

Πανελλήνιο Συνέδριο
ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

2-4 Ιουνίου 2006

DOLPHIN BAY HOTEL-ΣΥΡΟΣ

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ & ΒΙΒΛΙΟ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Επιτροπές	2
Χαιρετισμός	3
Επιστημονικό Πρόγραμμα	6
Κατάλογος ομιλητών, συντονιστών και σχολιαστών	12
Ευχαριστίες.....	15
Ευρετήριο Ομιλητών Συντονιστών Σχολιαστών	16
Γενικές Πληροφορίες	17

ΒΙΒΛΙΟ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ

Διαλέξεις	23
Εισηγήσεις Στρογγυλών Τραπεζιών	56
Αναρτημένες Ανακοινώσεις	144
Ευρετήριο Συγγραφέων Αναρτημένων Ανακοινώσεων	170



Επιτροπές

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΟΜΙΦΝΕ

Πρόεδρος:	Ε. Τσιάνος
Αντιπρόεδρος:	Δ. Καραμανώλης
Γεν. Γραμματέας:	Ι. Τριανταφυλλίδης
Ταμίας:	Ι. Καραγιάννης
Μέλη:	Ν. Ευγενίδης
	Γ. Κοκοζίδης
	Η. Κουρούμαλης

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επίτιμοι Πρόεδροι:	Δ. Καραμανώλης
	Γ. Κητής
	Ο. Μανούσος
	Μ. Πάνου
	Ε. Τσιάνος
Πρόεδρος:	Ε. Παρασκευάς
Αντιπρόεδροι:	Α. Αρχιμανδρίτης
	Ν. Σκανδάλης
Γεν. Γραμματέας:	Δ. Ξυνόπουλος
Ειδ. Γραμματέας:	Δ. Δημητρουλόπουλος
Μέλη:	Ε. Γιαννούλης
	Σ. Λαδάς
	Γ. Μάντζαρης
	Χ. Μαυρογιάννης
	Σ. Μιχόπουλος
	Χ. Μπαρμπατζάς
	Σ. Παπαβασιλείου
	Α. Ταρπάγκος
	Δ. Τζάθας
	Δ. Τζουρμακλιώτης
	Κ. Τσαμακίδης

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος:	Κ. Αρβανιτάκης
Αντιπρόεδροι:	Ν. Καλαντζής
	Γ. Κολιός
Μέλη:	Α. Αδαμόπουλος
	Π. Γαβριήλ
	Φ. Γεροβασίλης
	Γ. Γκάγκαρης
	Κ. Γκούμας
	Σ. Δελλής
	Χ. Δερβένης
	Ν. Ευγενίδης
	Α. Ηλίας
	Σ. Κατσαντώνης
	Η. Μαλλάς
	Ε. Μερίκας
	Α. Νάκος
	Η. Νάστος
	Δ. Νικολάκης
	Α. Νικολάου
	Β. Νικολοπούλου
	Κ. Παρασκευά
	Σ. Ποταμιάνος
	Ε. Ρώμα
	Α. Ρωμάνος
	Δ. Σούτος
	Δ. Ταμπακόπουλος



Αγαπητοί συνάδελφοι

Με μεγάλη χαρά σας προσκαλώ στο 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου που θα διεξαχθεί στο ξενοδοχειακό συγκρότημα Dolphin Bay στη Σύρο.

Οι ραγδαίες εξελίξεις στην αιτιοπαθογένεια, διάγνωση και αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ έχουν καθιερώσει πλέον στη συνείδηση όλων των γαστρεντερολόγων την επιτακτική ανάγκη της διενέργειας τουλάχιστον ενός κατ' έτος Πανελληνίου Συνεδρίου ώστε Έλληνες και ξένοι ειδικοί με μεγάλη εμπειρία, κλινική και ερευνητική στον τομέα αυτό με διαλέξεις, στρογγύλες τράπεζες και επιστημονικές ανακοινώσεις να συμβάλλουν στην επίλυση των χρονιών και δύσκολων προβλημάτων που αντιμετωπίζουν καθημερινά ασθενείς που πάσχουν από Ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Το συνέδριο δεν απευθύνεται μόνο στους γαστρεντερολόγους αλλά και σε πολλές άλλες ομάδες επιστημόνων όπως χειρουργοί, παθολογοανατόμοι, ακτινολόγοι, παθολόγοι, ψυχίατροι – ψυχολόγοι, παιδίατροι κ.ά.

Σας καλώ λοιπόν να συμμετάσχετε ενεργά στις εργασίες του συνεδρίου μας.

Η παρουσία όλων σας θα αποτελέσει ιδιαίτερη χαρά και τιμή για μας

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς

Εμμ. Παρασκευάς



Παρασκευή 2/6/2006**18.00 ΕΓΓΡΑΦΕΣ****18.30 - 19.00 ΠΡΟΣΦΩΝΗΣΕΙΣ****19.00 - 19.30 ΔΙΑΛΕΞΗ**(με την ευγενική χορηγία της εταιρείας **UCB**)*Πρόεδροι:* Μπαρμπάτη Καλυψώ, Πάνος Μάριος**Beyond current therapies for Crohn's Disease: Certolizumab pegol**
Reinisch Walter**19.30 - 20.00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ****20.00 - 20.30 ΔΙΑΛΕΞΗ***Πρόεδροι:* Κορδιολής Νικόλαος, Παρασκευάς Εμμανουήλ**Η ιατρική των προϊστορικών χρόνων στον Ελλαδικό χώρο.**
Ρηγάτος Γεράσιμος**20.30 ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΤΕΛΕΤΗ****Σάββατο 3/6/2006****09.00 - 09.30 ΔΙΑΛΕΞΗ***Πρόεδροι:* Ντουράκης Σπυρίδων, Κοσκίνας Ιωάννης**ΙΦΝΕ και ήπαρ**

Αδαμόπουλος Αδάμ

09:30 - 11:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ**Επιδημιολογία και παθογένεια των ΙΦΝΕ***Πρόεδροι:* Καλαντζής Νικόλαος, Τσιάνος Επαμεινώνδας*Σχολιασμός:* Ντελής Βασίλειος**Επιδημιολογία IBD**

Βιάζης Ν.

Γενετικοί Παράγοντες IBD

Οικονόμου Μ.

Περιβαλλοντικοί Παράγοντες IBD

Αποστολόπουλος Π.

Ανοσιακοί Μηχανισμοί – Φυσική Ιστορία IBD

Κατσάνος Κ.



11.00 - 11.30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ

11.30 - 12.00 ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδροι: Γαβριήλ Παναγιώτης, Κουντουράς Ιωάννης

Πάγκρεας και ΙΦΝΕ

Δελακίδης Στέργιος

12.00 - 13.30 ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

(με την ευγενική χορηγία της εταιρείας Schering Plough)

Υψώνοντας τον πήχη στη θεραπεία των ΙΦΝΕ

Πρόεδρος: Κουρούμαλης Ηλίας

Αναθεωρώντας τους θεραπευτικούς μας στόχους και τα προσδοκώμενα οφέλη για τον ασθενή, βάσει της καλύτερης κατανόησης της παθογένειας των ΙΦΝΕ

Κουρούμαλης Η.

Η εμπειρία από τη μακροχρόνια χορήγηση του Infliximab στα αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα

Πατρίκος Δ.

Αλλάζοντας τον τρόπο αντιμετώπισης της νόσου του Crohn.

Που βρισκόμαστε σήμερα 8 χρόνια μετά

Ρουσσουμουστακάκη Μ.

Ξεκινώντας μια νέα επανάσταση. Η επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης αποτελούν πλέον ένα ρεαλιστικό στόχο για τους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα.

Ντελής Β.

Εξωεντερικές εκδηλώσεις στη νόσο του Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα. Η σφαιρική κάλυψη με το Infliximab

Καρμίρης Κ.

Συζήτηση – Συμπεράσματα

Κουρούμαλης Η.

13.30 - 15.30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ

(με την ευγενική χορηγία της εταιρείας Schering Plough)

13.30 - 15.30 Γενική Συνέλευση και οι Εκλογές ΕΟΜ ΙΦΝΕ



15.30 - 17.00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

Εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ. Υπάρχει θεραπευτική αντιμετώπιση;

Πρόεδροι: Λαδάς Σπυρίδων

Σχολιασμός: Τριανταφυλλίδης Ιωάννης

Ήπαρ

Βλαχογιαννάκος Ι.

Δέρμα Στόμα-Οφθαλμός

Καραμανώλης Γ.Π.

Εκδηλώσεις από οστά και αρθρώσεις

Γουλής Ι.

Εκδηλώσεις από άλλα όργανα και συστήματα

Ηλίας Α.

17.00 - 17.30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ**17.30 - 18.00 ΔΙΑΛΕΞΗ**

Πρόεδροι: Μερίκας Εμμανουήλ, Σκανδάλης Νικόλαος

Μοριακοί και ανοσολογικοί μηχανισμοί στις ΙΦΝΕ

Μάντζαρης Γεράσιμος

18.00 - 19.30 ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

(με την ευγενική χορηγία της εταιρείας **Abbott**)

Σύγχρονη Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Νόσου του Crohn.

Συντονιστής: Αρχιμανδρίτης Αθανάσιος

Εισαγωγή.

Αρχιμανδρίτης Α.

Στρατηγική προσέγγιση και κλασική θεραπεία.

Οικονόμου Μ.

Βιολογικοί παράγοντες: νεώ τερα δεδομένα.

Μάντζαρης Γ.

20.30**ΕΠΙΣΗΜΟ ΔΕΙΠΝΟ**

Κυριακή 4/6/2006

09.00 -09.30 ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδροι: Καραμανώλης Δημήτριος, Ποταμιάνος Σπυρίδων

Ο ρόλος της ενδοσκοπικής κάψουλας σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΦΝΕ

Βουγαδιώτης Ιωάννης

09.30 - 11.00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

Θεραπευτική αντιμετώπιση των Ι.Φ.Ν.Ε. Παρόν και μέλλον

Πρόεδροι: Καραγιάννης Ιωάννης, Μαυρογιάννης Χρήστος

Σχολιασμός: Κητής Γεώργιος

Αγωγή οξείας φάσης

Παρασκευά Κ.

Θεραπεία Συντήρησης

Μάρκογλου Κ.

Ανθεκτική ΙΦΝΕ

Γούλας Σ.

Θεραπεία Επιπλοκών

Λιάτσος Χ.

Νεώτεροι Βιολογικοί Παράγοντες

Μάθου Ν.

11.00 - 11.30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

11.30 - 12.00 ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδροι: Δημητρουλόπουλος Δημήτρης, Ταρπάγκος Ανέστης

ΙΦΝΕ και καρκίνος

Μπαρμπατζάς Χαράλαμπος



12.00 - 13.30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

ΙΦΝΕ και παιδική ηλικία

Πρόεδροι: Ξυνόπουλος Δημήτριος, Ρώμα-Γιαννίκου Ελευθερία

Σχολιασμός: Παπαβασιλείου Ευστάθιος

**Κλινικό Φάσμα της νόσου στα παιδιά
και Διαγνωστική προσέγγιση**

Καραγκιόζογλου Θ.

Φαρμακευτική Αντιμετώπιση

Παναγιώτου Ι.

Χειρουργική Θεραπεία

Γερουλάνος Γ.



Κατάλογος Ομιλητών, Συντονιστών και Σχολιαστών του 5^{ου} ΙΦΝΕ

Walter Reinisch: Professor, Dept. of Internal Medicine IV, Div. Of Gastroenterology and Hepatology, University of Vienna

Αδαμόπουλος Αδάμ: Γαστρεντερολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Αποστολόπουλος Περικλής: Επιμελητής Β', Νοσηλευτικού Ιδρύματος «ΝΙΜΤΣ»

Αρχιμανδρίτης Αθανάσιος: Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Βιάσης Νικόλαος: Επιμελητής Β', 2^{ης} Γαστρεντερολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

Βλαχογιαννάκος Ιωάννης: Επιμελητής Β', 2^{ης} Γαστρεντερολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

Βουγαδιώτης Ιωάννης: Γαστρεντερολόγος

Γαβριήλ Παναγιώτης: Γαστρεντερολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής ΝΙΜΤΣ

Γερούλανος Γεώργιος: Παιδοχειρουργός

Γούλας Σπυρίδων: Γαστρεντερολόγος Επιστημονικός συνεργάτης, Πανεπιστημιακή Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Π.Γ.Ν. Μαιευτήριο «Ελενα Βενιζέλου»

Γουλής Ιωάννης: Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Δελακίδης Στέργιος: Πρόεδρος Πανγκρεατολογικού Τμήματος Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας

Δημητρούλοπουλος Δημήτριος: Επιμελητής Β', Γαστρεντερολογική Κλινική, Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας»

Ηλίας Αναστάσιος: Επιμελητής Α', Γαστρεντερολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου «Γ. Παπανικολάου»

Καλαντζής Νικόλαος: Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής «ΝΙΜΤΣ»

Καραγκιόζογλου-Λαμπούδη Θωμά: Παιδίατρος-Γαστρεντερολόγος, Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής ΑΤΕΙΘ

Καραμανώλης Γ.Π.: Γαστρεντερολόγος, Γαστρεντερολογική Μονάδα, Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν».

Καραμανώλης Δημήτριος: Διευθυντής 2^{ης} Γαστρεντερολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

Καραγιάννης Ιωάννης: Επίκουρος Καθηγητής, Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής «Αγία Όλγα».



Καρμύρης Κ.: Ειδ. Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική ΠΑ.Γ.Ν.Η.

Κατσάνος Κωνσταντίνος: Ειδικός Γαστρεντερολόγος, Διδάκτορας Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

Κητής Γεώργιος: Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής «Γ. Παπανικολάου»

Κορδιολής Νικόλαος: Πρόεδρος Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας»

Κοσκίνας Ιωάννης: Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ηπατολογίας ΠΓΝ. «Ιπποκράτειο»

Κουντουράς Ιωάννης: Καθηγητής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Κουρούμαλης Η.: Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Δ/ντής Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής Πανεπιστήμιο Κρήτης

Λαδάς Σπυρίδων: Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Λιάτσος Χρήστος: Επιμελητής Α', Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Νοσλευτικού Ιδρύματος «ΝΙΜΤΣ»

Μάθου Νικολέττα: Γαστρεντερολόγος, Επιμ. Β' Νοσοκομείο «Αγία Όλγα»

Μάντζαρης Γεράσιμος: Γαστρεντερολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής 1^{ης} Γαστρεντερολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

Μάρκογλου Κωνσταντίνος: Επιμελητής Α', 2^η Γαστρεντερολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Μαυρογιάννης Χρήστος: Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Μερίκας Εμμανουήλ: Γαστρεντερολόγος, Επικουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Μπαρμπατζάς Χαράλαμπος: Αναπληρωτής Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος «Σισμανόγλειο Νοσλευτικό Ίδρυμα»

Μπαρμπάτη Καλυψώ: Διευθύντρια Παθολογοανατομικού τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, «Κοργιαλένιο-Μπενάκιο Εθνικός Ερυθρός Σταυρός»

Ντελής Βασίλειος: Αν. Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς»

Ντουράκης Σπυρίδων: Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ηπατολογίας Ιατρικού Τμήματος Ιατρικής Σχολής Παν. Αθηνών, Β' Παθολογική Κλινική Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Αθηνών

Ξυνόπουλος Δημήτριος: Αναπληρωτής Διευθυντής, Γαστρεντερολογική Κλινική Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας»

Οικονόμου Μιχαήλ: Λέκτορας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



Παναγιώτου-Αγγελακοπούλου Ιωάννα: Παιδίατρος-Επιμελήτρια Α' Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία»

Πάνος Μάριος: Διευθυντής Γαστρεντερολογίας- Ηπατολογίας 1^{ης} Γαστρεντερολογικής Κλινικής Ευρωκλινικής Αθηνών

Παπαβασιλείου Ευστάθιος: Διευθυντής «Αμαλία Φλέμινγκ»

Παρασκευά Κωνσταντίνη.: Επιμελήτρια Γαστρεντερολογικού Τμήματος, Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο «Αγ. Όλγα»

Παρασκευάς Εμμανουήλ: Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας»

Πατρίκος Δ. :Ρευματολόγος Δ/ντής Ρευματολογικού Τμήματος, 401 ΓΣΝΑ

Ποταμιάνος Σπυρίδων: Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής Σχολής Λάρισας

Ρηγάτος Γεράσιμος: Διευθυντής 1ου Παθολογικού Ογκολογικού Τμήματος «Άγιος Σάββας», Άμισθος Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Ρουσσουμουστακάκη Μ.: Γαστρεντερολόγος Επιμελήτρια Α' Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική, ΠΑ.Γ.Ν.Η.

Ρώμα-Γιαννίκου Ελευθερία: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Αθηνών Α' Παιδιατρική Κλινική «Αγία Σοφία»

Σκανδάλης Νικόλαος: Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς»

Ταρπάγκος Ανέστης: Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Μονάδας Πρόληψης Πεπτικού Καρκίνου

Τριανταφυλλίδης Ιωάννης: Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας

Τσιάνος Επαμεινώνδας: Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



Το Διοικητικό Συμβούλιο ΕΟΜ ΙΦΝΕ
και η Οργανωτική Επιτροπή
του 5^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου
ευχαριστούν τις κάτωθι εταιρείες
για τη συμβολή τους
στη διοργάνωση του Συνεδρίου:

ABBOTT IMMUNOLOGY

ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.

CANA Α.Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ Α.Ε.

FARAN S.A.

GALENICA Α.Ε.

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕΒΕ

ΠΡΩΤΟΝ Α.Ε.

ROCHE

SCHERING PLOUGH

UCB Α.Ε.



Ευρετήριο Ομιλητών Συντονιστών Σχολιαστών

Walter Reinisch	6	Λιάτσος Χρήστος	9
Αδαμόπουλος Αδάμ	6	Μάθου Νικολέττα	9
Αποστολόπουλος Περικλής	6	Μάντζαρης Γεράσιμος	8
Αρχιμανδρίτης Αθανάσιος	8	Μάρκογλου Κωνσταντίνος	9
Βιάζης Νικόλαος	6	Μαυρογιάννης Χρήστος	9
Βλαχογιαννάκος Ιωάννης	8	Μερίκας Εμμανουήλ	8
Βουγαδιώτης Ιωάννης	9	Μπαρμπατζάς Χαράλαμπος	9
Γαβριήλ Παναγιώτης	7	Μπαρμπάττ Καλυψώ	6
Γερουλάνος Γεώργιος	10	Ντελής Βασίλειος	6, 7
Γούλας Σπυρίδων	9	Ντουράκης Σπυρίδων	6
Γουλής Ιωάννης	8	Ξυνόπουλος Δημήτριος	10
Δελακίδης Στέργιος	7	Οικονόμου Μιχαήλ	6, 8
Δημητρουλόπουλος Δημήτριος	9	Παναγιώτου-Αγγελακοπούλου Ιωάννα	10
Ηλίας Αναστάσιος	8	Πάνος Μάριος	6
Καλαντζής Νικόλαος	6	Παπαβασιλείου Ευστάθιος	10
Καραγκιόζογλου-Λαμπούδη Θωμά	10	Παρασκευά Κωνσταντίνα	9
Καραμανώλης Γ.Π	8	Παρασκευάς Εμμανουήλ	6
Καραμανώλης Δημήτριος	9	Πατρίκος Δήμος	7
Καραγιάννης Ιωάννης	9	Ποταμιάνος Σπυρίδων	9
Καρμίρης Κωνσταντίνος	7	Ρηγάτος Γεράσιμος	6
Κατσάνος Κωνσταντίνος	6	Ρουσσομουστακάκη Μαρία	7
Κητής Γεώργιος	9	Ρώμα-Γιαννίκου Ελευθερία	10
Κορδολής Νικόλαος	6	Σκανδάλης Νικόλαος	8
Κοσκίνας Ιωάννης	6	Ταρπάγκος Ανέστης	9
Κουντουράς Ιωάννης	7	Τριανταφυλλίδης Ιωάννης	8
Κουρούμαλης Ηλίας	7	Τσιάνος Επαμεινώνδας	6
Λαδάς Σπυρίδων	8		



Τόπος Συνεδρίου Σύρος, Dolphin Bay Hotel

Χρόνος Συνεδρίου 2-4 Ιουνίου 2006

Γλώσσες Συνεδρίου Ελληνική και Αγγλική

Χρήσιμες Πληροφορίες Το ξενοδοχείο Dolphin Bay Hotel βρίσκεται στο χωριό Γαλυσσάς της Σύρου. Το χωριό απέχει 7 χμ. από την Ερμούπολη πρωτεύουσα και λιμάνι της Σύρου και 8 χμ. από το Αεροδρόμιο. Σε απόσταση 20 μέτρων από το ξενοδοχείο είναι η φημισμένη παραλία του Γαλυσσά.

Χρήσιμα Τηλέφωνα Λιμεναρχείο Πειραιά: 210 4511311, 210 4517210, 210 4226000-4, Λιμεναρχείο Σύρου: 22810 88888, Ταξί Ερμούπολης: 22810 86222

Κοινωνικές Εκδηλώσεις Κατά τη διάρκεια του Συνεδρίου θα παρατεθούν: Εναρκτήρια τελετή την Παρασκευή 2 Ιουνίου 2006 στις 20.30

Επίσημο Δείπνο το Σάββατο 3 Ιουνίου 2006 στις 20.30.

Δικαίωμα Συμμετοχής

ΤΥΠΟΣ

• Ειδικευμένοι	150
• Ειδικευόμενοι	110
• Νοσηλευτές	50

Κατά τη διάρκεια του Συνεδρίου η Γραμματεία θα είναι ανοιχτή τις ακόλουθες ώρες:

Παρασκευή 2/6/06 18:00-20:00

Σάββατο 3/6/06 08:30-20:00

Κυριακή 4/6/06 08:30-13:30

Γραμματεία Συνεδρίου

Για περισσότερες πληροφορίες απευθύνεστε στην:



Triaena Tours & Congress A.E.

Μέγαρο Atchley, Λεωφ. Μεσογείων 15, 115 26 Αθήνα

Τηλ.: 210 - 7499300, Φαξ: 210 - 7705752

E-mail: info@ifne2006.gr, Web site: <http://www.ifne2006.gr>



βιβλίο περιλήψεων

διαλέξεις

εισηγήσεις στρογγυλών τραπεζιών

Αναρτημένες Ανακοινώσεις

διαλέξεις



Inflammatory Bowel Disease (IBD) and the Liver

Adam B. Adamopoulos

I). Introduction and Critical Overview

Liver Diseases (LDs), or more precisely HepatoBiliary (HBDs), have been estimated to accompany IBD in a 5-10% of cases¹ (Table 1).

The underlying pathogenetic mechanism may be common, although not clarified yet for the majority of the extra-intestinal manifestations of IBD, including HBDs.

Iatrogenic complications, duding therapeutic interventions for IBD, may lead to LDs or HBDs. Finally, the altered gut physiology, mainly through the altered bile salt composition, may lead to HBD. Sometimes a vicious circle occurs as the former may worsen the latter ultimately changing the patients' stage and/or his or her performance status.

The above mentioned disease paths may coexist in the same patient. It is of importance to detect or recognize them early, in order to make the appropriate treatment decisions. It should be noted that Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) is the 4th cause of Orthotopic Liver Transplantation (OLT).

Sometimes, doctors confront several difficulties in IBD patients with HBDs, which can confuse them. The difficulties and confusion are mainly due to two reasons. One is the difference in terminology between old and new studies, coming from the different technology, with which these patients were investigated for. The second is that there are only a few prospective studies, using the new terminology or scoring criteria (for autoimmune hepatitis).

II) The IBD Associated Diseases

1. Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)

A. Epidemiology and Overview

PSC, a chronic cholestatic disease is strongly associated with IBD, mainly with Ulcerative Colitis (UC). Fortunately, only in a 2-7% of patients with UC and in a 0.7-3.4%² of patients with Crohn's Disease (CD), PSC is present. Conversely, it has been estimated that the prevalence of IBD is 50-80% in patients with PSC, with a wide geographic variation³. Eighty seven to ninety eight percent of them have IBD colitis, whilst small bowel disease is extremely rare. It is more frequent in young males (60-70%), two thirds of which are 45 years old or younger, at the time of diagnosis. Females tend to be 10 years older⁴.

As the cholangiocarcinoma is 7-14% in PSC, the latter should be regarded as a pre-malignant disease. Additionally, patients with PSC carry a higher risk for presence of colonic dysplasia or cancer compared to those with UC alone or to the general population^{5,6}. The natural history of these cancers does not change either by colectomy for cholangiocarcinoma prevention or OLT for colon cancer prevention, as well⁷.

B. Clinical features- Diagnostic criteria



Fifteen to seventy percent of patients are asymptomatic. IBD, in the majority of the population, is present before the development of PSC. Abnormal liver tests, mainly alkaline phosphatase, should alert for further investigation and differential diagnosis. One should keep in mind, that PSC is much rarer in distal than in pancolitis (0.05% versus 5%)⁸ and no correlation exists between severity of UC or PSC. Some patients with PSC have actually IBD, which becomes overt 1-7 years after the PSC diagnosis. Colonoscopy and colon biopsies are mandatory in this instance.

If clinical features are present, there are: malaise, diminished appetite (70%), pruritus (70%), jaundice (30-69%), weight loss (10-34%), ascending cholangitis (5-28%) and features of cirrhosis (2-62%). Symptoms may be present two years previously (fatigue, malaise, diminished appetite), but as these are common, patients do not ask additional medical attention. This fact has confused many studies as well as they could characterize "asymptomatic" patients who actually were not.

Alkaline phosphatase may be normal in 8.5-10% of patients, even in advanced histologic stages. Bilirubin may be normal initially but raises thereafter^{8,9}. Aminotransferases may be normal or slightly elevated. Hypergammaglobulinaemia may be present in 30% of patients due to either IgG (44%) or IgM (20-45%) elevated levels. Autoantibodies (ANA, ASMA) may be present in 22-55% of patients. p-ANCAs can be detected but are present in UC alone or Auto-Immune Hepatitis type 1 (AIH-1), which is another rare extra-intestinal manifestation of IBD. It seems that the p-ANCAs are different in PSC than that in AIH-1. The former antibodies have been proposed to be termed as p-ANNAs (peripheral antineutrophil antinuclear antibodies). In general, all these auto-antibodies are not considered as either specific or sensitive markers for PSC, they do not seem to play any role in its pathogenesis and, finally, do not correlate with the disease's severity¹⁰.

Cholangiography (by ERC(P) and recently by MRCP¹¹) is a sine qua non examination for PSC diagnosis. Inclusion and exclusion criteria are shown in Table 2.

C. Cholangiography-Histopathology^{12,13}

The common denominator of PSC is the fibrosing inflammation of the bile ducts, resulting in stenosis, reduction of the luminal diameter and thickening of their walls without dilatation. The appearances in diagnostic ERCP can be considered pathognomonic, with areas of irregular structuring and dilatation (beading) of the intra and extra- hepatic tree. The strictures are short (0.5-2cm) and angular with intervening segments of normal ducts. The lesions may occur either in intra-, or extra-, or both, bile ducts or even in one hepatic duct. In addition, ductopenia occurs but is prominent in liver biopsies.

D. Natural History

The PSC runs in time and a mean time till OLT, since its diagnosis, is approxi-



mately 12 years (up to twenty). Four stages of the disease have been described¹⁴: first, the asymptomatic without laboratory abnormalities, second, the asymptomatic with laboratory abnormalities, third, the symptomatic (in which 50% have cirrhosis) and the fourth where decompensated cirrhosis or cholangiocarcinoma are present. This schematic classification does not exclude the possibility for a patient with a second stage disease to have cirrhosis or cholangiocarcinoma (proven in a small study the same applies for the first stage, but is extremely difficult and expensive to be detected). It obvious after all, that a prognostic score is needed. Actually four prognostic scores have been suggested, but the dominant seems to be the Mayo Clinic Revised Prognostic Score¹⁵.

E. The PSC of the Small Ducts (Formerly: Pericholangitis)¹³

The term is applied to those patients with no evidence of PSC in cholangiography, but laboratory profile similar to PSC. Autoantibodies are more commonly detected than in the classic PSC. Histologic features in liver biopsy, including ductopenia, are characteristic of this entity. Sometimes co-exists with AIH-1 and the disease is termed "overlap syndrome".

F. Pathogenesis^{10, 16, 17}

Despite the fact, that pathogenesis is still unclear, good evidence, from recent laboratory studies, leads to a more comprehensive understanding of the aetiological process. Enteric flora seems to play a crucial role in activating the immune system. Sharing colonic antigens, associated with genetic susceptibility (HLA-B8, DR-3 phenotype in UC), could finally attack both colon and biliary tract. Indeed, in a group of patients with UC and PSC, anti-colonic mucosal auto-antibodies that cross react with biliary epithelium have been identified. Recently, a colonic epithelial protein (CEP) and the human tropomyosin isoform 5 (hTM5), which are expressed both in colon and biliary tree (as well as in other sites of the body, in which extra-intestinal manifestations of IBD can occur) have been considered to be the major common targets of auto-immune attack in IgG1 specific molecules in UC. So, in an immune induction site, most probably the colon, T cells are primed. Immune cells infiltrate the effector sites (biliary tree) and proliferate with the help of adhesion molecules (A4b7 integrin, vascular adhesion protein 1). Cytokine over-expression along with over-expression of adhesion molecules (MadCAM, CCL25) and lymphocyte recruitment lead eventually to damage. As patients with colectomy may express PSC later on, memory lymphocytes primed in the bowel may play a central role for the induction of the above mentioned cascade of events, when a noxious and proper hepatic stimulus is able to activate them.

G. Complications

The complications of PSC are shown in Table 3. *Cholangiocarcinoma's* prevalence is seven to fourteen percent¹⁸. Its detection is extremely difficult as the laboratory tests are not sensitive. Liver tests are not helpful at all¹⁹. Colonic dysplasia or cancer may co-exist with cholangiocarcinoma²⁰. The more sensi-



tive test is up to now the ERCP (sensitivity~60%) and some points are added by the cytological examination of aspirated bile and brushings from the biliary tree during the ERCP^{21, 22}. Suggestive features are: a short dominant stricture, excessive bile duct dilatation and progression of dilatation or structuring on serial cholangiographies. Positron Emission Tomography (PET) scan with fluoro-2-deoxy-D-glucose is promising, in one series²³. The prognosis is dismal and palliation is often recommended. For many transplant centers cholangiocarcinoma is considered as absolute contraindication for OLT as it relapses very soon in the transplanted liver.

2. Auto-immune hepatitis (AIH)

It is associated mainly with UC. Its frequency seems to be low²⁴, as old series are contaminated by PSC with auto-antibodies. Only type I (AIH-1) has been described in association with UC. Its activity and progression do not correlate with the extent or severity of the IBD. ERCP (or MRCP) is mandatory, in order to exclude PSC. Other auto-immune diseases, such as thyroiditis, glomerulonephritis, polyarthrititis, may coexist. AIH-1 may precede or accompany the IBD. PSC of the small bile ducts may be confused, but liver biopsy and the newly revised autoimmune hepatitis score can differentiate them, unless an overlap syndrome exists²⁵.

3. Fibrosis and Cirrhosis¹³

Their frequency varies in different series but a 1-5% seems closer to the reality. They commonly occur in patients with extensive UC or CD colitis. Clinical features of fibrosis alone are actually absent. Cirrhosis may be the end stage of PSC (either the classic or the small ducts disease), or of AIH-1 or of the overlap syndrome. The presence of IBD does not influence the course of cirrhosis. Although both macronodular in the majority of patients, cirrhosis of PSC has different histopathologic findings from that of AIH-1. The former has a portal-portal Z destruction and fibrosis pattern (bridging portal hepatofibrosis) while the latter has a portal-central destruction pattern with flourishing inflammation and bridging necrosis

^{26, 27}

4 Fatty liver

It occurs in both UC and CD patients and is of the macrovesicular fat type. Reported frequencies show wide distribution (mean~35%), but, actually, steatosis is the commonest HBD. It seems to be a multifactorial process caused by protein-calorie malnutrition, malnutrition per se, corticosteroid treatment²⁸ and some speculate a role, for its induction, of a bacterial metabolite or toxin¹³. Non-alcoholic steatohepatitis may occur. Therapy is directed towards IBD. In the past colectomies have been reported, but as the frequency was the same before and after colectomy 3 to 7 years after²⁹, this method has been abandoned.

