ανθρωποποιημένο IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα). Πρόκειται για παράγοντα που στη μοναδική μελέτη φάσης III (396 ασθενείς με NC μέτριας έως σοβαρής βαρύτητας), έχει δείξει καλά αποτελέσματα μόνο όσον αφορά την επίτευξη ύφεσης και πτωχά αποτελέσματα όσον αφορά τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του φαρμάκου (23). Στη συγκεκριμένη μελέτη τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών (είτε ήπιων είτε σοβαρών) αλλά και λοιμώξεων (~ 29%), ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδος, που έλαβε CDP571 και αυτής που έλαβε εικονικό φάρμακο. Συγκεκριμένα περιγράφονται: κοιλιακό άλγος, πυρετός, γριππώδης συνδρομή, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι, ζάλη, βήχας, κατάθλιψη, αϋπνία, εξάνθημα, κνησμός, ειλεΐτιδα, διαταραχή ηπατικών ενζύμων. Αντίθετα το ποσοστό οξείας αντίδρασης κατά την χορήγηση ήταν διπλάσιο στην ομάδα του CDP571 (20,5% vs 10,5%). Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε φυματίωση ή ευκαιριακές λοιμώξεις ή ανέπτυξε νεοπλασία. Δε σημειώθηκε κανένας θάνατος. Τέλος φαίνεται να εμφανίζει και μικρότερα ποσοστά ανάπτυξης αντι-ιδιοτυπικών αντισωμάτων (~ 11%) σε σχέση με το *infliximab*.

(III) **CDP870** (ανθρωποποιημένο Fab κλάσμα μονοκλωνικού αντισώματος συνδεδεμένο με πολυαιθυλαινική γλυκόλη-PEG έναντι του TNFα). Πρόκειται για βιολογικό παράγοντα, που βρίσκεται σε φάση κλινικών μελετών και χορηγείται

υποδορίως. Τη χρονική αυτή περίοδο βρίσκονται σε εξέλιξη δύο μεγάλες μελέτες φάσης ΙΙΙ και τα αποτελέσματα αναμένονται.

(IV) **ETANERCEPT** (ανασυνδυασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη εκ σύντηξης αποτελούμενη από το Fc κλάσμα ενός IgG1 μονοκλωνικού αντισώματος συνδεδεμένο με το διαλυτό p75 υποδοχέα του TNFα). Πρόκειται για βιολογικό παράγοντα, που βρίσκεται σε φάση κλινικών μελετών και χορηγείται υποδορίως. Μελέτες φάσης ΙΙ σε ασθενείς με NC, δεν έδειξαν ικανοποιητικά αποτελέσματα., παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιείται με επιτυχία στους ασθενείς με ΡΑ, ψωριασική αρθρίτιδα και ΑΣ . Στις προαναφερθείσες ομάδες ασθενών έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες ασφαλείας. Στη μεγαλύτερη από αυτές συμπεριλήφθηκαν 2054 ασθενείς με ΡΑ, που λάμβαναν *etanercept* ως μονοθεραπεία για τουλάχιστον πέντε έτη. Περιγράφεται ποσοστό λοιμώξεων, που χρειάστηκαν νοσηλεία ή ενδοφλέβια αντιβίωση 0,04/ασθενείς-έτη (6654 ασθενείς-έτη), παρεμφερές με τις ομάδες ελέγχου. Επιπλέον περιγράφεται συχνότητα σοβαρών παρενεργειών και κακοηθειών παρόμοια με τις ομάδες ελέγχου (24).

Ωστόσο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν σποραδικά αναφερθεί: σοβαρές λοιμώξεις (κυρίως ανωτέρου αναπνευστικού και ουροποιητικού), αναζωπύρωση προϋπάρχουσας λανθάνουσας λοίμωξης από έρπητα ζωστήρα, περιπτώσεις σήψης, απομυελινωτικές διαταραχές, εμφάνιση NC, πανκυτταροπενία, ανάπτυξη ANA (11%) και anti-dsDNA (14%) με περιπτώσεις φαρμακευτικού λύκου. Τέλος η ουσιαστικότερη αντίδραση που έχει περιγραφεί κατά τη χορήγηση, είναι τοπική έκθυση εξανθήματος με άλγος και κνησμό στη θέση παρακέντησης.

(V) **ONERCEPT** (πλήρως ανθρώπινος ανασυνδυασμένος διαλυτός TNFα p55 υποδοχέας). Πρόκειται για παράγοντα, που επίσης χορηγείται υποδορίως. Μία μελέτη φάσης ΙΙ σε ασθενείς με ενεργό NC απέτυχε να δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα.

(VI) **ADALIMUMAB** (πλήρως ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα). Πρόκειται για παράγοντα, που επίσης χορηγείται υποδορίως. Σε σχέση με το *infliximab* το *adalimumab* φαίνεται να υπερέχει στο ότι είναι πλήρως ανθρωποποιημένο και ότι χορηγείται υποδορίως. Δε φαίνεται να ενισχύει την προϋπάρχουσα παρουσία ANA, που αναπτύχθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν *infliximab*, αφού περιγράφεται de novo ανάπτυξη ANA σε ποσοστό 12% vs 7% της ομάδας ελέγχου (25).

Είναι γενικά καλά ανεκτό και οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρουσίασε στις προαναφερθείσες μελέτες είναι: ήπιες λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού και ουροποιητικού, ρινίτιδα, κολπίτιδα προσώπου, γριππώδη συνδρομή, κεφαλαλγία, ναυτία, αιμωδίες, εξάνθημα, κόπωση, βήχα, αρθραλγίες, κοιλιακό άλγος, οσφυαλγία, αιματουρία, υπέρταση, αύξηση τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και ALP και αντίδραση στη θέση παρακέντησης με ερύθημα και δυσφορία, που υποχώρησαν σε λιγότερο από 24 ώρες (25). Η συνολική συχνότητα λοιμώξεων ήταν παρόμοια με αυτή της ομάδας ελέγχου (1 vs 0,9/ασθενείς-έτη) και αυτή σοβαρών λοιμώξεων επίσης συγκρίσιμη (0,04 vs 0,02/ασθενείς-έτη). Στις προαναφερθείσες μελέτες περιγράφονται και περιπτώσεις φυματίωσης. Η χορήγηση *adalimumab* δεν πρέπει να πραγματοποιείται σε περίπτωση ενεργού λοιμώξεως ενώ πρέπει να διακόπτεται σε

περίπτωση εμφάνισης σοβαρής λοιμώξεως κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Επίσης περιγράφονται περιπτώσεις ανάπτυξης συμπαγών όγκων και λεμφωμάτων αλλά η συχνότητα εμφάνισης δε φαίνεται να είναι μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού αλλά και των ασθενών με PA, που δε λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες.

ΑΝΤΙ-ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 12 (IL-12) :

Πρόκειται για ένα ανασυνδυασμένο, αποκλειστικά ανθρώπινο, πλήρους μεγέθους IgG1 λ αντίσωμα γενετικά τροποποιημένο ώστε να αναγνωρίζει την ιντερλευκίνη-12 p40, και χορηγείται υποδορίως.

Μία πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης ΙΙ έχει πραγματοποιηθεί σε 79 ασθενείς με ενεργό NC με πρωταρχικό τελικό σκοπό την ασφάλεια (26), η οποία όμως έδειξε παράλληλα και σχετικά καλά αποτελέσματα όσον αφορά την επίτευξη ύφεσης. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ήπια αντίδραση στο σημείο της παρακέντησης (75-94%). Άλλες ουσιώδεις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος, αρθραλγίες, λοιμώξεις ουροποιητικού και αναπνευστικού, βήχας, κεφαλαλγία, πυρετός, κόπωση, υπερουριχαιμία, υπογλυκαιμία, υπεραμυλασαιμία, υπερφωσφαταιμία. Επίσης σε μικρό ποσοστό ασθενών (3/79) παρουσιάστηκαν αντισώματα έναντι της IL-12.

NATALIZUMAB:

Πρόκειται για ένα ανθρωποποιημένο IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της α4 ιντεγκρίνης, που χορηγείται ενδοφλεβίως. Μέχρι σήμερα έχουν ολοκληρωθεί δύο κλινικές μελέτες φάσης ΙΙ και μία φάσης ΙΙΙ σε ασθενείς με NC καθώς και μία πιλοτική μελέτη σε ασθενείς με ΕΚ, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου αξιόλογα στοιχεία εμφανίζει μία πλήρως δημοσιευμένη μελέτη φάσης ΙΙ για τη NC (27).

Στη διπλή τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη αυτή μελέτη περιλήφθηκαν 244 ασθενείς με ενεργό NC μέτριας-σοβαρής βαρύτητας. Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της μελέτης παρουσίασαν 19/244 (7,7%). Το ποσοστό αυτό ήταν παρεμφερές με την ομάδα ελέγχου, όπως και το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. Οι κυριότερες από αυτές ήταν: κοιλιακό άλγος, αρθραλγίες, κολίτιδα, γριππώδης συνδρομή, κεφαλαλγία, ναυτία, λοίμωξη, φαρυγγίτιδα, οξεία αντίδραση κατά την έγχυση.

Αξιοσημείωτη ήταν η αύξηση του μέσου αριθμού λεμφοκυττάρων κατά 1,3-1,9 φορές από την τιμή αναφοράς στον αιματολογικό έλεγχο, παραμένοντας όμως πάντα εντός φυσιολογικών ορίων. Η αύξηση αυτή φαίνεται να εξηγείται από τη διακοπή της επαγώμενης από την α4 ιντεγκρίνη, μετανάστευσης των λεμφοκυττάρων σε εξω-αγγειακές θέσεις, οδηγώντας έτσι στην αύξηση των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων. Τέλος το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του *natalizumab* σε ανιχνεύσιμα επίπεδα δεν ήταν ιδιαίτερα υψηλό (7%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ανακεφαλαιώνοντας λοιπόν θα πρέπει να τονίσουμε τη μεγάλη σημασία της τήρησης των σωστών κανόνων ασφαλείας, όταν χορηγούμε βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Η μέχρι τώρα εμπειρία μάς έχει δείξει, ότι πρόκειται για ιδιαίτερα σύνθετα φάρμακα με πολύπλευρες και πιθανόν μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές, τα οποία θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, όταν έχουν εξαντληθεί όλα τα άλλα προβλεπόμενα θεραπευτικά μέσα. Προς την κατεύθυνση αυτή σίγουρα απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών, προκειμένου να εξάγουμε πιο ξεκάθαρα συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια των βιολογικών θεραπειών.

Βιβλιογραφία:

1. Sandborn WJ and Faubion WA. Biologics in inflammatory bowel disease: how much progress have we made? *Gut 2004; 53: 1366-1373.*
2. Lim W-C and Hanauer SB. Emerging biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord 2004; 4: 66-85.*
3. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to Infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol 2003; 98: 1315-1324.*
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet 2002; 359: 1541-1549.*
5. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Eng J Med 2004; 350: 876-885.*
6. Hanauer SB, Rutgeerts P, Targan S, et al. Delayed hypersensitivity to infliximab (Remicade) re-infusion after a 2-4 year interval without treatment. *Gastroenterology 1999; 116: A731.*
7. Thomas CT, Weinshenker BG and Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor α therapy with Infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 28-31.*
8. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum 2002; 46: 3151-3158.*
9. Chung E, Packer M, Hung Lo K, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-a, in patients with moderate to severe heart failure: results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. *Circulation 2003; 107: 3133-3140.*
10. Panagi S, Palka W, Korelitz B, et al. Diffuse alveolar hemorrhage after infliximab treatment of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 274-277.*
11. Keane J, Gershon SK, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Eng J Med 2001; 345: 1098-1104.*

12. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum 2002; 46: 2565-2570.*
13. Seddik M, Meliez H, Seguy D, et al. Pneumocystis Jiroveci (Carinii) pneumonia following initiation of infliximab and azathioprine therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 436-437.*
14. Van de Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum 2005; 52: 582-591.*
15. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: A prospective cohort study. *Gastroenterology 2003; 125: 32-39.*
16. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology 2004; 126: 402-413.*
17. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med 2003; 348: 601-608.*
18. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology 2003; 124: 917-924.*
19. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut 2004; 53: 849-855.*
20. Colombel JF, Loftus EV jr, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology 2004; 126: 19-31.*
21. Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG, et al. Safety of infliximab in Crohn's disease: data from 5000-patient TREAT registry. *Gastroenterology 2004; (abstract in press).*
22. Katz J, Antoni C, Keenan G, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol 2004; 99: 2385-2392.*
23. Sandborn WJ, Feagan B, Radford-Smith G, et al. CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumor necrosis factor-a, for moderate-to-severe Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Gut 2004; 53: 1485-1493.*
24. Lebwohl MG, Gottlieb AB, Wallis WJ and Zitnik RJ. Global safety and efficacy of more than five years of Etanercept (Enbrel) therapy in rheumatoid arthritis. *American Academy of Dermatology 62nd Annual Meeting 2004: Washington DC, poster P550.*

25. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial Of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol 2003; 30: 2563-2571.*
26. Mannon P, Fuss I, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med 2004; 351: 2069-2079.*
27. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med 2003; 348: 24-32.*

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Μη Ιδιοπαθείς Κολίτιδες

Συντονιστής: **Ν. Ευγενίδης**

ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Όλγα Ι. Γιουλεμέ

Η πρώτη περιγραφή βλάβης του παχέος εντέρου απο μειωμένη αιματική ροή έγινε απο τους Boley και συν[1] το 1963 και ο όρος ισχαιμική κολίτιδα στην κλινική αυτή οντότητα δόθηκε λίγα χρόνια αργότερα, το 1966, από τους Marston και συν[2]. Η κατάσταση αυτή εμφανίζεται όταν, ως αποτέλεσμα της μειωμένης αιμάτωσης των ιστών, οι μεταβολικές ανάγκες υπερβαίνουν την προσφορά οξυγόνου στο εντερικό τοίχωμα, με αποτέλεσμα τη βλάβη του τοιχώματος του παχέος εντέρου. Κλινικά εκδηλώνεται ως: 1) αναστρέψιμη κολοπάθεια, 2) παροδική κολίτιδα, 3) χρόνια κολίτιδα, 4) στένωση, 5) γαγγραινώδης κολίτιδα, 6) κεραυνοβόλος πανκολίτιδα.
Παρατηρείται συνήθως σε ηλικιωμένους και αποτελεί τη πιο συχνή αγγειακή εντερική βλάβη. Υπολογίζεται ότι ισχαιμική κολίτιδα εμφανίζουν 50-60% των ασθενών με εντερική ισχαιμία καθώς και 1 στους 2000 οξέως πάσχοντες που εισάγονται στα νοσοκομεία[3]. Όμως η πραγματική συχνότητα της πάθησης παραμένει άγνωστη, εξαιτίας της δυσχέρειας στην τεκμηρίωση της διάγνωσης και της συχνά λανθασμένης διάγνωσης.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

Πολλοί παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη αιμάτωση και τελικά στην ισχαιμία του εντερικού τοιχώματος, όπως η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, ο βαθμός αθηρωμάτωσης, η έκταση του παράπλευρου αγγειακού δικτύου, νευρογενείς/ ορμονικοί/ τοπικοί μηχανισμοί της αντίστασης των αγγείων και απελευθέρωση ελεύθερων χημικών ριζών κατά τη φάση επαναιμάτωσης του ισχαιμούντος αγγείου. Από τα στρώματα του εντερικού τοιχώματος πρώτος προσβάλλεται ο βλεννογόνος, γιατί έχει την εντονότερη μεταβολική δραστηριότητα. Η καταστροφή των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου εμφανίζεται σε 30 λεπτά με αποτέλεσμα την εμφάνιση εξελκώσεων και οιδήματος, ενώ αν η ισχαιμία παραταθεί οι βλάβες επεκτείνονται και στο υπόλοιπο τοίχωμα με την εμφάνιση υποβλεννογόνιας αιμορραγίας και τελικά την νέκρωση του εντερικού τοιχώματος.

Στην αρχική φάση, όταν η ισχαιμία περιορίζεται στο βλεννογόνο παρατηρείται αυξημένος περισταλτισμός του εντέρου. Με την επέκταση της ισχαιμίας τον αυξημένο περισταλτισμό διαδέχεται η πάρεση του εντέρου και η αύξηση της διαπερατότητας του βλεννογόνου με τη διαπίδυση των μικροβίων από τον αυλό στο εντερικό τοίχωμα, που οδηγεί σε σπλαχνική και περιτοναική φλεγμονή και τελικά σε οξεία περιτονίτιδα.

Παράγοντες που επιδεινώνουν την ισχαιμική βλάβη είναι ο αγγειόσπασμος, η περίοδος της επαναιμάτωσης και ελαττωματική αιματική παροχή σε ορισμένες ανατομικές θέσεις του παχέος εντέρου.

Ο αγγειόσπασμος εμφανίζεται τόσο στην αποφρακτική όσο και στη μη αποφρακτική εντερική ισχαιμία και συνήθως παραμένει για ώρες μετά την άρση της απόφραξης ή την επαναφορά στο φυσιολογικό της πίεσης αιμάτωσης στην προσβεβλημένη περιοχή, με

αποτέλεσμα την παράταση της ισχαιμίας. Ο μηχανισμός του αγγειόσπασμου παραμένει άγνωστος, διάφορες εργασίες σε πειραματόζωα ενοχοποιούν την ενδοθηλίνη[4].

Σε μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα παρατηρήθηκε ότι η ισχαιμική βλάβη μπορεί να επιδεινωθεί στη φάση της επαναιμάτωσης λόγω της απελευθέρωσης ελευθέρων χημικών ριζών από τα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα στο εντερικό τοίχωμα.

Ευαίσθητες περιοχές του παχέος εντέρου για ανάπτυξη ισχαιμίας είναι τμήματα που βρίσκονται μεταξύ των ορίων περιοχών που δέχονται αίμα από δύο αρτηρίες, όπως η αριστερή κολική καμπή (άνω και κάτω μεσεντέριος) και η περιοχή της ορθοσιγμοειδικής καμπής (κάτω μεσεντέριος και έσω λαγόνιος). Σε ανασκόπηση 250 περιπτώσεων ισχαιμικής κολίτιδας η συχνότητα ανάλογα με την ανατομική περιοχή ήταν δεξιό κόλο 12%, εγκάρσιο και σπληνική καμπή 17%, σπληνική καμπή 11%, αριστερό κόλο 40% και ορθό 6%5. Στην ίδια ανασκόπηση παρατηρήθηκε ότι στους ηλικιωμένους ασθενείς οι αρτηρίες του εντερικού τοιχώματος εμφανίζουν αυξημένη ελικοειδή πορεία η οποία οδηγεί σε αύξηση της αγγειακής αντίστασης και μπορεί να αποτελέσει επιπρόσθετο προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης ισχαιμίας στους ασθενείς αυτούς.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η ισχαιμική κολίτιδα ταξινομείται σε αποφρακτική και μη αποφρακτική . Τα αίτια φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Στην αποφρακτική μορφή υπάρχει μηχανική απόφραξη αγγειακού κλάδου στο τοίχωμα του παχέος εντέρου. Η απόφραξη μπορεί να αφορά μεγάλα αγγεία (εμβολή, θρόμβωση κυρίως αρτηρίας), ή μικρά αγγεία (σακχαρώδης διαβήτης, αγγειίτιδα, ακτινοβολία). Αποφρακτική ισχαιμική κολίτιδα εμφανίζεται και σε επεμβάσεις στην αορτή, με ποσοστά που κυμαίνονται από 3-7% σε εκλεκτικές επεμβάσεις ως και 60% σε επείγουσες επεμβάσεις μετά από ρήξη ανευρύσματος[6].

Στη μη αποφρακτική ισχαιμική κολίτιδα η παθοφυσιολογία δεν είναι ξεκάθαρη. Μπορεί να οφείλεται σε χαμηλή καρδιακή παροχή (καρδιακή ανεπάρκεια) ή υποογκαιμία (αιμορραγία, αφυδάτωση), σε χορήγηση φαρμάκων που προκαλούν αγγειόσπασμο και σπανιότερα σε κοιλιακή διάταση από απόφραξη (καρκίνος, δυσκοιλιότητα) λόγω αύξησης της ενδοτοιχωματικής πίεσης, φλεβικής στάσης και επακόλουθης μειωμένης αρτηριακής παροχής[7]. Σε αρκετές ωστόσο περιπτώσεις δεν ανευρίσκεται κάποιο αίτιο.

Αίτια ισχαιμικής κολίτιδας	
Α. Αποφρακτικά	***Β. Μη αποφρακτικά***
Αρτηριακά: θρόμβωση εμβολή χοληστερολικό έμβολο μετά από εγχειρήσεις αορτής τραύμα νόσος μικρών αγγείων: σακχ.διαβήτης αμυλοείδωση μετακτινική αγγειίτιδα Φλεβικά συνδρ. υπερπηκτικότητας παγκρεατίτιδα	Ιδιοπαθή Καταπληξία καρδιογενής αιμορραγική υποβολαιμική σηπτική Φάρμακα διγοξίνη διουρητικά κατεχολαμίνες οιστρογόνα ΜΣΑΦ κοκαίνη Απόφραξη καρκίνος δυσκοιλιότητα

Πίνακας 1.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ισχαιμική κολίτιδα εκδηλώνεται συνήθως με έντονο κοιλιακό πόνο που εντοπίζεται κυρίως στη πάσχουσα περιοχή, όταν η ισχαιμική βλάβη περιορίζεται στο βλεννογόνο. Ο πόνος είναι σπλαχνικός και οφείλεται στον ερεθισμό νεύρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς και στην κοιλιακή διάταση που προκαλείται απο τον αυξημένο περισταλτισμό και τον έντονο σπασμό στο πάσχον τμήμα του παχέος εντέρου8. Λόγω του αυξημένου περισταλτισμού ο πόνος έχει συχνά κολικοειδή χαρακτήρα. Χαρακτηριστικό είναι ότι σε αντίθεση με την ένταση του πόνου η κοιλιά είναι μαλακή, ευπίεστη, με ήπια ευαισθησία.

Όταν η ισχαιμία επεκταθεί διατοιχωματικά ο πόνος γίνεται διάχυτος και στην κλινική εξέταση παρατηρείται σύσπαση των κοιλιακών τοιχωμάτων και παλίνδρομη ευαισθησία διάχυτη ή εντοπισμένη ανάλογα με την έκταση της ισχαιμίας.

Συχνό σύμπτωμα που έπεται του κοιλιακού πόνου αποτελεί η αιμορραγία από το ορθό που είναι συνήθως ήπια και ποικίλει από παρουσία ερυθρού (ισχαιμία στο αριστερό κόλο) ή βυσσινόχρου (ισχαιμία στο δεξιό κόλο) αίματος αναμεμιγμένου με κόπρανα. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αυτοπεριοριζόμενη, σπάνια απαιτείται μετάγγιση αίματος και ακόμα σπανιότερα επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Άλλα συμπτώματα είναι η διάρροια (68%), ο μετεωρισμός (63%), η ναυτία και οι έμετοι (38%).

Τέλος σημειώνεται ότι σε αντίθεση με τους ασθενείς που πάσχουν από οξεία μεσεντέριο ισχαιμία που είναι βαρέως πάσχοντες, οι ασθενείς με ισχαιμική κολίτιδα εμφανίζονται αιμοδυναμικά σταθεροί χωρίς σημεία περιτοναικού ερεθισμού, με εξαίρεση τους ασθενείς με διατοιχωματική ισχαιμία όπου η κλινική εικόνα είναι εξαιρετικά βαριά.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι αιματολογικές/ βιοχημικές εξετάσεις στην ισχαιμική κολίτιδα είναι μη ειδικές. Μπορεί να διαπιστωθεί λευκοκυττάρωση, ιδίως σε εκτεταμένη ισχαιμία, καθώς και αύξηση ενζύμων που παρατηρούνται σε οποιαδήποτε ιστική ισχαιμία, όπως κρεατινικής κινάσης, γαλακτικής δευδρογενάσης, αλκαλικής φωσφατάσης, φωσφόρου και γαλακτικού οξέος.

Απο τις υπόλοιπες παρακλινικές εξετάσεις:

Α) η απλή ακτινογραφία κοιλίας σπανίως βοηθάει στη διάγνωση της ισχαιμικής κολίτιδας. Τα ευρήματα είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν τη διάταση του παχέος εντέρου και την ύπαρξη μεμονωμένων εντερικών ελίκων διατεταμένων από αέρα. Σε 20% των ασθενών εμφανίζεται πάχυνση του εντερικού τοιχώματος και η χαρακτηριστική εικόνα "εντυπωμάτων αντίχειρος" απο υποβλεννογόνιο οίδημα και αιμορραγία.

Β) η κολονοσκόπηση αποτελεί τα τελευταία 25 έτη την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της ισχαιμικής κολίτιδας, παρέχοντας άμεση επισκόπηση του βλεννογόνου και δυνατότητα λήψης βιοψιών από την πάσχουσα περιοχή[9]. Στα αρχικά σπάδια της ισχαιμίας ο βλεννογόνος εμφανίζεται οιδηματώδης με σπικτές εξέρυθρες περιοχές. Χαρακτηριστική είναι η τμηματική προσβολή του βλεννογόνου. Σε πιο εκτεταμένη ισχαιμία παρατηρούνται αιμόρραγικοί όζοι που οφείλονται σε υποβλεννογόνιο οίδημα και αιμορραγία και αντιστοιχούν στην εικόνα "εντυπωμάτων αντίχειρος" στην απλή ακτινογραφία. Οι αιμορραγικοί όζοι εμφανίζονται συνήθως τις πρώτες 2-3 ημέρες μετά την έναρξη της ισχαιμίας και εξαφανίζονται γρήγορα. Επίσης από την ανάλυση διαφόρων μελετών φαίνεται ότι τα ισπολογικά ευρήματα της ισχαιμικής κολίτιδας παρατηρούνται συχνότερα την πρώτη ημέρα και σπανιότερα αργότερα. Επομένως οι ασθενείς με υποψία ισχαιμικής κολίτιδας πρέπει να υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση τις πρώτες 3 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων προκειμένου να επιτευχθεί το μέγιστο διαγνωστικό αποτέλεσμα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι βιοψίες συνήθως δεν είναι διαγνωστικές και δείχνουν μη ειδικές αλλοιώσεις του βλεννογόνου.

Γ) ο βαριούχος υποκλυσμός ως εναλλακτική λύση της κολονοσκόπησης δεν έχει μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια, αδυνατώντας πολλές φορές να διακρίνει την ισχαιμική από άλλες μορφές κολίτιδας όπως η λοιμώδης ή η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Επίσης η έγχυση με πίεση του βαρίου είναι δυνατόν να συμπιέσει τα ενδοτοιχωματικά αγγεία και να επιδεινώσει την ήδη υπάρχουσα ισχαιμία. Τέλος η ύπαρξη βαρίου στον εντερικό αυλό δυσκολεύει τη διενέργεια άλλων απεικονιστικών εξετάσεων όπως η αξονική τομογραφία και η αγγειογραφία. Για τους παραπάνω λόγους ο βαριούχος υποκλυσμός σπανίως χρησιμοποιείται σήμερα για τη διάγνωση της ισχαιμικής κολίτιδας.

Δ) η αξονική τομογραφία βοηθάει στον αποκλεισμό άλλων αιτιών αδιευκρίνιστου κοιλιακού άλγους και ενισχύει τη διάγνωση της ισχαιμικής κολίτιδας δείχνοντας τμηματική πάχυνση του εντερικού τοιχώματος στις περισσότερες περιπτώσεις[10].

Ε) η αγγειογραφία των μεσεντερίων δεν ενδείκνυται στη διάγνωση της ισχαιμικής κολίτιδας, γιατί κατά την έναρξη των συμπτωμάτων η αιματική ροή στο εντερικό

τοίχωμα έχει ήδη αποκατασταθεί. Ένδειξη υπάρχει μόνο όταν η εντόπιση της βλάβης είναι στο δεξιό κόλο ή όταν η κλινική εικόνα είναι ιδιαίτερα βαριά, οπότε
δεν επιτρέπεται σαφής διάκριση μεταξύ ισχαιμικής κολίτιδας και οξείας μεσεντέριας ισχαιμίας.

Στ) άλλες απεικονιστικές μέθοδοι όπως το έγχρωμο Doppler και η μαγνητική τομογραφία έχουν χρησιμοποιηθεί ωστόσο ο ρόλος τους στη διάγνωση της ισχαιμικής κολίτιδας παραμένει αδιευκρίνιστος[11].

Πρέπει να τονισθεί ότι συνήθως για την διάγνωση της ισχαιμικής κολίτιδας απαιτούνται επαναλαμβανόμενες ακτινολογικές και ενδοσκοπικές εξετάσεις του παχέος εντέρου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από τη σοβαρότητα και την έκταση της νόσου.

Στο 50% των ασθενών που προσέρχονται με ισχαιμική κολίτιδα η νόσος είναι αναστρέψιμη και δε χρειάζεται ιδιαίτερη θεραπευτική αντιμετώπιση. Συνήθως τα συμπτώματα υποχωρούν μέσα σε 48 ώρες και οι βλάβες στο κόλο υποστρέφονται σε 1-2 βδομάδες. Όταν η νόσος είναι βαρύτερη μπορεί να χρειασθούν 1-6 μήνες για την πλήρη ύφεση της νόσου.

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ισχαιμική κολίτιδα που τελικά εισάγονται στο νοσοκομείο, η αρχική θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική με διακοπή σίτισης, χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως για διατήρηση επαρκούς ενδαγγειακού όγκου, ρύθμιση της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας και διακοπή φαρμάκων που ενοχοποιούνται για αγγειόσπασμο. Οι περισσότεροι συγγραφείς προτείνουν τη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος σε όλους τους ασθενείς με μετρίου ή σοβαρού βαθμού ισχαιμική κολίτιδα, βασιζόμενοι σε παλιές πειραματικές εργασίες όπου φαίνεται ότι τα αντιβιοτικά ελαττώνουν τη διάρκεια και τη βαρύτητα της νόσου[12]. Επίσης τα αντιβιοτικά θεωρητικά αποτρέπουν τη διαπίδυση μικροβίων που εμφανίζεται με την αύξηση της διαπερατότητας του βλεννογόνου στο πάσχον τμήμα του παχέος εντέρου. Τέλος η εξέλιξη της ισχαιμικής βλάβης σε γάγγραινα είναι απρόβλεπτη και αυτός είναι επιπρόσθετος λόγος για την προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών κατά την έναρξη του επεισοδίου.

Σε ασθενείς με νόσο που διαρκεί για 1-6 μήνες ή μεταπίπτει σε χρονιότητα δοκιμάσθηκε η χορήγηση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς φλεγμονώδης νόσου του εντέρου[13]. Οι διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν αποδίδει, ενώ αμφίβολη είναι και η αποτελεσματικότητα των αμινοσαλικυλικών[14]. Αντιθέτως, η χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών μπορεί να επιδεινώσει την ισχαιμική βλάβη και να οδηγήσει ακόμα και σε διάτρηση.

Στο υπόλοιπο 50% των ασθενών όπου οι βλάβες είναι μη αναστρέψιμες (γαγγραινώδης, διάτρηση, πανκολίτιδα, χρόνια ισχαιμική κολίτιδα, στένωση), μετά την αρχική υποστηρικτική αγωγή η θεραπεία εκλογής είναι η εγχείρηση που συνήθως

καταλήγει σε εκτομή του πάσχοντος τμήματος του παχέος εντέρου. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι ενδείξεις για εγχείρηση σε ασθενείς με ισχαιμική κολίτιδα[13].

Οξείες ενδείξεις
Περιτονίτιδα
Μαζική αιμορραγία
Κεραυνοβόλος πανκολίτιδα με ή χωρίς τοξικό μεγάκολο
Υποξείες ενδείξεις
Αδυναμία της οξείας τμηματικής ισχαιμικής κολίτιδας να υποχωρήσει σε 2-3 βδομάδες με συμπτωματολογία
κολοπάθεια με απώλεια λευκωμάτων
Χρόνιες ενδείξεις
Συμπτωματική στένωση
Συμπτωματική τμηματική ισχαιμική κολίτιδα

Πίνακας 2. Ενδείξεις εγχείρησης σε ασθενείς με ισχαιμική κολίτιδα.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι ασθενείς με αναστρέψιμη ισχαιμική κολίτιδα βελτιώνονται γρήγορα και σε διάστημα 1-2 βδομάδων τα συμπτώματα υποχωρούν. Η επαναληπτική κολονοσκόπηση λίγες βδομάδες μετά την εξαφάνιση των συμπτωμάτων κρίνεται απαραίτητη προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ύφεση της νόσου. Οι ασθενείς αυτοί δεν χρειάζονται περαιτέρω θεραπεία και η θνητότητα είναι αρκετά χαμηλή[15]. 10% των ασθενών θα εμφανίσουν μήνες μετά την ύφεση της νόσου αποφρακτικά συμπτώματα λόγω ανάπτυξης στένωσης στην περιοχή της βλάβης. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με κολονοσκόπηση και η αντιμετώπιση είναι κυρίως χειρουργική.

Οι ασθενείς με βαριά ισχαιμική κολίτιδα που οδηγούνται τελικά επειγόντως στο χειρουργείο έχουν κακή πρόγνωση με ποσοστό θνητότητας >50%[16]. Ο θάνατος επέρχεται συνήθως από σήψη και από επιπλοκές των συνυπάρχουσων παθήσεων.

Ακόμα μεγαλύτερη θνητότητα εμφανίζουν οι ασθενείς με κεραυνοβόλο πανκολίτιδα και οι ασθενείς που εμφανίζουν ισχαιμική κολίτιδα μετά από επέμβαση στην αορτή.

Τέλος περίπου 20% των ασθενών με ισχαιμική κολίτιδα θα αναπτύξουν χρόνια κολίτιδα. Πρόκειται συνήθως για ασθενείς με εκτεταμένη αθηρωματική αγγειακή νόσο που τελικά θα οδηγηθούν σε χειρουργική εκτομή του πάσχοντος τμήματος του παχέος εντέρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boley SJ, Schwartz S, Lash J, Sterhill V. Revesible vascular occlusion of the colon. Surgery, Gynecology and Obstretrics1963;116:53-60
2. Marston A, Pheils MT,Thone MC. Ischaemic colitis. Gut 1966;7:1-10
3. Brandt LJ, Boley SJ. Colonic ischemia. Surgical Clinics of North America 1992;72:203-229
4. Miura S, Kurose I, Fukumura D et al. Ischemic bowel necrosis induced by endothelin-1: an experimental model in rats. Digestion 1991;48:163-172
5. MacDonald PH. Ischaemic colitis. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2002;16:51-61
6. Hagihara PF, Ernst CB, Griffen WB. Incidence of ischemic colitis following abdominal aortic reconstruction. Surgery, Gynecology and Obstretrics1979;149:571-573
7. Higgins PDR, Davis KJ, Laine L. Systemic review: the epidemiology of ischaemic colitis. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:729-738
8. Bower TC. Ischemic colitis. Surgical Clinics of North America 1993;73:1037-1053
9. Scowcroft CW, Sanowski RA, Kozarek RA. Colonoscopy in ischemic colitis. Gastrointestinal Endoscopy 1981;27:145-161
10. Balthazar EJ, Yen BC, Gordon RB. Ischemic colitis: CT evaluation of 54 cases. Radiology 1999;211:381-388
11. Wilkerson DK, Mezrich R, Drake C et al. MR imaging of acute occlusive intestinal ischemia. Journal of Vascular Surgery 1990;11:567-571
12. Sarnoff SJ, Fine J. Effect of chemotherapy on ileum subjected to vascular ijury. Ann Surg 1945;121:74-82
13. AGA Technical Review on Intestinal Ischemia. Gastroenterology 2000;118:954-968
14. Nischimori S,Miyao M., Kawamura K, et al. Succesful use of mesalamine in the treatment of chronic segmental lesion in a case of ischemic colitis. J Gastroenterol Hepatol 2003;18(7):882-883
15. Robert JH, Mentha G, Rohner A. Ischemic colitis:two distinct patterns of severity.Gut 1993;34:4-6
16. Guttormson NL, Burrick MP. Mortality from ischemic colitis. Diseases of the Colon and Rectum 1998;32:469-472

ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΕΚ ΠΑΡΑΚΑΜΨΕΩΣ

Γεώργιος Παρούταγλου

Ορισμός

Πρόκειται για φλεγμονώδη διεργασία του παχέος εντέρου και του ορθού σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική παράκαμψη (κολοστομία) του εντέρου. Ο όρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1981. Η βασική νόσος που κατέστησε αναγκαία την παράκαμψη δεν παίζει ρόλο στην παθογένεια της νόσου.

Η συχνότητα της νόσου είναι μάλλον υποτιμημένη, διότι πολλοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί.

Ενδοσκόπηση

Η ενδοσκοπική εικόνα είναι όμοια με εκείνη της ελκώδους κολίτιδας και περιλαμβάνει ερύθημα, ευθρυπτότητα, οζώδη υφή, οίδημα, εξίδρωμα, εξελκώσεις και αυτόματη αιμορραγία.

Ιστολογία

Η ιστολογική εξέταση δειγμάτων από πάσχοντα βλεννογόνο περιλαμβάνει φλεγμονώδη διήθηση από μεικτό πληθυσμό φλεγμονωδών κυττάρων (λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρηνα), σχηματισμό κρυπτικών αποστημάτων σε βαριές καταστάσεις, λεμφοζιδιακή υπερπλασία, μεταπλασία των κυττάρων Paneth και κοκκιώματα βλέννης.

Σε αντίθεση με τις ΙΦΝΕ η φλεγμονή δεν είναι διατοιχωματική και δεν διαταράσσεται η αρχιτεκτονική των κρυπτών.

Παθογένεια

Η διάσπαση των υδρογονανθράκων και των πεπτιδίων στον αυλό του παχέος εντέρου από αναερόβια βακτηρίδια, έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσεως (SCFAs). Έχει γίνει ευρέως αποδεκτό ότι τα SCFAs αποτελούν βασικό τροφικό παράγοντα για το επιθήλιο του παχέος και είναι απαραίτητη πηγή ενέργειας, ειδικά για το άπω τμήμα αυτού. Η έλλειψη στο αποκλεισθέν τμήμα του παχέος ικανής ποσότητας από SCFAs έχει σαν αποτέλεσμα την νέκρωση του επιθηλίου και την πρόκληση φλεγμονής. Πράγματι μετρήσεις σε ασθενείς με κολίτιδα εκ παρακάμψεως έδειξαν σχεδόν μηδενικές τιμές συγκέντρωσης SCFAs. Η χορήγηση δε υπό μορφή ενεμάτων SCFAs στο πάσχον τμήμα επέφερε σημαντική ύφεση της φλεγμονής.

Θεραπεία

Θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική επανένωση του εντέρου , αν το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς. Σε αντίθετη περίπτωση η χορήγηση λιπαρών οξέων βραχείας αλύσεως σε μορφή υποκλυσμών για 4 εβδομάδες έχουν καλά αποτελέσματα. Αποτελεσματικότητα έχει αναφερθεί , αλλά σε λίγες μελέτες , και με υποκλυσμούς σαλικυλικών.

Βιβλιογραφία

1. Glotzer DJ, GLICK ME,Goldman H: Proctitis and colitis following dversion of the fecal stream. Gastroenterology 24:211, 1981
2. Yeong ML, Bethwaite PB, Prasad J, Isbister WH:Lyphoid follicular hyperplasia- a distinctive feature of diversion colitis. Histopathology 19:55, 1991.
3. Haque S, EISEN. RN, West AB:The morphologic features of diversion colitis:Studies of pediatric population with no other disease of the intestinal mucosa. Hum Pathol 24:211,1993.
4. Mortensen PB. Clausen MR: Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastointestinal health and disease. Scan J Gastroenterol 216:132, 1996.
5. Harig JM, Soergel KH Komorowski RA, Wood CM: Treatment of diversion colitis with short-chain fatty acid irrigation. N Engl J Med 320:23, 1989.
6. Sartor RB, Murphy ME, Rydzak E:L Miscellaneous inflammatory and structural disorders of the colon. In Yamada T (ed): Textbook of Gastroenterology, 3rd ed. Philadelpina, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p 1857.

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Γεώργιος Παρούτογλου

Ορισμοί

Ο όρος κολλαγονώδης κολίτιδα χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1976 από τον Lindstrom, σε μία μέσης ηλικίας γυναίκα με υδαρείς μη αιμορραγικές κενώσεις. Ο ενδοσκοπικός και ακτινολογικός έλεγχος του παχέος εντέρου ήταν φυσιολογικός ενώ δείγματα βιοψιών από το σιγμοειδές έδειξαν υποεπιθηλιακή εναπόθεση δέσμης κολλαγόνου.

Το 1980 ο Read παρουσίασε μία ομάδα ασθενών με χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο, που είχαν φυσιολογικά ενδοσκοπικά ευρήματα, πλην όμως στην ιστολογική εξέταση διαπιστώθηκε φλεγμονώδης διήθηση του επιθηλίου του εντέρου και ολιγότερον του χορίου. Ο συγγραφέας χαρακτήρισε την νοσολογική οντότητα σαν μικροσκοπική κολίτιδα. Έκτοτε, στην διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί πάνω από 700 περιπτώσεις ασθενών με μικροσκοπική ή κολλαγονώδη κολίτιδα.

Το ενδιαφέρον είναι ότι πολλές φορές, η αρχική διάγνωση ***κολλαγονώδης*** άλλαξε σε ***μικροσκοπική*** ή και αντιστρόφως. Τίθεται λοιπόν το ερώτημα κατά πόσον πρόκειται για δύο διαφορετικές νοσολογικές οντότητες ή αποτελούν και οι δυο διαφορετική έκφραση μιας ενιαίας νόσου. Σήμερα πλέον οι συγγραφείς χρησιμοποιούν σαν γενικό όρο την ***"μικροσκοπική κολίτιδα"*** με υποομάδες την ***κολλαγονώδη*** με εναπόθεση δέσμης κολλαγόνου και την ***λεμφοκυτταρική*** χωρίς εναπόθεση δέσμης κολλαγόνου.

Επιδημιολογία

Η επιδημιολογία της νόσου τα τελευταία χρόνια εμφανίζει έντονα αυξητικές τάσεις. Αυτό είναι αποτέλεσμα μάλλον της ευαισθητοποίησης των ιατρών στην τεκμηρίωση της διάγνωσης, παρά πραγματικό γεγονός. Σε μία σουηδική μελέτη το χρονικό διάστημα 1993-98 ενδοσκοπήθηκαν 1028 ασθενείς με υδαρείς μη αιμορραγικές κενώσεις. Η ενδοσκόπηση ήταν φυσιολογική αλλά η ιστοπαθολογική εξέταση βιοψιών σε 97 ασθενείς (9.5%) πληρούσε τα κριτήρια της διάγνωσης μικροσκοπική κολίτιδα (51 κολλαγονώδης και 46 λεμφοκυτταρική). Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 64 έτη για την κολλαγονώδη και 55 για την λεμφοκυτταρική. Υπήρχε μία υπεροχή του γυναικείου φύλου με αναλογία 7:1 για την κολλαγονώδη και 2:1 για την λεμφοκυτταρική. Η συχνότητα της νόσου το χρονικό διάστημα 1993-95 ήταν 3,7 ανά 100.000 κατοίκους για την κολλαγονώδη και 3,1 για την λεμφοκυτταρική, ενώ το διάστημα 1996-98 η συχνότητα ανήλθε για μεν την κολλαγονώδη στο 6,1 για δε την λεμφοκυτταρική στο 5,7. Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφονται και σε πρόσφατη μελέτη από τις ΗΠΑ, σύμφωνα με την οποία η συχνότητα της μικροσκοπικής κολίτιδας από 0,8 το διάστημα 1985-89 ανήλθε στο 2,6 το 1990-93, σε 10,3 το 1994-97 και 19,1 το 1998-2001 ανά 100.000 κατοίκους.

Κλινική εικόνα

Οδηγό σύμπτωμα της μικροσκοπικής κολίτιδας αποτελούν οι υδαρείς μη αιμορραγικές κενώσεις. Η συχνότητα των κενώσεων ποικίλει. Σε ήπιες-μέτριες μορφές μπορεί ο ασθενής να έχει 5-6 το 24ωρο, αλλά σε βαριές καταστάσεις ο αριθμός των κενώσεων μπορεί να φτάσει τις 20, να προκαλεί ακράτεια κοπράνων και αφύπνιση την νύχτα. Το κοιλιακό άλγος και η απώλεια βάρους είναι συχνά συμπτώματα, ενώ απουσιάζουν ο πυρετός, η ναυτία και η αποβολή αίματος από το ορθό.

Εξωεντερικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με μικροσκοπική κολίτιδα αποτελούν κατά κύριο λόγο οι αρθραλγίες σε ποσοστό 80%. Εργαστηριακά συχνά ανευρίσκονται αυξημένη ταχύτητα καθίζησης, θετικά ANA στο 50% των περιπτώσεων, αυξημένος RF, αυξημένο C3, C4 και θετικά p-ANCA.

Συχνή είναι η συνύπαρξη αυτοάνοσων παθήσεων με την συγκεκριμένη νόσο. Έχουν αναφερθεί η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οροαρνητική πολυαρθρίτιδα, θυροειδοπάθειες, ο διαβήτης, το σύνδρομο Sjogren, το σκληρόδερμα κλπ.

Παθολογοανατομικά ευρήματα

Η λεμφοκυτταρική κολίτιδα χαρακτηρίζεται ιστολογικά από ενδοεπιθηλιακή διήθηση του βλεννογόνου με περισσότερα από 20 λεμφοκύτταρα ανά 100 επιθηλιακά κύτταρα, ενώ στα φυσιολογικά άτομα ο αριθμός των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων δεν υπερβαίνει τα 5. Επιπρόσθετα στο χόριο παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση από μικτό πληθυσμό φλεγμονωδών κυττάρων κυρίως λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων και λιγότερο ηωσινοφίλων και πολυμορφοπύρηνων.

Στην κολλαγονώδη κολίτιδα ανευρίσκεται υποεπιθηλιακά εναπόθεση δέσμης κολλαγόνου πάχους 8 μm-8 μm, ενώ φυσιολογικά κυμαίνεται μεταξύ 5-7 μm.

Ας σημειωθεί ότι η φλεγμονώδης διήθηση και η εναπόθεση κολλαγόνου είναι ανομοιογενής και σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς ανευρίσκεται εντονότερη στο εγκάρσιο και στο δεξιό κόλον. Γι΄αυτό συνιστάται λήψη βιοψιών από αυτές τις περιοχές. Η λήψη βιοψιών από το σιγμοειδές απεδείχθη ψευδώς αρνητική σε ποσοστό 11-40 %.

Παθογένεια

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη αν και έχουν μελετηθεί πιθανοί παθογεννετικοί μηχανισμοί όπως η λήψη φαρμάκων, η αυτοανοσία, η παθολογική ανοσοανταπόκριση και ο λοιμώδης παράγων. Οι μελέτες είναι λίγες, μικρές σε αριθμό και έχουν αντιφατικά αποτελέσματα.

Το γεγονός ότι σε ανθεκτικές περιπτώσεις η ειλεοστομία είχε σαν αποτέλεσμα την κλινική και ιστολογική βελτίωση επιβεβαιώνει την θεωρία ότι κάποιο ενδοαυλικό αντιγόνο ή τοξίνη είναι υπεύθυνο για την φλεγμονώδη αντίδραση. Η συχνή συνύπαρξη

αυτοάνοσων νοσημάτων και η ανίχνευση θετικών ANA, RF, C3, C4 ενισχύει τη θεωρία της αυτοανοσίας.

Η δυσαπορρόφηση χολικών οξέων από τον τελικό ειλεό και η τοξική δράση αυτών στο επιθήλιο του παχέος εντέρου έχει προταθεί σαν πιθανός παθογεννετικός μηχανισμός της νόσου. Το breath test όμως δεν επιβεβαίωσε αυτή τη θεωρία. Ο λοιμώδης παράγων έχει προταθεί σαν βασική αιτία της μικροσκοπικής κολίτιδας. Υπέρ της θεωρίας αυτής συνηγορούν το γεγονός ότι ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια και μετά από λοίμωξη με C. Difficile ή Yersinia enterocolitica αναπτύσσουν συχνά κολλαγονώδη κολίτιδα. Έχει επίσης ανιχνευθεί υψηλός τίτλος αντισωμάτων στη Yersinia σε ασθενείς με κολλαγονώδη κολίτιδα. Η χορήγηση τέλος αντιβιοτικών, είχε θετικά αποτελέσματα τουλάχιστον σε ένα ποσοστό ασθενών. Παρόλα αυτά δεν έχει ταυτοποιηθεί μέχρι τώρα λοιμώδης παράγων που να προκαλεί μικροσκοπική κολίτιδα.

Η λήψη φαρμάκων έχει ενοχοποιηθεί σαν αιτιολογικός παράγων και πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί κυρίως στην χορήγηση NSAIDs, και λιγότερο στους H2-αναστολείς, τους PPIs κτλ, χωρίς να έχει αποδειχθεί κάτι οριστικά. Το βέβαιο είναι ότι τα NSAIDs επιδεινώνουν τη μικροσκοπική κολίτιδα και πρέπει να αποφεύγονται.

Θεραπεία

Καταρχήν συνίσταται η διακοπή λήψης NSAIDs, κατανάλωσης αλκοόλης, καφεΐνης και τα γαλακτοκομικών προϊόντων. Η θεραπεία της νόσου είναι συμπτωματική και εμπειρική. Φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία παρατίθενται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Χορηγηθείσα αγωγή για θεραπεία μικροσκοπικής κολίτιδας.

Φάρμακο	**Δοσολογία**
Loperamide	2-16 mg/d
Diphenoxylatel/ atropine	1-8 tabl/d
Cholestiramine	2-4 qd/d
Bismath subsalicylite	3x3 /d
Budesonide	3-9 mg/d
Prednisone	10-60 mg/d
Sulfasalazine	2-4 g/d
Asacol	2,4-4,8 /d
Pentasa	2-4 g/d
Azathioprine	2-2,5 mg/kg/d
Mercaptopurine	1-1,5 mg/kg/d

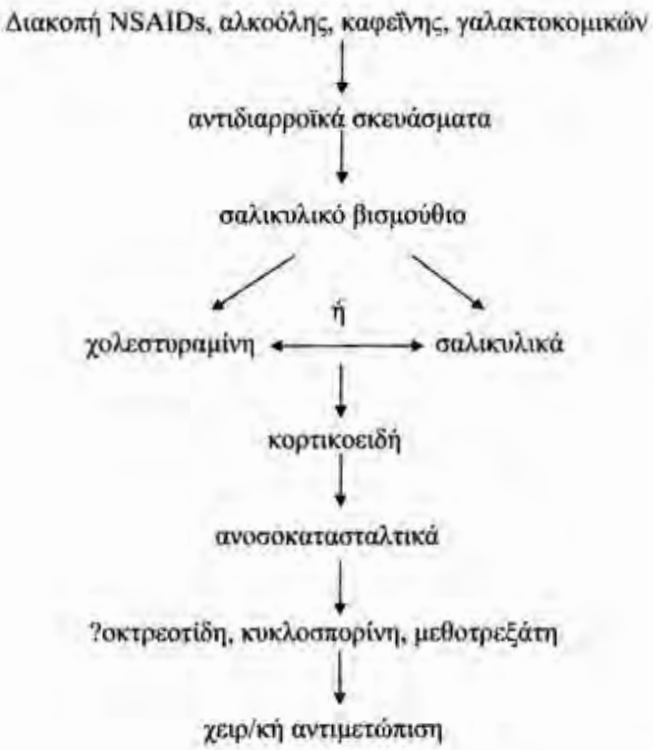
Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων παρατίθεται στον επόμενο πίνακα και όπως φαίνεται σε μερικές βαριές περιπτώσεις τα αποτελέσματα είναι απογοητευτικά.

Πίνακας 2. Ανταπόκριση στη θεραπεία.

Θεραπευτική ουσία	Λεμφοκυτταρική κολίτις %	Κολλαγονώδης κολίτις %
Αντιδιαρροική	73	71
Βισμούθειο	73	-
Σουλφασαλαδίνη	42	34
Mesalamine	45	50
Χολεστυραμίνη	65	59
Κορτικοειδή	87	82
AZA/CMP	20	-

Η προτεινόμενη ορθολογική χορήγηση των σκευασμάτων απεικονίζεται στον παρακάτω αλγόριθμο.

Θεραπευτικός αλγόριθμος για μικροσκοπική κολίτιδα.



Σε βαριές περιπτώσεις ο έλεγχος των συμπτωμάτων επιτυγχάνεται μόνο με ειλεοστομία.

Βιβλιογραφία

1. Lindstrom CG. " Collagenous colitis " with watery diarrhoea: a new entity? Pathol Eur. 1976;11:87-89
2. Read NW, Krejs GJ, Read MG, et al. Chronic of unknown origin. Gastroenterology. 1980;76:264-271
3. Jessurum J, Yardley JH, Lee EL, et al. Microscopic collagenous colitis: different names for the same condition? Gastroenterology. 1986;91:1583-1584
4. Levine E, Giardello F, Lazenby A, et al. Microscopic colitis and collagenous colitis: clinicopathologic variants of the same condition [abstract] ? Gastroenterology. 1987;92:A.
5. Bogomoletz WV, Flejou JF. Microscopic colitis:a transatlantic unifying concept. Gastroenterology.1994;106:1727.
6. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. Gut 2004;53:346-50.
7. Pardi DS, Smyrk TC, Kammer P et al. The epidemiology of microscopic colitis : a population- based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 2004;126 (suppl 2): A124.
8. Mullhaupt B, Guller U, Anabitarte M, et al.Lymphocytic colitis: clinical presentation in long term course.Gut.1998;43:629-633.
9. Wang KK,Perrault J,Carpenter HA,et al.Collagenous colitis: a clinicopathologic correlation. Mayo Clin Proc. 1987;62:665-671.
10. Aziz Q, Thompson DG: Brain-gut axis in health and disease. Gastroenterology 1998;114:569.
11. Meyers S, Janowitz HD: the natural course of inflammatory bowel diseases. In Gitnick G (ed.): inflammatory Bowel Diseases. Tokyo, Kgaku-Shoin, 1991.
12. Baert F, Wouters K, D' Haens G, et al. Lymphositic colitis: a distinct clinical entity? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. Gut. 1999;45:375-381.
13. Lazenby AJ, Jardley JH, Giardiello FM, et al. Lymphocytic (microscopic) colitis: comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. Hum Pathol. 1989;20:18-28.
14. Fausa O, Forester A, Hovig T. Collagenus colitis: a clinical, histological and ultra structural study. Scand J Gastroenterol. 1985;20 (suppl 107):8-23.
15. Goff JS, Barnett JL, Pelke T, et al. Collagenous colitis : histopathology and clinical course. Am J Gastroenterol. 1997;92:57-60.
16. Jessurum J, Yardley JH, Giardiello FM, et al. Chronic colitis with thickening of the subepithelial collagen layer(collagenous colitis): histopathologic findings in 15 patients. Hum Pathol. 1987;18:839-848.
17. Offner FA, Jao RV, Lewin KS, et al. collagenous colitis: a study of the distribution of morphological abnormalities and their histological detection. Hum Pathol.

1999;30:451-457.
18. Jarneot G,Tysk C,Bohr J,et al.Collagenous colitis and fecal stream diversion. Gastroenterology.1995 ;109 :449-455.
19. Williams RA, Gelfand DV.Total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis to successfully treat a patient with collagenous colitis. Am J Gastroentherol. 2000;95:2147.
20. Duerr RH, Targan SR,Landers CJ,et al.Anti-neutriphil cytoplasmic antibodies in uncreative colitis:comparison with other colitides/diarrheal illnesses. Gastroenterology.1991;100:1590-1596.
21. Freeman HJ.Perinuclear antineutropil cytoplasmic antibodies in collagenous or lymphocytic colitis with or without celiac disease. Can J Gastroentherol.1997;11:417-420.
22. Giardielo FM,Bayless TM,Jessurum J, et al. Collagenous colitis: physiologic and histopathologic studies in seven patients.Ann Intern Med. 1987;106:46-49.
23. Byrne MF, Royston D, Patchett SE.Association of common varieble immunodeficiency with atypical collagenous colitis.Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:1051-1053.
24. Makinen M,Niemela S,Lhtola J,et al.Collagenous colitis and associated with Clostridium difficile: a cause effect? Dig Sci.2003;48:1374-1375.
25. Pardi DS,Ramnath VR, Loftus EV, et al. L ymphocytic colitis : clinical features, treatment, and outcomes.Am J Gastroenterol. 2002;97:2829-2833.
26. Riddel RH, Tanaka M, Mazzoleni G.Non-steroidal anti-inflammatory drygs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. Gut. 1992;33:683-686.
27. Giardiello FM, Hansen FC, Lasenby AJ, et al. Collagenous colitis in setting of non steroideal antinflammatory drugs and antibiotics. Dig Dis Sci. 1990;35:257-260.
28. MukherJee S. Diarrhea associated with lansoprasole. J Gasrtoenterol Hepatol. 2003;18:602-603.
29. Wilcox GM, Mattia A. Collagenous colitis associated with lansoprazole. J Clin Gastroenterol. 2002;34:164-166.

ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΚΟΛΙΤΙΔΕΣ

Αντώνης Αυγερινός
Γαστρεντερολόγος

Εισαγωγή

Οι λοιμώδεις κολίτιδες (ΛΚ) αποτελούν ένα συχνό διαγνωστικό - θεραπευτικό πρόβλημα για τον κλινικό γαστρεντερολόγο. Συνήθως είναι πρωτοπαθείς. Οι δευτεροπαθείς οφείλονται σε επέκταση της λοίμωξης από το λεπτό έντερο.

Η λοιμώδους τύπου διάρροια , κύριο κλινικό σύμπτωμα των ΛΚ, υπολογίζεται ότι αποτελεί στις ΗΠΑ την αιτία 211-375 εκατομμυρίων ιατρικών επισκέψεων, 1,8 εκατομμυρίων εισαγωγών σε νοσοκομεία και 3.100 θανάτων.

Στις βιομηχανοποιημένες χώρες η σημαντική νοσηρότητα αλλά και η μικρή σχετικώς θνητότητα αφορά κυρίως παιδιατρικούς ασθενείς και άτομα με ελαττωμένες αντισπάσεις στις λοιμώξεις (ηλικιωμένα και ανοσοκατασταλμένα άτομα).

Η μετάδοση των παθογόνων μικροργανισμών γίνεται μέσω της τροφής ή του νερού από άτομο σε άτομο και συνεπώς σχετίζονται με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και τις συνθήκες διαβίωσης , ενώ εμφανίζουν εποχική διασπορά.

Τα τελευταία χρόνια ,το ενδιαφέρον για τις λοιμώξεις αυτές αυξάνει λόγω της πιθανότητας συμμετοχής λοιμογόνων παραγόντων στην αιτιο-παθογένεια των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων (ΙΦΝΕ). Πολλές φορές τα κοινά κλινικά ενδοσκοπικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά των ΛΚ και των ΙΦΝΕ απαιτούν προσεκτική διαφορική διάγνωση γιατί μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένες θεραπευτικές στρατηγικές με καταστρεπτικά αποτελέσματα για τον ασθενή.

Αιτιολογία-παθογένεια

Ποικίλοι μικροργανισμοί , όπως βακτηρίδια,πρωτόζωα ,ιοί και μύκητες θεωρούνται ως εντεροπαθογόνα (πίνακας 1) και εμφανίζουν τοξική δράση στον εντερικό βλεννογόνο.

1.Βακτηρίδια : Salmonella spp,Shigella spp,Campylobacter spp,Clostridium difficile,Yersinia spp,Escherichia coli, Vibrio Cholera,Mycobacterium.
2.Πρωτόζωα : Entamoeba histolytica,Gardia lamblia ,Cryptosporidium
3.Ελμίνθες: Schistosoma mansoni,Strongyloidiasis
4.Ιοί : Cytomegalovirus,Herpes simplex type II,Rotavirus,Coxsachie A,B
5.Μύκητες: Actinomyces (Cryptococci,Histoplasma,Mucormycetes)

Πίνακας 1

Η τοξική δράση αυτών των εντεροπαθογόνων εκδηλώνεται με τρείς μηχανισμούς :

1. Παραγωγή τοξινών. Οι βακτηριακές τοξίνες είναι πρωτείνες που αντιδρούν με υποδοχείς γλυκοπρωτεινικής ή γλυκολιπιδικής φύσης στην επιφάνεια των εντεροκυττάρων και προκαλούν αύξηση της αποβολής υγρών και ηλεκτρολυτών. Διάφορες τοξίνες όπως οι παραγόμενες από την Σιγκέλα,Ψευδομονάδα και το Δονάκιο της χολέρας προκαλούν και καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων.

2. Προσκόληση στον εντερικό βλεννογόνο. Είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τον εποικισμό του βλεννογόνου και την τοξική δράση των παθογόνων οργανισμών. Η προσβολή των εντεροκυττάρων είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πρωτεϊνικών υποομάδων, που εκκρίνονται από τα βακτηρίδια και τον υποδοχέα στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων.(E.Coli ,Σαλμονέλλα, Σιγκέλα).

3. Διείσδηση-Διασπορά βακτηριδίων. Αρκετά διεισδυτικά παθογόνα (Σαλμονέλλα, Σιγκέλα Γερσίνεια) διαπερνούν τον βλεννογονικό φραγμό, μέσω των Μ κυττάρων.

Αντισώματα που περιβάλλουν τα βακτηρίδια διευκολύνουν την φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα, ενεργοποιώντας αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς και τη παραγωγή αραχιδονικού οξέος. Αποτέλεσμα αυτών είναι ο θάνατος των βακτηριδίων. Μπορεί όμως να προκληθεί και καταστροφή ιστών, πιθανώς λόγω δράσης πρωτεολιτικών ενζύμων , που παράγονται από τα συνυπάρχοντα φλεγμονώδη κύτταρα. Υποβοηθητικοί παράγοντες είναι η διαταραχή της μικροβιακής ισορροπίας, με επικράτηση gram (-) εντεροβακίλλων, η ανοσοκαταστολή και η βλάβη του βλεννογονικού φραγμού.

Συμπτωματολογία-Κλινική εικόνα.

Το κυριότερο χαρακτηριστικό των ΛΚ είναι η ανομειογένια της κλινικής εικόνας τους, που περιλαμβάνει διάφορους τύπους οξείας λοιμώδους διάρροιας (υδαρής-αιματηρή), επίμονης διάρροιας, εντερικής απόφραξης καθώς και βλάβες του ορθού ή περιεδρικής φλεγμονής. Συχνά η πολυμορφία της κλινικής εικόνας συνοδεύεται από άτυπα συμπτώματα όπως ο πυρετός, το κοιλιακό άλγος, ο τεινεσμός αλλά και από αδυναμία ταυτοποίησης του παθογόνου -λοιμώδους παράγοντα που τις προκαλεί. Μερικές φορές η απουσία της κλασσικής αυτής κλινικής εικόνας , οδηγεί την σκέψη μας προς την ΙΦΝΕ και ιδιαίτερα την ελκώδη κολίτιδα. Επιπρόσθετα αν και η κλινική εικόνα μοιάζει με της ελκώδους κολίτιδας, η ενδοσκοπική και ιστολογική εικόνα μπορεί να μιμείται την νόσο του Crohn.(πίνακας 2)

Οι κλινικοί τύποι των ΛΚ περιλαμβάνουν την:

- Υδαρή διάρροια. Είναι εκκριτικού τύπου διάρροια και προκαλείται κυρίως από διηθητικού τύπου εντεροβακτηρίδια (χολέρα,εντεροτοξινιγόνος E.coli Σαλμονέλα Σιγκέλα) μέσω ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης, από ιούς (Rota ιός) κατά την βρεφονηπιακή ηλικία αλλά και από πρωτόζωα (κρυπτοσπορίδιο).
- Αιματηρή διάρροια. Προκαλείται από διεισδητικούς μικροργανισμούς και συνοδεύεται από ισχυρό πόνο στο υπογάστριο. Οι βακτηριακές δυσεντερίες (Σαλμονέλα, Σιγκέλα, καμπυλοβακτηρίδιο, Γερσίνια) χαρακτηρίζονται από απότομη έναρξη των συμπτωμάτων, συνήθως αυτοπεριορίζονται, διαρκούν συνήθως

2-3 εβδομάδες και κατά κανόνα περισσότερο από τις περιπτώσεις υδαρούς διάρροιας. Η αμοιβαδική κολίτιδα αντίθετα ακολουθεί μια ηπιότερη και μακρότερη πορεία που διαρκεί εβδομάδες ή και μήνες. Οι εντερικές λοιμώξεις που έχουν σαν πρώτη εκδήλωση αιματηρές κενώσεις είναι εκείνες που προκαλούν τη μεγαλύτερη διαγνωστική σύγχυση με τις ΙΦΝΕ.