5. Amyloidosis²⁸

It is rare and has been described more often in patients with CD (0.9% versus 0.07% in UC patients). It is reactive (secondary) AA amyloidosis. There seems to have no relationship to suppurative complications, duration or extent of the IBD.



The amyloid can affect any organ, so if liver is involved, hepatomegaly is the result. Optimal therapy aims to control the underlying IBD, thereby decreasing the release of the acute phase reactant serum amyloid A. In a few cases, with systemic amyloidosis, colchicine has been tried with good results but in the presence of CD, colchicine may be hazardous.

6. Granulomas and Granulomatous Hepatitis

Hepatic granulomas have been associated more often with CD^{30, 31}. Their mean frequency is about eight percent. They do not cause symptoms, but can be found in liver biopsy performed for elevated alkaline phosphatase levels. Their presence does not predispose to granulomatous hepatitis^{13, 28}. Of course, other causes may be responsible for their presence in the liver of a patient with IBD. Microgranulomas may be found in liver biopsy done for several reasons. Factors other than IBD are mainly responsible i.e drugs or fatty liver³². Granulomatous hepatitis is uncommon, but well recognized complication of CD²⁸. It has usually a benign course. The laboratory tests mainly show elevations of cholestatic enzymes. If necessary, corticosteroids or immunosuppressive drugs can be tried.

7. Hepatic abscesses³³

They occur in patients with CD but also, rarely, they precede CD, being the feature for its diagnosis. The clinical presentation does not differ from hepatic abscesses of any other cause. Although their pathogenesis is unclear, portal pyemia or direct extension of intra-abdominal abscesses have been suggested. Percutaneous drainage under radiologic guidance and therapy for CD are effective measures.

III) Liver disease (LD) caused by drugs

It seems, fortunately, that the overall incidence of adverse drug effects, affecting the liver is low

a) The aminosalicylates (mesalazines): It is extremely rare to cause liver damage. It is of the hypersensitivity type and can cause both hepatocellular and cholestatic disease.

b) The thiopurines³⁴

B1) Azathioprine: can cause liver injury through hypersensitivity, idiopathic reaction and endothelial toxicity. The clinical spectrum is wide. Asymptomatic aminotransferase elevations ~5%, overt cholestasis, veno-occlusive disease and peliosis hepatis have been described. Endothelial toxicity is the culprit for the latter two. Intravenous given may cause CMV hepatitis¹³.

B2) Mercaptopurine: as it is an azathioprine metabolite, has the same profile. Measurement of TPMT (ThioPurineMethylTransferase) activity prior to its use, may be partly useful, but is not a routine test³⁵

c) Cyclosporine: may cause hepatotoxicity of mixed type. It has been described in patients with either abnormal pre-existing liver tests or in those in intravenous feeding³⁶.



d) ***Methotrexate*** : it has been implicated for mild histologic abnormalities up to hepatic fibrosis and cirrhosis. Routine liver biopsy whenever the cumulative dose reaches to 1.5-2.0g has been challenged as those managed with methotrexate, according to the guidelines of the American College of Rheumatology, show a very low incidence of LD. Alcohol consumption must be strictly avoided.

IV) HBDs caused by altered gut physiology, relating to bile salts

Cholelithiasis

It ranges between 13-34%³⁸. 20% of PSC patients have cholelithiasis³⁹. The malabsorption of the bile acids, interfering to their enterohepatic circulation, leads to depletion of bile salts and the formation of lithogenic bile. In the absence of PSC, no additional risk factors have been recognized, except that of ileoanastomosis. Ascending cholangitis is a well established complication of PSC, and in 80% of bile aspirates, bacteria are found⁴⁰, whilst the stones in this condition are of pigmented type.

TABLE 1
Hepatobiliary Diseases Associated with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease

Hepatobiliary complication	Frequency
Primary sclerosing cholangitis	+++
Autoimmune hepatitis	++
Fatty liver	++
Hepatic fibrosis and cirrhosis	++
Amyloidosis	+
Hepatic granulomas/Granulomatous hepatitis	+

TABLE 2
Inclusion and Exclusion Criteria for the Diagnosis of Primary Sclerosing Cholangitis

Feature	Inclusion criteria	Exclusion criteria
History	Asymptomatic or symptomatic Presence of ulcerative colitis or Crohn's disease	Genetic or acquired immunodeficiency syndromes with infection Biliary tract trauma Hepatic arterial ischemia Fluorouridine chemotherapy Formalin injections of echinococcal cysts
Physical findings	Hepatomegaly	
Laboratory tests	Normal or ↑alkaline phosphatase ↑ Aminotransferases Normal or ↑ bilirubin	Markers of active viral hepatitis B or C
Histopathology	Portal inflammation Periductural inflammation/ fibrosis Ductopenia Obliterative fibrous cholangitis Biliary cirrhosis	Histopathology incompatible with PSC Non-suppurative destructive cholangitis
Serology	ANA pANCA	AMA
Cholangiography	Normal (small duct histopathology) or Sclerosis of extrahepatic biliary tract with or without sclerosis of intrahepatic ducts	Normal Choledocholithiasis alone Congenital abnormalities



TABLE 3
Complications of Primary Sclerosing Cholangitis

Complication	Relative frequency
Cholangiocarcinoma	+++
Ascending cholangitis	++
Cholelithiasis or choledocholithiasis	++
Hepatic failure	++++
Portal venous hypertension	++++
Hyperlipidemia	+++
Pancreatitis	++
Peristomal varices after ileostomy	+
Colorectal carcinoma with ulcerative colitis	++

BIBLIOGRAPHY

- Harmatz A. Med Clin North AM 1994; 78:1387
- Veloso FT, Carvalho J, Magro F. J Clin Gastroenterol 1996; 23:29-34
- Takikawa H, Manabe T. J Gastroenterol 1997; 32:134-37
- Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Semin Liv Dis 1991; 11:31
- Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ et al. Gastroenterology 1996; 110:432-40
- Bergquist A, Ekborn A, Olsson R et al. J Hepatol 2002; 36:321-27
- Goudet P, Dozois RR, Kelly KA et al. Dig Surg 2001; 18:51-55
- Olsson R, Danielson A, Järnerot G et al. Gastroenterology 1991; 100:1319-23
- Balasubramaniam K, Wiesner RH, LaRusso NF. Gastroenterology 1987; 92:1303
- Chapman R, Gullen S. In Evidence-based Gastroenterology and Hepatology, 2nd ed, McDonald WD, Burroughs AK, Feagan BG (eds), Blackwell Publishing, BMJ books, London 2004; 435-51
- Ernst O, Asselah T, Sergeant G et al. Am J Gastroenterol 1998; 171:1027-30
- MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH et al. Radiology 1983; 149:39
- Vierling JM. In Hepatology (textbook), 4th ed, Zakim & Boyer (eds), Saunders, Elsevier, Philadelphia, 2003;1238-40
- Broome U, Olsson R, Loof L et al. Gut 1996; 38:610-15
- Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH et al. Mayo Clin Proc 2000; 75:688-94
- Danese S, Semeraro S, Papa A et al. World J Gastroenterol 2005; 11:7227-36
- Tung BY, Kowdley KV. Up to Date 2005; Vol 13.No2
- Bergquist A, Broome U. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15:643-56
- Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM et al. Gastroenterology 1995; 108:865-69
- Broome U, Lofberg R, Lundqvist K et al. Dis colon Rectum 1995; 38:1301-1305
- Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V et al. Gut 1997; 40:671-77
- Fleming KA, Boberg KM, Glaumann H et al. J Hepatol 2001; 34:360-65
- Kluge R, Schmidt F, Caca K et al. Hepatology 2001; 33:1029-35
- Kaya M, Angulo P, Lindor KD. J Hepatol 2000; 33:537-42
- Talwalkar JA, LaRusso NF, Lindor KD. Am J Gastroenterol 2000; 95:3024-26
- Wantless IR, Crawford JM. In Surgical Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas, Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM (eds), Saunders, Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania, 2004;863
- Ludwig J. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000; 14:601-13
- Friedman G, Bitton A. Up to Date 2004; Vol 12.No1
- Eade MN, Cooke WT, Brooke BN. Ann Intern Med 1970;72:489
- Eade MN, Cooke WT, Williams JA. Scand J Gastroenterol 1971; 6:199
- Eade MN. Ann Intern Med 1970; 72:475
- Lamps LW, Washington K. In Surgical Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas, Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM (eds), Saunders, Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania, 2004;799-802, 859-860
- Margalit M, Elinav H, Ilan Yaron, Shalit M. J Gastroenterol Hepatol 2004, 19:1338-1342
- Bastida G, Nos P, Aguas M et al. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 :775-82
- Al Hadithy AFY, de Boer NKH, Derijks LJ. Dig Liv Dis 2005;37:282-97
- Moore RA, Greenberg E, Tangen L. South Med J 1995; 88:843-44
- Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB et al. Am J Gastroenterol 2000; 95:3150-3156
- Lapidus A, Bangstad M, Astrom M et al. Am J Gastroenterol 1999; 94:1261
- Pokorny CS, McCaughan GW, Gallagher ND et al. Gut 1992; 33:1376
- Ponsioen CJJ, Huijbregtse K. In Treatment of Complications of Primary Sclerosing Cholangitis, Mann M, Stiehl A, Chapman R, Weisner RH (eds), Kluwer Academic Publishing, Freiburg, 1998;115-23.



ΠΑΓΚΡΕΑΣ ΚΑΙ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Στέργιος Δελακίδης

Η συμμετοχή του παγκρέατος στα πλαίσια της ελκώδους κολίτιδας ή της νόσου του Crohn δεν είναι συχνή, συγκριτικά βέβαια με τη συχνότητα των εξωεντερικών εκδηλώσεων που παρουσιάζουν τα νοσήματα αυτά από άλλα όργανα και συστήματα^{1,2}. Η αναγνώριση όμως των εκδηλώσεων των ΙΦΝΕ από το πάγκρεας είναι σημαντική, αν και μερικές φορές δύσκολη, επειδή τα συμπτώματα της παγκρεατικής προσβολής μπορεί να μοιάζουν με τα συμπτώματα της υποκείμενης νόσου του εντέρου και να μην αξιολογηθούν.

Οι περισσότερες περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας που παρατηρούνται σε συνδυασμό με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn οφείλονται είτε σε ανατομικές επιπτώσεις, όταν η προσβολή από τη νόσο του Crohn αφορά και την περιοχή του δωδεκαδακτύλου, είτε σε παρενέργειες φαρμάκων και με την έννοια αυτή δεν αποτελούν πραγματικές εξωεντερικές εκδηλώσεις³. Μερικές περιπτώσεις ΟΠ δεν οφείλονται στους παραπάνω παράγοντες ή σε άλλους γνωστούς αιτιολογικούς παράγοντες, έτσι είναι πιθανό κάποιος ανοσολογικός μηχανισμός να συμμετέχει στην παθογένεια της⁴. Το τελευταίο γεγονός ενισχύει και η παρατήρηση ότι αυτοάνοση παγκρεατίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί μαζί με ΙΦΝΕ.

Χρόνια παγκρεατίτιδα παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Σε πολλούς ασθενείς διαπιστώνονται, με διάφορα απεικονιστικά μέσα, μορφολογικές διαταραχές στους παγκρεατικούς πόρους οι οποίες είναι συμβατές με τη διάγνωση χρόνιας παγκρεατίτιδας. Συχνά όμως δεν παρατηρείται η τυπική κλινική εικόνα της νόσου και η εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια δεν είναι σοβαρή. Επίσης σημαντικός αριθμός ασθενών με ΙΦΝΕ, παρουσιάζει κάποιου βαθμού διαταραχή στις λειτουργικές δοκιμασίες εκτίμησης της εξωκρινούς παγκρεατικής λειτουργίας, χωρίς να έχει όμως και ανάλογη κλινική εικόνα.

Ασυμπτωματική αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων, της αμυλάσης ή της λιπάσης ή παράλληλη αύξηση και των δύο ενζύμων, ανευρίσκεται σε ικανό αριθμό ασθενών με ΙΦΝΕ. Στις περιπτώσεις αυτές, στις οποίες δεν συνυπάρχει αντίστοιχη κλινική συμπτωματολογία οξείας παγκρεατίτιδας, ο μηχανισμός της αύξησης των παγκρεατικών ενζύμων δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί βέβαια να αποκλεισθεί υποκλινική παγκρεατική προσβολή ή τοξική επίδραση φαρμάκων στο πάγκρεας.

Η ανίχνευση παγκρεατικών αυτοαντισωμάτων είναι συχνή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Αυτά συχνότερα ανευρίσκονται σε ασθενείς με νόσο του Crohn, και σχετικά σπάνια σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή σε υγιείς μάρτυρες, η συμμετοχή τους όμως στην πρόκληση νόσου του παγκρέατος αμφισβητείται.

Οι ασθενείς που έχουν ΙΦΝΕ και συγχρόνως πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, παρουσιάζουν σε σημαντικά υψηλό ποσοστό και προσβολή των παγκρεατικών πόρων.

Οι περισσότερες δημοσιευμένες περιπτώσεις συμμετοχής του παγκρέατος στις ΙΦΝΕ αφορούν τη νόσο του Crohn παρά την ελκώδη κολίτιδα.

ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν οξεία παγκρεατίτιδα (ΟΠ) συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό⁵. Φαίνεται ότι η συνύπαρξη των δύο αυτών



καταστάσεων δεν είναι απλά και μόνο ένα τυχαίο γεγονός⁴. Ο κίνδυνος εκδήλωσης οξείας παγκρεατίτιδας είναι τετραπλάσιος στους ασθενείς με νόσο του Crohn και διπλάσιος στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Γυναίκες μέσης ηλικίας με νόσο του Crohn διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο.

Τα παραπάνω στοιχεία είναι συμπεράσματα αναδρομικής μελέτης από τη Δανία⁵, με μεγάλο αριθμό περιστατικών, η οποία αξιολόγησε δεδομένα από το εθνικό σύστημα καταγραφής ασθενών (Danish National Registry of patients). Μειονεκτήματα της μελέτης αυτής ήταν ότι δεν αξιολόγησε την πιθανή επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στον κίνδυνο εκδήλωσης ΟΠ ούτε και την επίδραση της κατανάλωσης οινοπνεύματος. Βέβαια, από τις διαθέσιμες μέχρι σήμερα μελέτες, δεν προκύπτει ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ κάνουν ποσοτικά μεγαλύτερη κατανάλωση οινοπνεύματος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Άλλο μειονέκτημα της μελέτης ήταν ότι επίσης δεν αξιολόγησε την επίδραση του καπνίσματος, ενός παράγοντα του οποίου ο αιτιολογικός ρόλος συζητείται όλο και περισσότερο στην παθογένεια τόσο της χρόνιας, όσο και της οξείας παγκρεατίτιδας. Ανεξάρτητα από τα μειονεκτήματα της μελέτης που αναφέρθηκαν παραπάνω, το συμπέρασμα ότι οι ΙΦΝΕ αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα για εκδήλωσης ΟΠ, είναι καλά τεκμηριωμένο και δεν μπορεί να αμφισβητηθεί.

Μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη⁷, επίσης από τη Δανία, λαμβάνει υπόψη της την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στον κίνδυνο εκδήλωσης ΟΠ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η μελέτη αυτή τεκμηριώνει επίσης το γεγονός ότι ασθενείς με ΙΦΝΕ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν ΟΠ (τετραπλάσιος κίνδυνος στους ασθενείς με νόσο του Crohn και μιάμιση φορά μεγαλύτερος κίνδυνος στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό). Εντυπωσιακό εύρημα της μελέτης αυτής ήταν ότι η χρήση της σουλφασαλαζίνης και των 5-ASA δεν βρέθηκε να συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα επιπλοκής με ΟΠ, ενώ από πολλές βιβλιογραφικές αναφορές προκύπτει ότι τα φαρμακευτικά αυτά σκευάσματα ευθύνονται για ΟΠ και η σχέση τους με την πιθανότητα πρόκλησης νόσου είναι αρκετά καλά τεκμηριωμένη⁸.

Από τα παραπάνω είναι σαφές ότι οξεία παγκρεατίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί στα πλαίσια των ΙΦΝΕ. Εκτός από τους συνήθεις αιτιολογικούς παράγοντες (οινόπνευμα, χολολιθίαση) για την πρόκληση της νόσου μπορεί να ευθύνονται και άλλοι παράγοντες όπως φάρμακα, τοπικές ανατομικές βλάβες στην περιοχή του φύματος (που προκαλούνται από τη νόσο του Crohn), χορήγηση διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής (υπερλιπιδαιμική παγκρεατίτιδα), παγκρεατοδωδεκαδακτυλική συρίγγια ή και άμεση προσβολή του παγκρέατος από κοκκιωματώδη φλεγμονή. Το τελευταίο γεγονός έχει περιγραφεί στη σαρκοείδωση, όμως άμεση προσβολή του παγκρέατος από κοκκιωματώδη φλεγμονή έχει αποδειχθεί μόνο σε εξαιρετικά λίγες περιπτώσεις νόσου του Crohn⁹ σε κάποιες μάλιστα από αυτές λαμβάνοντας τη μορφή παγκρεατικού ψευδοόγκου.

Σε ορισμένο αριθμό ασθενών δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί συγκεκριμένος αιτιολογικός παράγοντας για την ΟΠ και τότε αυτή θεωρείται ως ιδιοπαθής¹⁰. Στις περιπτώσεις αυτές η πιθανότητα συμμετοχής του παγκρέατος στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση η οποία χαρακτηρίζει τις ΙΦΝΕ δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Αν αυτό είναι πραγματικό γεγονός τότε μπορεί να θεωρηθεί ότι η ΟΠ αποτελεί μία νέα εξωεντερική εκδήλωση των ΙΦΝΕ. Η



συχνότητα της ιδιοπαθούς παγκρεατίτιδας στις ΙΦΝΕ υπολογίζεται περίπου 1,5%.

Η επίπτωση της χολολιθίαςης είναι σημαντικά αυξημένη (διπλάσια από το γενικό πληθυσμό) σε ασθενείς με νόσο του Crohn, ιδιαίτερα σε αυτούς με προσβολή ή χειρουργική εξαίρεση του τελικού ειλεού¹¹. Δεν αποκλείεται κάποιες από τις περιπτώσεις ιδιοπαθούς παγκρεατίτιδας να αντικατοπτρίζουν στην πραγματικότητα αδυναμία διάγνωσης πιθανής μικρολιθίαςης.

Ο μηχανισμός πρόκλησης ΟΠ από δωδεκαδακτυλοπαγκρεατική παλινδρόμηση είναι καλά τεκμηριωμένος σε ασθενείς με νόσο του Crohn στους οποίους έχει προσβληθεί και η περιοχή του φύματος. Σε άλλες περιπτώσεις η νόσος μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση και σε ανατομικές μεταβολές της περιοχής. Αποτέλεσμα αυτών είναι δυσχέρεια στην επαρκή αποχέτευση μέσω του φύματος και αύξηση της πίεσης στους παγκρεατικούς πόρους, γεγονός που προκαλεί επίσης ΟΠ.

Σχετικά με τη βαρύτητα της ΟΠ σε ΙΦΝΕ, από τις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές προκύπτει ότι αυτή είναι σχετικά ήπια, με γρήγορη αποκατάσταση και με υποτροπές μόνο σε λίγες περιπτώσεις. Πρέπει να σημειωθεί ότι σε ορισμένους ασθενείς η εκδήλωση ΟΠ μπορεί να προηγηθεί της διάγνωσης της νόσου του εντέρου.

Σχεδόν όλα τα φάρμακα που βρίσκουν εφαρμογή στη θεραπεία των ΙΦΝΕ έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση φαρμακευτικής οξείας παγκρεατίτιδας. Για ορισμένα από τα φάρμακα αυτά η σχέση είναι καλά τεκμηριωμένη, επειδή έχει επιβεβαιωθεί και με δοκιμασία επαναχορήγησης τους μετά από την οποία η ΟΠ υποτροπιάσε. Στην κλινική πράξη δεν πρέπει να επαναχορηγείται ένα φάρμακο όταν αυτό έχει ενοχοποιηθεί ότι προκάλεσε ΟΠ. Επίσης ο εναλλακτικός τρόπος επαναχορήγησης του, με σταδιακά αυξανόμενη δόση, κατά κανόνα δεν προφυλάσσει από ΟΠ επειδή συνήθως τα φάρμακα προκαλούν ΟΠ με μηχανισμό μη δοσοεξαρτώμενο.

Η αζαθειοπρίνη έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ΟΠ, και σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η συχνότητα της επιπλοκής αυτής αναφέρεται μεταξύ 1,4-5% για την αζαθειοπρίνη και 3,3% για τον μεταβολίτη της την 6-Μερκαπτοπουρίνη. Μία πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι η αζαθειοπρίνη προκαλεί συχνότερα ΟΠ όταν χρησιμοποιείται στη νόσο του Crohn, παρά όταν χρησιμοποιείται σε άλλα νοσήματα όπως στην αυτοάνοση ηπατίτιδα ή στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ή όταν χορηγείται μετά από μεταμόσχευση νεφρού ή ήπατος. Η παρατήρηση αυτή θέτει την υπόνοια ότι ο μηχανισμός πρόκλησης ΟΠ από την αζαθειοπρίνη στη νόσο του Crohn μπορεί να σχετίζεται και με ειδικούς παράγοντες που αφορούν την εντερική νόσο. Η αζαθειοπρίνη προκαλεί ΟΠ με μηχανισμό ο οποίος δεν είναι δοσοεξαρτώμενος. Το γεγονός ότι ΟΠ εκδηλώνεται κατά μέσο όρο 25 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με το φάρμακο και ότι τα συμπτώματα υποτροπιάζουν γρήγορα όταν το αυτό επαναχορηγηθεί, υποδηλώνει ότι πιθανά πρόκειται για αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου (III ή IV). Αρκετοί ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη χρησιμοποιούν παράλληλα και 5-ASA, έτσι είναι δύσκολο να αποκλεισθεί με βεβαιότητα πιθανή συνεργική δράση των δύο αυτών φαρμακευτικών παραγόντων στην πρόκληση ΟΠ.

Η σουλφασαλαζίνη και τα φαρμακευτικά σκευάσματα της ομάδας των 5-ASA ενοχοποιούνται επίσης για την πρόκληση ΟΠ⁹. Η σχέση αυτή είναι λιγότερο έντονη για τη σουλφασαλαζίνη. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι η οδός χορήγησης ενός φαρμάκου



δεν επηρεάζει την πιθανότητα εκδήλωσης ΟΠ καθώς για τη μεσαλαζίνη έχει περιγραφεί ακόμα και μετά από ενδοορθική χορήγηση του φαρμάκου.

Η χρήση της μετρονιδαζόλης αυξάνει επίσης τον πιθανότητα εκδήλωσης ΟΠ. Η αιτιολογική συσχέτιση του αντιβιοτικού αυτού με τη νόσο έχει τεκμηριωθεί και μετά από επανάληψη της χορήγησης του. Πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν μετρονιδαζόλη σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν ΟΠ συγκριτικά με ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αυτή¹².

Αν και υπάρχουν αναφορές πρόκλησης οξείας παγκρεατίτιδας από κορτικοστεροειδή υπάρχουν και αντίθετες αναφορές, για τη θεραπευτική τους δράση στην ΟΠ, με αποτέλεσμα η συσχέτιση τους με τη νόσο να είναι αμφίβολη. Τέλος, αν και υπάρχουν αναφορές για την ευνοϊκή δράση του Infliximab στην οξεία παγκρεατίτιδα της νόσου του Crohn, αυτό θα πρέπει να τεκμηριωθεί με περισσότερες μελέτες. Σε πειραματόζωα, στα οποία είχε προκληθεί ΟΠ με έγχυση ταυροχολικού οξέος στον παγκρεατικό πόρο, η χορήγηση του φαρμάκου είχε κάποια ευνοϊκή επίδραση στη πορεία της ΟΠ.

ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΑΥΞΗΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ

Οι τιμές της αμυλάσης ή και της λιπάσης του αίματος μπορούν να βρεθούν αυξημένες σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΙΦΝΕ οι οποίοι όμως δεν παρουσιάζουν επίσημη κλινική συμπτωματολογία οξείας παγκρεατίτιδας. Το γεγονός αυτό μπορεί να εκφράζει υποκλινική παγκρεατική προσβολή, αυτό όμως είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί διότι απαιτείται βιοψία και ιστολογική εξέταση παγκρέατος που δεν δικαιολογείται βέβαια σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Επίσης δεν είναι γνωστό αν στη διαταραχή αυτή συμβάλλει μόνο η φαρμακευτική αγωγή. Η ασυμπτωματική αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων, χωρίς ανάλογη κλινική εικόνα, δεν κάνει αναγκαία τη θεραπευτική παρέμβαση για ΟΠ.

Στη μελέτη των Heikius et al¹³. βρέθηκε υπεραμυλασαιμία στο 17% και υπερλιπασαιμία στο 9% των ασθενών με νόσο του Crohn ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήταν 9% και 7%.

Επίσης στην παραπάνω μελέτη καταδείχθηκε ότι σημαντικότερη αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων παρουσιάζουν οι ασθενείς με περισσότερο εκτεταμένη νόσο. Σε άλλη μελέτη ασυμπτωματική υπεραμυλασαιμία ή υπερλιπασαιμία βρέθηκε στο 16% των ασθενών με νόσο του Crohn και στο 21% με ελκώδη κολίτιδα¹⁴.

Η αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων μπορεί να είναι αποτέλεσμα υποκλινικής παγκρεατικής βλάβης, μπορεί όμως να οφείλεται και σε διαταραχή της εντερικής διαβατότητας και διαφυγή ενδοαυλικών ενζύμων στην κυκλοφορία. Κατά συνέπεια σε ασθενείς με ΙΦΝΕ οι περιπτώσεις πραγματικής οξείας παγκρεατίτιδας (με επίσημες κλινικές εκδηλώσεις), είναι πολύ λιγότερες από τις περιπτώσεις στις οποίες ανευρίσκεται (ασυμπτωματική και συχνά τυχαία) αύξηση της αμυλάσης.

Σε λίγες περιπτώσεις ασθενών με ΙΦΝΕ έχουν περιγραφεί επίσης μακρομυλασαιμία και μακρολιπασαιμία. Οι καταστάσεις αυτές, οι οποίες από μόνες τους δεν έχουν κάποια κλινική σημασία, οδηγούν σε υψηλές τιμές των αντίστοιχων ενζύμων στο αίμα εξαιτίας δυσχέρειας στη νεφρική τους απομάκρυνση.



ΧΡΟΝΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Η χρόνια παγκρεατίτιδα (ΧΠ) είναι φλεγμονώδης νόσος του παγκρέατος η οποία χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμες μορφολογικές αλλοιώσεις του οργάνου, χαρακτηριστικό άλγος και απώλεια της εξωκρινούς ή και της ενδοκρινούς λειτουργίας του. Κύριο ιστοπαθολογικό γνώρισμα της νόσου είναι η ίνωση η οποία προκαλείται από την ενεργοποίηση των παγκρεατικών αστεροειδών κυττάρων.

Σε παλαιότερες νεκροτομικές μελέτες ασθενών με ΙΦΝΕ είχε καταδειχθεί η παρουσία κάποιου βαθμού παγκρεατικής ίνωσης σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων (38% σε νόσο του Crohn), χωρίς οι ασθενείς να έχουν ενδείξεις παγκρεατικής νόσου εν ζωή.

Χρόνια παγκρεατίτιδα, με τη γνωστή έννοια της νόσου, η οποία παρατηρείται συχνότερα σε αλκοολικούς ασθενείς και χαρακτηριστικό της οποίας είναι η παρουσία λίθων στους παγκρεατικούς πόρους, έχει περιγραφεί μόνο σε εξαιρετικά λίγες περιπτώσεις ασθενών με ΙΦΝΕ¹⁵. Επίσης παγκρεατικές ψευδοκύστεις συνέπεια ΧΠ δεν έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ΧΠ σε ΙΦΝΕ πρόκειται για υποκλινική νόσο, η παρουσία της οποίας τεκμηριώνεται με παθολογικά ευρήματα στις δοκιμασίες εκτίμησης της εξωκρινούς παγκρεατικής λειτουργίας ή από παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα σε ERCP ή σε MRCP και τα οποία είναι συμβατά με τη διάγνωση της. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε περιπτώσεις στις οποίες τεκμηριώνεται διαταραχή της εξωκρινούς παγκρεατικής λειτουργίας δεν συνυπάρχει πάντα διαταραχή στην απεικονιστική μορφολογία των παγκρεατικών πόρων.

Πιθανά οι διαταραχές στην εξωκρινή παγκρεατική λειτουργία (συχνά υποκλινικές) να αποτελούν τη συχνότερη εκδήλωση παγκρεατικής προσβολής στις ΙΦΝΕ.

Η ΧΠ η οποία παρατηρείται σε συνδυασμό με ελκώδη κολίτιδα, έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά από τη νόσο που παρατηρείται στη νόσο του Crohn. Όταν ΧΠ συνυπάρχει με ελκώδη κολίτιδα η συμμετοχή των χοληφόρων είναι συχνότερη και η απώλεια βάρους είναι σημαντικότερη, επίσης παρατηρούνται συχνότερα στενώσεις των παγκρεατικών πόρων.

Σε μελέτη των Heikii et al. βρέθηκε ότι το 8,4% των ασθενών με ΙΦΝΕ είχε παθολογική απεικόνιση των παγκρεατικών πόρων σε ERCP¹⁶. Οι συγγραφείς είχαν υποβάλλει σε ERCP μόνο τους ασθενείς που είχαν αύξηση στα ηπατικά ή στα παγκρεατικά ένζυμα, και τους ασθενείς με διαταραχή στη δοκιμασία εκτίμησης της εξωκρινούς παγκρεατικής λειτουργίας NBT-PABA.

Είναι γνωστό ότι παθολογική απεικόνιση των παγκρεατικών πόρων στην ERCP δεν σημαίνει υποχρεωτικά και διαταραχή στην εξωκρινή λειτουργία του παγκρέατος. Στην παραπάνω μελέτη μόνο το 29% των ασθενών με παθολογικά ευρήματα στην ERCP είχαν συγχρόνως και παθολογική δοκιμασία σεκρετίνης. Η τελευταία είναι άμεση δοκιμασία εκτίμησης της παγκρεατικής εξωκρινούς λειτουργίας και αποτελεί την εξέταση αναφοράς μεταξύ των λειτουργικών δοκιμασιών του παγκρέατος (gold standard). Στο σύνολο των ασθενών με ΙΦΝΕ το 4,2% παρουσίαζε παθολογική δοκιμασία σεκρετίνης.

Στην προηγούμενη μελέτη σε ERCP υποβλήθηκαν μόνο ασθενείς που είχαν συγκεκριμένες ενδείξεις. Επίσης είναι γνωστό ότι τόσο η ειδικότητα όσο και η ευαισθησία της



δοκιμασίας διαλογής NBT-PABA, η οποία χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη, είναι σχετικά χαμηλές. Συνεπώς είναι πιθανό, αν υποβληθούν σε ERCP όλοι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, το ποσοστό των ασθενών που θα βρεθεί να παρουσιάζει παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα από το πάγκρεας να είναι πολύ υψηλότερο. Εξαιτίας των πιθανών επιπλοκών δεν δικαιολογείται βέβαια η συστηματική διενέργεια ERCP σε όλους τους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Το μειονέκτημα αυτό μπορεί να απαλειφθεί με την εφαρμογή της MRCP, η οποία αν και δεν υστερεί διαγνωστικά συγκριτικά με την ERCP στην απεικόνιση του παγκρέατος, πλεονεκτεί στο γεγονός ότι δεν έχει τις επιπλοκές της τελευταίας.