- Επίμονη διάρροια (παράταση της διάρροιας > των 2 εβδομάδων). Στους ενήλικες η συχνότερη αιτία είναι η Λαμβλίαση που μπορεί να συνοδεύεται από ανορεξία, μετεωρισμό και απώλεια βάρους και η αμοιβάδωση, ενώ στην παιδική ηλικία η σπουδαιότερη αιτία είναι η εντεροπαθογόνος E.coli.
- Ορθίτις και περιεδρική φλεγμονή. Αλλοιώσεις στο ορθό ,που μοιάζουν με βλάβες μη ειδικής ορθίτιδας, προκαλούν τα χλαμίδια ενώ το ειδικό στέλεχός τους που προκαλεί το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα δημιουργεί χρόνια φλεγμονή στο ορθό που μπορεί να εξελιχθεί σε στένωση όμοια με της νόσου Crohn του ορθού. Η λοίμωξη με τον ιό του έρπητα χαρακτηρίζεται από φυσαλιδώδεις βλάβες του ορθού , ενώ το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης προκαλεί σπηλαιώδεις αλλοιώσεις και περιπρωκτικά συρίγγια
- Υποξεία εντερική απόφραξη. Μπορούν να προκαλέσουν η εντερική φυματίωση και η σχιστοσωμίαση λόγω των στενώσεων που προκαλούν στον τελικό ειλεό αλλά και στο ορθό ,καθώς επίσης και η παρουσία μεγάλου αριθμού ασκαρίδων στον εντερικό αυλό μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα αποφρακτικού τύπου. Σπανιότερα τον τελικό ειλεό προσβάλουν η Σαλμονέλα, η Σιγκέλα, η Γερσίνια και το Καμπυλοβακτηρίδιο οπότε απαιτείται η διαφορική διάγνωση από την Crohn ειλείτιδα.

Κλινικά χαρακτηριστικά Οξείας Λοιμώδους Κολίτιδας (ΟΛΚ) και ΙΦΝΕ

Έναρξη	αιφνίδια	σταδιακή
Πυρετός	εντός της 1ης εβδομάδας	μετά την 1η εβδομάδα
Κενώσεις	>12/24ωρο	<4/24ωρο
Αλλα συμπτώματα	οξύ κοιλιακό άλγος έμετοι	οξεία επιδείνωση ήπια συμπτώματα

Πίνακας 2

Διαγνωστική προσέγγιση

Η διαγνωστική προσπέλαση της ΛΚ έχει στόχο την ταυτοποίηση κυρίως του λοιμογόνου παράγοντα που την προκαλεί και την διαφορική διάγνωσή της από την ΙΦΝΕ.

Μεγάλη σημασία έχει το ιστορικό του ασθενούς (πρόσφατο ταξίδι σε ενδημικές περιοχές, χρήση αντιβιοτικών, κατανάλωση οστρακοειδών ή ατελώς ψημένων τροφών), η φυσική εξέταση καθώς η ηλικία και η βαρύτητα της κλινικής εικόνας.

Η μικροβιολογική εξέταση των κοπράνων (αναζήτηση λευκών αιμοσφαιρίων) η

ιστοπαθολογική εκτίμηση βιοψιών και η ενδοσκοπική εικόνα των βλαβών του εντέρου αποτελούν τις μεθόδους οριστικής τεκμηρίωσης των ΛΚ.

Η καλλιέργεια κοπράνων είναι μία απλή εργαστηριακή εξέταση, η οποία κατευθύνει στον αρχικό διαχωρισμό μεταξύ διεισδυτικών μικροργανισμών (άφθονα πολυμορφοπύρινα στα κόπρανα) από αυτούς που παράγουν τοξίνες (σπάνια πολυμορφοπύρινα) παρέχει αδρή περιγραφή της κένωσης (υδαρής, βλεννώδης,αιματηρή) ενώ μπορεί να ανακαλύψει την μικροσκοπική παρουσία παρασίτων. Ομως απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα για την λήψη αποτελέσματος, ενώ έχει σημαντικό ποσοστό αποτυχίας (περίπου 50%) ακόμη και στα πιο εξοπλισμένα εργαστήρια.

Με σκοπό την βελτίωση της διαγνωστικής εμβέλειάς της ο Schumacher και συν. πέτυχαν την ταυτοποίηση του παθογόνου οργανισμού (στο 78% των ασθενών) όταν συνδύασαν την καλλιέργεια κοπράνων με καλλιέργεια εκκρίματος ή βιοψίας από το ορθό. Καθοριστική όμως βελτίωση,ιδίως στο χρόνο ταυτοποίησης,επήλθε με την ραγδαία εξέλιξη των μοριακών μεθόδων ανίχνευσης των λοιμογόνων παραγόντων.

Η ανοσοϊστοχημική μέθοδος επέτρεψε την ανίχνευση παθογόνων που βρίσκονται στην βλεννογονική επιφάνεια (Ελικοβακτηρίδιο,Λάμβλια) ή εντός των ιστών (Κρυπτόκκοκος,μυκοβακτηρίδιο της Φυματίωσης,Κυτταρομεγαλοϊος), ο in situ υβριδισμός που έκανε δυνατή την ταυτοποίηση του ιού έρπητος και τέλος η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) που επιτρέπει την ανίχνευση εντεροδιεισδυτικών βακτηρίων και ιών σε <<φρέσκους>> ιστούς ή εμπεδωμένουσε παραφίνη αλλά και μη διεισδυτικών παθογόνων στα κόπρανα.

Τα ιστολογικά κριτήρια συνήθως διευκολύνουν την διαφορική διάγνωση μεταξύ ΛΚ και ΙΦΝΕ αν και υποστηρίζεται ότι η ΛΚ έχει ειδικά ιστολογικά χαρακτηριστικά όταν η λήψη των βιοψιών γίνεται τις πρώτες ημέρες από την εγκατάσταση της νόσου ε νώ το φάσμα των αλλαγών σε ιστικό επίπεδο εξαρτάται και από τον συμμετέχοντα παθογόνο παράγοντα. Η ιστολογική διάκριση στηρίζεται στη διατήρηση ή μη της ιστικής αρχιτεκτονικής (διαταραχή των εντερικών κρυπτών-λαχνών) και στη παρουσία η όχι χρόνιας φλεγμονής (παρουσία πλασματοκυττάρων στη βάση του βλεννογόνου). Surawicz-Belic.

Η παρουσία οξείας φλεγμονής χωρίς διαταραχή της αρχιτεκτονικής θέτει την διάγνωση της ΛΚ ενώ η διαταραχή στην αρχιτεκτονική και η παρουσία χρόνιας φλεγμονής στη βάση του χορίου, θέτει την διάγνωση της ΙΦΝΕ. Η παρουσία οιδήματος αποτελεί ένα ακόμη χαρακτηριστικό της ΛΚ ενώ στην ΙΦΝΕ απαντάται σε μικρότερο ποσοστό ή απουσιάζει. Τα επιθηλιοειδή κοκκιώματα, χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου Crohn είναι δυνατόν να βρεθούν και σε ΛΚ (Καμπυλοβακτηρίδιο,Σαλμονέλα, Χλαμύδια,μυκοβακτηρίδιο της Φυματίωσης) ενώ η μετάπλαση των κυττάρων Paneth συχνό εύρημα στην ΙΦΝΕ δεν περιγράφεται στη ΛΚ. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αμφιβολία στη διάγνωση είναι ενδεδειγμένο ο ασθενής να ενταχθεί σε πρόγραμμα παρακολούθησης με δεύτερη βιοψία μετά από πάροδο 3-6 μηνών.Εάν η βιοψία αυτή είναι φυσιολογική θεωρείται ότι υπήρξε ένα επεισόδιο ΟΛΚ που ιάθηκε ενώ εάν υπάρχουν φλεγμονή και διαταραχή της αρχιτεκτονικής τίθεται η διάγνωση ΙΦΝΕ.

Η ενδοσκόπηση του παχέος εντέρου και ο έλεγχος του τελικού ειλεού αποτελούν την πλέον καθοριστική διαγνωστική προσπέλαση των ΛΚ. Η ενδοσκόπηση μέσω της άμεσης παρατήρησης των βλαβών του εντέρου αλλά και με την λήψη βιοψιών επιλύει συχνά προβλήματα που προκύπτουν από τις προηγούμενες διαγνωστικές μεθόδους. Απαραίτητη προυπόθεση είναι η θεωρητική και κλινική επάρκεια του ενδοσκόπου καθώς και η εξοικείωσή του με την ΙΦΝΕ.

Η ενδοσκοπική εικόνα της ΛΚ χαρακτηρίζεται από άτυπα ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά της παρουσίας φλεγμονής όπως η ερυθρότητα του βλεννογόνου, η παρουσία εξελκώσεων και η ευθρυπτότητα με την επαφή του οργάνου, μιμούμενη την ενδοσκοπική εικόνα κυρίως της ελκώδους κολίτιδας.

Υπάρχουν όμως ειδικές αλλοιώσεις του βλεννογόνου που χαρακτηρίζουν τον παθογόνο παράγοντα που τις προκάλεσε και αυτές είναι :

Α) η ενδοσκοπική εικόνα της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας (Clostridium difficile) που μπορεί να προκληθεί από λήψη αντιβιοτικών, και χαρακτηρίζεται από την παρουσία όζων ή πλακών που δύσκολα αποκολλώνται από τον βλεννογόνο και πολλές φορές συρρέουν σχηματίζοντας ογκόμορφους σχηματισμούς λευκής ή κίτρινης απόχρωσης. Απαντώνται κυρίως στο ορθοσιγμοειδές αλλά και σε άλλες περιοχές του παχέος εντέρου.

Β) η χαρακτηριστική παρουσία ελκών με υπεσκαμμένα χείλη επί σχετικά φυσιολογικού βλεννογόνου της αμοιβαδικής κολίτιδας (ιστολυτική αμοιβάδα).

Γ) η παρουσία μικροαποστημάτων που μετατρέπονται σε κοκκιώματα καθώς και η συρροή πολλαπλών βλαβών (εξελκώσεις,υπερπλαστικές βλάβες) που παρατηρούνται κατά την λοίμωξη από σχιστόσωμα υποδυόμενες την ενδοσκοπική εικόνα της νόσου Crohn.

Χαρακτηριστικές είναι επίσης, η παρουσία φυσαλίδων στο ορθό (ιός του απλού έρπητα) και η πυόρροια κατά την λοίμωξη από γονόκοκκο.

Εξέλιξη της ΛΚ σε ΙΦΝΕ

Από διάφορα κέντρα έχει αναφερθεί μικρός αριθμός περιστατικών στα όποία υγιή άτομα ανέπτυξαν καλά τεκμηριωμένη λοιμώδη κολίτιδα και εν συνεχεία προοδευτικά εγκατέστησαν τυπική εικόνα ελκώδους κολίτιδας παρά την εκρίζωση του υπεύθυνου οργανισμού. Πιθανολογείται ότι η λοίμωξη επιτάχυνε ή αποκάλυψε την νόσο σε άτομα με προδιάθεση. Οι πιο συχνά ενοχοποιούμενοι παράγοντες είναι η αμοιβάδα, η σιγκέλλα, η σαλμονέλα η αερομονάδα και ο κυτταρομεγαλοιός. Το ποσοστό όπου προηγήθηκε της ΙΦΝΕ λοίμωξη φθάνει στο 21% των πρωτοεμφανιζομένων περιπτώσεων ΙΦΝΕ. (Schumacher και συν)

Θεραπεια της ΛΚ

Βασικός σκόχος της θεραπείας της λοιμώδους διάρροιας είναι η υποστήριξη του ασθενούς με υγρά και ηλεκτρολύτες λόγω της σημαντικής πολλές φορές απώλειάς των. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να λαμβάνουν κανονική ποσότητα τροφής

ακόμα και αυτοί που παρουσιάζουν συμπτώματα και από το ανώτερο πεπτικό (ναυτία - έμετοι), **ώστε** να αντιμετωπίσουν το οξύ καταβολικό σύνδρομο της διάρροιας αποφεύγοντας μόνο τροφές που περιέχουν λακτόζη,σορβιτόλη και καφεϊνη. Γενικώς στις λοιμώδεις διάρροιες συνιστάται η αποφυγή χορήγησης αντιδιαρροϊκών φαρμάκων κυρίως οπιούχων.

Μετά την απομόνωση του λοιμώδους παράγοντα συστήνεται η ειδική χημειοθεραπευτική αγωγή που περιλαμβάνει τους παρακάτω παράγοντες (Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America, 2001)

1) Σουλφαμεθοξαζόλη + Τριμεθοπριμη (Σιγκέλα,E coli -πλήν της εντεροαιμοραγικής- Αερομονάδα, Γερσίνια δονάκιο χολέρας)
2) Μετρονιδαζόλη (Clostridium difficile, Giardia, ιστολιτική αμοιβάδα)
3 Κινολόνη (ως 2ης γραμμής θεραπείαμετά από αποτυχία της σουλθαμεθοξαζόλης)
4) Ερυθρομυκίνη (Καμπυλοβακτηρίδια)
5) Δοξυκυκλίνη (δονάκιο της χολέρας)
6) Paromomycin (Isospora species, ιστολυτική αμοιβάδα)

Βιβλιογραφία

1. Ο. Μανούσος ΚΟΛΙΤΙΔΕΣκαι <<κολίτιδες>> β΄έκδοση 2003 Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα; 221-285
2. Μάντζαρης Γ,Χατζής Α, Κοντογιάννης Φ, Γεωργίου Γ, Ζαβός Κ, Ζωγράφος Χ, Πετράκης Κ, Σπηλιάδης Χ, Τριανταφύλλου Γ; Ενδοσκοπικές αλλοιώσεις στη λοιμώδη κολίτιδα.Ελλ.Γαστρεντερολογια (suppl) 1991
3. Miranda AG, Dupont HL Infections with common bacterial and viral pathogens. In T. Yamada et al (eds) Textbook of Gastroenterology 2nd Volume, 1991Lippincott
4. J,Thomas La Mont,Ciaran P. Kelly. Bacterial Infections of the Colon. In T.Yamada et al(eds) Textbook of Gastroenterology 2nd Volume 1999 Lippincott
5. Guerrant RL, Lohr JA,Williams EK. Acute infectius diarrhea.Epidemiology,etiology and pathogenesis.Pediatr Inf D is 1986; 5:353-359
6. Surawicz C M, Belic L Rectal biopsy helps to distinguish acute self -limited colitis from idiopatic inflammatory bowel disease.Gastroenterology,1984;86:104-113.
7. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. a Prospective study of first attacks of IBD and infectious colitiw.Histologic course during the 1st year after presentation. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1994; 29:318332.
8. Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of Amerika. Clin Infect Dis 2001;32:331-350.

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Κλινικές προκλήσεις στην αντιμετώπιση επιπλεγμένων περιστατικών ΙΦΝΕ.

Συντονιστής: **Γ. Κητής**

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ : ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΣ

Κ. Δημακόπουλος

Άνδρας, 28 ετών, περιστασιακός καπνιστής προσέρχεται στην κλινική μας στις 10/8/2004 με αναφερόμενο εμπύρετο, κοιλιακό άλγος και αύξηση του αριθμού των κενώσεων με πρόσμειξη αίματος και βλέννης. Η αντικειμενική εξέταση δεν απεκάλυψε κάτι το ιδιαίτερο, πλην του ήπια ελαττωμένου περισταλτισμού. Ο παρακλινικός έλεγχος έδειξε λευκοκυττάρωση (12300) τύπος=74Π/12Λ/13Β/Η1, ΤΚΕ=60, Ht=40, σάκχαρο=173mg/dl Fe=13 ενώ ο υπόλοιπος έλεγχος ήταν αρνητικός.

Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται ελκώδης κολίτις (αριστερά κολίτις) από Ιούλιο του ίδιου χρόνου με αγωγή Tb Μεσαλαζίνης 500mg 2Χ3, Tb Μεθυλπρεδνιζολόνης 16mg 1 1/4 (σταδιακή μείωση). Ο ασθενής διέκοψε την μεσαλαζίνη ιδία πρωτοβουλία. Λοιπό ατομικό αναμνηστικό: Ήπια καταθλιπτική συνδρομή χωρίς αγωγή.

Ο ασθενής αντιμετωπίσθηκε με Πρεδνιζολόνη 75mg, Μετρονιδαζόλη 500mg Χ3 Σιπροφλοξασίνη 400mg S:1X2 και διακοπή σίτισης. Αρχικά παρουσίασε ήπια βελτίωση αλλά από τις 14/8 εμφανίζει και πυρετό με ρίγος (ως 38.5°C). Υποβλήθηκε σε νέα κολονοσκόπηση (19/8) η οποία έδειξε επιδείνωση της ενδοσκοπικής εικόνας σε σχέση με την προηγούμενη (ορθό με οίδημα και μικρά έλκη, σιγμοειδές με έντονη πάχυνση του βλεννογόνου και βαθειά έλκη, ενώ κεντρικότερα απογύμνωση με παρουσία νησίδων βλεννογόνου. Ίδια εικόνα σε κατιόν, εγκάρσιο, ανιόν, τυφλό. Τελικός ειλεός χωρίς αλλοιώσεις.) Οι καλλιέργειες αίματος [3], ούρων, ήταν αρνητικές.

Στην συνέχεια (21/8) ο ασθενής παρουσίασε επίταση των συμπτωμάτων με, προεξάρχουσα την κοιλιακή διάταση ενώ ο πυρετός επιμένει. Εργαστηριακά : Λευκά=7200, 74Π/14Λ/12Η, Ht=25.7, Hb=8.3, Μεταγγίζεται με 3 ΜΣΕ και τίθεται σε παρεντερική διατροφή, Α/α κοιλίας: δείχνει αρχόμενη διάταση του εγκαρσίου.Η CT δείχνει διάταση του τυφλού και του εγκαρσίου. Μέχρι και το σιγμοειδές το έντερο είναι πλέον εστενωμένο με πάχυνση του τοιχώματος του. Οδοντωτή παρυφή τοιχώματος σιγμοειδούς με παρουσία πολλαπλών μικρών λεμφαδένων. Καλούνται χειρουργοί. Ο ασθενής επιδεινώνεται [27/8] με εμμένον κοιλιακό άλγος, δυσχέρεια αποβολής αερίων και σηπτική κατάσταση. Οδηγείται εκτάκτως στο χειρουργείο με διάγνωση τοξικό μεγάκολο όπου υποβάλλεται σε ολική κολεκτομή και προσωρινή ειλεοστομία. Μετεγχειρητικά ο ασθενής παρουσίασε εμπύρετο υποξυγοναιμία, πνευμονικές διηθήσεις άμφω, και νοσηλεύθηκε στην μονάδα Εντατικής θεραπείας επί τετραήμερο. Παρουσίασε σταδιακή βελτίωση και στις 6/9 διακομίζεται στην Χειρουργική κλινική.

Στις 16/9 εξέρχεται σε βελτίωση.

Σύγκλειση της στομίας (Ιανουάριος 2005) μετά προηγηθείσα ορθοσκόπηση

Παρακολουθείται στα Εξωτερικά Ιατρεία της Γαστρεντερολογικής Κλινικής ελεύθερος ενοχλημάτων και χωρίς αγωγή.

ΚΑΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΙΦΝΕ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ Ι: ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΣ

Σχολιασμός

Μάρης Θεοφάνης, Γαστρεντερολόγος
Επιμελητής Β', Γαστρεντερολογική Κλινική
Γ.Π.Ν.Θ "ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ"

Ο ασθενής στην πρώτη προσέλευση του (Ιούλιος 2004) αντιμετωπίσθηκε σαν μέτριας βαρύτητας αριστερά κολίτιδα με κορτικοειδή από το στόμα και μεσαλαζίνη.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση μέτριας βαρύτητας αριστεράς ή εκτεταμένης ελκώδους κολίτιδας (κριτήρια Trulove) συνιστάται στην χορήγηση μεσαλαζίνης 2-4 gr/H και πρεδνιζολόνης 40 mg από το στόμα στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην μεσαλαζίνη ή σε αυτούς που επιθυμούμε μια γρήγορη βελτίωση. Τα κορτικοειδή πρέπει να ελαττώνονται βαθμιαία (συνήθως σε 8 εβδομάδες) εξαρτώμενα από την απάντηση του ασθενούς και την βαρύτητα του επεισοδίου. Σε ασθενείς με ορθοσιγμοειδίτιδα μπορούν να προστεθούν και τοπικά μεσαλαζίνη και κορτικοειδή (και βουδεσονίδη) ιδίως σε αυτούς με έντονα συμπτώματα από το ορθό.

Στην συνέχεια (Αύγουστος 2004) ο ασθενής εισήχθηκε στην κλινική για παρόξυνση της νόσου (βαρεία κολίτιδα) και αντιμετωπίσθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοειδών και αντιβιοτικών (σιπροφλοξασίνης και μετρονιδαζόλης). Η διακοπή της μεσαλαζίνης (θεραπεία συντήρησης) στον συγκεκριμένο ασθενή, ιδία πρωτοβουλία, πιθανόν συνετέλεσε στην μετέπειτα πορεία της ασθένειάς του.

Για την αντιμετώπιση της βαρειάς κολίτιδας απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο και χορήγηση των κορτικοειδών παρεντερικά (60-75mg πρεδνιζολόνης παράλληλα με την υπόλοιπη θεραπεία (μεταγγίσεις αίματος, διόρθωση ηλεκτρολυτών, βελτίωση θρέψης, συμπτωματική αντιμετώπιση του κοιλιακού πόνου, του πυρετού και των διαρροιών). Η χορήγηση αντιβιοτικών συνιστάται σε περίπτωση λοίμωξης ή αν υπάρχει προοπτική για χειρουργική αντιμετώπιση (κολεκτομή). Η χορήγηση κυκλοσπορίνης (2mg/Kg) σε μη σηπτικούς κορτικοανθεκτικούς ασθενείς μπορεί να αποτρέψει σαν τελευταίο μέτρο την επείγουσα κολεκτομή. Η χορήγηση παράγοντα αντι-TNF βρίσκεται υπό μελέτη.

Παρά την χορηγηθείσα αγωγή ο ασθενής επιδεινώθηκε, έγινε περαιτέρω σηπτικός, εμφάνισε τυπικό τοξικό μεγάκολο και οδηγήθηκε στο χειρουργείο για επείγουσα κολεκτομή.

Το τοξικό μεγάκολο αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή της ελκώδους κολίτιδας. Η επίπτωση δια βίου ανέρχεται στο 1-2,5%. Η αντιμετώπιση δεν διαφέρει ουσιαστικά από την αντιμετώπιση της βαρειάς ελκώδους κολίτιδας χωρίς όμως την χορήγηση κυκλοσπορίνης. Η συνεργασία με τον χειρουργό είναι απαραίτητη ενώ ο κατάλληλος χρόνος για επέμβαση φαίνεται ότι δεν είναι σαφώς καθορισμένος και εξαρτάται πρωτίστως από την πορεία του ασθενούς. Η καθυστερημένη επέμβαση συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα. Σε περίπτωση συντηρητικής αντιμετώπισης η υποτροπή και

τελικώς η κολεκτομή είναι ο κανόνας, γεγονός που θέτει σε περαιτέρω αμφισβήτηση την αρχική προσπάθεια συντηρητικής αντιμετώπισης..

Βιβλιογραφία

1. Carter MJ, Lobo A, Travis S. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004;53:1-16.
2. Gan S and BeckP. A new look at toxic megacolon: An update and review of incidence, etiology, pathogenesis and management. Am J Gastroenterol 2003;98:11,2364-2371.
3. Hanauer S.Medical therapy for ulcerative colitis. Gastroenterology 2004:126:1582-1592.
4. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. Gut 2003;52:998-1002.
5. Rayner CK, McCormack G, Emmanuel AV, Kamm MA. Long-term results of low-dose intravenous cyclosporin for acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:303-308.
6. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylicacid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD000544.
7. Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for inductionof remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD000543.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΙΦΝΕ

Μπέτσης Δημήτριος, Καθηγητής Χειρουργικής ΑΠΘ
Διευθυντής Δ΄ Χειρουργικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου»

Σχολιαστής:

Ο ασθενής 28 ετών με διεγνωσμένη ελκώδη κολίτιδα υπό αγωγή εμφανίζει επιδείνωση της γενικής εικόνας με αιματηρές κενώσεις, λευκοκυττάρωση, υψηλό πυρετό, αναιμία, υψηλή ΤΚΕ και επανειλημμένες κολοσκοπήσεις που δείχνουν επέκταση της κολίτιδας προοδευτικά από την αρχική εντόπιση στο ορθό σε όλο το παχύ με αιμορραγικές εξελκώσεις. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα είναι γνωστό ότι αντιμετωπίζονται συντηρητικά με την κατάλληλη φαρμακευτική και διαιτητική αγωγή όμως σε κάποια χρονική στιγμή της ζωής τους θα απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση στο 2% των ασθενών με περιφερική κολίτιδα και στο 33% με εκτεταμένη νόσο σε όλο το παχύ.

Τέσσερις είναι οι κύριες ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας:

1. Ασθενείς με βαρειά οξεία νόσο που είναι τοξικοί με πυρετό και ταχυκαρδία και μεγάλη διάταση του παχέος εντέρου (τοξικό μεγάκολο) και δεν ανταποκρίνονται στην συντηρητική αγωγή. Την ένδειξη αυτή είχε ο ασθενής όταν χειρουργήθηκε επειγόντως. Αξιολογώντας την πορεία του ασθενούς θα μπορούσε να πει κανείς με μαθηματική ακρίβεια θα έφθανε στο χειρουργείο. Ίσως θα έπρεπε να αντιμετωπισθεί λίγο νωρίτερα για να μη κινδυνεύσει ο ασθενής δοθέντος ότι η εγχειρητική θνητότητα είναι 10% η οποία μπορεί να φθάσει στο 50% όταν επέλθει διάτρηση του παχέος εντέρου και περιτονίτιδα.
2. Μαζική αιμορραγία από το παχύ έντερο.
3. Σε ασθενείς με χρόνια βαριά εκτεταμένη νόσο η οποία απαιτεί διαρκή θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών. Και αυτή η ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης υπήρχε στον ασθενή διότι μετά από συνήθη φαρμακευτική αγωγή τα κολοσκοπικά ευρήματα έδειχναν επιδείνωση της εικόνας του ασθενούς.
4. Όταν οι ασθενείς έχουν παγκολίτιδα για περισσότερο από 10 χρόνια με αγωγή, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του εντέρου. Οι ασθενείς αυτοί που εμφανίζουν βαριά δυσπλασία πρέπει να υποβάλλονται σε ολική πρωκτοκολεκτομή.

Η εγχείρηση εκλογής είναι η αφαίρεση του κόλου και του ορθού με διατήρηση των σφιγκτήρων και η δημιουργία νεοληκύθου από τον τελικό ειλεό ο οποίος αναστομώνεται με τον πρωκτό στο επίπεδο της οδοντωτής γραμμής. Τα πλεονεκτήματα αυτής της επέμβασης είναι η αποφυγή ειλεοστομίας και καλύτερη ποιότητα ζωής.

Σε βαριές καταστάσεις μπορεί στην οξεία φάση (τοξικό μεγάκολο) όπως ήταν ο ασθενής να αντιμετωπίσει τον ασθενή σε πρώτο χρόνο με στομία (ειλεοστομία ή εγκαρσιοστομία) και σε δεύτερο χρόνο ολική πρωκτοκολεκτομή. Δεν μπορεί να πεί κανείς ότι δεν αντιμετωπίσθηκε σωστά ο ασθενής μας. Το κριτήριο είναι του χειρουργού ο οποίος καλείται να χειρουργήσει τον ασθενή.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ : ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN

Δ. Σάλτας

Άνδρας γεννηθείς το 1971 προσέρχεται στην Κλινική μας τον Απρίλιο του 1998 λόγω διαρροϊκών κενώσεων από έτους περίπου (3-4 ημερησίως με περιοδική πρόσμειξη αίματος), ήπια κοιλιακά άλγη, πυρέτιο και απώλεια βάρους 8 κιλά (>10% του ολικού). Το διάστημα αυτό έλαβε αγωγή για πιθανή γαστρεντερίτιδα (nifuroxazide) και ευερέθιστο έντερο (mebeverine). Λοιπό ιστορικό ιχθύαση χωρίς αγωγή.

Η αντικειμενική εξέταση έδειξε ήπια ευαισθησία στο δεξιό λαγόνιο βόθρο στην εν τω βάθει ψηλάφηση.

Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε ήπια αναιμία (Ht:34%),TKE: 26 CRP: 111ng/L. Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος (συμπεριλαμβανόμενης της θυρεοειδικής λειτουργίας,ηλεκροφόρησης Hb) ήταν φυσιολογικός. Οι ακτινογραφίες θώρακος, κοιλίας δεν έδειξαν κάτι το ιδιαίτερο. Η οφθαλμολογική εξέταση ήταν φυσιολογική, η σπειρομέτρηση εντός φυσιολογικών ορίων ενώ η δερματολογική εξέταση επιβεβαίωσε την γνωστή ιχθύαση. Οι οροαντιδράσεις Widal, Wright και η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητικές.

Η κολονοσκόπηση έδειξε ευρήματα ειλεοτυφλίτιδας (οίδημα, ερυθρότητα, αφθώδη έλκη τελικού ειλεού, οίδημα και εξέλκωση ειλεοτυφλικής βαλβίδας) ενώ το υπόλοιπο παχύ έντερο εμφάνιζε ήπια φλεγμονή.

Η βιοψία τελικού ειλεού έδειξε οίδημα και πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και πλασματοκύτταρα, ενώ εστιακά υπήρχε σχηματισμός κοκκιώδους ιστού. Η βιοψία από τα διάφορα τμήματα του παχέος εντέρου έδειξε οίδημα, μέτριες διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και πλασματοκύτταρα. Η αρχιτεκτονική των κρυπτών και αδένων και το καλυπτήριο και αδενικό επιθήλιο δεν παρουσίασαν ιδιαίτερες αλλοιώσεις. Τα ανωτέρω ευρήματα ήταν συμβατά με νόσο του Crohn.

Η εντερόκλυση ανέδειξε τυπικές αλλοιώσεις Crohn ειλεοτυφλίτιδος (οίδημα του τελικού ειλεού, οζώδη εμφάνιση, αφθώδη έλκη, οξύαιχμα έλκη, οίδημα τυφλού).
Γαστροσκόπηση φυσιολογική.

Ο ασθενής τέθηκε σε ενδοφλέβια αγωγή με πρεδνιζολόνη σε δόση 50mg ημερησίως και 5-ASA 3γρ/ημερησίως. Εξήλθε σε βελτίωση, με μετατροπή της πρεδνιζολόνης σε μεθυλπρεδνιζολόνη από το στόμα και σταδιακή ελάττωση και διακοπή της.
Ο ασθενής έλαβε θεραπεία συντήρησης 5 ASA.

Τον Ιούνιο του ίδιου χρόνου ο ασθενής ανέφερε περιπρωκτική διόγκωση και τέθηκε η κλινική διάγνωση αρχόμενου περιπρωκτικού αποστήματος.

Έλαβε αγωγή με μετρονιδαζόλη 500mg ανά 8ωρο και ένα μήνα μετά ανέφερε σαφή υποχώρηση της διόγκωσης.

Τα επόμενα 4 χρόνια ο ασθενής σε τακτικές επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία δεν ανέφερε κάτι το ιδιαίτερο πλην περιοδικών κοιλιακών αλγών για τα οποία μια φορά έλαβε μόνος του κορτικοειδή για 3 ημέρες (πλην της αγωγής με 5-ASA 3γρ/ημερησίως

που ελάμβανε συστηματικά).

Τον Οκτώβριο του 2002 ο ασθενής προσήλθε αναφέροντας τρία επεισόδια ουρολοίμωξης τον τελευταίο μήνα, για τα οποία έλαβε αγωγή με σιπροφλοξασίνη.
Το τελευταίο δεκαήμερο ανέφερε πνευματουρία και καύσο κατά την ούρηση Τέθηκε η υπόνοια εντεροκυστικού συριγγίου.

Στην συνέχεια ο ασθενής υποβλήθηκε στις ακόλουθες εξετάσεις:Γενική ούρων: πυοσφαίρια 150 κοπ Καλλιέργεια ούρων: θετική για E Coli..

Εντερόκλυση: εστενωμένες έλικες ειλεού με απεικόνιση πολλαπλών οξύαιχμων ελκών ή απεικόνιση δίκην λιθοστρώτου. Πλήρης αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής και πτύχωσης του τελικού ειλεού. Ενδείξεις προσβολής του τυφλού. Συρίγγιο εντοπίζεται μεταξύ προσβεβλημένης ειλεικής έλικας και του ορθού το οποίο πληρούται ταχύτατα (ευρύ συρίγγιο). Εντεροκυστικό συρρίγγιο δεν ανευρίσκεται.

Διάβαση παχέος εντέρου: Στο σημείο μετάπτωσης του σιγμοειδούς στο ορθό παρατηρείται αδυναμία έκπτυξης του αυλού του σιγμοειδούς σε έκταση 1-2 εκ σε επαναλαμβανόμενες λήψεις. Το σημείο αυτό αντιστοιχεί στην ανατομική θέση που απεικονιζόταν το συρίγγιο στην διάβαση λεπτού εντέρου.

Κυστεογραφία: μη παθογνωμονική, η εξέταση διεκόπη λόγω έντονου άλγους και δεν δόθηκε το απαιτούμενο σκιαστικό στην καθορισμένη πίεση.

Η κυστεοσκόπηση ανέδειξε στόμια; συριγγίων στο οπίσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστεως άνωθεν του ουρητηρικού τριγώνου και έλξη του τοιχώματος δεξιά πιθανώς από το έντερο.

Η αξονική τομογραφία έδειξε φλεγμονή του τελικού ειλεού χωρίς ανάδειξη συριγγίου ή αποστήματος.

Ο ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο όπου υποβλήθηκε σε ευρεία δεξιά ημικολεκτομή, σιγμοειδεκτομή και μερική κυστεκτομή.

Η ιστοπαθολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος έδειξε:

Τελικός ειλεός -τυφλό: βαθιές εξελκώσεις που κατά θέσεις αφορούν όλο το πάχος του εντέρου επεκτεινόμενες στον λιπώδη ιστό. Οι περιοχές αυτές εναλλάσσονται με περιοχές με ελάχιστα ευρήματα. Κρύπτες βαθιές και διακλαδιζόμενες με φλεγμονώδεις διηθήσεις του επιθηλίου και δημιουργία κρυπτικών αποστηματίων. Ευμεγέθεις λεμφικοί όζοι στον υποβλεννογόνιο. Ευρήματα συμβατά με νόσο του Crohn.Το σιγμοειδές και το τοίχωμα της ουροδόχου κύστεως έδειξαν μέτριες διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και πλασματοκύτταρα

Εξήλθε σε πολύ καλή κατάσταση με ήπια αύξηση των κενώσεων μέχρι 4 /ημερησίως η οποία σταδιακά αποκαταστάθηκε με διαιτητικές οδηγίες και λοπεραμίδη.

Έκτοτε παρακολουθείται στα εξωτερικά ιατρεία με μετεγχειρητική αγωγή Αζαθειοπρίνη 100mg/ημέρα χωρίς προβλήματα.

ΣΧΟΛΙΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN

Δ. Καπετάνος

Πρόκειται για ένα νέο ασθενή με ειλεϊτιδα μέτριας βαρύτητας (πυρετός, απώλεια βάρους >10%). Η ενεργός νόσος μπορεί να είναι ήπια-μέτρια, μέτρια-σοβαρή και σοβαρή-κεραυνοβόλος(1):

Ήπια-μέτρια νόσος: Περιπατητικός ασθενής που σιτίζεται από το στόμα, χωρίς σημεία αφυδάτωσης, τοξικότητας, κοιλιακή ευαισθησία, επώδυνη μάζα, απόφραξη ή >10% απώλεια βάρους.

Μέτρια-σοβαρή νόσος: Αποτυχία σε θεραπεία ήπιας-μέτριας νόσου ή πυρετός, απώλεια βάρους >10%, κοιλιακός πόνος ή ευαισθησία, διαλείπουσα ναυτία ή έμετος (χωρίς αποφρακτικά σημεία) ή σημαντική αναιμία.

Σοβαρή-κεραυνοβόλος νόσος: Επίμονα συμπτώματα παρά την από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών ή άτομα με υψηλό πυρετό, επίμονους εμέτους, σημεία απόφραξης, αναπηδώσα ευαισθησία, καχεξία ή υποψία αποστήματος.

Ποια θεραπεία ενδείκνυται για τον ασθενή;

Στη θεραπεία της μέτριας Crohn ειλεϊτιδας συνιστάται μπουντεσονίδη ή συστηματικά κορτικοειδή. Η μεσαλαζίνη έχει οριακό αποτέλεσμα στην ήπια νόσο και δεν συνιστάται στη μέτρια. Τα αντιβιοτικά έχουν θέση μόνο σε υποψία σηπτικών επιπλοκών(2,3).

Είναι σωστή η χορήγηση ενδοφλέβιων κορτικοειδών;

Τα ενδοφλέβια κορτικοειδή συνιστώνται συνήθως επί αποτυχίας των από του στόματος κορτικοειδών ή σε σοβαρή νόσο. Όμως δεν είναι λάθος η εξ' αρχής χορήγηση τους για λίγες μέρες, όταν το κόστος νοσηλείας το επιτρέπει, για καλύτερη επιτήρηση του ασθενούς και για να νιώσει ο ίδιος ασφαλέστερος.

Είναι αποτελεσματική η θεραπεία συντήρησης με μεσαλαζίνη;

Στη διατήρηση της ύφεσης, μια μετα-ανάλυση αποκαλύπτει οριακή αποτελεσματικότητα αφού ο αριθμός των ασθενών που πρέπει να λάβουν το φάρμακο για να ωφεληθεί ένας, είναι 20,5(4). Ασθενείς με εντοπισμένη νόσο στον ειλεό μπορεί να επωφεληθούν.

Είναι σωστή η θεραπεία του αποστήματος με αντιβιοτικά;

Η θεραπεία τεκμηριωμένου περιπρωκτικού αποστήματος είναι η χειρουργική διάνοιξη. Στην περίπτωση φλεγμονής μαλακών μορίων μπορεί να δοκιμαστεί αντιβιοτική θεραπεία με μετρονιδαζόλη ή σιπροφλοξασίνη(5).

Πως γίνεται η διάγνωση και ποια είναι η αντιμετώπιση του εντεροκυστικού συριγγίου;

Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στο ιστορικό (πνευματουρία, ουρολοιμώξεις). Η εντερόκλυση και η διάβαση παχέος εντέρου βοηθούν στη χαρτογράφηση της νόσου και

των συριγγίων. Η αξονική τομογραφία θα αποκλείσει συνυπάρχοντα αποστήματα. Η κυστεοσκόπηση δεν προσφέρει στην αντιμετώπιση του συριγγίου.

Η θεραπεία του εντεροκυστικού συριγγίου είναι αμφιλεγόμενη. Υπάρχουν μελέτες όπου η φαρμακευτική θεραπεία έχει αποτελέσματα και άλλες στις οποίες η πλειοψηφία των ασθενών οδηγήθηκε στο χειρουργείο. Αν επιχειρηθεί φαρμακευτική θεραπεία αυτή αποτελείται από αμινοσαλικυλικά, αντιβιοτικά, αζαθειοπρίνη και αποφυγή στεροειδών. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα στοιχεία για το infliximab και την κυκλοσπορίνη (6). Σύμφωνα με το Consensus της Πράγας, η θεραπεία του εντεροκυστικού συριγγίου είναι χειρουργική.

Είναι αποτελεσματική η μετεγχειρητική χορήγηση αζαθειοπρίνης;

Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για την δράση της αζαθειοπρίνης μετεγχειρητικά. Οι ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν οριακά (10%) με τη μεσαλαζίνη σε σύγκριση με το placebo (7). Πρόσφατα δημοσιοποιήθηκαν δυο μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα, σε σχέση με τη μετεγχειρητική αποτελεσματικότητα της αζαθειοπρίνης (8,9). Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου έχουν πιθανότατα ένδειξη για προληπτική χορήγηση αζαθειοπρίνης μετεγχειρητικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. The American Journal of Gastroenterology 2001;96(3):635-643.
2. Sandborn WJ. Evidence-based treatment algorithm for mild to moderate Crohn's disease. The American Journal of Gastroenterology 2003;98(12, Supplement 1):S1-S5.
3. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:379-88.
4. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. Gastroenterology 1997;113(5):1465-1473.
5. Sandborn Wa, Fazio Vb, Feagan Bc, Hanauer Sd. AGA technical review on perianal Crohn's disease. Gastroenterology 2003;125(5):1508-1530.
6. Present D. Urinary tract fistulas in Crohn's disease: Surgery versus Medical therapy. Am J Gastroenterol 2002;97:2165-67.
7. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. Gastroenterology 1997;113:1465-73.
8. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P et al. Post-operative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine or placebo: a 2-year trial. Gastroenterology 2004;127:723-29.
9. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM et al. Azthioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. Gastroenterology 2004;127:730-40.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN

Β. Πενόπουλος

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1) Πολλαπλά επεισόδια ατελούς ειλεού.
2) Πνευματουρία- εμμένουσες συρολοιμώξεις.

ΕΥΡΗΜΑΤΑ:

1) Εκσεσημασμένη στένωση τελικού ειλεού.
2) Παρουσία εντερο-εντερικών συριγγίων στον τελικό ειλεό.
3) Παρουσία εντεροκυστικού συριγγίου.
4) Παρουσία ειλεο-σιγμοειδικού συριγγίου.

ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ

1) Δεξιά κολεκτομή.
2) Mini σιγμοειδεκτομή.
3) Μερική κυστεκτομή.

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ:

Ο ασθενής είχε ομαλή μετεγχειρητική πορεία. Εξήλθε του νοσοκομείου την 9η μετεγχειρητική ημέρα. Έκτοτε είναι ελεύθερος επιπλοκών.

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Νεώτερες Αντιλήψεις στην Παθογένεια των ΙΦΝΕ.

Συντονιστής: **Ε. Τσιάνος**

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΙΦΠΕ

Ε. Β. Τσιάνος
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μιου Ιωαννίνων

Εισαγωγή

Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Πάθηση των Εντέρων (ΙΦΠΕ) περιλαμβάνει την Ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και τη νόσο του Crohn (NC), χρόνια νοσήματα των οποίων η διαδρομή χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις.

Η επίδρασή τους στη ζωή των πασχόντων εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως είναι: α.) τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενή (ηλικία, μορφωτικό και κοινωνικό επίπεδο, τις έξεις του ζην), β.) τα χαρακτηριστικά της νόσου (βαρύτητα υποτροπών, χειρουργικές επεμβάσεις) και γ.) το είδος και την αποτελεσματικότητα της εφαρμοζόμενης θεραπευτικής αγωγής.

Παρά τις εντατικές ερευνητικές προσπάθειες των τελευταίων ετών η αιτιολογία της ΙΦΠΕ εξακολουθεί να παραμένει αδιευκρίνιστη. Μεταξύ των διαφόρων υποθέσεων, θεωρείται βέβαιο ότι ανοσολογικά φαινόμενα παίζουν κύριο ρόλο στην παθογένεση της ιστικής βλάβης που χαρακτηρίζει τη NC και την ΕΚ. Έτσι έχει δοθεί ιδιαίτερη σημασία σε διαταραχές της ανοσοαπάντησης στο επίπεδο του λεμφικού ιστού του βλεννογόνου του εντέρου, καθώς και στις αλληλεπιδράσεις της χλωρίδας του εντέρου με το ανοσολογικό σύστημα και στις διασταυρούμενες αντιδράσεις με τα διάφορα αντιγονικά ερεθίσματα. Φαίνεται λοιπόν ότι η ΙΦΠΕ οφείλεται σε μια διαταραχή της ισορροπίας της ανοσολογικής ομοιόστασης, που οδηγεί σε βλάβη του εντέρου με μεσολάβηση ποικίλων αντιδράσεων.

Η ανίχνευση γενετικών τόπων και γονιδίων που σχετίζονται με την ΙΦΠΕ την τελευταία δεκαετία, η δημιουργία αξιόπιστων μοντέλων της νόσου και οι πρόοδοι της μοριακής βιολογίας επιτρέπουν κάποια θεώρηση της παθογένειας της ΙΦΠΕ. Η υπόθεση που επικρατεί σήμερα είναι ότι η ΕΚ και η NC είναι ετερογενείς παθήσεις πολυπαραγοντικής αιτιολογίας στις οποίες γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με αποτέλεσμα την πρόκληση της νόσου. Η έκταση αυτής της ετερογένειας, το σύνολο των γονιδίων που συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια και η σχέση μεταξύ γονοτυπικής και φαινοτυπικής έκφρασης της νόσου αποτελούν πεδίο με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Βασικός στόχος είναι αφ' ενός μεν η αναγνώριση γονιδίων που σχετίζονται με την νόσο αφετέρου δε η αναγνώριση μοριακών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Ελπίζουμε έτσι σε μια επαναταξινόμηση της νόσου πάνω σε μια περισσότερο μοριακή βάση. Είναι πιθανό, η προσωρινή ταξινόμηση των κλινικών φαινοτύπων της ΙΦΠΕ, ΕΚ και NC, να αντικατασταθεί από περισσότερους διαγνωστικούς υπότυπους. Τα πλεονεκτήματα από την επαναταξινόμηση σε θεωρητικό επίπεδο θα είναι η αναγνώριση προγνωστικών δεδομένων για τους ασθενείς μας και η πιθανή εξατομίκευση της θεραπείας. Έτσι, για παράδειγμα, αν μπορούμε να αναγνωρίσουμε συγκεκριμένα αλληλόμορφα που σχετίζονται με βαρύτερη κλινική

πορεία της νόσου, τότε ίσως μπορούμε να επέμβουμε θεραπευτικά νωρίτερα με πιο επιθετική αγωγή. Ακόμη, η σύνδεση παραγόντων του περιβάλλοντος και φλεγμονωδών υποδοχέων με τους μηχανισμούς γονιδιακής ρύθμισης και ενδοκυττάριων σημάτων αποτελούν βασικά εργαλεία για τον σχεδιασμό νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

Είναι γεγονός ότι η πλήρης καταγραφή του ανθρώπινου γονιδιώματος στην αρχή της νέας χιλιετίας άνοιξε νέες δυνατότητες και προοπτικές στην Ιατρική επιστήμη, και πιθανά σε σύνθετες παθήσεις όπως η ΙΦΠΕ να βρισκόμαστε πιο κοντά στην αλήθεια.

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ : ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Μιχάλης Οικονόμου
Λέκτορας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) περιλαμβάνει την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο Crohn, η διαδρομή των οποίων χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Αν και η αιτιολογία της ΙΦΠΕ παραμένει ακόμα άγνωστη, υπάρχει σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειάς της. Η υπόθεση που επικρατεί σήμερα είναι ότι η ελκώδης κολίτις (ΕΚ) και η νόσος του Crohn (ΝC) είναι ετερογενείς παθήσεις πολυπαραγοντικής αιτιολογίας στις οποίες γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με αποτέλεσμα την πρόκληση της νόσου [1]. Οι επιδημιολογικές μελέτες, οι μελέτες συσχέτισης της ΙΦΠΕ με άλλες νόσους με γνωστή γενετική επιβάρυνση και εργαστηριακές έρευνες ανεύρεσης υπεύθυνων γονιδίων και γενετικών δεικτών αποτελούν αδιαφιλονίκητες ενδείξεις ότι γενετικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια τόσο της ΕΚ όσο και ΝC[2]. Το 2001, από τρεις ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες δημοσιεύτηκε το πρώτο γονίδιο NOD2 (CARD15) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16q12 και συνδέεται με τη νόσο Crohn [3-5]. Πρόσφατες μελέτες στη νόσο Crohn δείχνουν συσχέτιση του γονότυπου με τη κλινική έκφραση της νόσου (φαινότυπο) που περιλαμβάνει την έκταση προσβολής του πεπτικού σωλήνα, την κλινική διαδρομή και την ανταπόκριση στην θεραπεία [6].

Θεμελιώδης στόχος της γενετικής έρευνας της ΙΦΠΕ παραμένει η αναγνώριση γονιδίων που σχετίζονται με την νόσο με σκοπό την ανίχνευση βιοχημικών δρόμων και μοριακών μηχανισμών που συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια της πάθησης.

1. Επιδημιολογία της ΙΦΠΕ :

Μελέτες εθνοτήτων

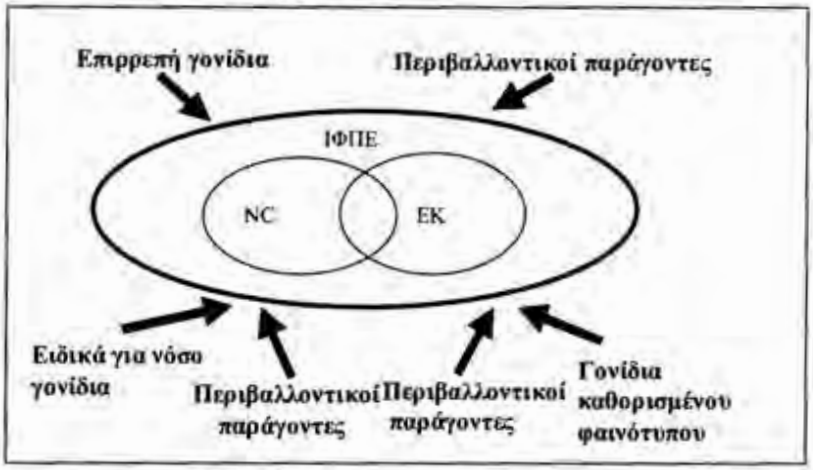
Σημαντικές διαφορές έχουν διαπιστωθεί ανάμεσα σε διάφορες φυλετικές και εθνικές ομάδες. Η νόσος είναι περισσότερο συχνή στη λευκή φυλή, ενώ χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης έχουν παρατηρηθεί σε ιθαγενείς και νέγρους της Αμερικής, Λατινοαμερικάνους και Ασιάτες. Επιπλέον, πιθανά εξαιτίας διαφοροποίησης των περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν τη μικροβιακή χλωρίδα του αυλού του εντέρου, ΙΦΠΕ έχει παρατηρηθεί συχνότερα σε περιοχές με υψηλότερο βιοτικό επίπεδο και πιο αποτελεσματικά μέτρα δημόσιας υγείας [1]. Επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν αύξηση της επίπτωσης της ΝC κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων δεκαετιών σε όλες σχεδόν τις δυτικές χώρες. Σε κάποια μέρη (Σουηδία, ΗΠΑ) η επίπτωση σταθεροποιήθηκε (6/ 100000)[7] ενώ σε άλλα συνεχίζει να αυξάνει[8,9]. Αντίθετα, η επίπτωση της ΕΚ στις δυτικές χώρες φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί[10].

Μεταξύ των Καυκάσιων, ο επιπολασμός των NC και ΕΚ ανάμεσα στους Εβραίους των ΗΠΑ είναι σημαντικά υψηλότερος συγκριτικά με τους μη Εβραίους Καυκάσιους[11]. Ο βαθμός επιπολασμού ανάμεσα στους μη Καυκάσιους των ΗΠΑ έχει αναφερθεί ότι είναι χαμηλότερος από ότι σε σειρές Καυκασίων. Μία αποτίμηση μέσω αλληλογραφίας, αξιολόγησε ότι ο επιπολασμός της NC ανά 100000 ήταν 43,6 ανάμεσα σε λευκούς, 29,8 ανάμεσα σε Αφρικανο-Αμερικανούς., 4,1 ανάμεσα σε Ισπανούς και 5,6 ανάμεσα σε Ασιάτες[12]. Μια πρόσφατη 10χρονη αναδρομική μελέτη σχετικά με παιδιά Αφρικανο-Αμερικάνων που ζουν στη Γεωργία των ΗΠΑ, ανέφερε βαθμό επίπτωσης για τη NC της τάξης 7-12/ 100000[13]. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα μεγέθη της επίπτωσης και του επιπολασμού ανάμεσα στους Αφρικανο-Αμερικανούς είναι υψηλότερα από ότι αναφέρθηκε προηγουμένως και οι συγγραφείς εικάζουν ότι ίσως αυξάνονται.

Από τις επιδημιολογικές αυτές μελέτες προκύπτει αφενός ότι οι γενετικοί παράγοντες σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς, συμβάλλουν σημαντικά στην αιτιοπαθογένεια της ΙΦΠΕ και αφετέρου ότι η εκδήλωση της νόσου επηρεάζεται από τις συνεχώς διαφοροποιούμενες με το χρόνο συνθήκες του περιβάλλοντος[14].

Οικογενειακές μελέτες

Σε μελέτες πληθυσμών(15-17), περίπου το 5-10 % όλων των προσβεβλημένων από ΙΦΠΕ ατόμων αναφέρουν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Από οικογένειες με πολλά μέλη προσβεβλημένα με ΙΦΠΕ, το 75% είναι ομογενείς ως προς τον τύπο της ασθένειας (είτε όλα τα άτομα της προσβεβλημένης οικογένειας έχουν NC, είτε όλα έχουν ΕΚ) με το υπόλοιπο 25% να είναι 1μεικτό1(έχοντας ένα μέρος με NC και ένα άλλο με ΕΚ)(18). Αυτά τα δεδομένα είναι συμβατά με ένα μοντέλο παθογένεσης της πάθησης όπου κάποιες γενετικές μεταβλητές που σχετίζονται με τη νόσο είναι μοναδικές είτε για τη NC είτε για την ΕΚ, και κάποιες μεταβλητές ενδεχομένως κοινές και για τις δύο, όπου σε αυτήν την περίπτωση ο φαινότυπος της ασθένειας επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες (Σχήμα 1).



Σχήμα 1.Γενετικό μοντέλο ΙΦΠΕ (6).

Ο σχετικός κίνδυνος να αναπτύξουν ασθένεια οι συγγενείς πρώτου βαθμού ενός ατόμου που πάσχει, παρέχει μια γενική ποσοτική εκτίμηση του βαθμού συνεισφοράς των γενετικών παραγόντων στην παθογένεση της ασθένειας. Ο σχετικός κίνδυνος ΙΦΠΕ ανάμεσα στους συγγενείς πρώτου βαθμού μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας είτε μια σειρά, είτε μελέτη δείκτου - μάρτυρα. Σε μελέτη σειράς , ο σχετικός κίνδυνος ευρέθη 10 φορές μεγαλύτερος για τους συγγενείς ασθενών με ΕΚ και 14 φορές μεγαλύτερος για συγγενείς ασθενών με NC[19]. Παρόμοιες εκτιμήσεις σχετικού κινδύνου(14-15 φορές αυξημένος κίνδυνος) έχουν αναφερθεί για συγγενείς πρώτου βαθμού σε μελέτες δείκτου-μάρτυρα [20-21]. Άλλες επιδημιολογικές προσεγγίσεις παρέχουν σύμφωνες εκτιμήσεις (10-15 φορές αύξηση) του σχετικού κινδύνου για ΙΦΠΕ ανάμεσα σε πρώτου βαθμού συγγενείς ενός προσβεβλημένου προγόνου.

Η συμμετοχή των γενετικών παραγόντων στην ΙΦΠΕ υποστηρίζεται κυρίως από μελέτες διδύμων[22-24]. Αν οι γενετικοί παράγοντες συνεισφέρουν στην παθογένεια μιας ασθένειας, τότε ο βαθμός προσβολής θα ήταν σημαντικά υψηλότερος ανάμεσα στα μονοζυγωτικά από ότι στα διζυγωτικά δίδυμα. Αντίθετα, περιβαλλοντικές επιδράσεις θα προέβλεπαν ίσους βαθμούς συμφωνίας ανάμεσα στα μονό- και διζυγωτικά δίδυμα. Η συμφωνία μονοζυγωτικού διδύμου για NC αναφέρεται ως 42-58%, ενώ για διζυγωτικά δίδυμα είναι σημαντικά διαφορετική (<5%). Οι συμφωνίες για τα μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα όσο αφορά την ΕΚ εκτείνονται μεταξύ 6-17% και 0-5% αντιστοίχως. Το ότι η συμφωνία για τα μονοζυγωτικά έχει γενικά αναφερθεί ότι είναι μεγαλύτερη για τη NC από ότι για την ΕΚ δείχνει πιθανά ότι στη NC η γενετική διαταραχή συμβάλλει περισσότερο στην εκδήλωση της νόσου ενώ η ΕΚ ίσως να έχει μεγαλύτερη περιβαλλοντική εξάρτηση. Το γεγονός όμως ότι η συμφωνία της ασθένειας είναι σημαντικά λιγότερη από 100% ανάμεσα στα μονοζυγωτικά δίδυμα υπογραμμίζει τη σημασία των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων στην παθογένεση τόσο της NC όσο και της ΕΚ[1]. Ακόμη, ο επιπολασμός των ΙΦΠΕ ανάμεσα σε απογόνους ζευγαριών που και οι δύο είναι προσβεβλημένοι από ΙΦΠΕ είναι εξαιρετικά υψηλός και έχει αναφερθεί ότι είναι μεταξύ 10-36% [20,25,26] αντιπροσωπεύοντας (με εξαίρεση τον κίνδυνο μονοζυγωτικών διδύμων) τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΙΦΠΕ. Πρόσφατη μελέτη από τη Β. Γαλλία και Βέλγιο, αναφέρει σε ηλικία 28 ετών επιπολασμό ΙΦΠΕ 33% σε απόγονους, γονέων προσβεβλημένων από ΙΦΠΕ[25]. Αυτά τα δεδομένα είναι σύμφωνα με ένα μοντέλο ΙΦΠΕ που συμπεριλαμβάνει ένα σύνθετο συνδυασμό τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων .

Οικογενείς και σποραδικές περιπτώσεις ΙΦΠΕ

Αν και η μειοψηφία των ασθενών με ΙΦΠΕ έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό οι γενετικές μελέτες (ειδικά γενετικής διασύνδεσης) επικεντρώνονται σε "οικογενείς" περιπτώσεις . Αυτό προκαλεί το ερώτημα αν γενετικές μεταβλητές που ενοχοποιούνται σε οικογενείς περιπτώσεις ΙΦΠΕ έχουν τον ίδιο παθογενετικό ρόλο στις σποραδικές περιπτώσεις[27].

Το πιο σταθερό εύρημα στις κλινικές μελέτες είναι η μικρότερη ηλικία εμφάνισης

στις περιπτώσεις ΙΦΠΕ με οικογενειακό ιστορικό συγκριτικά με τις σποραδικές (οικογενή NC 22 χρονών/27 στις σποραδική NC και οικογενή ΕΚ 23.3/28.6 σποραδική ΕΚ)[28-30]. Το εύρημα της μικρότερης ηλικίας εμφάνισης νόσου σε οικογενείς παρέχει κάποια ορθολογική βάση στις γενετικές μελέτες για τη διαστρωμάτωση των δεδομένων βασισμένη στην ηλικία της διάγνωσης. Για παράδειγμα στην γενετική ανάλυση της ΙΦΠΕ δύο από τις χρωμοσωμικές περιοχές (χρωμοσώματα 16 και 5) που παρέχουν ενδείξεις για γενετική σχέση με την πάθηση βρέθηκαν με διαστρωμάτωση βασισμένη στη μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου.(Πίνακας 1) [31,32].

- 5-10% των ασθενών με ΙΦΠΕ έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό.
- Για συγγενείς 1ου βαθμού προγόνου με ΙΦΠΕ ο σχετικός κίνδυνος αυξάνει περίπου 15 φορές.
- Η συνταύτιση για μονοζυγωτικά δίδυμα είναι 42-58%(NC) και 6-17%(ΕΚ) συγκριτικά με λιγότερο από 5%(NC και ΕΚ) για τα διζυγωτικά δίδυμα.
- Ο επιπολασμός για ΙΦΠΕ είναι 10-36% αν και οι δύο γονείς είναι προσβεβλημένοι.
- Οικογενειακές περιπτώσεις εμφανίζονται κατά μέσο όρο, 5 χρόνια νωρίτερα (22-23 σε σχέση με 27-28) από ότι σε "σποραδικές" περιπτώσεις

Πίνακας 1.Γενετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της ΙΦΠΕ.

Ένα ακόμη ενδιαφέρον εύρημα στη σύγκριση οικογενών και σποραδικών περιπτώσεων ΙΦΠΕ είναι η σχετική επικράτηση των περιπτώσεων γυναικών.
Στην οικογενή NC ο λόγος γυναίκες/άντρες ήταν μεταξύ1,23 και 1,68/1(27), οριακά αυξημένος σε σχέση με τις σποραδικές περιπτώσεις, ακόμα και αν συνυπολογιστεί η ελαφρά επικράτηση των γυναικών που ισχύει σε όλες τις περιπτώσεις NC. Σε αντίθεση με τη NC, μεταξύ του συνόλου των περιπτώσεων ΕΚ παρατηρείται μια ελαφρά επικράτηση των ανδρών ασθενών. Παρόλ' αυτά ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στις οικογενείς περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί για την ΕΚ επικράτηση των γυναικών με αναλογία γυναικών / ανδρών της τάξης 1,3-1,5/1 καταγεγραμμένη από δύο τουλάχιστον διαφορετικές σειρές(15,33). Οι υποκείμενοι μηχανισμοί αυτών των ευρημάτων δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί , αλλά ίσως παρέχουν μια σημαντική ένδειξη για μελλοντικές γενετικές μελέτες.

Πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει την επίδραση του οικογενειακού ιστορικού ως προς την εντόπιση της νόσου και την κλινική πορεία . Στην περίπτωση της ΕΚ δεν έχει παρατηρηθεί συσχέτιση [33] . Αντίθετα, για την NC έχει βρεθεί μια πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό και την εντόπιση της ασθένειας, υποδηλώνοντας ότι οι διαφορετικές εντοπίσεις που παρατηρούνται στη CD ίσως αντανακλούν γενετικώς διακριτά υποσύνολα. Τέλος με τα σημερινά δεδομένα δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το οικογενειακό ιστορικό σχετίζεται με πιο βαριά κλινική πορεία , κάτι το οποίο αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα κατά την παροχή συμβουλών σε οικογένειες με ιστορικό ΙΦΠΕ .

Γενετική ανάλυση για την ταυτοποίηση γονιδίων της ΙΦΠΕ

Για τις γενετικές μελέτες της ΙΦΠΕ χρησιμοποιούνται δύο συμπληρωματικές μέθοδοι, η γενετική σύνδεση (genetic linkage) και οι μελέτες συσχέτισης(association studies) [34].

Οι μελέτες γενετικής σύνδεσης ταξινομούν οικογένειες με περισσότερα από ένα προσβεβλημένα μέλη. Η γενετική σύνδεση τυπικά ενοχοποιεί ευρείες περιοχές γονιδιώματος, δυνητικά σχετιζόμενων γονιδίων. Όταν η σύνδεση ταυτοποιηθεί με ευρείες διερευνήσεις του γονιδιώματος, απαιτείται η χρήση μελετών γενετικού συσχετισμού προκειμένου να ταυτοποιηθούν συγκεκριμένα γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο. Η μέθοδος της γενετικής συσχέτισης διερευνά για διαφοροποιήσεις ανάμεσα σε αλληλουχίες, αλληλόμορφων ασθενών συγκριτικά με μάρτυρες (ομάδα ελέγχου) [1].

Οι τακτικές γενετικής διασύνδεσης αρχικά αναπτύχθηκαν για μονογονιδιακές διαταραχές, όπου η έκταση της τοπικής ετερογένειας (π.χ. διαφορετικά υποσύνολα γονιδίων συμβάλλουν σε διαφορετικά σύνολα ασθενών) είναι σχετικά περιορισμένη. Η εφαρμογή μεθόδων γενετικής διασύνδεσης σε σύνθετες πολυγονιδιακές διαταραχές όπως η ΙΦΠΕ, υπήρξε πιο προκλητική. Τα πρώτα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν το 1996 από τους Hugot και συν.[3], οι οποίοι χρησιμοποιώντας πολυμορφικούς "μικροδορυφόρους" δείκτες, χαρτογράφησαν περιοχή ευαισθησίας για NC στο χρωμόσωμα 16 που ονομάστηκε IBD1. Η δεύτερη ευρωπαϊκή μελέτη που ακολούθησε έδειξε τόσο για τη NC όσο και για ΕΚ περιοχές με στατιστικά σημαντική συσχέτιση σε περιοχή του χρωμοσώματος 12 που ονομάσθηκε IBD2 και συσχετίσεις στο 3 και 7 που δεν έφθαναν όμως σε στατιστικά σημαντικό όριο [35]. Στη διετία 1996-98 προέκυψαν επτά συνολικά μελέτες, εκ των οποίων οι τρεις τελευταίες περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό οικογενειών από πολλά κέντρα της Ευρώπης και Αμερικής[36-42]. Υποψήφιοι γενετικοί τόποι ανιχνεύτηκαν σχεδόν σε κάθε χρωμόσωμα, αλλά 7 από αυτούς που ήταν στατιστικά σημαντικοί και επαληθεύθηκαν σε ανεξάρτητες μελέτες χαρακτηρίστηκαν IBD 1-7 και συνδέθηκαν περισσότερο με την νόσο. (Πίνακας 2)

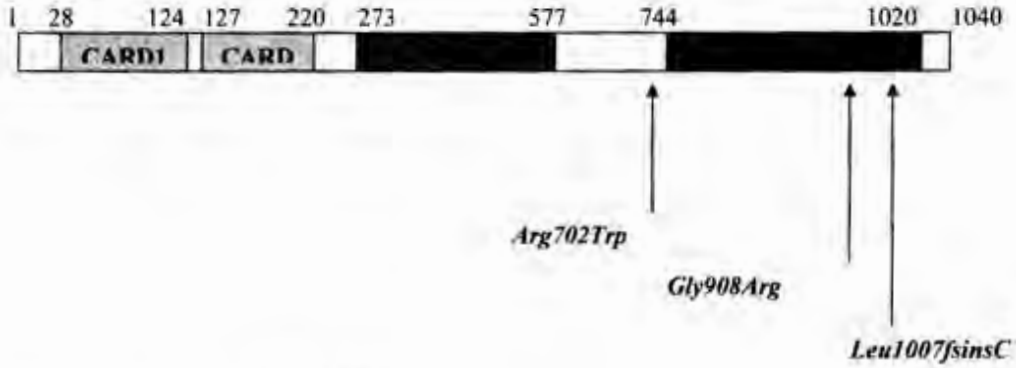
Ασθένεια	Περιοχή Σύνδεσης	Συσχέτιση
NC	IBD1, chr16cen	NOD2/CARD15
ΕΚ, NC	IBD2, chr12q	Καμία Αναφορά
ΕΚ, NC	IBD3, chr6p	Περιοχή MHC, TNF
NC	IBD4, chr14q	Καμία Αναφορά
NC	IBD5, chr5q	Κυτταροκίνη 5q
NC	IBD6, chr	Καμία Αναφορά
ΕΚ, NC	IBD7, chr1p	Καμία Αναφορά

Πίνακας 2.Μελέτες συστηματικής χαρτογράφησης γενετικού υλικού σε ΙΦΠΕ

Η χαρτογράφηση των ευπαθών χρωμοσωμικών τόπων μέσω της μεθόδου τόσο της ανάλυσης όσο και της συσχέτισης, αυξάνει την πιθανότητα για τον προσδιορισμό γονιδίων. Αυτή η συνδυαστική προσέγγιση, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 2001 επιτυχώς, ταυτοποιώντας έτσι το πρώτο γονίδιο για NC στο χρωμόσωμα 16 , στο

χρωμοσωμικό τόπο που αντιστοιχεί στην IBD1 περιοχή, το NOD2/ CARD 15 [43].

Το γονίδιο CARD15 κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη, η οποία περιέχει δύο CARDs (caspase-activation recruitment domains),μία κεντρική περιοχή πρόσδεσης νουκλεοτιδίων (NBD) και μία περιοχή επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών πλούσιων σε λευκίνη (Σχήμα 2) [44]. Υπάρχουν τρεις κύριοι πολυμορφισμοί του γονιδίου CARD15 που σχετίζονται με τη NC και προκύπτουν από μονήρεις μεταλλάξεις νουκλεοτιδίων (SNP, single necleotide polymorfism 8,12,13) Το SNP8 Arg702Trp (η τρυπτοφάνη αντικαθίσταται από την αργινίνη σημειακή μετάλλαξη 2104C>T),το SNP12 Gly908Arg (η αργινίνη αντικαθιστάται από γλυκίνη, σημειακή μετάλλαξη 2722G>C) και το SNP13 Leu1007fsinsC (μετάλλαξη η οποία αποκόπτει το τελικό 3% της πρωτεΐνης, προσθήκη 3020insC) [43].



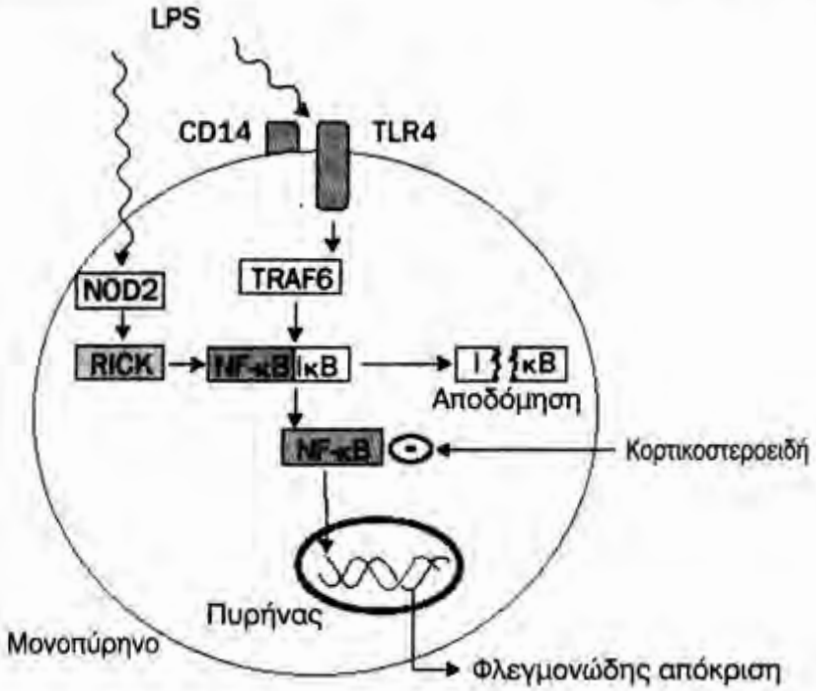
Σχήμα 2. Δομή CARD15/NOD2

Αντιθέτως δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στο CARD15 και την Ελκώδη κολίτιδα. Τα δεδομένα αυτά ισχύουν για λευκούς Καυκάσιους αλλά δεν ισχύουν σε Ασιάτες μια και δεν παρατηρήθηκε καμία παραλλαγή σε σειρές Ασιατών με NC. Ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση NC σε φορείς του γονιδίου που έχουν τουλάχιστον μία από τις τρεις παραλλαγές του γονιδίου CARD (SNP8,SNP12,SNP13) ποικίλει από δύο έως και τέσσερις φορές. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 42 σχετικών μελετών ευρέθη ότι ο σχετικός κίνδυνος για τους ετεροζυγώτες φορείς για το SNP8, SNP12 και SNP13 στους μη Εβραϊκής καταγωγής Καυκάσιους είναι 2, 3 και 4 φορές αντίστοιχα. Σε ασθενείς με NC που φέρουν ταυτόχρονα τουλάχιστον 2 αλληλόμορφα του γονιδίου CARD 15 ο σχετικός κίνδυνος αυξάνει 17 φορές. Στην ίδια μελέτη εδείχθη, ότι η παρουσία μιας από τις τρεις μεταλλάξεις αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο για εμφάνιση στενωτικής μορφής της νόσου 2 φορές, τον κίνδυνο συμμετοχής του λεπτού εντέρου 2,5 φορές, ενώ ο κίνδυνος για οικογενή εμφάνιση της νόσου αυξάνει μόνο κατά 4,5 φορές.[45]

Φυσιολογικός ρόλος του γονιδίου CARD15

Το προϊόν του γονιδίου CARD15 είναι μία ενδοκυττάρια πρωτεΐνη με ανοσολογική λειτουργία λόγω της ιδιότητάς της να αναγνωρίζει συγκεκριμένες δομές[46]. Φαίνεται να

μπορεί να αναγνωρίζει τις ενδοκυτταρικές πεπτιδογλυκάνες τόσο από gram (-) όσο και από gram (+) βακτήρια μέσω της εντόπισης του μουραμιλικού διπεπτιδίου (muramyl dipeptide), που αποτελεί βασικό μοτίβο και ανευρίσκεται σε όλες τις πεπτιδογλυκάνες[45-48]. Η πλούσια σε λευκίνη περιοχή είναι απαραίτητη για την αναγνώριση των πεπτιδογλυκανών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η πρόσδεση του διπεπτιδίου muramyl στο CARD15 οδηγεί στην ενεργοποίηση του NF-κB[46-48]. Το γεγονός αυτό θεωρείται σχετικό με την παθογένεση των ΙΦΠΕ, δεδομένου ότι NF-κB είναι μόριο κλειδί της φλεγμονώδους αντίδρασης [49]. Πρόσφατες in vitro παρατηρήσεις δείχνουν ότι οι πιο κοινές μεταλλάξεις του CARD15 ουσιαστικά τροποποιούν την ενεργοποίηση του NF-κB[46,50,51] (Σχήμα 3). Ο τρόπος όμως με τον οποίο αυτές οι παρατηρήσεις μπορούν να συνδυασθούν με την χαρακτηριστική αύξηση του NF-κB που παρατηρείται σε ασθενείς με ΙΦΠΕ παραμένει ασαφής. Ίσως τα αλληλόμορφα του CARD15 να συμβάλλουν στην επιρρέπεια προς τις ΙΦΠΕ λόγω της αδυναμίας τους να ενεργοποιούν κρίσιμα μονοπάτια μεταγωγής του σήματος ,στα οποία εμπλέκεται ο NF-κB, ως απάντηση σε βακτηριακά προϊόντα (πεπτιδογλυκάνες και λιποπολυσακχαρίτες)[52]. Μια εναλλακτική εξήγηση προέρχεται από μελέτη, που έδειξε ότι υπάρχει αδυναμία εκκρίζωσης ενδοκυτταρικών παθογόνων(στην προκειμένη περίπτωση Salmonella Typhimurium) σε κυτταρική επιθηλιακή σειρά που εκφράζει την μετάλλαξη SNP13 του γονιδίου CARD15 [53]. Σύμφωνα με αυτές τις in vitro παρατηρήσεις το CARD15 μπορεί επίσης να διαδραματίζει ρόλο στην εντόπιση και εξάλειψη των ενδοκυττάριων παθογόνων που εισβάλλουν στα επιθηλιακά κύτταρα. Περαιτέρω στοιχεία για τη σχέση CARD15 με τη NC προέρχονται από μελέτες έκφρασης της πρωτεΐνης CARD15. Αν και αρχικά θεωρήθηκε ότι η έκφραση της πρωτεΐνης περιορίζεται στα μονοκύτταρα και στους δενδρίτες[44,54], πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι εκφράζεται και στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου[55,55] και στα κύτταρα Paneth[56,57]. Η έκφραση του CARD15 στα κύτταρα Paneth είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα, καθώς τα κύτταρα αυτά φαίνεται να παίζουν έναν αντιμικροβιακό ρόλο στο έντερο, εκκρίνοντας ισχυρούς αντιμικροβιακούς παράγοντες, όπως λυσοζύμη, φωσφολιπάση Α2 και α- και β- ντεφενσίνες[58]. Επιπλέον, τα κύτταρα Paneth παρουσιάζουν μεγαλύτερη συγκέντρωση στον τελικό ειλεό, ο οποίος αποτελεί την πιο κοινή θέση εντόπισης φλεγμονής στη NC. Κατά αυτόν τον τρόπο, αν και δεν έχουμε ακόμα σαφείς ενδείξεις ότι τα κύτταρα Paneth σε ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου CARD15 ενοχοποιούνται για την παθογένεση της NC, τα ευρήματα αυτά αποτελούν μια ακόμη πληροφορία για την πιθανή σύνδεση με του γονιδίου με τη νόσο. Τέλος, υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις για αλληλεπίδραση του προϊόντος του γονιδίου CARD15 με τον μεμβρανικού υποδοχέα Toll (Toll like receptor TLR) που θεωρείται ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της NC.



Σχήμα 3.Φυσιολογικός ρόλος CARD15.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Την περασμένη δεκαετία παρατηρήθηκε αλματώδης πρόοδος όσον αφορά την κατανόηση της γενετικής της ΙΦΠΕ. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η ΙΦΠΕ αποτελούν μια ετερογενή οικογένεια φλεγμονωδών διαταραχών, στην οποία η επιρρέπεια προς την ασθένεια, ο φαινότυπος και η ανταπόκριση στη θεραπεία καθορίζονται από τη σύνθετη αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων. Αυτά τα ευρήματα παρέχουν σημαντικές προοπτικές αλλά έως σήμερα δεν έχουν μεταφραστεί σε αλλαγές της κλινικής πράξης.

Αν και γενετικός έλεγχος ρουτίνας των ασθενών με ΙΦΠΕ ή των οικογενειών τους δεν μπορεί προς το παρόν να συσταθεί, υπάρχει η αισιοδοξία ότι μέσα στην επόμενη δεκαετία θα ακολουθήσουν κλινικές εφαρμογές, καθώς και άλλα γονίδια των ΙΦΠΕ θα ταυτοποιηθούν και θα διερευνηθούν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με το περιβάλλον. Αυτό θα συνεισφέρει σε μια ορθολογικότερη ταξινόμηση της ετερογενούς ομάδας των ασθενών με ΙΦΠΕ, θα βοηθήσει στην κατανόηση των ειδικών μοριακών μηχανισμών κάποιων υποομάδων της νόσου και θα προσφέρει ένα πλαίσιο πρόβλεψης κλινικών φαινοτύπων και εξατομίκευσης της θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1.Kirsners's Inflammatory Bowel Diseases. R B Sartor and WJ Sandborn. Saunders 2004.
2. Colombel JF, Tamboli C, Hugot JP. Clinical genetics of inflammatory bowel diseases genetic epidemiology, genotype / phenotype correlations and pharmacogenetics. In Sartor RB, Sasndborn WJ, eds. Inflammatory bowel disease. Philadelphia Saunders, 2003.
3. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. Nature. 1996 Feb 29;379(6568):821-3.
4. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nunez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2001 May 31;411(6837):537, 539.
5. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeyer A, MacPherson AJ, Bridger S, van Deventer S, Forbes A, Nikolaus S, Lennard-Jones JE, Foelsch UR, Krawczak M, Lewis C, Schreiber S, Mathew CG. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. Lancet. 2001 Jun 16;357(9272):1902-4.
6. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. Crohn's The molecular classification of the clinical manifestations of disease. Gastroenterology. 2002 Apr;122(4):1161-2.
7. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. Gastroenterology. 1999 Jun;116(6):1503-4.
8. Thomas GA, Millar-Jones D, Rhodes J, Roberts GM, Williams GT, Mayberry JF. Incidence of Crohn's disease in Cardiff over 60 years: 1986-1990 an update. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995 May 7(5) 401-5.
9. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence.Scand J Gastroenterol. 1992 Jul;27(7):609-14.
10. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987.. Scand J Gastroenterol. 1991 Dec;26(12):1247-56.
11. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Vadheim CM, Panish JF, Rotter JI. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. Gastroenterology. 1989 Apr;96(4):1016-20.
12. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. Gastroenterology. 1992 Jun;102(6):1940-8.

13. Ogunbi SO, Ransom JA, Sullivan K, Schoen BT, Gold BD. Georgia Inflammatory bowel disease in African-American children living in. J Pediatr. 1998 Jul;133(1):103-7.
14. 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 Feb;35(2):99-103
15. Monsen U, Brostrom O, Nordenvall B, Sorstad J, Hellers inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative G. Prevalence of colitis. Scand J Gastroenterol. 1987 Mar;22(2):214-8.
16. Monsen U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 1991 Mar;26(3):302-6.
17. Russel MG, Pastoor CJ, Janssen KM, van Deursen CT, Muris JW, van Wijlick EH, Stockbrugger RW. Familial aggregation of inflammatory bowel disease: a population-based study in South Limburg, The Netherlands. The South Limburg IBD Study Group. Scand J Gastroenterol Suppl. 1997;223:88-91.
18. Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. Dig Dis. 1998 Nov-Dec;16(6):351-5.
19. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen IA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 1991 Jan 10;324(2):84-8.
20. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeerts and concordance in clinical characteristics. Gastroenterology. P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk 1996 Sep;111(3):597-603
21. Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WM, Bell JI. Genetics of inflammatory bowel disease. Gut. 1994 May;35(5):696-700
22. Subhani J MS, Ounder RE, Wakefield AJ. Concordance rates of twins and siblings in inflammatory bowel disease. Gut 1998;42 (Suppl 1) A40
23. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. BMJ. 1996 Jan 13;312(7023):95-6.
24. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. 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 Jul;29(7):990-6. 25.Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Belaiche J, Fiasse R, Dupas JL, Lerebours E, Piotte S, Cortot A, Vermeire S, Grandbastien B, Colombel JF. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. : Gastroenterology. 2001 Mar;120(4):816-9.
26. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1991 Jun;100(6):1638-43
27. Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: different entities? Inflamm Bowel Dis. 2000 Nov;6(4):314-20.

28. Gower-Rousseau C, Grandbastien B, Cortot A, Colombel JF. Epidemiology of inflammatory bowel disease: is there a "Belgian-French exception?". Acta Gastroenterol Belg. 1996 Jan-Mar;59(1):2.
29. Polito JM 2nd, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. Gastroenterology. 1996 Sep;111(3):580-6.
30. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease differences between Jews and non-Jews. Gut 1993;34 517-524
31. Brant SR, Fu Y, Fields CT, Baltazar R, Ravenhill G, Pickles MR, Rohal PM, Mann J, Kirschner BS, Jabs EW, Bayless TM, Hanauer SB, Cho JH. American families with Crohn's disease have strong evidence for linkage to chromosome 16 but not chromosome 12. Gastroenterology. 1998 Nov;115(5):1056-61.
32. Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, McLeod RS, Griffiths AM, Green T, Brettin TS, Stone V, Bull SB, Bitton A, Williams CN, Greenberg GR, Cohen Z, Lander ES, Hudson TJ, Siminovitch KA. Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. Am J Hum Genet. 2000 Jun;66(6):1863-70. Epub 2000 Apr 21.
33. Lee JC, Lennard-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. Gastroenterology. 1996 Sep;111(3):587-96.
34. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. Science. 1994 Sep 30;265(5181):2037-48.
35. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bell JI, Jewell DP. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. Nat Genet. 1996 Oct;14(2):199-202.
36. Ohmen JD, Yang HY, Yamamoto KK, Zhao HY, Ma Y, Bentley LG, Huang Z, Gerwehr S, Pressman S, McElree C, Targan S, Rotter JI, Fischel-Ghodsian N.
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 Oct;5(10):1679-83.
37 Mirza MM, Lee J, Teare D, Hugot JP, Laurent-Puig P, Colombel JF, Hodgson SV, Thomas G, Easton DF, Lennard-Jones JE, Mathew CG. Evidence of linkage of the inflammatory bowel disease susceptibility locus on chromosome 16 (IBD1) to ulcerative colitis. J Med Genet. 1998 Mar;35(3):218-21.
38. Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Davis S, Preston RA, Chensny LJ, Brown JL, Ehrlich GD, Weeks DE, Aston CE. Linkage and association between inflammatory bowel disease and a locus on chromosome 12. Am J Hum Genet. 1998 Jul;63(1):95-100.
39. Cho JH, Nicolae DL, Gold LH, Fields CT, LaBuda MC, Rohal PM, Pickles MR, Qin L, Fu Y, Mann JS, Kirschner BS, Jabs EW, Weber J, Hanauer SB, Bayless TM, Brant SR. Identification of novel susceptibility loci for inflammatory bowel disease on chromosomes 1p, 3q, and 4q: evidence for epistasis between 1p and IBD1. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jun 23;95(13):7502-7.

40. Curran ME, Lau KF, Hampe J, Schreiber S, Bridger S, Macpherson AJ, Cardon LR, Sakul H, Harris TJ, Stokkers P, Van Deventer SJ, Mirza M, Raedler A, Kruis W, Meckler U, Theuer D, Herrmann T, Gionchetti P, Lee J, Mathew C, Lennard-Jones J. Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. Gastroenterology. 1998 Nov;115(5):1066-71.
41. Brant SR, Fu Y, Fields CT, Baltazar R, Ravenhill G, Pickles MR, Rohal PM, Mann J, Kirschner BS, Jabs EW, Bayless TM, Hanauer SB, Cho JH.American families with Crohn's disease have strong evidence for linkage to chromosome 16 but not chromosome 12. Gastroenterology. 1998 Nov;115(5):1056-61.
42. Rioux JD, Daly MJ, Green T, Stone V, Lander ES, Hudson TJ, Steinhart AH, Bull S, Cohen Z, Greenberg G, Griffiths A, McLeod R, Silverberg M, Williams CN, Siminovitch Absence of linkage between inflammatory bowel disease and selected loci on chromosomes 3, 7, 12, and 16. Gastroenterology. 1998 Nov;115(5):1062-5.
43. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2001 May 31;411(6837):599-603.
44. Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. J Biol Chem. 2001 Feb 16;276(7):4812-8. Epub 2000 Nov 21.
45. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis.Am J Gastroenterol. 2004 Dec;99(12):2393-404.
46. Chamaillard M, Girardin SE, Viala J, Philpott DJ. Nods, Nalps and Naip: intracellular regulators of bacterial-induced inflammation. Cell Microbiol. 2003 Sep;5(9):581-92.
47. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamaillard M, Labigne A, Thomas G, Philpott DJ, Sansonetti PJ. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. J Biol Chem. 2003 Mar 14;278(11):8869-72. Epub 2003 Jan 13.
48. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, Fukase K, Inamura S, Kusumoto S, Hashimoto M, Foster SJ, Moran AP, Fernandez-Luna JL, Nunez G. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. J Biol Chem. 2003 Feb 21;278(8):5509-12. Epub 2003 Jan 4.
49. Neurath MF, Fuss I, Schurmann G, Pettersson S, Arnold K, Muller-Lobeck H, Strober W, Herfarth C, Buschenfelde KH. Cytokine gene transcription by NF-kappa B family members in patients with inflammatory bowel disease. Ann N Y Acad Sci. 1998 Nov 17;859:149-59.
50. Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, Inohara N, Saab L, Tanabe T, Chen FF, Foster SJ, Duerr RH, Brant SR, Cho JH, Nunez G. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. Gastroenterology. 2003 Jan;124(1):140-6.

51. Chamaillard M, Philpott D, Girardin SE, Zouali H, Lesage S, Chareyre F, Bui TH, Giovannini M, Zachringer U, Penard-Lacronique V, Sansonetti PJ, Hugot JP, Thomas G. Gene-environment interaction modulated by allelic heterogeneity in inflammatory diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Mar 18;100(6):3455-60. Epub 2003 Mar 7.
52. Inohara N, Ogura Y, Nunez G. Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens. Curr Opin Microbiol. 2002 Feb;5(1):76-80.
53. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, Nadeau WJ, McCormick BA, Podolsky DK. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. Gastroenterology. 2003 Apr;124(4):993-1000.
54. Gutierrez O, Pipaon C, Inohara N, Fontalba A, Ogura Y, Prosper F, Nunez G, Fernandez-Luna JL. Induction of Nod2 in myelomonocytic and intestinal epithelial cells via nuclear factor-kappa B activation. J Biol Chem. 2002 Nov 1;277(44):41701-5. Epub 2002 Aug 22.
55. Rosenstiel P, Fantini M, Brautigam K, Kuhbacher T, Waetzig GH, Seegert D, Schreiber S. TNF-alpha and IFN-gamma regulate the expression of the NOD2 (CARD15) gene in human intestinal epithelial cells. Gastroenterology. 2003 Apr;124(4):1001-9.
56. Lala S, Ogura Y, Osborne C, Hor SY, Bromfield A, Davies S, Ogunbiyi O, Nunez G, Keshav S. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. Gastroenterology. 2003 Jul;125(1):47-57.
57. Ogura Y, Lala S, Xin W, Smith E, Dowds TA, Chen FF, Zimmermann E, Tretiakova M, Cho JH, Hart J, Greenson JK, Keshav S, Nunez G. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. Gut. 2003 Nov;52(11):1591-7.
58. Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. Nat Immunol. 2000 Aug;1(2):113-8.

ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΈΚΦΡΑΣΗΣ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ

Δημήτρης Κοντογιάννης, PhD.
Ινστιτούτο Ανοσολογίας, Ε.ΚΕ.Β.Ε. "ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΦΛΕΜΙΓΚ", Βάρη, Αττική

Οι ΙΦΝΕ, όπως Ελκώδης Κολίτιδα και Νόσος του Crohn, αποτελούν πολύπλοκα και πολυγενετικά νοσήματα που σχετίζονται με την άρρυθμη απόκριση του ανοσολογικού συστήματος στην περιοχή του εντερικού βλεννογόνου. Η ανάπτυξη στρατηγικών για την ανίχνευση λειτουργικής βιολογικής πληροφορίας για δυνητικά "παθογόνα" γονίδια στις ΙΦΝΕ είναι επιτακτική, μιας και θα επικεντρώσει το σύνολο των ερευνητικών προσπαθειών και πόρων στην ανάλυση των γονιδίων με την μέγιστη κοινωνικο-οικονομική και θεραπευτική αξία. Τα τελευταία 10 χρόνια έχουν εφαρμοσθεί πολυάριθμες τεχνικές για την μελέτη της δράσης γονιδίων στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ in vivo, κυρίως μέσα από την χρήση διαγονιδιακών συστημάτων με συγκεκριμένες γονιδιακές αλλοιώσεις. Οι μεθοδολογίες αυτές αποσκοπούν (α) στην ανάλυση της μοριακής και κυτταρικής λειτουργίας ενός γονιδιακού προϊόντος μέσα από την πειραματική υπερέκφραση, αλλοίωση ή απαλοιφή του στο σύνολο ή σε επιλεγμένους ιστούς, (β) στην δημιουργία πειραματικών προτύπων ΙΦΝΕ για την ανάλυση βιοχημικών, μοριακών και κυτταρικών συσχετισμών στην παθολογία και (γ) την επαγωγή επιλεκτικών ή μαζικών μεταλλάξεων σε πρότυπα ΙΦΝΕ για την ανίχνευση παθολογο-τροποποιητικών γονιδίων (δ) στον σχεδιασμό και την εφαρμογή θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Στο πλαίσιο των ερευνητικών δραστηριοτήτων του Ινστιτούτου Ανοσολογίας του Ε.ΚΕ.Β.Ε. "ΑΛ. ΦΛΕΜΙΓΚ", η εφαρμογή των τεχνολογιών αυτών έχει ήδη υποδείξει νέους πιθανούς μοριακούς στόχους για την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ όπως παρουσιάζονται επιγραμματικά παρακάτω.

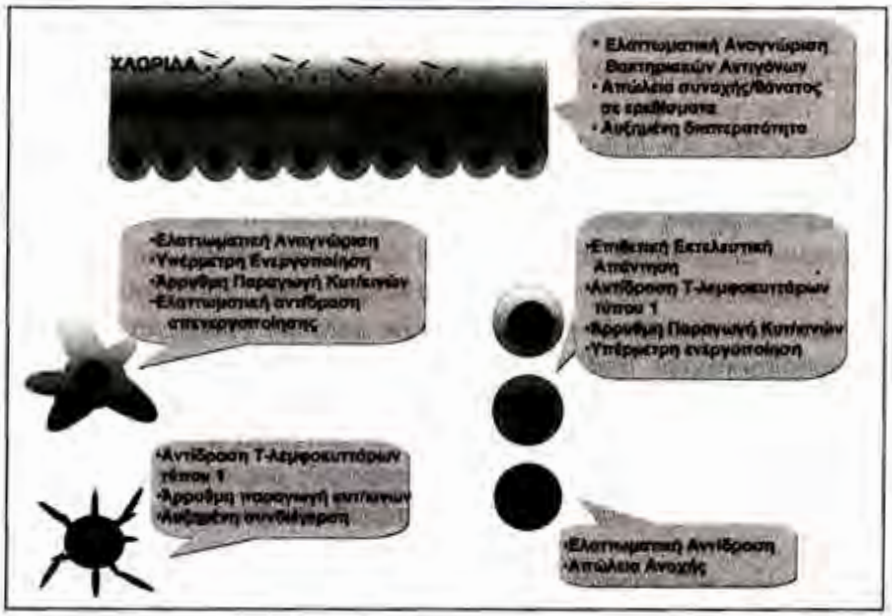
Φλεγμονώδη σήματα στις ΙΦΝΕ Ι: Βακτηριακοί Υποδοχείς και Δίκτυα κυττοκίνων

Μία από τις τρέχουσες θεωρήσεις για την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ υποδεικνύει ότι η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα εντείνει το δυναμικό ανάπτυξης των ΙΦΝΕ αλλά το παθολογικό αποτέλεσμα καθορίζεται από γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν πολλαπλές κυτταρικές λειτουργίες **[Εικόνα 1]** όπως:

(α) την αναγνώριση της χλωρίδας από ειδικούς υποδοχείς της φυσικής ανοσίας, όπως αυτούς των οικογενειών CARD/NOD και Toll-like (TLRs): η ελλειμματική ή η υπερβολική αντίδραση των υποδοχέων αυτών προκαλεί την άρρυθμη διέγερση φλεγμονωδών μορίων και των αντίστοιχων μονοπατιών μεταγωγής ενδοκυττάριων σημάτων με αποτέλεσμα την ανάπτυξη φλεγμονής στο έντερο. Η ανίχνευση των ενδοκυττάριων μορίων που ενεργοποιούνται από TLR & NOD και σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ αποτελεί ένα από τα πλέον "καυτά" πεδία βιοιατρικής έρευνας και έχει ήδη υποδείξει ένα σύνολο προσαγωγών (adaptors) όπως MyD88 & TRIF, μορίων μεταγωγών όπως των κινασών IRAK και TAK1.

(β) την αντίδραση της φυσικής και ειδικής ανοσίας μέσα από την ενεργοποίηση

κυττοκινών: στο σύνολο τους οι ενδοκυττάριοι παράγοντες που ενεργοποιούνται από τους βακτηριακούς υποδοχείς αποσκοπεί στη ρύθμιση της **γονιδιακής έκφρασης** κυτταροκινών, χημειοτακτικών, αυξητικών και αποπτωτικών παραγόντων. Φυσιολογικά το αποτέλεσμα της δράσης αυτού του δικτύου είναι **η ενεργοποίηση της φυσικής απόκρισης** (και κατ΄ επέκταση της **ειδικής απόκρισης**) αλλά **και ο περιορισμός τους** για την αποφυγή της ανάπτυξης χρόνιας φλεγμονής. Σε αντιδιαστολή η ανεπαρκής ρύθμιση της επαγόμενης γονιδιακής έκφρασης των παραπάνω παραγόντων στο βλεννογόνο του εντέρου, είναι δυνατό να μετατρέψει μια φυσιολογική και αβλαβή ανοσολογική απόκριση σε μία οξεία φλεγμονή η οποία θα έχει ως τελικό επακόλουθο την καταστροφή του ιστού.

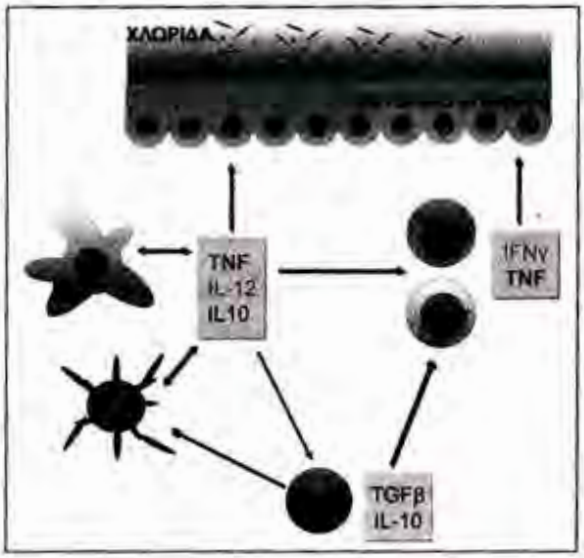


Εικόνα 1. Πιθανοί μηχανισμοί παθογένειας των ΙΦΝΕ. Υποδεικνύονται οι εμπλεκόμενοι κυτταρικοί τύποι: (ΜΦ: μακροφάγο, APC/DC: Δενδριτικό κυτ., CD4/CD8: εκτελεστικά Τ-λεμφοκύτταρα, TR: Ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα).

Φλεγμονώδη σήματα στις ΙΦΝΕ ΙΙ: Ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων (TNF)

Ο TNF παρουσιάζεται ως κοινός παρονομαστής στην πλειονότητα των πειραματικών προτύπων των ΙΦΝΕ παρά τα διαφορετικά αιτιοπαθολογικά ερεθίσματα ή τις γενετικές ανωμαλίες που προκαλούν τις ασθένειες αυτές. Ο καθοριστικός ρόλος του TNF στην παθογένεια των ΙΦΝΕ και ειδικότερα της Νόσου του Crohn's (NC) αποδεικνύεται τόσο από την εμφάνιση συμπτωμάτων ΙΦΝΕ σε ποντικούς που υπερεκφράζουν TNF όσο και από την καταστολή των συμπτωμάτων της NC μετά τη χορήγηση αντισωμάτων έναντι του TNF. Παρά ταύτα οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί όπου εμπλέκεται ο TNF παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Η δημιουργία ενός πιστού πειραματικού προτύπου TNF-επαγόμενης NC (το ποντίκι $TNF\Delta^{ARE}$) επέτρεψε

την ανίχνευση των ειδικών προ-φλεγμονώδων αλλά και ανοσορυθμιστικών δράσεων του TNF στις ΙΦΝΕ. Συγκεκριμένα και για τη νόσο του Crohn, ο TNF καθορίζει τόσο την επαγωγή των προφλεγμονωδών (Th1) κυτταροκινών όσο και την επαγωγή αντι-φλεγμονωδών παραγόντων (πχ. IL-10) [**Εικόνα 2**]. Η πλειοτροπική δράση του TNF βασίζεται στη διαφορική ενεργοποίηση των υποδοχέων του TNFR55 και TNFR75. Η πρόσδεση του TNF στους υποδοχείς του επάγει πολλά κυτταρικά μονοπάτια μεταβίβασης σημάτων τόσο ενεργοποίησης όσο και κυτταρικού θανάτου. Ο TNFR55 υποδοχέας είναι ο κύριος διαμεσολαβητής των περισσότερων δράσεων του TNF στις ΙΦΝΕ ενώ ο TNFR75 δρά συνεργικά για την αύξηση της φλεγμονώδους αντίδρασης στον εντερικό βλεννογόνο. Επιπρόσθετα και με τη βοήθεια διαγονιδιακών συστημάτων και μεταμοσχεύσεων ανοσολογικών κυττάρων αποδείξαμε πρόσφατα ότι (α) ο TNF προκαλεί την εμφάνιση ΙΦΝΕ μέσα από την ενεργοποίηση μίας έντονης αντίδρασης των CD8+ λεμφοκυττάρων η οποία ενδέχεται να ρυθμίζεται σε ένα βαθμό από CD4+ λεμφοκύτταρα, και (β) ο TNF επάγει την ενεργοποίηση της φλεγμονώδους ανοσολογικής απόκρισης ανεξάρτητα από την δράση του κατά την προσβολή του επιθηλίου, προκαλώντας ΙΦΝΕ μέσα από δύο διαφορετικούς και επικαλυπτόμενους μηχανισμούς. Η τελευταία αυτή παρατήρηση υποδηλώνει ότι η καταστολή μεμονωμένων κυτταρικών δράσεων ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ και ότι η θεραπευτική ρύθμιση ενδοκυττάριων μορίων που επηρεάζουν ένα μεγαλύτερο εύρος κυτταρικών αντιδράσεων αποτελεί μια καλύτερη εναλλακτική προσέγγιση.

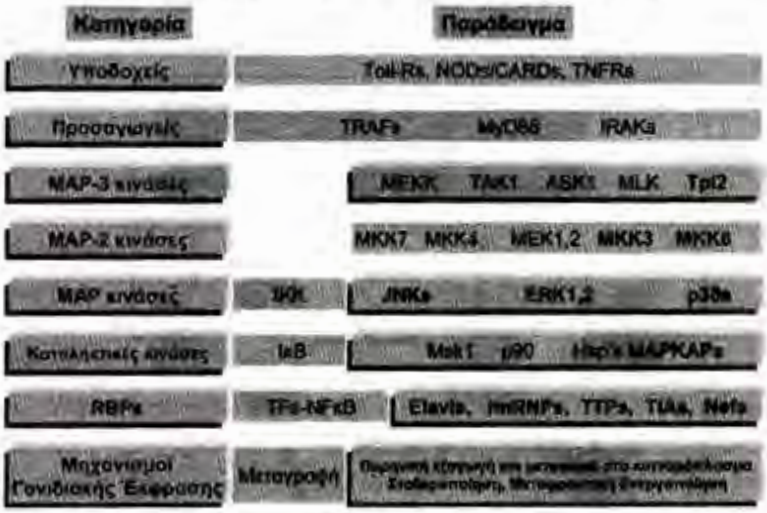


Εικόνα 2. Παθολογικά (κόκκινα βέλη) και κατασταλτικά (μπλε βέλη) δίκτυα κυτταροκινών στη νόσο του Crohn.

Φλεγμονώδη σήματα στις ΙΦΝΕ ΙΙΙ: Ενδοκυττάρια σήματα

Η σύνδεση των βακτηριακών και φλεγμονωδών υποδοχέων με τους μηχανισμούς

γονιδιακής ρύθμισης καθορίζεται από ένα πλήθος ενδοκυττάριων σημάτων που ξεκινούν από εξωκυττάριους υποδοχείς και μεταβιβάζουν το σήμα προς το κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα **[Εικόνα 3]**. Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στο μονοπάτι ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NFκB. Παρά ταύτα, κεντρικό ρόλο στη μεταγωγή και επεξεργασία εξωκυττάριων σημάτων στις ΙΦΝΕ έχουν και τα μονοπάτια των κινασών **MAP/SAP (Mitogen/Stress Activated Protein Kinases).** Αυτές περιλαμβάνουν τις ERK (extracellular signal-regulated kinases), JNK (c-Jun N-terminal kinases) και τις p38/SAPKs. Πρόσφατα δείξαμε ότι το μονοπάτι της κινάσης p38 έχει διαφορικό ρόλο στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ γιατί από τη μία πλευρά απαιτείται για την βιοσύνθεση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών αλλά από την άλλη προκαλεί την απόπτωση των διηθηματικών κυττάρων κατά την προσβολή του εντερικού βλεννογόνου. Επιπρόσθετα, η απενεργοποίηση του μονοπατιού της κινάσης JNK2 μπορεί να καταστείλει την ανάπτυξη της πειραματικής ΙΦΝΕ αλλά είχε έντονες παρενέργειές στην ανάπτυξη άλλων φλεγμονωδών νοσημάτων. Ως εκ τούτου, η κεντρική απορύθμιση αυτών των πλειοτροπικών κινασών δεν ενδείκνυται ως θεραπευτική στρατηγική. Αντίθετα, από τις αναλύσεις μας προκύπτει ότι η κινάση Tpl2/Cot η οποία ρυθμίζει την ενεργοποίηση των κινασών MAP/SAP σε κύτταρα της έμφυτης απόκρισης μπορεί να αποτελέσει έναν νεό πιθανό θεραπευτικό στόχο μιας και μπορεί να καταστείλει τη πειραματική ΙΦΝΕ χωρίς παρενέργειες.



Εικόνα 3. "Καταρράκτες" ενδοκυττάριων σημάτων στη φλεγμονή. Τα μόρια που έχουν μπλέ χρώμα ενδέχεται να εμπλέκονται στις ΙΦΝΕ.

Φλεγμονώδη σήματα στις ΙΦΝΕ IV-Μεταμεταγραφικοί μηχανισμοί.

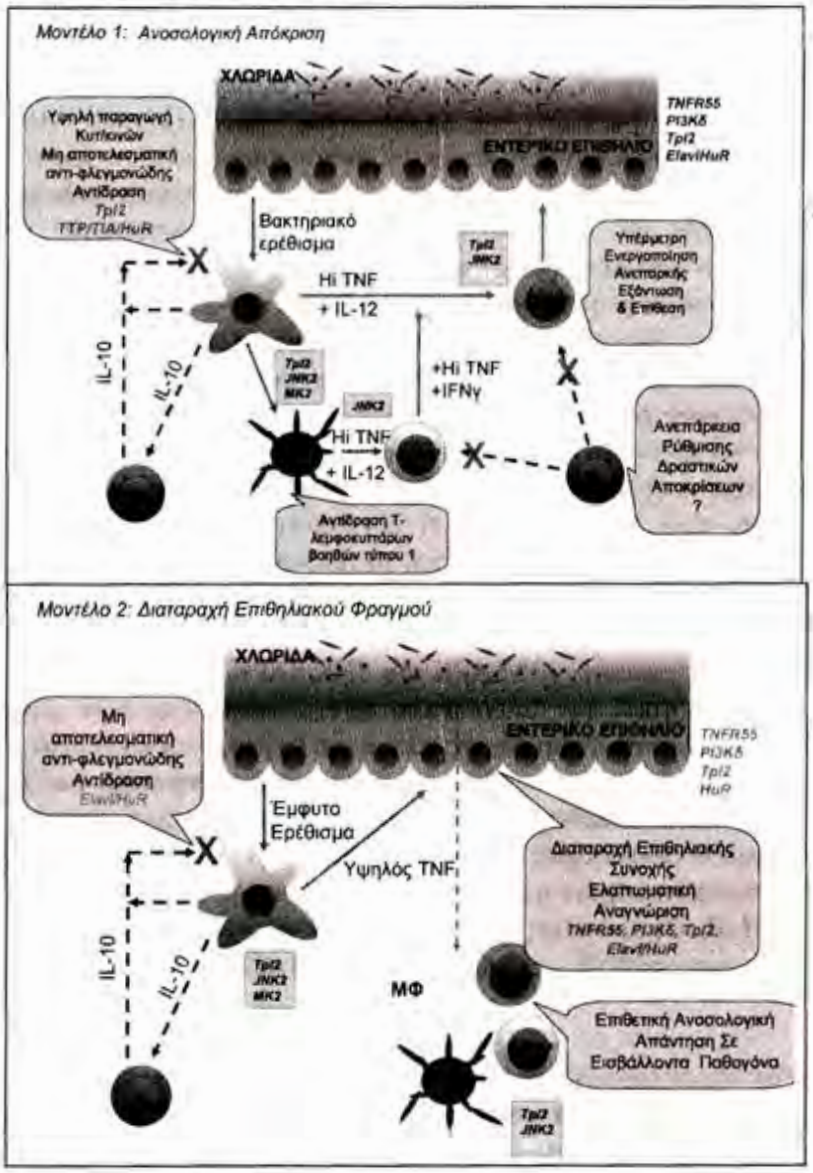
Ο διεργασίες μεταμεταγραφικού έλεγχου της γονιδιακής έκφρασης αποτελούν ένα πολύ-παραγοντικό σύστημα συντονισμένων μηχανισμών το οποίο περιλαμβάνει, τους πυρηνικούς μηχανισμούς **ωρίμανσης** (ιδιότυπο & εναλλακτικό μάτισμα), τους μηχανισμούς **πυρηνικής εξαγωγής και μεταφοράς στο κυτταρόπλασμα** και τους

μηχανισμούς **κυτταροπλασματικού μετα-μεταγραφικού ελέγχου** όπως η ρύθμιση της σταθερότητας του mRNA και η ρύθμιση της μεταφραστικής του έναρξης και καταπολής και της πρωτεϊνοσύνθεσης. Τόσο η αποσταθεροποίηση, όσο και η μεταφραστική ενεργοποίηση των mRNAs είναι αυστηρά ελεγχόμενες διαδικασίες και καθορίζονται από την παρουσία ειδικών αλληλουχιών στο mRNA (cis στοιχείων), οι οποίες είτε ενισχύουν, είτε εμποδίζουν την αποδόμηση και/τη μεταφραστική τους ενεργοποίηση. Η οικογένεια των στοιχείων ARE (AU-rich elements-στοιχείων αδενίνης και ουρακίλης) είναι μια από τις καλύτερα μελετημένες οικογένειες τέτοιων cis στοιχείων λόγω της σπουδαιότητας των πρωτεϊνών οι οποίες κωδικοποιούνται από τα mRNAs που τα εμπεριέχουν. Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς τα στοιχεία αυτά θεωρούνται ως δείκτες γονιδίων που εμπλέκονται στις κυτταρικές αντιδράσεις πολλαπλασιασμού, στρες και θανάτου και ως εκ τούτου παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό ομολογίας μεταξύ τους. Ο έλεγχος που ασκείται από τα ARE στοιχεία ρυθμίζεται τόσο από εξωκυττάρια όσο και από ενδοκυττάρια μονοπάτια μεταγωγής σημάτων. Παράγοντες όπως το ενδοκυττάριο στρες, η κυτταρική διέγερση και ο κυτταρικός μετασχηματισμός προκαλούν σταθεροποίηση σε mRNAs που περιέχουν ARE στοιχεία όπως των mRNA που κωδικοποιούν TNF, ιντερλευκίνες 1-8, Ιντερφερόνες, Cox2. Στο παρελθόν εφαρμόσαμε την τεχνολογία της γονιδιακής στόχευσης για να προκαλέσουμε μια μετάλλαξη έλλειψης του στοιχείου ARE από το mRNA του TNF. Η μετάλλαξη αυτή, αποκάλυψε τον κυρίαρχο ρόλο των ARE στην ενεργοποίηση των κυττοκινών από επαγωγικά (βακτηριακούς λιποπολυσακχαρίτες, υποδοχείς των Τ-λεμφοκυττάρων) όσο και ανοσοκατασταλτικά (ιντερλευκίνη 10) ερεθίσματα που προέρχονται από το μικροπεριβάλλον του εντέρου. Επιπρόσθετα, το παραπάνω σύστημα απέδειξε ότι η μεταμεταγραφική ρύθμιση από τα ARE στοιχεία καθορίζεται από ενδοκυττάρια μονοπάτια μεταγωγής σημάτων όπως τα μονοπάτια της κινάσης Tpl2/Cot, των κινασών MAPK/ERK και των κινασών p38/SAPK και JNK/SAPK. Τέλος το σύστημα αυτό συνέδεσε για πρώτη φορά την απορύθμιση των μεταμεταγραφικών μηχανισμών γονιδιακής έκφρασης με την ανάπτυξη της νόσου του Crohn, αποδεικνύοντας έτσι τον άμεσο συσχετισμό της δράσης των ARE στοιχείων με την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. Η δράση των στοιχείων ARE καθορίζεται από ειδικές πρωτεΐνες με ικανότητα άμεσης πρόσδεσης σε δομές ή αλληλουχίες RNA [**RNA-binding proteins, RBPs**]. Μέχρι τώρα 3 ενδοκυττάριες πρωτεΐνες έχουν εμπλακεί στη ρύθμιση της χρόνιας φλεγμονής: η TIA-1, η TTP και η HuR. Οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν μια νέα και πολλά υποσχόμενη κατηγορία στόχων για τις ΙΦΝΕ με υψηλή θεραπευτική αξία.

Επίλογος

Στην επόμενη εικόνα συνοψίζουμε τα ενδοκυττάρια σήματα που προαναφέραμε σε σχέση με τις κυτταρικές αντιδράσεις που καθορίζουν στο πλαίσιο των ΙΦΝΕ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα παραπάνω αποτελούν μόνον μερικούς από τους νέους μοριακούς στόχους τόσο για τις ΙΦΝΕ όσο και για άλλα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα. Στη σημερινή μεταγονιδιωματική εποχή δίδεται μέγιστη έμφαση στη στρατηγική εφαρμογή μεθοδολογιών λειτουργικής γονιδιωματικής (functional genomics) για την ανάλυση των ΙΦΝΕ. Οι μεθοδολογίες αυτές αποσκοπούν στην ανίχνευση παθογόνων γονιδίων (πχ.

ανάλυση έκφρασης γονιδίων ευρείας κλίμακας σε παθολογικά δείγματα με χρήση μικροσυστοιχιών DNA κλπ) και στην ακόλουθη επεξεργασία της πληροφορίας που προέρχεται από τα συστήματα αυτά στο επίπεδο του κυττάρου, του ιστού και του οργανισμού. Όπως είναι φανερό από τα παραπάνω, η λειτουργική γονιδιωματική και τα πειραματικά πρότυπα αποτελούν βασικά εργαλεία για την ανίχνευση, την πιστοποίηση και τον σχεδιασμό νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων κατά των ΙΦΝΕ με άμεση εφαρμογή στην κλινική πράξη.



Εικόνα 4. Διαγραμματική αναπαράσταση των 2 πιθανών μηχανισμών παθογένειας των ΙΦΝΕ και η προτεινόμενη εμπλοκή των μορίων που αναφέρονται στο κείμενο.

Η ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ - Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Κωνσταντίνος Χ. Κατσάνος, Δημήτριος Κ. Χριστοδούλου, Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος.
Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Α' Παθολογικής Κλινικής
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων
Διευθυντής: Καθηγητής Επ. Β. Τσιάνος

Συντομογραφίες που χρησιμοποιούνται στο κείμενο: ΙΦΠΕ=Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Πάθηση των Εντέρων, ΕΚ=Ελκώδης κολίτιδα ΝΚ=Νόσος του Crohn

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Ιπποκράτης στο βιβλίο του "Περί Επιδημιών" μιλά για τις παθήσεις του εντέρου και αναφερόμενος σε μια ειδική νοσολογική οντότητα την περιγράφει με "τους τενεισμούς τάσεις σύσας αφοδράς επί της κατά το απηυθυσμένον ελκώσεως" (Περί Επιδημιών Κεφ. VII). Ο Αρεταίος της Καππαδοκίας (300 π.Χ.) αναφέρεται επίσης σε νόσο όμοια με την περιγραφή της σύγχρονης ελκώδους κολίτιδας. Το 1813 οι Combe και Saunders περιέγραψαν μια πιθανή περίπτωση νόσου του Crohn (ΝΚ) του ειλεού και το 1828 ο Abercrombie κατέγραψε 144 περιπτώσεις ασθενών με νόσο του τελικού ειλεού χωρίς προσβολή του παχέος εντέρου. Η πρώτη καλά τεκμηριωμένη περίπτωση ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) ήταν από τον Samuel Wilhs το 1859 και από καιρό σε καιρό μεμονωμένες περιπτώσεις συμβατές με ΝΚ περιγραφόταν στη βιβλιογραφία αρκετά πριν ο Burtill Crohn δημοσιεύσει το 1932 την κλασσική πλέον εργασία. Το 1960 οι Lockart-Mummery και Morson περιέγραψαν και διαχώρισαν την ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων σε διάχυτη κολίτιδα (ελκώδη κολίτιδα) και σε περιοχική κοκκιωματώδη φλεγμονή (νόσο του Crohn).

Η ΙΦΠΕ είναι άγνωστης, προς το παρόν, αιτιολογίας, φαίνεται όμως πως ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες προσβάλλουν έναν γενετικά προδιατεθειμένο οργανισμό ο οποίος εμφανίζει διαταραχές στο ανοσολογικό του σύστημα. Δεν υπάρχει έως σήμερα ιδανική θεραπεία και για το λόγο αυτό υπάρχουν αρκετά φάρμακα όσο και αρκετοί τύποι ειδικών χειρουργικών επεμβάσεων.

2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

2.1 Ορισμός παράγοντα κινδύνου

Μια κατάσταση, ένα φυσικό χαρακτηριστικό ή μια συμπεριφορά που αυξάνει την πιθανότητα ένας υγιής άνθρωπος να αναπτύξει μια συγκεκριμένη νοσηρή κατάσταση (πάθηση) ονομάζεται παράγοντας κινδύνου για αυτή την πάθηση.

Τα είδη των παραγόντων κινδύνου είναι:

1. Περιβαλλοντικοί (π.χ. μικροοργανισμοί)
2. Συμπεριφεριολογικοί, τρόπος ζωής (π.χ. κάπνισμα)

3. Κοινωνικοί (π.χ. διαζύγιο)
4. Γενετικοί

Τα είδη της έκθεσης στον παράγοντα κινδύνου που μπορεί να είναι:

1. Στιγμιαία έκθεση (π.χ. ατύχημα)
2. Χρόνια έκθεση (π.χ. φαρμακευτική αγωγή). Η μέτρηση της χρόνιας έκθεσης περιλαμβάνει την ένταση της τρέχουσας έκθεσης, την αθροιστική έκθεση και τα έτη έκθεσης στον παράγοντα κινδύνου.

Η σχέση του παράγοντα κινδύνου με μια πάθηση μπορεί να είναι αιτιολογική ή απλά μια συνιστώσα για την τελική έκφραση της πάθησης.

2.2 Ποσοτικός υπολογισμός του παράγοντα κινδύνου

Ο ποσοτικός υπολογισμός του παράγοντα κινδύνου γίνεται με πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες. Στις πειραματικές μελέτες ο ερευνητής χειρίζεται μια μεταβλητή (ανεξάρτητη) μελετώντας τις αλλαγές που προκύπτουν σε μια άλλη μεταβλητή (εξαρτημένη).

Οι επιδημιολογικές μελέτες ή μελέτες παρατήρησης μπορεί να είναι περιγραφικές ή αναλυτικές. Υπάρχουν 4 βασικοί τρόποι στις επιδημιολογικές μελέτες για τον καθορισμό ενός παράγοντα ως πιθανού παράγοντα κινδύνου μιας πάθησης και αυτές είναι: η προοπτική μελέτη (prospective cohort study), η αναδρομική μελέτη (retrospective cohort study), η μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case control study), όπως η παρούσα και η μελέτη επιπολασμού ή συγχρονική (cross-sectional ή prevalence study).

Η δύναμη ή η ένταση συσχέτισης μεταξύ παράγοντα κινδύνου και πάθησης μπορεί να εκφραστεί ως σχετικός κίνδυνος (relative tisk) ή πιθανός κίνδυνος (odds ratio) σύμφωνα με τους τύπους:

$$\text{Σχετικός κίνδυνος} = \frac{\text{Κίνδυνος πάθησης με έκθεση στον παράγοντα}}{\text{Κίνδυνος πάθησης χωρίς έκθεση στον παράγοντα}}$$

$$\text{Πιθανός κίνδυνος} = \frac{\text{Πιθανότητα εκτεθειμένου ατόμου να νοσήσει}}{\text{Πιθανότητα μη εκτεθειμένου ατόμου να νοσήσει}}$$

Για την μελέτη τύπου ασθενών-μαρτύρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί το x^2-test καθώς και ποικίλες άλλες συσχετίσεις (μονοπαραγοντική-πολυπαραγοντική ανάλυση).

2.3 Οι παράγοντες σφάλματος στις επιδημιολογικές μελέτες

Τα σφάλματα μιας επιδημιολογικής μελέτης αναζήτησης του παράγοντα κινδύνου μιας πάθησης είναι:

1. *Δειγματοληψίας* (selection): κάθε δείγμα δεν αντιπροσωπεύει απόλυτα το σύνολο
2. *Πληροφόρησης* (information): όλες οι πληροφορίες δεν είναι πάντοτε ακριβείς
3. *Εξομοίωσης* (matching): η ομάδα ελέγχου και η ομάδα ασθενών δεν είναι πάντοτε δυνατόν να εξομοιωθούν

4. *Περιορισμού* (restriction): υπάρχει περιορισμός από αντικειμενικές ή υποκειμενικές δυσκολίες (μνήμη, μη επιθυμία πλήρους συνεργασίας).

2.4 Αιτιολογική συσχέτιση

Για να υποστηρίξει κανείς τη σχέση αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ ενός παράγοντα κινδύνου και μιας πάθησης θα πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν του τα κριτήρια του Hill.

1. Σχεδιασμός μελέτης κατάλληλος
2. Δύναμη συσχέτισης (στατιστική σημαντικότητα)
3. Συνοχή
4. Διόρθωση για πιθανό ευκαιριακό μόνο συσχετισμό
5. Σχέση δόσης-αποτελέσματος ή βαρύτητας νόσου
6. Αρμονία με την τρέχουσα γνώση
7. Ειδικότητα
8. Αναλογία

Τα παραπάνω κριτήρια είναι αναγκαία αλλά όχι πάντοτε επαρκή, ώστε να δημιουργήσουν αιτιότητα.

3. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ (ΙΦΠΕ).

Παρατίθενται στοιχεία συγκριτικής επιδημιολογίας από διεθνή, ελληνικά και από δεδομένα της Βορειοδυτικής Ελλάδας (ΒΔΕ).

3.1 Βασικές συνθήκες και παράμετροι συγκριτικής επιδημιολογίας στην ΙΦΠΕ

Οι πρώτες επιδημιολογικές μελέτες της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων δημοσιεύθηκαν στις δεκαετίες των 1950 και 1960. Εδώ θα πρέπει να θυμίσουμε ότι ο όρος φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων συμπεριλαμβάνει την ελκώδη κολίτιδα, την νόσο του Crohn και την αδιευκρίνιστη κολίτιδα. Αναφορές ως προς την ύπαρξη των δύο κύριων μορφών της πάθησης (ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn) έχουν καταγραφεί σχεδόν σε όλο τον κόσμο. Όμως, στην προσπάθεια διαγνώσεως των δύο αυτών νοσημάτων, υπάρχουν διάφορα προβλήματα. Αυτά προκύπτουν από τη διαφορετική ευχέρεια με την οποία οι διαγνωστικές τεχνικές (ενδοσκόπηση - απεικονιστικές μέθοδοι) εφαρμόζονται στα διάφορα κέντρα, έτσι ώστε να υπάρχουν τελικά μεγάλες διαφορές μεταξύ των εξεταστών. Ακόμη το γεγονός ότι συχνά άλλα νοσήματα μιμούνται την φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (αμοιβάδωση, σιγκέλλωση, αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα κλπ) δημιουργεί κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα τα οποία θα μπορούσαν να διευκολύνουν στη διαφορική διάγνωση. Επίσης, μερικές φορές πρέπει να γίνει επανεκτίμηση των νόσων αυτών σύμφωνα με τα διεθνώς αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια. Με όλα αυτά τα προβλήματα έχουν γίνει διάφορες καταγραφές της επίπτωσης και του επιπολασμού τόσο της ελκώδους κολίτιδας όσο και της νόσου του Crohn.

3.2 Διεθνή συγκριτικά επιδημιολογικά δεδομένα ΙΦΠΕ

Διεθνώς η καταγραφείσα επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας κυμαίνεται από 1 έως $10/10^5$ κατοίκους ανά έτος, στη δε Ευρώπη καταγράφηκε ως $10.4/10^5$ κατοίκους ανά έτος. Όσο για τη νόσο του Crohn η καταγραφείσα διεθνώς επίπτωση κυμαίνεται από 1 έως $7/10^5$ κατοίκους ανά έτος ενώ στην Ευρώπη καταγράφηκε ως $5.6/10^5$ κατοίκους ανά έτος. Ειδικά για τον επιπολασμό είναι σαφές ότι ο αριθμός των ατόμων που σε μια δεδομένη χρονική στιγμή πάσχουν από φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων είναι δύσκολο να προσδιορισθεί. Από όλες τις υπάρχουσες αναφορές θα μπορούσε κανείς να πει ότι ο επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας διεθνώς κυμαίνεται από 30 έως $100/10^5$ κατοίκους ή από 0,03% έως 0,1% του πληθυσμού. Όσο για τη νόσο του Crohn ο επιπολασμός διεθνώς κυμαίνεται από 1,2 έως 106/105 κατοίκους ή 0,001% έως 0,1%.

Από διάφορες μελέτες της επίπτωσης της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn, κατά τα τελευταία έτη στην Ευρώπη φάνηκε ότι υπάρχει μεγάλο εύρος στην επίπτωση των δύο αυτών νοσημάτων (***Πίνακας 1***). Από τις μελέτες αυτές φάνηκε ότι η επίπτωση των νοσημάτων αυτών στην Βόρεια Ευρώπη είναι υψηλότερη απ' αυτή στη Νότια Ευρώπη

Πίνακας 1. Φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων. Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ευρώπη.
(από ομιλία Ε.Β.Τσιάνου :'Επιδημιολογία ΙΦΠΕ' 3η Πανελλήνια Ημερίδα ΙΦΠΕ,1997 πρακτικά σελ.6)

Χώρα	Περιοχή Μελέτης	Έτος	Ελκώδης κολίτιδα Επίπτωση*	Νόσος του Crohn Επίπτωση*
Σουηδία	Ουψάλα	1965-1983	10,4	6,1
Δανία	Κοπεγχάγη	1962-1987	9,5	4,1
	Νησιά Faroe	1981-1988	20,3	3,6
Νορβηγία	Βόρεια Νορβηγία	1983-1986	12,8	-
	Δυτική Νορβηγία	1984-1985	14,8	5,2
Ολλανδία	Leiden	1979-1983	7,0	3,9
Γερμανία	Tubingen	1970-1984	2,0	4,0
Μ.Βρεττανία	Cardiff	1981-1985	7,2	8,3
Ιταλία	Φλωρεντία	1978-1987	4,0	1,5
	Μπολώνια	1986-1989	5,0	2,7
Ισπανία	Γρανάδα	1979-1988	2,0	0,9
	Galicia	1976-1982	-	0,8
Ελλάδα	Ιωάννινα	1982-1991	4,0	0,3
	Ηράκλειο	1990-1993	8,3	2,6

* ανά 10^5 κατοίκους

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων Ευρωπαϊκής πολυκεντρικής μελέτης (συμμετείχαν 20 ευρωπαϊκά κέντρα) φάνηκε ότι η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας ήταν 9,8/100.000 κατοίκους ανά έτος. Βέβαια υπήρξαν διαφορές στην επίπτωση μεταξύ βόρειας ($11,4/10^5$) και νότιας ($8,0/10^5$) Ευρώπης, όπως επίσης και μεγάλο εύρος μεταξύ των συμμετεχόντων κέντρων (από 1,7 έως $24,3/10^5$) (Πίνακας 2). Η επίπτωση της νόσου του Crohn από την ίδια αυτή μελέτη φάνηκε ότι ήταν $5,0/10^5$ κατοίκους ανά έτος.

Διαφορές κατεγράφησαν επίσης και για τη νόσο του Crohn μεταξύ των κέντρων του Βορρά (6,3/10^5) και του Νότου (3,6/10^5) καθώς και μεγάλο εύρος μεταξύ των συμμετεχόντων κέντρων (από 1,0 έως 8,2/10^5).

Πίνακας 2. Επίπτωση ανά 100.000 κατοίκους για ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn στα 20 κέντρα της μελέτης EC-IBD.
(από ομιλία Ε.Β.Τσιάνου :'Επιδημιολογία ΙΦΠΕ' 3η Πανελλήνια Ημερίδα ΙΦΠΕ.1997 πρακτικά σελ.6)

Κέντρο	Ελκώδης κολίτιδα	Νόσος του Crohn
Βόρεια Κέντρα		
Reykjavik (Iceland)	24,3	8,2
Oslo (Norway)	15,6	6,9
Copenhagen (Denmark)	10,0	6,6
Dublin (Ireland)	14,8	5,9
Leicester (United Kingdom)		
Μη-μετανάστες	9 ,2	3,2
Μετανάστες	15,1	4,7
Maastricht (the Netherlands)	13,1	7,7
Essen (Germany)	4,3	3,5
Amiens (NW France)	5,6	8,1
Όλα τα Βόρεια Κέντρα	**11,4**	**6,3**
Νότια Κέντρα		
Milan-Varese (Italy)	10,0	3,2
Crema-Cremona (Italy)	7,5	2,7
Reggio Emilia (Italy)	7,5	4,0
Florence (Italy)	8,1	2,7
Vigo (NW Spain)	7,0	4,8
Sabatell (NE Spain)	9,0	4,9
Braga (N. Portugal)	5,5	3,7
Ioannina (NW Greece)	8,5	1,0
Almada (S. Portugal)	1,7	2,3
Palermo, Sicily (Italy)	8,5	5,8
Heraklion, Crete (Greece)	16,6	3,9
Beer Sheva (Israel)	8,5	4,5
Όλα τα Νότια κέντρα	**8,0**	**3,6**
Όλα τα κέντρα	**9,8**	**5,0**

Από την Ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη δείχθηκε ότι υπάρχει εντυπωσιακή διαφορά της επίπτωσης της νόσου του Crohn μεταξύ Ηπείρου και Ηρακλείου Κρήτης καθώς επίσης και μεταξύ Ηπείρου και Βορείου Ευρώπης. Θα μπορούσαν οι διαφορές αυτές να ερμηνευθούν; Τα τελευταία 20 χρόνια υπήρξε ταχεία ανάπτυξη του τουρισμού στην Κρήτη και ο τρόπος ζωής πολλών Κρητικών είναι τώρα δυτικο-ευρωπαϊκού τύπου, συγκριτικά με τον τρόπο ζωής των κατοίκων της Ηπείρου.

Μία άλλη παρατήρηση από τη μελέτη αυτή (EC-IBD) είναι και το ότι η νόσος του Crohn στην Ήπειρο είναι σπάνια, παρά το γεγονός ότι η ελκώδης κολίτιδα είναι συχνή. Αυτή η συσχέτιση υποδηλώνει ότι η νόσος του Crohn μπορεί να απαιτεί μεγαλύτερη χρονική περίοδο για να ανταποκριθεί στις αλλαγές του περιβάλλοντος ή του τρόπου ζωής.

Άλλη ερμηνεία του φαινομένου αυτού θα μπορούσε να είναι το ότι, εκτός από

μερικούς περιβαλλοντολογικούς καθοριστικούς παράγοντες οι οποίοι μπορεί να είναι κοινοί στα δύο νοσήματα (ελκώδης κολίτιδα - νόσος του Crohn) κάποιοι γενετικοί ή αυτοάνοσοι παράγοντες μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της νόσου.

3.3 Συγκριτική επιδημιολογία φύλου, φυλής και εθνικότητας στην ΙΦΠΕ

Όσον αφορά το φύλο φαίνεται ότι τα νοσήματα αυτά είναι συχνότερα στις γυναίκες, χωρίς όμως τούτο να είναι απόλυτο. Ένα άλλο επιδημιολογικό εύρημα είναι ότι η νόσος Crohn σπάνια εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 6 ετών. Μετά την ηλικία των 10 ετών παρατηρείται αύξηση της συχνότητας τόσο της ελκώδους κολίτιδας όσο και της νόσου του Crohn. Η μέγιστη συχνότητα καταγράφεται μεταξύ των 15 και 25 ετών. Επίσης φαίνεται να υπάρχει μία διφασική κατανομή στην επίπτωση των δύο νοσημάτων με τις δύο φάσεις να ευρίσκονται μεταξύ 15 και 25 ετών και μετά τα 55 έτη της ηλικίας.

Η φυλή δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην επίπτωση και τον επιπολασμό της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων με μόνη πιθανόν εξαίρεση την φυλή των Maoris στη Νέα Ζηλανδία στην οποία η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας είναι κατά πολύ μικρότερη (1/12) αυτής των λευκών Αγγλικής καταγωγής.

Η εθνικότητα είχε παλαιότερα γραφεί ότι παίζει ρόλο και αυτό παρουσιάσθηκε μέσα από μελέτες σε Ισραηλίτες στην Αμερική και άλλες περιοχές της υφηλίου. Όμως μελέτες στο ίδιο το Ισραήλ δεν επιβεβαίωσαν το εύρημα αυτό, δηλαδή ότι η επίπτωση της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων είναι υψηλότερη στους Ισραηλίτες. Πάντως ο παράγοντας κινδύνου "τόπος γεννήσεως" υποδηλώνει ένα πρωταρχικό ρόλο του περιβάλλοντος.