Μέχρι σήμερα υπάρχει μόνο μία δημοσιευμένη μελέτη η οποία εκτιμά τη μορφολογία των παγκρεατικών πόρων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ χρησιμοποιώντας ως απεικονιστική μέθοδο την MRCP. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι το 16,4% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα είχαν διαταραχές στην απεικόνιση των παγκρεατικών πόρων, όμοιες με αυτές που παρατηρούνται στη ΧΠ¹⁷. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι οι μορφολογικές διαταραχές των παγκρεατικών πόρων στην ελκώδη κολίτιδα μπορεί να είναι ειδικές για τη νόσο. Αν αυτές αποτελούν επιφανόμενο ή πραγματική εξωεντερική εκδήλωση της δεν είναι γνωστό. Επίσης δεν υπάρχουν στοιχεία για τη μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών που παρουσιάζουν τις απεικονιστικές αυτές βλάβες.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές ασθενών με ΙΦΝΕ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με την υπόνοια παγκρεατικής μάζας και στους οποίους η ιστολογική εξέταση κατέδειξε χρόνια παγκρεατίτιδα. Εντυπωσιακό είναι ότι σε μερικές περιπτώσεις η νόσος του εντέρου δεν ήταν γνωστή τη στιγμή της επέμβασης αλλά εκδηλώθηκε αρκετά έτη μετά¹⁸.

ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Αντισώματα έναντι του εξωκρινούς παγκρέατος (PAB) ανιχνεύονται σε υψηλό ποσοστό ασθενών με νόσο του Crohn (31-39%) αλλά μόνο σπάνια σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (3-4%) ή σε υγιείς μάρτυρες (3-4%). Τα αντισώματα αυτά, αν και έχουν υψηλή ειδικότητα για τη νόσο του Crohn, έχουν χαμηλή ευαισθησία¹⁹. Δεν είναι γνωστό αν τα PAB παίζουν ρόλο στην πρόκληση παγκρεατικής νόσου. Επειδή όμως δεν ανευρίσκονται συχνότερα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και παγκρεατίτιδα σε σύγκριση με ασθενείς με ΙΦΝΕ χωρίς παγκρεατίτιδα κάτι τέτοιο δεν είναι πιθανό. Φαίνεται όμως ότι ασθενείς με PAB+ και νόσο του Crohn έχουν συχνότερα διαταραχές στην εξωκρινή παγκρεατική λειτουργία (28%) συγκριτικά με PAB- ασθενείς και νόσο του Crohn (8%)²⁰.

ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗΣ ΧΟΛΑΓΓΕΪΤΙΔΑΣ ΜΕ ΙΦΝΕ - Η ΠΑΓΚΡΕΤΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

Ασθενείς που έχουν πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ) και ΙΦΝΕ παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό παθολογικών απεικονιστικών ευρημάτων από το πάγκρεας. Στη μελέτη των Heikius et al. στο 48% των ασθενών διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα από τους παγκρεατικούς πόρους στην ERCP²¹. Στη μελέτη των Lindstöm et al. το 20% των ασθενών με παράλληλη συνύπαρξη ΙΦΝΕ και ΠΣΧ είχαν διαταραχές στην απεικόνιση των παγκρεατικών πόρων²¹. Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστό αν αυτά τα ευρήματα αντικα-



τοπτρίζουν επέκταση της ΠΣΧ στους παγκρεατικούς πόρους. Η πιθανότητα αυτή δεν μπορεί όμως να αποκλεισθεί επειδή σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρήθηκε υποστροφή των αλλοιώσεων στους παγκρεατικούς πόρους μετά από χορήγηση ουρσοδεοξυχολικού οξέος. Αν η κατάσταση αυτή προδιαθέτει στην εμφάνιση παγκρεατικού καρκίνου δεν είναι γνωστό, η πιθανότητα αυτή πρέπει όμως να αξιολογηθεί από μελλοντικές μελέτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν οξεία παγκρεατίτιδα. Ασυμπτωματική αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και σχετίζεται με την έκταση και τη δραστηριότητα της εντερικής νόσου.

Οι διαταραχές της εξωκρινούς παγκρεατικής λειτουργίας, όπως αυτές τεκμηριώνονται με ανάλογες δοκιμασίες, αποτελούν πιθανά τη συχνότερη εκδήλωση των ΙΦΝΕ από το πάγκρεας. Χρόνια παγκρεατίτιδα, συχνά χωρίς τυπικές κλινικές εκδηλώσεις, μπορεί επίσης να παρατηρηθεί.

Η προσβολή των παγκρεατικών πόρων, στις περιπτώσεις που πρωτοπαθώς σκληρυντική χολαγγειίτιδα συνυπάρχει παράλληλα με ΙΦΝΕ, είναι εξαιρετικά συχνή.

Ο ρόλος των παγκρεατικών αυτοαντισωμάτων στην πρόκληση παγκρεατικής νόσου δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η αυτοάνοση χρόνια παγκρεατίτιδα μπορεί να συνυπάρχει με ΙΦΝΕ, θέτοντας την υπόνοια ότι πιθανά υπάρχει κάποιο κοινό στοιχείο στην παθογένεια των δύο αυτών νοσημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lakatos L, Pantur T, David G et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterology* 2003;9(10):2300-7.
2. Lembe B, Kruis W, Sartor R. Systemic manifestations of IBD. *Falk Symposium 98*. Kluwer Academic Publishers; 1997.
3. Herlinger K, Stange E. The pancreas and inflammatory bowel diseases. *Intern J Pancreatol* 2000;27(3):171-9.
4. Janowitz H, Linden T. The puzzling association of pancreatitis and CD. *Practical Gastroenterol* 2002;1(10):68-40.
5. Rasmussen H, Fonager K, Sørensen T et al. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scan J Gastroenterol* 1999;2:199-201.
6. Arvanitakis C. Inflammatory bowel disease and pancreatitis. A fortuitous association or a causal relationship? *Annals of Gastroenterology* 2004;17(3):227-29.
7. Munk E, Pederson L, Floyd A et al. Inflammatory Bowel Diseases, 5-Aminosalicylic Acid and Sulfasalazine Treatment and risk of acute pancreatitis. A population-based case control study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:884-888.
8. Ransford R, Langman M. Sulfasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the committee on safety of medicines. *Gut* 2002;51:536-539.
9. Gschwanter M, Kogelbauer G, Klose W et al. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108:1246-9.
10. Seyrig JA, Jian R, Madigiliani R et al. Idiopathic pancreatitis associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1985;30:1121-6.
11. Reinshagen M, v. Tirpit C. Osteoporosis and other extraintestinal symptoms and complications of IBD. *Dig Dis* 2003;21:138-148.
12. Norgaard M, Ratanajamit C, Jacobsen J. Metronidazole and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:415-420.
13. Heikius B, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen T. Elevated pancreatic enzymes in IBD are associated with extensive disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1062-69.



14. Katz S, Bank S, Greenberg RE et al. Hyperamylasemia in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:627-30.
15. Ahmad M, Bauer W, Katz S. Ulcerative colitis, hyperamylasemia, and asymptomatic pancreatic calcifications: making the case for pancreatitis as an extra luminal manifestation. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:2307-9.
16. Heikius B, Niemelä S, Lehtola J et al. Pancreatic duct abnormalities and pancreatic function in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scan J Gastroenterol* 1996;31:517-23.
17. Toda N, Akaane M, Kiryu S et al. Pancreas duct abnormalities in patients with ulcerative colitis. A Magnetic Resonance Pancreatography Study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:903-908.
18. Potamianos S, Koutroubakis I, Chatzicostas C. et al. Idiopathic fibrosing pancreatitis and Crohn's disease: an interesting association. *European J of Gastroenterol & Hepatol* 2000;12:1021-24.
19. Joossens S, Vermeire S, Van Steen K. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6):771-7.
20. Seibold F, Sheeurlen M, Müller A. et al. Impaired pancreatic function in patients with Crohn's disease with and without pancreatic autoantibodies. *J Clin Gastroenterol*. 1996;22(3):202-6.
21. Heikius B, Niemela S, Lehtola J et al. Hepatobiliary and coexisting pancreatic duct abnormalities in patients with IBD. *Scan J Gastroenterol*. 1997;32(2):153-162.
22. Lindström E, Bodemar G, Ryden B et al. Pancreatic ductal morphology and exocrine pancreatic function in PSC. *Acta Chir Scan* 1990;156:451-6.



Pancreas and Inflammatory Bowel Diseases

Stergios Delakidis

SUMMARY

Pancreatic involvement is an important extraintestinal manifestation of Crohn's disease and ulcerative colitis. Though not especially common from a symptomatic standpoint, a quite significant percentage of patients exhibit asymptomatic involvement, either in the form of elevated pancreatic enzymes or as abnormal pancreatic imaging in ERCP or MRCP studies. Still, it remains unclear how pancreatic involvement correlates with the long-term prognosis of IBD. Moreover, further research is needed to ascertain the mechanisms of injury. It is worth noting that in a handful of reports pancreatic involvement precedes the diagnosis of IBD. Lately the evidence that support more than an accidental association of pancreatitis and pancreatic insufficiency in patients with IBD is growing. According to present data, pancreatic disease seems to be one of the extraintestinal manifestations in IBD patients, especially in those with primary sclerosing cholangitis, so that increased awareness of the possible pancreatic involvement in IBD is recommended.

INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD), Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are systemic diseases characterized by chronic intestinal inflammation of an unknown origin, and similar to other systemic disorders are not only restricted to their intestinal tract manifestations.

The importance of extraintestinal involvements is underlined by the fact that such complications can be more prominent and even more difficult to control than the actual intestinal disease itself.

Pancreatic involvement associated with IBD is rare compared to other extraintestinal manifestations, such as skin, eyes, liver or joint involvement^{1,2}. A variety of pancreatic abnormalities have been described in IBD, as CD and UC have both been implicated with CD to be more frequent in the majority of cases³. Most of the relevant data has been gathered by clinical observation, but only rarely documentation of pancreatic morphology in histological studies has been described.

The first observation of the association between IBD and changes in pancreatic histology was reported in 1950. Post mortem autopsy findings in UC, by Ball et al⁴, showed the presence of macroscopic and microscopic pancreatic lesions in 14% and 53% respectively in 86 cases, although none of those cases have had any clinical evidence of pancreatic disease. The most common findings in this autopsy studies were chronic interstitial pancreatitis and pancreatic fibrosis, whereas no significant abnormalities of the pancreatic duct were noted. Some years latter in 1956, Chapin et al. found mild-to-moderate fibrosis in autopsies in the 38% of 39 patients with CD compared to 3% of healthy controls. In another study by Axon et al. on consecutive series of 59 abnormal pancreatograms by ERCP, 5 patients were reported to have



IBD, suggested a possible association between chronic pancreatitis and IBD⁵. However none of the patients had pancreatic insufficiency.

The pancreas may be presented with two symptomatic clinical manifestations in IBD, namely acute pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency, although asymptomatic elevation of pancreatic enzymes, pancreatic autoantibodies, pancreatic duct abnormalities or macroamylasemia may be observed. Reports on pancreatic calcification in conjunction with IBD, in this case ulcerative colitis, are extraordinarily rare⁶ whether this is a true causative linkage or attributable to the medication (azulfidine and corticosteroids) remains undetermined.

This review will focus on pancreatic alterations which have been described in association with IBD, although reports on this association are very rare in general^{7,8}, and will give possible explanations for the pancreatic involvement in this setting. The connection between IBD and the pancreas may be looked from a different angle in the future, since autoimmune pancreatitis emerging as a new entity, may represent as a distinct form of pancreatitis to be found either on its own or linked to other autoimmune syndromes including CD⁹.

Etiopathogenesis of IBD- associated pancreatic diseases

The following etiopathogenetic conditions have been proposed as contributing factors to pancreatic involvement in IBD, by several authors:

1. Treatment with drugs, such as 5-ASA, sulfasalazine, azathioprine and 6-mercaptopurine.
2. Duodenal reflux into pancreatic ducts via an inflamed, incompetent and stenotic ampulla of Vater as a possible mechanism in CD-associated pancreatitis. Direct ampullary involvement by CD may also cause intermittent obstruction of pancreatic flow.
3. Small gallstones or sludge as a responsible trigger factor for at least some cases of pancreatitis in IBD.
4. Presence of autoantibodies against the exocrine pancreas suggesting an immunologic basis for etiology as they have been reported in 31-39% of patients with CD.
5. IBD, PSC and pancreatitis existing in combination, are seen as manifestations of an autoimmune disease on a genetic disposition basis, as it has been hypothesized. Both PSC and pancreatitis may precede the onset of clinical IBD.
6. Immunological mechanisms and production of various cytokines, including Tumor Necrosis Factor α , may also play some role in the pathogenesis of IBD associated acute pancreatitis^{10,11}.

ACUTE PANCREATITIS

Acute pancreatitis (AP) as a complication of IBD has been well established in epidemiological studies. A nationwide Danish cohort study detected an increased risk of acute pancreatitis in patients with IBD compared with the general population. Patients



with CD were found to have a fourfold increase in risk of developing acute pancreatitis and patients with UC a twofold increase in risk compared with the general population. The highest risk was found in middle aged women with CD¹². Moreover, a multiregional study from Sweden estimated that patients with IBD had at least a threefold increase in risk. In addition, a case control study from Denmark found a AP prevalence of 0.9% for CD and 0.4% for UC among 1590 AP cases versus a prevalence of 0.2% among 15.913 controls, suggesting a fourfold increase in risk for AP in CD and a 1.5-fold increased risk in UC patients. Interestingly, in this study, the use of 5-aminosalicylic acid or sulfasalazine was not associated with increased risk of AP in patients with IBD¹³.

Concerning the etiopathogenesis, pancreatitis in IBD may be induced by disease-associated morphologic abnormalities in the upper gastrointestinal tract-duodenal or papilla area involvement causing duodenal reflux or papilla obstruction- or by medical treatment (azathioprine and its metabolite 6-mercaptopurine¹⁴, 5-aminosalicylic acid¹⁵, metronidazole¹⁶), or finally by the classical causes of pancreatitis like alcohol and bile duct stones.

Patients with CD have an increased risk of developing gallstones, regarding that the prevalence of gallstone disease in CD has been reported to be 26% in a population-based cohort study from Stockholm. In contrast the prevalence of gallstones in the normal population is only about 10%. Gallstone formation is considered to be multifactorial. A potential risk factor may be high bilirubin concentrations in the bile, which can be found in patients with resection or severe inflammation of the terminal ileum¹⁷. Successful prophylactic strategies to avoid gallstone development in CD are not available.

Most of the cases (two-thirds) of acute pancreatitis in IBD patients reported in the literature have been considered as the result of adverse effect of medical treatment for IBD, and the remaining cases have no established cause for pancreatitis other than the IBD itself. In only one case of pancreatitis in CD, CD was proved to affect directly the pancreas based on the histological examination that demonstrated granulomatous inflammation of the pancreas head. This finding shows clearly that the pancreas may also be a primary site of localization of CD¹⁸.

Acute pancreatitis may occur as a rare adverse event after drug treatment of IBD. In patients with acute pancreatitis, medications are thought to be the etiological factor in approximately 5% of the cases, although the determination of medication causing pancreatitis can be difficult. Clinical improvement after the withdrawal of the drug and recurrence with the rechallenge

constitutes the gold standard of establishing a definitive association. However a causal relationship between some drugs and acute pancreatitis remains largely unproved, as it is in the case of corticosteroids. Finally the role of the chimeric antibody against TNFa (infliximab) in inducing acute pancreatitis remains obscure since controversial reports on its use in such cases exists.

According to the few reports available, the incidence of acute pancreatitis in IBD may vary between 1.5%-5%^{19,22}. Patients with CD have a four times higher risk of acute pancreatitis than control patients without CD and patients with UC a twofold increase



of risk. Usually, these episodes of acute pancreatitis are mild and recurrent attacks are rare^{23,24}.

EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY

Pancreatic exocrine impairment is a far more frequent occurrence than is generally recognized in clinical practice and seems to be the most frequent manifestation of pancreatic involvement in IBD.

By using the secretin-erulein test, Angelini et al.²⁵ found a decrease in bicarbonate and enzyme output in 11 of 27 patients (35% with CD and 50% with UC) and isolated decrease of lipase output in 18 of 27 patients (58% with CD and 80% with UC) in a series of 17 patients with CD and 10 patients with UC. Hegnohj et al.²⁶ confirmed a significant decrease of amylase and lipase output as compared to 115 controls using the Lundh meal test and duodenal aspirates analysis. This exocrine pancreatic insufficiency appeared to correlate with the extension of the lesions of CD, especially with ileal location and with disease activity in case of predominant lesions to the ileum. Heikius et al., in a series of 170 patients with UC and 46 with CD, found abnormal paraaminobenzoic acid test results in 21.8% and 26% of these cases²⁷. This exocrine pancreatic insufficiency does not seem to be always associated with pancreatic ductal changes. As Heikius et al. demonstrated, only 5 of 10 patients with abnormal secretin test had pancreatic ductal alterations.

Since the detection of autoantibodies in pancreatic acini and pancreatic juice proteins there has been some debate about a distinct defect in the secretory capacity of the pancreas in patient with CD. Some recently published data suggest that malnutrition may play also a significant role in the impairment of pancreatic exocrine secretion in CD patients.

In earlier studies of the pancreatic response to intravenous secretin²⁸, abnormalities were demonstrated in up to 31% of patients with CD without symptoms of pancreatic dysfunction. The most consistent defect observed was in enzyme secretion. However, its nature has remained still undetermined. With the use of faecal elastase-1 pancreatic function test²⁹, a non-invasive powerful tool is available for routine screening for exocrine pancreatic insufficiency despite some draw-backs for mild disease^{30,31}. This test needs to be explored in CD in order to screen patients in a routinely basis.

ASYMPTOMATIC ELEVATION OF PANCREATIC ENZYMES

Elevated serum levels of amylase along with lipase are usually markers of pancreatitis. However these enzymes are elevated in some patients with IBD without clinical symptoms of pancreatitis. The possible mechanisms for an asymptomatic increase of pancreatic enzymes in IBD are:

- 1) Latent extra-intestinal involvement of the pancreas in IBD
- 2) Extra-pancreatic release of amylase/lipase from the inflammatory bowel
- 3) Intestinal reabsorption of released amylase/lipase in the inflammatory bowel.

Katz et al³² reported hyperamylasemia without clinical evidence of pancreatitis in 8%



an unselected population of 237 IBD patients, and found hyperamylasemia in 17% and hyperlipasemia in 9% of the patients with CD, whereas the corresponding findings in UC were 9% and 7%. In contrast to the results of the two first studies, the later authors reported elevated enzymes to be related to extend and activity of the disease process³³. Oishi et al.³⁴ found the prevalence of hyperamylasemia in patients with CD to be 16%. All hyperamylasemic patients then underwent pancreatic imaging, mostly via transabdominal US, but some were further evaluated with ERCP, CT and MRCP. The cumulative incidence of abnormal pancreatic imaging among the entire population was estimated to be 5.2% at 5 years and 6.3% at 10 years following diagnosis of CD. Whereas there was no characteristic pattern of imaging abnormalities, 69% displayed intrapancreatic coarseness on US and 81% displayed pancreatic deformity with irregular contour on CT and US. A substantial number of patients displayed ductal abnormalities on ERCP and MRCP, as well.

Whether asymptomatic increase of pancreatic enzymes represents a true pancreatic involvement of the underlying IBD or is merely an effect of the medication remains to be clarified, but in the absence of appropriate indications in IBD patients it requires no further diagnostic investigation. In this setting, the decision to initiate treatment for pancreatitis should not be based on the serum markers alone and the clinical presentation and examination should be encompassed in the decision making process.

An immunologic basis for the pancreatic involvement in IBD might be suggested by the demonstration of increased titers of serum autoantibodies to the exocrine pancreas among patients with CD, described by Stöcker et al⁴⁵. He theorized that the reason that pancreatitis isn't as prominent as other extraintestinal manifestations are because the bulk of autoantigens comes into contact with the immune system only outside the pancreas.

Published reports have identified PABs (antibodies to exocrine pancreatic tissue) in 15-40%³⁶ of CD patients, but only 0-4% of UC patients and 0-4% of normal controls³⁷. CD patients with PABs have not been found to have pancreatitis more often than those without these antibodies.

Pancreatic autoantibodies are considered to represent a specific marker for CD; however, in contrast to other autoimmunity mediated disorders; determination of autoantibodies in CD did

not have an important role, so far, in the clinical diagnosis. In the setting of the two clinical pancreatic conditions which are associated with CD, acute pancreatitis and



exocrine pancreatic insufficiency, it is mandatory to re-evaluate the role of autoantibodies although there is still no conclusive evidence for a direct pathogenic role of these autoantibodies in CD³⁸ and they do not correlate with the activity of the intestinal disease or the incidence of acute pancreatitis. To our present knowledge, there is only one study by Sebold et al³⁹, that was conducted to evaluate a possible correlation between PAB and pancreatic function in CD. In this study exocrine pancreatic function was significant more often impaired in PAB positive patients (27%) than in PAB negative patients (8%).

Although it is an intriguing perspective to build a link between two epithelial linings, the gut mucosa and the pancreatic epithelial cell in CD, overall evidence for crossover autoimmunity or causative relationship between CD and pancreatitis or exocrine pancreatic insufficiency is still rather sparse and these serologic findings do not establish a direct cause-effect relationship for pancreatic disease.

AUTOIMMUNE PANCREATITIS

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a distinctive type of chronic pancreatitis which has been described particularly in Japan but has also been observed in Western countries. This disease is characterized by associated autoimmune markers, occasional coexistence with other autoimmune diseases and is clinically distinguished in particular by good response to treatment

with corticosteroids. AIP is defined histologically by periductal and interacinar lymphocytic infiltration. The characteristic findings in most cases of AIP are summarized in table I. Both primary (with no association to other autoimmune diseases) AIP and secondary (associated with other autoimmune diseases)⁴⁰. AIP are now included in the recent etiology-risk-based chronic pancreatitis classification system TIGAR-O.

Table I. Characteristic findings of AIP

1. Middle -high age
2. Increased levels of serum gammaglobulin, IgG, or IgG4
3. Presence of autoantibodies
4. Diffuse enlargement of the pancreas
5. Diffusely irregular narrowing of the main pancreatic duct and occasionally stenosis
6. Fibrotic changes with lymphocyte infiltration
7. No symptoms or only mild symptoms, usually without acute attacks of pancreatitis
8. Rare pancreatic calcification or cysts
9. Occasional association with other autoimmune diseases
10. Effective steroid therapy

In 1997 first by Ectors et al, a patient with PSC and AIP has been reported⁹. The pancreatic pathology showed a dense lymphocytic periductular infiltration with destruction of the pancreatic ducts. In this paper, 2/12 patients had CD and UC respectively 1/12 had Sjögren's syndrome, and 1/12 had PSC⁵. Since PSC is known to be commonly associated with UC, the concomitant occurrence of UC, PSC and chronic pancreati-



tis may be more frequent than is so far recognized. This assumption is supported by the early report by Ball et al.⁴ who found in post mortem studies of patients with UC some pancreatic changes in more than half of the cases. Similar results might also be expected in patients with CD. These histological features had been noted already in 2/53 patients with hereditary pancreatitis⁴¹, then being called acute interstitial pancreatitis⁴². The serological evidence may be derived also from the fact that, in another study of patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome, antibodies against the lead enzyme of pancreatic duct cell, carbonic anhydrase type II have been described⁴³. A valuable study, yet to be conducted, would be to determine those antibodies in patients with IBD suspected to suffer from pancreatic involvement in order to assess the frequency of an autoimmune component in this disease.

Barthet et al⁴⁴, suspected by histological examination of pancreatic tissue of patients with simultaneous pancreatitis and IBD, that pancreatitis associated with IBD was an autoimmune disease. In this study, 5 patients showed diffuse narrowing of pancreatic ducts that resembled the changes in autoimmune pancreatitis, and a biopsy sample taken from one patient was histological compatible. However, serum IgG subclass 4 concentrations, reported to be a highly sensitive and specific marker of autoimmune pancreatitis, was low in all patients tested.

In one MRCP study in patients with UC, without history of pancreatitis, pancreatic duct changes were found in 16.4%⁴⁵. Interestingly 30% of patients with abnormal MRCP findings had pancreatic duct changes compatible with AIP namely diffuse narrowing of the main pancreatic duct but none of them had elevated serum IgG subclass 4 concentrations. Thus, the chronic pancreatitis seen in patients with IBD is probably a distinct form, although it is possibly related to autoimmune pancreatitis.

PANCREATIC DISEASES IN PATIENTS WITH CONCOMITANT PSC AND IBD

The commonest hepatobiliary disorder in IBD patients is primary sclerosing cholangitis (PSC), a chronic cholestatic syndrome of unknown origin characterized by chronic fibrosing inflammation of both intrahepatic and extrahepatic bile ducts. The course of PSC is unpredictable but tends to be progressive and leads to cirrhosis and portal hypertension, 4-10% of patients develop cholangiocarcinoma. There are no specific markers to predict development of cholangiocarcinoma in PSC¹⁷. CD and UC are associated in up to 10% with PSC and approximately 70% of all patients with PSC suffer from coexisting UC. This high degree of association suggests a common mechanism in pathogenesis. However, no causal relationship has been yet established.

The prevalence of coexisting pancreatic duct abnormalities in patients with PSC associated with IBD is 48% in the study of Heikius et al.⁴⁶ In the study by Lindstöm et al.⁴⁷ pancreatic ductographic changes were seen in 20% of patients with IBD and concomitant PSC. The mechanisms causing pancreatic involvement in PSC associated with IBD are not clearly understood it is possible than in some instances the changes in the pancreatic ducts represent extensions of the same disease process that affect the bile ducts. In some cases the pancreatic ductal changes have been seen to disap-



pear spontaneously⁴⁸ or after treatment with ursodeoxycholic acid. However, the question remains open as to whether these concomitant pancreatic duct changes in PSC have any relevant clinical or prognostic implication, and therefore follow-up studies are needed.

PANCREATIC CANCER, CROHN'S DISEASE AND PANCREATITIS

Pancreatic cancer associated with pancreatitis is well recognized as it has been described only in the setting of chronic pancreatitis⁴⁹. Interestingly in the study of Moolsintong et al²⁰, 2 patients that were found to have unexplained acute pancreatitis and CD later developed pancreatic cancer, both within 4 years of diagnosis of pancreatitis. To our knowledge there is only one other case report of pancreatic cystadenocarcinoma developing in a patient with pancreatitis and CD⁵⁰. In this unusual case of pancreatic cancer developed in a 74 -yr-old woman, 3 years after a single episode of acute pancreatitis that complete resolved. In these cases a causal relationship between CD, pancreatitis and pancreatic cancer is difficult to establish thus it is not known if Crohn's-associated pancreatitis may be a premalignant status for pancreatic cancer. Moreover the pancreatic duct abnormalities, seen in patients with PSC and IBD, are not known to predispose to pancreatic ductal adenocarcinoma.

CONCLUSIONS

According to the present data, pancreatic diseases seem to be extraintestinal manifestations of IBD, suggesting that increased awareness of possible pancreatic disease in IBD patients is recommended.

Pancreatic duct abnormalities and pancreatic exocrine dysfunction occur in some patients with IBD, acute idiopathic pancreatitis may complicate IBD and pancreatic enzyme levels are elevated in a significant proportion of these patients without any clinical signs of pancreatitis. This late condition is not related to medications but probably the enzyme increase is associated with a more extensive and active IBD.

A direct role for PAB, in the pathogenesis of IBD-associated pancreatitis, is not yet established but these autoantibodies may either reflect an immune deregulation triggered by the bowel mucosal ulcerations or they may be attributed to cross-reactivity, as it has been shown for other autoantibodies in some autoimmune diseases.

REFERENCES

1. Lakatos L, Pantur T, David G et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterology* 2003;9(10):2300-7.
2. Lembe B, Kruis W, Sartor R. Systemic manifestations of IBD. *Falk Symposium* 98. Kluwer Academic Publishers; 1997.
3. Herlinger K, Stange E. The pancreas and inflammatory bowel diseases. *Intern J Pancreatol* 2000;27(3):171-9.
4. Ball WP, Baggenstoss AH, Barger JA. Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Arch Pathol.* 1950;50:345-8.
5. Axon A, Ashton M, Lintott D. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease. *Clin Radiol* 1979;30:179-82.
6. Ahmad M, Bauer W, Katz S. Ulcerative colitis, hyperamylasemia, and asymptomatic pancreatic calcifications:



- making the case for pancreatitis as an extra luminal manifestation. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:2307-9.
7. Tromm A, May B. Pankreasbeteiligung beim Morbus Crohn. In: Demling L, Editor *Extraintestinale Manifestationen des Morbus Crohn*. Neu-Isenburg: Lingua Med Verlag; 1996:13-19.
 8. Janowitz H, Linden T. The puzzling association of pancreatitis and CD. *Practical Gastroenterol* 2002;[10]:68-40.
 9. Ectors N, Maillet B, Aerts R et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997;41:263-8.
 10. Triantafyllidis J, Cheraakis P, Hereti I et al. Acute idiopathic pancreatitis complicating active CD: favorable response to Infliximab treatment. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3334-5.
 11. Oruc N, Ozutemid A, Yukselen V et al. Infliximab: a new therapeutic agent in acute pancreatitis. *Pancreas* 2004;28(1):1-8.
 12. Rasmussen H, Fonager K, Sørensen T et al. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scan J Gastroenterol* 1999;2:199-201.
 13. Munk E, Pederson L, Floyd A et al. Inflammatory Bowel Diseases, 5-Aminosalicylic Acid and Sulfasalazine Treatment and risk of acute pancreatitis. A population-based case control study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:884-888.
 15. Ransford R, Langman M. Sulfasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the committee on safety of medicines. *Gut* 2002;51:536-539.
 16. Nørgaard M, Ratanajamit C, Jacobsen J. Metronidazole and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:415-420.
 17. Reinshagen M, v. Tirpitz C. Osteoporosis and other extraintestinal symptoms and complications of IBD. *Dig Dis* 2003;21:138-148.
 18. Gschwanter M, Kogelbauer G, Klose W et al. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108:1246-9.
 19. Seyrig JA, Jian R, Madigliani R et al. Idiopathic pancreatitis associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1985;30:1121-6.
 20. Triantafyllidis J, Cheraakis P, Merikas E et al. Acute idiopathic pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective case series description. *Annals of Gastroenterology* 2004;17(3):288-293.
 21. Moolsintong P, Loftus E, Chari S et al. Acute pancreatitis in patients with Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:1080-84.
 22. Arvanitakis C. Inflammatory bowel disease and pancreatitis. A fortuitous association or a causal relationship? *Annals of Gastroenterology* 2004;17(3):227-29.
 23. Papanikolaou I, Liatsos C, Dourakis S et al. A case of acute pancreatitis associated with Crohn's Disease. *Annals of Saudi Med* 2002;22 (1-2):70-72.
 24. Niemela S, Lehtola J, Karttunen T. et al. Pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1989;36:175-7.
 25. Angelini G, Cavallini G, Bovi P et al. Pancreatic function in chronic inflammatory bowel disease. *Int J Pancreatol.* 1988;3:185-93.
 26. Hegnoj J, Hansen C, Rannem T et al. Pancreatic function in Crohn's Disease. *Gut* 1990; 31:1076-9.
 27. Heikius B, Niemelä S, Lehtola J et al. Pancreatic duct abnormalities and pancreatic function in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scan J Gastroenterol* 1996;31:517-23.
 28. Dreiling DA. The use of the secretin test in the diagnosis of pancreatitis and in the demonstration of pancreatic insufficiencies in gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1953;24:540-55.
 29. Katschinski M, Schirra I, Bross A et al. Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-I in healthy humans and patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;15:191-200.
 30. Amann ST, Bishop M, Curingtou C et al. Fecal pancreatic elastase-I is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:226-30.
 31. Lankisch PG, Schmidt I, König H et al. Feces elastase-1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998;42:551-4.
 32. Katz S, Bank S, Greenberg RE et al. Hyperamylasemia in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:627-30.
 33. Heikius B, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen T. Elevated pancreatic enzymes in IBD are associated with extensive disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1062-69.
 34. Oishi Y, Yao T, Matsui T et al. Abnormal pancreatic imaging in CD: prevalence and clinical features. *J Gastroenterol.* 2004;39:26-33.
 35. Stöcker W, Otte M, Ulrich S et al. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 139:41-52.
 36. Joossens S, Vermeire S, Van Steen K. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(6):771-7.
 37. Klebl F, Bataille F, Huy C. et al. Association of antibodies to exocrine pancreas with subtypes of CD. *Eur J Gastroenterol & Hepatol.* 2005;17:73-7.
 38. Shanahan F. Antibody 'markers' in Crohn's disease: opportunity or overstatement? *Gut* 1997 ;40:557-8.



39. Seibold F, Sheeurlen M, Müller A. et al. Impaired pancreatic function in patients with Crohn's Disease with and without pancreatic autoantibodies. *J Clin Gastroenterol.* 1996;22(3):202-6.
40. Ketikoglou I, Moulakakis A. Autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2005;37(3):211-5.
41. Tomsik H, Grun R, Wagner E. Hereditäre Pankreatitis. *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 1992;60:1-64.
42. Kirnura W, Ohtsubo K. Clinical and pathological features of acute interstitial pancreatitis in the aged. *Int J Pancreatol.* 1989;5:1-9.
43. Cavallini G, Frulloni L, Bovo P et al. Carbonic anhydrase and primary chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;112:1054-5.
44. Barthet M, Hastier P, Bernard J. Chronic pancreatitis and IBD: true or coincidental association? *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:2141-48.
45. Toda N, Akaane M, Kiryu S et al. Pancreas duct abnormalities in patients with ulcerative colitis. A Magnetic Resonance Pancreatography Study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:903-908.
46. Heikius B, Nimela S, Lehtola J et al. Hepatobiliary and coexisting pancreatic duct abnormalities in patients with IBD. *Scan J Gastroenterol.* 1997;32(2):153-162.
47. Lindström E, Bodemar G, Ryden B et al. Pancreatic ductal morphology and exocrine pancreatic function in PSC. *Acta Chir Scan* 1990;156:451-6.
48. Bastid C, Sahel J, Sarles H. Spontaneous healing of sclerosing cholangitis associated with structure of the main pancreatic duct. *Pancreas* 1990;4:489-92.
49. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:1433-7.
50. Gotian A, Katz S. Pancreatitis associated with Crohn's disease: a premalignant state for cystadenocarcinoma of the pancreas? *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2301-2.



ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ – ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Χαράλαμπος Μπαρμπατζάς

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συσχέτιση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ), ελκώδους κολίτιδας και της νόσου Crohn, με τον καρκίνο παχέος εντέρου έχει παρατηρηθεί από παλιά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας ήταν γνωστός από το 1920. Στη συνέχεια αρκετές μελέτες επιβεβαίωσαν αυτή τη σχέση^{1,2}. Όσον αφορά για τη νόσο Crohn ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου είναι γνωστός τα τελευταία 20 χρόνια.^{3,4} Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδήγησαν παλαιότερα τους ειδικούς να προσφεύγουν στην κολεκτομή σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο. Τόσο η ελκώδης κολίτιδα όσο και η νόσος του Crohn θεωρούνται σήμερα ως προκαρκινικές καταστάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου φαίνεται να είναι εξίσου αυξημένος και στις δύο νόσους.

Μέγεθος κινδύνου

Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου σε σχέση με τον αναμενόμενο στο γενικό πληθυσμό. Αντίθετα, ασθενείς με νόσο Crohn εντοπισμένη στο λεπτό έντερο μόνο, δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος και λεπτού εντέρου. Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn παρουσιάζεται μετά την παρέλευση 20 ετών από την εισβολή της νόσου.^{3,4} Στην ελκώδη κολίτιδα τα ποσοστά σοβαρής δυσπλασίας ή/και καρκίνου σε μεγάλες σειρές ασθενών υπολογίζεται ότι κυμαίνονται από 4,8-8,7% και από 4-7,3% αντίστοιχα,^{5,6} ενώ η συχνότητα ανάπτυξης ακόμη και χαμηλόβαθμης δυσπλασίας αγγίζει το 11%.⁷ Δυσπλασία σε έδαφος νόσου Crohn αναπτύσσεται σπάνια και πάντως σε όχι περισσότερο από το 5% των ασθενών. Σε περιπτώσεις όμως καρκίνου, δυσπλασία παρατηρείται σε ποσοστό από 27% μέχρι 73% είτε εγγύς είτε σε απομακρυσμένα από τον όγκο σημεία.^{8,9}

Ο καρκίνος στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου εμφανίζεται σε νεότερη ηλικία σε σχέση με τον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου. Αναπτύσσονται συχνά πολλαπλά καρκινώματα και πάντα σε θέσεις του εντέρου προσβεβλημένου με νόσο. Η εντόπιση του καρκίνου επί εδάφους ελκώδους κολίτιδος έχει ως ακολούθως: α) εντοπίζεται με αυξημένη συχνότητα σε οργανικές στενώσεις του παχέος εντέρου β) εντοπίζεται κυρίως στο ορθοσιγμοειδές, 56% και ακολουθεί η εντόπιση στο δεξιό κόλον, 32% και το κατίον, 12%. Στη νόσο Crohn ο καρκίνος αναπτύσσεται πάντα σε φλεγμαινόντα τμήματα και είναι πιο συχνός στο δεξιό κόλον από ότι στην ελκώδη κολίτιδα.

Παράγοντες ανάπτυξης καρκίνου σε ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn.

Α. Έκταση της νόσου

Στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο Crohn υπάρχουν υποομάδες που φαίνεται ότι δε διαφέρουν ως προς το κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα εξαρτάται από την έκταση της νόσου. Προς τούτο η ταξινόμηση της έκτασης έχει ως ακολούθως α) προσβολή που εκτείνεται και πέραν της σπληνικής καμψής (πανκολίτιδα),¹⁰ β) προσβολή του ορθοσιγμοειδούς και του



κατιόντος (αριστερή κολίτις) και γ) πρωκτοσιγμοειδίτιδα. Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι σε ασθενείς με πρωκτίτιδα ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου είναι 1,7%, σε ασθενείς με νόσο μέχρι τη δεξιά κολική καμπή 2,8%, ενώ σε ασθενείς με πανκολίτιδα 14,8%.^{11,12}

Στη νόσο του Crohn, αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου συσχετίζεται με βλάβες που εκτείνονται πέραν του ενός τρίτου της συνολικής έκτασης του παχέος εντέρου.¹³

Β. Διάρκεια νόσου

Φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερη η διάρκεια της νόσου τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου. Στις περισσότερες μελέτες φαίνεται ότι δεν υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στα πρώτα 10 έτη από την έναρξη της νόσου.¹⁴ Μετά την παρέλευση δέκα ετών ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου αυξάνεται σε αναλογία 0,5 έως 1% ετησίως. Έτσι, στην ελκώδη κολίτιδα μετά 20 και 30 έτη ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου ανέρχεται σε 8% και 18% αντιστοίχως. Σε μία μελέτη με 80 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο Crohn, η ανάπτυξη καρκίνου δε διέφερε σημαντικά αναφορικά με τη μέση διάρκεια από την έναρξη της νόσου στις δύο νόσους (15 χρόνια για την νόσο Crohn και 18 χρόνια για την ελκώδη κολίτιδα).¹¹ Ο καρκίνος αναπτύχθηκε μετά από 8 χρόνια σε 75% των ασθενών με νόσο Crohn και σε 90% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Επίσης, η 5ετής επιβίωση των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn δε διέφερε σημαντικά (46% στη νόσο Crohn και 50% στην ελκώδη κολίτιδα). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μία άλλη μελέτη από τη Σουηδία.¹⁵

Γ. Ηλικία έναρξης της νόσου

Η εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn σε ασθενείς νεαρής ηλικίας και μάλιστα κάτω των 15 ετών συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου σε σχέση με τους ασθενείς που εμφάνισαν τη νόσο σε μεγαλύτερη ηλικία. Φαίνεται όμως ότι η ηλικία εμφάνισης νόσου αποτελεί συγχητικό παράγοντα σχετικά με την καρκινογένεση και ότι πραγματικός προγνωστικός παράγοντας είναι η διάρκεια της νόσου.^{12,16}

Δ. Οικογενειακή επιβάρυνση

Ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn με 1^{ου} βαθμού συγγενή με καρκίνο έχουν σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου 2,5 και 3,8 αντιστοίχως. Αν ο 1^{ος} βαθμού συγγενής είναι ηλικίας <50 ετών, ο σχετικός κίνδυνος γίνεται 9,2. Σε άλλη μελέτη το οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ δε φαίνεται να συσχετίζεται με ανάπτυξη καρκίνου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn.¹⁷

Ε. Φαρμακευτική θεραπεία

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980, ερευνητές στο Ισραήλ παρατήρησαν χαμηλότερη συχνότητα καρκίνου παχέος εντέρου σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο υπό θεραπεία συντήρησης με σουλφασαζίνη. Αργότερα, μελέτες από την Αγγλία και τη Σουηδία παρουσίασαν την προστατευτική δράση σουλφασαζίνης και μεσαλαζίνης στην εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου.¹⁸⁻²⁰ Η ακριβής δράση του 5-ASA στην προφύλαξη από τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου δεν είναι γνωστή. Πιθανολογείται απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και αναστολή της κυκλοξυγενάσης και της 5- λιπογενάσης με αποτέλεσμα την αντιφλεγμονώδη δράση αυτών των παραγόντων. Επίσης, μεταξύ των πιθανών μηχανισμών περιλαμβάνονται η αποπτωτική δράση τους και η αναστολή των μηχανισμών ωρίμανσης του κυττάρου.



Η θεραπεία με αζαθειοπρίνη ενοχοποιήθηκε για αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας σε ασθενείς μετά μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μία μελέτη έδειξε ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου κατά τη θεραπεία με αζαθειοπρίνη ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.²¹

ΣΤ. Συνυπάρχοντα νοσήματα

Η παρουσία σκληρυντικής χολαγγειίτιδας σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Σε μια μετα-ανάλυση έντεκα μελετών βρέθηκε τετραπλάσιος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα σε σχέση με τους πάσχοντες από ελκώδη κολίτιδα μόνο. Οι μεταβολές των χολικών αλάτων θεωρήθηκαν ως πιθανή αιτία αλλά περισσότερο πιθανή φαίνεται η έκταση και η διάρκεια της νόσου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα κρίνεται σκόπιμο να κολονοσκοπούνται για την πιθανή συνύπαρξη της φλεγμονώδους νόσου. Αν κατά τη διάρκεια της κολονοσκόπησης ο βλεννογόνος φαίνεται φυσιολογικός είναι απαραίτητη η λήψη βιοψιών.²²

Καρκινογένεση

Στο σποραδικό καρκίνο (ΣΚ) η προκαρκινική κατάσταση είναι ο αδενοματώδης πολύπος, ενώ στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο η προκαρκινική κατάσταση είναι η επίπεδη δυσπλαστική βλάβη. Στο σποραδικό καρκίνο οι παθογενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι η χρωμοσωματική και η μικροδορυφορική αστάθεια με συχνότητα 85% και 15% αντιστοίχως.²³ Στη χρωμοσωματική αστάθεια παρατηρείται απώλεια λειτουργίας των ογκοκατασταλτικών γονιδίων όπως το APC και το p53. Η απώλεια της έκφρασης του APC είναι πρώιμη στον σποραδικό καρκίνο, ενώ μεταλλαγές του p53 αποτελούν όψιμο στάδιο της καρκινογένεσης. Ενδιάμεσα παρατηρούνται ενεργοποιήσεις πρωτο-ογκογονιδίων, όπως του γονιδίου K-ras.²⁴⁻²⁶

Στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn η δυσπλασία είναι ο προάγγελος της κακοήθειας που παρατηρείται. Σε αντίθεση με τον ΣΚ που η δυσπλασία είναι εστιασμένη, στον βλεννογόνο του εντέρου που πάσχει από ΙΦΝΕ δεν είναι σπάνιο η δυσπλασία και ο καρκίνος να έχουν πολυεστιακή εντόπιση. Οι περισσότερες από τις μοριακές μεταβολές που παρατηρούνται στον ΣΚ του παχέος εντέρου, παρατηρούνται επίσης και στον καρκίνο που σχετίζεται με την ΙΦΝΕ, με αρκετές διαφορές.²⁷ Αν και η συχνότητα χρωμοσωματικής και μικροδορυφορικής αστάθειας είναι παρόμοια με την παρατηρούμενη στον ΣΚ (85% και 15%, αντίστοιχα) η χρονική εμφάνιση αυτών των μεταβολών διαφέρει.

Η απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου APC είναι σπάνια σε σχέση με τον ΣΚ και παρατηρείται μόνο στο 33% των καρκίνων που σχετίζονται με ΙΦΝΕ ενώ είναι καθολικό φαινόμενο στο ΣΚ.

Δυσλειτουργία του γονιδίου p53 παρατηρείται πρώιμα στον καρκίνο που σχετίζεται με την ΙΦΝΕ. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα μεταλλαγών του γονιδίου στον βλεννογόνο ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και καρκίνο σε σχέση με αυτούς χωρίς καρκίνο. Απώλεια της p53 εταιροζυγωτίας συμβαίνει στο 50%-85% των καρκίνων και συσχετίζεται με την κακοήγη εκτροπή αφού παρατηρείται στο 6% των βιοψιών χωρίς δυσπλασία, στο 9% των



βιοψιών με ακαθόριστη, στο 33% των βιοψιών με χαμηλόβαθμη και στο 63% των βιοψιών με υψηλόβαθμη δυσπλασία ενώ στους καρκίνους φτάνει στο 85% των βιοψιών.^{26,28,29}

Ο μηχανισμός της μεθυλίωσης αποκτά όλο και μεγαλύτερη σημασία στην καρκινογένεση στην ΙΦΝΕ. Υπερμεθυλίωση του γονιδίου hMLH1 παρατηρήθηκε στο σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων υποδεικνύοντας ότι αυτή η επιγενετική μεταβολή πιθανά προκαλεί μικροδορυφορική αστάθεια. Επιπλέον ο αναστολέας του κυτταρικού κύκλου p16^{INK4a} υπερμεθυλιώνεται σε αρκετά νεοπλάσματα που σχετίζονται με την ελκώδη κολίτιδα. Παρατηρείται υπερμεθυλίωση του γονιδίου στο 10% των βιοψιών χωρίς δυσπλασία και το ποσοστό αυξάνει σε δυσπλαστικές βλάβες και φτάνει το 100% στον καρκίνο. Ανάλογα ευρήματα παρατηρούνται σχετικά με την απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου p14^{ARF} λόγω υπερμεθυλίωσης το οποίο αποτελεί έναν από τους ρυθμιστές του p53.³⁰⁻³²

Συνεπώς, οι βασικοί μηχανισμοί της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου (χρωμοσωμικά και μικροδορυφορικά αστάθεια) εμπλέκονται πρώιμα – ακόμα και πριν την ανάπτυξη δυσπλασίας – στον καρκίνο που σχετίζεται με την ΙΦΝΕ.

Αν και η αιτία των παραπάνω διεργασιών είναι άγνωστη η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress πιθανά παίζουν καθοριστικό ρόλο. Πέραν των γενετικών μεταβολών που αναφέρθηκαν παραπάνω, στο βλεννογόνο ασθενών με ελκώδη κολίτιδα παρατηρείται αυξημένη έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή, όπως η κυκλοξυγενάση-2 (COX-2), η συνθετάση-2 του οξειδίου του αζώτου (NOS-2) και το εκλυόμενο από την ιντερφερόνη γονίδιο 1-8U. Η έκφραση αυτή παραμένει αυξημένη και στον καρκίνο.^{29,33}

Η βασική ερώτηση που πρέπει να απαντηθεί είναι ποιος είναι ο μηχανισμός με τον οποίο η φλεγμονή προκαλεί καρκίνο. Ο βλεννογόνος των ασθενών που φλεγμαίνει εκφράζει σε μεγάλα ποσοστά ενεργείς ελεύθερες ρίζες που στοχεύουν μεγάλο αριθμό μεταβολικών διεργασιών περιλαμβανομένων του DNA, RNA, πρωτεϊνών και λιπιδίων.^{34,35} Φαίνεται επίσης ότι υπάρχει αλληλεπίδραση ενεργών ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αζώτου που παράγονται από τους φλεγμαίνοντες ιστούς με βασικά γονίδια όπως το p53.³⁶ Αυξημένη δραστηριότητα του NOS-2 έχει συσχετιστεί με μεταλλαγές του p53 υποδεικνύοντας το ρόλο του οξειδωτικού stress.^{29,37} Υπάρχουν άμεσες ενδείξεις από κυτταροκαλλιέργειες ότι οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να προκαλέσουν μεταλλαγές στο σύστημα επιδιόρθωσης του DNA και ότι οι οξειδωτικοί παράγοντες μπορούν να μεταβάλουν το μοτίβο μεθυλίωσης του DNA, αν και δεν είναι ακόμα γνωστό αν η υπερμεθυλίωση γονιδίων που εμπλέκονται στην καρκινογένεση στην ΙΦΝΕ επηρεάζεται από την οξειδωτική βλάβη.³⁸⁻⁴⁰ Οι ελεύθερες ρίζες, πέραν των βλαβών στο DNA και σε άλλα μακρομόρια, μπορούν να προκαλέσουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται τόσο με την φλεγμονή όσο και με την καρκινογένεση. Ο παράγων μεταγραφής NF-κΒ και η COX-2 είναι δύο τέτοια παραδείγματα.^{41,42} Ενεργοποιημένος NF-κΒ ευρίσκεται στον φλεγμαίνοντα βλεννογόνο των πασχόντων από ΙΦΝΕ και μεταξύ των παραγόντων που ρυθμίζουν τη δράση του είναι ο TNF-α (διεγερτικά) και ο PPARγ (ανασταλτικά).^{43,44} Προς το παρόν δεν είναι γνωστό αν μπορούμε να παρέμβουμε στη διαδικασία της καρκινογένεσης μειώνοντας τη φλεγμονή με αναστολή του TNF-α, ενώ ο ρόλος του PPARγ δεν έχει μελετηθεί ακόμα στον καρκίνο που σχετίζεται με την ΙΦΝΕ.²⁷

Η δραστηριότητα της COX-2 παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία του ΣΚ του παχέος εντέρου. Μεταξύ των δράσεων της κυκλοξυγενάσης περιλαμβάνονται η ενεργοποίηση πρω-



το-ογκογονιδίων, η έμμεση παραγωγή ελευθέρων ριζών και η αγγειογένεση.⁴⁵ Στην ελκώδη κολίτιδα παρατηρείται χαμηλή έκφραση της COX-2 που αυξάνεται στον δυσπλαστικό βλεννογόνο και στον καρκίνο.⁴⁶ Παρότι η αναστολή της COX-2 θα μπορούσε να συσταθεί ως χημειοπροφύλαξη έναντι του καρκίνου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, υπάρχουν σημαντικές επιφυλάξεις για παρόμοια παρέμβαση που προήλθαν από μελέτη σε ποντικούς, όπου η αναστολή της COX-2 οδήγησε παραδόξως σε αυξημένη συχνότητα δυσπλαστικών βλαβών.⁴⁷

Επιτήρηση

Η ενδοσκοπική επιτήρηση ασθενών με ελκώδη κολίτιδα για να αποκλεισμο δυσπλασίας ή καρκίνου πρέπει να ξεκινά 8 έως 10 έτη μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου. Κατά την πρώτη κολονοσκόπηση επιτήρησης πρέπει να εκτιμηθεί η έκταση της νόσου και αν υπάρχουν αλλαγές να γίνει νέα ταξινόμηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου αναφορικά με την έκταση της νόσου.^{48,49}

Ασθενείς με πανκολίτιδα ή αριστερή κολίτιδα, οι οποίοι στην πρώτη κολονοσκόπηση επιτήρησης δεν είχαν παθολογικά ευρήματα, θα πρέπει να επαναλαμβάνουν την κολονοσκόπηση κάθε ένα ή δύο χρόνια. Μετά από δύο κολονοσκοπήσεις επιτήρησης χωρίς ευρήματα η κολονοσκόπηση μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε ένα έως τρία χρόνια, έως ότου ο ασθενής συμπληρώσει είκοσι χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς μετά την παρέλευση των 20 ετών από την έναρξη των συμπτωμάτων θα πρέπει να επαναλαμβάνουν την κολονοσκόπηση κάθε ένα έως δύο χρόνια, δεδομένου ότι η μεγάλη διάρκεια της νόσου είναι ένας παράγων κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου.^{50,51}

Σε ασθενείς με ορθοσιγμοειδίτιδα ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου είναι ελάχιστος ή μηδαμινός και ακολουθείται το πρόγραμμα επιτήρησης του σποραδικού καρκίνου στο γενικό πληθυσμό. Εάν η μακροσκοπική εικόνα της κολίτιδας εκτείνεται πέραν των 35εκ, τότε ακολουθείται το πρόγραμμα επιτήρησης των ασθενών με αριστερή κολίτιδα.⁵²

Ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου πρέπει να κολονοσκοπούνται σε μικρότερο χρονικό διάστημα.

Για τη νόσο του Crohn, αν η εντόπιση είναι στο λεπτό έντερο ακολουθείται το πρόγραμμα πρόληψης καρκίνου παχέος εντέρου του γενικού πληθυσμού. Εάν η εντόπιση είναι στο παχύ έντερο τότε η επιτήρηση είναι η ίδια με την ελκώδη κολίτιδα.^{13,52}

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn με προσβολή του παχέος εντέρου σε έκταση μεγαλύτερη από το ένα τρίτο πρέπει το πρόγραμμα επιτήρησης να αρχίζει οκτώ έως δέκα χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων.¹³ Εάν η πρώτη κολονοσκόπηση επιτήρησης είναι αρνητική για δυσπλασία ή καρκίνο θα πρέπει να επαναληφθεί σε διάστημα από ένα έως δυο χρόνια. Εάν και η δεύτερη κολονοσκόπηση είναι αρνητική οι επόμενες κολονοσκοπήσεις μπορούν να γίνονται σε διάστημα από ένα έως τρία χρόνια, έως ότου συμπληρωθούν είκοσι χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων. Μετά την παρέλευση των είκοσι ετών η κολίτιδα θα πρέπει να γίνεται κάθε ένα έως δύο χρόνια.

Κατά την ενδοσκόπηση επιτήρησης, πρέπει να λαμβάνονται τέσσερις βιοψίες (μία από κάθε τεταρτημόριο του αυλού) ανά δέκα εκατοστά στο προσβεβλημένο έντερο. Στην ελκώδη κολίτιδα, η λήψη βιοψιών στην περιοχή του ορθού και του σιγμοειδούς πρέπει να γίνεται ανά πέντε εκατοστά λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας της εμφάνισης καρκίνου στην περιοχή αυτή.⁵³



Βιβλιογραφία

1. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *IV. carcinoma colon*. *Gut*. 1964;15:15-22
2. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;103:1444-51.
3. Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, Huizenga KA, Taylor WF. Crohn's disease and cancer. *N. Engl J Med*. 1973;289:1099-102.
4. Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut*. 1994;35:651-5
5. Rozen P, Baratz M, Feter F, Gilat I. Low incidence of significant dysplasia in a successful endoscopic surveillance program of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1995;108:1361-1370.
6. Biasco G, Brandi G, Paganelli GM, Rossini FP, Gentucci R, Febo G, Miglioli M, Risio M, Morselli-Labate AM, Barbara L. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A prospective cohort study in Italy. *Cancer*. 1995;75:2045-2050
7. Lashner BA, Provencher KS, Bozdech JM, brezinski A. Worsening risk for the development of dysplasia or cancer in patients with chronic ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:377-380.
8. Korelitz BI, Lauwers GY, Sommers SC. Rectal mucosa dysplasia in Crohn's disease. *Gut*. 1990;31:1382-1386.
9. Stahl TJ, Schoetz DJ Jr, Roberts PZ, Coller JA, Silverman ML, Veidenheimer MC. Crohn's disease and carcinoma : Increasing justification for surveillans ; *Dis Colon Rectum*. 1992;35:850-856
10. Lashner BA, Turner BC, Bostwick DG, Frank PH, Hanauer SB. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Science*. 1990;35:349-352
11. P.M. choi and M.P. Zeling. Similarity of colorectal cancer in crohn's disease and ulcerative colitis; implications for carcinogenesis and prevention. *Gut*. 35(1994), pp950-954.
12. A. Ekbohm, C. Helmick, M. Zack and H.O. Adami. Ulcerative colitis and colorectal cancer. *New England Journal of medicine*. 323(1990), pp1228-1233.
13. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:820-826
14. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526-35.
15. Rubio CA, Befrits R. Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease: a retrospective histologic study. *Dis Colon rectum*. 1997;40:1072-8.
16. Devroede GJ, Taylor WF, Saucer WG, Jackman RJ, Stickler GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N. Engl J Med*. 1971;285:17-21.
17. Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120:1356-1362.
18. Pinczowski D, Ekbohm Abaron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer among patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*. 1994;107:117-21.
19. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, Mackay H, Mayberry JF. Long-term therapy with sulphalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(12):1179-83.
20. Eaden J, Abrams K, Ekbohm A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:145-53.
21. Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, et al. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1225-1232.
22. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2002;56:48-54.
23. Willenbacher RF, Aust DE, Chang CG, Zelman SJ, Ferrell LD, Moore DH 2nd, and Waidman FM. Genomic instability is an early event during the progression pathway of ulcerative-colitis-related neoplasia. *Am J Pathol*. 154: 1825-1830, 1999.
24. Umetani N, Sasaki S, Watanabe T, Shinozaki M, Matsuda K, Ishigami H, Ueda E, and Muto T. Genetic alterations in ulcerative colitis-associated neoplasia focusing on APC, K-ras gene and microsatellite instability. *Jpn J Cancer Res*. 90: 1081-1087, 1999.
25. Aust DE, Terdiman JP, Willenbacher RF, Chang CG, Molinaro-Clark A, Baretton GB, Loehrs U, and Waldman FM. The APC/B-catenin pathway in ulcerative colitis-related colorectal carcinomas: a mutational analysis. *Cancer*. 94: 1421-1427, 2002.
26. Burner GC, Rabinovitch PS, Haggit RC, Crispin DA, Brentnall TA, Kolli VR, Stevens AC, and Rubin CE. Neoplastic progression in ulcerative colitis: histology, DNA content, and loss of a p53 allele. *Gastroenterology*. 103: 1602-1610, 1992.
27. Steven H., Itzkowitz and Xianyang Yio. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 287: G7-G17, 2004.
28. Brentnall TA, Crispin DA, Rabinovitch PS, Haggit RC, Rubin CE, Stevens AC, and Burner GC. Mutations in the p53 gene: an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 107:369-378, 1994.
29. Hussain SP, Amstad P, Raja K, Ambs S, Negashima M, Bennett WP, Shields PG, Ham AJ, Swenberg JA, Marrogi



- AJ, and Harris CC. Increased p53 mutation loads in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res* 60: 3333-3337,2000.
30. Fleisher AS, Esteller M, Harpaz N, Leytin A, Rashid A, Xu Y, Liang J, Stine OC, Yin J, Zou TT, Abraham JM, Kong D, Wilson KT, James SP, Herman JC, and Meltzer SJ. Microsatellite instability in inflammatory bowel disease-associated neoplastic lesions is associated with hypermethylation and diminished expression of the DNA mismatch repair gene, hMLH1. *Cancer Res* 60: 4864-4868,2000.
31. Hsieh CJ, Klump B, Holzmann K, Borchard F, Gregor M, and Porschen R. Hypermethylation of the p16INK4a promoter in colectomy specimens of patients with long-standing and extensive ulcerative colitis. *Cancer Res* 58: 3942-3945,1998.
32. Sato F, Harpaz N, Shibata D, Xu Y, Yin J, Mori Y, Zou TT, Wang S, Desai K, Leytin A, Selaru FM, Abraham JM, and Meltzer SJ. Hypermethylation of the p14[ARF] gene in ulcerative colitis-associated colorectal carcinogenesis. *Cancer Res* 62: 1148-1151,2002.
33. Hisamatsu T, Watanabe M, Ogata H, Ezaki T, Hozawa S, Ishii H, Kanai T, and Hibi T. Interferon-inducible gene family 1-8U expression in colitis-associated colon cancer and severely inflamed mucosa in ulcerative colitis. *Cancer Res* 59: 5927-5931,1991.
34. Hussain SP, Hofseth LJ, and Harris CC. Radical causes of cancer. *Nature Rev Cancer* 276: 276-285,2003.
35. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 21: 361-370,2000.
36. Rachmilewitz D, Stamlor JS, Karmeli F, Mullins ME, Singel DJ, Loscalzo J, Xavier RJ, and Podolsky DK. Peroxynitrite-induced rat colitis-a new model of colonic inflammation. *Gastroenterology* 105: 1681-1688,1993.
37. Hofseth LJ, Saito S, Hussain SP, Espey MG, Miranda KM, Araki Y. Nitric oxide-induced cellular stress and p53 activation in chronic inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 143-148,2003.
38. Chang CL, Mara G, Chauhan DP, Ha HT, and Chang DK, Ricciardiello L. Oxidative stress inactivates the human DNA mismatch repair system. *Am J Physiol Cell Physiol* 283: C148-C154,2002.
39. Seril DN, Liao J, Yang GY, and Yang CS. Oxidative stress and uiceraive colitis-associated carcinogenesis: stydies in humans and animal models. *Carcinogenesis* 24: 353-362,2003.
40. Issua JP, Ahuga N, Toyota M, Bronner MP, and Brentnall TA. Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. *Cancer Res* 61: 3573-3577,2001.
41. Yamamoto Y and Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF-Kb pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest* 107: 135-142,2001.
42. Rogler G, Brand K, Vogl D, Page S, Hofmeister R, Andus T. Nuclear factor κB is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa. *Gastroenterology* 115:357-369,1998.
43. Su CG, Wen X, Bailey ST, Jiang W, Rangwala SM, Kelbaugh SA. A novel therapy for colitis utilizing PPAR-γ ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J Clin Invest* 104: 383-389,1991.
44. Dubuquoy L, Jansson EA, Deed S, Rakotobe S, Karoui M, Colombel JF. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 124: 1265-1276,2003.
45. Steele VE, Hawk ET, Viner JL, and Lubet RA. Mechanisms and applications of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the chemoprevention of cancer. *Mutat Res* 523-524:137-144,2003.
46. Agoff SN, Brentnall TA, Crispin DA, Taylor SL, Raaka S, Haggitt RC. The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia. *Am J Pathol* 157:737-745,2002.
47. Hegazi RA, Mady HH, Melhem MF, Sepulveda AR, Mohi M, and Kandil HM. Celecoxib and rofecoxib potetiantie chonic colitis and premalignant changes in interleukin 10 knockout mice. *Infamm Bowel Dis* 9: 230-236,2003.
48. Connel WR,Lennard-Jones JE,Williams CB,et al.Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis.*Gastroenterology*.1994;107:934-944.
49. Lim CH,Dixon MF,Vail A,et al.Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia.*Gut*.2003;52:1127-1132.
50. Lashner BA,Provencher KS,Bozdech JM,et al.Worsening risk for the development of dysplasia or cancer in patients with chronic ulcerative colitis.*Am J Gastroenterol*.1995;90:377-380.
51. Sieven H,Itzkowitz MD,and Daniel H.Present,MD,for the Crohn's and Colitis Foundation of America Colon in study group.Consensus Conference:Colorectal Cancer Screening and Surveillance in Inflammatory biwel Disease.*Inflamm Bowel Dis*.Volume 11,number 3,March 2005.
52. Winawer S,Fletcher R,Rex D,et al.Colorectal cancer screening and surveillance:clinical guidelines and ratio-nal-update based on new evidence.*gastroenterology*.2003;124:544-560.
53. Woolrich AJ,dasilva MD,Korelitz BI.Surveillance in the routine management of ulcerative colitis:the predictive value of low-grade dysplasia.*Gastroenterology*.1992;103:431-438.