Η οικογενής συσσώρευση της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων είναι ένα από τα πιο αποδεκτά κλινικά χαρακτηριστικά της. Όμως απαιτούνται και άλλες μελέτες για να τεκμηριωθεί η αξία αυτού του ευρήματος. Μία πολύ ενδιαφέρουσα παρατήρηση στη μελέτη της οικογενούς συσσώρευσης είναι το γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό. Το ποσοστό των ασθενών που έχουν και άλλο μέλος της οικογένειάς τους με φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων κυμαίνεται από 15% έως 40%[69]. Η αλλαγή στην επίπτωση, διαχρονικώς, είναι ένας ενδιαφέρον παράγοντας για τον προσδιορισμό της αιτιολογίας, επειδή ενδείξεις για την αιτιολογία υποδηλώνονται από τη ροπή της επίπτωσης. Όμως σύγκριση των ροπών στην επίπτωση πρέπει να γίνεται στην ίδια γεωγραφική περιοχή. Αλλαγές στην επίπτωση (αύξηση ή μείωση) σε μικρό χρονικό διάστημα, εντός ή μεταξύ γενεών, σαφώς υποδηλώνουν κάποιο περιβαλλοντικό παράγοντα.

4. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΙΦΠΕ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Η ΙΦΠΕ είναι ιδιαίτερα συχνή στην Βορειοδυτική Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Είναι προφανές πως υπάρχουν περιοχές με υψηλή επίπτωση (Σκανδιναβία, Αγγλία, Βόρεια Αμερική, Αυστραλία) και περιοχές με χαμηλή επίπτωση (Ιαπωνία, Ισραήλ, Ισπανία, Ιταλία, Ήπειρος). Φαίνεται γενικά πως η επίπτωση της ΝΚ αυξάνει, ενώ δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για την ΕΚ. Όσον αφορά την καταγραφή του επιπολασμού της ΙΦΠΕ στην Ελλάδα προσπάθεια χαρτογράφησης των περιοχών με αυξημένο επιπολασμό έχει γίνει μόνο στη ΒΔ Ελλάδα.

4.1 Επιπολασμός της Ελκώδους Κολίτιδας

Ο επιπολασμός της ΕΚ στην Ελλάδα ποικίλλει σύμφωνα με τις μελέτες των διαφόρων κέντρων. Οι αριθμοί που έχουν δημοσιευθεί και ανακοινωθεί κατά καιρούς κυμαίνονται από $21/10^5$ κατοίκους μέχρι και $75/10^5$ κατοίκους.

Οι δυσκολίες εκτίμησης του πραγματικού επιπολασμού της ΕΚ οφείλονται σε διάφορους λόγους και οι αριθμοί που αναφέρθηκαν είναι από μελέτες νοσοκομειακού και γενικού πληθυσμού, στη συντριπτική τους πλειοψηφία αναδρομικές, και προέρχονται κυρίως από κλειστές γεωγραφικά και ιατρικά περιοχές (Ήπειρο, Κρήτη). Υπάρχει η γενική αίσθηση πως ο επιπολασμός της ΕΚ αυξάνει με την πάροδο των ετών λόγω της καλύτερης καταγραφής, της ιδιαίτερα χαμηλής θνητότητας αλλά και της διατήρησης στη ζωή της πλειοψηφίας της 1ης γενιάς ασθενών που διαγνώστηκαν από την δεκαετία του 60 και μετέπειτα.

4.2 Επιπολασμός της Νόσου του Crohn

Ο επιπολασμός της ΝΚ στην Ελλάδα αναφέρεται στις διάφορες μελέτες από 5,1-$10,5/10^5$ κατοίκους και προέρχεται από μελέτες κλειστών περιοχών. Τα προβλήματα της μελέτης του επιπολασμού της ΝΚ είναι τα ίδια με αυτά της ΕΚ με το επιπρόσθετο γεγονός του μικρότερου αριθμού ασθενών με ΝΚ σε επίπεδο τέτοιο που η προσθήκη ή η απώλεια 1 ασθενούς να μεταβάλλει κατά σημαντικό βαθμό το συνολικό τελικό ποσοστό.

4.3 Επίπτωση της Ελκώδους κολίτιδας

Η ετήσια επίπτωση της ΕΚ κυμαίνεται από 4-$11.2/10^5$ κατοίκους στις διάφορες μελέτες. Οι αντιπροσωπευτικότερος ίσως αριθμός που υποστηρίζεται από τις περισσότερες μελέτες είναι γύρω στο 5/105 κατοίκους και προέρχεται από τις κλειστές περιοχές μελέτης (ΒΔ Ελλάδα, Κρήτη).

4.4 Επίπτωση της νόσου του Crohn

Η ετήσια επίπτωση της ΝΚ κυμαίνεται από 0.3-$3/10^5$ κατοίκους με εντυπωσιακή διαφορά μεταξύ Ιωαννίνων και Κρήτης, όπου σε 7 μελέτες η Κρήτη ή το Ηράκλειο φαίνεται να έχουν 4πλάσια ποσοστά (από 2-$3/10^5$ κατοίκους) σε σχέση με τα Ιωάννινα αλλά και ολόκληρη της Β.Δ. και Κεντρική Ελλάδα (0.3-$0.55/10^5$ κατοίκους). Είναι μια διαφορά η οποία έχει επισημανθεί εδώ και πολλά χρόνια από τον Καθηγητή κ. Τσιάνο και χρειάζεται προσεκτική μελέτη και παρακολούθηση τα επόμενα χρόνια.

4.5 Η αναλογία Ελκώδους κολίτιδας: Νόσου Crohn

Η αναλογία ΕΚ:ΝΚ χωρίς να είναι μια ευρέως αποδεκτή επιδημιολογική παράμετρος μας δείχνει το χάσμα και τις διαχρονικές μεταβολές που υφίσταται κυρίως ο επιπολασμός των δύο νόσων.

Η αναλογία ΕΚ:ΝΚ έχει κυμανθεί από σχεδόν 2:1 έως 12:1 σε διάφορες μελέτες. Η διαχρονική παρακολούθηση της αναλογίας ΕΚ:ΝΚ στο Ηράκλειο και στη Βορειοδυτική Ελλάδα δείχνει σαφή μείωση του χάσματος μεταξύ των δύο παθήσεων, το οποίο στην

περιοχή της Κρήτης φαίνεται να σταθεροποιείται στο 3.8:1, ενώ στη Βορειοδυτική Ελλάδα είναι στο 8:1 υπέρ της ΕΚ.

4.6 Η αναλογία φύλων στην ΙΦΠΕ

Η αναλογία φύλων στην ΙΦΠΕ είναι στις περισσότερες υπάρχουσες μελέτες υπέρ των ανδρών. Σε δύο μελέτες η αναλογία των δύο φύλων ήταν η ίδια, ενώ σε μια μελέτη οι γυναίκες υπερείχαν ελαφρά των ανδρών. Γενικά θα μπορούσαμε να πούμε πως η αναλογία των φύλων στην ΙΦΠΕ κυμαίνεται από 1:1 μέχρι 2,4:1 (επικρατέστερη η τιμή από 1.2-1.6:1) με υπεροχή των ανδρών. Οι αναλογίες αυτές τηρούνται τόσο για την ΕΚ όσο και για τη ΝΚ και την αδιευκρίνιστη κολίτιδα και φαίνεται πως παραμένουν σταθερές την τελευταία 20ετία.

4.7 Συγκρίσεις με άλλες περιοχές της Ευρώπης

Όσον αφορά την επίπτωση της ΕΚ στην Ελλάδα στις δύο τελευταίες δεκαετίες θα μπορούσε κανείς να ισχυρισθεί πως ταιριάζει με την επίπτωση των εξής Ευρωπαϊκών περιοχών σύμφωνα με τη μελέτη του European Collaborative Study Group on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD Study group): Essen (Γερμανία) και Amiens (Γαλλία) από την Βόρεια Ευρώπη και σχεδόν με όλα τα κέντρα μελέτης της ΙΦΠΕ στη Νότια Ευρώπη.

Η επίπτωση της ΝΚ στην Ελλάδα παρά τις μεγάλες ανά περιοχή διακυμάνσεις φαίνεται πως ταιριάζει αριθμητικά με τις εξής περιοχές: Crema -Cremona (Ιταλία), Florence (Ιταλία) και Almada (Πορτογαλία). Φαίνεται όμως πως η ΝΚ στην Ελλάδα υστερεί σημαντικά σε αριθμούς σε σχέση με τα περισσότερα Ευρωπαϊκά κέντρα μελέτης.

4.8 Η Ειδική κατά φύλο επίπτωση στην ΙΦΠΕ

Η ειδική κατά φύλο επίπτωση της ΙΦΠΕ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στην Ελλάδα. Η μοναδική μελέτη που ίσως δίνει μια σχετική εικόνα της κατάστασης που επικρατεί δίνει συνολική ετήσια επίπτωση $6.76/10^5$ για τους άνδρες και $3,8/10^5$ για τις γυναίκες για την ΙΦΠΕ στην Βορειοδυτική Ελλάδα.

4.9 Οι ηλικιακές αιχμές και η ειδική κατά ηλικία επίπτωση στην ΙΦΠΕ

Στην Ελλάδα έχουν σαφώς περιγραφεί δύο ηλικιακές αιχμές στους ενήλικες. Η πρώτη αιχμή αφορά την ηλικία των 30-40 ετών με μικρές προς τα κάτω και προς τα άνω αποκλίσεις, ενώ η δεύτερη αφορά τις ηλικίες από 60-70 ετών. Για την πρώτη ηλικιακή αιχμή αναφέρεται για την ΕΚ μια ειδική επίπτωση από $6.3\text{-}8.7/10^5$ και στα δύο φύλα, ενώ η ειδική επίπτωση στην δεύτερη ηλικιακή αιχμή παρουσιάζεται σημαντικά μικρότερη.

Και στο επιδημιολογικό αυτό ζήτημα της ΙΦΠΕ είναι εμφανής η απουσία αναλυτικών στοιχείων και οι πληροφορίες προέρχονται κυρίως από μελέτες κλειστών περιοχών (ΒΔ Ελλάδα, Κρήτη).

4.10 Η οικογενειακή προδιάθεση στην Ελλάδα

Η οικογενειακή προδιάθεση, που είναι κοινώς παραδεκτό πως διαδραματίζει ρόλο στην ΙΦΠΕ, φαίνεται πως επιβεβαιώνεται και στους Έλληνες ασθενείς χωρίς όμως να υπάρχουν πολλές σαφώς τεκμηριωμένες με μεγάλο αριθμό ασθενών μελέτες. Ενδεικτικά μπορεί να αναφερθεί πως θετικό οικογενειακό ιστορικό διαπιστώθηκε στο 2.7% των ασθενών με ΕΚ σε μια αναδρομική μελέτη από την περιοχή της Αθήνας, ενώ σε μια άλλη μελέτη από την ίδια περιοχή περιγράφονται ομάδες οικογενειών με υψηλή επίπτωση ιδίως στα παιδιά. Στη μελέτη της Βορειοδυτικής Ελλάδας που βρίσκεται υπό εξέλιξη φαίνεται πως η οικογενειακή προδιάθεση είναι σχετικά σπάνια (λιγότερο από 3%). Ίσως στην Ελλάδα στις τρέχουσες δεκαετίες διαμορφώνεται ένα σταθερό γενετικό υπόστρωμα το οποίο με την επίδραση των συνεχώς μεταβαλλόμενων περιβαλλοντικών παραγόντων να κυριαρχήσει στις επόμενες δεκαετίες. Εάν συμβεί αυτό, ίσως να σημαίνει γενετικές ιδιαιτερότητες ή περιβαλλοντικές ιδιομορφίες που να προστατεύουν τον πληθυσμό, ιδίως των κλειστών γεωγραφικών περιοχών από τον/τους δυνητικά αιτιοπαθογενετικούς παράγοντες της ΙΦΠΕ.

4.11 Το χρονικό χάσμα έναρξης - διάγνωσης στην ΙΦΠΕ

Το χρονικό χάσμα έναρξης - διάγνωσης της ΙΦΠΕ παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό και αποτελεί μια από τις πολλές διαγνωστικές ιδιομορφίες της πάθησης. Σε μια αναδρομική μελέτη 129 ασθενών με ΝΚ αναφέρεται πως ο μέσος χρόνος καθυστέρησης της διάγνωσης είναι 2,5 έτη, ενώ ευρεία επιδημιολογική μελέτη στη Β.Δ. Ελλάδα που βρίσκεται υπό εξέλιξη συγκεντρώνοντας έως τώρα περί τους 200 ασθενείς με ΙΦΠΕ, δείχνει, με κάθε επιφύλαξη, πως το χάσμα αυτό είναι λίγο λιγότερο από 2 έτη για τη ΝΚ και λιγότερο από 1.7 έτη για την ΕΚ. Διαφαίνεται δε πως οι ηλικιωμένοι ασθενείς προσπέχουν πιο εύκολα και γρήγορα στην ιατρική συνδρομή απ' ότι οι νεότεροι, χωρίς αυτό να σημαίνει πως δεν υπάρχουν εξαιρέσεις, ιδίως σε οικογένειες με περισσότερους του ενός πάσχοντες. Χρειάζονται σαφώς πολύ περισσότερες μελέτες, ώστε να αποσαφηνισθεί και αυτό το πρόβλημα της Φυσικής Ιστορίας στη διάγνωση της ΙΦΠΕ στην Ελλάδα.

4.12 Ο ρόλος της ηλικίας

Υπάρχουν πολλά διαφορετικά πρότυπα για τις ηλικίες που προσβάλλονται συχνότερα από την ΙΦΠΕ. Φαίνεται πως η 3η δεκαετία της ζωής είναι η υψηλότερη σε αριθμούς επίπτωσης, αλλά έχουν περιγραφεί και άλλες ηλικιακές αιχμές (peaks) προσβολής στην 5η, 6η και 7η δεκαετία της ζωής. Το κάπνισμα και η επιμήκυνση του μέσου όρου ζωής ίσως μεταβάλλουν κατά άγνωστο τρόπο τα δεδομένα αυτά.

4.13 Ο ρόλος του φύλου

Η πλειοψηφία των μελετών δείχνει μια υπεροχή της ΙΦΠΕ στις γυναίκες στην Ελλάδα. Βέβαια, υπάρχουν αρκετές μελέτες που δεν διαπιστώνουν διαφορές στην αναλογία των φύλων και ακόμα και υπεροχή των ανδρών. Η μεταβαλλόμενη συμπεριφορά ως προς το κάπνισμα ανδρών και γυναικών ίσως να αλλάξει τους συσχετισμούς των δύο φύλων, τουλάχιστον ως προς την ελκώδη κολίτιδα.

5. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΙΦΠΕ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ

Συστηματικές προσπάθειες επιδημιολογικής μελέτης και καταγραφής στον Ελληνικό χώρο ξεκίνησαν πριν τρεις περίπου δεκαετίες και εντάθηκαν την τελευταία δεκαετία. Οι μελέτες στην πλειοψηφία τους είναι αναδρομικές και το χρονικό εύρος μελέτης δεν ξεπερνά στις περισσότερες τη δεκαετία. Από τις πιο μακροχρόνιες σε διάρκεια μελέτες είναι αυτές που πραγματοποιήθηκαν σε Κρήτη, Αθήνα και Ήπειρο η τελευταία με τη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια σήμερα των 22ετών (1981-2003, σε εξέλιξη).

Η μέση ετήσια επίπτωση της ΙΦΠΕ ήταν $4/10^5$ κατοίκους για την περίοδο 1982-1991 και 7.5/105 για την περίοδο 1992-1997. Όλοι οι νομοί της Βορειοδυτικής Ελλάδας εμφανίζουν αυξητική τάση στην επίπτωση της ΙΦΠΕ εκτός από το νομό Πρεβέζης όπου το πρότυπο της επίπτωσης φαίνεται να είναι σταθερό με την πάροδο των ετών. Οι υψηλότερες τιμές επίπτωσης καταγράφηκαν στα Ιωάννινα (από $5.5/10^5$ έως $8.94/10^5$) και στην Κέρκυρα ($2.69/10^5$ και $10.55/10^5$) για τις ανωτέρω χρονικές περιόδους.
Αυτή η αύξηση στην επίπτωση προκύπτει από την αύξηση και των τριών κλινικών μορφών της ΙΦΠΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα, της ελκώδους κολίτιδας(ΕΚ), της νόσου του Crohn (ΝΚ) και της αδιευκρίνιστης κολίτιδας.

Επιπρόσθετα, σε όλη την Ήπειρο το χάσμα αναλογίας ασθενών με διάγνωση ελκώδους κολίτιδας προς νόσο του Crohn μειώνεται συνεχώς με την πάροδο των ετών. Έτσι, η αναλογία από 12.3/1 την περίοδο 1982-1991 γίνεται 8.01/1 την περίοδο 1992-1997. Επιπλέον, στα Ιόνια νησιά (Κέρκυρα, Λευκάδα) το χάσμα αυτό της αναλογίας ελκώδους κολίτιδας προς νόσο του Crohn φαίνεται να είναι σταθερό αλλά σε σαφώς χαμηλότερα επίπεδα υπέρ της νόσου του Crohn (4.14/1 και 4.75/1 αντίστοιχα). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι και στους νομούς Ιωαννίνων και Κέρκυρας υπάρχει αυτή η μεταβολή της αναλογίας με την πάροδο των ετών. Η αναλογία ΕΚ/ΝΚ για το νομό Ιωαννίνων ήταν 9.17/1 (1982-1991) και έγινε 7.81/1 ενώ στην Κέρκυρα οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 3.65/1 και 4.49/1 αντίστοιχα. Επιπρόσθετα υπάρχει εμφανής αυτή η μείωση του χάσματος μεταξύ ΕΚ και ΝΚ στο νομό Ιωαννίνων λόγω των συνεχώς αυξανόμενων αριθμών ασθενών με ΝΚ . Το χάσμα αναλογίας ΕΚ / ΝΚ στο νομό Κέρκυρας είναι σταθερό, σε σημαντικά όμως χαμηλότερα επίπεδα υποδηλώνοντας ίσως ότι ο νομός Κέρκυρας προηγείται των επιδημιολογικών εξελίξεων της ΙΦΠΕ στην περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Θα μπορούσαμε με βάση τα δεδομένα αυτά να υποστηρίξουμε πως στην Βορειοδυτική Ελλάδα υπάρχει ένα Ηπειρωτικό-νησιωτικό πρότυπο στην επιδημιολογία της ΙΦΠΕ με τα Ιόνια νησιά να εμφανίζουν επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της πάθησης (κλινική βαρύτητα, εξωεντερικές εκδηλώσεις) που προσομοιάζουν ιδιαιτέρως εκείνα της Βόρειας Ευρώπης.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί πως αν και η σύγκριση έγινε μεταξύ των διαγνώσεων μιας δεκαετίας (1982-1991) με τις διαγνώσεις μιας εξαετίας (1992-1997) ήδη διαπιστώθηκαν ιδιαίτερα σημαντικές μεταβολές στην αναλογία των διαγνώσεων ασθενών με ΙΦΠΕ. Οι μεταβολές αυτές επιβεβαιώνονται ήδη στη διαγνωστική της ΙΦΠΕ στην τρέχουσα χρονική περίοδο η οποία είναι ήδη κατά μια πενταετία μακράν

του τελευταίου έτους της παρούσας δημοσιευμένης επιδημιολογικής μελέτης. Η ταχύτερη αύξηση της επίπτωσης της νόσου του Crohn σε σχέση με εκείνη της ελκώδους κολίτιδας φαίνεται πως αποτελεί ένα δυναμικό γεγονός στη Βορειοδυτική Ελλάδα.

Η κατά φύλο κατανομή της ΙΦΠΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα με υπεροχή της προσβολής του άρρενος φύλου αποκαλύπτει μια ιδιαιτέρως ενδιαφέρουσα επιδημιολογική πτυχή της ΙΦΠΕ στη περιοχή η οποία την διαφοροποιεί σε σχέση με την επιδημιολογία της ΙΦΠΕ της Βόρειας Ευρώπης η οποία υποστηρίζει συχνά επικράτηση της προσβολής του θήλεος φύλου και γενικά υιοθετείται στα κλασσικά γαστρεντερολογικά συγγράμματα.

Η ειδική κατά ηλικία επίπτωση της ΙΦΠΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα παρουσιάζει δύο αιχμές στην κατανομή της. Η πρώτη αιχμή η οποία έχει αποπλατυσμένη μορφή αντιπροσωπεύει το ηλικιακό φάσμα από 35 έως 54 έτη και η δεύτερη αιχμή αντιπροσωπεύει ηλικίες άνω των 65 ετών. Ιδιαίτερα αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι μόνο το 14% των ασθενών έχουν ηλικία μικρότερη από τα 25 έτη ενώ η πάθηση φαίνεται να επιπολάζει έντονα μετά την τρίτη δεκαετία της ζωής σε αντίθεση με πολλές περιοχές της Ευρώπης όπου η πάθηση προσβάλλει συχνότερα άτομα στην δεύτερη και τρίτη δεκαετία της ζωής. Με την πάροδο των ετών φαίνεται η ηλικία διάγνωσης της πάθησης να μετακινείται προς νεαρότερες ηλικίες, τούτο όμως μένει να επιβεβαιωθεί από σύγχρονα στοιχεία (2002, αδημοσίευτες παρατηρήσεις καθηγητού κ.Επαμεινώνδα Τσιάνου).

Συμπερασματικά, η επιδημιολογική εικόνα της ΙΦΠΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα μεταβάλλεται αργά, αλλά σταθερά, προς ένα περισσότερο Ευρωπαϊκό πρότυπο. Αν και ο επιπολασμός των ασθενών με νόσο του Crohn είναι ιδιαίτερα χαμηλός στην περιοχή μας σε σχέση με εκείνον της ελκώδους κολίτιδας φαίνεται πως το χάσμα αυτό αρχίζει να γεφυρώνεται λόγω της αυξανόμενης συνεχώς επίπτωσης της νόσου του Crohn η οποία προσβάλλει πλέον νεαρές κατά προτίμηση ηλικίες. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώνουν τις προβλέψεις μιας άλλης ιδιαίτερα γνωστής επιδημιολογικής μελέτης στην περιοχή μας η οποία πραγματοποιήθηκε πριν μια δεκαετία. Όλες οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν και καταγράφηκαν στην Βορειοδυτική Ελλάδα κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης ενισχύουν την υπόθεση ότι κάποιος ή κάποιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες σε συνδυασμό με γενετικό ή γενετικούς παράγοντες ευθύνονται για τον τελικό φαινότυπο της ΙΦΠΕ. Η μελέτη των παραγόντων κινδύνου που ανέδειξε, τουλάχιστον για την ελκώδη κολίτιδα, τη σημασία του οικογενειακού ιστορικού, αλλά και η ανάδειξη της σημασίας των διαιτητικών συνηθειών στην ΙΦΠΕ υπογραμμίζουν και έμμεσα επιβεβαιώνουν όλα τα επιδημιολογικά ευρήματα.

Το πρότυπο Ηπείρου-Ιονίων νήσων (ή παραδοσιακό-τουριστικό πρότυπο) που προτείνεται εδώ, ο ήπιος κλινικός φαινότυπος της πάθησης στην περιοχή μας με εξαίρεση ίσως την περιοχή της Κέρκυρας καθώς και η χαμηλή επίπτωση της ΙΦΠΕ στις τρεις πρώτες δεκαετίες της ζωής αποτελούν παραμέτρους που χρήζουν εντατικότερης μελέτης.

Μέσα στον συνεχώς μεταβαλλόμενο χάρτη της Βαλκανικής είναι εκπληκτική η διαφορά στην επιδημιολογία τριών γειτονικών περιοχών της: Ηπείρου - Κέρκυρας - Αλβανίας. Η Κέρκυρα δείχνει αριθμούς και κλινική εικόνα ΙΦΠΕ ιδιαίτερα όμοια με

την Κρήτη, η Ήπειρος δείχνει ηπιότερη σε αριθμούς και κλινική πορεία ΙΦΠΕ ενώ στην Αλβανία η διάγνωση της ΙΦΠΕ είναι νοσοκομειακό γεγονός για το μεγαλύτερο νοσοκομείο των Τιράνων. Ίσως η ένδεια ενδοσκοπίων και άλλων διαγνωστικών ή θεραπευτικών παρεμβάσεων να είναι ακόμη γεγονός στη γειτονική χώρα όμως θα πρέπει να σημειωθεί πως μέσα στο μεγάλο κύμα μεταναστών από την Αλβανία που δέχθηκε η ΒΔ Ελλάδα μετά το 1991 στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων οι περιπτώσεις Αλβανών με ΙΦΠΕ δεν ξεπέρασαν τις 10 στην δετία. Οι διατροφικές συνήθειες και το ευρύτερο περιβάλλον της καθημερινής διαβίωσης ίσως να είναι και εδώ η ειδοποιός διαφορά. Η πρόσφατη έναρξη συνεργασίας των Πανεπιστημιακών Γαστρεντερολογικών Τμημάτων Ιωαννίνων - Τιράνων αναμένεται να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την πάθηση αυτή στην γειτονική χώρα που μέσω μετανάστευσης επηρεάζει τα επιδημιολογικά μας δεδομένα. Χωρίς επαρκή δημοσιευμένα στοιχεία από όλες τις περιοχές της Ελλάδας είναι ιδιαίτερα επισφαλής η προσπάθεια εκτίμησης της πορείας της ΙΦΠΕ. Θα πρέπει να τονιστεί πως με βάση τα ήδη υπάρχοντα στοιχεία επιτρέπονται με κάθε επιφύλαξη οι παρακάτω παρατηρήσεις - επισημάνσεις:

- Το εξωτερικό φαινόμενο της ΙΦΠΕ είναι γεγονός, δηλαδή η αύξηση του απόλυτου αριθμού των πασχόντων από ΙΦΠΕ.
- Το εσωτερικό φαινόμενο της ΙΦΠΕ φαίνεται πως είναι γεγονός, τουλάχιστον στην Βορειοδυτική Ελλάδα, δηλαδή η ταχύτερη αύξηση της επίπτωσης της ΝΚ σε σχέση με την ΕΚ.
- Το ποιοτικό φαινόμενο της αύξησης της κλινικής βαρύτητας και των επιπλοκών της ΙΦΠΕ μοιάζει να είναι γεγονός στην Κρήτη και την Κέρκυρα καθώς δεν υπάρχουν δημοσιευμένες πληροφορίες από άλλες περιοχές.
- Στην τρέχουσα 10ετία με την πιθανή απουσία (λόγω θανάτου) της 2ης ηλικιακής αιχμής των ασθενών με ΙΦΠΕ θα μεταβληθεί ο ηλικιακός χάρτης και ίσως και η ηλικία έναρξης της ΙΦΠΕ μετατοπισεί προς τα κάτω.

6. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΩΣ ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΙΦΠΕ

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχουν μελετηθεί σε ποικίλες επιδημιολογικές μελέτες. Στο κείμενο που ακολουθεί παρατίθενται οι σημαντικότερη κατά τη γνώμη του συγγραφέα.

6.1 Διατροφή

Η τροφή ως ο πλέον ενδιαφέρων παράγοντας του περιβάλλοντος έχει από πάντα ενοχοποιηθεί στην αιτιολογία και παθογένεια της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων. Ποικίλα τρόφιμα έχουν ενοχοποιηθεί, όπως το γάλα, τα αυγά ή το σιτάρι στην ελκώδη κολίτιδα, η κατεργασμένη ζάχαρη ή μαργαρίνη ή το προζύμι στην νόσο του Crohn, αλλά παρ' όλα αυτά δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις. Οι τροφές πάντως μπορεί να συμβάλλουν στην διάρροια ή το κοιλιακό άλγος σε ασθενείς με φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων, με αποτέλεσμα να απαιτείται μερικές φορές τροποποίηση της διατροφής. Αν και πάρα πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για τον ρόλο της δίαιτας στην ΙΦΠΕ, τα τελικά αποτελέσματα δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένα. Κάποια προβλήματα

προκύπτουν από τη δυσκολία της αναλυτικής καταγραφής της δίαιτας. Σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων οι διαιτητικές συνήθειες έρχονται ως αναμνηστικές συνήθειες και όχι ως προοπτική παρακολούθηση της προ-νοσήσεως δίαιτας. Αν και έχει δειχθεί πως η παρούσα δίαιτα ενός ασθενούς μοιάζει πολύ με την δίαιτα προ της νοσήσεως, υπάρχει πάντα το πιθανό σφάλμα εσφαλμένης καταγραφής λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς τροποποιούν συχνά τη δίαιτά τους μετά την έναρξη της πάθησής τους.Ο πίνακας δείχνει τις τροφές και την πιθανή συσχέτισή τους ή όχι με την ΕΚ και την ΝΚ.

Πίνακας 3. Τροφές και η πιθανή συσχέτισή τους ή όχι με την ΕΚ και την ΝΚ.

Διαιτητικός παράγων	Νόσος Crohn	Ελκώδης κολίτιδα
Ευαισθησία στο γάλα	Ανεπαρκή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα*
Θηλασμός	Ασταθή δεδομένα	Ασταθή δεδομένα**
Υψηλή κατανάλωση επεξεργασμένης ζάχαρης	Αυξημένος κίνδυνος?	Μη αυξημένος κίνδυνος
Χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών	Αυξημένος κίνδυνος?	Αυξημένος κίνδυνος?
Φυτικές ίνες	Ασταθή δεδομένα	Ασταθή δεδομένα
Δημητριακά	Ασταθή δεδομένα	Ασταθή δεδομένα
Fast food	Ανεπαρκή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα
Λιπαρά οξέα	Ανεπαρκή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα
Καφές	Ανεπαρκή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα
Αλκοόλ	Μη αυξημένος κίνδυνος	Μη αυξημένος κίνδυνος
Αλλεργία σε τροφές	Ασθενή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα
Προσθετικά ή συντηρητικά τροφών	Ανεπαρκή δεδομένα	Ασταθή δεδομένα
Οδοντόκρεμα	Χωρίς επίδραση	Χωρίς επίδραση
Νερό καθαρό	Ανεπαρκή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα

*Ανεπαρκή δεδομένα = Μικρός αριθμός μελετών
**Ασταθή δεδομένα = Αντικρουόμενες μελέτες

6.2 Κάπνισμα

Ο πλέον αποδεκτός παράγων κινδύνου για τη φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων είναι το κάπνισμα. Η πρώτη αναφορά για συσχέτιση μεταξύ μη καπνιστών και ελκώδους κολίτιδας έγινε το 1982. Σήμερα είναι αποδεκτό ότι η πλειονότητα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα είναι μη καπνιστές ή πρώην καπνιστές, ενώ η πλειονότητα των ασθενών με νόσο του Crohn είναι καπνιστές. Όμως σαφής ερμηνεία των φαινομένων δεν υπάρχει.

Κάπνισμα και ελκώδης κολίτιδα

Ο "προστατευτικός" ρόλος του καπνίσματος μοιάζει να είναι ο ίδιος σε άνδρες και γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα, ενώ ο ρόλος της πίπας και του πούρου δεν είναι καθορισμένοι. Επίσης οι βαρείς καπνιστές φαίνεται πως επωφελούνται περισσότερο.

Για τους πρώην καπνιστές φαίνεται πως ένα χρόνο μετά τη διακοπή του καπνίσματος αυξάνεται ο κίνδυνος για ελκώδη κολίτιδα. Η επανέναρξη του καπνίσματος φαίνεται πως βοηθά την ύφεση της πάθησης και την ύφεση της φλεγμονής στην νεολήκυθο (pouchitis).

Κάπνισμα και νόσος του Crohn

Η σχέση του καπνίσματος με τη νόσο του Crohn μοιάζει να είναι σχεδόν αντίθετη με αυτή της ελκώδους κολίτιδας. Ο αριθμός των τσιγάρων δεν παίζει ρόλο, ενώ ο κίνδυνος για έναν καπνιστή να αναπτύξει νόσο του Crohn είναι σχεδόν διπλάσιος από έναν μη καπνιστή, όμως η διακοπή του καπνίσματος φαίνεται πως οδηγεί σε μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΝΚ.

Παθητικό κάπνισμα

Παιδιά που καπνίζουν παθητικά φαίνεται πως έχουν αυξημένο κίνδυνο ΙΦΠΕ σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, ενώ σύμφωνα με άλλες όχι καθώς ο κίνδυνος για ελκώδη κολίτιδα μειώνεται στην ενήλικο ζωή.

6.3 Σκωληκοειδεκτομή - Αμυγδαλεκτομή

Ο προστατευτικός ρόλος της σκωληκοειδεκτομής ή/και της αμυγδαλεκτομής στην ΕΚ δεν έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς. Για την σκωληκοειδεκτομή στην παιδική ηλικία έχουν υποστηρίξει συγγραφείς τον προστατευτικό ρόλο της στην ΕΚ, λείπουν όμως προοπτικού τύπου μεγάλες μελέτες.

6.4 Λοιμώδεις παράγοντες

Δεδομένης της φλεγμονώδους φύσεως των νοσημάτων αυτών έχει κατά περιόδους εξετασθεί η πιθανότητα το αίτιό τους να είναι λοιμώδης παράγων. Όμως μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν την πιθανότητα μετάδοσης της νόσου από άτομο σε άτομο. Βέβαια είναι γνωστό ότι υπάρχουν λοιμώδεις παράγοντες που δεν μεταδίδονται εύκολα. Έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί λοιμώδεις παράγοντες για την ΙΦΠΕ.

Μεταξύ των άλλων έχουν προταθεί ως υπεύθυνοι μικροοργανισμοί το Mycobacteria paratuberculosis, η E.coli, ο κινταρομεγαλοιός, οι ιοί Rota και Reo, καθώς και ο ιός της παρωτίτιδας. Έχει επίσης υποστηριχθεί πως η σύγχρονη υγιεινή στερεί πολλών "αναγκαίων" μικροβίων τον γαστρεντερικό σωλήνα καθιστώντας τον ευπαθέστερο.

6.5 Περιγεννητικά συμβάματα και γεγονότα ζωής

Ο θηλασμός ίσως μειώνει τον κίνδυνο για ΙΦΠΕ, αν και πολλές μελέτες αντικρούονται. Οι περιγεννητικές λοιμώξεις ίσως τροποποιούν σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα το ανοσολογικό σύστημα του εντέρου, καθώς το "έντονο γεγονός υγείας" στην περιγεννητική περίοδο έχει συσχετισθεί με την ΙΦΠΕ.

6.6 Διαμονή, εργασία και κοινωνική τάξη

Η διαμονή σε αστική συγκριτικά με αγροτική περιοχή έχει δειχθεί από μερικούς συγγραφείς ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην επίπτωση και τον επιπολασμό των

νοσημάτων αυτών (υψηλότερες στις αστικές περιοχές), αλλά δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους ερευνητές.

Η εργασία σε ανοικτό περιβάλλον και τα κατώτερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα φαίνεται πως αποτελούν παράγοντες για μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΠΕ, αν και δεν υπάρχει πάντοτε συμφωνία μελετών και συγγραφέων.

6.7 Ψυχο-κοινωνικοί παράγοντες

Η πεποίθηση πως η ΙΦΠΕ είναι ψυχοσωματική νόσος διατυπώθηκε από τη δεκαετία του 1950. Ο επιπολασμός του άγχους και της κατάθλιψης είναι υψηλότερος στην ΙΦΠΕ, αν και αυτά είναι συχνά επακόλουθα της πάθησης. Έντονα γεγονότα ζωής μπορούν να οδηγήσουν σε υποτροπή ασθενείς με ΕΚ, αν και οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν γενικά ψυχοπαθολογία εντονότερη από εκείνη των μαρτύρων.

Οι απόψεις σχετικά με το ρόλο των ψυχολογικών διαταραχών στην παθογένεια της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn είχαν μια ποικίλη πορεία από περίοδο σε περίοδο. Παρά το γεγονός ότι οι μελέτες που έγιναν στη δεκαετία του 1970 δεν έδειξαν σαφείς διαφορές μεταξύ πασχόντων από φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων και μη πασχόντων ως προς την παρουσία ψυχιατρικών διαταραχών, ο ρόλος των ψυχοκοινωνικών καταπονήσεων στην παθογένεια ή στην έξαρση των νοσημάτων αυτών δεν πρέπει να αποκλεισθεί.

Από πρόσφατες μελέτες είναι γνωστή η στενή συσχέτιση μεταξύ ψυχικής σφαίρας και κεντρικού νευρικού συστήματος, το οποίο έχει αλληλεπίδραση με το εντερικό νευρικό σύστημα και με τους ανοσολογικούς μηχανισμούς του λεπτού και παχέος εντέρου, γεγονός που υποδεικνύει ένα σημαντικό ρόλο της ψυχολογικής καταστάσεως στην παθοφυσιολογία της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων.

6.8 Αντισυλληπτικά.

Πάρα πολλές φορές έχουν συσχετίσει την χρήση των αντισυλληπτικών με την επίπτωση της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών είναι αντικρουόμενα. Συμπερασματικά θα μπορούσε κανείς να πει ότι τα από του στόματος αντισυλληπτικά πιθανόν δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου στην αιτιολογία της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων.

6.9 Εποχιακή κατανομή ΙΦΠΕ

Ένα επιδημιολογικό ερώτημα που υφίσταται είναι αν υπάρχει εποχιακή κατανομή στην επίπτωση της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων. Εκείνο που θα μπορούσε να πει κανείς είναι ότι, αν και υπάρχουν αναφορές για εποχιακή κατανομή στην ανάπτυξη και υποτροπή της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων, τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν δικαιώνουν μία τέτοια θέση.

7. Η ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΙΦΠΕ ΤΗΣ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

Η αυξανόμενη επίπτωση της ΙΦΠΕ μετά τον 2ο Παγκόσμιο Πόλεμο συμπίπτει με

βαθιές αλλαγές στον τρόπο διαβίωσης αλλά και διατροφής. Οι κοινωνικές συνήθειες και ο τρόπος ζωής των Ελλήνων ασθενών με ΙΦΠΕ έχουν αποτελέσει και αποτελούν πεδίο μελέτης. Οι κυριότεροι τομείς αφορούν τη διαμονή, την εκπαίδευση, τη διατροφή και τις συνήθειες της καθημερινής ζωής. Για τη διατροφή και τις συνήθειες της καθημερινής ζωής πριν και μετά την νόσηση δεν υπάρχουν στοιχεία, ενώ για τη διαμονή και την εκπαίδευση υπάρχουν στοιχεία από μελέτες οι οποίες όμως δεν είναι επικεντρωμένες και σχεδιασμένες ειδικά για τη μελέτη των παραγόντων αυτών. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΙΦΠΕ μένει σε αστικά κέντρα (55-90%), ενώ ακολουθούν τα ημιαστικά κέντρα (9-12%) και οι αγροτικές περιοχές (1-32%). Το επίπεδο εκπαίδευσης των ασθενών με ΙΦΠΕ είναι υψηλό (ανώτερη ή ανώτατη), ενώ σε μια μελέτη δεν διαπιστώθηκε ιδιαίτερη διαφορά σε σχέση με το επίπεδο μόρφωσης του γενικού πληθυσμού. Σε μια άλλη μελέτη η μέση εκπαίδευση επικρατούσε σε σχέση με την στοιχειώδη ή την ανώτερη.

Η μελέτη της ΒΔ Ελλάδας στόχο είχε την πιθανή ανάδειξη του παθογενετικού ρόλου ορισμένων σύγχρονων συνηθειών διαβίωσης και διατροφής. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν υγιείς αιμοδότες οι οποίοι είχαν αντίστοιχο φύλο και συγκρίσιμη ηλικία με τους ασθενείς με ΙΦΠΕ της μελέτης.

Σε ερωτηματολόγιο για τους παράγοντες κινδύνου συμπεριλήφθησαν ερωτήσεις για τους παράγοντες κινδύνου σε σχέση με τη διατροφή, ειδική δίαιτα για συγκεκριμένη πάθηση, τρόπο μαγειρέματος, αποφυγή συγκεκριμένων φαγητών, χρόνια λήψη φαρμάκων, κάπνισμα, ποτό, οδοντιατρικές εργασίες, χρήση αντισυλληπτικών, οδοντόπαστας, ταξίδια στο εξωτερικό και συνθήκες εργασίας. Η διατύπωση του ερωτηματολογίου ήταν προσανατολισμένη στο να ανιχνεύσει αδρές διαφορές μεταξύ ασθενών μαρτύρων και λιγότερο στο να ποσοτικοποιήσει αυτές τις διαφορές (Βλέπε παράρτημα). Η σύγκριση έγινε με τους μάρτυρες και ανάλυση έγινε σε όλες τις κατηγορίες των ερωτήσεων.

Μεταβλητές με στατιστική σημασία που προέκυψαν κατά τη σύγκριση ασθενών με ΙΦΠΕ και μαρτύρων ήταν η οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένος-ελεύθερος), η διατροφή με είδη fast food, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού με ΙΦΠΕ καθώς και η "προστατευτική" επίδραση του καπνίσματος στην ελκώδη κολίτιδα. Η οικογενειακή κατάσταση των ασθενών δεν έχει μελετηθεί με προοπτικό τρόπο και οι λιγοστές μελέτες που υπάρχουν είναι ιδιαίτερα επισφαλείς και αντικρουόμενες ως προς τα συμπεράσματά τους. Η προοπτική παρακολούθηση ατόμων μέχρι την περίοδο του γάμου τους, η ηλικία του γάμου, ο αριθμός των γάμων δεν έχουν μελετηθεί και ίσως θα αποτελούσαν σημεία για συστηματικότερη μελλοντική μελέτη. Επίσης το γεγονός ότι ο γάμος, με την επίσημη μορφή του, δεν έχει συγκριθεί με τη μακροχρόνια συμβίωση- χωρίς γάμο- ενός ζευγαριού περιπλέκει ίσως ακόμη περισσότερο τις παραμέτρους που ίσως τυχόν θεωρούνται αυτονόητες στη σύγχρονη πραγματικότητα των ανθρώπινων σχέσεων. Επομένως σύμφωνα με την παρούσα μελέτη οι ελεύθεροι έχουν αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με τους παντρεμένους να αναπτύξουν ΙΦΠΕ, το δεδομένο αυτό όμως θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από μακροχρόνια προοπτική μελέτη πολλών ετών με πολλές άλλες σχετικές παραμέτρους ώστε να κατοχυρωθεί πλήρως και αδιάψευστα η παρούσα συσχέτιση.

Όσον αφορά τον ρόλο της διατροφής στην ΙΦΠΕ δεν υπάρχει αμφιβολία πως στον λεγόμενο Δυτικό κόσμο οι διατροφικές συνήθειες έχουν μεταβληθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Η διατροφή είναι ένας σημαντικότατος παράγοντας που ίσως επηρεάζει σημαντικά το εντερικό μικρο-περιβάλλον και ίσως οι δραματικές αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού να εξηγούν, γιατί η ΙΦΠΕ έχει γίνει πιο συχνή στις σύγχρονες κοινωνίες. Το γεγονός ότι διατροφικά στοιχεία του σύγχρονου πολιτισμού όπως η coca-cola, το fast-food και τα πολυακόρεστα ή κορεσμένα λίπη (φυτίνη, λουκάνικο), συσχετίζονται στατιστικά σε σημαντικό βαθμό με την ΙΦΠΕ στη ΒΔ Ελλάδα ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου τονίζει με τον πιο κατηγορηματικό τρόπο ότι η σύγχρονη διατροφή ίσως αποτελεί σημαντικότατο παράγοντα στην αιτιοπαθογένεια της ΙΦΠΕ.

Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα επίκαιρο στην περιοχή της ΒΔ Ελλάδος όπου η διατροφή μεταβάλλεται συνεχώς προς ένα δυτικού τύπου καθημερινό διαιτολόγιο με ίσως απρόβλεπτες μακροπρόθεσμες συνέπειες στην επίπτωση της ΙΦΠΕ στην περιοχή. Σε μελέτη ερωτηματολογίου με τη χρήση ταχυδρομικών επιστολών, διαπιστώθηκε η θετική συσχέτιση της κατανάλωσης σουκρόζης, και fast food και η αρνητική συσχέτιση με την κατανάλωση φυτικών ινών. Η κατανάλωση καφέ δεν αξιολογήθηκε στη μελέτη λόγω πολλών συγχυτικών , κατά τους συγγραφείς, παραγόντων. Επίσης υπάρχει αναφορά πως οι διαιτητικές συνήθειες της παιδικής ηλικίας μπορούν να επηρεάσουν καθοριστικά την ανοσολογική απάντηση του εντερικού επιθηλίου στα τροφικά αντιγόνα λόγω διαφορετικής εντερικής διαπερατότητας.

Η σημερινή επικρατούσα άποψη είναι ότι η αιτιοπαθογένεια της ΙΦΠΕ συμπεριλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση ανοσολογικών αντιδράσεων, πολλές από τις οποίες είναι γενετικά προκαθορισμένες με εξωτερικούς, περιβαλλοντικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των μικροβιακών παραγόντων και των διαιτητικών συνηθειών. Μελέτες ειδικά προσανατολισμένες για το σκοπό αυτό, οι οποίες με μεθοδικό τρόπο προσπαθούν να επικεντρωθούν σε συγκεκριμένα συστατικά των διατροφικών συνηθειών υποστηρίζουν πως κάποιοι από τους διαιτητικούς παράγοντες μπορεί να ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη ΙΦΠΕ.

Επίσης η τροφική αλλεργία θεωρείται γενικά ως μια βασική αιτία φλεγμονώδους εντερικής απόκρισης. Παρ΄όλα αυτά τα δεδομένα δεν έχει έως σήμερα διατυπωθεί με εμπεριστατωμένο τρόπο άποψη που να στηρίζει τις παραπάνω θεωρίες. Η υπόθεση ότι ειδικά οι ασθενείς με ΝΚ έχουν μια θετική προδιάθεση νοσήσεως μετά την κατανάλωση ορισμένων διατροφικών στοιχείων δεν έχει υποστηριχθεί επαρκώς κατά τη δεκαετία του 1970. Πολλές ομάδες ερευνητών υποστηρίζουν το ρόλο των σακχάρων, του ανακυκλούμενου λαδιού κατά το μαγείρεμα καθώς και την συχνή κατανάλωση ειδών fast food.

Παρ΄όλα αυτά μια κριτική σύγκριση μελετών τα τελευταία τριάντα χρόνια δείχνει με πειστικό τρόπο πως σε κανένα ασθενή με ΙΦΠΕ δεν υπήρχε σταθερό πρότυπο διατροφής στην προ-νοσήσεως περίοδο και ούτε έχει γίνει μακροχρόνια προοπτική μελέτη λόγω της εγγενούς μεθοδολογικής δυσχέρειας.

Η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε τον "προστατευτικό" ρόλο του καπνίσματος στην

ΙΦΠΕ. Ως γνωστό, το κάπνισμα συσχετίζεται με τη ΝΚ και το μη κάπνισμα με την ΕΚ, παρ' όλα αυτά δεν έχουν δημοσιευθεί αρκετά πάνω στον τομέα αυτό ώστε με πειστικό τρόπο να δειχθεί ότι πρόκειται για μια πρωτογενή συσχέτιση καπνίσματος-ΙΦΠΕ χωρίς την παρεμβολή επιφαινόμενων και συγχυτικών άλλων παραγόντων που δεν είναι δυνατόν να προβλεφθούν κατά τη δόμηση των διαφόρων τύπων ερωτηματολογίων. Έχει υποστηριχθεί ότι το ενεργό κάπνισμα συσχετίστηκε με χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΕΚ, αλλά η απουσία ιστορικού καπνίσματος δεν συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου για ΕΚ. Αντίθετα, το ιστορικό διακοπής του καπνίσματος πριν την έναρξη των συμπτωμάτων, συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης της πάθησης. Σε άλλη μελέτη τονίστηκε πως η ΕΚ διαδράμει με λιγότερα συμπτώματα στους καπνιστές. Το ίδιο φαίνεται να συμβαίνει και σε καπνιστές ασθενείς με ΕΚ και νεολήκυθο. Σε καπνιστές με ΕΚ, η βαρύτητα της πάθησης, σύμφωνα με μια μελέτη, αυξάνει μετά τη διακοπή του καπνίσματος με αύξηση της ενεργότητας της πάθησης και την ανάγκη νοσηλείας και μείζονος ιατρικής παρέμβασης.

Στην μελέτη της Ευρωπαϊκής Ομάδας για την ΙΦΠΕ (EC-IBD) στην οποία συμμετείχε και το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων με το τμήμα μας, μελετήθηκε με προοπτικό τρόπο η σχέση καπνίσματος - ΙΦΠΕ. Σε 19 κέντρα σε όλη την Ευρώπη συγκεντρώθηκαν και μελετήθηκαν 459 ασθενείς με ΝΚ και 930 με ΕΚ. Όλοι οι ασθενείς είχαν λεπτομερή καταγραφή της εντόπισης της πάθησης και της κλινικής ενεργότητας. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ήταν: πώς η διάρροια ήταν συχνότερη σε καπνιστές με ΝΚ, το κοιλιακό άλγος ήταν απανιότερο σε πρώην καπνιστές με ΕΚ), οι καπνιστές με ΝΚ είχαν λιγότερο συχνά εντόπιση στο παχύ έντερο και ελάμβαναν σε συχνότερο βαθμό ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Στην ομάδα ασθενών με ΙΦΠΕ από την ΒΔ Ελλάδα διαπιστώθηκε ο προστατευτικός ρόλος του καπνίσματος στην υποτροπή της ΕΚ (αριθμός εξάρσεων). Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με ΝΚ δεν κατέστη δυνατή η διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη σχέση καπνίσματος - ΝΚ στην περιοχή μας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης, το κάπνισμα δεν επιδρά δυσμενώς στην πορεία της ΝΚ ενώ τονίζεται ξανά ο προστατευτικός ρόλος του καπνίσματος στην ΕΚ. Συμπερασματικά, στη μελέτη μας, μέσα στα πλαίσια της μελέτης του EC-IBD Study Group, το κάπνισμα φαίνεται να προστατεύει το παχύ έντερο από τη φλεγμονή σε ασθενείς με ΕΚ και ίσως επιδρά αρνητικά στη νόσο του Crohn. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον να μελετηθεί εάν η διακοπή του καπνίσματος σε ασθενείς με ΙΦΠΕ βελτιώνει την ποιότητα ζωής. Τέτοιες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη στην Ευρώπη.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ανάγκη τεκμηριωμένων και ολοκληρωμένων πληροφοριών κατά την καταγραφή ασθενών με ΙΦΠΕ είναι προφανής, αλλά είναι πολύ δύσκολη. Παρ' όλα αυτά, για πρώτη ίσως φορά στην Ελλάδα τούτο έγινε δυνατό στην περιοχή μας λόγω των ιδιαίτερων συνθηκών (γεωγραφικά κλειστή περιοχή) αλλά κυρίως λόγω της εξαιρετικής συνεργασίας όλων των Γαστρεντερολόγων της ΒΔ Ελλάδος υπό τον

συντονισμό του Γαστρεντερολογικού Τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και της συμμετοχής του στην Ευρωπαϊκή Ομάδα μελέτης της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των Εντέρων (EC-IBD Study Group).

Κατά την παρούσα καταγραφή, ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε στα διαγνωστικά κριτήρια και τις μεθόδους πλήρους καταγραφής των ασθενών, διότι τα στοιχεία αυτά ίσως έχουν άμεση σχέση με τους παράγοντες ανάπτυξης ή παράγοντες κινδύνου της πάθησης. Παρ' όλα αυτά η ανάγκη αξιόπιστης επιδημιολογικής καταγραφής της ΙΦΠΕ στην Ελλάδα παραμένει μια συνεχής ανάγκη και μια διογκούμενη πρόκληση.

Η ΙΦΠΕ είναι πάθηση, δηλαδή εν δυνάμει νόσος και ως εκ τούτου δικαιολογεί απόλυτα τις γνωστές εξάρσεις και υφέσεις που επισυμβαίνουν στους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά όμως δικαιολογεί και την ύπαρξη διαλείπουσας έντασης περιβαλλοντικού ερεθίσματος το οποίο σταθερά περιρρέει στην καθημερινότητα του ασθενούς και ενεργοποιεί κάτω από άγνωστες συνθήκες το ανοσολογικό του σύστημα το οποίο φαίνεται πως είναι γενετικά προκαθορισμένο να αντιδράσει με τελικό φαινότυπο την εντερική φλεγμονή, και, σε ορισμένες περιπτώσεις, την παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων.

Ίσως ο κοινός παρονομαστής της παρούσας μελέτης, των προηγηθεισών αλλά και εκείνων που θα ακολουθήσουν στην περιοχή μας είναι εκείνος που σκιαγραφεί την εξέλιξη της πάθησης η οποία πραγματοποιείται με καθυστέρηση μερικών δεκαετιών από εκείνη της υπόλοιπης Ευρώπης και Αμερικής. Ο περιβαλλοντικός παράγοντας, που μεταβάλλεται ή προϋπήρχε και εισχωρεί πιο έντονα στην Ελληνική καθημερινότητα καθώς και ο επιρρεπής γονοτυπικά για ΙΦΠΕ οργανισμός είναι ερωτήματα που αναμένουν συγκεκριμένες απαντήσεις με, οπωσδήποτε, θεραπευτικές προεκτάσεις.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μητρόπουλος Κ. Γλωσσάριον Ιπποκρατείου Συλλογής, Αθήνα 1982.
2. Κατσάνος ΚΧ. Παράγοντες κινδύνου και ποιότητα ζωής των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων. Διδακτορική Διατριβή, Ιωάννινα 2003.
3. Alexander-Williams T. Historical review. Inflammatory bowel disease. In R Allan et al eds INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, Churcill Livingstone eds. New York, 1999, p. 3.
4. Crohn BB. The broadening concept of regional ileitis. Am J Dig Dis 1934; 1:97-102.
5. Katschinski-Breuer B. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In R Allan et al eds INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, Churcill Livingstone eds. New York, 1999, p. 41-47.
6. Epidemiology and risk factors of IBD. Up to date. Version 7.0, 1999, (CD ROM).
7. Korelitz Bl. From Crohn to Crohn's disease-1979: an epidemiological study in New York City. Mt Sinai J Med (NY) 1979; 46: 533-540.
8. Τσιάνος ΕΒ, Κατσάνος ΚΧ, Χριστοδούλου ΔΚ και η Γαστρεντερολογική ομάδα Βορειοδυτικής Ελλάδας. (Η γαστρεντερολογική ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας αποτελείται από τους: Τσιάνο Ε, Βλαχόπουλο Α, Γεωργίου Σ, Κατσαρό Σ, Κίστη Κ, Κατσάνο Κ, Κογεβίνα Α, Κώστα Ν, Μασαλά Κ, Μοναστηριώτη Ν, Μπαλταγιάννη Γ,

Παπαδόπουλο Μ, Τζαμπούρα Ν, Χριστοδούλου Δ, Φαμηλιά Ι, Γερμανόπουλος Α.): Αρχείο επιδημιολογικής καταγραφής των ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων στην Βορειοδυτική Ελλάδα, Ιωάννινα 1998.

9. Zevgolatis C, Economopoulos P, Sakellaropoulos N. Ulcerative colitis in Greece: a study of 181 cases. Proc R Soc Med 1969 Mar 3;62(3):261.
10. Moscoutis N. Ulcerative colitis with reference to its special characteristics in Greece. Proc R Soc Med 1969 Mar 3;62(3):261.
11. Tsianos EB, Masalas CN. Chronic ulcerative colitis in Ioannina - Greece. In "Clinical controversies in IBD" (Abstract book p. 128) Bologna, 9-11/9/87.
12. Shivananda S, Mayberry JF. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol 1993;560-565.
13. Katsanos KH, Christodoulou D, Tsianos EV and the NW Greece gastroenterologists. Incidence of inflammatory bowel disease in North-West Greece in years 1981-1997. 6th Mediterranean Medical Congress, Malta, September 8-10, 2000(Abstract book).
14. Tsianos EV, Masalas CN, Merkopoulos M, Dalekos GN, Logan RFA. Incidence of inflammatory bowel disease in northwest Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. Gut 1994;35:369-72.
15. Tsianos EV, Katsanos KH, Kogevinas A, Dimoliatis I, Tzabouras N, Christodoulou D, et al. Epidemiological study of inflammatory bowel disease (IBD) in North - West Greece in years 1981-1987. 2nd Congress of European Federation of Internal Medicine, Florence, Italy, May 12-15, 1999.
16. Κατσάνος ΚΧ, Χριστοδούλου ΔΚ, Τσιάνος ΕΒ και η Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Νέα επιδημιολογικά δεδομένα για την Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων στην Βορειοδυτική Ελλάδα (ανακοίνωση). 19ο Πανελλήνιο συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Θεσσαλονίκη 30/10-21/11/1999.
17. 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 of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut 1996 Nov;39(5):690-7.
18. Odes HS, Locker C, Neuman L, Zirkin HJ, Weizman Z, Sperber AD, et al. Epidemiology of Crohn's disease in Southern Israel. Am J Gastroenterol, 1994;89(10):1859-1862.
19. European Collaborative Study Group on inflammatory bowel disease (EC-IBD Study Group). The EC-IBD Registry.
20. Triantafillidis JK, Emmanouilidis A, Manousos ON, Pomonis E, Tsitsa C, Cheracakis P, Barbatzas C. Ulcerative colitis in Greece: clinicoepidemiological data, course and prognostic factors of 413 consecutive patients. J Clin Gastroenterol 1998 Oct;27(3):204-10.
21. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. Gut 1993; 34: 517-524.

22. Μπαλάσκα Α, Παρούτογλου Γ, Ξυνιά Ι, Νικολαίδης Ν, Ευγενίδης Ν, Σπύρογλου Κ. Η Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΦΝΕ) στην παιδική ηλικία. 19ο Πανελλήνιο συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Θεσσαλονίκη 30 Οκτωβρίου-2 Νοεμβρίου (περίληψη ΑΑ/30).
23. Suggested criteria for urban-agrarian differentiation of patients in the EC-IBD study. Central Bureau of Statistics, Covt of the Netherlands, The Hague.
24. SatsangiJ, Rosenberg WMC, Jewell DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Croh's disease. Eur J Gastroen-terol Hepatol 1994; 6: 413-416.
25. Τριανταφυλλίδης ΙΚ, Εμμανουηλίδης Α, Μανούσος ΟΜ, Παπαδημητρίου Χ, Νικολάου Α. Νόσος Crohn στην Ελλάδα: κλινικοεργαστηριακή μελέτη, επιδημιολογικά δεδομένα και παρακολούθηση 129 περιπτώσεων. Γαστρεντερολογικές ημέρες 16-18 Δεκεμβρίου 1988, σελ. 26.
26. Drossman DA: Psychosocial factors in ulcerative colitis and Crohn's disease; in Kirsner JB, Shorter RG (eds): Inflammatory Bowel Disease, Baltimore, Williams & Wilkins 1995, pp 492-513.
27. 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.
28. Τριανταφυλλίδης ΙΚ, Μανούσος Ο, Κογεβίνας ΕΔ, Παπαδημητρίου Χ, Εμμανουηλίδης Α, Μουζάς Ι, Μαντίδης Α. Κάπνισμα και νόσος του Crohn. Γαστρεντερολογικές ημέρες 5-7 Δεκεμβρίου 1987, Αθήνα, σελ. 65.
29. Katsanos KH, Christodoulou D, Kogevinas A, Tzambouras N, Baltayiannis G, Kistis K, Kitsanou M, Dimoliatis I, EV Tsianos.Natural history of indeterminate colitis. 8th UEGW Brussels 25-30/11/2000, Gut 2000;47(Suppl III)A 234
30. Koutroubakis I, Pena AS. Genetics of inflammatory bowel disease. In: Allan RN, Keighley MRB, Rhodes JM, Alexander-Williams J, Hawkins C, ed. Inflammatory bowel disease. 3th ed: Churchill Livingstone, 1997:5-21.
31. Κητής Γ, Κοκοζίδης Γ, Κουτσοπούλου Ν, Κορδίτς Φ, Παπαγιάννη Ε, Κουκλάκης Γ, Δεληκάρης Π. Φάσμα και εξέλιξη των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Παρατηρήσεις μιας επταετίας. 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 16-20 Νοεμβρίου 1994, Περίληψη Νο 107.
32. Monsen U, Brostrom 0, Nordenvall B, Sorstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives'of patients with ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1987; 22: 214-218.
33. 168. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IE, Kapsoritakis, 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 Feb;42(2):225-30.

34. 169. Κατσάνος ΚΧ, Χριστοδούλου ΔΚ, Τζαμπούρας Ν, Τσιάνος ΕΒ. Συχνότητα διάγνωσης νόσου Crohn μετά από σκωληκοειδεκτομή. Σύμπτωση ή πραγματικότητα; 4ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας, Ιωάννινα 20-23 Οκτωβρίου 1999.
35. Tsianos EV. IBD Epidemiology in Europe. Mediterranean Medical School Society meeting, 20/12/97. Athens (proceedings book).
36. Bennet RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in off spring of couples both presenting with inflammatory bowle disease. Gastroenterology 1991;100:1638-43
37. Abraham N, Selby W, Lazarus R, et al. Is smoking an indirect risk factor for the development of ulcerative colitis? An age- and sex-matched case-control study. J Gastroentrol Hepatol 2003;18:139-146
38. Nakamura Y, Labarthe DR. A case-control study of ulcerative colitis with relation to smoking habits and alcohol consumption in Japan. Am J Epidemiol 1994;140:902-11
39. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB. Cigarette smoking and ulcerative colitis: a case control study. Mayo Clin Proc 1994; 69:425-9
40. Merret MN, Mortentsen N, Kettlewell M, et al. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Gut 1996; 38:362-4
41. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:2113-6
42. Odes HS, Fich A, Reif S, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2001;46:1717-21
43. Jarnerot G. Future aspects on inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 220: 87-90.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΗΠΑΤΟΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗΝ Β. Δ. ΕΛΛΑΔΑ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

(απόσπασμα)

Επιστημονικός υπεύθυνος: Ε. Β. Τσιάνος
Καθηγητής Παθολογίας

Συντονιστής: Κ. Χ. Κατσάνος
Διδάκτορας Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

Συνεργάτες: - Ηπατογαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Π.Ν. "Γ. Χατζηκώστα"
- Γαστρεντερολογική Ομάδα Β.Δ.Ελλάδας

(Σημειώστε με Χ την απάντηση που θεωρείτε αντιπροσωπευτική)

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΝΩΡΙΜΙΑΣ

* **Επώνυμο:** .....
* **Ονομα:** .....
* **Ονομα πατρός:** .....
* **Φύλο:** Ανδρας [ ] Γυναίκα [ ]
* **Ημερομηνία γέννησης:** / / 19.. Ηλικία: [ ]
* **Διεύθυνση διαμονής:** ..... Τηλέφωνο: .....
* **Διεύθυνση καταγωγής** ..... Τηλέφωνο: .....
* **Διεύθυνση καταγωγής πατέρα:** .....
* **Διεύθυνση καταγωγής μητέρας:** .....

*** Οικογενειακή κατάσταση:**

Παντρεμένος/η [ ]
Ελεύθερος/η [ ]
Διαζευγμένος/η [ ]
Χήρος/α [ ]

*** Πόσους κατοίκους έχει η περιοχή (πόλη ή χωριό) που ζείτε τα τελευταία 5 χρόνια;**

Εχει ..... κατοίκους

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

*** Ποιά από τα παρακάτω τρώγατε συχνά (σημειώστε τις φορές/ εβδομάδα) πριν βρεθεί το πρόβλημα με το έντερό σας;**

Τσίχλες	[ ]	Λαχανικά	[ ]
Κόκα κόλα	[ ]	Γάλα	[ ]
Φρούτα	[ ]	Τυρί	[ ]
Χυμούς φρούτων	[ ]	Ψάρι	[ ]
Γρήγορο φαγητό (fastfood)	[ ]	Λουκάνικα	[ ]
Γλυκά	[ ]	Κοτόπουλο	[ ]
Αλκοόλ	[ ]	Κουνέλι	[ ]
Φασόλια, φακές	[ ]	Ρύζι	[ ]
Ελαιόλαδο	[ ]	Φυτίνη	[ ]
Ηλιέλαιο	[ ]	Καλαμποκέλαιο	[ ]

*** Κάνατε πριν βρεθεί το πρόβλημα με το έντερό σας ειδική δίαιτα για:**

Ελκος [ ]
Σάκχαρο [ ]
Ευερέθιστο έντερο [ ]
Χολοκυστοπάθεια [ ]
Αδυνάτισμα [ ]
Αλλη δίαιτα: [ ] Παρακαλώ σημειώστε την .....

*** Τα φαγητά τα μαγειρεύετε συνήθως:** ψητά [ ], βραστά [ ] ή τηγανιτά [ ]

*** Ποιά φαγητά αποφεύγετε τώρα γιατί πειράζουν το έντερό σας;**

Δεν με πειράζει κανένα φαγητό [ ]
Με πειράζουν τα εξής φαγητά .....

*** Το βάρος σας άλλαξε αφ' ότου ξεκίνησε το πρόβλημά σας με το έντερό σας;**

Κέρδισα κιλά: [ ] Πόσα; .....
Εμεινε το ίδιο [ ]

Εχασα κιλά [ ] Πόσα; .....

ΦΑΡΜΑΚΑ

*** Πριν ξεκινήσει η πάθηση του εντέρου σας ποιά φάρμακα παίρνατε για καιρό;**

Δεν έπαιρνα φάρμακα [ ]

Επαιρνα φάρμακα για (σημειώστε το πρόβλημα και το όνομα του φαρμάκου αν είναι δυνατό) .....

.....

*** Εάν τώρα παίρνετε φάρμακα, ποιά φάρμακα και πόσο από το καθένα παίρνετε σε καθημερινή βάση τώρα;**

Ονομα φαρμάκου	Δοσολογία
.....	.....
.....	.....
.....	.....

ΚΑΠΝΙΣΜΑ - ΠΟΤΟ

*** Πόσα τσιγάρα καπνίζετε καθημερινά;**

Κανένα [ ]
1-9 [ ]
10-19 [ ]
Πάνω από 19 [ ]

*** Μόλις ξεκίνησε το πρόβλημα με το έντερο το τσιγάρο το:**

Ξεκίνησα [ ]
Εκοψα [ ]
Αύξησα [ ]
Μείωσα [ ]
Αφησα στο ίδιο [ ]

*** Πόσα ποτήρια αλκοόλ πίνετε την εβδομάδα;** [ ] .....
(σημειώστε τον αριθμό και το είδος του ποτού)

ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΑ

*** Κάνατε εμβόλια ιλαράς όταν ήσαστε παιδί;**

ΝΑΙ [ ]
ΟΧΙ [ ]
Δεν θυμάμαι [ ]

*** Περάσατε "βαριές αρρώστιες" όταν ήσαστε παιδί;**

ΝΑΙ [ ] Ποιές; .....
ΟΧΙ [ ]

- **Εχετε άλλες παθήσεις για τις οποίες παίρνετε θεραπεία;**
- .....

*** Θηλάσατε τα παιδιά σας;**

ΝΑΙ [ ] Πόσα παιδιά έχετε; .....
ΟΧΙ [ ]
Δεν έχω παιδιά [ ]

*** Παίρνετε αντισυλληπτικά χάπια;**

Ποτέ δεν πήρα [ ]
Ναι πριν την πάθηση με το έντερο, τώρα όχι [ ]
Ναι πριν και μετά την πάθηση [ ]

*** Πλένετε τα δόντια σας;**

Καθημερινά [ ]
Συχνά [ ]
Σπάνια [ ]
Ποτέ [ ]

*** Πόσα σφραγίσματα έχετε;**

Κανένα [ ]
Μέχρι 2 [ ]
3-5 [ ]
Πάνω από 5 [ ]
Εχω τεχνητά δόντια [ ]

*** Εχετε πρόβλημα με:**

Βρογχικό άσθμα [ ]
Αλλεργίες [ ]
Πόνους στις αρθρώσεις [ ]

ΤΑΞΙΔΙΑ

*** Είχατε ταξιδέψει έξω από την Ελλάδα πριν εμφανιστεί το πρόβλημα με το έντερό σας;**

ΝΑΙ [ ] Σημειώστε τη χώρα ή τις χώρες: .....
ΟΧΙ [ ]

*** Ζούσατε έξω από την Ελλάδα πριν εμφανιστεί το πρόβλημα με το έντερό σας;**

ΝΑΙ[ ] Σημειώστε τη χώρα ή τις χώρες: .....

ΟΧΙ[ ]

*** Είχατε πρόβλημα να βρείτε εργασία;**

ΟΧΙ[ ]

ΝΑΙ[ ]

→ μου αρνήθηκαν για ιατρικούς λόγους [ ]

→ έπρεπε να κάνω επιπλέον εξετάσεις [ ]

→ για άλλους λόγους εκτός του εντέρου [ ]

→ με δοκίμασαν πρώτα για πολύ καιρό [ ]

ΕΡΓΑΣΙΑ - ΜΟΡΦΩΣΗ

*** Τελειώσατε:**

Δημοτικό [ ]
Γυμνάσιο [ ]
Λύκειο [ ]
Πανεπιστήμιο [ ]

*** Είστε τώρα:**

Μαθητής [ ]
Φοιτητής [ ]
Εκπαιδευόμενος σε κάποια εργασία [ ]
Τίποτε από τα παραπάνω [ ]

*** Η δουλειά σας είναι:**

Δική μου επιχείρηση [ ] Διευκρινείστε: .....
Υπάλληλος σε άλλους [ ] Διευκρινείστε: .....
Ταμείο ανεργίας [ ]
Συνταξιούχος [ ] Διευκρινείστε: .....
Νοικοκυρά [ ]
Φοιτητής [ ] Διευκρινείστε: .....
Ανεργός [ ]

*** Η δουλειά σας είναι:**

Σε γραφείο [ ]
Στο ύπαιθρο[ ]

*** Πόσες ημέρες συνολικά δεν πήγατε στη δουλειά αυτή τη χρονιά λόγω της πάθησης του εντέρου σας;**

Γράψτε τον αριθμό των ημερών: [ ]

*** Πόσες ημέρες συνολικά αφ' ότου ξεκίνησε η πάθησή σας;** [ ]

*** Συναντήσατε δυσκολία στην εργασία σας λόγω της πάθησης;**

ΝΑΙ[ ]
ΟΧΙ[ ]

*** Είχατε πρόβλημα στο να τελειώσετε γρήγορα και σωστά την εκπαίδευση/φοίτηση/ εργασία σας λόγω της πάθησής σας;**

ΟΧΙ[ ]
ΝΑΙ[ ]

→ χρειάστηκα περισσότερο χρόνο [ ]
→ ξεκίνησα αλλά δεν τελείωσα [ ]
→ άλλαξα φοίτηση (γνωστικό αντικείμενο) [ ]
→ δεν μπόρεσα να ξεκινήσω [ ]

*** Αλλάξατε δουλειά μόλις βρέθηκε η πάθηση του εντέρου σας;**

ΟΧΙ[ ]
ΝΑΙ[ ]

→ άλλαξα θέση στην ίδια δουλειά [ ]
→ άλλαξα δουλειά λόγω → εργοδότη [ ]
→ ιατρού [ ]
→ ασφαλιστή [ ]
→ δικής μου επιθυμίας [ ]

*** Εάν ΝΑΙ, συμφωνείτε με την αλλαγή αυτή;**

ΝΑΙ[ ]
ΟΧΙ[ ]

*** Εάν ΝΑΙ, το εισόδημά σας:**

Αυξήθηκε [ ]
Μειώθηκε [ ]
Εμεινε το ίδιο [ ]

*** Εάν ΝΑΙ, εργάζεστε τώρα ώρες:**

Περισσότερες [ ]
Λιγότερες [ ]
Το ίδιο [ ]

ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΧΡΟΝΟΣ - ΣΤΡΕΣ

*** Ο ελεύθερος χρόνος σας είναι αφ' ότου ξεκίνησε η πάθησή σας**

Περισσότερος [ ]

Λιγότερος [ ]
Ο ίδιος [ ]

*** Συγκρίνοντας πριν ξεκινήσει η πάθησή σας πόσο καιρό ξοδεύετε για αθλητισμό ή περπάτημα στην εξοχή;**

Περισσότερο [ ]
Λιγότερο [ ] → λόγω ασθένειας [ ]
Το ίδιο [ ] → λόγω άλλων καταστάσεων [ ]

*** Οταν αθλείστε αισθάνεστε στρες (άγχος) λόγω της πάθησης;**

ΝΑΙ [ ] ΟΧΙ [ ]

*** Για τα χόμπυ σας ο χρόνος που ξοδεύετε σε σχέση με πριν διαγνωστεί η πάθηση είναι:**

Περισσότερος [ ]
Λιγότερος [ ]
Ο ίδιος [ ]

*** Αισθάνεστε στρες/άγχος όταν κάνετε το χόμπυ σας λόγω της πάθησης;**

ΝΑΙ [ ] ΟΧΙ [ ]

*** Πόσο συχνά κάνετε τα παρακάτω;**

	Συχνά	Σπάνια	Ποτέ
Θέατρο/σινεμά	[ ]	[ ]	[ ]
Μπάρ/μουσική	[ ]	[ ]	[ ]
Ταξίδια	[ ]	[ ]	[ ]
Ψώνια	[ ]	[ ]	[ ]
Μαθήματα	[ ]	[ ]	[ ]
Συμμετοχή σε συλλόγους	[ ]	[ ]	[ ]
Επισκέψεις σε φίλους	[ ]	[ ]	[ ]
Επισκέψεις σε συγγενείς	[ ]	[ ]	[ ]

*** Πόσο συχνά αισθάνεσθε στρες/άγχος με καθένα από τα παρακάτω:**

	Συχνά	Σπάνια	Ποτέ
Θέατρο/σινεμά	[ ]	[ ]	[ ]
Μπάρ/μουσική	[ ]	[ ]	[ ]
Ταξίδια	[ ]	[ ]	[ ]
Ψώνια	[ ]	[ ]	[ ]
Μαθήματα	[ ]	[ ]	[ ]
Συμμετοχή σε συλλόγους	[ ]	[ ]	[ ]
Επισκέψεις σε φίλους	[ ]	[ ]	[ ]
Επισκέψεις σε συγγενείς	[ ]	[ ]	[ ]

*** Εχετε φιλοδοξίες/όνειρα για οικογενειακή εξέλιξη (βελτίωση οικογενειακής κατάστασης);**

ΝΑΙ [ ]
ΟΧΙ [ ]

*** Εχετε φιλοδοξίες/όνειρα για επαγγελματική εξέλιξη;**

ΝΑΙ [ ]
ΟΧΙ [ ]

*** Το στρες/άγχος κατά την εργασία σας ήταν:**

Περισσότερο πριν την πάθηση [ ]
Λιγότερο πριν την πάθηση [ ]
Τό ίδιο πριν και μετά την πάθηση [ ]
Δεν έχω στρες στην εργασία μου [ ]
Δεν εργάζομαι [ ]

*** Πιστεύετε πως το στρες/άγχος είναι κατά ένα μέρος αιτία της πάθησής σας;**

ΝΑΙ [ ]
ΟΧΙ [ ]

*** Σας συνέβη κάτι από τα παρακάτω τον τελευταίο χρόνο;**

Διαζύγιο	[ ]		
Γάμος/συμβίωση	[ ]		
Μετακόμιση	[ ]	Σύνταξη	[ ]
Ατύχημα	[ ]	Αποβολή κυήματος	[ ]
Θάνατος αγαπημένου προσώπου	[ ]	Γέννηση παιδιού	[ ]
Σοβαρή ασθένεια	[ ]	Φυγή παιδιού από το σπίτι	[ ]
Νέα εργασία	[ ]	Χάσιμο χρημάτων	[ ]

Αλλο; Διευκρινείστε .....

ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ - ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

*** Νοσηλευθήκατε σε Νοσοκομείο;**

ΝΑΙ [ ] Πόσες φορές; [ ] Συνολικά για πόσες ημέρες; [ ]
ΟΧΙ [ ]

*** Χειρουργηθήκατε;**

ΝΑΙ [ ]
ΟΧΙ [ ]

*** Εάν ΝΑΙ, γράψτε τα χειρουργεία που κάνατε και ποιά χρονιά έγινε το καθένα:**

Ετος	Είδος χειρουργείου
.....	.....
.....	.....

*** Κάνατε:** **→ σκωληκοειδεκτομή;**

ΝΑΙ [ ]
ΟΧΙ [ ]

→ αμυγδαλεκτομή

ΝΑΙ [ ]
ΟΧΙ [ ]

ΕΠΟΧΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ

*** Ποιά εποχή ξεκίνησαν τα προβλήματα με το έντερό σας;**

Χειμώνα [ ]
Ανοιξη [ ]
Καλοκαίρι [ ]
Φθινόπωρο [ ]

*** Εάν θυμάστε σημειώστε τον μήνα:** .....

ΠΡΩΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

* Ημερομηνία πρώτης διάγνωσης:
* Πόσους μήνες είχατε ενοχλήσεις πριν βρει ο γιατρός την πάθησή σας;
Αριθμός μηνών [ ]
* Πόσες επισκέψεις κάνατε μέχρι να βρει ο γιατρός την πάθησή σας;
Αριθμός επισκέψεων [ ]
* Το πρόβλημα του εντέρου σας το βρήκε
γαστρεντερολόγος [ ]
άλλος γιατρός [ ]
* Ποιό πρόβλημα σας ανάγκασε την πρώτη φορά να πάτε στο γιατρό;
.....
* Πόσο καιρό σας παρακολουθούσε άλλος γιατρός για το πρόβλημά σας μέχρι να σας στείλει σε γαστρεντερολόγο;
Αριθμός μηνών [ ]

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ

* Εχετε συγγενείς που πάσχουν από την πάθηση;
ΟΧΙ[ ]

ΝΑΙ[ ] Γράψτε ποιός συγγενής σας πάσχει και πόσα χρόνια έχει το πρόβλημα: [ ] αριθμός ετών [ ]

*** Είστε δίδυμος με αδελφό ή αδελφή;**
ΝΑΙ[ ]
ΟΧΙ[ ]

*** Εχετε άλλα αδέλφια δίδυμα;**
ΝΑΙ[ ]
ΟΧΙ[ ]

*** Εχετε θετά παιδιά;**
ΝΑΙ[ ]
ΟΧΙ[ ]

*** Είστε θετό παιδί;**
ΝΑΙ[ ]
ΟΧΙ[ ]

ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ ΠΟΡΕΙΑ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ

*** Πόσες φορές λόγω της πάθησής σας νοσηλευτήκατε στο Νοσοκομείο;**
Νοσηλεύθηκα ..... φορές , Πόσες μέρες συνολικά; .....

*** Η πάθησή σας χειροτερεύει μετά από συγκεκριμένα γεγονότα της ζωής σας;**
ΝΑΙ[ ] Ποιά είναι αυτά; .....
ΟΧΙ[ ]

*** Υπάρχει συγκεκριμένη εποχή που χειροτερεύει η πάθησή σας;**
ΝΑΙ[ ] Ποιά εποχή; .....
ΟΧΙ[ ]

*** Πόσες φορές έχει χειροτερέψει (υποτροπιάσει) η νόσος σας από τότε που διαγνώστηκε για πρώτη φορά;** [ ]

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Διαγνωστικά και Θεραπευτικά Προβλήματα στις ΙΦΝΕ.

Συντονιστής: **Δ. Καραμανώλης**

ΕΙΛΕΪΤΙΣ - ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΕΙΝΑΙ CROHN'S;

Ευτυχία Τσιρώνη
Γαστρεντερολόγος

Η νόσος Crohn προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα από το στόμα μέχρι τον πρωκτό είτε μεμονωμένα είτε πολλαπλώς. Το 80% των ασθενών με νόσο Crohn έχουν προσβολή του λεπτού εντέρου, συνήθως του περιφερικού ειλεού, με το 1/3 αυτών να έχουν αποκλειστικά προσβολή του τελικού ειλεού. Τα κύρια συμπτώματα της Crohn ειλεΐτιδας είναι η κόπωση, διάρροια (σπάνια με πρόσμειξη αίματος), κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους και πυρετός. Συρίγγια και ανάπτυξη κοιλιακού αποστήματος μπορεί να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Συμπτώματα συμβατά με απόφραξη του λεπτού εντέρου και ψηλαφητή μάζα στο δεξιό λαγόνιο βόθρο υποδηλώνουν επίσης ειλεΐτιδα.

Η ειλεοκολονοσκόπηση είναι ο κύριος τρόπος διάγνωσης της νόσου. Στα ενδοσκοπικά ευρήματα περιλαμβάνονται έλκη που περιβάλλονται από φυσιολογικό βλεννογόνο, εικόνα πλακόστρωτου και ψευδοπολύποδες. Στην ιστολογική εξέταση, τα κύρια ευρήματα είναι τα εστιακά έλκη και η οξεία και χρόνια φλεγμονή. Κοκκιώματα ανευρίσκονται στο 30% των ασθενών και είναι διαγνωστικά για τη νόσο εφ' όσον έχουν αποκλεισθεί νοσήματα στα οποία επίσης δύναται να ανευρεθεί κοκκίωμα όπως για παράδειγμα η λοίμωξη από Yersinia, η νόσος Bechet, η φυματίωση, το λέμφωμα, η σαρκοείδωση και η ιστοπλάσμωση.

Η διαφορική διάγνωση Crohn ειλεΐτιδας περιλαμβάνει τα νοσήματα που αναφέρονται στον πίνακα 1. Παρακάτω θα γίνει αναφορά στα νοσήματα εκείνα που συχνότερα συγχέονται με την Crohn ειλεΐτιδα στην κλινική πράξη.

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση ειλεΐτιδας

Λοιμώδη αίτια
Yersinia enterocolitica
Yersinia pseudotuberculosis
Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium avium-intracellulare complex
Αμοιβάδωση
Τυφλίτιδα
Ιστοπλάσμωση
Σαλμονέλλωση
Κρυπτοκόκκωση
Ανισακίαση
Ακτινομύκωση
CMV λοίμωξη
Φλεγμονώδη αίτια
Οξεία σκωληκοειδίτιδα

Απόστημα σκωληκοειδούς
Εκκολπωματίτιδα τυφλού

Γυναικολογικές παθήσεις
Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου
Απόστημα σαλπίγγων-ωοθηκών
Κύστη ή όγκος ωοθήκης
Ενδομητρίωση
Συστροφή ωοθήκης
Έκτοπη κύηση

Νεοπλάσματα
Αδενοκαρκίνωμα τυφλού ή τελικού ειλεού
Λέμφωμα
Λεμφοσάρκωμα
Καρκινοειδές
Μεταστατικός καρκίνος

Φάρμακα
ΜΣΑΦ
Ισχαιμική βλάβη από αντισυλληπτικά, εργοταμίνη, διγοξίνη, διουρητικά, αντιυπερτασικά

Αγγειακά αίτια
Ισχαιμία
Αγγειίτιδες: οζώδης πολυαρτηρίτιδα, σύνδρομο Churg-Strauss, αρτηριίτιδα Takayasu, κοκκιωμάτωση Wegener, λεμφοειδής κοκκιωμάτωση, γιγαντοκυτταρική αρτηριίτιδα, αρτηριίτιδα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα (νόσος Berger), πορφύρα Henoch-Sconlein
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
Νόσος Behcet

Διήθηση
Ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα
Αμυλοείδωση

Άλλα αίτια
Οζώδης λεμφική υπερπλασία
Συστροφή του επιπλόου της σκωληκοειδούς
Ειλεΐτιδα σχετιζόμενη με σπονδυλοαρθροπάθεια
Παλινδρομική (backwash) ειλεΐτιδα σε ελκώδη κολίτιδα
Ακτινική εντερίτιδα
Σαρκοείδωση

Λοιμώδη αίτια

Σημαντικό βήμα στη διάγνωση της Crohn ειλεΐτιδας είναι ο αποκλεισμός λοιμώδους αιτίου της εντερίτιδος. Συνήθως, συμπτώματα που διαρκούν περισσότερο από 4

εβδομάδες είναι λιγότερο πιθανό να οφείλονται σε λοιμώδες αίτιο. Συχνά όμως το πρώτο επεισόδιο νόσου Crohn εμφανίζεται μετά από εντερική λοίμωξη, γεγονός που περιπλέκει την κατάσταση. Η άμεση εξέταση δειγμάτων κοπράνων, η καλλιέργεια και παρασιτολογική κοπράνων καθώς και έλεγχος για τοξίνη Clostridium difficile πρέπει να περιλαμβάνονται πάντα στον εργαστηριακό έλεγχο ασθενούς με πιθανή νόσο Crohn.

Λοιμώξεις μπορεί να αποτελούν αίτια χρόνιας φλεγμονής του ειλεού, όπως οι λοιμώξεις με Yersinia enterocolitica, Mycobacterium tuberculosis, Entamoeba histolytica και Actinomyces israelii[i].

Yersinia enterocolitica [ii,iii]

Η λοίμωξη από Yersinia enterocolitica είναι συνήθως νόσος με οξεία έναρξη, αυτοπεριοριζόμενη και δεν χρειάζεται θεραπεία. Προσβάλλει συνήθως αγόρια ηλικίας 5-15 ετών που ζουν σε αγροτικές περιοχές. Η νόσος προκαλεί κοιλιακό άλγος, πυρετό, διάρροια, μεσεντέριο λεμφαδενίτιδα και φλεγμονώδη ειλεΐτιδα. Η συμπτωματολογία, τα ενδοσκοπικά και ακτινολογικά ευρήματα της νόσου προσομοιάζουν αυτά της Crohn ειλεΐτιδας. Επίσης, σημαντικό ποσοστό ασθενών υποβάλλεται σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση με την εσφαλμένη διάγνωση οξείας σκωληκοειδίτιδας. Η ιστολογική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία κοκκιωμάτων της σκωληκοειδούς απόφυσης και να δημιουργήσει προβλήματα διαφορικής διάγνωσης από τη νόσο Crohn. Η καλοήθης πορεία της νόσου και η ανίχνευση αντισωμάτων IgG και IgA (ενδεικτικό ενεργούς πρόσφατης λοίμωξης) με ορολογικές μεθόδους (Western blot) θέτουν τη διάγνωση.

Εντερική φυματίωση (ΤΒ)

Η αύξηση των μεταναστών από χώρες με υψηλό επιπολασμό φυματίωσης αλλά και η αύξηση του αριθμού των ασθενών που έχουν προσβληθεί από την HIV λοίμωξη, έχει φέρει στο προσκήνιο τη φυματίωση ως μία πιθανή αιτία προσβολής του εντέρου. Η πιο συχνή εντόπιση εντερικής φυματίωσης είναι η ειλεοτυφλική περιοχή -πιθανώς λόγω της σχετικής στάσης του περιεχομένου σε σχέση με το υπόλοιπο έντερο και της παρουσίας άφθονου λεμφικού ιστού στην περιοχή- και επομένως η νόσος Crohn είναι από τις κύριες νόσους από τις οποίες θα πρέπει να γίνεται διαφοροδιάγνωση. Η λανθασμένη διάγνωση νόσου Crohn σε ασθενή με εντερική φυματίωση μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα καταστροφική για τον ασθενή, αφού η θεραπεία με στεροειδή θα αποφέρει γενίκευση της λοίμωξης (κεχροειδής φυματίωση)[iv].

Η συμπτωματολογία είναι παρόμοια και στα δύο νοσήματα. Η πλειοψηφία των ασθενών με εντερική φυματίωση παραπονιέται για μη ειδικό χρόνιο κοιλιακό άλγος. Ανορεξία, κόπωση, πυρετός, νυχτερινοί ιδρώτες, απώλεια βάρους, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ή παρουσία αίματος στα κόπρανα είναι δυνατόν να συνυπάρχουν. Ψηλαφητή μαζα στο δεξιό λαγόνιο βόθρο παρατηρείται στο 20-50% των ασθενών με

εντερική ΤΒ [4,9]. Η παρουσία ασκίτη μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση από τη νόσο Crohn, αφού η παρουσία ασκίτη είναι σπάνιο φαινόμενο στη νόσο Crohn.

Η ύπαρξη θετικής Mantoux είναι περιορισμένης αξίας, διότι δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει μεταξύ ενεργούς και παλαιάς λοίμωξης [10]. Επιπλέον, σε ηλικιωμένα ή ανοσοκατασταλμένα άτομα, η Mantoux μπορεί να είναι αρνητική παρά την ύπαρξη φυματιώδους εντερίτιδος. Ευρήματα ενεργούς ή παλαιάς ΤΒ στην ακτινογραφία θώρακος ανευρίσκονται σε λιγότερο από το 50% των ασθενών με εντερική ΤΒ [10,11]. Η φυματίωση μπορεί να δημιουργήσει παρόμοια ενδοσκοπική εικόνα με εκείνη της νόσου Crohn στην ειλεοτυφλική περιοχή, όπως έλκη, στενώσεις, οζώδη διαμόρφωση του βλεννογόνου, ψευδοπολύποδες, συρίγγια, και παραμόρφωση της ειλεοτυφλικής βαλβίδας. Η εικόνα αφθωδών ελκών που περιβάλλονται από φυσιολογικό βλεννογόνο και η εικόνα πλακόστρωτου ευννοούν τη διάγνωση νόσου Crohn. Σε αντίθεση με τη νόσο Crohn, στην εντερική φυματίωση τα έλκη συνήθως περιβάλλουν κυκλοτερώς τον αυλό και περιβάλλονται από φλεγμαίνων βλεννογόνο. Η χαίνουσα ειλεοτυφλική βαλβίδα είναι πιο συχνό εύρημα στην ΤΒ.

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης θα στηριχθεί στην ειλεοκολονοσκόπηση και τη λήψη βιοψιών από την προσβεβλημένη περιοχή [3,4,9]. Βιοψίες πρέπει να λαμβάνονται από τα χείλη και τον πυθμένα των ελκών. Τα ιστολογικά ευρήματα που βοηθούν στη διάγνωση της εντερικής ΤΒ είναι η ανεύρεση τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων -που συνήθως είναι μεγάλα σε μέγεθος και συρρέουν-, επιθηλιοειδών ιστιοκυττάρων και δυσανάλογης υποβλεννογόνιας φλεγμονής. Η καλλιέργεια του βιοπτικού υλικού και ιδιαίτερα η PCR[10] (αποτέλεσμα της οποίας μπορεί να ληφθεί εντός 48 ωρών) διευκολύνουν να τεθεί η σωστή διάγνωση. Στη μελέτη των Kashima και συν[10], ο έλεγχος με τη μέθοδο ELISA της παρουσίας αντισωμάτων έναντι του παράγοντα cord [anti-cord (trehalose-6, 6-dimycolate) factor antibodies] βοήθησε στη γρήγορη διάγνωση της εντερικής ΤΒ και στη διαφοροδιάγνωση από τη νόσο Crohn και την ελκώδη κολίτιδα. Πάντως, σε περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να τεθεί με σιγουριά η διάγνωση, ενδείκνυται η έναρξη αντιφυματικής αγωγής ή η ερευνητική λαπαροτομία.

Αμοιβάδωση [10]

Οι κακές συνθήκες υγιεινής και η κατανάλωση τροφίμων ή νερού μολυσμένα με κόπρανα που περιέχουν κύστεις της Entamoeba histolytica είναι ο συχνότερος τρόπος ανάπτυξης της λοίμωξης σε ανθρώπους. Οι κύστεις των ιστολυτικών αμοιβάδων διέρχονται το φραγμό της γαστρικής οξύτητας και εισέρχονται στο λεπτό έντερο. Στον τελικό ειλεό ή στο κόλο εξελίσσονται σε τροφοζωίτες που με τη σειρά τους διεισδύουν στο εντερικό τοίχωμα. Μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, δύνανται να δημιουργήσουν ηπατικά αποστήματα ή να εισέλθουν στη γενική κυκλοφορία και να προσβάλλουν άλλα όργανα. Διάρροια με πρόσμειξη αίματος, κοιλιακό άλγος και ευαισθησία είναι τα κύρια συμπτώματα της εντερικής νόσου. Στα ενδοσκοπικά ευρήματα περιλαμβάνονται διάχυτα οιδηματώδης βλεννογόνος ή παρουσία ελκών με υπεσκαμμένα χείλη ή ερυθρά άλω επί σχετικώς φυσιολογικού βλεννογόνου. Αμοιβάδωμα (εντοπισμένη φλεγμονώδης

μάζα) αναπτύσσεται συνήθως στο τυφλό ή στο ανιόν κόλο και ομοιάζει με καρκίνωμα. Η νόσος διαγιγνώσκεται με την ανεύρεση κύστεων ή τροφοζωιτών σε άμεση εξέταση δειγμάτων πρόσφατων κοπράνων ή σε βιοπτικό υλικό από τα έλκη. Η εικόνα λαγηνοειδών ελκών στην ιστολογική εξέταση αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου. Ορολογικές εξετάσεις δείχνουν την ύπαρξη αντιαμοιβαδικών αντισωμάτων στο 88% των περιπτώσεων αμοιβαδικής κολίτιδας.

Ακτινομύκωση

Η ακτινομύκωση είναι σπάνια, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος που προκαλείται από το Gram(+) αναερόβιο βακτήριο Actinomyces israelii. Προσβάλλει κυρίως μέσης ηλικίας άτομα και είναι πιο συχνή στους άνδρες [84]. Το βακτήριο ανευρίσκεται στη φυσιολογική χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας και του πεπτικού σωλήνα και μετατρέπεται σε παθογόνο όταν εισβάλλει στον ιστό λόγω λύσης της συνέχειας ή νέκρωσης. Η νόσος προσβάλλει κυρίως την προσωποτραχηλική χώρα (50% των περιπτώσεων) ενώ στο 20% των περιπτώσεων προσβάλλεται η κοιλιακή χώρα. Στις περιπτώσεις αυτές προσβάλλεται συνήθως η ειλεοτυφλική περιοχή και η σκωληκοειδής απόφυση [85,86]. Παράγοντες που προδιαθέτουν σε κοιλιακή εντόπιση της νόσου είναι η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, νεοπλασία ή διάτρηση κοίλου σπλάγχνου καθώς και η χρήση ενδομητρίων σπειραμάτων [86].

Η νόσος χαρακτηρίζεται από χρόνια πορεία με συμπτωματολογία που περιλαμβάνει κόπωση, πυρετό, απώλεια βάρους και κοιλιακό άλγος. Κοιλιακή μάζα και συρίγγια είναι δυνατό να συνυπάρχουν ενώ στα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνονται αναιμία και λευκοκυττάρωση.

Η ειλεοτυφλική ακτινομύκωση συγχέεται εύκολα με τη νόσο Crohn. Η παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων είναι στοιχείο υπέρ της δεύτερης. Η μη βελτίωση της νόσου με φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται στη νόσο Crohn οδηγεί συνήθως σε χειρουργική επέμβαση όπου και τίθεται η σωστή διάγνωση. Αν και τα ενδοσκοπικά ευρήματα [85,86] είναι παρόμοια με αυτά της νόσου Crohn, η κολονοσκόπηση με τη λήψη βιοψιών μπορεί να βοηθήσει στη σωστή προεγχειρητική διάγνωση εφ' όσον ανευρεθούν χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα μετά ειδική χρώση (εικόνα κοκκίων θείου που αντιπροσωπεύουν αποικίες του βακτηρίου και χαρακτηρίζονται από κοκκιωματώδη ιστό που περιβάλλεται από ένα ή περισσότερα ηωσινοφιλικά κοκκία). Η καλλιέργεια, αν και πιο ειδική, θέτει τη διάγνωση σε λιγότερες από το 50% των πιθανών περιπτώσεων.

Ιστοπλάσμωση [87]

Η ιστοπλάσμωση οφείλεται στο μύκητα Histoplasma capsulatum. Με την εισπνοή του οργανισμού προκαλείται αρχικά λοίμωξη του αναπνευστικού και στη συνέχεια με αιματογενή διασπορά προσβάλλονται άλλα όργανα, κυρίως του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Με την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος η λοίμωξη περιορίζεται

και αναπτύσσονται τυροειδοποιημένα κοκκιώματα που στη συνέχεια υφίστανται ασβεστοποίηση. Το ανεπαρκές ανοσοποιητικό σύστημα, όπως σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ασθενείς με AIDs, με κοινή ποικίλουσα ανοσοανεπάρκεια και ηλικιωμένοι ασθενείς, έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο γενίκευσης της νόσου.

Σε γενικευμένη ιστοπλάσμωση είναι δυνατό να προσβληθεί οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα, πιο συχνά όμως προσβάλλεται ο τελικός ειλεός λόγω του άφθονου λεμφικού ιστού στις πλάκες Payer. Οι βλάβες που ανευρίσκονται κατά την ενδοσκόπηση ποικίλουν από επιφανειακά έλκη με οίδημα και ερύθημα του βλεννογόνου μέχρι βαθιά έλκη που μπορεί να οδηγήσουν σε διάτρηση. Μεγάλες πολυποειδείς φλεγμονώδεις μάζες ή και συγκεντρικές στενώσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Συνήθως η προσβολή είναι τμηματική και τα ευρήματα μπορούν να αποδοθούν λανθασμένα σε νόσο Crohn.

Στα ιστοτεμάχια ανευρίσκονται άφθονα λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα μαζί με ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα. Η ανεύρεση κοκκιωμάτων είναι σπάνια (8%). Ο μύκητας ανευρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων. Οι χρώσεις hematoxylin-eosin και Gomori methenamine silver θεωρούνται οι πιο κατάλληλες για την ανεύρεση του μικροοργανισμού στον ιστό. Εκτός από την άμεση μικροσκοπική εξέταση, η ανίχνευση αντιγόνου (στο αίμα ή τα ούρα) ή αντισωμάτων και η καλλιέργεια ιστού βοηθούν να τεθεί η σωστή διάγνωση.

Τυφλίτιδα

Η τυφλίτιδα θα πρέπει να θεωρηθεί ως πιθανή διάγνωση σε οποιονδήποτε ουδετεροπενικό ασθενή (απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων<500) που προσέρχεται με πυρετό και κοιλιακό άλγος, εντοπιζόμενο συνήθως στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως 10-14 ημέρες μετά από χημειοθεραπεία, όταν η ουδετεροπενία είναι πιο εκσεσημασμένη. Κοιλιακή διάταση, ναυτία, έμετος και διάρροια δύναται να περιλαμβάνονται στα συμπτώματα. Σημεία περιτοναϊκού ερεθισμού και καταπληξία υποδηλώνουν διάτρηση.

Η παθογένεια της νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητή και φαίνεται να περιλαμβάνει πολλαπλούς παράγοντες όπως βλεννογονική βλάβη από κυτταροτοξικά φάρμακα, εκσεσημασμένη ουδετεροπενία και διαταραχή της άμυνας του ασθενούς που επιτρέπουν την εισβολή βακτηρίων ή/και μυκήτων [xxv]. Το τυφλό προσβάλλεται σχεδόν πάντα -πιθανώς λόγω της διατασιμότητας και της σχετικά χαμηλής αιμάτωσής του σε σχέση με το υπόλοιπο κόλο-, και η νόσος συχνά επεκτείνεται στο ανιόν κόλο και στον τελικό ειλεό [xxv].

Η νόσος διαγιγνώσκεται με βάση το ιστορικό και τα ευρήματα από το υπερηχογράφημα ή την αξονική τομογραφία[xxv] (διατεταμένο τυφλό, πάχυνση του τοιχώματος, παρουσία ενδοτοιχωματικού οιδήματος, αέρα ή αιμορραγίας). Η διενέργεια βαριούχου υποκλυσμού και κολονοσκόπησης θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω αυξημένου κινδύνου πρόκλησης διάτρησης. Στα ενδοσκοπικά ευρήματα -σε μικρό

αριθμό ασθενών που έχουν υποβληθεί σε κολονοσκόπηση- περιλαμβάνονται οζώδης διαμόρφωση του βλεννογόνου, έλκη και ευθρυπτότητα του βλεννογόνου, ενώ μάζες που ομοιάζουν με καρκίνωμα έχουν επίσης περιγραφεί [80].

CMV λοίμωξη[1]

Ο CMV μπορεί να προκαλέσει βαθιά έλκη σε όλες τις μοίρες του πεπτικού σωλήνα. Η λοίμωξη με CMV συμβαίνει συχνά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως ασθενείς με HIV λοίμωξη, ή μεταμοσχευθέντες σε ανοσοσοκατασπαλτική θεραπεία ή ως επιλοίμωξη σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Στη διάγνωση της CMV λοίμωξης βοηθούν η ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό ή η καλλιέργεια του ιού. Σε ισοτεμάχια, ιδιαίτερα εκείνα που λαμβάνονται από τον πυθμένα του έλκους, μπορεί να ανιχνευθούν έγκλεισπα του ιού που προσομοιάζουν με "οφθαλμόν γλαυκός" (owl eye). Στη διάγνωση της CMV λοίμωξης σε βιοψίες εντέρου μπορεί να βοηθήσει σημαντικά η τεχνική του υβριδισμού in situ ή η τεχνική της PCR [80].

Ανισακίαση (Anisakiasis) [80,81]

Η λοίμωξη με τον έλμινθα Anisakis simplex είναι συχνή στην Ιαπωνία και στις βόρειες ευρωπαϊκές χώρες. Ο ιατρός θα πρέπει να υποπτεύεται τη νόσο σε ασθενείς που προσέρχονται με κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο και αναφέρουν πρόσφατη βρώση ωμού ψαριού. Τα συμπτώματα της νόσου εμφανίζονται εντός 48 ωρών από τη βρώση ωμού ψαριού και είναι δυνατόν να διαρκέσουν μήνες, αν και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υποχωρούν εντός 2-3 εβδομάδων. Η εντόπιση της νόσου είναι συνήθως ο στόμαχος ή ο τελικός ειλεός. Η ενδοσκοπική αφαίρεση των παρασίτων από το στόμαχο συνήθως επιφέρει άμεση βελτίωση των συμπτωμάτων, ενώ επί εντερικής εντόπισης της νόσου μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική εκτομή της βλάβης λόγω αποφρακτικών συμπτωμάτων που οφείλονται σε έντονη φλεγμονή και παρουσία μαζών που περιέχουν το παράσιτο. Η διάγνωση τίθεται με τη βοήθεια ορολογικού ελέγχου και την ιπολογική εξέταση (ανεύρεση ηωσινοφιλικού κοκκιώματος και ελμίνθων) ενώ περιφερική ηωσινοφιλία συνήθως δεν συνυπάρχει.

Άλλα λοιμώδη αίτια

Η λοίμωξη με Campylobacter jejuni[80] ή Salmonella[80] είναι δυνατό να εμφανίσουν εικόνα παρόμοια με οξεία σκωληκοειδίτιδα ή ειλεΐτιδα, όπως οξύ κοιλιακό άλγος, διάρροια και ευαισθησία στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Συνήθως όμως προκαλούν κολίτιδα και συγχέονται με την ελκώδη κολίτιδα.

Οι λοιμώξεις από Mycobacterium avium-intracellulare[29] και Cryptococcus neoformans[80] είναι συνήθεις σε ασθενείς με AIDs ή μεταμοσχευθέντες ασθενείς, σπάνια όμως προκαλούν εντοπισμένη ειλεΐτιδα.

Φλεγμονώδη αίτια[1]

Σε περίπτωση οξείας σκωληκοειδίτιδας, η οξεία προσβολή, η απουσία πρόδρομων συμπτωμάτων, η μετανάστευση του άλγους από το επιγάστριο στο δεξιό λαγόνιο βόθρο και η παρουσία συνήθως δυσκοιλιότητας παρά διάρροιας, καθώς και τα ευρήματα από το υπερηχογράφημα ή την αξονική τομογραφία υποβοηθούν στη διαφοροδιάγνωση από τη νόσο Crohn. Επί αμφιβολίας, ενδείκνυται η ερευνητική λαπαροτομία ή λαπαροσκόπηση.

Γυναικολογικές παθήσεις[1]

Γυναικολογικές παθήσεις όπως η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (σαλπιγγίτιδα, ενδομητρίτιδα), το απόστημα σαλπίγγων-ωοθηκών, η κύστη ή όγκος ωοθήκης, η ενδομητρίωση, η συστροφή ωοθήκης και η έκτοπη κύηση μπορεί να μιμηθούν τη συμπτωματολογία της Crohn ειλεΐτιδας. Από το ιστορικό συνήθως προεξάρχουν τα γυναικολογικά συμπτώματα και με τη βοήθεια υπερηχογραφήματος ή και λαπαροσκόπησης τίθεται η σωστή διάγνωση.

Νεοπλάσματα[1]

Κακοήθης εξεργασία είναι ιδιαίτερα σπάνια στον τελικό ειλεό όπου είναι δυνατόν όμως να εμφανισθεί αδενοκαρκίνωμα, λέμφωμα ή καρκινοειδές. Στο λέμφωμα, ιδιαίτερα, η ενδοσκοπική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει πάχυνση του βλεννογόνου και εξελκώσεις και να είναι παρόμοια με την ενδοσκοπική εικόνα της νόσου Crohn. Η ιστολογική εξέταση θέτει τη διάγνωση.

Φάρμακα

Στα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονή του τελικού ειλεού περιλαμβάνονται τα αντισυλληπτικά, τα παράγωγα της εργοταμίνης και η διγοξίνη. Τα φάρμακα αυτά προκαλούν θρόμβωση των μικρών αγγείων και ισχαιμική ειλεΐτιδα[1].

Τα μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στην ειλεοτυφλική περιοχή, όπως διαβρώσεις, έλκη, διάτρηση, στενώσεις και διαφραγμάτια που μπορεί να οδηγήσουν σε εντερική απόφραξη [xxiii, xxiv, xxv]. Οι ηλικιωμένοι, καθώς και εκείνοι που λαμβάνουν ΜΣΑΦ για μεγάλο χρονικό διάστημα διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο. Τα ΜΣΑΦ ενοχοποιούνται επίσης για πρόκληση έξαρσης της ΙΦΝΕ περιπλέκοντας έτσι την κατάσταση. Αν και η εντερική βλάβη από ΜΣΑΦ είναι συχνή, εντούτοις η αναλογία των ασθενών που θα αναπτύξει κλινικά σημαντική εντεροπάθεια είναι σχετικά μικρή. Η συμπτωματολογία ποικίλει και περιλαμβάνει αναιμία, αιμορραγία, υποαλβουμιναιμία, δυσαπορρόφηση, αποφρακτικά φαινόμενα λόγω διαφραγματικών στενώσεων, διάρροια και οξεία κοιλία λόγω διάτρησης. Η ενδοσκοπική (εκτός ίσως από τις διαφραγματικές στενώσεις που

θεωρούνται τυπική βλάβη από ΜΣΑΦ) και ιστολογική εικόνα δεν είναι τυπικές και η διάγνωση θα στηριχθεί κυρίως στο ιστορικό λήψης ΜΣΑΦ, στον αποκλεισμό άλλων αιτιών και στη βελτίωση μετά τη διακοπή των φαρμάκων. Οι μη στενωτικές βλάβες παρουσιάζουν συνήθως άμεση βελτίωση και επανάληψη της κολονοσκόπησης σε έξι με οχτώ εβδομάδες επιβεβαιώνει μερική ή ολική αποκατάσταση των βλαβών. Παραμονή ή επιδείνωση των βλαβών θα πρέπει να θέσει την υποψία νόσου Crohn ή άλλης αιτίας.

Αγγειακά αίτια

Αγγειίτιδες που είτε προσβάλουν τον τελικό ειλεό πρωτοπαθώς είτε δευτεροπαθώς (από συστηματική αγγειίτιδα) μπορεί να έχουν παρόμοια κλινική και ενδοσκοπική εικόνα με την Crohn ειλεΐτιδα. Τα συμπτώματα και σημεία από το γαστρεντερικό σύστημα στις αγγειίτιδες είναι αποτέλεσμα ισχαιμίας στην κατανομή των μεσεντερίων αγγείων. Η έναρξη συμπτωμάτων δυνατόν να είναι οξεία, όπως στο έμφρακτο μεσεντερίου, ή χρονία όπως σε ισχαιμία μεσεντερίου αγγείου. Η χρόνια ισχαιμία εκδηλώνεται με κοιλιάγχη, απώλεια βάρους, ναυτία, έμετο και διάρροια. Οι ασθενείς με αγγειίτιδα μπορεί να εμφανισθούν με απόφραξη του λεπτού εντέρου συνέπεια στενώσεων.

Ιδιαίτερη μνοία αξίζει να γίνει για την πορφύρα Henoch-Schonlein που μπορεί να εμφανισθεί με αιμορραγικές κενώσεις και άλγος στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Η πορφύρα Henoch-Schonlein είναι αγγειίτιδα των μικρών αγγείων και συνήθως προσβάλλει παιδιά. Οι ασθενείς τυπικά παρουσιάζουν πορφυρικό εξάνθημα στα κάτω άκρα, αρθρίτιδα και αιματουρία. Ο πεπτικός σωλήνας προσβάλλεται μέχρι και στο 50% των ασθενών [xxxi,xxxii]. Τα συμπτώματα συνήθως υποτροπιάζουν για διάστημα μερικών εβδομάδων και συνήθως η νόσος αυτοπεριορίζεται, αν και όχι πάντοτε. Στα ενδοσκοπικά ευρήματα περιλαμβάνονται η έντονη συμφόρηση του βλεννογόνου, υποβλεννογόνιες αιμορραγίες και έλκη, οφειλόμενα σε ισχαιμία [xxxiii]. Η εναπόθεση IgA στις δερματικές βλάβες, στους νεφρούς ή στο έντερο επιβεβαιώνουν τη διάγνωση.

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Bechet [xxxiv,xl] κατατάσσεται στις αγγειίτιδες και προσβάλλει συνήθως νεαρούς άρρενες. Χαρακτηρίζεται από έλκη στη στοματική και γεννητική περιοχή, οφθαλμικές εκδηλώσεις και δερματικό εξάνθημα. Οι ασθενείς με νόσο Bechet δύναται να εμφανίσουν έλκη στον πεπτικό σωλήνα, πιο συχνά προσβάλλονται ο τελικός ειλεός, το τυφλό, το ανιόν κόλο και ο οισοφάγος. Τα συμπτώματα παρουσιάζουν εξάρσεις και υφέσεις και συνίστανται σε κωλικοειδή άλγη και διάρροια που μπορεί να είναι αιματηρή.

Η αρτηρίτιδα Takayasu είναι χρόνια αγγειίτιδα αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως την αορτή και τους κλάδους της[xl]. Σπάνια μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία μεσεντερίων κλάδων με κοιλιακό άλγος, διάρροια και αιμορραγία. Το 80-90% των ασθενών είναι γυναίκες, η ηλικία έναρξη της νόσου είναι συνήθως μεταξύ 10 και 40 έτη, και ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος σε Ασιατικούς πληθυσμούς.

Άλλες αγγειίτιδες που προσβάλλουν τον πεπτικό σύστημα είναι η οζώδης πολυαρτηριίτιδα[xli] και η κοκκιωμάτωση Churg-Strauss[xlii] (που χαρακτηρίζεται από την

τριάδα αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα και περιφερική ηωσινοφιλία), ενώ σπάνια προσβάλλουν τον πεπτικό σωλήνα η κοκκιωμάτωση Wegener και η μικτή κρυοσφαιριναιμία. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα[xiii], στα πλαίσια αγγειίτιδας, έχει περιγραφεί να προκαλεί αιμορραγία, έμφρακτο ειλεού, στένωση του αυλού και απόφραξη του λεπτού εντέρου. Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος[xiv], στα πλαίσια αγγειίτιδας ή παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, μπορεί επίσης να προκαλέσει έμφρακτο του ειλεού.

Η διάγνωση της γαστρεντερικής νόσου στις διάφορες αγγειίτιδες γίνεται κυρίως με αγγειογραφία. Η κολονοσκόπηση θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με αγγειίτιδα λόγω του αυξημένου κινδύνου πρόκλησης διάτρησης του ισχαιμικού εντέρου. Η παρουσία βλαβών σε άλλα όργανα όπως το δέρμα και τους νεφρούς συνηγορούν υπέρ της σωστής διάγνωσης όπως επίσης και η ιστολογική εικόνα ισχαιμίας και περιαγγειιτιδικής φλεγμονής.

Διήθηση

Ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα

Η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα συνήθως εμφανίζεται με κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία και έμετο. Οι μισοί περίπου ασθενείς πάσχουν από κάποια αλλεργική νόσο όπως άσθμα, έκζεμα, τροφική αλλεργία ή ρινίτιδα. Η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα της πεπτικής οδού, κυρίως όμως προσβάλλει το στόμαχο και το εγγύς λεπτό έντερο (αν και αυτό μπορεί να οφείλεται σε δειγματοληπτικό σφάλμα των βιοψιών λόγω εύκολης πρόσβασης των ανωτέρω περιοχών με τη γαστροσκόπηση). Η νόσος μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις τύπους: α) νόσος με κυρίαρχο σημείο την προσβολή του βλεννογόνου β) την προσβολή του μυικού χιτώνα και γ) την προσβολή του ορογόνου ή και προσβολή όλου του πάχους του τοιχώματος[xv]. Η διάχυτη προσβολή του βλεννογόνου δύναται να προκαλέσει δυσαπορρόφηση, αναιμία και εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος. Η προσβολή του μυικού χιτώνα μπορεί να προκαλέσει απόφραξη του λεπτού εντέρου οφειλόμενη σε πάχυνση και ακαμψία του τοιχώματος. Η προσβολή του ορογόνου προκαλεί περιτονίτιδα και διυδρωματικό ασκίτη πλούσιο σε ηωσινόφιλα. Η προσβολή μπορεί να είναι διάχυτη ή εστιακή. Μπορεί να συνυπάρχουν αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό και περιφερική ηωσινοφιλία. Επί προσβολής του τελικού ειλεού θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την Crohn ελεΐτιδα[xvi]. Στα ενδοσκοπικά ευρήματα περιλαμβάνονται υπεραιμία, έλκη και οζώδης διαμόρφωση του βλεννογόνου.

Η διάγνωση της νόσου τίθεται με λήψη βιοψιών και ιστολογική εξέταση όπου ανευρίσκεται φλεγμονώδης διήθηση του εντέρου όπου κυριαρχούν τα ηωσινόφιλα (>20 ηωσινόφιλα/κοπ)[xvii]. Θα πρέπει να έχει αποκλεισθεί το ενδεχόμενο παρασιτικής λοίμωξης. Σε περιπτώσεις μη προσβολής του βλεννογόνου (τύπος β και γ της νόσου), οι βιοψίες κατά την ενδοσκόπηση είναι μη διαγνωστικές και απαιτείται βιοψία ολικού τοιχώματος.

Άλλα αίτια

Λεμφική υπερπλασία[i]

Η λεμφική υπερπλασία μπορεί να είναι ιδιαίτερα εμφανής στον τελικό ειλεό εφήβων και νεαρών ενηλίκων. Η οζώδης εμφάνιση μπορεί περιστασιακά να είναι τόσο εκσεσημασμένη που μπορεί να οδηγήσει στην εσφαλμένη διάγνωση νόσου Crohn. Η λεμφική υπερπλασία αν και τις περισσότερες φορές αποτελεί φυσιολογικό εύρημα, σπάνια μπορεί να αποτελέσει στοιχείο ώστε να υποπτευθεί κανείς υπογαμμασφαιριναιμία.

Ακτινική εντερίτιδα

Η ακτινοθεραπεία για καρκίνο του προστάτη, του ορθού ή της πυέλου έχει ως επιπλοκή την εμφάνιση οξείας ή χρονίας ακτινικής εντερίτιδος. Η οξεία ακτινική εντερίτιδα εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την ακτινοθεραπεία, ενώ η χρόνια μορφή εμφανίζεται συνήθως μετά από 6 μήνες από την ακτινοθεραπεία (από 2 μήνες μέχρι 30 έτη)[ii,iii,iv]. Η χρόνια ακτινική εντερίτιδα συνήθως εμφανίζεται μετά από μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας (4500-5500 cGY). Πιστεύεται ότι η εντερική βλάβη οφείλεται στην παραγωγή ελεύθερων ριζών με τελικό αποτέλεσμα την αποφρακτική ενδοαρτηριίτιδα με συνέπεια την ισχαιμία και την εμφάνιση στενώσεων, ελκών, ίνωσης και συριγγίων[v]. Τα κύρια συμπτώματα είναι κοιλιακός πόνος, ναυτία, έμετος και διάρροια. Ασθενείς με σοβαρή νόσο (και ανάπτυξη στένωσης λόγω εκτεταμένης ίνωσης) μπορεί να εμφανίσουν εντερική απόφραξη[vi]. Ωχρότητα, ευθρυπτότητα και τελαγγειεκτασίες είναι τα συνήθη ενδοσκοπικά ευρήματα. Στα κύρια ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνονται η αποφρακτική αγγειίτιδα με εναπόθεση κολλαγόνου και η ίνωση[vii]. Η διαφορική διάγνωση της ακτινικής εντερίτιδος από τη νόσο Crohn θα στηριχθεί στο ιστορικό ακτινοθεραπείας και τη συμβατή ενδοσκοπική και ιστολογική εικόνα.

Σαρκοείδωση

Ελάχιστες περιπτώσεις σαρκοείδωσης με προσβολή του λεπτού εντέρου έχουν δημοσιευθεί[viii]. Συνήθως πρόκειται για ασθενείς στην 5-6η δεκαετία της ζωής και ευρήματα πολυσυστηματικής σαρκοείδωσης. Διάρροια είναι το πιο σύνηθες σύμπτωμα. Κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, ανορεξία, πυρετική κίνηση δύναται να συνυπάρχουν. Η ενδοσκόπηση και η λήψη βιοψιών είναι η εξέταση εκλογής. Η συνύπαρξη σαρκοείδωσης και νόσου Crohn έχει αναφερθεί αλλά είναι σπάνια[ix] και η πιθανότητα κοινού παθογενετικού μηχανισμού δεν έχει διευκρινησθεί. Η ακτινογραφία θώρακος με την τυπική εικόνα των λεμφαδένων και τα αυξημένα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης βοηθούν στο να τεθεί η σωστή διάγνωση.

Βιβλιογραφία

[i] Bruce E. Sands. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology 2004;126:1518-1532.

[ii] Black RE, Slome S. Yersinia entrocolitica. Infect Dis Clin North Am 1988;2:625-41.

[iii] Ορέστης Μανούσος. Κολίτιδες και "κολίτιδες". Β' Έκδοση. Ιατρικές εκδόσεις "Ζήτα".

[iv] Balthazar, EJ, Gordon, R, Hulnick, D. Ileocecal tuberculosis: CT and radiologic evaluation. AJR Am J Roentgenol 1990; 154:499.

[v] Marshall, JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. Am J Gastroenterol 1993; 88:989.

[vi] Horvath, KD, Whelan, RL. Intestinal tuberculosis: Return of an old disease. Am J Gastroenterol 1998; 93:692.

[vii] Kapoor, VK. Abdominal tuberculosis. Postgrad Med J 1998; 74:459.

[viii] Bhargava, DK, Kushwaha, AK, Dasarathy, S, et al. Endoscopic diagnosis of segmental colonic tuberculosis. Gastrointest Endosc 1992; 38:571.

[ix] Shah, S, Thomas, V, Mathan, M, et al. Colonoscopic study of 50 patients with colonic tuberculosis. Gut 1992; 33:347.

[x] Kalvaria, I, Kottler, RE, Marks, IN. The role of colonoscopy in the diagnosis of tuberculosis. J Clin Gastroenterol 1988; 10:516.

[xi] Kim, KM, Lee, A, Choi, KY, et al. Intestinal tuberculosis: Clinicopathologic analysis and diagnosis by endoscopic biopsy. Am J Gastroenterol 1998; 93:606.

[xii] Pulimood, AB, Ramakrishna, BS, Kurian, G, et al. Endoscopic mucosal biopsies are useful in distinguishing granulomatous colitis due to Crohn's disease from tuberculosis. Gut 1999; 45:537.

[xiii] Anand, BS, Schneider, FE, El-Zaatari, FA, et al. Diagnosis of intestinal tuberculosis by polymerase chain reaction on endoscopic biopsy specimens. Am J Gastroenterol 1994; 89:2248.

[xiv] Kashima, K, Oka, S, Tabata, A, et al. Detection of anti-cord factor antibodies in intestinal tuberculosis for its differential diagnosis from Crohn's disease and ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1995; 40:2630.

[xv] SL Stanley. Amoebiasis. Lancet 2003;361:1025-34.

[xvi] Cintron, JR, Del Pino, A, Duarte, B, Wood, D. Abdominal actinomycosis. Dis Colon Rectum 1996; 39:105.

[xvii] Piper, MH, Schaberg, DR, Ross, JM, et al. Endoscopic detection and therapy of colonic actinomycosis. Am J Gastroenterol 1992; 87:1040.

[xviii] Burden, P. Actinomycosis. J Infect 1989; 19:95.

[xix] Yeguez, JF, Martinez, SA, Sands, LR, Hellinger, MD. Pelvic actinomycosis presenting as malignant large bowel obstruction: A case report and a review of the literature. Am Surg 2000; 66:85.

[xx] Yang, SH, Li, AF, Lin, JK. Colonoscopy in abdominal actinomycosis. Gastrointest Endosc 2000; 51:236.

[xc] Kim, JB, Han, DS, Lee, HL, et al. Diagnosis and partial treatment of actinomycosis by colonoscopic biopsy. Gastrointest Endosc 2004; 60:162.
[xci] CJ Kahi, LJ Wheat, SD Allen, GA Sarosi. Gastrointestinal Histoplasmosis. Am J Gastroentero 2005;100:220-231.
[xcii] Urbach, DR, Rotstein, OD. Typhlitis. Can J Surg 1999; 42:415.
[xciii] Katz, JA, Wagner, ML, Gresik, MV, et al. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. Cancer 1990; 65:1041.
[xciv] Sloas, MM, Flynn, PM, Kaste, SC, Patrick, CC. Typhlitis in children with cancer: A 30-year experience. Clin Infect Dis 1993; 17:484.
[xcv] Musher, DR, Amorosi, EL, Gouge, T, et al. Neutropenic typhlitis simulating carcinoma of the cecum. Gastrointest Endosc 1989; 35:449.
[xcvi] Yoshida M, Kutsumi H, Kinoshita Y, et al. Cytomegalovirus enteritis in a nonimmunocompromised host: usefulness of polymerase chain reaction by using paraffin-embedded biopsy specimen for the diagnosis. Gastrointest Endosc 1996;44:482-5.
[xcvii] Repiso Ortega A, Alcantara Torres M, Gonzalez de Frutos C, et al. Gastrointestinal anisakiasis. Study of a series of 25 patients. Gastroenterol Hepatol 2003;26:341-6.
[xcviii] Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Anisakiasis. Volume 2, Fifth edition.
[xcix] Puylaert, JB, Vermeijden, RJ, van der Werf, SD, et al. Incidence and sonographic diagnosis of bacterial ileocaecitis masquerading as appendicitis. Lancet 1989; 2:84.
[c] Puylaert JB, Van der Zant FM, Mutsaers JA. Infectious ileocecitis caused by Yersinia, Camplylobacter, and Salmonella: clinical, radiological and US findings. Eur Radiol 1997;7:3-9.
[ci] Washington K, Gottfried MR, Wilson ML. Gastrointestinal cryptococcosis. Mod Pathol 1991;4:707-11.
[cii] Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1992; 327:749.
[ciii] Lang, J, Price, AB, Levi, AJ, et al. Diaphragm disease: Pathology of disease of the small intestine induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Clin Pathol 1988; 41:516.
[civ] Lengeling, RW, Mitros, FA, Brennan, JA, Schulze, KS. Ulcerative ileitis encountered at ileo-colonoscopy: likely role of nonsteroidal agents. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1:160.
[cv] Goldman, LP, Lindenberg, RL. Henoch-schoenlein purpura. Gastrointestinal manifestations with endoscopic correlation. Am J Gastroenterol 1981; 75:357.
[cvi] Blanco, R, Martinez-Taboada, VM, Rodriguez-Valverde, V, et al. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: Two different expressions of the same syndrome. Arthritis Rheum 1997; 40:859.
[cvii]Goldman, LP, Lindenberg, RL. Henoch-schoenlein purpura. Gastrointestinal manifestations with endoscopic correlation. Am J Gastroenterol 1981; 75:357.
[cviii] Griffin, JJ, Harrison, H, Tedesco, et al. Behcet's disease with multiple sites of gastrointestinal involvement. South Med J 1982; 1982:1405.

[xi] Stringer, D, Cleghorn, G, Durie, P, et al. Behcet's syndrome involving the gastrointestinal tract: A diagnostic dilemma in childhood. Pediatr Radiol 1986; 16:131.
[xii] Lupi-Herrera, E, Sanchez-Torres, G, Marcushamer, J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. Am Heart J 1977; 93:94.
[xiii] Guillevin, L, Du, LT, Godeau, P, et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: A study of 165 patients. Br J Rheumatol 1988; 27:258.
[xiv] Kuehne, S, Gauvin, G, Shortsleeve, M. Small bowel stricture caused by rheumatoid vasculitis. Radiology 1992; 184:215.
[xv] Zizic, TM, Classen, JN, Stevens, MB. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. Am J Med 1982; 73:525.
[xvi] Talley, NJ, Shorter, RG, Phillips, SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: A clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut 1990; 31:54.
[xvii] Haberkern, CM, Christie, DL, Haas, JE. Eosinophilic gastroenteritis presenting as ileocolitis. Gastroenterology 1978; 74:896.
[xviii] Lee, CM, Changchien, CS, Chen, PC, et al. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. Am J Gastroenterol 1993; 88:70.
[xviii] Waddell, BE, Rodriguez-Bigas, MA, Lee, RJ, Weber, TK. Prevention of chronic radiation enteritis. J Am Coll Surg 1999; 189:611.
[xix] Kwitko, AO, Pieterse, AS, Hecker, R, Rowland, R. Chronic radiation injury to the intestine: a clinico-pathological study. Aust N Z J Med 1982; 12:272.
[i] Thomson, A, Hemphill, D, Jeejeebhoy, KN. Oxidative stress and antioxidants in intestinal disease. Dig Dis 1998; 16:152.
[ii] Sher, ME, Bauer, J. Radiation-induced enteropathy. Am J Gastroenterol 1990; 85:121.
[iii] Himmel, PD, Hassett, JM. Radiation-induced chronic arterial injury. Semin Surg Oncol 1986; 2:225.
[iiii] Sharma, A, Kadakia, J, Sharma, O. Gastrointestinal Sarcoidosis. Sem Respir Med 1992; 6:442.
[iv] Dines, D, De Remee, R. Sarcoidosis associated with regional enteritis (Crohn's disease). Minn Med 1971; 54:617.

ΕΠΙΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ: ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Μ. Τζουβαλά

Η διάκριση μεταξύ ενός επεισοδίου ιδιοπαθούς από ένα επεισόδιο λοιμώδους, συνήθως αυτοπεριοριζόμενης, εντεροκολίτιδας αποτελεί ακόμα και σήμερα ένα διαγνωστικό και θεραπευτικό δίλημμα, τόσο κατά την πρώτη εμφάνιση των ΙΦΝΕ, όσο και κατά την υποτροπή τους. Και αυτό διότι οι παρακάτω παράγοντες δυσχεραίνουν την διαφορική διάγνωση.

Παράγοντες που δυσχεραίνουν τη διάκριση ΙΦΝΕ - λοιμώδους κολίτιδας

Η κλινική εμφάνιση των περισσοτέρων κολιτίδων από παθογόνους μικροοργανισμούς δεν διαφέρει σημαντικά από αυτή των ΙΦΝΕ. Επίσης βιβλιογραφικά δεδομένα από επιδημιολογικές αναφορές συσχετίζουν λοιμώξεις με εντεροπαθογόνους μικροοργανισμούς με την έναρξη των ΙΦΝΕ, αν και δεν έχει διευκρινιστεί αν αυτοί συνδέονται αιτιολογικά με την έναρξη της νόσου ή αποτελούν ένα επιφαινόμενο. Κατά τη δεκαετία το '60, παρατηρήθηκε ότι μετά από επιδημίες σαλμονέλλας, σιγκέλλας ή γερσίνιας ένα σταθερό ποσοστό ασθενών εμφάνιζε ΙΦΝΕ[1]. Επίσης έναρξη ΙΦΝΕ έχει αναφερθεί και μετά από σποραδικά κρούσματα με εντεροπαθογόνους μικροοργανισμούς[2]. Ενδεχομένως δε η αύξηση της επίπτωσης της έναρξης ή της έξαρσης της ΙΦΝΕ την άνοιξη ή το φθινόπωρο[3,4] να σχετίζεται με την αυξημένη εποχιακή νοσηρότητα από λοιμογόνους παράγοντες[5,6]. Από την άλλη μεριά, οι απλές εργαστηριακές εξετάσεις δεν βοηθούνε σημαντικά στο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα των επι- ή συν-λοιμώξεων, δεδομένου ότι δυστυχώς η καλλιέργεια κοπράνων είναι θετική μόνο στο 40-70% των ασθενών με λοιμώδη εντεροκολίτιδα, ακόμα και όταν δεν συνυπάρχει άλλος συγχυτικός παράγοντας (λήψη ανοσοκαταστολής κλπ)[7,8]. Ευτυχώς, τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη πιο σύγχρονων μεθόδων, συμπληρωματικών της καλ/γειας και της παρασιτολογικής εξέτασης των κοπράνων, δίδουν τη δυνατότητα περαιτέρω διερεύνησης, μόνο όμως όπου υπάρχει η κλινική υποψία, και βέβαια με τον περιορισμό πάντα του κόστους και της διαθεσιμότητας των μεθόδων αυτών. Πέραν της ιστολογικής εξέτασης του βιοπτικού υλικού και με τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, εντεροπαθογόνοι μικροοργανισμοί μπορεί να ανιχνευθούν από τον έλεγχο της τοξίνης τους, με ορολογικές μεθόδους ή με την χρήση της PCR. Επίσης, η τεχνική του DNA υβριδισμού δίνει την δυνατότητα ανίχνευσης εντεροπαθογόνων στον ιστό και έχει αποδειχθεί χρήσιμη στη διερεύνηση λοιμώξεων σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Βέβαια, χρειάζονται μελέτες για να υποστηριχθεί ανάλογη χρησιμότητα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, αλλά και για να εκτιμηθεί η σχέση κόστους - ωφέλειας[5]. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι η αναγνώριση ενός λοιμώδους παράγοντα (Σαλμονέλλα, Σιγκέλα, καμπυλοβακτηρίδιο, Ισολυτική αμοιβάδα, Κυτταρομεγαλοϊός, Clostridium difficille) δεν αποκλείει την συνύπαρξη ελκώδους κολίτιδας ή της νόσο του Crohn. Επί αμφιβολίας μετά την ύφεση των συμπτωμάτων συνιστάται πάντα επανάληψη των βιοψιών.