Εισηγήσεις Στρογγυλών Τραπεζιών

Στρογγυλό Τραπέζι

Επιδημιολογία και παθογένεια των ΙΦΝΕ

Πρόεδροι: Καλαντζής Νικόλαος, Τσιάνος Επαμεινώνδας

Σχολιασμός: Ντελής Βασίλειος

Επιδημιολογία IBD

Βιάζης Ν.

Γενετικοί Παράγοντες IBD

Οικονόμου Μ.

Περιβαλλοντικοί Παράγοντες IBD

Αποστολόπουλος Π.

Ανοσιακοί Μηχανισμοί – Φυσική Ιστορία IBD

Κατσάνος Κ.

EPIDEMIOLOGY OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Nikos Viazis

2nd Department of Gastroenterology Evangelismos Hospital

INTRODUCTION

The term inflammatory bowel disease (IBD) comprises primarily two disorders: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Although UC and CD are generally accepted as clinically distinct conditions with distinguishing anatomical and histological findings it has to be emphasized that about 10% of patients have indeterminate features between UC and CD that cannot be clearly categorized.

Epidemiological data on the distribution of UC and CD in diverse populations over time is extremely helpful in estimating the exact burden posed by these disorders, in determining potential etiologic factors and in measuring the impact of new therapeutic options for treatment and maintenance.

INCIDENCE

Incidence is the number of new cases of a disease that develop in a specific time interval, commonly 1 year. Data on IBD incidence can provide clues to etiology and the possible effect of environmental factors on disease progression.

Incidence rates for ulcerative colitis tend to be generally higher in North America, Great Britain and the Scandinavian countries (table 1). In these countries the incidence was seen to increase between the 1960s and 1980s, while now it is thought to have reached a plateau¹⁻⁸. Rates in central and southern Europe are somewhat lower (table 1). In Asia, Africa and Latin America the reported incidence for ulcerative colitis was low; however in recent years it appears to be increasing¹⁻⁸.

As regards Crohn's disease, it appears more common in North America, Great Britain and Scandinavia, with lower rates reported in southern Europe, Asia and Africa (table 1)¹⁻⁸. In recent years there has been reported a remarkable rise in disease incidence and now the incidence of Crohn's disease has exceeded that of ulcerative colitis in many parts of the world, including some parts of North America and Europe (Manitoba - Canada⁹, northern France¹⁰).

Table 1. Incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease from selected registries since 1980.

North America	Time period	UC incidence*	CD incidence*
Loftus et al ¹	1984-1993	8.3	6.9
Blanchard et al ²	1987-1996	15.6	15.6
Scandinavia			
Moum et al ³	1990-1993	13.6	5.8
United Kingdom			
Rubin et al ⁴	1985-1994	13.9	8.3
Southern/Central Europe			
Tragnone et al ⁵	1989-1992	5.2	2.3
Asia			
Morita et al ⁶	1991	1.9	0.5
Africa			
Wright et al ⁷	1980-1984	1.9	1.8

* cases per 100 000 persons



As regards the Greek population, studies from Ioannina and Crete have reported an incidence rate for UC of 4-11.2 per 100 000 inhabitants and an incidence rate for CD of 0.3-3 per 100 000 persons¹¹⁻¹³. It is of note that in Crete the incidence of both UC and CD appears to be much higher than in the other parts of Greece, a trend that has to be monitored carefully during the years to come.

PREVALENCE

Prevalence is the number of individuals with a specific condition at a given time. Prevalence figures are very important since they provide information regarding the healthcare burden of a disease, within a population. The highest reported prevalence rates of UC is from Olmsted County, Minnesota (USA)¹, with 229 cases per 100 000 persons, while the highest reported prevalence rates of CD are from Manitoba Canada with 198 cases per 100 000 persons⁹.

It has been estimated that if the prevalence rates in Olmsted County are applied to the United States population, there would be 1 000 000 individuals with IBD in USA. Accordingly, if the higher prevalence figures from European studies are extrapolated to the combined population of Europe, there may be as many as 1.8 million individuals affected¹⁴.

AGE

IBD is more common in young people. The peak age of onset is 15 to 30 years old, although it may occur at any age. About 10% of cases occur in individuals < 18 years old. Both UC and CD have a bimodal age distribution, with a second smaller peak occurring in individuals aged 50 to 70 years¹⁵; however some studies of Crohn's disease incidence performed within the past decade have not observed this second peak¹⁶.

SEX

Several studies have demonstrated that in the case of IBD men and women are generally at similar risk. However, according to literature data, ulcerative colitis is slightly more common in males, whereas CD is marginally more frequent in women, with a reported female to male ratio range 1:1 to 1.8:1¹⁷.

Both diseases tend to occur in higher socioeconomic groups and in residents of urban areas¹⁸.

RACE AND ETHNICITY

In the past IBD was thought to be much more common in Caucasians than African-Americans. This was probably due to the fact that most epidemiological studies were conducted in areas where non-white minorities are underrepresented¹⁶. Although IBD is still affecting more frequently people of Caucasian and Ashkenazic Jewish origin than individuals from other backgrounds¹⁹, this gap has been closing, with an increased incidence in African Americans and in second generation south Asians who have migrated to developed countries²⁰.



MORBIDITY - MORTALITY

IBD is a chronic condition without a medical cure, which commonly requires a life-time of care. It can cause significant morbidity, but it is not generally associated with increased mortality. In the era of immunoregulative therapies most patients are able to live a normal, productive life and epidemiological studies have indeed shown that mortality rates for both UC and CD have declined during the last decades^{21,22}.

It has been estimated that each year in the United States, IBD accounts for 700 000 physician visits, 100 000 hospitalizations and disability in 119 000 patients. Over the long-term up to 75% of patients with CD and 25% to 33% of those with UC will require surgery¹⁴.

CONCLUSIONS

Data from epidemiological studies regarding the incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease have shown that both diseases are more common in the developed countries of North America, Scandinavia and Europe and less common in Asia, Africa and South America. Meanwhile, although the incidence of UC has remained relatively stable over the years, the incidence of CD has increased considerably since its first description in 1932. IBD typically affects young people, but may have a bimodal incidence with a second peak in later life. Men are slightly more likely to be affected with UC and women with CD. Mortality rates have declined in recent years and most individuals are now expected to live a normal life.

REFERENCES

- Loftus E, Silverstein M, Sandborn W, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence and survival. *Gut* 2000;46:336-343.
- Blanchard J, Bernstein C, Wajda A, et al. Small area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am. J. Epidemiol.* 2001;154:328-335.
- Moum B, Vatn M, Ekbohm A, et al. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population based study. The Inflammatory Bowel South Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996;31:355-361.
- Rubin G, Hungin A, Kelly P, et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-1559.
- Tragnone A, Corrao G, Miglio F, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Italy: a nationwide population-based study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Int J Epidemiol* 1996;25:1044-1052.
- Morita N, Toki S, Hirohashi T, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. *J Gastroenterol* 1995;30(suppl 8):1-4.
- Wright J, Froggatt J, O'Keefe E, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984. *S Africa Med J* 1986;70:10-15.
- Stowe P, Redmond S, Stormont J, et al. An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. Hospital incidence. *Gastroenterology* 1990;98:104-110.
- Bernstein C, Wajda A, Blanchard J. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population based study. *Gastroenterology* 2005;129:827-836.
- Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004;53:843-848.
- Tsianos E, Masalas C, Merkopoulos M, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northwest Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. *Gut* 1994;35:369-372.
- Manousos O, Giannadaki E, Mouzas I, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:893-898.
- Manousos O, Koutroubakis I, Potamianos S, et al. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. Incidence over a 5-year period. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:599-603.
- Hanauer S. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 (suppl 1):S3-S9.



15. Andres P, Friedman S. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28:255-281.
16. Sandler R, Loftus E. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Sartor R, Sandborn W, eds. *Kirsner's Inflammatory Bowel Disease*, 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2004:245-262.
17. Loftus E, Schoenfeld P, Sandborn W. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:51-60.
18. Loftus E, Sandborn W. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003;31:1-20.
19. Niv Y, Abuksis G, Fraser G. Epidemiology of ulcerative colitis in Israel: A survey of Israeli kibbutz settlements. *Am J Gastroenterol* 2000;95:693-698.
20. Carr I, Mayberry J. The effects of migration on ulcerative colitis: a three year prospective study among Europeans and first and second generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol* 1999;94:2918-2922.
21. Persson G, Bernell O, Leijomnarck C, et al. Survival and cause specific mortality in inflammatory bowel disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 1996;110:1339-1345.
22. Jess T, Winther K, Munkholm P, et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow up of a population based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122:1808-1814.



CURRENT ADVANCES OF GENETICS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE*Michael Economou - Gastroenterologist*

University Hospital Ioannina

Summary

Genetic factors play an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBD), including both ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The research on genetic susceptibility of IBD has been tremendous and over 10 chromosomal regions have been identified by genome-wide scanning. The certain replicated linkage region in different studies, IBD1 (16q12), contains the CD susceptibility gene, NOD2/CARD15. Further fine mapping as well as candidate gene studies have already led to the identification of a number of other susceptibility genes including DLG5, OCT1 and 2, NOD1, HLA, and TLR4. Recent studies, particularly in CD, have highlighted a number of associations between genotype and phenotype. These, suggest that genetics also may influence the clinical manifestations of IBD including disease location, behavior, natural history and side effects of drug therapy. Genetic research in IBD has helped our understanding of the clinical heterogeneity of the disease and has started to explore the complex interactions between genetic risk factors and environmental risk factors in IBD. Although rapid advances in genomic medicine are yet to impact on routine clinical practice, it is anticipated that genetic markers in the future will be implemented in an integrated molecular diagnostic, therapeutic and prognostic approach of IBD patients.

Introduction

Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic, relapsing inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, widely known as inflammatory bowel diseases (IBD) [1]. Both UC and CD have a worldwide distribution and are common causes of gastrointestinal morbidity in Western Europe and Northern America. Recent population based studies suggest that the combined prevalence of these diseases in Western countries approaches 400 per 100.000 [2].

Despite numerous studies performed over several decades, the cause of IBD remains poorly understood. Inflammatory bowel disease is thought to result from an inappropriate activation of the mucosal immune system driven by intestinal bacterial flora [1]. Several clinical observations suggest that genetic factors contribute to susceptibility to inflammatory bowel diseases. In particular, the role for genetic factors was suggested by studies showing familial aggregation of IBD and greater concordance in monozygotic twins compared with dizygotic twins [3]. Over the past 10 years, this evidence has been supplemented by molecular data from genome-wide linkage studies of multiply affected IBD families.

In 2001, three independent survey groups [4,5,6] reported the identification of the first CD susceptibility gene, named NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain), renamed recently CARD15 (caspase activating recruitment domain), on chro-



mosome 16q12. NOD2/CARD15 is located in the IBD 1 locus and is highly associated with CD, but not UC [4,5]. NOD2/CARD15 is expressed in peripheral blood monocytes [7] and dendritic cells and can be upregulated in intestinal epithelial cells by TNF [8]. This major breakthrough firmly established a role for genetics in determining susceptibility to CD, underscored the importance of the bacterial flora and focused attention on the role of pattern recognition receptors (PRRs) and other pathways of the innate immune system. Three years after this finding more genes (DLG5, OCTN1 and 2, NOD1, HLA,TLR4 [9]) have been reported using positional cloning techniques and fine mapping of identified susceptibility regions from total genome scans .

Genetic epidemiology

Epidemiologic studies show that IBD incidence and prevalence vary significantly depending on geographic location and ethnic or racial background. In general, there is an increased risk for developing IBD in urban compared with rural areas, in cohorts with a higher socioeconomic class, as well as in developed rather than less developed countries. Many regions (Denmark, United Kingdom, Canada) show continued increase in CD incidence and prevalence, whereas rates for UC seem to be stable [10,11,12]. Incidence has been found to increase when populations emigrate from low-risk geographic areas to those with higher risk [13,14].

Among Caucasians, the prevalence of CD and UC among Jews in the United States is significantly higher than in non-Jewish Caucasians [15].

In population-based studies, approximately 5%-10% of all affected individuals with IBD report a positive family history, indicating higher risk factor for developing IBD when other family members have the disease [16,17,18]. Monozygotic twin concordance for CD is reported as 42%-58%, whereas the dizygotic twin concordance is not significantly different from that for all siblings. The rates for UC range between 6%-17% for monozygotic twins and between 0%-5% for dizygotic twins, respectively [19,20,]. The greatest risk appears for children of whom both parents have IBD (>30% at the age of 28 years) [21].

The fact that disease concordance is significantly less than 100 % among monozygotic twins indicates a reduced penetrance for the IBD genotype, most likely owing to nongenetic factors, such as environmental triggers.

Genetic linkage studies in IBD

Two broad, complementary approaches are typically utilized in genetic studies of IBD, namely genetic linkage and association studies [22]. Genetic linkage typically implicates broad genomic regions, encompassing scores of potential associated genes. Once linkage is identified by genome-wide searches, the identification of specific disease gene(s) requires the use of genetic association studies. Genetic association studies test for differences in allelic frequencies in patients compared to control individuals. A total of 11 genome-wide scans have been performed in IBD resulting in a number of susceptibility regions on chromosomes 1,3,4,5,6,7,10,12,14,16,19 and X [22-32]. Table1.



The IBD1 locus, in the pericentromeric region of chromosome 16, represents the best replicated region, showing positive evidence for linkage only in CD and not in UC [22]. This locus on chromosome 12, represents a region where the linkage evidence may be relatively greater in UC compared with CD [23]. The IBD3 locus on chromosome 6p encompasses the major histocompatibility complex and has been implicated consistently for both CD and UC in a number of linkage studies. Additionally, this region contains the TNF (tumor necrosis factor) gene, for which functional promoter polymorphisms affecting TNF expression have been reported [33]. The IBD5 locus at chromosome 5q31-q33 region, contributed to CD susceptibility in families with early-onset disease. This region contains a number of immunoregulatory cytokines that might be important candidate genes in the pathophysiology of CD: interleukins 3,4,5 and 14, as well as other candidate genes, such as colony-stimulating factor isoform 2 and the transcription factor, interferon regulatory factor, isoform 1 [33]. Significant linkage of IBD to chromosome 19p13 has been observed in Canadian sibling-pair families. Several candidate genes in this region are known, intercellular adhesion molecule 1, complement component 3, thromboxane A2 receptor and leukotriene hydroxylase. Furthermore, evidence for linkage to chromosome 1p was observed. A suggestion of linkage to chromosomes 7q and 3p were observed, which are the sites of the mucin 3 gene (chromosome 7) and several genes on chromosome 3p for the receptors for hepatocyte growth factor and epidermal growth factor and an inhibitory guanine nucleotide-binding protein, GNAI2 [33] Table1.

NOD2/CARD15 (molecular and clinical implications)

Fine mapping of the IBD1 locus led Hugot et al [4] to identify the underlying gene on chromosome 16 as the CARD15 (previously NOD2) gene. Parallel to this finding, Ogura et al [5] and Hampe et al [6] also identified the CARD15 gene by means of the candidate gene approach.

NOD2/CARD15 a member of the NOD1/Apaf-1 family of regulators of apoptosis, encodes a amino acid peptide chain containing several functional domains-two N-terminus CARDs, a central nucleotide binding domain (NBD), and a C-terminus leucine-rich repeat (LRR) domain. The CARDs are able to interact with other CARD containing proteins and explain the interaction with RICK (receptor-interacting CLARP-associated kinase) and putatively with proteins involved in apoptosis [34]. The NBD is involved in NOD2/CARD15 self-oligomerization. Finally, the C-terminus LRR domain is required for bacterial dependent induction of NFκB activity [34].

Three major NOD2 polymorphisms have been implicated in CD, denoted as single nucleotide polymorphisms 8, 12, and 13 (SNP8, SNP12, SNP13). These correspond respectively to point mutations 2104C>T(R702W) and 2722G>C (G908A) and insertion 3020insC that results in premature stopping with a protein of 1007 instead 1040 amino acids.

NOD2/CARD15 is capable of activating nuclear factor κB (NFκB) through interactions with the serine threonine kinase, RICK (receptor-interacting CLARP-associated kinase). Thus, NOD2/CARD15 has proinflammatory properties, as expected for



a susceptibility gene involved in a chronic inflammation. Lipopolysaccharides (LPSs) and peptidoglycans (PGNs) have been proposed as the relevant bacterial activators. Because NOD2/CARD15 is located within the cytoplasmic membrane, it is thus considered today as a cytosolic pattern recognition receptor of the innate immune system. The three main IBD associated mutations are located within the LRR region or in its immediate vicinity suggesting that the causative factor in IBD is an initial defect in the response to bacterial and to induce NkFB activation [34-38]. However, this functional models are not completely clarified and thus additional work is required in order to determine which contra-regulatory pathways are involved in IBD tissues.

The genetic effects varied across populations of different racial descent, being most prominent in non-Jewish Caucasians, substantially smaller in Jews, and absent in subjects of Asian descent.

The three common NOD2 variants confer different risks for CD as SNP8 increased the odds by two-fold, SNP12 by three-fold and SNP13 by four-fold in non-Jewish descent Caucasians. Carriage of at least two variants increased the odds about 20 times in non-Jewish descent Caucasians, and 5 times in Jewish descent populations. The same alleles were associated with specific disease phenotypes, most particular with ileal involvement. There is a strong association with stenotic disease and the strongest effect was seen with ileal location. These high-risk alleles may influence primarily the disease location and then ileal disease increases the risk of stenosis [39]. At the population level, the three variants may explain almost a quarter of the risk for CD in non-Jewish populations. The average risk for CD in the non-Jewish population is about 1 in 2,500. Carrying any of the three alleles makes the absolute risk 2-4 times greater at most. Thus, for a randomly selected individual, the additive absolute risk conferred by NOD2 is relatively small and there is no reason for screening the general population for NOD2 variants [39].

Other genes associated with IBD

Recently, more genes have been reported an association with IBD using genetic techniques to identified susceptibility regions from total genome scans. Peltekova et al [40] showed that functional polymorphisms in the carnitine/organic cation transporter (OCTN) cluster on 5q31 are associated with CD. The 2 functional mutations create a 2-allele risk haplotype TC, which had a frequency of 54% in patients with CD compared with 42% in controls ($P = .0003$). Meanwhile replication studies have emerged but results are conflicting [41,42]. Simultaneously with the OCTN report, Stoll et al [43] report that mutations in *DLG5* on the long arm of chromosome 10 (10q23) are associated with IBD. *DLG5* is a member of the membrane-associated guanylate kinase (MAGUK) family of scaffolding proteins involved in intracellular signal transduction. The investigators identified 2 haplotypes in *DLG5* with a transmission distortion to affected offspring. Whereas Daly et al [44] was able to show independent replication in two cohorts from Quebec/Italy and Quebec /UK, other studies were not able to show association [41,42].



Last year, a strong association between a complex functional NOD1(CARD4) insertion/deletion polymorphism and IBD was found by investigators at University of Oxford(45). From a candidate approach ,the MHC region is the region studied most extensively. In Japanese studies HLA DR2 has been implicated in UC, whereas HLA DR3 has been implicated in European studies(9). In CD, HLA associations are less convincing (9).

Searching for specific ligands of NOD2, revealed that muramyl dipeptide derived from PGN appears to be the essential structure recognised by NOD2. Thus defects in LPS and/or PGN signalling seem to impair the innate mucosal immune. Lipopolysaccharide signalling is mainly mediated through the cell surface toll-like receptors (TLRs). Interestingly, TLR4 Asp299Gly polymorphism has been shown to be associated with decreased bronchial responsiveness to LPS in humans. Patients bearing this polymorphism demonstrate increased susceptibility to Gram negative infections. Although a single polymorphism has a relative in vivo penetrance compared with the many other functional gene variants involved in LPS signalling, the TLR4 Asp299Gly polymorphism was associated with CD and ulcerative colitis (UC) in a Belgian study but not confirmed by others (9) .

These data are in line with the study of Ioannidis et al (46) that show that significant between-study heterogeneity (diversity) is frequent, and that the results of the first study correlate only modestly with subsequent research on the same association in genetics.

Implications of Pharmacogenetics for Clinical Practice

The efficacy and side effects of most drugs reflect the complex interplay of multiple, pharmacodynamic and pharmacokinetic factors, some of which may be encoded by polymorphic genes. Therefore, the prediction of drug response and adverse reactions for an individual is likely to require the profiling of a large number of genetic variants. However, the interpretation of such complex pharmacogenetic pro-files will remain limited by the impact of nongenetic factors including age, diet, comorbidity, and concomitant drug usage. At present, the application and clinical usefulness of pharmacogenetics in the management of IBD remains limited. However, an increasing knowledge of the mechanisms of drug action, the identification of new drug targets, and a growing understanding of the genetic factors that determine drug response bring in pharmacogenetics to clinical practice rapidly (50).

CONCLUSIONS

Recent epidemiologic data strongly suggest that a major contributing factor to IBD is genetic susceptibility. In fact, the greatest risk factor for disease is a positive family history. Through genetic linkage analysis and association studies, several candidate regions of genes have been identified for both UC and CD. Tremendous progress has been made in unraveling the contribution of genetic, microbial, cellular and molecular factors in the pathogenesis of IBD. Important advances toward understanding this process have been



the identification of a number of susceptibility genes (CARD15, DLG5, OCTN1 and 2, NOD1, HLA,TLR4) of which the CARD15 gene is undoubtedly replicated most widely and most understood at present. Genetic research in IBD has advanced our understanding of the clinical heterogeneity of the disease and has started to explore the complex interactions between genetic risk factors and environmental risk factors in IBD. The translation of this finding into clinical practice still remains a challenge.

References

- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N. Eng. J. Med.* 2002; 347:417-429.
- Watts DA, Satsangi J. The genetic jigsaw of inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 50 (suppl.III):31-36.
- Colombell JF, Tamboli C, Hugot JP. Clinical genetics of inflammatory bowel diseases: genetic epidemiology, genotype/phenotype correlations and pharmacogenetics. In:Sartor RB, Sandborn WJ, eds. *Inflammatory bowel disease*, Philadelphia: Saunders 2003.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassul M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombell JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599-603.
- 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; 411:603-606.
- Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeier 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; 357:1925-1928.
- 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;276:4812-4818.
- Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC et al. CARD 15/NOD2 functions as an anti-bacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003;124:993-1000.
- Vermeire S and Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes and Immunity*. 2005;6:37-645.
- 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 ; 7 :401-405.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in central Canadian province: a population-based study. *Am. J. Epidemiol.* 1999;149:916-924.
- 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;26:1247-1256.
- Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1999; 28:255-281.
- Andus T, Gross V. Etiology and pathophysiology of inflammatory bowel disease-environmental factors. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:29-43.
- 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;96:1016-1020.
- Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA. Studies of famili history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol.* 1980; 9: 271-277.
- Monsen U, Bernell O, Johansson C, Helters G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1991;26:302-306.
- Russel MG, Pastoor CJ, Janssen KM, van Deursen GT, Muris JW, van Wijk 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.
- Subhani J, Montgomery SM, Ounder RE, Wakefield AJ. Concordance rates of twins and siblings in inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42: A40.
- Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312: 95-96.
- Laharie D, Deb eugny S, Peeters M et al .Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001;120:816-819.



22. 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;379(6568):821-3.
23. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto K, 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; 14: 199-202.
24. 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.* 1998;23:95(13):7502-7.
25. Hampe J, Schreiber S, Shaw SH, Lau KF, Bridger S, Macpherson AJ, Cardon LR, Sakul H, Harris TJ, Buckler A, Hall J, Stokkers P, van Deventer SJ, Nurnberg P, Mirza MM, Lee JC, Lennard-Jones JE, Mathew CG, Curran ME. A genomewide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *AmJHumGenet.* 1999Mar;64(3):808-16.
26. Ma Y, Ohmen JD, Li Z, Bentley LG, McElree C, Pressman S, Targan SR, Fischel-Ghodsian N, Rotter JI, Yang H. A genome-wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1999 Nov;5(4):271-8.
27. Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Achkar JP, Cho JH, Hanauer SB, Brant SR, Bayless TM, Baldassano RN, Weeks DE. Evidence for an inflammatory bowel disease locus on chromosome 3p26: linkage, transmission/disequilibrium and partitioning of linkage. *HumMolGenet.* 2002Oct1;11(21):2599-606.
28. Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhardt 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, Siminovich KA. Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *AmJHumGenet.* 2000Jun;66(6):1863-70.2000.
29. Williams CN, Kocher K, Lander ES, Daly MJ, Rioux JD. Using a genome-wide scan and meta-analysis to identify a novel IBD locus and confirm previously identified IBD loci. *Inflamm Bowel Dis.* 2002Nov;8(6):375-81.
30. Paavola-Sakki P, Ollikainen V, Helio T, Halme L, Turunen U, Lahermo P, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula. Genome-wide search in Finnish families with inflammatory bowel disease provides evidence for novel susceptibility loci. *EurJHumGenet.* 2003;11(2):112-20.
31. Vermeire S, Rutgeerts P, Van Steen K, Joossens S, Claessens G, Pierik M, Peeters M, Vlietinck R. Genome wide scan in a Flemish inflammatory bowel disease population: support for the IBD4 locus, population heterogeneity, and epistasis. *Gut.* 2004 Jul;53(7):980-6.
32. Barmada MM, Brant SR, Nicolae DL, Achkar JP, Panhuysen CI, Bayless TM, Cho JH, Duerr RH. A genome scan in 260 inflammatory bowel disease-affected relative pairs. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 Jan;10(1):15-22.
33. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003;124:521-536.
34. Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Nuñez G. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- κ B. *J. Biol. Chem.* 2001; 276:4812-4818.
35. Inohara N, Ogura Y, Chen FF, Muto A, Nuñez G. Human Nod1 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharides. *J. Biol. Chem.* 2001;276:2551-2554.
36. Kobayashi K, Inohara N, Hernandez LD, Galan JE, Nuñez G., Janeway CA., et al. RICK/Rip2/CARDIAK mediates signaling for receptors of the innate and adaptive immune systems. *Nature* 2002;416:194-199
37. Inohara N, Nuñez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nature Reviews* 2003;3:371-382.
38. Maeda S, Hsu LC, Liu H, Bankston LA, Iimura M, Kagnoff MF, Eckmann L, Karin. Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing. *Science* 2005 307(5710):734-8
39. 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.
40. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, Newman B, Van Oene M, Cescon D, Greenberg G, Griffiths AM, St George-Hyslop PH, Siminovich KA. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet.* 2004May;36(5):471-5.
41. Noble CL, Nimmo ER, Drummond H, Smith L, Arnott ID, Satsangi J. DLG5 variants do not influence susceptibility to inflammatory bowel disease in the Scottish population. *Gut.* 2005 Oct;54(10):1416-20.
42. Vermeire S, Pierik M, Hlavaty T, Claessens G, van Schuerbeeck N, Joossens S, Ferrante M, Henckaerts L, Bueno de Mesquita M, Vlietinck R, Rutgeerts P. Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. *Gastroenterology.* 2005 Dec;129(6):1845-53.
43. Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, Waetzig GH, Mellgard B, Koch WA, Rosenstiel P, Albrecht M, Croucher PJ, Seegert D, Nikolaus S, Hampe J, Lengauer T, Pierrou S, Foelsch UR, Mathew CG, Lagerstrom-Fermer M, Schreiber S. Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* 2004 May;36(5):476-80.



44. Daly MJ, Pearce AV, Farwell L, Fisher SA, Latiano A, Prescott NJ, Forbes A, Mansfield J, Sanderson J, Langelier D, Cohen A, Bitton A, Wild G, Lewis CM, Annesse V, Mathew CG, Rioux JD. Association of DLG5 R30Q variant with inflammatory bowel disease. *Eur J Hum Genet.* 2005Jul;13(7):835-9.
45. McGovern DP, Hysi P, Ahmad T, van Heel DA, Moffatt MF, Carey A, Cookson WO, Jewell DP. Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet.* 2005 May 15;14(10):1245-50.
46. Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG. Replication validity of genetic association studies. *Nat Genet.* 2001 Nov;29(3):306-9.
47. Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, Colombel JF. Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 2004;126:1533-1559.

Table 1. Chromosomal regions in IBD genetic linkage studies

Author	Year	Chromosomal regions of linkage
Hugot	1996	16cen
Satsangi	1996	12,7q22,3p21
Cho	1998	16cen,1p,3q,4q
Hampe	1999	16cen,10q,1q,6p,12,X,22,4q
Ma	1999	14p11,17q21,5q33
Duerr	2000	14q11
Rioux	2000	19p13,5q31,3p,6p
Williams	2002	16cen,11p,6p21
Paavola-Sakki	2003	11p12,2p11,12p13,12q23,19q13
Vermeire	2004	14q11,Xq,1q,6q,20p,4q,10q
Barmada	2004	12,6p,8q,15q,22,2p



Immune mechanisms and natural history of inflammatory bowel disease.*Konstantinos H. Katsanos & Epameinondas V. Tsianos*Hepato-Gastroenterology Unit, 1st Department of Internal Medicine,
Medical School of Ioannina.**Immune mechanisms in IBD**

The gastrointestinal tract uses a system of tolerance and controlled inflammation to limit the response to dietary or bacteria-derived antigens in the gut.¹⁻³ When this complex system breaks down, either by a chemical or pathogenic insult in a genetically predisposed individual the resulting immune response may lead to IBD.⁴⁻⁸ Although the aetiopathogenesis of IBD remains unsolved current evidence indicates that defective T-cell apoptosis and impairment of intestinal epithelial barrier function play important roles.⁹⁻¹⁰ Difference in T-cell responses between CD and UC have been identified, with mucosal T-cell apoptosis being defective in CD but not in UC.⁷ In both CD and UC activation of macrophages seems to be important as increased production of the macrophage derived cytokines TNF-alpha, IL-1 and IL-6 have been reported in both diseases.¹¹⁻¹² Additionally, the symptomatic phases of IBD are characterized by migration of large numbers of neutrophils and accumulation in the intestinal lumen. The triggering factor for this cascade is still to be elucidated whether it represents an auto-antigen or an hetero-antigen, i.e. a microbial component.³⁻⁵ Dysbiosis is the disturbance of intestinal microflora resulting in the breakdown in the balance between 'protective' vs 'harmful' intestinal bacteria.¹³ Dysbiosis is implicated in many chronic diseases such IBD which are associated with 'westernized' life style. It has been shown that enteric bacteria do not have equal capacities to induce or protect from inflammation and interestingly, *H.pylori* has also been implicated in CD pathogenesis.¹⁴ It has been also demonstrated that a serologic anti-microbial response in CD patients exists. This response includes antibodies against *saccharomyces cerevisiae* (ASCA), *E.coli* outer membrane porin C (Omp-C), flagelin (cBir1) and *pseudomonas aeruginosa* (I2).¹⁵⁻¹⁶ Host response to microbial pathogens includes self-defense mechanisms including defensins, pattern recognition receptors (PRRs) and TLRs (Toll Like Receptors). The leucocyte-epithelial interactions are of special interest as exposure of epithelial TLRs to microbial ligands has been shown to result in transcriptional upregulation of inflammatory mediators whereas ligation of leucocyte TLRs modulate specific antimicrobial responses.¹⁷ Another issue of interest is that ASCA may develop before the obvious clinical diagnosis of CD according to a study using serum samples from the Israeli Defense Corp repository. In this study, 32% of patients were ASCA(+) 38 months before CD clinical diagnosis was made.¹⁸ According to emerging data perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) have a 60-80% sensitivity for UC and 10% for CD. Antibodies to baker's yeast (ASCA) hold a 60-65% sensitivity and 95% specificity for CD.¹⁹⁻²¹ The target antigen for pANCA is currently unknown and there is still variation regarding the inter-observer agreement with the several assays used for their determination. These serologic markers may be of great potential



importance as they can inform more on the IBD pathogenesis, the differentiation between UC and CD, the further differentiation of indeterminate colitis, the prediction of pouchitis and prediction of response to therapies.¹⁹⁻²¹ It is of importance that ASCA have a genetically-modulated expression as they are found in 20-25% of relatives of CD patients and are absent in spouses. In addition, pANCA are present in up to 20% of unaffected relatives of UC patients and they persist after colectomy indicating into two points: that the target antigen in IBD is not fully eradicated and that it is not just the colon which is immunologically targeted in UC.¹⁹⁻²² Neuroimmunomodulation in IBD is another interesting approach with implications on the influence of brain-gut axis on intestinal inflammation and its perpetuation.²³⁻²⁵ It is probable that both UC and CD represent heterogenic groups of diseases that share similar mechanisms of tissue damage but have different initiating events and immunoregulatory abnormalities. A better understanding of all these events will hopefully provide new insights into the mechanisms of epithelial responses to microorganisms and ideas for therapies.