Κατά τις υποτροπές των ΙΦΝΕ, το πρόβλημα των επιλοιμώξεων περιπλέκεται

περαιτέρω, διότι η ενδοσκοπική αλλά και κλινική εικόνα μιας επιλοίμωξης τροποποιείται και η διάγνωσή της μπορεί να διαλάθει. Η παρουσία φλεγμονής στο βλεννογόνο του εντέρου με απότοκο την διαταραχή της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού προδιαθέτει στην εισβολή εντεροπαθογόνων ακόμα και χωρίς τη χρήση ανοσοκατασταλτικών. Επιπρόσθετα βέβαια, η ενδεχόμενη από τον ασθενή λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, η αζαθειοπρίνη, η 6-MP, η κυκλοσπορίνη Α, η μεθοτρεξάτη κλπ) καθιστά την εμφάνιση επιλοίμωξης με κάποιο παθογόνο μικροοργανισμό (βακτηρίδιο, ιό, παράσιτο) ως πιθανή επιπλοκή της ανοσοκατασταλτικής δράσης των φαρμάκων αυτών. Από την άλλη μεριά ορισμένοι μικροοργανισμοί, που βρίσκονται σε λανθάνουσα μορφή στον οργανισμό, όπως ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ενεργοποιούνται σε καταστάσεις φλεγμονής, λόγω απελευθέρωσης φλεγμονωδών παραγόντων, όπως ο TNF-a και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών που ενεργοποιούν ενδοκυττάριους μεταβιβαστές (π.χ. NF-Kb). Επιπρόσθετα, η αναστολή της φυσιολογικής αντι-ικής ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή με τα κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακα ευοδώνει την αναζοπύρωση και διασπορά του ιού[9]. Ο CMV δε, δείχνει ένα είδος τροπισμού σε περιοχές με αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού και κατά αναλογία στο φλεγμαίνοντα εντερικό βλεννογόνο σε αυτούς τους ασθενείς[10]. Επομένως γίνεται εμφανές, ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν αρκετούς λόγους όχι μόνο για να εμφανίσουν μία επιλοίμωξη ή συν-λοίμωξη από εντεροπαθογόνα, αλλά και για να δυσχεράνουν τη διάγνωσή της, τόσο κατά την έναρξη ή πρώτη εμφάνιση της νόσου, όσο και κατά την διάρκειά της.

Επιλοιμώξεις στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Ειδικότερα, όσον αφορά στην πρώτη εμφάνιση των ΙΦΝΕ, η σημασία του αποκλεισμού ενός εντεροπαθογόνου είναι πρωταρχική, λόγω της ανάγκης χορήγησης κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοσκατασταλτικών φαρμάκων με ενδεχομένως ολέθρια επακόλουθα για τον ασθενή σε περίπτωση ύπαρξης λοιμώδους παράγοντα[11]. Στην μελέτη αναφοράς των Schumacher και συν. ελέγχθηκαν 105 ασθενείς με πρωτοεμφανισθείσα κολίτιδα, με σκοπό την ανεύρεση κλινικών, ιστολογικών και μικροβιολογικών κριτηρίων, που θα μπορούσαν να διακρίνουν τις ιδιοπαθείς από την αυτοπεριοριζόμενη κολίτιδα[12]. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ παρουσίαζαν μια πιο ήπια έναρξη των συμπτωμάτων, μικρότερο αριθμό κενώσεων, και εμφάνισαν πυρετό αργότερα σε σχέση με τους ασθενείς με λοιμώδη κολίτιδα. Ωστόσο, σχεδόν στους μισούς ασθενείς παρατηρήθηκε αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων και πέραν των ιστολογικών διαφορών, και η διάγνωση τέθηκε κατά την παρακολούθηση. Η ίδια ομάδα από τη Σουηδία, σε προοπτική μελέτη με 61 ασθενείς με πρωτοεμφανισθείσα ΙΦΝΕ απομόνωσε μικροβιακό παράγοντα στο 21% (13/61) των ασθενών με την μικροβιολογική επεξεργασία δειγμάτων ορού και κοπράνων, καθώς και βιοψιών ορθού. Συνυπάρχουσα λοίμωξη με γνωστό εντεροπαθογόνο (κυρίως από Clostridium difficile, Yersinia enterocolitica, Salmonella typhi, Aeromonas hydrophila, Campylobacter jejuni, adenovirus, enterovirus και CMV) βρέθηκε στο 15% των ασθενών με ΙΦΝΕ[8]. Παρατηρήθηκε δε ότι οι ασθενείς με επιλοίμωξη παρουσίαζαν μια πιο έντονη συμπτωματολογία σε σχέση με την αμβληχρή συμπτωματολογία και πιο

μακροχρόνια πορεία των ΙΦΝΕ, καθώς και ιστορικό ταξιδιού στο εξωτερικό και χρήσης αντιβιοτικών.

Εξ' ίσου όμως δυσχερής είναι και η διάγνωση μιας επιλοίμωξης κατά τις υποτροπές των ΙΦΝΕ, που ενδεχομένως ευθύνεται και για αυτές. Η αναφερόμενη συχνότητα επιλοιμώξεων κατά την πορεία των ΙΦΝΕ, αλλά και του είδους των υπεύθυνων εντεροπαθογόνων παρουσιάζει ευρεία διακύμανση (έως 14%), λόγω της ετερογένειας των υπό μελέτη πληθυσμών (σε νοσηλευόμενους ή μη ασθενείς, μετά από χειρουργική επέμβαση κλπ), του είδους της εργαστηριακής προσέγγισης και του είδους της μελέτης (προοπτική, αναδρομική). Ένα ευρύ φάσμα παθογόνων μικροοργανισμών έχει συσχετισπεί με τις υποτροπές των ΙΦΝΕ, που περιλαμβάνει το Clostridium difficile, τη Salmonella, τη Sighella, το Campylobacter, το εντεροπαθογόνο E. Coli, τον CMV και την Entamoeba histolytica και άλλα[13-16]. Στην προοπτική μελέτη των Weber και συν. σε 64 ασθενείς (15 με Ελκώδη κολίτιδα και 49 με ν.Crohn) αναδείχθηκε παρουσία μικροβιακού παράγοντα στο 9% των ασθενών με συμπτωματική υποτροπή της ΙΦΝΕ, με κύριο εκπρόσωπο το Cl. Difficile[17]. Αντίθετα στη μελέτη των Zeitz και συν. όπου παρατηρήθηκε επιλοίμωξη στο 13,7% των νοσηλευόμενων ασθενών με υποτροπή της ΙΦΝΕ (9 με Ελκώδη κολίτιδα και 41 με ν.Crohn), δεν βρέθηκε Cl. Difficile σε κανένα ασθενή[18]. Οι Greenfield και συν. όμως που αναζήτησαν την τοξίνη του βακτηριδίου σε νοσηλευόμενους ασθενείς διαπίστωσαν θετικά αποτελέσματα στο 13% των ασθενών με ν. Crohn στο 14% των ασθενών με Ελκώδη κολίτιδα και στο 12% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου[19]. Πρόσφατα στην αναδρομική μελέτη των Mylonaki και συν σε 213 ασθ. (με 237 υποτροπές), επιλοίμωξη διαπιστώθηκε στο 10.5% των υποτροπών, και ειδικότερα Cl. difficile στο 5.5% και άλλα εντεροπαθογόνα μικρόβια στο 5% των υποτροπών. Οι συγγραφείς, εφόσον δεν διαπίστωσαν κάποια κλινική παράμετρο ή παράγοντα κινδύνου που να σχετίζεται με την παρουσία επιλοίμωξης, συνιστούν καλλιέργεια και μικροσκοπική εξέταση των κοπράνων, καθώς και έλεγχο για τοξίνη του Cl. difficile σε κάθε κλινική υποτροπή των ΙΦΝΕ[20]. Την συχνότητα εντεροπαθογόνων σε 59 ασθενείς με ΙΦΝΕ, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση μελέτησαν οι Kallinowski και συν. και ταυτοποίησαν με PCR παθογόνα E. Coli στα κόπρανα τριών από 14 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Με τα δεδομένα αυτά οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι λοιμώξεις με E. Coli συμμετέχουν στην εξέλιξη της ΕΚ, και ενδεχομένως η αντιμετώπισή τους να προφυλάσσει από τη χειρουργική επέμβαση[21].

Είναι φανερό λοιπόν, ότι θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμος ένας δείκτης που θα μπορούσε να διακρίνει μία επιλοίμωξη, στους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Έτσι θα ήταν δυνατή η επιλογή της υποομάδας των ασθενών που θα υποβάλλονταν σε περαιτέρω ενδελεχή εργαστηριακό έλεγχο για την αποκάλυψη του μικροοργανισμού με καλ/α, PCR κλπ. Οι συνήθεις δείκτες φλεγμονής, όπως τα λευκά αιμοσφαίρια, η ΤΚΕ και η CRP δεν εμφανίζουν ειδικότητα για τη παθογένεια της φλεγμονής. Η προκαλσιτονίνη (PCT) όμως, που είναι μία πρόδρομος ορμόνη της καλσιτονίνης με 116 αμινοξέα, θεωρείται ειδικός δείκτης βακτηριακής λοίμωξης και σηψαιμίας[22]. Έχει δειχθεί ότι επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ οιδηματώδους και νεκρωτικής παγκρεατίτιδας, των επιλοιμώξεων στο ARDS, και έχει αποδειχθεί χρήσιμη στην παρακολούθηση των μεταμοσχευμένων ασθενών. Είναι όμως χαμηλή σε ιογενείς λοιμώξεις και σε αυτοάνοσα νοσήματα, όπως

η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο ΣΕΛ. Στα πλαίσια αυτά πρόσφατα ελέγχθηκε από τους Herrlinger και συν η δυνατότητα της, να διαφοροδιαγνώσει ένα επεισόδιο ΙΦΝΕ από μία αυτοπεριοριζόμενη εντεροκολίτιδα. Τα επίπεδα της PCT ελέχθηκαν σε 76 ασθενείς (25 με ΕΚ, 26 με ν.C και 25 με λοιμώδη κολίτιδα). Κανένας ασθενής με ΙΦΝΕ δεν παρουσίασε αυξημένα επίπεδα PCT (<0.5ng/ml) ακόμα και με σοβαρή νόσο, σύμφωνα με τα κριτήρια των Truelove και Witts και το CDAI. Ωστόσο αυξημένα επίπεδα PCT διαπιστώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό αριθμό στους ασθενείς με λοιμώδη κολίτιδα (0.36ng/ml, range 0.18-1.7, p<0.001). Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν δε 92%, και η ειδικότητα 96% για τιμές PCT?0.4 όσον αφορά στη λοιμώδη κολίτιδα. Η θετική προγνωστική αξία ήταν 96% και η αρνητική προγνωστική αξία 93%[23]. Ενδεχομένως, λοιπόν ο ορολογικός αυτός δείκτης να αποδειχθεί πολύτιμος στην διάκριση των επιλοιμώξεων στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Ένα επίσης σημαντικό πρόβλημα στους ασθενείς με ΙΦΝΕ και επιλοίμωξη αφορά στην κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση τους. Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν τα απαραίτητα βιβλιογραφικά δεδομένα. Σε ορισμένες μελέτες, ύφεση επιτεύχθηκε με την χορήγηση της κλασσικής αντιφλεγμονώδους αγωγής[17,24], ενώ σε άλλες υποστηρίζεται η χορήγηση των κατάλληλων αντιβιοτικών για να επιτευχθεί η ύφεση σε ασθενείς με σαλμονέλλα[25], Αμοιβάδωση[16,26] και θετική τοξίνη για Cl. Difficile[27]. Στην μελέτη των Mylonaki και συν. η νόσος οδηγήθηκε σε ύφεση με τη χορήγηση αντιβιοτικών με ή χωρίς την παράλληλη χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων και των κορτικοστεροειδών[20].

Πέρα όμως από τις βακτηριακές επιλοιμώξεις, τις τελευταίες τέσσερις 10ετίες επιδημιολογικές παρατηρήσεις (observational data) έκαναν φανερό ότι ο κυτταρομεγαλοϊός μπορεί να προκαλέσει έξαρση της ΙΦΝΕ, κυρίως σε ασθενείς με ανθεκτική στα στεροειδή νόσο[28]. Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) είναι ένας ερπητοϊός που βρίσκεται σε λανθάνουσα μορφή στην πλειοψηφία των ενηλίκων. Η οξεία λοίμωξη ή η επανενεργοποίηση του ιού στους ανοσοεπαρκείς οργανισμούς είναι σχετικά καλοήθης και αυτοπεριοριζόμενη. Αντίθετα στους ανοσοκατεσταλμένους συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ειδικότερα, στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, η συχνότητα αλλά και ο ακριβής παθογενετικός ρόλος του CMV παραμένουν ασαφείς. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι ο CMV συμπεριφέρεται στο έντερο ως μη-παθογόνος παρατηρητής και άλλοι υποστηρίζουν ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της φλεγμονής και ευθύνεται για ορισμένες από της επιπλοκές[29,30].

Σημαντική στο θέμα του CMV, υπήρξε η από τους Hommes και συν ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, από την πρώτη δημοσιευμένη περίπτωση των Powell και συν το 1961 έως το 2002, η οποία απεκάλυψε 33 ανακοινώσεις περιστατικών και 9 επιδημιολογικές μελέτες (case series)[31]. Στην πλειοψηφία των ανακοινώσεων, οι ασθενείς με CMV επιλοίμωξη παρουσίαζαν σοβαρή νόσο και βρίσκονταν από μακρού σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Τοξική διάταση του εντέρου παρατηρήθηκε στο 15% των ασθενών ενώ στο 62% των ασθενών έγινε κολεκτομή. Επίσης περιγράφεται αυξημένη θνησιμότητα έως και 44%. Είναι ωστόσο αξιοσημείωτο, ότι η χορήγηση αντιικής θεραπείας δεν ανέστειλε σε όλες τις περιπτώσεις τη διενέργεια κολεκτομής. Στις μελέτες case series μελετήθηκαν συνολικά 215 ασθενείς με ΕΚ, 52 ασθενείς με ν.C, 5 ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα και 21 μάρτυρες[32-40]. Η συχνότητα του CMV

παρουσίαζε ευρεία διακύμανση μεταξύ των μελετών, ανάλογα με τη μέθοδο και την ομάδα των ασθενών. Οι Cottone και συν. βρήκαν παρουσία του CMV σε βιοψίες ορθού στο 36% των 19 Ιταλών ασθενών με κορτιζονο-ανθεκτική νόσο[32]. Με την χρήση της PCR, οι Wakefield και συν ταυτοποίησαν τον CMV στο 81% των ασθενών με ΕΚ, στο 66% των ασθενών με ν. Crohn, και μόνο στο 29% της ομάδας ελέγχου[33]. Αντίθετα οι Kaufman και συν ανέφεραν συχνότητα της CMV λοίμωξης μόνο στο 4%. Ωστόσο η μελέτη αυτή ήταν αναδρομική και δεν ελήφθη υπ' όψιν η βαρύτητα της κολίτιδας[34]. Άλλωστε είναι γνωστό ότι δεν είναι δυνατός ο υπολογισμός της συχνότητας του CMV, σε τέτοιου είδους μελέτες και υπάρχει η ανάγκη πολυκεντρικής μελέτης με ασθενείς με σοβαρή νόσο από διάφορες γεωγραφικές περιοχές, με αυτό το στόχο.

Σημαντικότερο όμως όλων, είναι το θεραπευτικό δίλημμα που ανακύπτει, όταν ο CMV βρεθεί στις βιοψίες σε ασθενείς με ενεργό νόσο (ΙΦΝΕ): ποιά είναι η ιδανική θεραπευτική αντιμετώπιση και ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή νόσο, πρέπει να χορηγηθεί αντι-ιική θεραπεία και/ή πρέπει να ελαττωθεί η χορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία με τον κίνδυνο της περαιτέρω επιδείνωσης της ΙΦΝΕ;

Φαίνεται ότι στους CMV θετικούς ασθενείς με ΙΦΝΕ, η αύξηση των κυτταροκινών/χημοκινών στο φλεγμαίνοντα εντερικό βλεννογόνο πυροδοτεί τα κύτταρα του ξενιστή, που φέρουν τον ιό σε λανθάνοντα μορφή. Ορολογικά στη φάση αυτή ανιχνεύονται IgG αντισώματα έναντι του CMV ενώ η PCR και οι βιοψίες δεν ανιχνεύουν τον ιό. Ακολούθως, τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα που μεταναστεύουν στις περιοχές της φλεγμονής. Τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι η αναζωπύρωση του ιού περιορίζεται στις περιοχές της φλεγμονής. Τα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα ανιχνεύονται σε αυτή τη φάση στο υλικό των βιοψιών με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης ενώ η PCR στο αίμα και στα κόπρανα είναι αρνητική. Μετέπειτα ενεργός πολλαπλασιασμός του ιού εντοπίζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ενδεχομένως ευθύνεται για την περαιτέρω επιδείνωση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Ο ιός σε αυτή τη φάση μπορεί να ανιχνευθεί στον ιστό αλλά και με την PCR στο αίμα και στα κόπρανα. Η επίδραση του ενεργού πολλαπλασιαμού του ιού στην πορεία της ΙΦΝΕ δεν έχει διευκρινιστεί.

Αξίζει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς στις 9 μελέτες της ανασκόπησης, λάμβαναν κορτικοστεροειδή, ενώ σε 5 από τις 9 μελέτες λάμβαναν και κάποιο άλλο ανοσοκατασταλτικό (αζαθειοπρίνη, μερκαπτοπουρίνη ή μεθοτρεξάτη). Η χορήγηση αντι-ιικής θεραπείας δεν οδήγησε σε κλινική ανταπόκριση όλους τους ασθενείς, ενώ ορισμένοι οδηγήθηκαν και στο χειρουργείο[32,35,36].

Ωστόσο δεν είναι σαφές, εάν αυτό ήταν αποτέλεσμα της αποτυχίας της αντι-ιικής θεραπείας ή της σοβαρότητας της υποκείμενης νόσου.

Επίσης παραμένουν άγνωστα τα κριτήρια που ορίζουν την υπο-ομάδα των ασθενών, που θα ωφεληθεί από την αντι-ιική θεραπεία, και χρειάζονται προοπτικές μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση . Αντίστοιχα, βρίσκονται υπό εξέλιξη ελεγχόμενες μελέτες με την χορήγηση αντι-ιικής θεραπείας σε ασθενείς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα και επιλοίμωξη από CMV.

Μη γαστρεντερικές λοιμώξεις στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Μη γαστρεντερικές λοιμώξεις, ιδιαίτερα λοιμώξεις του αναπνευστικού έχουν αναφερθεί στο 40% με 60% των υποτροπών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ[41]. Σε μία προοπτική

μελέτη παιδιών με ΙΦΝΕ, παρατηρήθηκε έξαρση της νόσου, που στο 43% συνδεόταν με ιογενείς λοιμώξεις ή λοιμώξεις από μυκόπλασμα[42]. Πρόσφατα, η κλινική χρήση του Infliximab στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ν.Crohn συνδέθηκε με την εμφάνιση μη αναμενόμενων λοιμώξεων στους ασθενείς αυτούς. Επιπλοκές από το αναπνευστικό παρατηρήθηκαν στο 0.29% σε 271.000 ασθενείς (με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ν. Crohn). Οι Keane και συν ανακοίνωσαν 18 περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς με ν. Crohn που έλαβαν το φάρμακο και μάλιστα σε χώρες χαμηλής ενδημικότητας της φυματίωσης, και μετά από λίγες σε αριθμό εγχύσεις. Οι συγγραφείς συνιστούν ενδελεχή έλεγχο προς αυτή την κατεύθυνση, πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου. Ασθενείς με θετικό ιστορικό θα πρέπει να λάβουν προφυλακτική θεραπεία πριν από την έναρξη του Infliximab. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επί υποψίας ενεργού νόσου, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση μέχρι αποδείξεως του εναντίου ή μέχρι την θεραπευτική αντιμετώπιση της φυματίωσης. Σαφώς ο ασθενής θα πρέπει να ενθαρρύνεται να συμβουλεύεται τον ιατρό σε περίπτωση συμπτωμάτων που θέτουν την υποψία της νόσου[43]. Άλλες επίσης ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίας από Pneumonocystis carinii, ιστοπλάσμωσης, λιστερίωσης, ασπεργίλλωσης, κοκκιδιομύκωσης, λοιμώξεων από CMV, από κρυπτόκοκκο, και της συστηματικής καντιντίασης έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία, μετά την κυκλοφορία του Infliximab και μάλιστα ορισμένες έχουν οδηγήσει στο θάνατο. Ειδικότερα στην ν. Crohn, σε 500 διαδοχικούς ασθενείς που έλαβαν Infliximab στη Mayo Clinic, οι λοιμώξεις σε 8,2% (41/500) των ασθενών, ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, που οδήγησε σε 4 θανάτους. Και σ' αυτή τη μελέτη η λοίμωξη παρατηρήθηκε στα αρχικά στάδια της θεραπείας (<3 εγχύσεις). Αν αυτό το γεγονός συνδέεται με μία χειρότερη γενική κατάσταση του ασθενούς ή με μία ιδιοσυγκρασιακή προδιάθεση, παραμένει άγνωστο[44]. Είναι πάντως γεγονός ότι οι κλινικοί ιατροί, που χορηγούν το Infliximab θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση, και οι ασθενείς σε τακτική παρακολούθηση, για τον κίνδυνο εμφάνισης σπάνιων αλλά επικίνδυνων λοιμώξεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Powel SJ, Wilmont AJ. Ulcerative postdysenteric colitis. Gut 1966;7:438-443.
2. Treacher DF, Jewell DP. Yersinia colitis associated with Crohn's disease. Postgrad Med J1985;61:173-174.
3. Karamanolis DG, Delis KC, Kalafatis E et al. Is there any seasonal distribution in the exacerbation of Ulcerative Colitis? Gut 1990;31:A1168.
4. Tysk C, Jarnerot G. Seasonal variation in exacerbation of ulcerative colitis.Scand J Gastroenterol 1993;28:95-96.
5. Stallmach A, Carstens O. Role of infections in the manifestation or reactivation of Inflammatory Bowel Diseases. Inflammatory Bowel Diseases 2002;8:213-218.
6. Kangro HO, Chong SKF, Hardiman A, et al. A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990;98:549-553.
7. Mandal BK, Schofield PF, Morson BC. A clinicopathological study of acute colitis: the dilemma of transient colitis syndrome. Scand J Gastroenterol 1982;17:865-869.

8. Schumacher G, Killberg B, Sandstedt B et al. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Microbiologic studies. Scand J Gastroenterol 1993;28:1077-1085.
9. Fishman JA, Rubin H. Infection in Organ-Transplant recipients. N Engl J Med 1998;338:1741-1751.
10. Vogel FS. Enhanced susceptibility of proliferating endothelium to salivary gland virus under naturally occurring and experimental conditions. Am J Pathol 1958;34:1069-79.
11. Tavarela-Veloso F, Gomes C, Saleiro J. Chronic amoebic colitis mistaken for ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992;4:757-759.
12. 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.
13. Kochhar R, Ayyagari A, Goenka MK, et al. Role of infectious agents in exacerbations of ulcerative colitis in India. A study of Clostridium difficile. J Clin Gastroenterol 1993;16:26-30.
14. Gurian L, Klein K, Ward TT. Role of Clostridium difficile and Campylobacter jejuni in relapses of inflammatory bowel disease. West J Med 1983;138:359-360.
15. Szilagyi A, Gerson M, Mendelson J et al. Salmonella infections complicating inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1985;7:251-255.
16. Rampton DS, Salmon PR, Clark CG. Nonspecific ulcerative colitis as a sequel to amebic dysentery. J Clin Gastroenterol 1983;5:217-219.
17. Weber P, Koch M, Heizmann WR, et al. Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1992;14:302-8.
18. Zeitz M, Kaufmann L, Stallmach A et al. Haufigkeit von bakteriellen und viralen Infektionen bei Patienten mit akutem Schub einer chronisch entzundlichen Darmerkrankung (CED). Klein Wochenschr 1991;60(Suppl23):A40.
19. Greenfield C, Aguilar Ramires JR, Pounder RE et al. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. Gut 1983;24:713-717.
20. 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;16(8):775-778.
21. Kallinowski F, Wassmer A, Hofmann MA et al. Prevalence of eneteropathogenic bacteria in surgically treated chronic inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 1998;45(23):1552-1558.
22. Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993;341:515-518.
23. Herrlinger KR, Dittmann R, Weitz G et al. Serum procalcitonin differentiates Inflammatory bowel disease ans self-limited colitis. Inflamm Bowel Dis 2004;3:229-233.
24. Rolny P, Jarnerot G, Mollby R. Occurrence of Clostridium difficile toxin in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1983;18:61-64.
25. Szilagyi A, Gerson M, Mendelson J et al. Salmonella infections complicating inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1985;7:251-255.

26. Lysy J, Zimmerman J, Sherman Y et al. Crohn's colitis complicated by superimposed invasive amebic colitis. Am J Gastroenterol 1991;86:1063-1065.
27. Trnka Y, LaMont JT. Association of Cl. difficile toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1981;80:693-696.
28. Rachima C, Maoz E, Apter S et al. Cytomegalovirus infection associated with ulcerative colitis in immunocompetent individuals. Postgrad Med J 1998;74:486-489.
29. Diepersloot RJ, Kroes AC, Visser W et al. Acute ulcerative proctocolitis associated with primary cytomegalovirus infection. Arch Intern Med 1990;150:1749-1751.
30. Loftus EV, Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1994;19:306-309.
31. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJH et al. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease. A systematic review and evidence - based recommendations for future research. Inflamm Bowel Dis 2004;10(3):245-250.
32. Cottone M, Pietrosi G, Martonara G et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:773-775.
33. 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.
34. Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio-Donahue C et al. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome. Dis Colon Rectum 1999;42:24-30.
35. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001;96:2137-2142.
36. Vega R, Bertran X, Menacho M et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1999;94:1053-1056.
37. Eyre-Brook IA, Dundas S. Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease requiring colectomy. Gut 1986;27:1419-1425.
38. Alcala MJ, Casellas F, Pallares J et al. [Infection by cytomegalovirus in patients with ulcerative colitis requiring colinic resection. Med Clin (Barc) 2000;114:201-204.
39. Swarbrick ET, Kingham JG, Price HL et al. Chlamydia, cytomegalovirus and yersinia in inflammatory bowel disease. Lancet 1979;2:11-12.
40. Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L et al. Cytomegalovirus inclusionsin patients with ulcerative colitis and toxic dilatation requiring colonic resection. Gastroenterology 1977;72:1253-1256.
41. Miner PBJ. Factors influencing the relapse of patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1997;92(Suppl):1S-4S.
42. 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.
43. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor a-Neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345(11):1098-1104.
44. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ et al. The safety profile of Infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. Gastroenterology 2004;126:19-31.

ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ: DALM Η ΟΧΙ

Αγγελική Θεοδωροπούλου, Γρηγόριος Αλ. Πασπάτης
Γαστρεντερολογικό Τμήμα, "Βενιζέλειο-Πανάνειο" ΓΝ Ηρακλείου

Οι ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντεροπάθεια (ΙΦΕΝ) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου (ΚΠΕ) και ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να σχετίζεται με την διάρκεια και την ανατομική έκταση της νόσου (1-9).

Είναι γενικά αποδεκτό ότι στην ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) η δυσπλασία ως επακόλουθο της μακροχρόνιας φλεγμονής προηγείται του ΚΠΕ, και μπορεί να βρεθεί σε απομακρυσμένες από τον καρκίνο θέσεις. Η παρουσία δυσπλαστικού επιθηλίου είναι δείκτης συνυπάρχουσας κακοήθειας και αποτελεί ένδειξη ενδοσκοπικής επιτήρησης.

Ιστολογικά η δυσπλασία ταξινομείται ως αρνητική, απροσδιόριστη ή θετική (η τελευταία διακρίνεται περαιτέρω σε χαμηλόβαθμη και υψηλόβαθμη) (10). Οι δυσπλαστικές περιοχές είναι συχνά δύσκολο να αναγνωριστούν ενδοσκοπικά ιδιαίτερα όταν εμφανίζονται ως επίπεδες ή ελαφρώς επηρμένες. Δυσπλασία μπορεί επίσης να υπάρχει εντός ή πλησίον υπεγέρσεων (ενδοσκοπικώς ορατών) οι οποίες αναφέρονται με τον όρο DALM (dysplasia-associated lesion or mass) (11,12).

Παραδοσιακά η υψηλόβαθμη επίπεδη δυσπλασία αποτελεί ένδειξη για κολεκτομή λόγω της ισχυρής συσχέτισής της με μετάχρονο ή σύγχρονο αδενοκαρκίνωμα. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι και η χαμηλόβαθμη επίπεδη δυσπλασία αποτελεί ένδειξη για κολεκτομή ιδιαίτερα αν είναι πολυεστιακή, εάν ακολουθεί ένα συνεχές πρότυπο ή είναι παρούσα κατά την αρχική ενδοσκόπηση (13-15).

Η DALM φαίνεται να αποτελεί μια ετερογενή ομάδα βλαβών με ποικίλλα ενδοσκοπικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά. Μπορεί να εμφανίζεται ως πλάκα, όζος, ελκωτική, στενωτική βλάβη ή πολύποδας (10,11). Μια κλινικά χρήσιμη ταξιμόμηση των DALM βλαβών που βασίζεται στην αδρή (ενδοσκοπική) τους εμφάνιση τις χωρίζει σε δύο ομάδες: πολυποειδή (adenoma like DALM - ALD) και μη πολυποειδή (non adenoma like DALM - NALD) (16,17). Ασθενείς με NALD (non adenoma like DALM) έχουν μέχρι και 80% κίνδυνο συνύπαρξης αδενοκαρκινώματος και πρέπει να θεραπεύονται με κολεκτομή (12,18-19). Η θεραπεία των ALD (adenoma like DALM) είναι αμφιλεγόμενη.

Οι ασθενείς με ΕΚ εμφανίζουν σποραδικά αδενώματα (ΣΑ) με την ίδια συχνότητα όπως ο γενικός πληθυσμός. Το ερώτημα που προκύπτει είναι αν βλάβες που παρουσιάζουν μορφολογικά και ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά αδενωματώδους πολύποδα σε ασθενή με χρόνια ΕΚ αντιπροσωπεύουν σποραδικά αδενώματα που δεν σχετίζονται με την ΙΦΕΝ ή πολυποειδείς περιοχές δυσπλασίας (adenoma-like DALM) που εμφανίζονται σαν αποτέλεσμα της υποκείμενης φλεγμονώδους διαταραχής και σχετίζονται με σύγχρονη ή μετάχρονη επίπεδη δυσπλασία ή αδενοκαρκίνωμα. Η διάκριση μεταξύ τους είναι σημαντική για το σχεδιασμό της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης.

Όπως προαναφέρθηκε η επικρατούσα άποψη είναι ότι η καρκινογένεση στην ΕΚ

συμβαίνει μόνο εντός ιστολογικά φλεγμαινουσών περιοχών, μέσω της ακολουθίας φλεγμονή-δυσπλασία-αδενοκαρκίνωμα (20). Έτσι πολύποδες που βρίσκονται εκτός περιοχών κολίτιδας πρέπει να θεωρούνται ως σποραδικά αδενώματα.

Συνεπώς το παραπάνω δίλλημα μεταξύ σποραδικού αδενώματος και DALM τίθεται όταν η βλάβη βρίσκεται εντός ιστολογικά αποδεδειγμένων περιοχών κολίτιδας.

Ένας αριθμός κλινικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών έχει προταθεί για τη διάκριση των δύο ομάδων χωρίς όμως αυτά να είναι ειδικά.

Για παράδειγμα έχει βρεθεί σε μελέτες ότι οι ασθενείς με DALM έχουν μακρύτερη διάρκεια νόσου (>10 χρόνια), νεώτερη ηλικία, πιο εκτεταμένη νόσο και μεγαλύτερες βλάβες (21). Επίσης υψηλότερο ποσοστό πολυπόδων με σωληνολαχνωτή και λαχνωτή αρχιτεκτονική, ένα μίγμα φυσιολογικού και δυσπλαστικού επιθηλίου στην επιφάνεια των πολυπόδων και ένας υψηλότερος βαθμός μονοπύρηνων στο χόριο έχει βρεθεί σε ασθενείς με ALD (adenoma-like)DALM σε σχέση με αυτούς με ΣΑ (11).

Επιπλέον διάφοροι μοριακοί δείκτες έχουν προταθεί για τη διάκριση DALM από σποραδικά αδενώματα. Δύο από αυτούς είναι η βήτα κατενίνη και το p53 (22-24). Η βήτα κατενίνη είναι μια πρωτείνη της κυτταρικής μεμβράνης που συσσωρεύεται συχνότερα στον πυρήνα των κυττάρων εντός σποραδικού καρκίνου παχέος εντέρου σε σχέση με το DALM. Αντίθετα μεταλλάξεις του p53 (ενός κατασπαλτικού ογκογονιδίου), συμβαίνει συχνότερα επί DALM παρά σποραδικού αδενώματος.

Παρόλο που πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν την άποψη ότι κάθε μακροσκοπικά ορατή βλάβη εντός περιοχών κολίτιδας (DALM) ανεξαρτήτως ενδοσκοπικής εμφάνισης παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο συνύπαρξης κακοήθειας και πρέπει να αντιμετωπίζεται με κολεκτομή, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ALD (adenoma-like DALM) βλάβες (ειδικά όταν δεν συνοδεύονται από δυσπλασία στο επίπεδο επιθήλιο) αποτελούν ένα καλοηθέστερο υπότυπο που δεν σχετίζεται αναγκαστικά με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας αλλά πιθανώς αντιπροσωπεύει κατά το μεγαλύτερο ποσοστό σποραδικά αδενώματα και άρα μια πιο συντηρητική αντιμετώπιση μπορεί να εφαρμοστεί στους ασθενείς αυτής της ομάδας. Πράγματι σε πρόσφατες μελέτες η μακροχρόνια έκβαση ασθενών με ΕΚ και adenoma-like DALM που αντιμετωπίστηκαν συντηρικά με πολυπεκτομή και ενδοσκοπική επιτήρηση ήταν παρόμοια όσον αφορά στην εμφάνιση δυσπλασίας ή αδενοκαρκινώματος ανεξαρτήτως εντόπισης των βλαβών εντός ή εκτός περιοχών κολίτιδας καθώς και με αυτή των μαρτύρων με σποραδικά αδενώματα μη πασχόντων από ΕΚ (17, 25-28).

Αποτελέσματα από μελέτες ανοσοιστοχημικών και μοριακών δεδομένων ασθενών με αυτού του τύπου τις βλάβες υποστηρίζουν επίσης την παραπάνω άποψη (24, 29-31).

Συμπερασματικά με βάση τα νεώτερα δεδομένα μια προτεινόμενη προσέγγιση είναι η ακόλουθη (16):

Κάθε αδενωματώδης πολύποδας που εντοπίζεται εκτός ιστολογικά επιβεβαιωμένης χρόνιας κολίτιδας είναι ασφαλές να θεωρείται ως σποραδικό αδένωμα και να αφαιρείται ενδοσκοπικά χωρίς να είναι σαφές αν απαιτείται στενότερη επιτήρηση από αυτή που προτείνεται για τους αδενωματώδεις πολύποδες γενικά.

Αν η βλάβη έχει ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά αδενώματος και

βρίσκεται σε περιοχή προσβεβλημένη από κολίτιδα να αφαιρείται ενδοσκοπικά (με αρνητικά χείλη) και να συνοδεύεται από ενδελεχή έλεγχο με πολλαπλές βιοψίες του υπόλοιπου παχέος εντέρου με ιδιαίτερη έμφαση στην περιοχή γύρω από τον πολύποδα. Εάν η πολυπεκτομή δεν είναι εφικτή για τεχνικούς λόγους τότε απαιτείται κολεκτομή. Επί παρουσίας δυσπλασίας (χαμηλόβαθμης ή υψηλόβαθμης) στο επίπεδο επιθήλιο της γύρω περιοχής ή οπουδήποτε στο παχύ έντερο, ή διηθητικό καρκίνωμα στον πολύποδα, ο ασθενής θεωρείται υψηλού κινδύνου για καρκινογένεση και πρέπει να θεραπεύεται με κολεκτομή. Επί απουσίας επίπεδης δυσπλασίας ή αδενοκαρκινώματος πρέπει να σταθμίζονται η κλινική, ιστολογική και μοριακή εμφάνιση του όγκου, η γενική κατάσταση και η επιθυμία του ασθενούς καθώς και η εμπειρία του κέντρου προκειμένου να προταθεί περαιτέρω στενή επιτήρηση ή κολεκτομή.

Κάθε μη αδενωματώδης πολύποδας ή άλλη μάζα εντός ιστολογικά επιβεβαιωμένης περιοχής κολίτιδας με ή χωρίς συνοδό δυσπλασία στη γύρω περιοχή πρέπει να θεωρείται ως δυνητικά περιέχουσα διηθητικό καρκίνωμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rosenqvist, H, Ohrling, H, Lagercrantz, R, Edling, N. Ulcerative colitis and carcinoma coli. Lancet 1959; 1:906.
2. Edwards, FC, Truelove, SC. Course and prognosis of ulcerative colitis. IV: Carcinoma of colon. Gut1964; 5:15.
3. MacDougall, IP. The cancer risk in ulcerative colitis. Lancet 1964; 2:655.
4. Ekbom, A, Helmick, C, Zack, M, Adami, HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: A population-based study. N Engl J Med 1990; 323:1228.
5. Weedon, DD, Shorter, RG, Illstrup, DM, et al. Crohn's disease and cancer. N Engl J Med 1973; 289:1099.
6. Softley, A, Clamp, SE, Watkinson, G, et al. The natural history of inflammatory bowel disease: Has there been a change in the last 20 years?. Scand J Gastroenterol Suppl 1988; 144:20.
7. Richards, ME, Rickert, RR, Nance, FC. Crohn's disease-associated carcinoma: A poorly recognized complication of inflammatory bowel disease. Ann Surg 1989; 209:764.
8. Ekbom, A, Helmick, C, Zack, M, Adami, HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. Lancet 1990; 336:357.
9. Devroede, GJ, Taylor, WF, Sauer, WG, et al. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. N Engl J Med 1971; 285:17.
10. Riddell, RH, Goldman, H, Ransohoff, DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardised classification with provisional clinical applications. Hum Pathol 1983; 14:931.
11. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease. A clinical , endoscopic and pathologic study of 89 polyps from 59 patients. Am J Surg Pathol 1998;22:275-284

12. Tytgat GNJ, Dhir V, Gophinath N. Endoscopic appearance of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. Eur J Cancer 1995;31A:1174-1177
13. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2003;125:1311-1319
14. Ullman TA, Loftus EV, Kakar s, Burgart LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low-grade dysplasia in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2002;97:922-927
15. Gorfine SR, Bauer J, Harris MT, Kreel I. Dysplasia complicating chronic ulcerative colitis: is immediate colectomy warranted? Dis Colon Rectum 2000;43:1575-1581.
16. Odze, RD. Adenomas and adenoma-like DALMS in chronic ulcerative colitis: A clinical, pathological and molecular review. Am J Gastroenterol 1999; 94:1746.
17. Engelsgjerd M, Farraye, FA, Odze, RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. Gastroenterology 1999; 117:1288.
18. Friedman S, Odze RD, Farraye FA. Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2003;9:260-266.
19. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BHG, Levin B. Dysplasia associated lesion or mass (DALM) dedected by colonoscopy in long-standing ulcetative colitis: an indication for colectomy. Gastroenterology 1981;80:366-374.
20. Butt JH, Konishi F, Morson BC, Lennard-Jones JE, Ritchie JK. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcetative colitis. Dig.Dis Sci 1983;28:18-26
21. Suzuki, K, Muto, T, Shinozaki, M, et al. Differential diagnosis of dysplasia associated lesion or mass and coincidental adenoma in ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 1998; 41:322
22. Morin, PJ, Sparks, AB, Korinek, V, et al. Activation of B-catenin-TcF signaling in colon cancer by mutations in B-catenin or APC. Science 1997; 275:1787.
23. Munemitsu, S, Albert, I, Souza, B, et al. Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92:3046.
24. Walsh, SV, Loda, M, Torres, CM, et al. P53 and beta catenin expression in chronic ulcerative colitis-associated polypoid dysplasia and sporadic adenomas: An immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 1999; 23:963.
25. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J, Waye JD, Present DH. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps.
26. Medlicott SAC, Jewell LD, Price L, Fedorak RNm Sherbaniuk RW, Urbanski SJ. Conservative management of small adenonata in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997;92:2094-2098.
27. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Gastoenterology 1991;100:1241-1248.

28. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, Hornick JL. Long term follow-up confirms that polypectomy is adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcetative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:534-541.
29. Odze, RD, Brown, CA, Hartmann, CJ, et al. Genetic alterations in chronic ulcerative colitis-associated adenoma-like DALMs are similar to non-colitic sporadic adenomas. Am J Surg Pathol 2000; 24:1209.
30. Selaru FM, Hu Y, Yin J, Zou T, Liu TC, Mori Y, Abraham JM, Sato F, Wang S, Twigg Cm Olaru A, Shustova V, Leytin A, Hytiroglou P, Shibata D, Herpaz N, Meltzer SJ. Artificial neural networks distinguish among subtypes of neoplastic colorectal lesion. Gastroenterology 2000;122:606-613.
31. Fogt F, Vortmeyer AO, Goldman H, Giordano TJ, Merino MJ, Zhuang Z. Comparison of genetic alterations in colonic adenoma and ulcetative colitis-associated dysplasia and carcinoma. Hum Pathol 1998;29:131-136.

ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ: ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Μυλωνάκη Μαρία
Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Β'
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας "Αγιος Παντελεήμων"

Εισαγωγή

Η **Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)** και η **νόσος του Crohn (ΝC)** εμφανίζουν στην κλασσική τους μορφή, χαρακτηριστικά κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα. Έτσι στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι δυνατή η διαφορική διάγνωση της ΕΚ από την Crohn κολίτιδα με βάση το ιστορικό του ασθενούς, την ενδοσκόπηση, την ιστολογική εξέταση των βιοψιών και τον ακτινολογικό έλεγχο. Υπάρχουν ωστόσο περιπτώσεις ασθενών όπου τα ευρήματα αυτά δεν είναι τόσο ειδικά και άρα ικανά να θέσουν την οριστική διάγνωση ή είναι δυνατόν να συνυπάρχουν στοιχεία και από τις δύο νόσους, με αποτέλεσμα να είναι εξαιρετικά δύσκολη η διάκριση των δύο αυτών μορφών κολίτιδας. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιείται ο όρος **Αδιευκρίνιστη κολίτιδα (ΑΚ)** και αφορά τους ασθενείς που πάσχουν από **Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντερική Νόσο (ΙΦΕΝ)** αλλά δεν είναι τη δεδομένη στιγμή δυνατή η διαφορική διάγνωση μεταξύ ΕΚ και ΝC με βάση τα ευρήματα από τον κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών. Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, η ΑΚ δεν αποτελεί μια ξεχωριστή νοσολογική οντότητα και είναι απαραίτητη η προσπάθεια διάκρισης της σε ΕΚ ή Crohn κολίτιδα. Η διάκριση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου της διαφορετικής αντιμετώπισης που έχουν οι ασθενείς με ΕΚ και ΝC όσον αφορά την επιλογή της χειρουργικής επέμβασης αλλά και την εφαρμογή της συντηρητικής θεραπείας, ειδικότερα σήμερα με την εισαγωγή των νέων βιολογικών θεραπειών στην αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών.

Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα: Ορισμοί

Η πρώτη αναφορά στον όρο ΑΚ έγινε σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1978 από έναν Άγγλο παθολογοανατόμο, τον Price (1). Στην μελέτη αυτή ανασκοπήθηκαν τα ευρήματα από 300 κολεκτομές που πραγματοποιήθηκαν στην περίοδο από 1960-1973 στο νοσοκομείο St Mark's του Λονδίνου, και βρέθηκε ότι σε 30/300 (10%) ασθενείς δεν ήταν δυνατή η διαφορική διάγνωση μεταξύ ΕΚ και Crohn κολίτιδας και χρησιμοποιήθηκε ο όρος ΑΚ κατά την ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος του παχέος εντέρου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι 27/30 (90%) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή έπασχαν από κεραυνοβόλο κολίτιδα. Όπως αναφέρεται στην μελέτη, η σοβαρότητα της φλεγμονής επηρέασε την εκτίμηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών, και ευρήματα τυπικά για την Crohn κολίτιδα όπως τα σχισμοειδή έλκη, η διατοιχωματική φλεγμονή και η διατήρηση του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που στην συνέχεια αποδείχθηκε ότι έπασχαν από ΕΚ. Παρόμοια ευρήματα είχαν οι Lee et al κατά την ιστολογική εξέταση 32

παρασκευασμάτων από κολεκτομές ασθενών με οξεία κεραυνοβόλο κολίτιδα, όπου σε 5/32 (16%) δεν ήταν δυνατή η διάκριση μεταξύ ΕΚ και ΝC και ετέθη η διάγνωση της ΑΚ (2). Είναι εμφανές από τις ανωτέρω μελέτες ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ιστολογική διάγνωση ΑΚ σε παρασκευάσματα παχέος εντέρου είναι ασθενείς που εμφανίζουν κεραυνοβόλο κολίτιδα. *Αρχικά λοιπόν ο όρος χρησιμοποιήθηκε από τους παθολογοανατόμους, όπου έθεταν τη διάγνωση της ΑΚ μόνο μετά από μακροσκοπική και μικροσκοπική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος του παχέος εντέρου.*

Πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι ο όρος ΑΚ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σαν διάγνωση όταν η ιστολογική εξέταση αφορά υλικό από βιοψίες του παχέος εντέρου. *Στην περίπτωση που ο παθολογοανατόμος μετά την εξέταση του υλικού των βιοψιών θέσει την διάγνωση της ΙΦΕΝ, αλλά δεν μπορεί με το υλικό που διαθέτει να καθορίσει τον τύπο της κολίτιδας, υποστηρίζεται ότι είναι προτιμότερη η χρήση των όρων* ***'αταξινόμητη ΙΦΕΝ' (IBD not yet classified)*** *ή* ***'ΙΦΕΝ κολίτιδα ακαθόριστου τύπου' (IBD of uncertain type).*** *Οι όροι αυτοί εκφράζουν καλύτερα το γεγονός ότι η οριστική διάγνωση εκκρεμεί, και επισημαίνουν την ανάγκη προσπάθειας μελλοντικής ταξινόμησης της κολίτιδας (3-5).*

Στην κλινική πράξη ωστόσο η χρήση του όρου ΑΚ έχει επεκταθεί και δεν αποτελεί μόνο μια παθολογοανατομική διάγνωση. Ο όρος χρησιμοποιείται σαν μια κλινικοπαθολογο-ανατομική περιγραφή και περιλαμβάνει όλες τις περιπτώσεις ασθενών με ενδοσκοπικά, ακτινολογικά και ιστολογικά ευρήματα ΙΦΕΝ του παχέος εντέρου που δεν εκπληρώνουν τα κριτήρια για την διάγνωση της ΕΚ ή της ΝC. Σύμφωνα με τους Geboes και De Hertogh, η επέκταση του όρου ΑΚ σε ασθενείς που δεν έχουν ακόμα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση φαίνεται λογική με το δεδομένο όμως ότι τηρούνται ορισμένες προϋποθέσεις (6). Είναι λοιπόν απαραίτητο να αποκλεισθούν άλλες μορφές κολίτιδας όπως λοιμώδης, κολίτιδα από ΜΣΑΦ, κολίτιδα που σχετίζεται με εκκολπώματα του παχέος εντέρου και ισχαιμική ή ακτινική κολίτιδα που είναι γνωστό ότι σπάνια μπορούν λανθασμένα να χαρακτηρισθούν ως ΑΚ (7, 8). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μελέτες σε ασθενείς με κολίτιδα έχουν δείξει ότι δεν είναι δυνατή η διάγνωση της ακριβούς αιτιολογίας της σε 20%-30% των ασθενών παρά την συνεκτίμηση της κλινικής εικόνας, της μικροβιολογικής εξέτασης των κοπράνων, της ενδοσκόπησης και της ιστολογικής εξέτασης των βιοψιών που λαμβάνονται κατά την ενδοσκόπηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, όταν η διάγνωση δεν είναι δυνατόν να τεθεί άμεσα, έχει προταθεί η χρήση του όρου **'οξεία αταξινόμητη κολίτιδα' (acute unclassified colitis).** Σε μια μελέτη ασθενών με κολίτιδα βρέθηκε ότι 54% αυτών έπασχαν από ΕΚ, 33% από ΝC ενώ σε 13% των ασθενών δεν βρέθηκε αιτιολογία μετά 1 έτος παρακολούθησης (6). Επίσης θεωρείται δεδομένο ότι πριν τον χαρακτηρισμό μιας κολίτιδας ως ακαθόριστης, θα έχει προηγηθεί κάθε δυνατή προσπάθεια να επιτευχθεί η διαφορική διάγνωση μεταξύ ΕΚ και ΝC χρησιμοποιώντας όλες τις διαθέσιμες διαγνωστικές τεχνικές. Αυτό σημαίνει ότι η διάγνωση της ΑΚ δεν πρέπει να τίθεται όταν δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά, ενδοσκοπικά, ιστολογικά και ακτινολογικά στοιχεία. *Έτσι προτείνεται από τους Geboes και De Hertogh, με βάση τα δεδομένα της βιβλιογραφίας και την προσωπική τους εμπειρία, να τίθεται η διάγνωση της ΑΚ όταν η*

ενδοσκόπηση είναι αμφίβολη και η μικροσκοπική εξέταση αποκαλύπτει ευρήματα ΙΦΕΝ αλλά ταυτόχρονα απουσιάζουν τα διαγνωστικά κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση της ΕΚ ή της NC. Σημειώνεται ότι η ιστολογική διάγνωση πρέπει να στηρίζεται στην εξέταση πολλαπλών βιοψιών από τα διάφορα τμήματα του παχέος εντέρου που ελήφθησαν από δύο διαδοχικές κολονοσκοπήσεις, σε έναν ασθενή με ιστορικό χρόνιας ή υποτροπιάζουσας κολίτιδας. Η διάγνωση της ΑΚ με βάση την ενδοσκοπική εικόνα και την ιστολογική εξέταση μοιάζει με τον αρχικό ορισμό της ΑΚ μετά από μελέτη χειρουργικών παρασκευασμάτων, με τη διαφορά ότι η διάγνωση τώρα στηρίζεται στην ιστολογική εξέταση του βλεννογόνου και υποβλεννογόνιου των βιοψιών που λαμβάνονται κατά την ενδοσκόπηση (6). *Υπάρχει βέβαια και η άποψη που υποστηρίζει τον περιορισμό της χρήσης του όρου μόνο μετά την ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος του παχέος εντέρου, και την χρήση από τους κλινικούς όπως και από τους παθολογοανατόμους του όρου* ***'αταξινόμητη ΙΦΕΝ' ή 'ΙΦΕΝ ακαθόριστου τύπου'*** *για τις αμφίβολες περιπτώσεις (9).*

Η διάγνωση της ΑΚ θεωρείται μια προσωρινή διάγνωση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια ταξινόμησης της κολίτιδας σε ΕΚ ή NC.

Μακροσκοπικά - Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της ΑΚ

Η μακροσκοπική εικόνα στην ΑΚ έχει περιγραφεί με 3 βασικές μορφές: σοβαρή πανκολίτιδα, τμηματική κολίτιδα χωρίς προσβολή του ορθού και κολίτιδα που παρουσιάζει διαφορετική ένταση της φλεγμονής σε διάφορα τμήματα του παχέος εντέρου. Η τελευταία μορφή έχει περιγραφεί και ως εκτεταμένες περιοχές που εμφανίζουν ανώμαλες, ακανόνιστες εξελκώσεις και διαχωρίζονται από μακροσκοπικά φυσιολογικό βλεννογόνο (1, 10, 11). Σε μια προοπτική μελέτη των Pera et al, εξετάσθηκε η ακρίβεια με την οποία γίνεται ενδοσκοπικά η διαφορική διάγνωση της ΙΦΕΝ σε 357 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 606 κολονοσκοπήσεις. Η τελική διάγνωση ετέθη ανεξάρτητα από την ενδοσκοπική εικόνα (αυτοψία, χειρουργείο, ιστολογική εξέταση βιοψιών) σε 71% των ασθενών. Η κολονοσκόπηση προσδιόρισε σωστά την διάγνωση σε ποσοστό 89% των ασθενών αυτών. Η διάγνωση της ακαθόριστης κολίτιδας ετέθη σε 7% των ασθενών, και τόσο η διάγνωση της ΑΚ όσο και η λανθασμένη διάγνωση (4%) ετέθησαν κυρίως όταν η φλεγμονή του παχέος εντέρου ήταν σοβαρή (12). Στην μελέτη αυτή διαπιστώθηκε επίσης ότι η ενδοσκοπική εικόνα με την παρουσία συμμετρικής και κατά συνέχεια ισού κοκκίωσης και διαβρώσεων αποτελούσε την περισσότερο διαγνωστική εικόνα για την ΕΚ, ενώ η τμηματική προσβολή, η εικόνα πλακόστρωτου, η απουσία προσβολής του ορθού και τα σαφώς αφοριζόμενα έλκη εν μέσω φυσιολογικού βλεννογόνου ήταν τα πιο χαρακτηριστικά ευρήματα για τη διάγνωση της νόσου Crohn.

Όσον αφορά τα ιστολογικά ευρήματα, δεν υπάρχουν γενικά αποδεκτά κριτήρια για την διάγνωση της ΑΚ. Μερικοί συγγραφείς προτείνουν να τίθεται η διάγνωση της 'αταξινόμητης ΙΦΕΝ' όταν δεν πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια για την σαφή διάγνωση της ΕΚ ή της νόσου Crohn (13). Άλλοι θεωρούν ότι η διάγνωση πρέπει να

τίθεται όταν στις βιοψίες του παχέος εντέρου ανευρίσκονται βλάβες τυπικές ΕΚ αλλά ταυτόχρονα πάσχει και ο τελικός ειλεός, όταν ανευρίσκονται ιστολογικά βαθιά και ασαφή έλκη, όταν υπάρχει ιστολογική εικόνα ΙΦΕΝ χωρίς να δίδονται πληροφορίες για την εντόπιση και κατανομή των βλαβών και όταν ανευρίσκονται ταυτόχρονα, χαρακτηριστικά ευρήματα τόσο της ΕΚ όσο και της NC στις βιοψίες (14, 15, 1). Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επείγουσα κολεκτομή λόγω κεραυνοβόλου κολίτιδας, έχουν βρεθεί μικροσκοπικές βλάβες οι οποίες θεωρούνται χαρακτηριστικές της NC αλλά ωστόσο κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς αποδείχθηκε ότι έπασχαν από ΕΚ. Έτσι σε δημοσιευμένες σειρές τέτοιων ασθενών έχουν παρατηρηθεί τυπικά σχισμοειδή έλκη ή σχισμές με σχήμα V, διατοιχωματικές αθροίσεις λεμφοκυττάρων με φτωχή όμως ανάπτυξη, διατοιχωματική φλεγμονή η οποία εντοπιζόταν κυρίως σε περιοχές με εξελκώσεις, περιοχές όπου υπήρχε αδυναμία εκτίμησης της αρχιτεκτονικής των αδενίων και των καλυκοειδών κυττάρων λόγω των εκτεταμένων εξελκώσεων αλλά και παρουσία νησιδίων βλεννογόνου με φυσιολογική αρχιτεκτονική και φυσιολογικό πληθυσμό καλυκοειδών κυττάρων καθώς και απουσία σοβαρής προσβολής του ορθού(1, 2).

Πιθανοί παράγοντες που οδηγούν στην διάγνωση της ΑΚ

Υπάρχουν παράγοντες που επηρεάζουν την διαφορική διάγνωση της ΙΦΕΝ και σχετίζονται άλλοτε με την εμφάνιση της νόσου η οποία κάποιες φορές παρουσιάζει ιδιαιτερότητες, και άλλοτε με την εμπειρία τόσο των ενδοσκόπων όσο και των παθολογοανατόμων αλλά και με τον βαθμό της μεταξύ τους συνεργασίας που θεωρείται σημαντική και απαραίτητη. Την τελευταία δεκαετία η αυξανόμενη εμπειρία έχει οδηγήσει στην αναγνώριση ιδιαίτερων μορφών της ΕΚ και της NC, με αποτέλεσμα ο κατάλογος των εξαιρέσεων από τους μέχρι σήμερα κλασσικούς κανόνες εμφάνισης των νόσων αυτών συνεχώς να μεγαλώνει.

Η **κεραυνοβόλος κολίτιδα** είναι μια κατάσταση όπου τα κλασσικά ευρήματα της ΕΚ και της νόσου NC είναι συχνά δύσκολο να αναγνωρισθούν λόγω των εκτεταμένων εξελκώσεων. Στην κεραυνοβόλο κολίτιδα, ευρήματα όπως επιμήκη, γραμμοειδή και σχισμοειδή έλκη, διατοιχωματική φλεγμονή με παρουσία συναθροίσεων λεμφοκυττάρων και απουσία σοβαρής φλεγμονής του ορθού, ευρήματα που κλασσικά προσανατολίζουν σε NC, μπορεί να παρατηρηθούν στην σοβαρή ΕΚ. Ο Swan et al, σε μια ανασκόπηση των βιοψιών και των ιστολογικών εκθέσεων ασθενών που είχαν υποβληθεί σε κολεκτομή λόγω κεραυνοβόλου κολίτιδας βρήκε ότι η διστακτικότητα κάποιων παθολογοανατόμων να θέσουν την διάγνωση της ΕΚ βασιζόταν στην παρουσία ευρημάτων που θεωρούνται χαρακτηριστικά της κεραυνοβόλου μορφής της νόσου όπως η διατοιχωματική φλεγμονή και τα σχισμοειδή έλκη, τα οποία όμως επιφανειακά θυμίζουν NC (16).

Η παρουσία **εστιακής ή ασυνεχούς φλεγμονής,** σημείο χαρακτηριστικό της NC, παρατηρείται σε κάποιες περιπτώσεις και στην ΕΚ. Είναι γνωστό ότι ενώ τυπικά στην ΕΚ η μετάπτωση από τον φυσιολογικό στον πάσχοντα βλεννογόνο του εντέρου είναι απότομη, σε κάποιες περιπτώσεις είναι δυνατόν η μετάπτωση να είναι σταδιακή και να

δημιουργείται η ψευδής εντύπωση της εστιακής ή ασυνεχούς φλεγμονής. Έχει παρατηρηθεί επίσης ότι μερικοί ασθενείς με αριστερή κολίτιδα μπορεί να εμφανίζουν κατά τόπους ελαφρά φλεγμονή στο τυφλό ή/και στην περιοχή γύρω από την σκωληκοειδή απόφυση ή/και στο ανιόν που όμως διαχωρίζεται από την περιφερική νόσο με φυσιολογικό βλεννογόνο δημιουργώντας την ψευδή εντύπωση της ύπαρξης εστιακότητας της φλεγμονής και άρα NC (17-19). Σε μια μελέτη σε 20 ασθενείς με διαγνωσμένη αριστερή ΕΚ, έξι από αυτούς παρουσίαζαν απότομη μετάπτωση από τον παθολογικό στον φυσιολογικό βλεννογόνο ενώ 14 ασθενείς εμφάνιζαν μια σταδιακή μετάπτωση. Από την ομάδα των 14 ασθενών, τα 3/4 εμφάνιζαν μια περιοχή με φλεγμονή στο τυφλό που εντοπιζόταν κυρίως γύρω από την σκωληκοειδή απόφυση(17). Η φυσική ιστορία της ελκώδους κολίτιδας στους ασθενείς με ταυτόχρονη εστιακή φλεγμονή στο δεξιό παχύ έντερο έχει μικρή κλινική σημασία αλλά είναι σημαντικό να αναγνωρίζεται τόσο από τους ενδοσκόπους όσο και από τους παθολογοανατόμους για να προλαμβάνεται η λανθασμένη διάγνωση της NC ή της ΑΚ (20). Έχει ακόμα αναφερθεί στην βιβλιογραφία ότι οι ασθενείς με διαγνωσμένη εκτεταμένη κολίτιδα ή πανκολίτιδα που λαμβάνουν **θεραπευτική αγωγή (τοπική ή συστηματική)** παρουσιάζουν ενδοσκοπικά και ιστολογικά εστιακή φλεγμονή σε ένα ποσοστό έως 54% ενώ το ορθό δεν παρουσιάζει αξιόλογη φλεγμονή σε ένα ποσοστό έως 34% σε μία ή περισσότερες ενδοσκοπήσεις/βιοψίες κατά την διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών αυτών (21, 22). Το συμπέρασμα από τις ανωτέρω μελέτες είναι ότι σε ασθενείς με ΕΚ, η παρουσία εστιακότητας της φλεγμονής καθώς και η απουσία φλεγμονής στο ορθό δεν σημαίνει απαραίτητα την αλλαγή της διάγνωσης σε NC ή ΑΚ. Είναι σαφές ότι η ενημέρωση των παθολογοανατόμων όσον αφορά τη χορηγούμενη θεραπεία στους ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι πρωταρχικής σημασίας για την σωστή διάγνωση. Τέλος έχει βρεθεί ότι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο καθαρκτικό, το διάλυμα φωσφορικού νατρίου (sodium phosphate) προκαλεί αφθώδη έλκη ή εστιακή κολίτιδα και μπορεί να οδηγήσει στην λανθασμένη ενδοσκοπική διάγνωση της NC ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΕΚ που βρίσκονται σε ύφεση της νόσου (23).

Ένα άλλο πρόβλημα αποτελεί η διάγνωση και διαφορική διάγνωση της **ΙΦΕΝ στα παιδιά.** Μελέτες έχουν δείξει ότι οι αρχικές βιοψίες σε παιδιά που τελικά αποδείχθηκε ότι έπασχαν από ΕΚ παρουσίαζαν εστιακή φλεγμονή, μειωμένη ή απουσία φλεγμονής στο ορθό και απουσία στοιχείων χρόνιας φλεγμονής σε 1/3 περίπου των ασθενών (24-26).

Η παρουσία **φλεγμονής στον τελικό ειλεό (backwash ileitis)** όταν υπάρχει είναι δυνατόν να δημιουργήσει προβλήματα διαφορικής διάγνωσης με τη NC. Ωστόσο τυπικά η NC προσβάλλει μεγαλύτερη έκταση του τελικού ειλεού συγκριτικά με την ειλείτιδα από παλινδρόμηση και μπορεί να παρουσιάζει και άλλα ευρήματα χαρακτηριστικά της νόσου όπως τα επιθηλιοειδή κοκκιώματα. Είναι γεγονός ότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια για την διάγνωση της ειλείτιδας από παλινδρόμηση αλλά η παρουσία διάχυτης φλεγμονής στα τελευταία εκατοστά του τελικού ειλεού σε συνέχεια με σοβαρή διάχυτη φλεγμονή του παχέος εντέρου και σε συνδυασμό με την απουσία άλλων χαρακτηριστικών της NC ή άλλης νόσου, θέτουν τη διάγνωση (27).

Συχνότητα & Φυσική ιστορία της ΑΚ

Ο όρος ΑΚ αρχικά αναφερόταν σε ένα ποσοστό 10-15% των ασθενών με ΙΦΕΝ όπου ήταν δύσκολη η διαφορική διάγνωση της ΕΚ από τη ΝC κατά την εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος του παχέος εντέρου μετά από κολεκτομή (1, 2). Σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες η ΑΚ αποτελεί ένα ποσοστό 5-6% όλων των πρωτοεμφανιζόμενων περιστατικών με ΙΦΕΝ (28-32). Ωστόσο σε παιδιά με ΙΦΕΝ έχουν αναφερθεί ποσοστά διάγνωσης ΑΚ έως και 25% (33).

Η εξέλιξη των περιστατικών με αρχική τη διάγνωση της ΑΚ έχει διερευνηθεί σε διάφορες μελέτες παρακολούθησης των ασθενών αυτών. Οι μελέτες αυτές δεν είναι πάντα συγκρίσιμες γιατί κάποιες από αυτές αναφέρονται σε περιπατικά στα οποία η διάγνωση ετέθη μετά από χειρουργική επέμβαση ενώ σε άλλες μελέτες η διάγνωση στηρίζεται στην κλινική εικόνα, την ενδοσκόπηση και την παθολογοανατομική εξέταση των βιοψιών. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών αναφέρουν ότι κατά την παρακολούθηση των ασθενών με ΑΚ, σε ποσοστά 50%-80% των ενηλίκων ασθενών και περίπου 64% των παιδιατρικών ασθενών η διάγνωση αλλάζει σε ΕΚ (33%-72.5%) ή ΝC (17%-27.5%) (6).