The natural history of IBD

Natural history including the likelihood of a flare in any given year has been investigated in restricted number of IBD cohorts. As CD is concerned, it has been shown that after the first year of diagnosis, the majority of patients with CD in any population has mild disease activity or is in remission²⁶ while another study showed that in 65% of follow up time IBD is characterized by medical or surgical remission.²⁷ It has also been demonstrated in CD that after a flare there is a 30% chance of remission in the following year while when patient achieves remission for one year there is an 80% chance of remission in the following year.²⁸ For UC, in a study with 1161 patients with 25 years follow up after diagnosis it has been shown that 50% of patients were in clinical remission every year at any time while the cumulative probability of a relapsing course was 90% after 25 years of follow up. In addition, activity in the first 2 years after diagnosis indicated 70-80% probability of 5 consecutive years of active disease.²⁹ In general, 50-60% of IBD patients are in remission during any given year. The likelihood of steroid dependency remains high in IBD as 40-50% of CD and 30% of UC patients will need steroids during the first year. In detail, according to the study from Copenhagen County²⁹, 56% of IBD patients required steroids while the Olmstead county study³⁰ showed that 34% of UC and 43% of CD patients required steroids. The prediction of disease location seems quite safe as the location of the disease remains stable over time. Only 15% of patients will have a change in location over a 10 year period.³¹ The natural history of esophageal CD follows three patterns of evolution with the complete remission pattern being the most prevalent in such cases.³² By contrast the disease behaviour changes over time with increasing risk for structuring/penetrating disease with longer disease duration. As natural history of fistulizing CD is concerned it seems that the cumulative incidence of anal fistulas approximates 23% while fistula incidence is increased with more distal intestinal disease location according to the Stockholm and Olmstead population-based studies.³³⁻³⁴ According to another study, over a 20-year



follow up in CD patients there is an 88% cumulative risk of developing structuring (18%) or penetrating (70%) disease.³⁵ It is noteworthy that it seems that location of the disease determines the behavior. Thus, ileal disease seems to correlate more with structuring behavior while colonic and ileocolonic disease correlates more with inflammatory or penetrating disease phenotype.³⁶ The cumulative risk of surgery 15 years after diagnosis is generally 80% for CD and 30% for UC.³⁰ It is of interest that the likelihood of surgical intervention at 1 year following start of steroid therapy shows that 40% of CD and 30% of UC patients will need surgery.³⁰ Risk factors for surgery are small bowel disease and perianal fistulas while risk factors for recurrence after surgery are female sex (RR 1.2), small bowel disease (RR 1.8) the existence of perianal fistulas (RR 1.4).³⁷ Another study with 770 patients undergoing intestinal resection for perforating or non-perforating indications it has been shown that rapid recurrence is more probable in perforating compared to structuring disease.³⁶ It is of importance that recurrence of CD almost always develops in the first year after an ileocolonic anastomosis operation.³⁸ Strictureplasty does not seem to alter the natural history of the disease.³⁹ Smoking has been found to protect against UC and to deteriorate the CD course in pre- and post operated patients.⁴⁰⁻⁴¹ Appendectomy has been suggested to protect against UC and it has also been shown that appendectomy may delay onset but not course of the disease while previous appendectomy (OR 0.4) and current smoking (OR 0.6) represent independent factors protecting against colectomy in UC patients.^{35,42} The question whether currently available therapies are able to alter natural history of IBD still remains largely unanswered also in the view of the high response to placebo therapy.⁴³⁻⁴⁴ Large cohort prospective studies well balanced for clinical, endoscopic and laboratory parameters are needed to clearly address this important issue. The risk of colorectal cancer is an extremely important but still remaining contradictory issue as its extension is concerned. In UC, there is a great variability in cancer reported incidence with hospital studies reporting up to 40% cumulative cancer rates and population based studies reporting only 13.5%.⁴⁵⁻⁴⁸ However both types of studies agree on the increased risk of cancer in patients with pancolitis. The risk of colorectal cancer in UC patients begins to increase 8 years from diagnosis and high risk groups are patients with extensive colitis, young age at UC onset, familial cancer history and co-existing primary sclerosing cholangitis.⁴⁹⁻⁵³ In CD the risk of cancer seems to be comparatively smaller than that of UC but rare lymphoma cases as well cases of malignancies arising from fistula tracts need to be addressed here. Life expectancy of CD patients is slightly lower and most pronounced in women with less than 50 years old at diagnosis.⁵⁴⁻⁵⁵ Life expectancy in UC patients is generally normal except for patients more than 50 years of age and extensive colitis at diagnosis.⁵² All information on IBD natural history presented here, although it seems that it has not been substantially changed in the last forty years⁵⁶⁻⁶¹ with the probable exception of fatal fulminant colitis, has limitations⁶² the most important being the lack of large prospective population-based studies and the lack of widely published long-term experience of other than the northern European and the northern American IBD study centers.



References

1. Geboes K. From inflammation to lesion. *Acta Gastroenterol Belg* 1994;57:273-84
2. Kraus T, Mayer L. Oral tolerance and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:692-6
3. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:475-507
4. Sartor RB. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997;92:55-115
5. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-69
6. Holtmann MH, Galle PR. Current concept of pathophysiological understanding and natural course of ulcerative colitis. *Langenbeck's Arch Surg* 2004;389:341-9
7. Dignass AU, Baumgart DC, Sturm A. The etiopathogenesis of inflammatory bowel disease-immunology and repair mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:9-17
8. Brandtzaeg P. Inflammatory bowel disease: clinics and pathology. Do inflammatory bowel disease and peridontal disease have a similar immunopathogenesis? *Acta Odontol Scand* 2001;59:235-43
9. Gordon JN, Di Sabatino A, Macdonald TT. The pathophysiologic rationale for biological therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:431-7
10. Holtmann MH, Galle PR, Neurath M. Immunotherapeutic approaches to inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 2001;1:455-66
11. Kolios G, Petoumenos C, Nakos A. Mediators of inflammation: production and implication in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1601-9
12. Pallone F, Monteleone G. Regulatory cytokines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:75-9
13. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and the management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:286-99
14. Jovanovic IR, Milosavjevic TN, Jankovic GP, et al. Clinical onset of the Crohn's disease after eradication therapy of helicobacter pylori infection. Does helicobacter pylori infection interact with natural history of inflammatory bowel diseases? *Med Sci Monit* 2001;7:137-41
15. Mow WS, Vasilias EA, Lin YC, Fleschner PR, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:414-24.
16. Targan SR, Landers CJ, Yang H, et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 ;128(7):2020-8.
17. Liew FY, Xu D, Brint EK, O'Neill LA. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5:446-58.
18. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54:1232-6.
19. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:8-15.
20. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, et al. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120:827-33.
21. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology*. 2002;122:1242-7.
22. Joossens S, Daperno M, Shums Z, G, et al. Interassay and interobserver variability in the detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with ulcerative colitis. *Clin Chem*. 2004;50:1422-5.
23. Anton PA. Stress and mind-body impact on the course of inflammatory bowel diseases. *Semin Gastrointest Dis* 1999;10:14-9
24. Anton PA, Shanahan F. Neuroimmunomodulation in inflammatory bowel disease. How far from "bench" to "benchside"? *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:723-34
25. Webster EL, Torpy DJ, Elenkov IJ, Chrousos GP. Corticotropin-releasing hormone and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:21-32
26. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995 ;30:699-706.
27. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*. 1999 ;117:49-57.
28. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:306-13.
29. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994 ;107:3-11.
30. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001 ;121:255-60.
31. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease accord-



- ing to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49:777-82.
32. D'Haens G, Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. *Gastrointest Endosc* 1994;40:296-300
 33. HELLERS G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21:525-7.
 34. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80
 35. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50.
 36. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, Aufses AH Jr. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut*. 1988;29:588-92.
 37. Bernell O, Lapidus A, HELLERS G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*. 2000;231:38-45.
 38. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665-72
 39. Serra J, Cohen Z, McLeod RS. Natural history of strictureplasty in Crohn's disease: 9-year experience. *Can J Surg* 1995;38:481-5
 40. Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of disease: nicotine-a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:536-44
 41. Brant SR, Picco MF, Achkar JP, et al. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:281-9.
 42. Selby W. The natural history of ulcerative colitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:53-64
 43. Meyers S, Janowitz HD. The 'natural history' of ulcerative colitis: an analysis of the placebo response. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:33-7
 44. Janowitz HD, Bodian C. The placebo response and the 'natural history' of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:64-66
 45. Katsanos KH, Christodoulou DK, Ioachim E, Michail M, G.Tsianos, E.V.Tsianos. Inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in Northwest Greece. *Eur J Int Med* 2005;16:170-5
 46. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137-46
 47. Bronner MP, Goldblum JR, Kimmey MB, Brentnall TA, Rubin CE. Low-grade dysplasia in ulcerative colitis: natural history data still unknown. *Gastroenterology* 2004;127:362-3
 48. Cabrera K, Schwartz RW. Ulcerative colitis: natural history and medical management. *Curr Surg* 2001;58:195-7
 49. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323:1228-33.
 50. Ekbohm 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.
 51. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;103:1444-51.
 52. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology*. 2003;125:1576-82.
 53. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiological and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North-America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:51-60
 54. Lewis JD, Schoenfeld P, Lichtenstein GR. An evidence-based approach to studies of the natural history of gastrointestinal diseases: recurrence of symptomatic Crohn's disease after surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:229-36
 55. Wolters F, Russel MG, Sijbrandij J, et al on behalf of the EC-IBD Study Group. Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut* 2006;55:510-8
 56. Wolters F, Russel MG, Stockbrugger RW. Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four decades? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:483-6
 57. 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* 1988;144:20-3
 58. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology*. 1985;88:1818-25.
 59. Freeman HJ. Natural history and clinical behaviour of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:216-9
 60. Sninsky CA. Altering the natural history of Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:S34-9
 61. Steinhart HJ, Loeschke K, Kasper H, et al. European Cooperative Crohn's disease Study (ECCDS): clinical features and natural history. *Digestion* 1985;31:97-108
 62. Hordijk ML, Shivananda S. Risk of cancer in inflammatory bowel disease: why are the results in the reviewed literature so varied? *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170:70-4



Environmental factors in IBD*Periklis Apostolopoulos MD*

Department of Gastroenterology, Army Share Fund (NIMTS) Hospital, Athens.

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), the primary constituents of inflammatory bowel disease (IBD), are precipitated by a complex interaction of environmental, genetic and immunoregulatory factors. Over the past few years, several clinical and experimental studies suggest that genetic factors contribute to susceptibility of IBD. IBD seems to be multigenic, with the most clearly established genetic link between certain NOD2 variants and CDⁱⁱⁱ. Nevertheless, whatever part of genetic loci play in conferring susceptibility to IBD, studies in twins make it clear that the development of disease depends on additional factors. Moreover, many epidemiological studies have shown that concerning the prevalence of IBD, racial gaps are closing quickly and there is a remarkable increase in the incidence of IBD, and CD in particular, during the last half century. These observations point to changes in the environment as major culprits of these evolutions, since genetic variations are negligible in such a short period of time. Among myriad factors studied, the most important environmental factors for which there is an evidence-based link to IBD pathogenesis are the following:

1. Smoking

The most significant and the best documented environmental factor identified for IBD is tobacco use, particularly cigarette smoking. Smoking has an opposite effect on UC and CD, supporting the notion that distinct mechanisms underlie the pathogenesis of each form of IBDⁱⁱⁱ. UC is largely a disease of ex-smokers and nonsmokers, whereas CD is associated with smoking. Cessation of smoking increases the risk of developing UC, supporting its protective role in this disease. However, a recent study from Spain found that UC patients who smoke have an increased risk of extraintestinal manifestations [seronegative spondyloarthropathy and dermatological complications such as pyoderma gangrenosum and erythema nodosum] in comparison with nonsmoking patients^{iv}. Contrary to findings in UC, cigarette use in CD patients increases the frequency of disease relapse and need for surgery, and discontinuation improves the disease course. The role of passive smoking in IBD, is still under evaluation. A large scale multicentre study from Israel didn't find any association between passive smoking and IBD, but when a quantitative exposure index was used, UC patients were found to be less exposed to passive smoking than the community controls^v.

The mechanism for the effects of smoking on IBD is unknown. Researchers have studied the systemic effects, cellular and humoral immune effects, mucosal changes, and the intestinal permeability changes with IBD and smoking. To date, none of these studies adequately explains the observed clinical patterns. Smoking alters the ratio of T-helper to T-suppressor cells, reduces T cell proliferation, modulates apoptosis and significantly decreases serum and mucosal immunoglobulin levels. In animal models, smoking reduces mucosal cytokine production and promotes adhesion of leukocytes to endothelial cells. Furthermore, it enhances small bowel permeability and colonic



mucus production. Transdermal nicotine shows some beneficial effect in patients with mild to moderate UC, but in patients with CD, nicotine may contribute to the hypercoagulability state present in this condition, and therefore nicotine avoidance is strongly recommended in this group of patients^{vi}.

2. Appendectomy

UC patients have low rate of appendectomy, and appendectomy lowers the risk of developing UC, primarily for patients under the age of 20 years who had the procedure because of acute inflammation⁹. On the contrary, appendectomy has been recently associated with an increased risk of developing CD. In particular, this increased risk is present in female subjects who had appendectomy more than 20 years ago. It has to be mentioned that a history of perforated appendicitis predicts a worse clinical outcome^{viii}.

3. Drugs

Oral contraceptives and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the two main classes of drugs that have been intensively studied for a possible epidemiological or cause-and-effect relationship with IBD. Many, but not all, studies have discerned an increased risk (about twice) for CD among women who use oral contraceptives^{ix}. There has been controversy regarding whether women using these drugs have worse clinical outcome. Low doses seem to be safe, but considering the hypercoagulability state present in CD, the concomitant use of these drugs may aggravate the risk of thromboembolic events, and therefore it's preferable to be avoided. NSAIDs have been implicated not only in exacerbations of IBD, but also as a potential precipitant of new cases, perhaps by blockade of protective prostaglandins, by altering mucosal immune reactivity and by increasing intestinal permeability^x.

4. Dietary factors

Traditionally, a potential relationship between components of the diet and disease pathophysiology has been long considered and immunological mechanisms have been postulated to link food antigens and the development of intestinal inflammation. However, this logical explanation is far from proven. Among the analyzed dietary factors some reports suggest that refined sugar consumption might be a risk factor for CD, but not UC^{xi}. In a large multicentre study from Japan, higher consumption of sweets was positively associated with UC risk, whereas the consumption of sugars and sweeteners, fats and oils, fish and shellfish, were positively associated with CD risk. In respects to nutrients, the intake of vitamin C was negatively related to UC risk, while the intake of total fat, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids, vitamin E, and n-3 and n-6 fatty acids were positively associated with CD risk^{xii}. A paucity of fresh fruits, vegetables and fibers in diet have been associated with the development of CD^{xiii}, whereas there is good evidence supporting the benefits of elemental diets as both primary or adjuvant therapy for CD. Titanium oxide in the diet, primarily as an ingredient of toothpaste, has been implicated in the development CD. Titanium oxide microparticles may act as an absorbent for lipopolysaccharide and may lead to markedly heightened lymphocyte responses^{xiv}.



5. Breast-feeding

Most studies have found breast-feeding to be protective in UC and CD, presumably by playing a role in early programming of immune responses in the developing gastrointestinal tract. A nationwide case control study in Italy found significantly increased risks of UC (OR:1.5, CI:1.1 to 2.1) and CD (OR:1.9, CI:1.1 to 3.3) in patients who had not been breast-fed^o. A shorter duration of breast feeding has been shown to be associated significantly with increased risk of CD. Nevertheless, other investigators have found varying results, such as significant association only with UC, others only with CD and others no association at all^{xvi}.

6. Hygiene, occupation and social status

This group of interrelated factors is large and difficult to analyze. UC and CD appear to be more common in higher socioeconomic status classes, in developed countries compared with underdeveloped countries and in urban areas in comparison with rural areas. Data in both Europe and North America have described a "North-South" gradient in IBD, but these differences trend to narrow, due to an increase in southern regions and stabilization in northern areas^{xvii}. Outdoor workers have less risk of developing IBD than individuals with indoor occupations and sedentary workers are at higher risk for IBD. A number of theories have been advanced to explain these observations, but the reality is that the relationship of these parameters with IBD is currently obscure.

7. Stress

Many patients report a correlation between disease exacerbations and stress. The specific mechanisms underlying stress-induced disease exacerbation are unknown, but a complex interplay of nervous, endocrine and immune factors is likely to be implicated^r. Some studies have shown that stress augments the intestinal permeability and the entry of excessive amounts of luminal antigens could activate pre-sensitized mucosal T cells. However, stress is more likely to modulate disease manifestations rather than being an initiating factor.

8. Microbial factors

Several microorganisms (*Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, *Cytomegalovirus*, *Saccharomyces cerevisiae*, etc), have been proposed as having a potential etiologic role in IBD. More recently, *Mycobacterium paratuberculosis* in CD has been the center of major controversy and many studies on this topic yielded conflicting or inconclusive results^{xx}. Moreover, controlled trials have failed to show a therapeutic effect of antituberculous therapy in CD patients^{xx}.

A viral etiology has also been proposed as the cause of IBD, particularly for CD. Paramyxovirus-like particles were found in CD endothelial granulomas leading to the suggestion that CD is a chronic vasculitis caused by the persistence of the measles virus in the mucosa. An association between perinatal measles and predisposition to CD was also observed in some epidemiological and serological studies, but these findings were not confirmed by later studies. The hypothesis that measles vaccination, rather than measles infection, might be a risk factor for CD was also raised, but again subsequent studies failed to confirm this association^{xxi}.



Summary

A large number of environmental factors have been implicated in the pathogenesis and development of IBD. Until, the epidemiological data are too strong and reproducible only for smoking and appendectomy, whereas the importance of other risk factors, such as breast-feeding, contraceptive and NSAIDs use and sugar intake is sharply divergent. Nevertheless, the mechanism for the effects of all these studied environmental factors remains unknown and the interplay between these exogenic factors and genetic subtypes of IBD is under investigation.

REFERENCES

- i Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599-603.
- ii Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
- iii Thomas GA, Rhodes J, Green JT. Inflammatory bowel disease and smoking – a review. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:144-9.
- iv Manguso F, Sanges M, Staiano T et al. Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:327-44.
- v Eliakim R, Reif S, Lavy A, et al. Passive smoking in patients with inflammatory bowel disease: an Israeli multi-centre case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:975-9.
- vi Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004; 3:394-400.
- vii Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG and Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:277-86.
- viii Andersson RE, Olaison G, Tysk C, et al. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 40-6.
- ix Alstead EM. The pill: safe sex and Crohn's disease? *Gut* 1999; 45:165-6.
- x Cipolla G, Crema F, Sacco S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res* 2002; 46:1-6.
- xi Sonnenberg A. Geographic and temporal variations of sugar and margarine consumption in relation to Crohn's disease. *Digestion* 1988; 41:161-71.
- xii Sakamoto N, Kono S, Wakai K et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicentre case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:154-63.
- xiii Reif S, Klein I, Lubin F, et al. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:754-60.
- xiv Korzenik JR. Past and current theories of etiology of IBD: toothpaste, worms, and refrigerators. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(Suppl 2):S59-65.
- xv Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, et al. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998; 27:397-404.
- xvi Krishnan A, Korzenik JR. Inflammatory bowel disease and environmental influences. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31:21-39.
- xvii Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographical variation of inflammatory bowel disease within United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 143-9.
- xviii Hart A, Kamm MA. Review article: mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:2017-28.
- xix Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Thayer WR, et al. Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease: I. An unclassified Mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29:1073-9.
- xx Thomas GA, Swift GL, Green JT, et al. Controlled trial of antituberculous chemotherapy in Crohn's disease: a five year follow up study. *Gut* 1998; 42: 497-500.
- xxi Davis RL, Bohle K. Measles vaccination and inflammatory bowel disease: controversy laid to rest? *Drug Saf* 2001; 24:939-46.



Immune mechanisms and natural history of inflammatory bowel disease*Konstantinos H. Katsanos & Epameinondas V. Tsianos.*Hepato-Gastroenterology Unit, 1st Department of Internal Medicine,
Medical School of Ioannina.**Immune mechanisms in IBD**

The gastrointestinal tract uses a system of tolerance and controlled inflammation to limit the response to dietary or bacteria-derived antigens in the gut.¹⁻³ When this complex system breaks down, either by a chemical or pathogenic insult in a genetically predisposed individual the resulting immune response may lead to IBD.⁴⁻⁸ Although the aetiopathogenesis of IBD remains unsolved current evidence indicates that defective T-cell apoptosis and impairment of intestinal epithelial barrier function play important roles.⁹⁻¹⁰ Difference in T-cell responses between CD and UC have been identified, with mucosal T-cell apoptosis being defective in CD but not in UC.⁷ In both CD and UC activation of macrophages seems to be important as increased production of the macrophage derived cytokines TNF-alpha, IL-1 and IL-6 have been reported in both diseases.¹¹⁻¹² Additionally, the symptomatic phases of IBD are characterized by migration of large numbers of neutrophils and accumulation in the intestinal lumen. The triggering factor for this cascade is still to be elucidated whether it represents an auto-antigen or an hetero-antigen, i.e. a microbial component.³⁻⁵ Dysbiosis is the disturbance of intestinal microflora resulting in the breakdown in the balance between 'protective' vs 'harmful' intestinal bacteria.¹³ Dysbiosis is implicated in many chronic diseases such IBD which are associated with 'westernized' life style. It has been shown that enteric bacteria do not have equal capacities to induce or protect from inflammation and interestingly, *H.pylori* has also been implicated in CD pathogenesis.¹⁴ It has been also demonstrated that a serologic anti-microbial response in CD patients exists. This response includes antibodies against *saccharomyces cerevisiae* (ASCA), *E.coli* outer membrane porin C (Omp-C), flagelin (cBir1) and *pseudomonas aeruginosa* (I2).¹⁵⁻¹⁶ Host response to microbial pathogens includes self-defense mechanisms including defensins, pattern recognition receptors (PRRs) and TLRs (Toll Like Receptors). The leucocyte-epithelial interactions are of special interest as exposure of epithelial TLRs to microbial ligands has been shown to result in transcriptional upregulation of inflammatory mediators whereas ligation of leucocyte TLRs modulate specific antimicrobial responses.¹⁷ Another issue of interest is that ASCA may develop before the obvious clinical diagnosis of CD according to a study using serum samples from the Israeli Defense Corp repository. In this study, 32% of patients were ASCA(+) 38 months before CD clinical diagnosis was made.¹⁸ According to emerging data perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) have a 60-80% sensitivity for UC and 10% for CD. Antibodies to baker's yeast (ASCA) hold a 60-65% sensitivity and 95% specificity for CD.¹⁹⁻²¹ The target antigen for pANCA is currently unknown and there is still variation regarding the inter-observer agreement with the several assays used for their determination. These serologic markers may be of great potential importance



as they can inform more on the IBD pathogenesis, the differentiation between UC and CD, the further differentiation of indeterminate colitis, the prediction of pouchitis and prediction of response to therapies.¹⁹⁻²¹ It is of importance that ASCA have a genetically-modulated expression as they are found in 20-25% of relatives of CD patients and are absent in spouses. In addition, pANCA are present in up to 20% of unaffected relatives of UC patients and they persist after colectomy indicating into two points: that the target antigen in IBD is not fully eradicated and that it is not just the colon which is immunologically targeted in UC.¹⁹⁻²² Neuroimmunomodulation in IBD is another interesting approach with implications on the influence of brain-gut axis on intestinal inflammation and its perpetuation.²³⁻²⁵ It is probable that both UC and CD represent heterogenic groups of diseases that share similar mechanisms of tissue damage but have different initiating events and immunoregulatory abnormalities. A better understanding of all these events will hopefully provide new insights into the mechanisms of epithelial responses to microorganisms and ideas for therapies.

The natural history of IBD

Natural history including the likelihood of a flare in any given year has been investigated in restricted number of IBD cohorts. As CD is concerned, it has been shown that after the first year of diagnosis, the majority of patients with CD in any population has mild disease activity or is in remission²⁶ while another study showed that in 65% of follow up time IBD is characterized by medical or surgical remission.²⁷ It has also been demonstrated in CD that after a flare there is a 30% chance of remission in the following year while when patient achieves remission for one year there is an 80% chance of remission in the following year.²⁸ For UC, in a study with 1161 patients with 25 years follow up after diagnosis it has been shown that 50% of patients were in clinical remission every year at any time while the cumulative probability of a relapsing course was 90% after 25 years of follow up. In addition, activity in the first 2 years after diagnosis indicated 70-80% probability of 5 consecutive years of active disease.²⁹ In general, 50-60% of IBD patients are in remission during any given year. The likelihood of steroid dependency remains high in IBD as 40-50% of CD and 30% of UC patients will need steroids during the first year. In detail, according to the study from Copenhagen County²⁹, 56% of IBD patients required steroids while the Olmstead county study³⁰ showed that 34% of UC and 43% of CD patients required steroids. The prediction of disease location seems quite safe as the location of the disease remains stable over time. Only 15% of patients will have a change in location over a 10 year period.³¹ The natural history of esophageal CD follows three patterns of evolution with the complete remission pattern being the most prevalent in such cases.³² By contrast the disease behaviour changes over time with increasing risk for structuring/penetrating disease with longer disease duration. As natural history of fistulizing CD is concerned it seems that the cumulative incidence of anal fistulas approximates 23% while fistula incidence is increased with more distal intestinal disease location according to the Stockholm and Olmstead population-based studies.³³⁻³⁴ According to another study, over a 20-year follow up in CD patients there is



an 88% cumulative risk of developing structuring [18%] or penetrating [70%] disease.³⁵ It is noteworthy that it seems that location of the disease determines the behavior. Thus, ileal disease seems to correlate more with structuring behavior while colonic and ileo-colonic disease correlates more with inflammatory or penetrating disease phenotype.³⁶ The cumulative risk of surgery 15 years after diagnosis is generally 80% for CD and 30% for UC.³⁰ It is of interest that the likelihood of surgical intervention at 1 year following start of steroid therapy shows that 40% of CD and 30% of UC patients will need surgery.³⁰ Risk factors for surgery are small bowel disease and perianal fistulas while risk factors for recurrence after surgery are female sex (RR 1.2), small bowel disease (RR 1.8) the existence of perianal fistulas (RR 1.4).³⁷ Another study with 770 patients undergoing intestinal resection for perforating or non-perforating indications it has been shown that rapid recurrence is more probable in perforating compared to structuring disease.³⁶ It is of importance that recurrence of CD almost always develops in the first year after an ileocolonic anastomosis operation.³⁸ Strictureplasty does not seem to alter the natural history of the disease.³⁹ Smoking has been found to protect against UC and to deteriorate the CD course in pre- and post operated patients.⁴⁰⁻⁴¹ Appendectomy has been suggested to protect against UC and it has also been shown that appendectomy may delay onset but not course of the disease while previous appendectomy (OR 0.4) and current smoking (OR 0.6) represent independent factors protecting against colectomy in UC patients.^{35,42} The question whether currently available therapies are able to alter natural history of IBD still remains largely unanswered also in the view of the high response to placebo therapy.⁴³⁻⁴⁴ Large cohort prospective studies well balanced for clinical, endoscopic and laboratory parameters are needed to clearly address this important issue. The risk of colorectal cancer is an extremely important but still remaining contradictory issue as its extension is concerned. In UC, there is a great variability in cancer reported incidence with hospital studies reporting up to 40% cumulative cancer rates and population based studies reporting only 13.5%.⁴⁵⁻⁴⁸ However both types of studies agree on the increased risk of cancer in patients with pancolitis. The risk of colorectal cancer in UC patients begins to increase 8 years from diagnosis and high risk groups are patients with extensive colitis, young age at UC onset, familial cancer history and co-existing primary sclerosing cholangitis.⁴⁹⁻⁵³ In CD the risk of cancer seems to be comparatively smaller than that of UC but rare lymphoma cases as well as cases of malignancies arising from fistula tracts need to be addressed here. Life expectancy of CD patients is slightly lower and most pronounced in women with less than 50 years old at diagnosis.⁵⁴⁻⁵⁵ Life expectancy in UC patients is generally normal except for patients more than 50 years of age and extensive colitis at diagnosis.⁵² All information on IBD natural history presented here, although it seems that it has not been substantially changed in the last forty years⁵⁶⁻⁶¹ with the probable exception of fatal fulminant colitis, has limitations⁶² the most important being the lack of large prospective population-based studies and the lack of widely published long-term experience of other than the northern European and the northern American IBD study centers.



References

1. Geboes K. From inflammation to lesion. *Acta Gastroenterol Belg* 1994;57:273-84
2. Kraus T, Mayer L. Oral tolerance and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:692-6
3. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:475-507
4. Sartor RB. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997;92:55-115
5. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-69
6. Holtmann MH, Galle PR. Current concept of pathophysiological understanding and natural course of ulcerative colitis. *Langenbeck's Arch Surg* 2004;389:341-9
7. Dignass AU, Baumgart DC, Sturm A. The etiopathogenesis of inflammatory bowel disease-immunology and repair mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:9-17
8. Brandtzaeg P. Inflammatory bowel disease: clinics and pathology. Do inflammatory bowel disease and peridontal disease have a similar immunopathogenesis? *Acta Odontol Scand* 2001;59:235-43
9. Gordon JN, Di Sabatino A, Macdonald TT. The pathophysiological rationale for biological therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:431-7
10. Holtmann MH, Galle PR, Neurath M. Immunotherapeutic approaches to inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 2001;1:455-66
11. Kolios G, Petoumenos C, Nakos A. Mediators of inflammation: production and implication in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1601-9
12. Pallone F, Monteleone G. Regulatory cytokines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:75-9
13. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and the management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:286-99
14. Jovanovic IR, Milosavjevic TN, Jankovic GP, et al. Clinical onset of the Crohn's disease after eradication therapy of helicobacter pylori infection. Does helicobacter pylori infection interact with natural history of inflammatory bowel diseases? *Med Sci Monit* 2001;7:137-41
15. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, Fleshner PR, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:414-24.
16. Targan SR, Landers CJ, Yang H, et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 ;128(7):2020-8.
17. Liew FY, Xu D, Brint EK, O'Neill LA. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5:446-58. .
18. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54:1232-6.
19. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:8-15.
20. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, et al. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120:827-33.
21. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology*. 2002;122:1242-7.
22. Joossens S, Daperno M, Shums Z, G, et al. Interassay and interobserver variability in the detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with ulcerative colitis. *Clin Chem*. 2004;50:1422-5.
23. Anton PA. Stress and mind-body impact on the course of inflammatory bowel diseases. *Semin Gastrointest Dis* 1999;10:14-9
24. Anton PA, Shanahan F. Neuroimmunomodulation in inflammatory bowel disease. How far from "bench" to "benchside"? *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:723-34
25. Webster EL, Torpy DJ, Elenkov IJ, Chrousos GP. Corticotropin-releasing hormone and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:21-32
26. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995 ;30:699-706.
27. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*. 1999 ;117:49-57.
28. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:306-13.
29. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994 ;107:3-11.
30. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001 ;121:255-60.



31. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49:777-82.
32. D'Haens G, Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. *Gastrointest Endosc* 1994;40:296-300
33. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21:525-7.
34. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80
35. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50.
36. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, Aufses AH Jr. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut*. 1988;29:588-92.
37. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*. 2000;231:38-45.
38. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665-72
38. Serra J, Cohen Z, McLeod RS. Natural history of stricturoplasty in Crohn's disease: 9-year experience. *Can J Surg* 1995;38:481-5
40. Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of disease: nicotine-a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:536-44
41. Brant SR, Picco MF, Achkar JP, et al. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:281-9.
42. Selby W. The natural history of ulcerative colitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:53-64
43. Meyers S, Janowitz HD. The 'natural history' of ulcerative colitis: an analysis of the placebo response. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:33-7
44. Janowitz HD, Bodian C. The placebo response and the 'natural history' of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2000;7:64-66
45. Katsanos KH, Christodoulou DK, Ioachim E, Michail M, G.Tsianos, E.V.Tsianos. Inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in Northwest Greece. *Eur J Int Med* 2005;16:170-5
46. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137-46
47. Bronner MP, Goldblum JR, Kimmey MB, Brentnall TA, Rubin CE. Low-grade dysplasia in ulcerative colitis: natural history data still unknown. *Gastroenterology* 2004;127:362-3
48. Cabrera K, Schwartz RW. Ulcerative colitis: natural history and medical management. *Curr Surg* 2001;58:195-7
49. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323:1228-33.
50. Ekbohm 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.
51. Linderholm E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;103:1444-51.
52. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology*. 2003;125:1576-82.
53. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiological and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North-America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:51-60
54. Lewis JD, Schoenfeld P, Lichtenstein GR. An evidence-based approach to studies of the natural history of gastrointestinal diseases: recurrence of symptomatic Crohn's disease after surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:229-36
55. Wolters F, Russel MG, Sijbrandij J, et al on behalf of the EC-IBD Study Group. Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut* 2006;55:510-8
56. Wolters F, Russel MG, Stockbrugger RW. Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four decades? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:483-6
57. 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* 1988;144:20-3
58. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology*. 1985;88:1818-25.
59. Freeman HJ. Natural history and clinical behaviour of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:216-9



60. Sninsky CA. Altering the natural history of Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:S34-9
61. Steinhardt HJ, Loeschke K, Kasper H, et al. European Cooperative Crohn's disease Study (ECCDS): clinical features and natural history. *Digestion* 1985;31:97-108
62. Hordijk ML, Shivananda S. Risk of cancer in inflammatory bowel disease: why are the results in the reviewed literature so varied? *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:70-4



εισηγήσεις Στρογγυλών Τραπεζιών

Στρογγυλό Τραπέζι

**Εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ.
Υπάρχει θεραπευτική αντιμετώπιση;**

Πρόεδρος: Λαδάς Σπυρίδων

Σχολιασμός: Τριανταφυλλίδης Ιωάννης

Ήπαρ

Βλαχογιαννάκος Ι.

Δέρμα Στόμα-Οφθαλμός

Καραμανώλης Γ.Π.

Εκδηλώσεις από οστά και αρθρώσεις

Γουλής Ι.

Εκδηλώσεις από άλλα όργανα και συστήματα

Ηλίας Α.

EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: IS THERE EFFECTIVE LIVER THERAPY?

Jiannis Vlachogiannakos

Gastroenterologist

2nd Department of Gastroenterology, Evangelismos Hospital, Athens

INTRODUCTION

The hepatobiliary system and the gastrointestinal tract are closely linked embryologically and thus the liver is vulnerable to the development of complications of many gastrointestinal diseases, particularly inflammatory bowel disease (IBD). The prevalence of liver disease in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) varies widely in different series. Abnormal liver function tests are found in almost half of patients with IBD requiring surgery and are associated with malnutrition, sepsis, total parenteral nutrition and blood transfusions which increase the risk of viral infections. It is believed that approximately 5% of adult patients with IBD will develop significant hepatobiliary disease (1). Moreover, severe significant liver disease is more commonly seen in patients with UC and when it occurs in CD it is usually associated with extensive colonic involvement. It is now well accepted that the major hepatobiliary diseases seen in association with IBD, namely primary sclerosing cholangitis, pericholangitis, cirrhosis, cholangiocarcinoma and rare cases of autoimmune hepatitis represent different aspects of the same spectrum of liver disease.

PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS (PSC)

PSC is a progressive cholestatic liver disease characterized by intrahepatic and extrahepatic biliary duct fibrosis as well as associated inflammatory changes involving the portal and periportal regions of the liver. It is more frequent in male individuals and the prevalence of IBD (mostly UC) in PSC is about 70-80%. Conversely, about 2-7% of UC patients (2) and 0.7-3.4% of CD patients (3) have a diagnosis of PSC. The clinical presentation of PSC is variable, but usually includes fatigue, intermittent jaundice, weight loss, right upper quadrant abdominal pain and pruritus. Some patients with PSC may present with an established cirrhosis and portal hypertension without any previous symptoms of cholangitis or cholestasis. There are no specific auto-antibodies and so biopsy or cholangiography is often necessary for the diagnosis. The outcome of the hepatobiliary disease is completely unrelated to the activity, severity, or clinical course of the colitis. Indeed, liver disease may develop some years after a total colectomy has been performed.

A minority of patients with UC will have persistently abnormal liver function tests, together with histological appearances, such as concentric fibrosis, but have normal bile ducts at cholangiography. The term "small-duct primary sclerosing cholangitis" has been proposed to replace the term "pericholangitis" in this group of patients as the evidence suggests that these conditions are all part of the same disease spectrum.

The treatment of PSC has been limited by uncertainty about its cause. As yet, no



medical therapy has been proved effective. However, a plethora of medical, endoscopic and surgical approaches have been advocated. The treatment of PSC can be divided into the management of cholestasis, the management of complication and specific treatment of the underlying disease process.

Management of cholestasis

Pruritus is one of the more bothersome symptoms of patients with PSC. Itching is worse at bedtime and in warm weather and may be exacerbated by eating rich, fatty meals. Cholestyramine in a dose of 4 to 8gr taken two or three times daily is usually effective [4]. Other therapies that have been used in patients unresponsive to cholestyramine include naloxone, Phenobarbital, rifampin, plasmapheresis, ondansetron, antihistamines and ultraviolet light. Steatorrhea and malabsorption of fat-soluble vitamins may occur late in the course of the disease. Vitamin deficiencies should be replaced by monthly intramuscular injections. Osteoporosis is a frequent complication of advanced PSC. Bisphosphates with calcium and vitamin D supplements should be considered in patients with osteoporosis and advanced cholestasis.

Management of complications

Antibiotics have no role in slowing the progression of PSC but have been used to treat recurrent episodes of cholangitis. Dominant strictures of the extrahepatic bile ducts which cause or exacerbate symptoms occur in 15 to 20% of patients with PSC. They can be treated endoscopically by balloon dilatation or by placing a stent across the affected area [5]. Some non-cirrhotic PSC patients may be best managed by a bilio-enteric by pass. The development of small biliary stones and sludge may lead to sudden clinical or biochemical deterioration. In these patients, endoscopic sphincterotomy with extraction of biliary debris is beneficial. In a recently published prospective trial [6], 106 PSC patients were treated with 750mg of ursodeoxycholic acid (UDCA) per day for up to 13 years along with balloon dilatation of major dominant strictures or placement of biliary stents whenever necessary. This combined approach significantly improved overall survival rates compared with predicted values.

Specific therapy of the disease

The treatment of PSC has included uncontrolled trials of corticosteroids, immunosuppressive drugs, and stimulators of biliary secretion either alone or in combination. The results have been almost disappointing, although assessment of treatment is difficult because the clinical course fluctuates, survival is variable and some patients remain asymptomatic for long periods of time.

Ursodeoxycholic acid (UDCA): The hydrophilic bile acid UDCA has been widely used in the treatment of cholestatic liver diseases. Randomized controlled trials showed that UDCA at doses 10-15mg/kg/day improved serum liver tests and bilirubin but without effect on symptoms, histology or survival [7]. A pilot study from Oxford has demonstrated that a higher dose of UDCA, namely 20mg/kg/day, may be efficacious in delay progression and prolong survival. No significant side effects were noted and no worsening of underlying colitis [8]. These results supported by other studies demonstrated that biliary enrichment of UDCA increases with increasing dose and reaches



a plateau at 22-25mg/kg/day [9]. However, the largest and most recent trial including 219 PSC patients, found no statistically significant beneficial effect of a higher dose of UDCA (17-23mg/kg/day) than the previously used on survival or prevention of cholangiocarcinoma in PSC [10].

Immunosuppressive agents: The role of corticosteroid therapy in PSC remains unclear. There have been no controlled trials of steroid therapy, although most patients have been exposed to courses of corticosteroids when they are prescribed for their coexistent UC, and these courses have not been found to have any impact on their liver disease. Corticosteroids have been used both topically and systemically in small trials without a significant improvement in the course of the disease [11]. Some trials have used budesonide which has a high first pass metabolism to avoid the side-effects of long-term use of corticosteroids, particularly osteoporosis [12]. A number of immunosuppressive agents have been tried either alone or in combination including penicillamine, methotrexate and cyclosporine. No benefit has been demonstrated.

CHOLANGIOCARCINOMA (CCC)

CCC develops in 6-20% of patients with long standing PSC at a rate of 1-5% per year. The clinical presentation of bile duct cancer is that of a progressive cholestatic jaundice [13]. Cholangiography usually reveals a particularly narrow bile duct stricture. The tumor usually pursues a progressive course and the prognosis is very poor, with a median survival of 9 months. Endoscopic treatment is usually the best palliative option once the diagnosis of established CCC has been made. Liver transplantation for isolated CCC occurring in PSC has been disappointing with rapid recurrence of tumor [14]. Nevertheless, in patients who might be suitable for liver transplantation, biliary manipulation is best avoided as it increases the risk of structuring and bacterial cholangitis and may preclude the chance of successful transplantation.

CIRRHOSIS

The incidence of cirrhosis in patients with IBD is varied in different series between 1% and 5%. The majority of these patients will have underlying end-stage PSC. All the usual complications of decompensated cirrhosis, including oesophageal and gastric varices, ascites and porto-systemic encephalopathy are seen in the advanced stages of PSC and the management of these is the same as for any cause of cirrhosis [15]. Patients with concomitant IBD who have undergone total proctocolectomy may develop peristomal varices which are complicated with severe and difficult to manage bleeding [16]. Local treatment with injection of sclerosant, venous ligation and ileostomy revision are often unsuccessful. Porto-systemic shunts, i.e. TIPS can be useful in this situation or, alternatively this may be an indication for liver transplantation.

LIVER TRANSPLANTATION

Orthotopic liver transplantation (OLT) is the only long-term treatment for patients with PSC and advanced liver disease. However, the optimum timing for transplantation



is made difficult by the variable clinical course of PSC and the potential risk of CCC. Transplantation earlier in the course of the disease reduces the operative risk and the risk of the development of hepatobiliary malignancy, but PSC recurs in the graft and colon cancer is a major cause of death in PSC patients after OLT. Indications for OLT are summarized in Table 1 (17). Survival rates for patients transplanted for PSC without evidence of CCC are comparable to those achieved in patients with PBC and autoimmune hepatitis, with most series publishing 5-year survival rates of 85%-90%. Where CCC is found incidentally in the explanted liver with no spread to regional lymph nodes, the prognosis is comparable with patients without CCC (18). Clinically apparent CCC is considered a contraindication to transplantation as the tumor rapidly recurs post-transplantation. All patients referred for consideration of OLT should undergo colonoscopy to diagnose and assess the severity of underlying IBD. Patients with colitis or evidence of dysplasia should be considered for colectomy prior to, or even during OLT in view of the risks of deterioration in control of IBD post-transplant and colorectal malignancy.

PSC recurs in the liver graft in as many as 20-40% of cases and can be difficult to distinguish from biliary strictures associated with the transplant operation itself (19). The prognosis of recurrent PSC in the allograft has traditionally been thought to be favorable in reports with follow-up periods of up to 5 years. However, several patients have required re-transplantation for advanced recurrent disease and this must now be considered a significant cause of late graft loss.

COLORECTAL CANCER IN PATIENTS WITH IBD AND PSC

It has been suggested that the risk of colon cancer is significantly higher in UC associated with PSC, with 31% of patients in one study developing colonic neoplasia at 20 years after the diagnosis of UC as compared with 5% of patients with UC alone (20). It seems that PSC is an independent risk factor for developing colorectal cancer. Genetic predisposition, alterations in the bile salt pool due to cholestasis, and folate deficiency have been considered as possible mechanisms for the increased susceptibility to neoplasia. Thus, yearly colonoscopy is recommended in patients with UC and PSC. It has been postulated that UDCA may have a role in preventing colonic neoplasia. In the larger study to date, published only in abstract (21), included 120 patients with UC and PSC, a small reduction of the risk of dysplasia and cancer was demonstrated in the UDCA-treated group which failed to reach significance. However, the results of the most recent study were more promising (22), found the use of UDCA in 59 patients with PSC and UC to be associated with a significantly lower risk for developing dysplasia.

MISCELLANEOUS HEPATOBILIARY DISORDERS ASSOCIATED WITH IBD

Steatosis has been described in more than 30% of patients but there is no evidence that the lesion progresses to chronic liver disease (23). Treatment of the underlying bowel disorder and improvement in the general health of the patient will probably result in a resolution of the fatty change. Also cholelithiasis is more frequent in



IBD patients (about 10%) than in the general population (7%) and mainly in Crohn's disease (usually localization). It has been shown to be less symptomatic than in the general population. Liver abscesses are rarely reported in association with IBD. They are often multiple and are associated with a high mortality. Streptococci are the most frequent organisms isolated from the abscesses. Hepatic amyloidosis is a rare complication, occurring in less than 1% of patients with IBD. It is much more commonly associated with Crohn's disease than UC. Aggressive anti-inflammatory treatment of the intestinal lesions probably reduces the chance of developing systemic amyloid. Although regression of amyloidosis has been reported after colectomy, in the majority of patients the prognosis is poor.

Granulomas are occasionally seen in the liver biopsy specimens of patients with Crohn's disease. They are found in 3% to 4% of liver biopsies from patients with PSC. There have been a few case reports of autoimmune hepatitis, PBC and Budd-Chiari syndrome in patients with IBD. Finally, drug hepatotoxicity is a rare cause of hepatic injury in the context of IBD with sulfasalazine and azathioprine all having been implicated.

Table 1. Indications for liver transplantation in primary sclerosing cholangitis.

1. Cirrhosis complicated by:
 - Intractable ascites
 - Variceal hemorrhage uncontrolled by endoscopic therapy
 - Muscle wasting
 - Recurrent bacterial peritonitis
 - Porto-systemic encephalopathy
2. Intractable itching or fatigue
3. Recurrent cholangitis
4. Jaundice which cannot be treated endoscopically or medically
5. Hepatocellular carcinoma (if no metastases and tumor is within accepted size)
6. Biliary dysplasia or cholangiocarcinoma in situ

REFERENCES

1. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:62-72.
2. Olsson R, Danielson A, Jarnerot G, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1319-1323.
3. Rasmussen HH, Fällingborg JF, Mortensen PB, et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:604-610.
4. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924-933.
5. Cullen SN, Chapman RW. Current management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:933-948.
6. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36:151-156.
7. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:67-81.
8. Mitchell SA, Bansl DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900-907.
9. Rost D, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, et al. Effect of high-dose ursodeoxycholic acid on its biliary enrichment in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;40:693-698.
10. Olsson R, Boberg KM, Schaffalitsky de Muckadell O, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464-1472.



11. Boberg KM, Egeland T, Schrupf E. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:991-995.
12. Van Hoogstraten HJ, Vleggaar FP, Boland GJ, et al. Budesonide or prednisone in combination with ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a randomized double-blind pilot study. Belgian-Dutch PSC Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2015-2022.
13. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1205-1211.
14. Stieber AL, Marino IR, Iwatsuki S, et al. Cholangiocarcinoma in sclerosing cholangitis: the role of liver transplantation. *Int Surg* 1989;74:1-3.
15. Zein CO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;39:204-210.
16. Wiesner RH, La Russo NF, Dozois RR, et al. Peristomal varices after proctocolectomy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1986;90:316-322.
17. Gow PJ, Chapman RW. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver* 2000;20:97-103.
18. Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* 2004;40:815-822.
19. Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:575-581.
20. Broome U, Lofberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404-1408.
21. Wolf JM, Rybicki L, Ba L. Ursodeoxycholic acid is not chemoprotective for colorectal cancer in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis [abstract]. *Gastroenterology* 2001;121:2276.
22. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemoprotective agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-893.
23. Danese S, Semerato S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227-7236.



CUTANEOUS AND OCULAR MANIFESTATIONS OF IBD*G.P.Karamanolis Gastroenterologist*Gastroenterology Unit 2nd Department of Internal Medicine Propaedeutic, Athens University Attikon Hospital

Cutaneous and ocular manifestations are well recognized complications of inflammatory bowel disease (IBD) and reflect the systemic nature of the inflammation seen in these conditions [1]. Although the reported prevalence of these complications in IBD varies, it is well known that extra-intestinal manifestations occur preferentially in patients with disease of the colon, and rarely complicate disease confined to the small bowel. Cutaneous complications is reported in 6-15% of Crohn's disease patients [1-3], and in 1-9% of ulcerative colitis (UC) patients [4], while acute ocular inflammation in up to 10% of Crohn's and 5% of UC patients [1-2]. Both cutaneous and ocular complications are said to occur more commonly in association with active IBD, and often coexist with other extra-intestinal manifestations [5]. Erythema nodosum (EN) is the most common form of cutaneous manifestations following by pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. Ocular inflammation of IBD is predominantly anterior in contrast to other systemic inflammatory disorders; uveitis, iritis, episcleritis are the commonest forms of ocular complications in patients with IBD.

CUTANEOUS MANIFESTATIONS***Erythema Nodosum***

Erythema nodosum is the most common skin lesion and appears clinically in conjunction with symptoms of active bowel disease. The prevalence of EN in IBD patients is 4-10%, and it appears more often in women. The manifestation tends to occur, for the first time, during the first 2 years of the clinical course of the disease and may recur in approximately 50% of cases [3]. EN presents as painful, raised red lesions typically on the shins. Although EN may recur with further exacerbations of the intestinal disease, it is rarely recurs after proctocolectomy.

The aim of therapy is to relieve pain of cutaneous eruptions and to restore cutaneous integrity. Standard therapy of EN consists of administration of pain-killers such as acetaminophen or NSAIDs/COX-2 inhibitors, bandage, and elevation of affected limbs. EN is normally self-limited, runs a broadly parallel to active disease course that does not normally require specific therapy, and typically responds to treatment of active IBD. On the basis of uncontrolled data, EN lesions usually respond to treatment with oral corticosteroids (prednisolone 1mg/kg of body weight), although occasionally immunosuppressive therapy may be required [3]. Severe or refractory cases have been treated effectively with Infliximab [6-7]. Oral potassium iodide [8] and extracorporeal monocyte granulocytapheresis [9] have been suggested as an alternative treatment for resistant cases.

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum (PG) affects 2% of IBD patients, is more common in long-



standing disease, is usually associated with active colitis, and occurs in concomitance with other extraintestinal manifestations (arthritis, erythema nodosum). The lesions are single and on the lower limb in just over half of all cases. They characteristically develop into deep ulcers with necrotic base, undermined purple edges, and a purulent sterile discharge, but there are many exceptions [3]. PG may respond to therapy for inflammation bowel disease, but may require this at an intensity out of proportion to that needed for the bowel. Moreover, it may be very troublesome to treat because it tends to run a course that is independent to that of IBD. PG seems to benefit lesser than EN from proctocolectomy in IBD patients [10].

The optimal form of treatment of PG has yet to be established. The prevailing management strategy for PG includes wound care in conjunction with systemic treatment with immunomodulating agents to control the inflammation. Topical management is aimed at prevention of secondary contamination and includes dressings, application of potent steroid preparations beneath an impermeable dressing, and intralesion injection of corticosteroids or cyclosporine. Surgical debridement should be avoided because the lesions exhibit pathergy [11]. Oral corticosteroids (prednisolone 1-2 mg/kg BW per day) in addition to wound care is advocated as the treatment of choice. Other immunosuppressive agents, such as cyclosporine, tacrolimus, azathioprine are additional options for difficult lesions. Cyclosporine (5mg/kg BW, divided in two doses daily) given orally or intravenously has been shown to be beneficial [12]. Azathioprine has been suggested as a suitable agent, but there are no data to support its superiority over other immunosuppressants. In patients who fail to respond or develop severe side effects, oral (0.1mg/kg BW, divided in two doses) or topical tacrolimus has been successfully used [13-15]. Dapsone (initial dose: 100mg/day, maximal dose: 300mg/day), and mycophenolate mofetil have also been suggested [11,16]. Use of Infliximab in PG has been reported in a number of case reports and small series [17-19]. Patients treated with infliximab have shown rapid healing of their lesions; infliximab appeared to be effective as a single infusion but that PG often recurred, necessitating repeat infusions [19]. Infliximab has become the first choice in the treatment of PG due to its high efficacy and safe profile. For extreme intractable cases of PG, surgical intervention may be required [20].

Σύνδρομο Sweet

Sweet's syndrome is a neutrophilic dermatosis probably related to pyoderma gangrenosum consistent with painful erythematous plaques often associated with fever and leukocytosis [21]. This rare cutaneous manifestation usually responds rapidly to corticosteroids therapy [21-22], whereas Infliximab was effective in patients with persisting symptom [23].

OCULAR MANIFESTATIONS

Episcleritis

Episcleritis is the most common complication of IBD, it characteristically flares during increases of intestinal IBD activity, and manifests as acute redness, irritation,



burning, and tender to palpation [3, 24-25]. Treatment is tailored to the severity of eye symptoms and associated bowel complains. Application of cool compresses or topical steroids may be sufficient in conjunction with appropriate treatment of underlying bowel disease [24]. Oral NSAID's are effective in selected cases, but should be used with caution since these medications may be associated with a flare of IBD. Episcleritis can benefit first of all by the appropriate treatment of active disease. A recent report highlighted the successful use of infliximab in a refractory case of episcleritis associated with active Crohn's disease [26].

Scleritis

Scleritis is a more severe ocular disorder than episcleritis because it may impair vision. In this case, a referral to an ophthalmologist is mandatory for risk of vision loss. Patients often complain of severe eye pain, associated with tenderness to palpation [27]. Scleritis must be treated aggressively with systemic steroids, NSAID's, or immunosuppressants to prevent significant visual loss. Recurrences are common, but with control of the underlying bowel disease, the prognosis remains good [27].

Uveitis

Uveitis can be anterior and posterior and is often associated with joints and skin manifestations. Anterior uveitis is the most common and presents painful eye, visual blurring, and photophobia. A seriously affected eye will be miotic and may have an abnormal pupillary response to light [24-25]. Uveitis can occur during active bowel disease, during quiescent periods, and sometimes may precede the diagnosis of IBD [28]. Treatment of uveitis includes cycloplegics and topical steroids, and will often require systemic steroids and immunosuppressant medications. Uveitis has responded favorably to colectomy in a few cases [27]. Sulfasalazine/mesalazine seems to prevent anterior uveitis recurrence, whereas infliximab has recently shown efficacy in treating acute uveitis [29].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-22.
2. Greenstein A, Janowitz H, Sachar D. Extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicine* 1976; 55: 401-12.
3. Veloso FT, Carvahlo J, Margo F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 729 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29-34.
4. Schorr-Lesnick B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 216-23.
5. Orchard TR, Chua CN, Ahmand T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease : clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-8.
6. Fleisher M, Rubin S, Levine A, et al. Infliximab in the treatment of steroid refractory erythema nodosum of IBD. *Gastroenterology* 2002; 122 (suppl 1): A618 [abstract].
7. Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int* 2005; 25: 406-10.
8. Marshall JK, Irvine EJ. Successful therapy of refractory erythema nodosum associated with Crohn's disease using potassium iodide. *Can L Gastroenterol* 1997; 11: 501-2.
9. Fukunaga K, Sawada F, Fukuda Y, et al. Extracorporeal monocyte granulocytapheresis was effective for a patient of erythema nodosum concomitant with ulcerative colitis. *Therap Apher Dial* 2003; 7: 122-6.



10. Goudet P, Dozois RR, Kelly KA, et al. Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. *Dig Surg* 2001; 18: 51-5.
11. van Boodegraven, Pena AS. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Opt Gastroenterol* 2003; 6: 201-12.
12. Friedman S, Marison J, Scherl E, et al. Intravenous cyclosporine in refractory pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 1-7.
13. D'Inca R, Fagioli SC. Tacrolimus to treat pyoderma gangrenosum resistant to cyclosporine. *Ann Inter Med* 1998; 128: 783-4.
14. Jolles S, Niclase S, Benson E. Combination oral and topical tacrolimus in therapy-resistant pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 1999; 140:564-5.
15. Baumgat DC, Wiedenmann B, Dignass A. Successful therapy of refractory pyoderma gangrenosum and periorbital phlegmona with tacrolimus (FK506) in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 421-4.
16. Hohenleutner U, Mohr VD, Michael S, Landthaler M. Mycophenolate mofetil and cyclosporine treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1997; 350: 1748.
17. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, et al. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Chron disease with anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001; 137: 930-3.
18. Ljung T, Stau M, Grove O, et al. Pyoderma gangrenosum associated Crohn disease: Effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1108-10.
19. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, et al. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1821-6.
20. Alam M, Grossman ME, Schneiderman PI, et al. Surgical management of pyoderma gangrenosum: Case report and review. *Dermatol Surg* 2000; 26: 1063-6.
21. Gibson LE. Sweet syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 : 549.
22. Kemmett D, Hunter JA. Sweet's syndrome: a clinicopathologic review of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 503-7.
23. Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 512-7.
24. Mintz R, Feller ER, Barh RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 135-9.
25. Danese S, Semerano S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005 ; 11 : 7227-36.
26. Finkelstein W. Treatment of acute episcleritis associated with Crohn's disease with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: S152.
27. Leibowitz HM. The red eye. *N Engl J Med* 2000; 343: 345-51.
28. Korelitz BL, Coles RS. Uveitis (iritis) with ulcerative and granulomatous colitis. *Gastroenterology* 1976; 52: 78-82.
29. Freis W, Giofre MR, Catanoso M, Lo Gullo R. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 499-500.



Inflammatory Bowel Disease Extraintestinal complications from bones and joints

J Goulis

Assistant Professor in Gastroenterology

Joint manifestations in inflammatory bowel disease (enteropathic arthritis)

Enteropathic arthritis is a form of arthritis associated with the chronic inflammatory bowel disease (IBD), ulcerative colitis (UC), and Crohn's disease (CD). This form of arthritis is classified as one of the group of seronegative spondyloarthropathies, which also includes psoriatic arthritis, reactive arthritis, and idiopathic ankylosing spondylitis (AS). Articular involvement is the most common extraintestinal manifestation of IBD, with a prevalence of between 2% and 26% in both retrospective and prospective studies. Joint involvement in enteropathic arthritis has been divided historically into two main patterns: (1) peripheral arthritis and (2) axial involvement, including sacroiliitis with or without spondylitis similar to idiopathic AS. Other periarticular features can occur, including enthesopathy, tendonitis, and a miscellaneous group including clubbing, periostitis, and granulomatous lesions of joint and bone.

The peripheral arthropathies associated with IBD occur in between 5% and 20% of patients. Until recently, the main pattern of peripheral joint involvement was said to be pauciarticular and asymmetric, affecting mostly the lower limbs, although other patterns of articular involvement have been described, including monoarthropathies and small joint symmetric polyarthropathy. According to a recent study from Oxford, the peripheral arthritis was subdivided into two groups according to the articular distribution and natural history. Type 1 (pauciarticular) arthropathy affects less than five joints, generally involves acute self-limiting attacks lasting less than 10 weeks, often coincides with exacerbations of IBD, and is strongly associated with extraintestinal manifestations of IBD such as erythema nodosum and uveitis. Type 2 (polyarticular) arthropathy affects five or more joints, symptoms usually persist for months or years, the arthritis is independent of the activity of IBD, and is associated with uveitis but not with other extraintestinal manifestations of IBD. In this series, Type 1 arthropathy occurred in 3.6% of patients who had UC and in 6% of patients who had CD. Type 2 arthropathy occurred in 2.5% of patients who had UC and in 4% of patients who had CD. The peripheral arthritis associated with IBD is seronegative and is typically non-deforming and nonerosive.

The arthritis associated with IBD can occur before bowel disease, although it usually occurs concurrent with or after the onset of IBD. Peripheral arthritis is most frequently seen in patients who have extensive UC or CD affecting the colon rather than the small intestine. In UC in particular there is a relationship between flares and the severity of bowel disease and episodes of arthritis, although the onset of joint disease can occur at the same time as the onset of bowel disease or precede it by many years. Surgical removal of the diseased part of the colon or total proctocolectomy for UC usually induces remission in the peripheral arthritis. In CD, although colonic disease



increases the likelihood of peripheral arthritis, surgical removal of the diseased part does not appear to affect the course of the arthritis. However in a series of patients who had spondyloarthropathy and underwent serial ileocolonoscopy, patients whose peripheral arthritis went into remission also had resolution of their intestinal lesions, and in cases in which there was persistent joint involvement, the intestinal inflammation often persisted. Clinical remission of the joint inflammation coincided with an improvement in gut histology after treatment with sulfasalazine.

Axial involvement in IBD manifests as either ankylosing spondylitis (AS) identical to idiopathic AS or asymptomatic sacroiliitis. Axial involvement is generally more common in CD (5%-22%) than in ulcerative colitis (2%-6%). AS in IBD can occur at any age, whereas in idiopathic AS, onset after the age of 40 is rare. In idiopathic AS, men are more commonly affected [2.5:1], whereas in AS related to IBD the sex ratio is 1:1. Clinically, AS secondary to IBD manifests as inflammatory spinal pain and alternating buttock pain or chest pain, and clinical indices reflect progressive bony ankylosis generally moving from the lumbar toward the cervical spine. Overall, AS occurs in 3% to 12% of patients who have IBD but radiological evidence of sacroiliitis is much more frequent (14%-20%).

The course of IBD and the onset of axial involvement are usually independent, and axial symptoms frequently precede bowel disease by many years. In a prospective study of the development of bowel pathology in patients who had spondyloarthropathy, 7.7% of patients who had AS in whom IBD was excluded on preliminary ileocolonoscopy developed IBD 2 to 9 years later. The extent, location, duration of IBD and the development of complications do not affect the progress of spondylitis or sacroiliitis.