Οι Wells et al δημοσίευσαν μια μελέτη στην οποία επανεξέτασαν τα ευρήματα 46 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε κολεκτομή και στους οποίους είχε τεθεί η διάγνωση της ΑΚ. Μετά την ανασκόπηση του ιστορικού των ασθενών, η διάγνωση της ΑΚ παρέμεινε σε 16/46 ασθενείς ενώ οι υπόλοιποι θεωρήθηκαν πιθανή ΝC (19/46) ή πιθανή ΕΚ (11/46). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 10 έτη (2.5 έτη-28 έτη) και κατά την παρακολούθηση τους βρέθηκε ότι 4/16 ασθενείς με ΑΚ έπασχαν από ΕΚ (3/16) ή ΝC (1/16) ενώ από τους ασθενείς με πιθανή ΝC, 1/19 ασθενείς βρέθηκε ότι έπασχε από ΕΚ (34). Σε μια προοπτική μελέτη των Moum et al που περιελάμβανε 36 ασθενείς με ΑΚ, οριστική διάγνωση ΕΚ (12/36, 33%) ή ΝC (6/36, 17%) ετέθη σε 50% αυτών μετά από 1-2 χρόνια παρακολούθησης. Σημειώνεται ότι στην ίδια μελέτη 15 ασθενείς (3%) που αρχικά ετέθη η διάγνωση της ΕΚ βρέθηκε ότι έπασχαν από ΝC, ενώ από τους ασθενείς με αρχική διάγνωση ΝC, 6 ασθενείς (3%) βρέθηκε ότι έπασχαν από ΕΚ (35). Οι Meucci et al σε μια αναδρομική μελέτη 50 ασθενών με ΑΚ αναφέρουν ότι η διάγνωση της ΕΚ ή της ΝC ετέθη σε περίπου 80% των ασθενών μετά 8 χρόνια παρακολούθησης (32). Σε μια πρόσφατη μελέτη των Joossens et al, οριστική διάγνωση ΕΚ (14/31) ή ΝC (17/31) ετέθη σε 32% (31/97) των ασθενών με ΑΚ. Στην μελέτη αυτή η μέση διάρκεια νόσου των ασθενών που διατήρησαν την διάγνωση της ΑΚ ήταν 10.7 έτη (36). Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό οι Hildebrand et al παρακολούθησαν 36 παιδιά με αρχική διάγνωση ΑΚ ή πιθανής ΝC και αναφέρουν ότι σε 58% αυτών ετέθη τελικά η διάγνωση της ΕΚ και σε 6% της ΝC σε μέση διάρκεια παρακολούθησης 4.6 έτη (33).

Δεδομένης της απουσίας γενικώς αποδεκτού ορισμού της ΑΚ, τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται στις μελέτες για την διάγνωση της διαφέρουν μεταξύ τους. Τα δεδομένα που υπάρχουν στην βιβλιογραφία τονίζουν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των ασθενών κατά την διάρκεια παρακολούθησης τους αποκτούν την διάγνωση της ΕΚ ή της ΝC. Υπάρχει ωστόσο ένα ποσοστό ασθενών στους οποίους παραμένει η διάγνωση

της ΑΚ και η αντιμετώπιση τους, φαρμακευτική ή χειρουργική αποτελεί πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς.

Διαγνωστικές εξετάσεις για την ταξινόμηση της ΑΚ

Μια μεγάλη προοπτική μελέτη έδειξε ότι ο προσδιορισμός των p-ANCA και ASCA αντισωμάτων μπορεί πιθανά να προσφέρει κάποια βοήθεια στην ταξινόμηση των ασθενών με ΑΚ. Στην προοπτική αυτή μελέτη των Joossens et al, έγινε έλεγχος των αντισωμάτων σε 97 ασθενείς με ΑΚ και βρέθηκε ότι 47 ασθενείς (48.5%) ήταν αρνητικοί και για τα δύο αντισώματα (ASCA-/p-ANCA-). Από τους ασθενείς αυτούς, 42/47 παρέμειναν με την διάγνωση της ΑΚ μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 8.8 έτη. Μόνο σε 5/47 (10.6%) ασθενείς με αρνητικά αντισώματα ετέθη τελικά διάγνωση ΕΚ ή NC συγκριτικά με 20/50 (40%) αυτών που παρουσίαζαν θετικά αντισώματα ($p<0.001$). Η ανεύρεση ASCA+ προέβλεψε την διάγνωση της NC σε 80% των ασθενών με ΑΚ ενώ τα pANCA+ την διάγνωση της ΕΚ σε ποσοστό 63.6% των ασθενών. Όπως φαίνεται από την μελέτη, οι ασθενείς με αρχική διάγνωση ΑΚ και αρνητικά αντισώματα ήταν πιθανότερο να παραμείνουν με την διάγνωση της ΑΚ. Οι συγγραφείς της μελέτης σχολιάζουν ότι οι ασθενείς με ΑΚ και αρνητικά αντισώματα μπορεί να αποτελούν μια διαφορετική υποομάδα ασθενών με ΙΦΕΝ που δεν έχει ακόμη αναγνωρισθεί (36).

Οι Vermeire et al εξέτασαν σε μια μελέτη την συχνότητα των μεταλλάξεων του γονιδίου NOD2/CARD15 σε ασθενείς με ΑΚ και την πιθανή χρησιμότητα της εξέτασης για την ταξινόμηση των ασθενών αυτών. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η ανίχνευση των μεταλλάξεων του γονιδίου NOD2/CARD15 δεν φαίνεται να προσφέρει βοήθεια στην ταξινόμηση των ασθενών αυτών αλλά τονίζουν την αυξημένη επίπτωση των μεταλλάξεων του γονιδίου σε ασθενείς με ΑΚ που παραμένουν με την διάγνωση αυτή κατά την πενταετή διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης (37).

Η ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού μπορεί θεωρητικά να βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση μεταξύ ΕΚ και NC σε περιστατικά ΑΚ. Η προσβολή ωστόσο του στομάχου στην NC είναι συνήθως μη ειδική και η ανεύρεση κοκκιώματος στην ιστολογική εξέταση είναι σπάνια. Το τυπικό εύρημα στον στόμαχο είναι η εστιακή γαστρίτιδα (focally enhanced gastritis) (38- 42). Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη σε παιδιά και εφήβους επιβεβαιώθηκε ο αυξημένος επιπολασμός της εστιακής γαστρίτιδας σε ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκριτικά με παιδιά χωρίς ΙΦΕΝ ή παιδιά με H.Pylori λοίμωξη αλλά βρέθηκε επίσης ότι η μορφή αυτή γαστρίτιδας παρατηρείται και σε ασθενείς με ΕΚ (43). Όσον αφορά τους ασθενείς με ΕΚ, σε μια μελέτη αναφέρεται ότι εικόνα οξείας διάχυτης δωδεκαδακτυλίτιδας παρατηρείται στους ασθενείς με ΕΚ (44). Η ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία της εστιακής γαστρίτιδας για την διάγνωση της NC κυμαίνεται από 79% έως 84% και 71% έως 81% αντίστοιχα σε διάφορες μελέτες (39-42). Απαιτείται η πραγματοποίηση μελετών με μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ έτσι ώστε να καθιερωθούν ειδικά κριτήρια για την συμμετοχή του ανωτέρου πεπτικού στους ασθενείς αυτούς.

Κλινικά χαρακτηριστικά της ΑΚ

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΑΚ έχουν μελετηθεί συνήθως σε σύγκριση με τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΕΚ. Οι ασθενείς με ΑΚ εμφανίζουν την νόσο σε μικρότερη ηλικία, η νόσος είναι συνήθως πιο εκτεταμένη και παρουσιάζει σοβαρότερη κλινική πορεία με μεγαλύτερη συχνότητα και σοβαρότητα των υποτροπών. Η συχνότητα προσβολής ανδρών/ γυναικών είναι παρόμοια σε αντίθεση με την ΕΚ όπου η συχνότητα προσβολής των ανδρών είναι μεγαλύτερη (45). Το ποσοστό θετικού οικογενειακού ιστορικού ΙΦΕΝ είναι παρόμοιο με αυτό της ΕΚ και της NC. Η χρήση καπνού είναι παρόμοια σε ασθενείς με ΕΚ και ΑΚ ενώ το ποσοστό χρήσης καπνού σε ασθενείς με NC είναι μεγαλύτερο. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται με παρόμοια συχνότητα σε ασθενεί με ΕΚ, NC και ΑΚ (29). Σε ασθενείς με ΑΚ παρατηρείται αυξημένη συχνότητα χορήγησης ανοσοκατασταλτικών, μεγαλύτερη πιθανότητα να υποβληθούν σε κολεκτομή και αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΕΚ (6).

Θεραπεία της ΑΚ

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για την θεραπεία των ασθενών με ΑΚ γιατί η ομάδα αυτή των ασθενών δεν επιλέγεται για συμμετοχή σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η άποψη που επικρατεί είναι ότι οι ασθενείς με ΑΚ έχουν κλινική πορεία παρόμοια με αυτή της ΕΚ με αποτέλεσμα η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών να ακολουθεί τους κανόνες της θεραπείας των ασθενών με ΕΚ (34). Η αγωγή λοιπόν περιλαμβάνει την χρήση 5-ASA για την θεραπεία της ελαφράς μορφής της νόσου και την χορήγηση κορτικοειδών για την μέσης βαρύτητας και την σοβαρή νόσο. Ωστόσο η αζαθειοπρίνη και η 6-μερκαπτοπουρίνη χρησιμοποιούνται συχνότερα στην ΑΚ λόγω της συχνότερης εμφάνισης κορτιζονοεξαρτώμενης και κορτιζονοανθεκτικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα του Infliximab στην θεραπεία της ανθεκτικής ΑΚ έχει ελεγχθεί σε δύο μελέτες. Οι Papadakis et al σε μια μελέτη 20 ασθενών βρήκαν ότι περίπου 2/3 των ασθενών με ανθεκτική ΑΚ ανταποκρίνονται στην χορήγηση του Infliximab και προτείνουν την χορήγηση του φαρμάκου στους ασθενείς με ΑΚ πριν την απόφαση για χειρουργική επέμβαση (46). Οι Cornet et al σε μια αναδρομική μελέτη 11 ασθενών με ΑΚ ανθεκτική ή εξαρτώμενη από τα κορτικοειδή αναφέρουν ανταπόκριση σε 50% των ασθενών μετά 7 ημέρες και 30% σε 1 μήνα (47).

Ωστόσο όταν οι ασθενείς με ΑΚ δεν ανταποκρίνονται στην συντηρητική θεραπεία, η ανάγκη να τεθεί η τελική διάγνωση είναι μεγάλη μια και η ειλεοπρωκτική αναστόμωση με σχηματισμό νεοληκύθου (IPAA) αποτελεί αντένδειξη σε ασθενείς με NC λόγω της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών. Πρόσφατες μελέτες έχουν εκτιμήσει την έκβαση των ασθενών με ΑΚ που υποβάλλονται σε IPAA (48-52). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών παρουσιάζουν διαφορές, αλλά γενικά φαίνεται ότι περίπου 20% των ασθενών με ΑΚ εμφανίζουν σοβαρές επιπλοκές μετά την χειρουργική επέμβαση. Η συχνότητα των επιπλοκών μετά IPAA στην ΑΚ είναι ενδιάμεση αυτής της ΕΚ (8%-10%) και της NC (30%-40%). Οι McIntyre et al συνέκριναν τον αριθμό των κενώσεων, την συχνότητα εμφάνισης ακράτειας, την συχνότητα ανάπτυξης ληκυθίτιδας

καθώς και την συχνότητα αποτυχίας της IPAA σε ασθενείς με τυπική ΕΚ και σε ασθενείς με ΑΚ. Η συχνότητα αποτυχίας της IPAA ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΑΚ σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΚ (19% vs 8%). Ωστόσο η λειτουργικότητα της νεοληκύθου στους περισσότερους ασθενείς με ΑΚ ήταν παρόμοια των ασθενών με ΕΚ. (49) Στην μελέτη των Yu et al δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση της ληκυθίτιδας μεταξύ των ασθενών με ΕΚ και αυτών με ΑΚ ενώ αποτυχία της IPAA παρατηρήθηκε σε 16%-19% των ασθενών με ΑΚ (50). Οι Rudolph et al αναφέρουν ότι η συχνότητα ανάπτυξης συριγγών μετά IPAA σε ασθενείς με ΑΚ είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΕΚ (26% vs 10%, p=0.06), αλλά σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες κανένας από τους ασθενείς με ΑΚ δεν απέκτησε μόνιμη ειλεοστομία και η λειτουργικότητα της νεοληκύθου ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Στην μελέτη αυτή παρόμοιο ποσοστό ασθενών ελάμβαναν θεραπεία συντήρησης με αντιβιοτικά (ΑΚ: 28%, ΕΚ: 20%) προκειμένου να διατηρήσουν την λειτουργικότητα της νεοληκύθου (51). Σε μια μελέτη των Delaney et al σύγκρισης της λειτουργικότητας της νεοληκύθου, των επιπλοκών και της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΑΚ και ΕΚ μετά IPAA βρέθηκε ότι αν και οι ασθενείς με ΑΚ ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν περιπρωκτικά συρίγγια ή αποστήματα της ελάσσονος πυέλου, η συχνότητα αποτυχίας της επέμβασης ήταν 3.4%, ίδια με τους ασθενείς που έπασχαν από ΕΚ. Επίσης δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΕΚ και ΑΚ (52). Τα αποτελέσματα των πρόσφατων μελετών υποστηρίζουν την άποψη ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΚ έχουν ΕΚ και μπορούν με ασφάλεια να υποβληθούν σε IPAA με αποτελέσματα παρόμοια των ασθενών με ΕΚ.

Με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα, η πραγματοποίηση IPAA σε ασθενείς με ΑΚ δεν αποτελεί αντένδειξη. Όπως αναφέρθηκε ήδη η συχνότητα των επιπλοκών μετά IPAA ποικίλλει στις διάφορες μελέτες και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στην ομάδα της ΑΚ περιλαμβάνονται και ασθενείς που πάσχουν από NC. Είναι λοιπόν απαραίτητο στους ασθενείς με ΑΚ όπου πιθανολογείται η διάγνωση της NC να αναγνωρίζεται η αυξημένη πιθανότητα αποτυχίας της IPAA όταν θα χρειασθεί να ληφθούν αποφάσεις για την θεραπευτική αντιμετώπιση τους. Έτσι σε ασθενείς με ΑΚ προτείνεται μετά την κολεκτομή να μεσολαβεί χρονικό διάστημα 6-12 μηνών έως ότου γίνει η αποκατάσταση με IPAA προκειμένου να αποκλεισθεί η πιθανότητα ύπαρξης NC.

Βιβλιογραφία

1. Price A. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease: 'colitis indeterminate' J Clin Pathol 1978; 31: 567-77.
2. Lee KS, Medline A, Shockey S et al. Indeterminate colitis in the spectrum of inflammatory bowel disease. Arch Pathol Lab Med 1979; 103: 173-6.
3. Warren BF, Shepherd NA. What are the controversies in histopathologic diagnosis? In: Jewell DP, Warren BF, Mortensen NJ, eds. Challenges in inflammatory bowel disease. Oxford: Blackwell Science, 2001; 69-84.

4. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. J Clin Pathol 2004; 57: 1233-1244.
5. Odze RD. Pathology of indeterminate colitis. J Clin Gastroenterol 2004; 38: S36-S40.
6. Geboes K, De Hertogh G. Indeterminate colitis. Inflamm Bowel Dis 2003; 9: 324-331.
7. Shepherd NA. Pathological mimics of chronic inflammatory bowel disease. J Clin Pathol 1991; 44: 726-33.
8. Geboes K. Crohn's disease, ulcerative colitis or indeterminate colitis: how important is to differentiate? Acta Gastroenterol Belg 2001; 64: 197-200.
9. Hodgson HJF. Ulcerative colitis versus Crohn's disease-one disease or two? In: Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, Keighley MRB, Williams JA, Fazio VW, eds. Inflammatory bowel diseases. New York, Churchill Livingstone 1997: 343-347.
10. Price AB. Difficulties in the differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Yardley JH, Morson BC, Abell MR, eds. The gastrointestinal tract. Baltimore: Williams & Wilkins, 1977: 1-14.
11. Schachter H, Goldstein MJ, Rappaport H et al. Ulcerative and 'granulomatous' colitis: validity of differential diagnostic criteria. A study of 100 patients treated by colectomy. Ann Intern Med 1970; 72: 841-51.
12. Pera A, Bellando P, Caldera D et al. Colonoscopy in IBD: diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. Gastroenterology 1987; 92: 181-5.
13. Rudolph WG, Uthoff SMS, McAuliffe TL et al. Indeterminate colitis: the real story. Dis Colon Rectum 2002; 45: 1528-34.
14. Farmer M, Petras R, Hunet LE et al. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3 184-8.
15. Kent TH, Ammon RK, DenBesten L. Differentiation of ulcerative colitis and regional enteritis. Arch Pathol 1970; 89: 20-9.
16. Swan NC, Geophegan JG, O'Donoghue DP et al. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. Dis Colon Rectum 1998; 41: 1511-15.
17. D'Haens G, Geboes K, Peeters M et al. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1275-9.
18. Okawa K, Aoki T, Sano K et al. Ulcerative colitis with skip lesions at the mouth of the appendix. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2405-10.
19. Yang SK, Jung HY, Kang GH et al. Appendiceal orifice inflammation as a skip lesion in ulcerative colitis: an analysis in relation to medical therapy and disease extent. Gastrointest Endosc 1999; 49: 743-77.
20. Mutinga M, Farraye F, Wang H et al. Clinical significance of right colonic inflammation in patients with left sided chronic ulcerative colitis (abstract). Gastroenterology 2001; 120: A450.
21. Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphologic features of mucosal inflammation. Gut 2002; 50: S37-S42.
22. Kim B, Barnett JL, Kleer CG et al. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 94: 3258-62.

23. Driman DK, Proiksaitis HG. Colorectal inflammation and increased cell proliferation associated with oral sodium phosphate bowel preparation solution. Hum Pathol 1998; 29: 972-8.
24. Washington K, Greenson JK, Montgomery E et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. Am Surg Pathol 2002; 26: 1441-1449.
25. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. Am J Surg Pathol 2004; 28: 190-197.
26. Markowitz J, Kathan E, Grandcher K et al. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1993; 88: 2034-2037.
27. Saltzstein SL, Rosenberg BF. Ulcerative colitis of the ileum, and regional enteritis of the colon; a comparative histologic study. Am J Clin Pathol 1963; 40: 610-23.
28. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R et al. 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.
29. Moum B, Vatn MH, Ekbom A et al. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four countries of southeastern Norway, 1990-93-a prospective population-based study. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 362-6.
30. Martinez-Salmeron JF, Rodrigo M, de Teresa J et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the province of Granada, Spain: a retrospective study from 1979 to 1988. Gut 1993; 34: 1207-9.
31. Russel MGVM, Dorant E, Volovics A et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Netherlands-results of a prospective study. Dis Colon Rectum 1998; 41: 33-40.
32. Meucci G, Bortoli A, Riccioli FA et al. Frequency and clinical evolution of indeterminate colitis: a retrospective multi-centre study in Northern Italy. GSMII (Grupo di Studio per lo Malattie inflammatory intestinali). Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 909-13.
33. Hildebrand H, Fredrikzon B, Holmquist L et al. Chronic inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991; 13: 293-7.
34. Wells AD, McMillan I, Price AB et al. Natural history of indeterminate colitis. Br J Surg 1991; 79: 179-181.
35. Moum B, Ekbom A, Vatn MH et al. Inflammatory bowel disease : re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. Gut 1997; 40: 328-332.
36. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S et al. The value of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. Gastroenterology 2002; 122: 1242-7.
37. Vermeire S, Reinisch W, Joossens S et al. NOD2/CARD15 genotyping in patients with indeterminate colitis (IC): Helpful towards definite diagnosis? Gastroenterology 2002; 122: M1416.

38. Tobin JM, Sinha B, Ramani P et al. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn's disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32: 443-8.
39. Kundhal PS, Stomon MO, Zachos M et al. Gastral antral biopsy in the differentiation of pediatric colitides. Am J Gastroenterol 2003; 98: 557-61.
40. Parente F, Cucino C, Bollani S et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel disease: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. Am J Gastroenterol 2000; 95: 705-11.
41. Wright CL, Riddell RH. Histology of the stomach and duodenum in Crohn's disease. Am J Surg Pathol 1998; 22: 383-90.
42. Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1997; 112: 698-706.
43. Sharif F, McDermott M, Dillan M et al. Focally enhanced gastritis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1415-20.
44. Valdez R, Appeleman HD, Bronner MP et al. Diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1407-13.
45. Ekbom A. Indeterminate IBD: the magnitude of the problem. Inflamm Bowel Dis 2000; 6: S14-5.
46. Papadakis KA, Treyzon L, Abreu MT, Fleshner PR, Targan SR, Vasiliauskas EA. Infliximab in the treatment of medically refractory indeterminate colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:741-747.
47. Gornet JM, Couve S, Hassani Z, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. Aliment Pharmacol Ther 2003;15:175-181.
48. Atkinson KG, Owen DA, Wankling G. Restorative proctocolectomy and indeterminate colitis. Am J Surg 1994; 167: 516-8.
49. McIntyre PB, Pemberton JH, Wolff BG et al. Indeterminate colitis: long-term outcome in patients after ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 1995; 38: 51-54.
50. Yu CS, Pemberton JH, Larson D. Ileal pouch-anal anastomosis in patients with indeterminate colitis: long term results. Dis Colon Rectum 2000; 43: 1487-1496.
51. Rudolph WG, Uthof SMS, McAuliffe TL et al. Indeterminate colitis: the real story. Dis Colon Rectum 2002; 45: 1528-1534.
52. Delaney CR, Remzi FH, Gramlich T et al. Equivalent function, quality of life and pouch survival rates after ileal pouch-anal anastomosis for indeterminate and ulcerative colitis. Ann Surg 2002; 236: 43-8.

ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΛΗΚΥΘΙΤΙΣ - ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΙΛΕΟΣΤΟΜΙΑ

Ευάγγελος Καλαφάτης
Γαστρεντερολόγος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ολική κολεκτομή με ειλεοπρωκτική αναστόμωση και δημιουργία τεχνητής νεοληκύθου (pouch) θεωρείται η επέμβαση εκλογής σε ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση του παχέος εντέρου ή ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που χρειάζονται χειρουργική θεραπεία [1]. Η πιο συχνή επιπλοκή σε βάθος χρόνου μετά μία τέτοια επέμβαση είναι η φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου της νεοληκύθου που λέγεται ληκυθίτις (pouchitis) [2].

ΛΗΚΥΘΙΤΙΣ

Η ληκυθίτις θεωρείται είτε υποτροπή της ελκώδους κολίτιδας στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου της ληκύθου είτε ιδιαίτερο τύπο φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Δεν αποκλείεται επίσης και η παρουσία υποκείμενης νόσου του Crohns [3,4]. Η παθογένεια είναι ασαφής, φαίνεται όμως ότι εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί μεταξύ των οποίων γενετική προδιάθεση, στάση του εντερικού περιεχομένου, υπερανάπτυξη μικροβίων, διαταραχές θρέψης, ισχαιμικές επιπλοκές της επέμβασης [5]. Επιβαρυντικοί παράγοντες στην εκδήλωση ληκυθίτιδας θεωρούνται οι άνδρες ασθενείς, η παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων της βασικής νόσου (πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγείτιδα,οροαρνητική αρθροπάθεια), η παλινδρομική ειλείτιδα (backwash ileitis), γενετικοί δείκτες (αλλήλιο 2 του γονιδίου για τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1), μη καπνιστές καθώς και η παρουσία στον ορό του ασθενούς υψηλού τίτλου p-ANCA [6,7,8,9,10,11,12,13]

Η διάγνωση τίθεται με το συνδυασμό κλινικών, ενδοσκοπικών και ιστολογικών κριτηρίων με τη βοήθεια του Δείκτη Δραστικότητας Ληκυθίτιδας (Pouchitis Disease Activity Index, PDAI). Ο τελευταίος κυμαίνεται 0-18 κατά σειρά σοβαρότητας της φλεγμονής. Τιμές >/= 7 θεωρούνται συμβατές με ληκυθίτιδα [14]. Ο ασθενής συνήθως προσέρχεται με πολλαπλές υδαρείς κενώσεις με ή χωρίς αιματηρές προσμίξεις, ακράτεια, κοιλιακό άλγος, καταβολή, πυρετό. Η ληκυθίτιδα θεωρείται οξεία όταν η διάρκειά της δεν υπερβαίνει τις 4 εβδ. και χρόνια όταν αυτή ξεπερνάει τις 4 εβδ. Μετά τα 3 οξέα επεισόδια ομιλούμε για υποτροπιάζουσα ληκυθίτιδα [15]. Σε ανθεκτική στη θεραπεία χρονία ληκυθίτιδα πρέπει να αποκλείονται και οι λοιμώδεις παράγοντες (κυτταρομεγαλοιός, κλωστηρίδιο difficile) και χορήγηση της αντίστοιχης θεραπείας σε θετικές καλλιέργειες [16,17]. Το σύνδρομο της ευερέθιστης ληκύθου (irritable pouch syndrome) μέρος του συνδρόμου ευερεθίστου εντέρου μπορεί εύκολα να αποκλεισθεί ενδοσκοπικά [41] Η συχνότητα της νόσου ανέρχεται σε 15.5%, 22.5%, 36% και 45.5% σε 1, 2, 5, 10 έτη αντίστοιχα μετά την χειρουργική επέμβαση για ελκώδη κολίτιδα [7].

Αντίθετα η συχνότητα της ληκυθίτιδας σε χειρουργημένη οικογενή πολυποδίαση κυμαίνεται 3%-14% [18]

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΗΚΥΘΙΤΙΔΑΣ

Αντιβιοτικά: Η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη μεμονομένα αποτελούν θεραπεία πρώτης εκλογής στην οξεία ληκυθίτιδα, σε ημερήσιες από το στόμα δόσεις 250 mg x3 και 500 mg x 2 αντίστοιχα για 7-10 ημέρες με απάντηση στη θεραπεία >80% [19,20]. Στη χρόνια υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ληκυθίτιδα ο συνδυασμός αντιβιοτικών θεωρείται αρκετά αποτελεσματικός όπως ριφαξιμίνη 1gr x2 με σιπροφλοξασίνη 500mg x2 για 15 ημέρες[21] ή μετρονιδαζόλη 400mg x2 με σιπροφλοξασίνη 500mg x2 για 28 ημέρες [22]. Η ανθεκτική ληκυθίτιδα δυνατό να απαιτήσει το συνδυασμό περισσοτέρων των δύο αντιβιοτικών αφού ληφθούν υπόψιν φυσικά και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους από τη συχνή χορήγηση.

Μεσαλαζίνη: Η τοπική χρήση με τη μορφή υποκλυσμών ή υποθέτων για διάρκεια 20-30 ημερών φαίνεται ότι προκαλεί σε μικρές σειρές ασθενών κλινική και ενδοσκοπική βελτίωση της ληκυθίτιδας [23,24,25].

Κορτικοειδή: Περιωρισμένη η αποτελεσματικότητα της συστηματικής ή τοπικής χρήσης των κορτικοειδών στη θεραπεία της οξείας και χρόνιας ληκυθίτιδας. Μικρές μελέτες δείχνουν παροδική κλινική και ενδοσκοπική βελτίωση με τοπικά σκευάσματα βουδεσονίδης και υποτροπή μετά τη διακοπή της θεραπείας[23,24,26]

Ανοσοκατασταλτικά: Σε μικρή ομάδα 4 ασθενών με χρόνια ληκυθίτιδα η χρήση θειοπουρινών (αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη) διατήρησε την ύφεση για διάστημα 3 ετών [27]. Η χρήση όμως των παραπάνω φαρμάκων φαίνεται ότι δεν προστατεύει από την εμφάνιση ληκυθίτιδας σε μικρές σειρές ασθενών που είχαν υποβληθεί σε ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος λόγω πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας υπό σύγχρονη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (πρεδνιζόνη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη ή FK 506) [28,29]. Σε χρόνια ανθεκτική ληκυθίτιδα η χρήση του χυμαιρικού μονοκλωνικού αντισώματος anti-TNF-α (Infliximab) δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε μικρές σειρές ασθενών. Ασθενείς με επίμονη συριγγοποιό ληκυθίτιδα με παρουσία συριγγίων με τα ενδοπυελικά όργανα (κύστη, κόλπος) ή με την περιπρωκτική χώρα, αποτέλεσμα καθυστερημένης διάγνωσης νόσου Crohn, ωφελούνται από τη περιοδική χορήγηση του Infliximab σε τακτά χρονικά διαστήματα (5mg/Kgr στις 0,2,6 εβδ και κατόπιν κάθε 8 εβδ. υπό σύγχρονη χορήγηση αζαθειοπρίνης ή 6-MP). Χρειάζεται όμως μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών για πιο ασφαλή αποτελέσματα [30,31, 32,33,34,35,].

Προβιοτικά: Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί οργανισμοί του γαστρεντερικού σωλήνα. Η χρήση τους στηρίζεται στην υπόθεση ότι η διαταραχή στην ισορροπία της εντερικής χλωρίδας (dysbiosis) μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η ληκυθίτιδα σε χειρουργημένους ασθενείς με δημιουργία pouch. Σε 2 ελεγχόμενες μελέτες η προληπτική χρήση του προβιοτικού VSL-3 σε ημερήσια από το στόμα δόση

6gr σε ασθενείς με χρόνια ληκυθίτιδα σε ύφεση, διατήρησε την ύφεση για διάστημα 12 μηνών [36,37].

Αλλοι θεραπευτικοί παράγοντες: Εχουν χρησιμοποιηθεί τοπικοί υποκλυσμοί σκευασμάτων βισμουθίου, αλλοπουρινόλη per os, υποκλυσμοί λιπαρών οξέων μικρής αλύσου (short chain fatty acids) ή σκευάσματα γλουταμίνης χωρίς όμως ιδιαίτερα αποτελέσματα στη θεραπεία της χρόνιας ανθεκτικής ληκυθίτιδας [38,39,40]. Επίσης το κάπνισμα πιθανό να παίζει κάποιο προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση της ληκυθίτιδας [15].

ΕΠΙΛΟΓΟΣ - ΣΧΟΛΙΑ

Όπως γίνεται αντιληπτό οι χειρουργημένοι ασθενείς με δημιουργία νεοληκύθου (pouch) και χρόνια υποτροπιάζουσα ληκυθίτιδα αποτελούν ένα δύσκολο θεραπευτικό πρόβλημα στην κλινική πράξη. Συνήθως τα οξέα επεισόδια της χρόνιας ληκυθίτιδας αντιμετωπίζονται με κάποιο θεραπευτικό χειρισμό που προαναφέρθηκε. Λίγες είναι οι περιπτώσεις (1.3% των ασθενών) που λόγω της ανθεκτικής νόσου, ο ασθενής θα οδηγηθεί στο χειρουργείο για αφαίρεση του pouch και παραμονή μόνιμης ειλεοστομίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dozois RR, Kelly KA. The surgical management of ulcerative colitis. In:Kirsner JB, ed. Inflammatory Bowel Disease, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders 2000: 626-57.
2. Pemberton JH et al. Ileal pouch -anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: Long -term results. Ann Surg 1987;206:504-513.
3. Sandborn WJ. Pouchitis in the Kock continent ileostomy and the ileoanal pouch. In: Kirsner JB, ed. Inflammatory Bowel Disease, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders 2000:736-47.
4. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis and treatment. Gastroenterology 1994;107:1856-60.
5. Mahadevan U, Sandborn WJ. Diagnosis and management of pouchitis. Gastroenterology 2003;124:1636-1650.
6. Tiainen J et al.Long-term clinical outcome and anemia after restorative proctocolectomy for ucerative colitis. Scand J Gstroenteerol 2000;35:1170-1173.
7. Penna C et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitisn occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. Gut 1996;38:234-239.
8. Balbir-Gurman A et al. Arthritis related to ileal pouchitis following total proctocolectomy for ulcerative colitis. Semin Arthitis Rheum 2001;30:242-248.
9. Merret MN et al. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectony for ulcerative colitis. Gut 1996;38:362-364.

10. Mesiya S et al. Increased colonic eosinophils may predict preoperatively (abstr). Am J Gastroenterol 1999;94:267:A407.
11. Esteve M et al.Antineutrophil cytoplasmic antibodies in sera from colectomized ulcerative colitis patients and its relation to the presence of pouchitis. Gut 1996;38: 894-898.
12. Yang P et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies pouchitis after proctocolectony with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1996;31: 594-598.
13. Fleshner PR et al. High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. Gut 2001;49:671-677.
14. Sandborn WJ et al. Pouchitis after ileal poch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Acivity Index. Mayo Clinic Proc 1994;69:409-415.
15. Sandborn WJ. Pouchitis: definition, risk factors, frequency, natural history, classification and puplic health perspective. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic, 1997:51-63.
16. Munoz-Juarez M et al. Misdiagnosis of specific cytomegalovirus infection of the ileal pouch as refractory idiopathic chronic pouchitis: report of two cases. Dis Colon Rectum 1999;42:117-120.
17. Mann SD et al. Closrtidium difficile infection - an unusal cause refractory pouchitis: report of a case. Dis Colo Rectum 2003;46:267-270.
18. Perrault J et al. Pouchitis in young patients after the ileal pouch anal anastomosis. Inflamm Bowel Dis 1997;3:181-185.
19. Madden MV et . al. Double- blind crossover trial of metronidazole vs placebo in chronic unremitting pouchitis. Dig Dis Sci 1994;39:1193-1196.
20. Shen B et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. Inflamm Bowel Dis 2001;7;310-305.
21. Gionchetti P et al. Antibiotic combination therapy in patients chronic,treatment-resistant pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:713-718.
22. Minura T et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. Aliment Pharamcol Ther 2002;16:909-917.
23. Shepherd NA et al. Pouchitis. Int J Colorectal Dis 1989;4:205-229.
24. Tytgat GN, van Deventer SJ. Pouchitis. Int J Colorectal Dis 1988;3:226-228.
25. Ciribilli Jet al. Metabolism of sulphasalazine in patients with ileoanal anastomosis and reservoir (abstr).Gastroenterology1991;100:A203
26. Sambuelli A et al. Budesonide enema in pouchitis, a double-blind, double-dummy, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:27-34.
27. MacMillan F et al. Efficacy of immunosupresssive therapy for the treatment of chronic pouchitis following ileal pouch0anal anastomosis (abstr). AmJ Gastroenterol 1999;94:A677.

28. Zins BJ et al. Pouchitis disease course after orthotopic liver transplantation in patients with primar sclerosing cholangitis and a ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol 1995;90:2177-2181.
29. Rowley S et al . Restorative proctocolectomy and pouch anal anastomosis for ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation Gut1995;37:845-847.
30. Ricart E et al. Successful management of Crohns disease of the ileoanal pouch with infliximab. Gastroenterology 1999;117:429-432.
31. Arnott ID et al. Clinical use of infliximab in Crohns disease: the Edinburgh experience. Aiment Pharmacol Ther 2001;15:1639-1646.
32. Viscido A et al. Infliximab in refractory pouchitis complicated by fistulae following ileo-anal pouch for ukcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1263-1271.
33. Lodhavia PJ et al. Efficacy of infliximab in the treatment of refractory pouchitis. Am J Gastrenterol 2002; vol 97, no9, suppl.
34. Koorosh Kooros and Aubrey J Katz. Infliximab therapy in peadiatric Crohns pouchitis. Inflamm Bowel Dis 2004;10:4170420.
35. Colombel Jean-Frederic et al. Management of Crohns disease of the ileoanal pouch with infliximab. Am J Gastroenterol 2003;98:2239-2244.
36. Mimura T et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL-3) for maintaining remission in recurrent of refractory pouchitis. Gut 2004;53:108-114.
37. Gionchetti P et al. Prophylaxisof pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind placebo- controlled trial. Gastroenterology 2003;124:1202-9.
38. Gionchetti P et al. Long-term efficacy of bismuth carbomer enemas in patients with treatment-resistant chronic pouchitis. Aliment Pharmacol Ther1997;11:673-678.
39. Tremaine WJ et al. Bismuth carbomer foam enemas for active chronic pouchitis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 1997;11;1041-1046.
40. Wischmeyer P et al. Chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: responses to butyrate and glutamine suppositories in a pilot study. Mayo Clinic Proc 1993;68: 978-981.
41. Shen B et al. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol 2002;97:972-7.

ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΗΤΙΚΕΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ ΧΩΡΙΣ ΣΑΦΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΠΕΠΤΙΚΟ

Θ. Αρναούτη, Ε. Καραδήμας, Γ. Κυρίτσης
Metropolitan Hospital, Ν. Φάληρο

Ο όρος εντεροπαθητικές αρθρίτιδες αναφέρεται σε αρθρίτιδες, που σχετίζονται με την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Τόσο η νόσος του Crohn, όσο και η ελκώδης κολίτιδα, μπορεί να συνοδεύονται από ενοχλήματα στις περιφερικές αρθρώσεις, τις ιερολαγόνιες, και τη σπονδυλική στήλη.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης είναι να δείξει ότι: (1) οι εντεροπαθητικές αρθρίτιδες δεν είναι σπάνιες, (2) οι πάσχοντες δύσκολα θεραπεύονται αν δεν λάβουν αγωγή για τη νόσο του πεπτικού συστήματος και (3) μερικές φορές δημιουργούνται παρενέργειες από τη χορήγηση ακατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ: Η μελέτη αναφέρεται σε 17 ασθενείς, οι οποίοι προσήλθαν κατ'επανάληψιν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Ορθοπεδικής κλινικής κατά την τελευταία τριετία (2001-2004) παραπονούμενοι για επώδυνες αρθρώσεις κυρίως των κάτω άκρων (γόνατο, ποδοκνημική και ισχίο) και σπανιότερα των άνω άκρων ή του κορμού. Οι περισσότεροι από αυτούς παραπονούντο για πόνο και οίδημα της κατά γόνυ άρθρωσης. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειχνε αυξημένη ΤΚΕ, αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα και παρουσία άσηπτης φλεγμονής στο ληφθέν αρθρικό υγρό. Η αρθροσκόπηση, στην οποία υπεβλήθησαν 10 από τους ασθενείς αυτούς, έδειξε υμενοπάθεια της άρθρωσης. Στους ασθενείς αυτούς, επειδή παρατηρήθηκε συμμετοχή του γαστρεντερικού συστήματος με άτυπη σημειολογία, κρίθηκε αναγκαίος ο ενδοσκοπικός έλεγχος του πεπτικού τους συστήματος με γαστροσκόπηση ή και κολονοσκόπηση, ο οποίος αποκάλυψε αλλοιώσεις του βλεννογόνου ενδεικτικές της νόσου του Crohn και επιβεβαιώθηκαν με την ιστολογική εξέταση. Περαιτέρω έλεγχος με σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα λευκά αιμοσφαίρια με Tc-99m (Leukoscan) έδειξε αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στις προσβεβλημένες αρθρώσεις καθώς επίσης και στο έντερο.

Οι ασθενείς έλαβαν κατάλληλη αγωγή για το γαστρεντερικό σύστημα με ελάχιστα ή καθόλου χορήγηση των συνηθισμένων αντιφλεγμονωδών σκευασμάτων με καλή ανταπόκριση στις προσβεβλημένες αρθρώσεις. Σοβαρές παρενέργειες από την προηγηθείσα χρόνια αντιφλεγμονώδη αγωγή παρατηρήθηκαν σε 2 από τους ασθενείς της μελέτης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Οι εντεροπαθητικές αρθρίτιδες φαίνεται ότι δεν είναι σπάνιες στην καθημερινή ιατρική πρακτική και πρέπει να τις λαμβάνουμε πάντα σοβαρά υπόψιν στη διαφορική διάγνωση των αρθριτικών νόσων, όταν οι ασθενείς είναι σχετικά νέας ηλικίας, με περιοδικές κρίσεις που δεν ελέγχονται από τα συνήθως διδόμενα αντιφλεγμονώδη σκευάσματα και αναφέρουν είτε χρόνια πεπτικά ενοχλήματα, είτε πεπτικά ενοχλήματα σχετιζόμενα με τη λήψη των αντιφλεγμονωδών.

2. ΤΕΛΙΚΗ ΕΙΛΕΪΤΙΣ (ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN): ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ ΕΛΙΚΟΕΙΔΗ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (SPIRAL CT)

Φ. Κωνσταντινίδης, Ε. Πατέλης, Κ. Ταβερναράκη, Π. Γεωργούλης,
Α. Παναγιωτοπούλου, Π. Αντωνόπουλος
Μονάδα Αξονικής Τομογραφίας, 1ο Νοσοκομείο ΙΚΑ-Σισμανόγλειο

Σκοπός:
Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να καταδείξει τη χρησιμότητα της απεικονιστικής μεθόδου της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας στη διαγνωστική προσέγγιση της τελικής ειλεϊτιδας (νόσο του Crohn).

Υλικό-Μέθοδος:
Εξετάσθηκαν 37 ασθενείς ηλικίας 27 έως 68 χρόνων με τη μέθοδο της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας μετά από χορήγηση από του στόματος σκιαγραφικού και με λεπτές τομές πάχους 5χιλ. στην περιοχή του τυφλού και τελικού ειλεού.

Αποτελέσματα:
Στους 27 ασθενείς παρατηρήθηκε πάχυνση του τοιχώματος του τελικού ειλεού. Σε 17 ασθενείς παρατηρήθηκε διήθηση του περικολικού-περιειλεϊκού λίπους. Σε 14 ασθενείς παρατηρήθηκε και ύπαρξη μικρών διογκωμένων λεμφαδένων μεσεντερίου. Σε 10 ασθενείς παρατηρήθηκε πάχυνση του τοιχώματος του τυφλού με ήπια πάχυνση του τοιχώματος του τελικού ειλεού και διήθηση του περιτυφλικού λίπους. Σε 6 ασθενείς παρατηρήθηκε και επέκταση της νόσου στο σιγμοειδές με πάχυνση του τοιχώματος του και διήθηση του περισιγμοειδικού λίπους. Σε 1 ασθενή παρατηρήθηκε εξεσημασμένη πάχυνση τυφλού και τελικού ειλεού με τη μορφολογία ανάπτυξης εξεργασίας. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν και σε κολονοσκόπηση και η διάγνωση επιβεβαιώθηκε και ιστολογικά.

Συμπέρασμα:
Η μέθοδος της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας αποτελεί μια αξιόπιστη και αναίμακτη απεικονιστική εξέταση για τη διερεύνηση της νόσου του Crohn και είναι δυνατόν να συμβάλλει στη διάγνωσή και στην έκταση της νόσου σε συγκερασμό με άλλες επεμβατικές εξετάσεις όπως η κολονοσκόπηση και η βιοψία βλεννογόνου του εντέρου.

3. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΑΣ ΑΠΟ ΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN

Γ. Μπασδάνης, Β. Παπαδόπουλος, Α. Μιχαλόπουλος, Δ. Παραμυθιώτης, Α. Ζαταγιάς, Δ. Μέκρας, Ι. Τζεβελέκη, Ν. Χαρλαύτης
Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική-Εργαστήριο Παχέος Εντέρου, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

Σκοπός: Στην εργασία αυτή καταγράφονται από το υλικό μας, οι επιπλοκές της νόσου του Crohn, οι οποίες πολλές φορές είναι απειλητικές για την ζωή των ασθενών και περιγράφονται οι χειρουργικές επεμβάσεις που έγιναν για την αντιμετώπισή τους.
Ασθενείς-μέθοδος: Κατά το χρονικό διάστημα 1990 - 2005 χειρουργήθηκαν στην Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ 36 ασθενείς με επιπλοκές της νόσου του Crohn. Συγκεκριμένα, 7 ασθενείς αντιμετωπίσθηκαν για ενδοκοιλιακά και 10 για παραεδρικά αποστήματα, 11 ασθενείς για συρίγγια (4 εντεροδερματικά, 3 εντεροκυστικά, 4 εντερο-εντερικά και 1 εντεροκολπικό), ενώ 5 ασθενείς για ισχαιμία-νέκρωση εντέρου και 2 ασθενείς για αποφρακτικό ειλεό λόγω στένωσης του εντέρου. Οι εκτομές του εντέρου ήταν όσο το δυνατόν περιορισμένες στο πάσχον τμήμα και όχι πέραν των 5-10 εκ. υγιούς εντέρου.
Αποτελέσματα: Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίσθηκαν χειρουργικά. Σε 3 ασθενείς με κοιλιακό απόστημα προηγήθηκε διαδερμική παροχέτευση υπό αξονικό τομογράφο και σε δεύτερο χρόνο διενεργήθηκε εκτομή του εντέρου. Ένας ασθενής κατέληξε από πνευμονική εμβολή, ενώ ένας άλλος ανέπτυξε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
Συμπέρασμα: Οι επιπλοκές της νόσου του Crohn αποτελούν εξόχως σοβαρές παθολογικές καταστάσεις και η έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπισή τους οδηγεί στη διάσωση και στη βελτίωση της ποιότητος ζωής των ασθενών.

4. ΟΡΘΟΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΕΙΛΕΟΣΤΟΜΙΑ

Γ. Μπασδάνης, Β. Παπαδόπουλος, Α. Μιχαλόπουλος, Δ. Παραμυθιώτης, Α. Ζαταγιάς, Ε. Καραμανλής, Ι. Τζεβελέκη, Ν. Χαρλαύτης
Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική-Εργαστήριο Παχέος Εντέρου, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

Σκοπός: Η ορθοκολεκτομή με ή χωρίς προστατευτική ειλεοστομία αγκύλης και δημιουργία ειλεϊκής νεοληκύθου αποτελεί την πλέον σύγχρονη και αποδεκτή χειρουργική μέθοδο αντιμετώπισης της ελκώδους κολίτιδας (UC). Διερευνώνται η αποτελεσματικότητα της επέμβασης χωρίς προστατευτική ειλεοστομία, οι επιπλοκές και η επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών.
Ασθενείς-Μέθοδος: Στο χρονικό διάστημα 1993-2005, 19 ασθενείς με UC υποβλήθηκαν σε ορθοκολεκτομή και δημιουργία νεοληκύθου. Η παρασκευή του ορθού έγινε με το ψαλίδι υπερήχων (Ultrascision) ή την ηλεκτροχειρουργική μέθοδο έμφραξης αγγείων (Ligasure) ενώ, η αναστόμωση έγινε με παραλλαγή της μεθόδου της διπλής συρραπτικής τεχνικής και σε ύψος περίπου 0-2 cm από την κτενιαία γραμμή. Η διάρκεια της εγχείρησης ήταν 150 ± 30΄. Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκε καθετήρας foley διαπρωκτικά για 8 ημέρες.
Αποτελέσματα: Η μέση διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης ήταν 30 μήνες (2 μήνες-10 έτη). Οι κενώσεις κυμάνθηκαν 4±2 ημερησίως. Διαφυγή από την αναστόμωση παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή, ο οποίος στη συνέχεια αντιμετωπίστηκε με προσωρινή ειλεοστομία. Σε 3 ασθενείς αναπτύχθηκε νεοληκυθίτιδα, η εκτίμηση της οποίας έγινε με τη χρησιμοποίηση ειδικού αλγορίθμου (Heidelberg Pouchitis Activity Score-HPAS) που καθορίζει τον βαθμό της φλεγμονής, την διάκριση σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή και την διάρκεια αυτής (οξεία ή χρόνια). Πρωτοπαθής, οξεία, νεοληκυθίτιδα μετρίου βαθμού διαπιστώθηκε σε 2 ασθενείς και αντιμετωπίσθηκε συντηρητικά. Δευτεροπαθής, οξεία, νεοληκυθίτιδα παρατηρήθηκε σε 1 ασθενή με την διαφυγή της νεοληκύθου.
Συμπέρασμα: Αν και ο αριθμός των περιπτώσεών μας δεν είναι μεγάλος, η μέθοδος κρίνεται ασφαλής, σχετικά μικρής διάρκειας και αποτελεσματική αφού, καταγράφηκε μια μόνο διαφυγή ενώ, αποφεύχθηκε η δεύτερη χειρουργική επέμβαση για σύγκλειση της ειλεοστομίας όπως και οι πιθανές επιπλοκές αυτής. Η γνώση ενός ειδικού και ευαίσθητου αλγόριθμου αποτελεί χρήσιμο εργαλείο που θέτει με ακρίβεια την διάγνωση της νεοληκυθίτιδας και βοηθά στην αντιμετώπιση τόσο αυτής όσο και των απώτερων επιπλοκών της νεοληκύθου.

5. ΧΟΡΗΓΗΣΗ INFLIXIMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN'S

Ε. Γαβαλάς, Ι. Σαπάκος, Χ. Ζαβός, Ι. Κουντουράς, Π. Καρατζόγλου, Λ. Τουλούμης, Δ. Χατζόπουλος, Γ. Λαζαράκη, Χ. Στεργιόπουλος, Μ. Ραπτοπούλου-Γιγή, Ι. Βενιζέλος
Γαστρεντερολογικό Εργαστήριο, Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Σκοπός: Το Remicade (infliximab) αποτελεί αντίσωμα αναστέλλον την κυτταροκίνη TNF-α που επάγει την φλεγμονώδη αντίδραση μέσω ενεργοποίησης της Th1. Η ένδειξη χορηγήσεως περιλαμβάνει κατεξοχήν μετρίου ή σοβαρού βαθμού, συριγγοποιό ή μη, νόσο Crohn's (NC), μη απαντώσα στη συμβατική θεραπεία. Η παρούσα μελέτη καταγράφει την εμπειρία μας από τη χρήση του Remicade σε ασθενείς με NC όσον αφορά την ενεργότητα ή/και την επούλωση συριγγίων της νόσου.
Ασθενείς-Μέθοδοι: 17 ασθενείς με NC (12 άνδρες και 5 γυναίκες) ανθεκτική στη συμβατική αγωγή (μέσης ηλικίας 44,7±12,44 έτη έλαβαν θεραπεία με Remicade. Μελετήθηκε η επίδραση της θεραπείας στην ενεργότητα της νόσου βάσει του δείκτη CDAI (Crohn's Disease Activity Index), ο οποίος χρησιμοποιείται διεθνώς για την παρακολούθηση της εξέλιξης της NC. Τρεις ασθενείς με NC χειρουργήθηκαν για συρίγγια ή αποστήματα. Οι ασθενείς έλαβαν από 1-13 ώσεις (μέσος όρος 7,7 ώσεις). Ο μέσος χρόνος χορηγήσεως του Remicade ήταν 17,23 μήνες.
Αποτελέσματα: Ο μέσος όρος του CDAI μειώθηκε από 161,76 σε 52,11 μετά την θεραπεία στους ασθενείς με NC. Μόνο 1 ασθενής με ιστορικό 3 επεμβάσεων (αφαίρεση τμημάτων εντέρου και φλεγμονώδους μάζας) και παρουσία παραεδρικού συριγγίου - στενωτικών φαινομένων είχε CDAI >150 μετά τη θεραπεία (μη ύφεση NC) ενώ άλλοι 2 ασθενείς υποτροπίασαν όσον αφορά τον αριθμό των κενώσεων, χωρίς να επηρεάζεται ο συνολικός CDAI. Μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά τον βαθμό ύφεσης της νόσου.
Συμπεράσματα: Η χορήγηση Remicade οδηγεί σε σαφή βελτίωση της κλινικής εικόνας και της ενεργότητας της NC.

6. ΧΟΡΗΓΗΣΗ INFLIXIMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Ι. Σαπάκος, Ε. Γαβαλάς, Χ. Ζαβός, Ι. Κουντουράς, Λ. Τουλούμης, Π. Καρατζόγλου, Δ. Χατζόπουλος, Γ. Λαζαράκη, Χ. Στεργιόπουλος, Α. Καλής, Ι. Βενιζέλος
Γαστρεντερολογικό Εργαστήριο, Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Σκοπός: Το infliximab (Remicade) αποτελεί χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της κυτταροκίνης TNF-α, η οποία επάγει την φλεγμονώδη αντίδραση. Η παρούσα μελέτη καταγράφει την εμπειρία μας από τη χρήση του infliximab σε ασθενείς με κορτιζονοεξαρτώμενη ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) όσον αφορά την ενεργότητα της νόσου.
Ασθενείς-Μέθοδοι: Σε 8 ασθενείς ΕΚ (μέσης ηλικίας 60,52±13,54 έτη) μελετήθηκε η επίδραση της θεραπείας με infliximab στην ενεργότητα της νόσου με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια Truelove-Witts'.
Αποτελέσματα: Οι ασθενείς έλαβαν από 2 έως 11 ώσεις (μέσος όρος 4,62 ώσεις), ενώ ο μέσος όρος διάρκειας της θεραπείας ήταν 9,12 μήνες. Τρεις από τους 8 (37,5%) ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νόσο παρουσίασαν ύφεση. Οι υπόλοιποι 5 (62,5%) ασθενείς, οι οποίοι είχαν ήπια μορφή νόσου προ της χορηγήσεως του infliximab παρουσίασαν βελτίωση σε ορισμένα επιμέρους κριτήρια Truelove-Witts' (αριθμός κενώσεων, παρουσία αίματος).
Συμπεράσματα: Το infliximab είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία της ήπιας και μέτριας βαρύτητας κορτιζονοεξαρτώμενης ΕΚ.

7. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ. ΕΜΠΕΙΡΙΑ 15 ΧΡΟΝΩΝ

Στ. Καρύδα[1], Ν. Νικολαΐδης[2], Ο. Γιουλεμέ[2], Φ. Κουκουργιάννη[1], Κ. Πατσιαούρα[1], Μ. Μπαντουράκη[3], Ε. Καζαντζίδου[4]
[1]Α'Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, [2]Β' Προπ.Παθολογική Κλ. ΑΠΘ, [3]Παθολογοανατομικό και [4]Ακτινολογικό Εργ. Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Σκοπός: Η διερεύνηση του κλινικού φάσματος και της πορείας της ΦΝΕ σε παιδιά και εφήβους.
Υλικό-Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 22 ασθενείς(13Θ) με ελκώδη κολίτιδα(ΕΚ) και 15(9Α) με νόσο Crohn(ΝC) που διαγνώσθηκαν τα τελευταία 15 χρόνια. Η διάγνωση της νόσου έγινε με βάση τα κλινικά, ακτινολογικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα.
Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων ήταν 9,9±3,8 χρ για την ΕΚ και 10,7±3,8 χρ για τη ΝC, ενώ η μέση ηλικία διάγνωσης 10,2±3,7 χρ για την ΕΚ και 11,3±3,9 για τη ΝC. Η καθυστέρηση της διάγνωσης κυμάνθηκε από 0,5-18 μήνες για την ΕΚ και 1-36 μήνες για τη ΝC. Τα κύρια συμπτώματα της ΕΚ ήταν βλεννοαιματηρές διαρροϊκές κενώσεις(100%), κοιλιακά άλγη(52%) και απώλεια βάρους(48%), ενώ για τη ΝC κοιλιακά άλγη(60%), απώλεια βάρους(60%), χρόνιο εμπύρετο(53%) και καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης(33%). Η έναρξη της νόσου ήταν βαριά σε 48% των παιδιών με ΕΚ και 27% με ΝC. Εννέα (41%) ασθενείς με ΕΚ είχαν πανκολίτιδα, ενώ σε 7(47%) με ΝC η νόσος εντοπιζόταν στον τελικό ειλεό και στο παχύ έντερο. Αρχικά σε όλες τις περιπτώσεις χορηγήθηκε σουλφασαλαζίνη ή σαλικυλικά ενώ κορτικοστεροειδή σε 52% των παιδιών με ΕΚ και σε όλα με ΝC. Η διάρκεια της παρακολούθησης κυμάνθηκε από 0,5-8 χρ για την ΕΚ και 0,5-7,5 χρ για τη ΝC. Ένδεκα (52%) ασθενείς με ΕΚ και 9 (60%) με ΝC παρουσίαζαν συχνές υποτροπές της νόσου, ενώ οι υπόλοιποι είναι σε πλήρη ύφεση. Έξι ασθενείς συνολικά ήταν κορτικοεξαρτώμενοι και έλαβαν αζαθειοπρίνη, ενώ σε 2 από αυτούς χορηγείται anti-TNF-α. Δύο παιδιά με ΕΚ παρουσίασαν σκληρυντική χολαγγειίτιδα και 1 με ΝC περιπρωκτικό συρίγγιο. Ειλεοτυφλική εκτομή έγινε σε 2 ασθενείς με ΝC. Μία ασθενής με ΝC απεβίωσε λόγω σηπτικού Shock.
Συμπεράσματα: 1)Η ΦΝΕ στα παιδιά συχνότερα εκδηλώνεται κατά τη σχολική ηλικία. 2)Η κλινική προβολή είναι βαρύτερη στην ΕΚ.3)Η καθυστέρηση της διάγνωσης είναι μεγαλύτερη στη ΝC.4) Πανκολίτιδα εμφάνισε το 41% των ασθενών με ΕΚ και ειλεοκολίτιδα το 47% με ΝC.5) 50% των παιδιών με ΕΚ και ΝC παρουσιάζουν συχνές υποτροπές.

8. ΚΛΙΝΙΚΟΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΘΕΣΣΑΛΙΑ- ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ

Σ. Ποταμιάνος, Ι. Δαβίδη, Β. Λώτης, Ε. Ντούνας, Α. Ψύχος, Χ. Ρίζος, Α. Καψωριτάκης
Γαστρεντερολογικό τμήμα Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Σκοπός: Καταγραφή των επιδημιολογικών και κλινικών παραμέτρων των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Εντεροπαθειών (ΙΦΕΝ) στην Θεσσαλία.
Υλικό- Μέθοδος: Ασθενείς με ΙΦΕΝ που παρακολουθούνται στο ειδικό ιατρείο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας σε διάστημα 3 ετών (2002-2005). Καταγραφή των επιμέρους παραμέτρων σε προσχεδιασμένη φόρμα. Προοπτική μελέτη.
Αποτελέσματα: 95 ασθενείς με ΙΦΕΝ, εξ αυτών 49 με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ), 26 άνδρες/23 γυναίκες, 38 με νόσο του Crohn (ΝC), 20 άνδρες/18 γυναίκες, και 8 με αδιευκρίνιστη κολίτιδα. Αναλογία ΕΚ/ΝC 1,29/1. Αναλογία ανδρών/γυναικών 1,12/1. Μέση ηλικία : 45,5±15,5 έτη για την ΕΚ και 38,4±15,5 έτη για τη ΝC. Χρονικό χάσμα από την έναρξη μέχρι την διάγνωση: μ.ο.14,3 μήνες και για τις δύο παθήσεις. Θετικό οικογενειακό ιστορικό: 13 ασθενείς (13,68%). Μορφωτικό επίπεδο: αναλφάβητοι-απόφοιτοι δημοτικού 11 ασθενείς με ΕΚ (22,45%) και 10 με ΝC (16,3%), μέση εκπαίδευση 25 ασθενείς με ΕΚ (51%) και 19 με ΝC (50%) και τεχνολογική-ανώτατη 13 ασθενείς με ΕΚ(26,5%) και 9 με ΝC (33,6%). Ατομικό αναμνηστικό σκωληκοειδεκτομής: 6 ασθενείς με ΕΚ και 14 με ΝC. Καπνισματικές συνήθειες: από τους ασθενείς με ΕΚ καπνιστές είναι 6 (12,24%), πρώην καπνιστές 10 (20,4%) και 33(67,34%) δεν κάπνισαν ποτέ. Από τους ασθενείς με ΝC καπνιστές είναι 19(50%), πρώην καπνιστές 9(23,68%) και ποτέ δεν κάπνισαν 10(26,3%). Ιστορικό χρήσης αντισυλληπτικών: 7 γυναίκες ασθενείς με ΕΚ(30,4%) και 3 με ΝC (8,7%). Έκταση και εντόπιση: πανκολίτιδα διαπιστώθηκε σε 27 ασθενείς με ΕΚ(55%) ενώ αριστερή κολίτιδα σε 14(28,5%) και ορθίτιδα σε 8 (16,33%). Εντόπιση της ΝC στο λεπτό και παχύ έντερο είχαν 25(65,8%) ασθενείς, μόνο στο παχύ 8 (21%) και μόνο στο λεπτό (τελικός ειλεός) 5(13,1%).Προσβολή και του ανωτέρου πεπτικού είχαν 4 ασθενείς με ΝC και περιεδρική νόσο 7. Εξωεντερικές εκδηλώσεις: 30 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 33 με νόσο του Crohn. Καρκίνος παχέος εντέρου διαγνώσθηκε σε 2 ασθενείς με ΕΚ. Σε ολική κολεκτομή οδηγήθηκαν 4 ασθενείς ΕΚ και χειρουργήθηκαν 6 ασθενείς με ΝC (3 για διάτρηση και 3 για ειλεό). Τουλάχιστον μία νοσηλεία χρειάστηκαν 30 ασθενείς με ΕΚ (61%) και 36 με ΝC 94,7%).
Συμπεράσματα: 1) Μικρή διαφορά στη συχνότητα ΕΚ και ΝC 2) Υψηλό ποσοστό θετικού οικογενειακού ιστορικού, λόγω επικέντρωσης του ερωτηματολογίου 3) Μεγάλο ποσοστό ασθενών με πανκολίτιδα (νοσοκομειακοί ασθενείς) 4) Υψηλό ποσοστό εξωεντερικών εκδηλώσεων (σχολαστική προοπτική καταγραφή) 5) Η κατανομή κατά φύλο, οι καπνισματικές συνήθειες, το μορφωτικό επίπεδο και το ιστορικό σκωληκοειδεκτομής επιβεβαιώνουν τα ευρήματα άλλων μελετών.

9. Η ΗΠΑΡΙΝΗ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΩΣ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ. ΜΙΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ, ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ

Π. Ζέζος, Γ. Παπαϊωάννου*, Ν. Νικολαΐδης, Κ. Πατσιαούρα**, Ο. Γιουλεμέ, Θ. Βασιλειάδης, Ν. Ευγενίδης
Β΄ Προπ. Παθολογική Κλινική, ΓΠΝ "Ιπποκράτειο", Θεσσαλονίκη
*Αιματολογικό Τμήμα, ΓΠΝ "Παπαγεωργίου", Θεσσαλονίκη
**Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΠΝ "Ιπποκράτειο", Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ: Η ηπαρίνη διαθέτει αντιπηκτικές, αντιφλεγμονώδεις και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, της ανοχής και της ασφάλειας της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (ΗπΧΜΒ) ως συμπληρωματικής θεραπείας στην ενεργό ελκώδη κολίτιδα.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη 12 εβδομάδων, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 34 ενήλικες ασθενείς πάσχοντες από ενεργό ελκώδη κολίτιδα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της κλασικής θεραπείας (N=18) όπου έλαβαν αμινοσαλικυλικά και κορτικοστεροειδή με σταδιακή ελάττωση ανά εβδομάδα, και στην ομάδα της ηπαρίνης (N=16) όπου έλαβαν επιπλέον ενοξαπαρίνη 100 IU Anti-Xa/Kg μία φορά την ημέρα υποδορίως. Εκτιμήθηκαν η ανοχή και η ασφάλεια της θεραπείας. Αναλύθηκαν οι μεταβολές της βαρύτητας της νόσου (κλινική, ενδοσκοπική και ιστολογική) και των εργαστηριακών δεικτών ενεργοποίησης της πήξης και της φλεγμονής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από την ομάδα της κλασικής θεραπείας ολοκλήρωσαν τη μελέτη οι 17 ασθενείς και από την ομάδα της ηπαρίνης οι 15. Η συμμόρφωση και η ανοχή στη θεραπεία ήταν άριστες. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή επιπλοκές. Οι δύο ομάδες θεραπείας βελτίωσαν σημαντικά τη βαρύτητα της νόσου στο τέλος της μελέτης (P<0,001), χωρίς να υπάρχουν διαφορές μεταξύ τους (P=μη σημαντικό). Τα ποσοστά βελτίωσης της νόσου στο τέλος της μελέτης ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (64,7% και 73,3% αντίστοιχα). Οι μεταβολές των δεικτών της φλεγμονής και της αιμόστασης κατά τη διάρκεια της μελέτης και στο τέλος δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα είναι ασφαλής, όμως δε φαίνεται να προσφέρει επιπρόσθετη ωφέλιμη δράση. Ωστόσο, χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για ασφαλέστερα συμπεράσματα.

10. ΑΥΞΗΜΕΝΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ ΚΑΙ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΕΝΕΡΓΟ ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΣΕ ΜΗ ΕΝΕΡΓΟ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Π. Ζέζος, Γ. Παπαϊωάννου*, Ν. Νικολαΐδης, Ο. Γιουλεμέ, Θ. Βασιλειάδης, Ν. Ευγενίδης
Β΄ Προπ. Παθολογική Κλινική, ΓΠΝ "Ιπποκράτειο", Θεσσαλονίκη
*Αιματολογικό Τμήμα, ΓΠΝ "Παπαγεωργίου", Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ: Οι μικροθρόμβοι στον εντερικό βλεννογόνο και ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων στην ελκώδη κολίτιδα, συνηγορούν για πιθανή συμμετοχή της υπερπηκτικότητας στην παθογένειά της. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της ενεργοποίησης της πήξης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. **ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ:** Μελετήθηκαν 46 ενήλικες ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, 12 με νόσο σε μακρά ύφεση (>6 μήνες) και 34 με ενεργό νόσο. Σε όλους, μετά την κλινική εκτίμηση, έγινε κολονοσκόπηση με λήψη βιοψιών και προσδιορίσθηκαν δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP, ινωδογόνο) και άλλες εργαστηριακές παράμετροι. Ακόμη, προσδιορίσθηκαν τα επίπεδα στο πλάσμα δεικτών ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού (TAT, F1+2, D-Dimers) στους ασθενείς και σε 28 υγιείς. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Οι ασθενείς με ενεργό νόσο είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στους δείκτες της φλεγμονής από αυτούς με νόσο σε ύφεση (Mann-Whitney, $P<0,01$). Οι δείκτες ενεργοποίησης της πήξης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με ενεργό νόσο και αυτών με ύφεση. Οι ασθενείς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές D-Dimers και F1+2 από τους υγιείς (Mann-Whitney, $P<0,05$), ενώ οι τιμές των δεικτών αυτών δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών με νόσο σε ύφεση και των υγιών. Ωστόσο, οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, είτε ενεργό είτε σε ύφεση, είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά παθολογικών τιμών στους δείκτες αιμόστασης από τους υγιείς. Στο σύνολο των 46 ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, η ΤΚΕ και το ινωδογόνο είχαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ τους (Spearman $r=0,602$), και σχετιζόταν σημαντικά με τη βαρύτητα και την έκτασή της. Δεν παρατηρήθηκαν παρόμοιες συσχετίσεις με τους δείκτες της αιμόστασης.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στην ελκώδη κολίτιδα υπάρχει ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού που φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τη δραστηριότητα της νόσου, και πιθανόν να σχετίζεται με μια εμμένουσα φλεγμονώδη δραστηριότητα που μπορεί να συντηρεί μια μορφή ελεγχόμενης, ήπιας και αντιρροπούμενης διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.

11. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ MEFV ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Σ. Γιαγλής[1], Κ. Μιμίδης[1], Β. Παπαδόπουλος[1], Κ. Θωμόπουλος[2], Π. Σιδηρόπουλος[1], Σ. Ραφαήλ[1], Β. Νικολοπούλου[2], Ε. Φραγκούλη[3], Γ. Καρτάλης[1], Α. Τζιούφας[4], Δ. Μπούμπας[1], Κ. Ρίτης[1]

[1]Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη.

[2]Γαστρεντερολογικό Τμήμα Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο.

[3]Ρευματολογικό Τμήμα, Τμήμα Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο

[4]Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ, Αθήνα.

ΣΚΟΠΟΣ: Το γονίδιο MEFV, μεταλλάξεις του οποίου σχετίζονται με τον Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό (ΟΜΠ), εμπλέκεται στην φλεγμονώδη απόκριση μέσω της απόπτωσης των λευκών αιμοσφαιρίων, έκκρισης της IL-1β, και της ενεργοποίησης της οδού του NF-κB.

Τόσο η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) όσο και ο ΟΜΠ χαρακτηρίζονται από υποτροπές που συνοδεύονται από διήθηση ουδετερόφιλων στον τόπο της φλεγμονής.

Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η διερεύνηση των μεταλλάξεων στο γονίδιο MEFV ως πιθανού παθογενετικού μηχανισμού φλεγμονής στην ΕΚ.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν 24 πρωτοδιαγνωσμένοι ασθενείς με ΕΚ, 28 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 65 φυσιολογικοί μάρτυρες.

Ως μέθοδος αρχικού ελέγχου βλαβών στα εξώνια 2 και 10 του γονιδίου MEFV χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος NIRCA (Non-isotopic RNase Cleavage Assay).

Για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων και τον προσδιορισμό των απλοτύπων του εξωνίου 2 ακολούθησε άμεση αλληλούχιση των δειγμάτων (direct sequencing).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μεταλλάξεις στον MEFV ταυτοποιήθηκαν σε 6 ασθενείς με ΕΚ (3 M694V/0, 2 M680I/0 and 1 E148Q/E148Q) έναντι ενός ασθενούς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (M694V/0) (P = 0.0396) και ενός υγιούς μάρτυρα (M694V/0) (P = 0.0013).

Τρεις από τους 6 ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο MEFV παρουσίαζαν φλεγμονώδη αρθρίτιδα, κλινική εκδήλωση που δεν παρατηρήθηκε σε 18 ασθενείς με ΕΚ και φυσιολογικό γονίδιο MEFV (P = 0.0099).

Οι ασθενείς με ΕΚ φέρουν σχεδόν αποκλειστικά τον απλότυπο του εξωνίου 2 του MEFV T A C G, σε αντίθεση με φυσιολογικούς μάρτυρες και ασθενείς με FMF.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

(1) Η αυξημένη συχνότητα των μεταλλάξεων του γονιδίου MEFV σε ασθενείς με ΕΚ, ειδικά σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα αρθρίτιδα, προβάλλει την πιθανή τροποποιητική δράση του MEFV στην διαδικασία της νόσου.

(2) Οι διαφορές των απλοτύπων του εξωνίου 2 του MEFV μεταξύ ασθενών με ΕΚ και ασθενών με FMF ή υγιών μαρτύρων, υποδεικνύουν πως οι ασθενείς με ΕΚ συνιστούν έναν ανεξάρτητο και γενετικά διακριτό πληθυσμό.

12. ΟΡΘΟΚΟΛΙΠΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ ΩΣ ΜΟΝΑΔΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN.ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ (ΜΗΤΕΡΑΣ - ΘΥΓΑΤΕΡΑΣ)

Ι. Στρατής[1] Στ. Χατζόπουλος[1], Αρ. Χατζηχρήστου[1], Α. Ηλίας[2], Εμ Κακούτης[1], Θ. Μάρης[2], Κ. Πάσχος[1], Ν Μακραντωνάκης[1], Γ. Κοκοζίδης[2], Γ. Κητής[2]
[1]Α΄ Χειρουργική κλινική ΓΠΝΘ "Γ. Παπανικολάου"
[2]Γαστρεντερολογική κλινική ΓΠΝΘ "Γ. Παπανικολάου"

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου που εντοπίζεται σ'οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα , συχνότερα όμως στον τελικό ειλεό.

Σκοπός: Η παρουσίαση 2 περιπτώσεων νόσου του Crohn, στις οποίες η μόνη εκδήλωση ήταν η ύπαρξη ορθοκολπικού συριγγίου για πολλά χρόνια.

Υλικό - Μέθοδος: Παρουσιάζονται 2 ασθενείς , μητέρα και κόρη 60 και 18 ετών αντίστοιχα στις οποίες διαγνώσθηκε ορθοκολπικό συρίγγιο στα πλαίσια νόσου Crohn λόγω διερεύνησης άτυπου κοιλιακού άλγους.

Αποτελέσματα: Παρουσιάζονται 2 ασθενείς , μητέρα και κόρη 60 και 18 ετών αντίστοιχα, οι οποίες προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με άτυπα κοιλιακά άλγη και ευαισθησία καθ΄ όλη την κοιλιακή χώρα. Κατά την διερεύνηση των ασθενών αναφέρθηκε αποβολή αερίων από τον κόλπο από 40ετίας περίπου για την μητέρα. Η ύπαρξη του συριγγίου επιβεβαιώθηκε με κολποσκόπηση, ορθοσκόπηση και συριγγογραφία, ενώ η κολοσκόπηση θεμελίωσε τη διάγνωση. Για τις δύο ασθενείς δεν προέκυψε λοιπή συμπτωματολογία και έλαβαν οδηγίες για περιοδικό έλεγχο - φαρμακευτική αγωγή.

Συμπέρασμα: Η νόσος Crohn χαρακτηρίζεται από συμπτώματα του πεπτικού σωλήνα τα οποία συχνά συνοδεύονται συχνά από πολυσυστηματικές εκδηλώσεις. Το Ορθοκολπικό συρίγγιο σαν μοναδικό σύμπτωμα αποτελεί σπάνια εκδήλωση της νόσου Crohn, ενώ η ταυτόχρονη παρουσία αυτού του τύπου της νόσου σε συγγενείς 1ου βαθμού αποτελεί εξαιρετικά ασύνηθες φαινόμενο και υποδηλώνει την γενετική προδιάθεση της νόσου.

13. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΡΙΦΑΞΙΜΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN (ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ)

Μ. Σκλάβαινα[1], Ι. Κυρλαγκίτσης[2], Κ. Δ. Παρασκευά[1], 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 Ολγα"[3]

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.
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.
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 26 ασθενείς (15 άνδρες, 11 γυναίκες, εύρος ηλικίας 19-69 έτη) με ήπια ή μέσης βαρύτητος προσβολή (CDAI 180-320, διάμεση τιμή 239) φλεγμονώδους (n=12) ή/και συριγγοποιού (n=14) μορφής της νόσου. Σε 6 ασθενείς (με ήπια φλεγμονώδη μορφή) η ριφαξιμίνη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία, ενώ στους λοιπούς 20 (7 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=6). Τα λοιπά συγχορηγούμενα φάρμακα ήταν κορτικοστεροειδή (n=10), σκευάσματα 5-ASA (n=14), αζαθειοπρίνη (n=6), προβιοτικό (n=2) [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 4/6 (66%) ασθενείς που χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία και σε 14/20 (70%) ως συσπατικό συνδυασμένης αγωγής. Υποκειμενική βελτίωση σημειώθηκε σε 15/26 (57%) 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, με περιορισμένες και αναστρέψιμες ανεπιθύμητες δε ενέργειες.
Η μελέτη αυτή (πιλοτική) συνηγορεί για ευνοϊκό θεραπευτικό απότέλεσμα όσον αφορά την χορήγηση της ριφαξιμίνης σε ασθενείς με νόσο Crohn και δικαιολογεί περαιτέρω ελεγχόμενες μελέτες.

14. ΑΠΟΜΥΕΛΥΝΩΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΩΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ CROHN ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Γ. Κουκλάκης, Ι. Μόσχος, Α. Μπουμπόναρης, Γ. Μηνόπουλος
Ενδοσκοπική Μονάδα, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Εισαγωγή: Νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου Crohn έχουν αναφερθεί σε σχέση κυρίως με την έλλειψη βιταμινών, την θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου (μετρονιδαζόλη), την παρατηρούμενη υπερπηκτικότητα και πιθανούς αυτοάνοσους μηχανισμούς.

Παρουσίαση περιστατικού: Αναφέρουμε την περίπτωση θήλεος ασθενούς ηλικίας 36 ετών. Ατομικό ιστορικό: 1. Νευρολογική συμπτωματολογία από επταετίας (συχνές εξάρσεις αστάθειας βάδισης, εμβοές ώτων, μεσοπλεύριας νευραλγίας αριστερά που υφίοντο μετά από λήψη κορτιζόνης) και συνοδεύονταν από παθολογικό νευροφυσιολογικό έλεγχο και αυξημένα λευκώματα στο ΕΝΥ. 2. Θυρεοειδοπάθεια Hashimoto από διετίας. 3. Πρόσφατα διαπιστούμενη σιδηροπενική αναιμία.

Στα πλαίσια διερεύνησης της αναιμίας υποβλήθηκε σε ενδοσκοπικό έλεγχο. Από την ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού διαπιστώθηκε και ιστολογικά επιβεβαιώθηκε διάχυτη ατροφική γαστρίτιδα σώματος στομάχου με θετικά αντιτοιχωματικά αντισώματα. Από την ενδοσκόπηση του κατώτερου πεπτικού διαπιστώθηκε και ιστολογικά επιβεβαιώθηκε νόσος Crohn με αλλοιώσεις τόσο στο λεπτό όσο και στο παχύ έντερο (εκσεσημασμένες αλλοιώσεις στον τελικό ειλεό). Ετέθη σε αγωγή με βουδεζονίδη από το στόμα, μεσαλαζίνη από το στόμα, σίδηρο και βιταμίνη Β12. Υπήρξε άμεση κλινική βελτίωση της νευρολογικής συμπτωματολογίας και ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ήταν απόλυτα φυσιολογικός μετά από 4 μήνες.

Συμπέρασμα: Το παρόν περιστατικό (συνύπαρξη νόσου Crohn με αυτοάνοσες διαταραχές και απομυελυνωτική νευροπάθεια) επιβεβαιώνει τον ρόλο των αυτοάνοσων μηχανισμών στην εκδήλωση της νευρολογικής νόσου.

15. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ INFLIXIMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN

Γ. Κουκλάκης, Α. Μπουμπόναρης, Ι. Μόσχος, Γ. Μηνόπουλος
Ενδοσκοπική Μονάδα, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το Infliximab αποτελεί χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που αναστέλλει την κυτταροκίνη TNF-a η οποία επάγει την φλεγμονώδη αντίδραση και η ένδειξη χορήγησής του περιλαμβάνει κυρίως την μετρίου-σοβαρού βαθμού νόσο Crohn, συριγγοποιό ή μη, που είναι ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία. Η εμπειρία από μακροχρόνια χορήγηση Infliximab ως προς την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι μεγάλη.
ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ: Συνολικά σε 46 ασθενείς (28 άνδρες και 18 γυναίκες μέσης ηλικίας 32.2 έτη) με νόσο του Crohn- 14 με Crohn κολίτιδα, 22 με Crohn ειλεΐτιδα και 10 με Crohn ειλεοκολίτιδα- χορηγήθηκε Infliximab λόγω μη ανταπόκρισης ή εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων στη συμβατική θεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν από 6 έως και 29 εγχύσεις από τον Σεπτέμβριο του 1999 έως και τον Φεβρουάριο του 2005 σε δόση 5 ml/Kg/B.Σ. αρχικά σε 0-2-6 εβδομάδες και ανά 8 εβδομάδες. Παρακολούθηση στις 0-2-6-10-14 εβδομάδες και ανά 8 εβδομάδες στη συνέχεια με πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο. 14 ώρες προ της έγχυσης οι ασθενείς λάμβαναν 250 mg κορτιζόνη ενδομυϊκώς ενώ ½ ώρα προ της έγχυσης λάμβαναν 250 mg κορτιζόνη αργά i.v. και 1 amp. Fenistil i.v. σε 20 λεπτά. 42 ασθενείς ελάμβαναν ταυτόχρονα αζαθειοπρίνη και μία ασθενής μεθοτρεξάτη 7.5mg εβδομαδιαία. Πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία με infliximab θεωρήθηκε η διατηρούμενη απουσία κάθε συμπτώματος ενώ μερική ανταπόκριση θεωρήθηκε: α) η ελάττωση του κοιλιακού άλγους, β) η μείωση του αριθμού των κενώσεων, γ) η σύγκλειση έστω και παροδική των συριγγίων και δ) η βελτίωση της ποιότητας ζωής.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Infliximab παρουσίασαν μερική ή πλήρη ανταπόκριση σχετικά με τη νόσο. Σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας δεν απαιτήθηκε αύξηση της δόσης ή μείωση των μεσοδιαστημάτων σε κανένα ασθενή.
Δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητος ενέργεια σχετιζόμενη με την έγχυση, αλλά σε έναν ασθενή παρατηρήθηκε πυώδης δερματοπάθεια που απάντησε σε βραχυχρόνια αγωγή με αντιβιοτικά. Όλοι οι ασθενείς σταμάτησαν τη λήψη στεροειδών αμέσως μετά τη 2η δόση του φαρμάκου. Από τους επτά ασθενείς με εσωτερικά συρίγγια, οι τέσσερις χειρουργήθηκαν λόγω επιπλοκών, αλλά μετά την χειρουργική επέμβαση οι δύο συνέχισαν την αγωγή με infliximab για 52 εβδομάδες, ενώ οι άλλοι δύο συνεχίζουν ακόμη την αγωγή ο ένας για 27 και ο άλλος για 37 εβδομάδες. Από τους δύο ασθενείς με περιπρωκτικά συρίγγια, ο ένας διέκοψε την αγωγή την 54η εβδομάδα αφού προηγουμένως είχε υποβληθεί σε χειρουργική διάνοιξη γλουτιαίου αποστήματος ενώ ο άλλος παρουσίασε σύγκλειση του συριγγίου. Οκτώ ασθενείς συνεχίζουν την αγωγή τους (χρόνος χορήγησης >4 έτη) και βρίσκονται σε πλήρη ύφεση κλινική και ενδοσκοπική. Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο από 10 μήνες έως και 3 ½ χρόνια και διέκοψαν την αγωγή για λόγους που δεν σχετιζόταν με το φάρμακο- κυρίως λόγω κακής ενημέρωσης από τρίτους για ενδεχόμενες σοβαρές παρενέργειες σε μακροχρόνια χορήγηση.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το infliximab είναι αποτελεσματικό φάρμακο για την αντιμετώπιση της νόσου του Crohn που δεν ανταποκρίνεται στη συμβατική θεραπεία. Η χορήγησή του όταν γίνεται με σωστό τρόπο δεν συνοδεύεται από ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Από τη σειρά των ασθενών που έλαβαν αγωγή με infliximab για μεγάλο χρονικό διάστημα, δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες από τη μακροχρόνια χορήγησή του.

16. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ INFLIXIMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Α. Χαμπαρίδου, Θ. Μάρης, Γ. Κοκοζίδης, Α. Αυγερινός, Δ. Καπετάνος, Α. Ηλίας, Γ. Κητής
Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΠΝΘ "Γ. Παπανικολάου"

Εισαγωγή: Έχει παρατηρηθεί πολύ καλή κλινική ανταπόκριση από την χορήγηση Infliximab σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Η μελέτη της μακροχρόνιας χορήγησης βρίσκεται υπό εξέλιξη και η εμπειρία είναι σχετικά μικρότερη.
Σκοπός: Η μελέτη της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της μακροχρόνιας χορήγησης του Infliximab σε ασθενείς με νόσο του Crohn.
Ασθενείς - Μέθοδοι: Την διετία 2003-2004 μελετήθηκαν 30 ασθενείς (Λ:12, Γ:18, ΜΗ:36, Φάσμα:16-74) με νόσο του Crohn. Η τοπογραφία της νόσου ήταν: Ειλείτις 13 (10 τελική ειλείτις και 3 σε χειρουργημένο τελικό ειλεό), ειλειοκολίτις:13, κολίτις 4. Η ένδειξη χορήγησης του φαρμάκου ήταν: συριγγοποιητική περιπρωκτική νόσος:8, κορτικοεξαρτώμενη νόσος:16, κορτικοανθεκτική νόσος: 4 και αντένδειξη χορήγησης κορτικοειδών: 2. Σε όλους τους ασθενείς προηγήθηκε Ακτινογραφία θώρακος και δερματοαντίδραση Mantoux. Οι εγχύσεις έγιναν την 0,2,6 εβδομάδα και στην συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες σε δόση 5mg/Kg. Σε έναν ασθενή μετά την 3η έγχυση η δοσολογία αυξήθηκε σε 10mg/Kg. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν και Αζαθειοπρίνη σε δόση 1,5mg/Kg ενώ οι ασθενείς με κολίτιδα και ειλεοκολίτιδα έλαβαν και 5 ΑΣΑ 3g/Η. Η κλινική ανταπόκριση αξιολογήθηκε σαν πλήρης επί εξαλείψεως της συμπτωματολογίας και της εκροής από συρίγγιο και μερική όταν υπήρχε μείωση άλγους, ελάττωση αριθμού κενώσεων, ελάττωση έκκρισης από συρίγγιο, αύξηση βάρους και βελτίωση του αισθήματος ευεξίας.
Αποτελέσματα: Ο συνολικός αριθμός των εγχύσεων ανήλθε σε 197 (ΜΟ / Ασθενή: 6,5). Πλήρη κλινική ανταπόκριση παρουσίασαν 16/30 ασθενείς (53%). Μερική ανταπόκριση 7/30 (24%) και καμμία ανταπόκριση 7 ασθενείς (23,5%).Από τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν οι 4 χειρουργήθηκαν (3 ΔΕ κολεκτομή και 1 ειλεοεκτομή - επανεγχείρηση). Δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργικό καθαρισμό των συριγγίων. Ανεπιθύμητες ενέργειες (αλλεργία) παρουσιάσθηκαν σε 5/30 ασθενείς (17%).
Συμπέρασμα: Η χορήγηση του Infliximab σε μακροχρόνια και προγραμματισμένη βάση σε ασθενείς με νόσο του Crohn είναι αποτελεσματική και στερούμενη συχνών και σοβαρών παρενεργειών, επιτρέπει δε την διακοπή χορήγησης κορτικοειδών.

17. INFLIXIMAB ΚΑΙ ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΕΝΑ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Α. Πετροπούλου, Β. Παντερής, Γ. Κουκούλης, Β. Αρβανίτη, Ε. Λιάκου, Δ.Γ. Καραμανώλης
Γαστρεντερολογικό Τμήμα
Τζάνειο Νοσοκομείο, Πειραιά

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η χορήγηση χιμαιρικού αντισώματος anti TNF-a (infliximab) στην Ελκώδη Κολίτιδα είναι υπό διερεύνηση με ανοικτά ακόμα τα θέματα της ένδειξης, της δοσολογίας και του αριθμού των δόσεων. Παραθέτουμε την περιορισμένη εμπειρία του τμήματός μας από την χορήγηση Infliximab στην Ελκώδη Κολίτιδα.
ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ: Το υλικό μας ήταν πέντε ασθενείς - τρεις γυναίκες και δύο άνδρες - ηλικίας από 19 - 60 ετών, με ιστολογικά επιβεβαιωμένη Ελκώδη Κολίτιδα.
Δύο ασθενείς είχαν πανκολίτιδα και τρεις είχαν αριστερή κολίτιδα.
Η διάρκεια της νόσου κυμαίνονταν από 1- 10 έτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν κορτικοεξαρτώμενη νόσο σε δόσεις που κυμαίνονταν από 20-30 mg ενώ όλοι ελάμβαναν παραλλήλως αζαθειοπρίνη σε δόση 2,2 mg/kgr βάρους. Η χορήγηση Infliximab αποφασίστηκε ως το τελευταίο βήμα πριν την κολεκτομή, με την σύμφωνη γνώμη των ασθενών. Το σκεύασμα δόθηκε σε δόση 5 mg / kgr ΣΒ εφ'άπαξ μεταξύ του Ιανουαρίου 2001 έως τον Απρίλιο του 2004. Ως ανταπόκριση στην θεραπεία ορίστηκε η κλινική, εργαστηριακή, και ενδοσκοπική βελτίωση μετά την χορήγηση του φαρμάκου.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το φάρμακο έγινε καλά ανεκτό απ'όλους τους ασθενείς. Τέσσερις από τους πέντε ασθενείς δεν παρουσίασαν ανταπόκριση από το Infliximab και τελικώς αντιμετωπίσθηκαν χειρουργικά με ολική κολεκτομή. Μία γυναίκα ανταποκρίθηκε πολύ καλά στη θεραπεία και παραμένει σε πλήρη ύφεση επί 15 μήνες μέχρι σήμερα ελεύθερη κορτιζόνης, αλλά με συνεχή λήψη αζαθειοπρίνης.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τ' αποτελέσματα από την χορήγηση του Infliximab σε κορτιζονοεξαρτώμενους ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα είναι αμφιλεγόμενα.
Η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη των ασθενών ως τελευταία θεραπεία προ της κολεκτομής ή μέσα στα πλαίσια κλινικών ερευνών.

18. ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑ

Γ.Ι. Μάντζαρης, Ι. Καλογερόπουλος, Α. Ρούσος, Σ. Κοιλάκου, Δ. Τσουνής,
Ν. Αποστόλου, Ι. Καλαφατάς, Σ. Γρίβας, Γ. Τριανταφύλλου
Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ "Ευαγγελισμός"

Ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντεροπάθεια (ΙΦΝΕ) εξαρτημένη από κορτικοειδή ανταποκρίνονται σε δόσεις 2-2.5 mg/kg αζαθειοπρίνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αζαθειοπρίνης είναι ιδιοσυγκρασιακές ή δοσοεξαρτημένες. Οι τελευταίες εξαρτώνται από τον γονότυπο που καθορίζει τη δραστηριότητα του ενζύμου TPMT που μεταβολίζει την αζαθειοπρίνη. Για να προστατευθεί ο ασθενής ακολουθείται πρωτόκολλο καταγραφής κλινικών συμπτωμάτων και εργαστηριακών παραμέτρων για την έγκαιρη διάγνωση και αποτροπή ανεπιθύμητων ενεργειών. Στην Κλινική μας παρακολουθείται σημαντικός αριθμός ασθενών με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη. Διεθνώς, ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της αζαθειοπρίνης επισυμβαίνουν σε 1 από 6-7 ασθενείς με ΙΦΝΕ αλλά διαταραχές των παραμέτρων της ηπατικής βιοχημείας σπανίζουν ως αίτιο διακοπής της θεραπείας. Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν 195 ασθενείς με ΙΦΝΕ (95 με NC) εκ των οποίων ουδείς είχε συμπαρομαρτούσα ηπατοπάθεια σχετιζόμενη ή μη με την ΙΦΝΕ ή διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας πριν την έναρξη της θεραπείας με αζαθειοπρίνη. Αποτελέσματα: Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της αζαθειοπρίνης παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 16.7% (33 από 195 ασθενείς). Κύριο αίτια ήταν διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας, λευκοπενία, παγκρεατίτιδα, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, κά. Εν τούτοις, διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας ήταν το αίτιο διακοπής της θεραπείας σε ποσοστό 55% (18 από 32 ασθενείς). Ουδείς ασθενής εμφάνισε ίκτερο. Βιοχημική χολόσταση εμφάνισαν μόλις 3 από 18 ασθενείς και υποχώρησε με τη διακοπή της αζαθειοπρίνης. Δεν οφειλόταν σε συγχορηγούμενες θεραπείες ή λιπώδη διήθηση του ήπατος αφού εμφανίσθηκε μετά τη χορήγηση αζαθειοπρίνης και υποτροπίασε μετά από δοκιμασία φαρμακευτικής πρόκλησης. Αντίθετα, 15 από 18 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω αύξησης κατά 3-5 φορές των τρανσαμινασών του ορού. Η αύξηση υποχώρησε εντός μηνός και υποτροπίασε μετά από 7ήμερη δοκιμασία πρόκλησεως. Ουδείς εμφάνισε σημεία ή απεικονιστικά ευρήματα φλεβοαποφρακτικής νόσου. Η διαταραχή των ηπατικών ενζύμων επισυνέβη συνηθέστατα εντός 60 ημερών από την έναρξη της θεραπείας γεγονός που υποδηλώνει ότι ευθύνονται ιδιοσυγκρασιακοί όσο και δοσοεξαρτώμενοι μηχανισμοί. Οι ασθενείς ήταν ποικίλης γεωγραφικής και κοινωνικής προέλευσης. Συμπέρασμα: Σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη διακόπτουν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ενώ η συχνότητα τους στη σειρά μας συμφωνεί με διεθνείς σειρές, η συχνότητα των ηπατικών διαταραχών είναι ασυνήθιστα αυξημένη σε Έλληνες ασθενείς. Η διερεύνηση φυλετικής προδιάθεσης και σύγκριση των δεδομένων με άλλους Μεσογειακούς πληθυσμούς αναμένεται με ενδιαφέρον.

19. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΜΙΗΣ (INFLIXIMAB) ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ 224 ΕΓΧΥΣΕΙΣ ΣΕ 53 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΝ ΤΡΙΕΤΙΑ 2002-2005

Γ.Ι. Μάντζαρης, Α. Χρηστίδου, Α. Καραγιαννίδης, Π. Πολύζου, Α. Ρούσσος, Σ. Κοιλάκου, Ν. Αποστόλου, Δ. Τσουνής, Ι. Καλαφατάς, Ε. Γρίβας, Γ. Τριανταφύλλου
Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ "Ευαγγελισμός"

Σκοπός της μελέτης: Η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) της θεραπείας ινφλιξιμάμπης (Ι) στη νόσο του Crohn (ΝC). Ασθενείς και μέθοδος: Ι χορηγήθηκε ως συνδυασμένη θεραπεία με αζαθειοπρίνη ή ως "γέφυρα" για θεραπεία αζαθειοπρίνης ή ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που ήταν κορτικοανθεκτικοί και/ή αλλεργικοί στην αζαθειοπρίνη. Η Ι (5 mg/kg) χορηγήθηκε σε 3 δόσεις εφόδου (0, 2 και 6 εβδομάδες) και ενδεχομένως ως θεραπεία συντήρησης ανά 8 εβδομάδες για χρονικό διάστημα ανάλογο με την ένδειξη. Πριν κάθε έγχυση χορηγούνταν 500 mg παρακεταμόλης και 250 mg υδροκορτιζόνης. Το πρωτόκολλο παρακολούθησης περιελάμβανε περιοδική κλινική εξέταση (με έμφαση για ανίχνευση πυωδών συλλογών), αντίδραση Mantoux, καταγραφή και παρακολούθηση εμπυρέτων επεισοδίων, μέτρηση του CDAI, αιματολογικές, βιοχημικές εξετάσεις και δείκτες φλεγμονής πριν και 3 εβδομάδες μετά την έγχυση, και ιολογικό έλεγχο (CMV, EBV, HZV-1/-2) και αυτοαντισώματα (θυρεοειδούς, ANA, SMA, AMA, DNA, dsDNA) πριν από κάθε έγχυση. **Αποτελέσματα:** Συνολικώς διατίθενται πλήρη στοιχεία για 53 ασθενείς, 28 άρρενες και 25 θήλεις, μέσης ηλικίας 25 ετών (16-60 ετών) που έλαβαν 224 εγχύσεις (ΜΟ 7, 1 ως 22) μεταξύ Ιανουαρίου 2002 και Φεβρουαρίου 2005. 19 ασθενείς ήταν σε μακρά περιοδική χορήγηση Ι. ΑΕ εμφανίσθηκαν σε 9/53 ασθενείς και 4 ήταν έντονες αλλά ανατάξιμες. Τέσσερις ασθενείς εμφάνισαν πλέον της μιας ΑΕ. Δύο ασθενείς εμφάνισαν σύνδρομο ορονοσίας 10 και 12 ημέρες μετά την έγχυση. Αμφότεροι είχαν λάβει μονοθεραπεία μιας έγχυσης της παλιάς φόρμουλας της Ι (μεταξύ 1998 και 1999) χωρίς να αποκαλύψουν το γεγονός. Δύο ασθενείς εμφάνισαν παροδική υπόταση στη διάρκεια της έγχυσης χωρίς η έγχυση να ανασταλεί ενώ υπόταση δεν εκδηλώθηκε σε μετέπειτα εγχύσεις. Ένας ασθενής σε συνδυασμένη θεραπεία ΑΖΑ/Ι εμφάνισε παροδική αλωπεκία και βαρειά λευκοπενία που ανατάχθηκε με χορήγηση GM-CSF. Λοιμώξεις εμφάνισαν 4 ασθενείς (τραχειΐτιδα, ιγμορίτιδα, βρογχιολίτιδα) εκ των οποίων η βρογχιολίτιδα ήταν βαριά. Δύο ασθενείς είχαν υποτροπές λοιμώξεων του αναπνευστικού. Δύο από τους 4 ασθενείς ελάμβαναν και ΑΖΑ. Δεν εκδηλώθηκαν ευκαιριακές λοιμώξεις. Δεν παρατηρήθηκε αναζωπύρωση ή πρωτολοίμωξη φυματιώσεως. Ένας ασθενής εμφάνισε παροδική νεκρωτική δερματίτιδα από εξαγγείωση φαρμάκου και ένας ερύθημα στο σημείο της έγχυσης. Ένας ασθενής σε μονοθεραπεία Ι εμφάνισε ψωριασιόμορφο εξάνθημα και παροδική τριχόπτωση. Τέσσερεις ασθενείς έχουν εμφανίσει de novo αντι-dsDNA (2), αντιθυρεοειδικά (1) και αντι-Ro (1) αυτοαντισώματα αλλά ουδείς έχει εμφανίσει αυτοάνοσο νόσημα ή σύνδρομο προσομοιάζον με ΣΕΛ. Εκτός 4 ασθενών με ορονοσία (2), λευκοπενία (1) και μιας ασθενούς που έμεινε έγκυος ουδείς διέκοψε την αγωγή λόγω ΑΕ. Ουδεμία ΑΕ προκάλεσε μόνιμη βλάβη μέχρι τώρα σε κάποιον ασθενή. Ένας ασθενής με ιοφορεία HBV έχει λάβει ήδη 14 εγχύσεις Ι και συγχρόνως λαμιβουδίνη. Έκπτωση της αποτελεσματικότητας της Ι έχει παρατηρηθεί σε μια ασθενή που λαμβάνει αυξημένες δόσεις (7.5 mg/kg) ανά 7 εβδομάδες. Συμπέρασμα: Η περιοδική χορήγηση Ι είναι γενικώς ασφαλής θεραπεία σε ασθενείς με βαρειά ΝC αλλά πρέπει να χορηγείται με στενή παρακολούθηση των ασθενών.

20. ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΜΠΛΟΚΗΣ ΤΩΝ ΚΑΡΝΙΤΙΝΟ/ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΚΑΤΙΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ (OCNT1 ΚΑΙ OCNT2) ΚΑΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ DLG5 ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΚΕΡΑΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ, ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Μ. Γαζούλη[1], Γ. Μάντζαρης[2], Α. Αρχιμανδρίτης[3], Ν. Π. Ανάγνου[1]
[1]Εργαστήριο Βιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2]Γαστρεντερολογικό Τμήμα Νοσοκομείο Ευαγγελισμός, [3]Τμήμα Παθολογίας, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σκοπός: Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (ΙΦΕΝ), η νόσος του Crohn (NC) και η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ), αφορούν χρόνιες υποτροπιάζουσες φλεγμονώδεις διαταραχές του εντέρου. Πρόσφατα, νέες σημειακές μεταλλαγές στα γονίδια των καρνιτινο/οργανικών κατιονικών υποδοχέων [OCTN1 (C1672T) και OCTN2 (G-207C)], που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 5 στην IBD5 περιοχή και στο γονίδιο DLG5 (G113A) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10 και παίζει ρόλο στην διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού επιθηλίου, βρέθηκε να σχετίζονται με την προδιάθεση για NC. Με σκοπό την περαιτέρω διερεύνηση της γενετικής συνισπώσας της NC, στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε τους προαναφερθέντες πολυμορφισμούς σε ασθενείς με ΙΦΕΝ.
Μέθοδος: Απομονώθηκε DNA από 120 ασθενείς με NC, 85 με ΕΚ και 100 υγιείς μάρτυρες. Γονοτυπική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με ειδική για την ανίχνευση κάθε αλληλίου PCR ή με ανάλυση PCR-RFLP.
Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι τα αλλήλια 1672T και -207C ήταν σημαντικά συχνότερα στους ασθενείς με NC μόνο σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (P = 0.0009 και P = 0.038, αντίστοιχα). Ο πολυμορφισμός G113A ήταν εντελώς απών στον υπό μελέτη πληθυσμό. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης NC για τους φορείς του TC απλοτύπου προσδιορίζεται στο 2.21. Επιπρόσθετα, η συχνότητα του TC απλοτύπου βρέθηκε υψηλότερη σε ασθενείς με ειλεοκολίτιδα ή κολίτιδα, και βρέθηκε να σχετίζεται κυρίως με στενωτικό φαινότυπο της νόσου. Επιπλέον, όταν η παρουσία του απλοτύπου TC αξιολογήθηκε ταυτόχρονα με την παρουσία μιας τουλάχιστον μεταλλαγής στο γονίδιο NOD2/CARD15, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης NC και όχι ΕΚ. Η ταυτόχρονη παρουσία του απλοτύπου TC και μεταλλαγής στο γονίδιο NOD2/CARD15, αντίθετα με την παρουσία του απλοτύπου TC, βρέθηκε να σχετίζεται με την ειλείτιδα και την ειλεοκολίτιδα κυρίως.
Συμπεράσματα: Συμπερασματικά τα αποτελέσματά μας συνηγορούν ότι η παρουσία των πολυμορφισμών 1672T στο γονίδιο OCTN1 και -207C στο γονίδιο OCTN2 αντιπροσωπεύει σημαντικό προδιαθετικό παράγοντα για την ανάπτυξη NC, ενώ η ταυτόχρονη παρουσία και μεταλλαγών στο γονίδιο NOD2/CARD15 αυξάνει επιπλέον τον κίνδυνο ανάπτυξης NC.

21. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ MYCOBACTERIUM AVIUM SUBSP PARATUBERCULOSIS ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΓΩΝ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ NOD2/CARD15 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Μ. Γαζούλη[1], L. Sechi[2], Ο. Ιωάννης[3], S. Antonio M.[4], F. Giovanni[5], Z. Stefania[2], Γ. Μάντζαρης[6]
[1]Εργαστήριο Βιολογίας Ιατρική Σχολή Αθηνών, [2]Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Microbiologia Sperimentale e Clinica, Universita degli di Sassari, Italy, [3]Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Ζωικής Παραγωγής, Εργαστήριο ανατομίας και Φυσιολογίας, [4]Clinica Chirurgica, Universita degli di Sassari, Italy, [5]Istituto di Microbiologia, Facolta di Medicina e Chirurgia "Agostino Gemeli" Univarsita Cattolica del Sacro Cuore, Italy, [6]Γαστρεντερολογική Κλινική Νοσοκομείο Ευαγγελισμός, Αθήνα

Σκοπός: Η νόσος του Crohn (NC) είναι αγνώστου αιτιολογίας και σχετίζεται με δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Πολλά δεδομένα υποστηρίζουν την εμπλοκή του Mycobacterium avium subsp paratuberculosis (MAP) στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Πρόσφατες γενετικές και επιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης στη NC, με ισχυρότερο γενετικό παράγοντα 3 μεταλλαγές στο γονίδιο NOD2/CARD15. Ωστόσο η ύπαρξη ενός γονιδίου που προδιαθέτει για τη νόσο δεν αποκλείει την πιθανότητα ότι η νόσος μπορεί να έχει και μολυσματική αιτιολογία. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση της ανεύρεσης MAP και μεταλλαγών στο γονίδιο NOD2/CARD15 σε Σαρδήνιους ασθενείς με NC.

Μέθοδος: Εξετάστηκαν 27 ασθενείς με NC, 20 με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και 34 υγιή άτομα. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν καταγωγή από τη Σαρδηνία. Βιοψίες ελήφθησαν από τις φλεγμένουσες περιοχές στους ασθενείς ενώ από διάφορες περιοχές του εντέρου στους υγιής. Η ανίχνευση του MAP πραγματοποιήθηκε με PCR σε DNA που απομονώθηκε από τις βιοψίες. Οι μεταλλαγές στό γονίδιο NOD2/CARD15 ανιχνεύτηκαν με ειδική για την ανίχνευση κάθε αλληλίου PCR ή με ανάλυση PCR-RFLP.

Αποτελέσματα: MAP DNA ανιχνεύτηκε σε 25 ασθενείς με NC (67.6%), σε 7 ασθενείς με ΕΚ (35%) και σε 7 υγιή άτομα (20.6%). Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι 51.35% των ασθενών με NC, 40% των ασθενών με ΕΚ και 20.6% των υγιών ατόμων, έφεραν τουλάχιστον μία μεταλλαγή στο γονίδιο NOD2/CARD15. Μεταξύ των ασθενών που έφεραν τουλάχιστον μία μεταλλαγή στο NOD2/CARD15, σε 14 ανιχνεύτηκε και MAP DNA. Η συσχέτιση της ταυτόχρονης παρουσίας μεταλλαγών στο NOD2/CARD15 και της παρουσίας MAP ήταν οριακά σημαντική στον υπό μελέτη πληθυσμό ($p<0.04$; $OR=1.7$). Καθώς διάφορα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παρουσία διαφόρων βακτηρίων επί εδάφους μεταλλαγμένου NOD2/CARD15 είναι αναγκαία για την ανάπτυξη NC, είναι πιθανόν ότι σε γενετικά προδιατιθεμένους ασθενείς, η έμφυτη ανοσιακή απόκριση στην έκθεση στο MAP να είναι ανεπαρκής, επιτρέποντας την ανάπτυξη μυκοβακτηριακής μόλυνσης. Χρόνια τέτοια μόλυνση δύναται να ενεργοποιήσει φλεγμονώδη αντίδραση χαρακτηριστική της NC.

Συμπεράσματα: Συγκεντρωτικά τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η παρουσία MAP είναι σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με NC. Επίσης υποστηρίζουν την συσχέτιση των μεταλλαγών του NOD2/CARD15 με τη NC και στον πληθυσμό της Σαρδηνίας. Επιπρόσθετα, αναδεικνύουν μια άλλη προσέγγιση στη μελέτη της αιτιοπαθογένειας της NC, αυτής που εξετάζει την ταυτόχρονη παρουσία βακτηριακών ερεθισμάτων σε γενετικά προδιαθετιμένους ασθενείς.

22. Η ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΒΑΡΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΥΠΟ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΜΕ 5-ASA Ή 5ASA & ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Β. Παντερής , Ε. Τελλάκης , Γ. Κουκούλης, Ε. Λιάκου, Γ. Βαρβαγιάννης, Β. Ξουργιάς, Δ.Γ. Καραμανώλης
Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν. Πειραιά "Τζάνειο"

ΣΚΟΠΟΣ: Η σύγκριση του αριθμού και του κινδύνου υποτροπής στους ασθενείς με μέτρια ή βαριά ελκώδη κολίτιδα που λαμβάνουν ως μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης είτε 5-ASA είτε 5-ASA & Αζαθειοπρίνη (AZT)

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Σε αυτή την αναδρομική μελέτη επιλέχθηκαν, επί συνόλου 160 ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, 47 ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνταν στο εξωτερικό μας ιατρείο την τελευταία δεκαετία (1994-2004). Οι ασθενείς αυτοί είχαν μέτριες έως βαριές εξάρσεις της νόσου όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση την κλίμακα: "Disease Activity Index, Sutherland L" και ειδικότερα DAI>=8. Οι 29 εξ' αυτών ελάμβαναν 5-ASA(1η ομάδα) ενώ οι 18 ελάμβαναν 5-ASA+AZT (2η ομάδα). Η ελάχιστη διάρκεια συνεχούς παρακολούθησης ήταν 3 έτη (mean: 6.9). Ο ελάχιστος χρόνος λήψης AZT ήταν 6 μήνες και ο μέγιστος 79 μήνες (mean: 29.12).
Πραγματοποιήθηκε καταγραφή του αριθμού των υποτροπών ανά έτος, της μέσης βαρύτητας και του κινδύνου υποτροπής στις δύο ομάδες και ακολούθησε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση επιδημιολογικών και κλινικών παραμέτρων για τη διερεύνηση της πιθανής συσχετίσεώς τους με τις υποτροπές: ηλικία, φύλο, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό, έκταση και διάρκεια της νόσου, βαρύτητα ενδοσκοπικής εικόνας, λήψη κορτιζόνης από το στόμα και σε υποκλυσμούς και εξωεντερικές εκδηλώσεις από τα μάτια, τα οσπά, τα νεφρά, το δέρμα και το ήπαρ. Οι ποσοτικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με το Student's t-test και οι ποιοτικές με το Pearson's chi-squared test. Η πολυπαραγοντική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη logistic regression analysis ενώ ο σχετικός κίνδυνος των υποτροπών ανά έτος εκτιμήθηκε με τη χρήση της Poisson Regression. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε με a=0.05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι υποτροπές/έτος και η μέση βαρύτητα στους ασθενείς της 1ης ομάδας ήταν 0.8/έτος και DAI=9.1 ενώ στους ασθενείς της 2ης ομάδας ήταν 1.3/έτος και DAI=9 αντίστοιχα. Στο 62.07% των ασθενών της 1ης ομάδας και στο 55.56% της 2ης ομάδας η νόσος εκδηλώθηκε στο αριστερό κόλο. Η μέση διάρκεια της νόσου στην 1η ομάδα ήταν 10.1 έτη (sd: 6.8) και στη 2η ομάδα 9.5 έτη (sd: 6.04). Η λήψη κορτιζόνης ήταν κατά μέσο όρο 1.32 σχήματα (sd: 1.3) για την 1η ομάδα και 2.1 (sd: 1.5) για τη 2η ομάδα. Ο κίνδυνος υποτροπής ανά έτος είναι ο ίδιος ανάμεσα στις δύο ομάδες (incidence rate: 0.54, p=0.112). Δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό, την έκταση και διάρκεια της νόσου, τη βαρύτητα της ενδοσκοπικής εικόνας, τη λήψη κορτιζόνης και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις. Επίσης δεν σημειώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά τον αριθμό των υποτροπών/έτος (p=0.084), τη βαρύτητα των υποτροπών (p=0.509) και τον κίνδυνο των υποτροπών/έτος. Η πολυπαραγοντική ανάλυση δεν ανέδειξε καμία στατιστικώς σημαντική συσχέτιση των μεταβλητών με τον αριθμό των υποτροπών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στους ασθενείς με μέτρια ή βαριά αριστερή ελκώδη κολίτιδα η συνχορήγηση της AZT με 5-ASA ως θεραπεία συντήρησης δεν μειώνει τον αριθμό, και τον κίνδυνο των υποτροπών ανά έτος.

23. ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΜΕ ΗΠΙΕΣ ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗΣ ΔΕΚΑΕΤΟΥΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Β. Παντερής, Ε. Τελλάκης, Γ. Κουκούλης, Β. Αρβανίτη, Ε. Μυλωνάκου, Β. Ξουργιάς, Δ.Γ. Καραμανώλης
Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν. Πειραιά "Τζάνειο"

ΣΚΟΠΟΣ: Η σύγκριση του αριθμού και του κινδύνου υποτροπής σπους ασθενείς με ήπιες εξάρσεις ελκώδους κολίτιδας υπό μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με 5-ASA ή 5-ASA και Αζαθειοπρίνη (AZT).
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμπεριελήφθησαν 57 από 160 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που παρακολουθούνται στην κλινική μας την τελευταία δεκαετία (1994-2004). Οι ασθενείς είχαν ήπιες εξάρσεις τις νόσου όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση την κλίμακα: "Disease Activity Index, Sutherland L" και ειδικότερα 4<DAI<8. Από τους 57 ασθενείς, οι 40 ελάμβαναν 5-ASA (1η ομάδα) και οι 17 ελάμβαναν 5-ASA & AZT (2η ομάδα). Η ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3 έτη (mean: 7.3) και η ελάχιστη και μέγιστη διάρκεια λήψης αζαθειπρίνης ήταν 6 και 79 μήνες αντίστοιχα (mean: 26.9). Μετρήθηκε ο μέσος αριθμός υποτροπών ανά έτος, η βαρύτητα και ο κίνδυνος υποτροπής ανά έτος στις δύο ομάδες. Επίσης πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση για τη εκτίμηση πιθανής συσχέτισης των παρακάτω επιδημιολογικών και κλινικών παραμέτρων με τον αριθμό των υποτροπών ανά έτος: ηλικία, φύλο, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό, έκταση και διάρκεια της νόσου, βαρύτητα ενδοσκοπικής εικόνας, λήψη κορτιζόνης από το στόμα και σε υποκλυσμούς και εξωεντερικές εκδηλώσεις από τα μάτια, τα οστά, τα νεφρά, το δέρμα και το ήπαρ. Οι ποσοτικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με το Student's t-test και οι ποιοτικές με το Pearson's chi-squared test. Η πολυπαραγοντική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη logistic regression analysis ενώ ο σχετικός κίνδυνος των υποτροπών ανά έτος εκτιμήθηκε με τη χρήση της Poisson Regression. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε με a=0.05.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μέση ηλικία των ασθενών της 1ης ομάδας ήταν 60.3 έτη (sd: 17.6) και της 2ης ομάδας 49.1 έτη (sd: 17) (p=0.036). Η μέση διάρκεια της νόσου στην 1η ομάδα ήταν 8.4 έτη (sd: 5.3) και στη 2η ομάδα 10.5 έτη (sd: 7.2). Το 65% των ασθενών που έλαβαν 5-ASA είχε νόσο έως τη σπληνική καμπή και το 35% είχε πανκολίτιδα ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τους ασθενείς που έλαβαν 5-ASA & AZT ήταν 29.41% και 70.5% (p=0.005). Οι ασθενείς της 1ης ομάδας είχαν μέση βαρύτητα εξάρσεων με DAI=6.3 και έλαβαν κατά μέσο όρο 0.8 σχήματα κορτιζόνης ανά ασθενή ενώ της 2ης ομάδας είχαν αντίστοιχα DAI=6.5 (p=0.57) και έλαβαν 2.2 σχήματα κορτιζόνης (p=0.009). Η 1η ομάδα είχε 0.8 υποτροπές/ έτος ενώ η 2η ομάδα 1 υποτροπή/ έτος και η διαφορά δεν ήταν σπατιστικώς σημαντική (p=0.21).Ο κίνδυνος υποτροπής ανά έτος είναι ο ίδιος ανάμεσα στις δύο ομάδες (incidence rate: 0.65, p=0.190). Στην μονοπαραγοντική ανάλυση ανευρέθη στατιστικώς σημαντική συσχέτιση της ηλικίας, της έκτασης και του αριθμού των σχημάτων κορτιζόνης με τα τις υποτροπές /έτος. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο η διάρκεια λήψης κορτιζόνης συσχετίστηκε με τις υποτροπές.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στους ασθενείς με ήπιες υποτροπές ελκώδους κολίτιδας η συνχορήγηση AZT με 5-ASA ως θεραπεία συντήρησης δεν μειώνει τον αριθμό, και τον κίνδυνο των υποτροπών ανά έτος.

24. ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΚΑΕΤΟΥΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ

Β. Παντερής, Ε. Τελλάκης, Β. Αρβανίτη, Ε. Λιάκου, Δ. Ζήσης, Β. Ξουργιάς, Δ.Γ. Καραμανώλης
Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν. Πειραιά "Τζάνειο"

Υπάρχουν συστάσεις για τη μακροχρόνια, μερικές φορές και τη δια βίου, λήψη θεραπείας για τη συντήρηση της ύφεσης στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Η θεραπευτική αγωγή βασίζεται στη χρήση των αμινοσαλικυλικών (5-ASA) και της αζαθειοπρίνης (AZT).

ΣΚΟΠΟΣ: Η εκτίμηση του αριθμού των υποτροπών στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με 5-ASA ή 5-ASA+AZT και η διερεύνηση της συμβολής επιδημιολογικών και κλινικών παραμέτρων στην εμφάνιση των υποτροπών

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για αναδρομική μελέτη στην οποία συμπεριελήφθησαν 133 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι πραγματοποίησαν συνολικά 1853 επισκέψεις στα εξωτερικά μας ιατρεία τη δεκαετία 1994-2004. Ο ελάχιστος χρόνος συνεχούς παρακολούθησης των ασθενών είναι τα 3 έτη (mean:5.6). Οι 93 (70%) εξ' αυτών έλαβαν 5-ASA (1η ομάδα) ως θεραπεία συντήρησης ενώ οι υπόλοιποι 40 (30%) έλαβαν 5-ASA+AZT (2η ομάδα). Ο ελάχιστος χρόνος λήψης της AZT ήταν 6 μήνες και ο μέγιστος 79 μήνες (mean:29 μήνες) . Η ενεργότητα της νόσου εκτιμήθηκε με την κλίμακα: "Disease Activity Index, Sutherland L". Οι επισκέψεις με DAI>4 θεωρήθηκαν ως υποτροπή. Ο αριθμός, η βαρύτητα και ο κίνδυνος υποτροπής μετρήθηκαν στις δύο ομάδες. Πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση για το βαθμό συσχέτισης των παρακάτω μεταβλητών με τις υποτροπές: ηλικία, φύλο, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό, έκταση και διάρκεια της νόσου, βαρύτητα ενδοσκοπικής εικόνας, λήψη κορτιζόνης από το στόμα και σε υποκλυσμούς και εξωεντερικές εκδηλώσεις από τα μάτια, τα οστά, τα νεφρά, το δέρμα και το ήπαρ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μέση τιμή υποτροπών/έτος στην 1η ομάδα ήταν 0.7 (sd:0.5) και στη 2η ομάδα 0.98 (sd:1.1). Οι ασθενείς της 1ης ομάδας έπασχαν κυρίως από αριστερή κολίτιδα (60.8%) και είχαν λάβει κατά μέσο όρο 0.8 (sd: 1.1) σχήματα κορτιζόνης ενώ εκείνοι της 2ης ομάδας έπασχαν κυρίως από πανκολίτιδα (60%) και είχαν λάβει 1.9 (sd: 1.4) σχήματα κορτιζόνης. Η διάρκεια της νόσου ήταν στην 1η ομάδα 9έτη (sd: 6.03) και στη 2η ομάδα 9.9 έτη (sd: 6.41). Η βαρύτητα των υποτροπών είχε μέση τιμή 5.57 στην 1η ομάδα και 6.78 στη 2η ομάδα. Οι ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με 5-ASA είχαν σχεδόν κατά 50% μειωμένο κίνδυνο να κάνουν υποτροπή σε ένα έτος σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν 5-ASA+AZT (incidence rate IR=0.53, p<0.0001). Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η έκταση της νόσου(p=0.017) και η λήψη κορτιζόνης (p=0.001) σχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τον αριθμό των υποτροπών/έτος ενώ η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε μόνο τη λήψη κορτιζόνης (p=0.001).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που τίθενται σε μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με 5-ASA ή 5-ASA+AZT θα παρουσιάσουν κατά μέσο όρο τουλάχιστον 1 υποτροπή/έτος, ήπιας βαρύτητας. Ο κίνδυνος της υποτροπής είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς που λαμβάνουν 5ASA+AZT και αυτό φαίνεται να σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την έκταση της νόσου και τη μεγαλύτερη διάρκεια λήψης κορτιζόνης.

25. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ -174G>C ΣΤΟΝ ΥΠΟΚΙΝΗΤΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-6 ΜΕ ΤΟΝ ΜΗ ΣΤΕΝΩΤΙΚΟ, ΜΗ ΣΥΡΙΓΓΩΔΗ ΤΥΠΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN

Γ. Δεδούσης[1], Α. Σταματάκη[1], Δ. Χουμεριανού[1], Δ. Παναγιωτάκος[1], Μ. Μυλωνάκη[2], Μ. Σκλάβαινα[2], Ι. Κ. Τριανταφυλλίδης[2]
Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα[1], Γαστρεντερολογικό Τμήμα Π.Γ.Ν. Νίκαιας[2]

Εισαγωγή: Αρκετές γενετικές θέσεις έχουν συνδεθεί με προδιάθεση στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντερική Νόσο (ΙΦΕΝ). Η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μία φλεγμονώδης κυτταροκίνη τα επίπεδα της οποίας είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Ο πολυμορφισμός -174G>C έχει βρεθεί να συνδέεται με αυξημένη παραγωγή IL-6. Σκοπός της μελέτης ήταν να συσχετισθεί η συχνότητα του ανωτέρω πολυμορφισμού με την εμφάνιση και με τον τύπο της νόσου (Vienna Classification). Ασθενείς και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 114 ασθενείς με νόσο Crohn και 632 υγιείς μάρτυρες, χωρίς ενδείξεις καρδιαγγειακής νόσου. Αποτελέσματα: Η συχνότητα των αλληλομόρφων του πολυμορφισμού G174-C βρέθηκε 57 GG (50%), 51 GC (45%) και 6 CC (5%) στους ασθενείς με νόσο του Crohn, και 337 GG (53%), 253 GC (40%) και 42 CC (7%) στους υγιείς. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή των αλληλομόρφων μεταξύ ασθενών και υγιών (p=0.6). Η κατανομή των μορφών της νόσου ήταν: συριγγώδης 14%, στενωτικός 20%, μη στενωτικός-μη συριγγώδης 34%, και άλλου τύπου 33%. Η ανάλυση έδειξε ότι οι ετεροζυγότες GC ήταν συχνότεροι σε ασθενείς με συριγγώδη (63%) και στενωτική (58%) μορφή της νόσου Crohn σε σύγκριση με την μη-συριγγώδη-μη στενωτική ή άλλη μορφή (p<0.05). Αντιθέτως οι ομοζυγώτες ως προς το C ανήκαν στην ομάδα με τον μη συριγγώδη-μη στενωτικό τύπο της νόσου (10%). **Συμπέρασμα:** Το C αλληλόμορφο στη θέση -174 του υποκινητή της IL-6 διαπιστώθηκε για πρώτη φορά ότι συσχετίζεται με τον μη συριγγώδη-μη στενωτικό τύπο της νόσου. Τα αλληλόμορφο αυτό έχει δειχθεί ότι συνδέεται με αυξημένη συγκέντρωση IL-6 στο πλάσμα και επομένως θα μπορούσε να θεωρηθεί ως αιτιοπαθογενετικός παράγοντας της φλεγμονώδους διεργασίας στους ασθενείς με νόσο Crohn.

26. ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ 10-ΕΤΟΥΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΟΥ EC-IBD STUDY GROUP

Κ.Χ. Κατσάνος[1], Δ.Κ. Χριστοδούλου[1], Μ. Οικονόμου[1], F. Wolters[2], S. Vermeire[3], L.Riis[4], P. Munkholm[4], C. Solberg[5], B. Moum[6], Ι. Μουζάς[6], S. Odes[7], P. Bodini[8], C. O'Morain[9], M. Russel[2], C. Limonard[9], L. Schouten[10], P.Rutgeerts[3], R. Stockbrugger[2], Ε.Β. Τσιάνος[1] για το EC-IBD Study Group
Γαστρεντερολογικά Τμήματα[1] Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ελλάς, [2]University Hospital Maastricht, Netherlands, [3]University Hospital Gasthuisberg, Belgium, [4]Herlev University Hospital Denmark, [5]Oslo University Hospital, Norway, [6]Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ελλάς, [7]Soroka University Hospital, Israel, [8]Cremona Hospital, Italy [9]Meath University Hospital, Ireland, [10]Department of Statistics University of Maastricht, Netherlands.

ΣΚΟΠΟΣ: Η καταγραφή των περιπτώσεων δυσπλασίας και καρκίνου (Ca) στην παρακολουθούμενη για την περίοδο 1993-2003 ομάδα ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων (ΙΦΠΕ).
ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Προοπτική μελέτη 2201 ασθενών με ΙΦΠΕ (ελκώδη κολίτιδα [ΕΚ, και νόσο του Crohn [ΝΚ]) από 20 κέντρα (12 χώρες). Συμπληρώθηκαν ηλεκτρονικά δύο ερωτηματολόγια για κάθε ασθενή, ένα από τους ίδιους τους ασθενείς (PQ) και ένα από τους θεράποντες ιατρούς(PpPFU). Έγινε επίσης καταγραφή των θανάτων και των κολεκτομών.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το τελικό ποσοστό σταθερής παρακολούθησης των ασθενών ήταν 68.4%.Συνολικά 1141 ασθενείς με ΙΦΠΕ (776 ΕΚ και 378 ΝΚ) από 13 κέντρα (10 χώρες) με χρόνο παρακολούθησης 10.3±0.8 έτη (εύρος 9.4-11 έτη) αναλύθηκαν. Η πληρότητα των ερωτηματολογίων ήταν 74% για το PpPFU και 67% για το PQ. Η συνολική θνητότητα ήταν 6.5% και ο επιπολασμός κολεκτομών ποίκιλλε από 0% (Ιωάννινα) έως 22% (Κοπεγχάγη). Σαράντα ασθενείς (3.5%) [27ΕΚ/13ΝΚ, 22 άνδρες/18 γυναίκες, ηλικίας 61.3±13.4 ετών, εύρους 37-88 έτη], διεγνώσθησαν με 44 νεοπλασίες.Τοπικής δράσης φαρμακευτικά σκευάσματα χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά στο 44.5% των ασθενών με Ca. Οι νεοπλασίες διεγνώσθησαν 65±40 μήνες (εύρος 0-134 μήνες) μετά τη διάγνωση της ΙΦΠΕ. Εντερικός καρκίνος διεγνώσθη σε 9 από τους 40 ασθενείς (22.5%). Εξωεντερικοί Ca εντοπιζόταν σε: πνεύμονες (5), αιμοποιητικό(4), στόμαχο(4), μαστό(4),άγνωστη πρωτοπαθή εστία(3), ουροποιητικό σύστημα(2), χοληδόχο κύστη(2), χείλη(2), δέρμα/συνδετικό ιστό(2), νεφρό(1), ωοθήκη(1), προστάτη(1). Ένδεκα ασθενείς (1%) [9ΕΚ/2ΝΚ, 9 άνδρες/2 γυναίκες, ηλικίας 62.3±14.1ετών, εύρους 33-77 έτη], διεγνώσθησαν με εντερική δυσπλασία. Η δυσπλασία διεγνώσθη 62.3±45.1 μήνες (εύρος 4-127 μήνες) μετά τη διάγνωση της ΙΦΠΕ και ήταν χαμηλού βαθμού σε 7 ασθενείς, υψηλού βαθμού σε 2 και συνυπήρχε υψηλού και χαμηλού βαθμού δυσπλασία σε άλλους 2 ασθενείς. Δύο ασθενείς είχαν δυσπλασία σε περισσότερες από μια θέσεις. Τέσσερις από τους 40 ασθενείς [10%], (2 άνδρες/2 γυναίκες, ηλικίας 50.2±5.4 ετών) διεγνώσθησαν με δύο νεοπλασίες. Οι δύο νεοπλασίες διεγνώσθησαν 87.3±35.3 μήνες μετά τη διάγνωση της ΙΦΠΕ και το εύρος του χρονικού διαστήματος διάγνωσης μεταξύ των δύο διαδοχικών νεοπλασιών ήταν από 12 έως 67 μήνες. Οι διπλές νεοπλασίες ήταν εξωεντερικές εκτός από μια. Οι ασθενείς με τις διπλές νεοπλασίες ήταν νεότεροι από τους ασθενείς με τη μια νεοπλασία(p=0.0008).
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Κατά την πρώτη δεκαετία της μελέτης του EC-IBD Study Group ο επιπολασμός των νεοπλασιών είναι 3.5% (22.5% από αυτές εντερικού τύπου) και της εντερικής δυσπλασίας 1%. Το 10% των ασθενών με ΙΦΠΕ και Ca εμφάνισε διπλό Ca.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

Bodini P.	26
Fadda G.	21
Limonard C.	26
Moum B.	26
Munkholm P.	26
Odes S.	26
O'Morain C.	26
Riis L.	26
Russel M.	26
Rutgeerts P.	26
Scanu A.	21
Schouten L.	26
Sechi L.	21
Solberg C.	26
Stockbrugger R.	26
Vermeire S.	26
Wolters F.	26
Zanetti S.	21
Ανάγνου Ν.	20
Αντωνόπουλος Η.	02
Αποστόλου Ν.	18, 19
Αρβανίτη Β.	23, 24
Αρβανίτη Γ.	17
Αρναούτη Θ.	01
Αρχιμανδρίτης Α.	20
Αυγερινός Α.	16
Βαρβαγιάννης Γ.	22
Βασιλειάδης Θ.	09, 10
Βενιζέλος Ι.	06, 10
Γαβαλάς Ε.	05, 06
Γαζούλη Μ.	20, 21
Γεωργούλης Η.	02
Γιαγλής Σ.	11
Γιουλεμέ Ο.	07, 09, 10
Γρίβας Ε.	19
Γρίβας Σ.	18
Δαβίδη Ι.	08
Δεδούσης Γ.	25
Ευγενίδης Ν.	10
Ζαβός Χ.	05, 06
Ζαταγιάς Α.	03, 04
Ζέζος Η.	09, 10
Ζήσης Δ.	24
Ηλίας Α.	12, 16
Θωμόπουλος Κ.	11
Καζαντζίδου Ε.	07
Κακούτης Ε.	12
Καλαφατάς Ι.	18, 19
Καλής Α.	06
Καλογερόπουλος Ι.	18
Καπετάνος Δ.	16
Καραγιάννης Κ.Ι.	13
Καραγιαννίδης Α.	19
Καραδήμας Ε.	01
Καραμανλής Ε.	04
Καραμανώλης Δ.Γ.	17,22,23
Καραμανώλης Κ.Δ.	13
Καρατζόγλου Π.	05, 06
Καρτάλης Γ.	11
Καρύδα Σ.	07
Κατσάνος Κ.Χ.	26
Καψωριτάκης Α.	08
Κητής Γ.	12, 16
Κοιλάκου Σ.	18, 19
Κοκοζίδης Γ.	12, 16
Κουκλάκης Γ.	14, 15
Κουκούλης Γ.	17, 22, 23
Κουκουργιάννη Φ.	07
Κουντουράς Ι.	05, 06
Κυρίτσης Γ.	01

Κυρλαγκίτσης Ι.	13
Κωνσταντινίδης Φ.	02
Λαζαράκη Γ.	05, 06
Λιάκου Ε.	17, 22, 24
Λώτης Β.	08
Μακραντωνάκης Ν.	12
Μάντζαρης Γ.	18,19, 20, 21
Μάρης Θ.	12, 16
Μέκρας Δ.	03
Μηνόπουλος Γ.	14, 15
Μιμίδης Κ.	11
Μιχαλόπουλος Α.	03, 04
Μόσχος Ι.	14, 15
Μουζάς Ι.	26
Μπαντουράκη Μ.	07
Μπασδάνης Γ.	03, 04
Μπούμπας Δ.	11
Μπουμπόναρης Α.	14, 15
Μυλωνάκη Μ.	25
Μυλωνάκου Ε.	23
Νικολαΐδης Ν.	07, 09, 10
Νικολοπούλου Β.	11
Ντούνας Ε.	08
Ξουργιάς Β.	22, 23, 24
Οικονομόπουλος Ι.	21
Οικονόμου Μ.	26
Παναγιωτάκος Α.	25
Παναγιωτοπούλου Α.	02
Παντερής Β.	17, 22, 23, 24
Παπαδόπουλος Β.	03, 04, 11
Παπαϊωάννου Γ.	09, 10
Παραμυθιώτης Δ.	03, 04
Παρασκευά Κ.Δ.	13
Πάσχος Κ.	12
Πατέλης Ε.	02
Πατσιαούρα Κ.	07, 09
Πετροπούλου Α.	17
Πολύζου Π.	19
Ποταμιάνος Σ.	08
Ραπτοπούλου-Γιγή Μ.	05
Ραφαήλ Σ.	11
Ρίζος Χ.	08
Ρούσος Α.	18
Ρούσσος Α.	19
Σαπάκος Ι.	05, 06
Σιδηρόπουλος Π.	11
Σκλάβαινα Μ.	13, 25
Σταματάκη Α.	25
Στεργιόπουλος Χ.	05, 06
Στρατής Ι.	12
Ταβερναράκη Κ.	02
Τελλάκης Ε.	22, 23, 24
Τζεβελέκη Ι.	03, 04
Τζιούφας Α.	11
Τουλούμης Λ.	05, 06
Τριανταφυλλίδης Ι.Κ.	13, 25
Τριανταφύλλου Γ.	05, 19
Τσιάνος Ε.Β.	26
Τσουνής Δ.	18, 19
Φραγκούλη Ε.	11
Χαμπαρίδου Α.	16
Χαρλαύτης Ν.	03, 04
Χατζηχρήστου Α.	12
Χατζόπουλος Δ.	05, 06
Χατζόπουλος Σ.	12
Χουμεριανού Δ.	25
Χρηστίδου Α.	19
Χριστοδούλου Δ.Κ.	26