Animal models of spondyloarthropathy and clinical cases of polyarthritis following intestinal bypass surgery suggest that pathogenic bacteria might be involved in the development of spondyloarthropathy and that gut and joint manifestations are linked. Although the exact mechanisms linking the gut and the joints in spondyloarthropathy are unknown, the recirculation of antigen specific memory T-cells from the gut to the joints might be critical and has been termed the gut enteropathy concept. Certain anaerobic bacteria have been involved to the pathogenesis of arthritis. Increased mucosal permeability of the gut has been demonstrated using several experimental techniques in AS, IBD, juvenile chronic arthritis and psoriatic arthritis even in the absence of bowel pathology. A unifying theory linking intestinal inflammation with joint pathology has been proposed. Enhanced mucosal permeability and abnormally high levels of anaerobic bacteria colonizing inflammatory lesions in active IBD might lead to the absorption of proinflammatory bacterial components, stimulating a pathologic immune response.

Regarding the genetics and HLA associations in enteropathic arthritis, idiopathic AS is associated with possession of HLA-B27 in more than 90% of cases. AS and sacroiliitis associated with IBD apparently exhibit a lower frequency of HLA-B27 (50%-70%) of cases, but no association with HLA-B27 has been described with isolated sacroiliitis in IBD. The peripheral arthropathies associated with IBD are often classified as part of



the HLA-B27 – related spondyloarthropathies, and type 1 peripheral arthritis is certainly clinically similar to postreactive arthritis, which is associated with HLA-B27 in up to 80% of cases. In IBD type 1 peripheral arthritis is significantly associated with HLA-B27 (in 26% of patients), although to a much lesser degree than reactive arthritis. HLA-B35 is also increased in type 1 arthropathy, whereas in type 2 peripheral arthritis there is significant association with HLA-B44, strongly suggesting that the two forms of peripheral arthritis in IBD are not only clinically different but also immunogenetically and etiologically distinct.

Management of enteropathic arthritis

The episodic nature of the arthropathy in many patients can make therapeutic efficacy difficult to establish. Many patients are managed with simple measures such as rest, splints, physiotherapy and intra-articular steroid injections. Most patients who have spondyloarthropathy will respond to NSAIDs, although these should be prescribed with caution because they might exacerbate IBD. For peripheral arthritis, because the activity of the arthritis often parallels the activity of bowel disease, control of the active inflammation is the main goal of treatment. Sulfasalazine has been shown to be effective in treating both the underlying and flares of UC, but the situation is less clear-cut for CD, where sulfasalazine seems to be more effective for peripheral than axial disease. More recently, therapy for enteropathic arthritis has been influenced by the advent of targeted biological therapies. Biological blockade with the TNF- α antagonists infliximab and etanercept is effective in refractory AS, psoriatic arthritis, and enthesopathy associated with spondyloarthropathy. Infliximab (but not etanercept) is also effective in controlling bowel inflammation in CD and the associated spondyloarthropathy.

Metabolic bone disease in IBD

Patients with IBD are at increased risk for osteopenia (bone mineral density [BMD] between 1 and 2.5 SD below mean mean peak bone mass) and osteoporosis (BMD less than 2.5 SD below mean peak) relative to the general population. A recent population-based study of BMD in CD and UC patients illustrated that bone metabolism is a dynamic process. Roughly 22% to 27% of IBD patients showed significant decreases in BMD over time, whereas 42% to 46% had significant increase in BMD.

The causes of low BMD in IBD continue to be investigated. It is difficult in most observational studies to separate the potentially deleterious effect of corticosteroid use from that of high inflammatory activity. In the above referred study C-reactive protein levels were significantly higher in those patients with bone loss, suggesting that disease activity may influence bone metabolism. Corticosteroid use was only weakly associated with bone loss. In a population-based study of premenopausal women who were diagnosed with IBD in childhood or adolescence, average BMD was normal and the prevalence of osteoporosis was only 4%. Finally malnutrition in patients with IBD as a result of anorexia, malabsorption, increased nutrient loss or increased meta-



bolic demands with the resulting poor dietary intake and malabsorption of calcium and vitamin D may contribute to reduced MMD in some patients. Most but not all previous studies have suggested that IBD patients are at increased risk of bone fracture relative to the general population. A very large case-control study [over 231000 pairs of fracture cases and non-fracture controls] from the UK suggested that vertebral fractures were 72% more likely to occur, and hip fractures 59% more likely in IBD patients. The risk of hip fracture was higher in CD than UC. Even after corticosteroid use was taken into account, IBD patients with more symptoms were significantly more likely to develop fracture, again highlighting that bowel disease activity may be an important cofactor.

A screening DXA to assess bone mineral density is warranted for patients with IBD who are postmenopausal, have had vertebral fractures, or have been on prolonged corticosteroid therapy (3 months or longer). Patients with osteopenia or osteoporosis should be considered for treatment. However treatment of osteoporosis and osteopenia in patients with IBD mostly has been extrapolated from the postmenopausal osteoporosis literature and has focused on calcium/vitamin D supplementation and oral bisphosphonates. Recently, several small trials of medical therapy for bone disease specifically in IBD patients have been published. A randomized trial of oral calcium and vitamin D supplementation compared with intravenous pamidronate plus calcium and vitamin D was performed in 74 patients with IBD and low BMD. Although both groups gained BMD over the course of the 12-month study, the changes were significant only in the group that had received combination therapy, with mean increases of 2.6% at the spine and 1.6% at the hip. Similar results have been shown with the combination of intravenous ibandronate plus calcium/vitamin D.

References

1. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:513-530
2. De Vos M. Review article: joint involvement in inflammatory bowel disease. *Alimen Pharmac Ther* 2004;20 Suppl 4:36-42
3. Orchard TR, Wordsworth P, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-391
4. Harpavat M, Keljo DJ, Regueiro MD. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:218-224
5. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795-841



ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ. ΥΠΑΡΧΕΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ; ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΆΛΛΑ ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Ηλίας Αναστάσιος, Μάρης Θεοφάνης.

Υπάρχουν πάνω από 100 εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου με προσβολή οποιοδήποτε οργάνου. Τα συμπτώματα ποικίλουν από απλές ενοχλήσεις έως σοβαρά συμπτώματα, που προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και επηρεασμό της καθημερινής ποιότητας ζωής.

Περισσότεροι από το 50% των ασθενών έχει πάνω από μία εξωεντερική εκδήλωση η οποία σε ορισμένους μπορεί να αποτελεί το κύριο πρόβλημα υγείας. Παρ' ότι η ύπαρξη των είναι γνωστή από παλιά, η ακριβής παθογένεια δεν έχει διευκρινισθεί.

Τα πιο σημαντικά όργανα και συστήματα που προσβάλλονται είναι το ερειστικό, το δέρμα - βλεννογόνοι, οι οφθαλμοί και το ήπαρ. Το αιμοποιητικό, το ουροποιητικό, το πάγκρεας και πνεύμονες συμπεριλαμβάνονται στον κατάλογο των εξωεντερικών εκδηλώσεων.

Αίμα-Αγγεία

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) παρουσιάζουν αρκετά προβλήματα από το αιμοποιητικό σύστημα και τα αγγεία. Τα συχνότερα από αυτά είναι η εμφάνιση αναιμίας, η υπερπηκτικότητα του αίματος, οι φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις και οι αγγειίτιδες.

Αναιμία

Η αναιμία στις ΙΦΝΕ είναι ένα αρκετά συχνό πρόβλημα. Υπολογίζεται ότι ένα 30% των ασθενών με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν κάποιο βαθμού αναιμία. Οι ασθενείς είναι συνήθως νεαρής ηλικίας και φαίνεται ότι ανέχονται σχετικά καλά την αναιμία για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Παρ' όλα αυτά η παρουσία σημαντικού βαθμού αναιμίας συμβαδίζει με επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και επιβάλλει την χορήγηση αποτελεσματικής θεραπείας.¹

Η παθογένεια της αναιμίας είναι πολλαπλή, δύο είναι όμως οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες α) έλλειψη σιδήρου (σιδηροπενία) και β) η αναιμία χρονίας νόσου. Άλλες αιτίες συμπεριλαμβάνουν την μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη Β12 ή φολικού σε νόσο Crohn τελικού ειλεού,² την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία³ και την αιμόλυση από φάρμακα (σουλφαζαλαζίνη).

Η σιδηροπενία οφείλεται κατά κύριο λόγο στην απώλεια σιδήρου από τον εντερικό σωλήνα. Υπολογίζεται ότι σε μια μέτριας βαρύτητας παρόξυνση κολίτιδας χάνεται το 25% των αποθεμάτων σιδήρου(0,5-1,3gr) Ακόμη και ασυμπτωματικοί ασθενείς συνεχίζουν να χάνουν αίμα από το έντερο και υποστηρίζεται ότι εμμένουσα αναιμία σημαίνει και διατήρηση της νόσου.⁴ Τυχόν διαιτητικοί περιορισμοί αυξάνουν το έλλειμμα σιδήρου ενώ σε νόσο του Crohn με προσβολή του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδος ελαττώνεται και η απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο.⁵

Η αναιμία της χρονίας νόσου περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Cartwright⁶ το 1966. Η παθογένεια ήταν άγνωστη επί μακρόν. Τα τελευταία χρόνια έχουν ενοχοποιηθεί



οι κυτταροκίνες IL-1, IL-6, TNF και η Interferon- γ ότι πλέον της τοπικής δράσεως στο πάσχον έντερο δρουν και συστηματικά ως αναστολείς της ερυθροποίησης, τόσο στο επίπεδο του μυελού, όσο και μέσω της ελάττωσης παραγωγής της ερυθροποιητίνης. Ακόμη η χρόνια φλεγμονή, και η σιδηροπενία κινητοποιούν μηχανισμούς που οδηγούν σε παρακράτηση του σιδήρου από τη δεξαμενή του πλάσματος στους ιστούς. Ήλιουργική σιδηροπενία.^{7,8,9}

Η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας συνίσταται στην χορήγηση σιδήρου από του στόματος αλλά κυρίως παρεντερικά. Καλοί προγνωστικοί δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία θεωρούνται τα χαμηλά επίπεδα CRP ($<2\text{mg/dl}$) και η υψηλή τιμή μεταφερρίνης ορού ($>300\text{mg/dl}$). Η χορήγηση ερυθροποιητίνης λόγω του κόστους και των ανεπαρκών βιβλιογραφικών δεδομένων επιφυλάσσεται για τις ανθεκτικές περιπτώσεις.^{10,11}

Μια άλλη σημαντική επιπλοκή των φλεγμονωδών νοσημάτων και ειδικά της ελκώδους κολίτιδας αποτελεί η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.¹² Το ποσοστό ανέρχεται σε 2% περίπου, συνοδεύει κυρίως ενεργό εκτεταμένη νόσο ενώ έχει παρατηρηθεί και αμέσως μετά κολεκτομή.¹³ Πιθανή εστία παραγωγής των αυτοαντισωμάτων έναντι των ερυθρών αιμοσφαιρίων πιθανολογείται το παχύ έντερο (μονοκύτταρη κύτταρα).³ Εκδηλώνεται με αύξηση των ΔΕΚ, χολερρυθρίνης και LDH και θετική αντίδραση Coombs αν και η τελευταία μπορεί σε μικρό ποσοστό ασθενών (2%) να είναι θετική χωρίς εμφανή αιμόλυση.

Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση κορτικοειδών ή συνδυασμός αυτών με ανοσοκατασταλτικά και σε εξαιρετικές περιπτώσεις σε διενέργεια κολεκτομής και σπληνεκτομής.¹⁴

Λευχαιμία

Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία¹⁵ με πτωχή πρόγνωση και οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία¹⁶ έχουν συσχετισθεί με ελκώδη κολίτιδα ενώ περιπτώσεις μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου¹⁷ περιγράφηκαν σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Διαταραχές του ηπκτικού μηχανισμού

Είναι γνωστό ότι στα ΙΦΝΕ παρατηρείται μια κατάσταση αυξημένης ηπκτικότητας του αίματος. Τα αίτια περιλαμβάνουν την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων που μπορεί να φθάσει και μέχρι $800.000/\text{mm}^3$ και διαταραχές των παραγόντων πήξεως κυριώτερες των οποίων είναι η αύξηση των επιπέδων ινωδογόνου, παράγοντος V, VIII, IX με παράλληλη ελάττωση της αντιθρομβίνης III και της πρωτεΐνης S. Τελευταία έχει ενοχοποιηθεί η μετάλλαξη του παράγοντα V (factor V Leiden mutation)¹⁸ ενώ η παρουσία των αντισωμάτων έναντι της καρδιολιπίνης δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.¹⁹ Διαταραχή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων βρέθηκε επίσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ η οποία συμβάλλει περαιτέρω στην κατάσταση αυξημένης ηπκτικότητας του αίματος.²⁰

Ο μηχανισμός των αιμοστατικών αυτών διαταραχών δεν είναι διευκρινισμένος πιθανολογείται όμως η ανώμαλη αντίδραση των μονοκυττάρων σε κυκλοφορούσες ενδοτοξίνες από το έντερο που πυροδοτεί τους μηχανισμούς πήξεως. Η υπόθεση αυτή εξηγεί και την συσχέτιση των διαταραχών αυτών με την κλινική δραστηριότητα της νόσου.²¹

Σε ένα ποσοστό ασθενών με ελκώδη κολίτιδα μπορεί να εμφανισθεί υποπροθρομβιναι-



μία λόγω της κακής θρέψης, της χορήγησης αντιβιοτικών και της προσβολής του ήπατος. Η διόρθωση του χρόνου προθρομβίνης γίνεται με την παρεντερική χορήγηση βιταμίνης Κ, είναι δε απαραίτητη λόγω του κινδύνου μαζικής αιμορραγίας των ασθενών αυτών από το έντερο.

Σε ασθενείς με σημαντική πτώση των αιμοπεταλίων και του ινωδογόνου, με ταυτόχρονη αύξηση των προϊόντων διασπάσεων του ινώδους τίθεται η υπόνοια του συνδρόμου διάχυτης ενδαγγειακής πήξεως.

Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις αυτοάνοσης θρομβοπενίας.

Κρυσθραιναιμία

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn έχουν περιγραφεί περιπτώσεις κρυσθραιναιμίας σε συνδυασμό με δερματική γάγγραινα, αρθραλγίες, νεφρίτιδα και θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η παθογένεια της κρυσθραιναιμίας παραμένει άγνωστη, πιθανολογείται όμως ότι προκαλείται από τα αντιγόνα τα οποία εισέρχονται στην κυκλοφορία μέσω του φλεγμίνοντος εντερικού τοιχώματος. Οι κρυσθραινίνες προκαλούν συμπτώματα με μηχανισμό αγγειακής απόφραξης και /ή φλεγμονής. Η διάγνωση της υποκείμενης νόσου του Crohn είναι δυσχερής διότι η ιδιοπαθής κρυσθραιναιμία συνοδεύεται συχνά από προσβολή του τελικού ειλεού παρόμοια με την νόσο του Crohn.²²

Η θεραπεία περιλαμβάνει την χορήγηση κορτικοειδών ανοσοκατασταλτικών πενικικιλामίνης και πλάσμαφαίρεσης.

Θρομβώσεις αγγείων

Η κατάσταση αυξημένης πηκτικότητας σε συνδυασμό με την κατάκλιση, την σχετική αφυδάτωση και την πιθανή συνύπαρξη αγγειίτιδας οδηγούν σε μερικούς ασθενείς στην εμφάνιση φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Σε ένα μεγάλο ποσοστό όμως (έως και 50%) των ασθενών με ΙΦΝΕ που εμφανίζουν θρόμβωτικά επεισόδια δεν ανευρίσκεται εμφανές προδιαθετικό αίτιο.²³

Φλεβικές θρομβώσεις παρατηρούνται σε ένα ποσοστό 3-4% των ασθενών με ΙΦΝΕ και αφορούν την μηριαία, την πυλαία, τις πνευμονικές, τις νεφρικές, εγκεφαλικές αλλά και οποιοδήποτε άλλο φλεβικό στέλεχος, με εμφάνιση ποικίλων κλινικών εκδηλώσεων.²⁴ Ειδικότερα η θρόμβωση των φλεβών της πυέλου εκδηλώνεται με ξαφνική επιδείνωση του ασθενούς, κοιλιακό άλγος και πυρετό χωρίς σημεία παρόξυνσης της κολιτίδας. Εμφάνιση νευρολογικής συνδρομής σε μη τοξικό ασθενή χωρίς άλλα προδιαθετικά αίτια πρέπει να θέτει την υπόνοια θρόμβωσης εγκεφαλικών αγγείων.²⁵

Η πνευμονική εμβολή εκδηλώνεται με δύσπνοια, κυάνωση ταχυκαρδία, ή αιφνίδια εμφάνιση καταπληξίας. Στο ήμισυ περίπου των ασθενών μετά λεπτομερή κλινική εξέταση δεν ανευρίσκεται η εστία της φλεβικής θρόμβωσης.

Αρτηριακές θρομβώσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΙΦΝΕ νεαρής σχετικά ηλικίας και χωρίς άλλους εμφανείς αιτιαπαθογενετικούς παράγοντες και αφορούν τις εγκεφαλικές, τις υποκλειδικές αρτηρίες, την καρωτίδα, μηριαία αρτηρία και άλλες.^{26,27}

Η θεραπεία των θρομβοεμβολικών επεισοδίων ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας κατά την διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής. Η σχετική έλλειψη του παράγοντα



XIII²⁸ καθώς και τυχοῦσα συνυπάρχουσα υποπροθρομβιναιμία αυξάνει την πιθανότητα της αιμορραγίας. Το φάρμακο εκλογής είναι η ηπαρίνη, χορηγούμενη στάγδην ενδοφλεβίως ή ανά τετράωρον με συνεχή παρακολούθηση του χρόνου πήξεως (2.5 φορές μεγαλύτερου του φυσιολογικού) και του του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης, ενώ έχουν δοκιμασθεί επίσης και διάφορα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα με ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Επανελημμένα επεισόδια πνευμονικής εμβολής παρά την χορήγηση της επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής, ή εμφάνιση αθρόας αιμορραγίας από το έντερο εξ αιτίας της αντιπηκτικής θεραπείας, αποτελεί ένδειξη χειρουργικής επέμβασης, η οποία συνίσταται στην περιδεση της κάτω κοίλης φλέβας ή στην διαδερμική τοποθέτηση ειδικού πλέγματος.

Η απόφαση εκτέλεσης κολεκτομής στον ίδιο χρόνο με την απολίνωση της κάτω κοίλης, θα στηριχθεί στην κλινική πορεία και την γενική κατάσταση του ασθενούς. Φυσικά η αντιμετώπιση της υποκείμενης πρωτοπαθούς νόσου (ΙΦΝΕ) αντιστρέφοντας την υπερπηκτική κατάσταση του αίματος αποτελεί μια βασική θεραπευτική προσέγγιση.

Σε περιπτώσεις αρτηριακής θρομβοεμβολικής νόσου η οποία συνήθως είναι πολύ βαρείας πρόγνωσης έχει δοκιμασθεί επιτυχώς πλην της θρομβεκτομής και η ενδαρτηριακή θρομβόλυση.²⁹

Αγγειίτις

Η αγγειίτις είναι ένα πολυσυστηματικό νόσημα ποικίλης αιτιολογίας με συχνή προσβολή του δέρματος. Τα κυριότερα αίτια είναι οι κολλαγονώσεις, οι λοιμώξεις, φάρμακα, νεοπλασίες και η ιδιοπαθής αγγειίτις.

Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν περιγραφεί περιπτώσεις αγγειίτιδος που αφορούν τα αγγεία του δέρματος, εγκεφαλικά αγγεία, τις υποκλείδιες, γαστροκνημιά, και τα πνευμονικά αγγεία. Στην τελευταία περίπτωση η διάγνωση τέθηκε με βρογχοσκόπηση και βιοψία.

Η αιτιολογία της αγγειίτιδος αποδίδεται σε κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα ενώ σε μία μελέτη η αγγειίτις έχει συνδυασθεί επίσης με την παρουσία των cANca.³⁰

Η εμφάνιση αγγειίτιδος δεν συνδυάζεται σαφώς με την ενεργό νόσο ενώ σε παιδιά έχουν περιγραφεί περιπτώσεις δερματικής προσβολής σε νόσο του Crohn πριν την εκδήλωση της βασικής νόσου.³¹

Η προσβολή των αγγείων μπορεί να περιλαμβάνει τα μικρά, ενδιάμεσα και μεγάλα μεγέθους αγγεία και να οδηγήσει σε πλήρη ή μερική απόφραξη με ανάλογες κλινικές εκδηλώσεις. Ειδικότερα η προσβολή του δέρματος εκδηλώνεται με εμφάνιση κηλίδων, επώδυνων υποδορίων όζων, ελκών και γαγγραινής.

Τυπική γιγαντοκυτταρική αρτηρίτις των μεσεντερίων αγγείων σε νόσο του Crohn έχει περιγραφεί.³²

Τέλος έχει αναφερθεί προσβολή των μεγάλων αγγείων τύπου Takayasu με γενικευμένη αρτηρίτιδα, συμμετοχή όλων των στοιβάδων του αρτηριακού τοιχώματος και συνοδά ανευρύσματα.^{33,34}

Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση κορτικοειδών ή/και ανοσοκατασταλτικών αν και περιγράφονται και περιπτώσεις αυτόματης ίασης.



Ουροποιοτικό σύστημα

Μια από τις συχνότερες επιπλοκές των ΙΦΝΕ είναι η νεφρολιθίαση που περιγράφεται σε ποσοστό 2-10% των ασθενών που πάσχουν από νόσο του Crohn. Ειδικότερα ανάπτυξη λιθιάσεως σε NC λεπτού εντέρου ανευρίσκεται σε ποσοστό μέχρι 30%.

Ο μηχανισμός είναι η υπεροξαλουρία λόγω αυξημένης απορρόφησης οξαλικών (συνδεμένων με γλυκίνη ή νάτριο) και απαιτεί την εκδήλωση της την ακεραιότητα του παχέος εντέρου. Η αφυδάτωση η ολιγουρία, η κατάκλιση και, οι ουρολοιμώξεις αποτελούν πρόσθετους προδιαθεσικούς παράγοντες. Σε περίπτωση ειλεοστομίας η ανάπτυξη νεφρολιθιάσεως αποδίδεται και στην ελάττωση της περιεκτικότητας σε Na που ευνοεί την διαλυτότητα του Ca στα ούρα.³⁵

Επιπλοκές (όχι εκδηλώσεις από το ουροποιοτικό) μπορεί να θεωρηθούν η απόφραξη των ουρητήρων από υδρονέφρωση από επέκταση της φλεγμονής καθώς και τα εντεροκυστικά συρίγγια με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις.³⁶

Οι παρενέργειες της μεσαλαζίνης από τον νεφρό (διάμεση νεφρίτις) απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή του κλινικού γιατρού. Ασθενείς με χρόνια λήψη μεσαλαζίνης πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο (τουλάχιστο κάθε εξάμηνο) της νεφρικής λειτουργίας. Αληθής πρωτεинуρία αναφέρθηκε (Fraser JS 2001) και σε οξεία κολίτιδα πριν την έναρξη θεραπείας με μεσαλαζίνη.

Πάγκρεας

Ασθενείς με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση οξείας αλλά και χρόνιας παγκρεατίτιδας. Σε ένα ποσοστό 7-20% βρέθηκε ασυμπτωματική αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων. Περιγράφηκαν επίσης περιπτώσεις ανατομικών βλαβών του παγκρεατικού πόρου(στενώσεις, διατάσεις) και ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.

Η επίπτωση της οξείας παγκρεατίτιδας είναι τετραπλάσια σε ασθενείς με Νόσο του Crohn και διπλάσια σε ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Συνήθως είναι ήπιας βαρύτητας και αποδράμει με την ύφεση της νόσου.³⁷

Η παγκρεατίτιδα μπορεί να οφείλεται στα συνήθη αίτια (αιθανόλη, χολολιθίαση, υπελιπιδαιμία), να είναι αποτέλεσμα εξωεντερικών επιπλοκών (εντόπιση της νόσου στο 12δακτυλο, απ' ευθείας προσβολή του παγκρέατος) η να είναι φαρμακευτικής αιτιολογίας (αζαθειοπρίνη, κορτιζόνη, αμινοσαλικυλικά, μετρονιδαζόλη). Υπάρχει όμως ένα μικρό ποσοστό ασθενών που δεν ανευρίσκονται σαφής αιτία. Στις περιπτώσεις αυτές μιλάμε για αληθή εξωεντερική εκδήλωση των ΙΦΝΕ από το πάγκρεας.³⁸

Σε μελέτη από την Γαστρεντερολογική Κλινική του ΓΠΝ Θεσσαλονίκης 'Γ. Παπανικολάου' βρέθηκε επίσης αύξηση της ελαστάσης κοπράνων σαν έμμεσος δείκτης της παγκρεατικής λειτουργίας.³⁹

Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΙΦΝΕ βρέθηκαν αυτοαντισώματα έναντι παγκρεατικών αντιγόνων χωρίς κλινική σημασία ή προγνωστική αξία.⁴⁰

Πνεύμονες

Οι εκδηλώσεις από τους πνεύμονες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ εκτός από τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των 5 ASA περιλαμβάνουν την διάμεση πνευμονοπάθεια, την χρόνια



Βρογχολίτιδα, την πλευρίτιδα και άλλες πιο σπάνιες.⁴¹

Η συχνότητα προσβολής του αναπνευστικού σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ποικίλει. Μεταβολές της πνευμονικής λειτουργίας μπορεί να βρεθούν μέχρι και στους μισούς ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από την βαθμιαία εισβολή δύσπνοιας και παραγωγικού βήχα. Οι εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν την σπειρομέτρηση, την βρογχοσκόπηση και κυτταρολογική και την απεικόνιση του θώρακος.^{42,43}

Θεραπευτικά τα εισπνεόμενα κορτικοειδή βοηθούν τους ασθενείς αυτούς. Σε βαρύτερες περιπτώσεις χορηγούνται από του στόματος και ενδοφλέβια.

Σε περίπτωση πνευμονοπάθειας από μεσαλαζίνη η διακοπή του φαρμάκου είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία. Συμπληρωματικά μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση κορτικοειδών, αντιβιοτικών και ανοσοκατασταλτικών.⁴⁴

Αυξημένα ποσοστά **βρογχοκήλης-υπερθυρεοειδισμού** σε ασθενείς με ΕΚ έχουν περιγραφεί.⁴⁵

Στο φάσμα των εξωτερικών εκδηλώσεων-επιπλοκών περιλαμβάνονται ακόμα η καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, όταν η νόσος αρχίζει από την παιδική ηλικία και η οποία οφείλεται στην κακή θρέψη- υπολειποργία του θυρεοειδούς και της υπόφυσης. Υποχώρηση της νόσου ή χειρουργική αντιμετώπιση οδηγεί σε μερική ή πλήρη αποκατάσταση.⁴⁶

Τέλος ιατρογενείς επιπλοκές θεωρούνται αυτές που οφείλονται στην χορήγηση **φαρμάκων** για την θεραπεία της νόσου (κορτικοειδή σουλφαζαζίνη-ανοσοκατασταλτικά.)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schreiber S, Wedel S. Diagnosis and treatment of anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm.Bowel Dis.* 1997;3:204-216.
2. Plum P, Warburg E. Hematological changes, especially megalocytic anemia, in regional enteritis. *Acta Med Scand.* 1939;102:449-75.
3. Yates P, Macht LM, Williams NA, Elson CJ. Red cell autoantibody production by colonic mononuclear cells from a patient with ulcerative colitis and autoimmune haemolytic anemia. *Br J Haematol.* 1992;82:753-756.
4. Child JA, Brozovic B, Dyer NH, Mollin DL, Dawson AM. The diagnosis of iron deficiency in patients with Crohn's disease. *Gut* 1973;14:642-8.
5. Bartels U, Stranbdeberg Pedersen N, Jarnum S. Iron absorption and serum ferritin in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:649-56.
6. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1996;3351-75.
7. Jekmann W, Pagel S, Wolff M, Fandrey J. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life Sci.* 1992;50:301-8.
8. Gasche C, Reinisch W, Lochs H et al. Anemia in Crohn's Disease: Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Dig Dis Sci* 1994;39:1930-4.
9. Means Rt, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by γ -interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood.* 1991;78:2564-7.
10. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Chron disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:782-7.
11. Gasche C, Mittermaier C, Waldhoer T, Petritsch W. Transferrin and C-reactive protein predict iron resistance in IBD-associated anemia. *Gastroenterology.* 1997;112:A980.
12. Gumast V, Greenstein AJ, Meyers R et al. Coombs positive autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 34:1457-61.
13. Alonso MJ, Yebra M, Pereira F et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis arising after colectomy. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;85(4):277-80.
14. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Kyriakou D, Fragkiiadakis N, Manousos ON. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997 Oct;92(10):1872-4.



15. Cuttner J et al. Increased incidence of acute promyelocytic leukemia in patients with ulcerative colitis Ann Int Med 1982;97:864-865.
16. Fabry TL, Sachar DB, Janowitz HD. Acute myelogenous leukemia in patients with ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1980 2:225.
17. Eng C, Farraye FA, Shulman LN et al. The association between myelodysplastic syndromes and crohn's disease. Ann Intern Med 1992;117:661-2.
18. Liebman HA, Kashani N, Sutherland D et al. The factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998 Oct;115(4):830-4.
19. Koutroubakis IE, Petinaki E, Agnostonopoulou E, Kritikos H, Mouzas IA, Kouroumalis EA, Manousos ON. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1998 Nov;43(11):2507-12.
20. Webberly MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease; the role of platelets. Gut 1993;34:247-251.
21. Juhlin L, Krause U, Sheffy WB. Endotoxin-induced microclots in ulcerative colitis and Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1980;15:311-314.
22. Coben B, Meyers S, Adelsberg B et al. Cryoproteins in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1983;84:1126.
23. Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease; clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. QJM 1997 Mar;90(3):183-8.
24. Suarez Crespo JF, Noguera Lopez F et al. Thromboembolic complications in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol 1997 Apr 20;4:180-3.
25. Das R, Vasihta RK, Banerjee AK. Aseptic cerebral venous thrombosis associated with idiopathic ulcerative colitis. Clin Neurol Neurosurg 1996 May 98;2:179-182.
26. Levy PJ, Tabares AH, Olin JW. Lower extremity arterial occlusions in young patients with Crohn's colitis and premature atherosclerosis. Am J Gastroenterol 1997 Mar 92;3:494-7.
27. Zambrana Garcia JL, Gallego Rojo F et al. Arterial thrombosis associated with anticardiolipin antibodies in a patient with ulcerative colitis. Gastroenterol Hepatol 1997 Jun-Jul 20;6:337.
28. Chiarantini E, Valanzano R, Liotta AA et al. Hemostatic abnormalities in inflammatory bowel disease. Thromb Res 1996 Apr 15;82(2):137-46.
29. Lenge SJ, Nadler P, Jordan GW. Arterial thrombosis in ulcerative colitis. Transcatheter thrombolytic therapy. West J Med 1995 Jun 162;6:543-7.
30. Weir A, Taylor-Robinson SD, Poole S et al. Cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis associated with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997 Mar;92(3):506-8.
31. Kay MH, Wyllie R. Cutaneous vasculitis as the initial manifestation of Crohn's disease in a pediatric patient. Am J Gastroenterol 1998 Jun;93(6):1014.
32. Teia K, Crum CP, Friedman C. Giant cell arteritis and Crohn's disease: an unreported association. Gastroenterology 1980;78:796-802.
33. Owyand C, Noller LJ, Lie JT et al. Takayasu's arteritis in Crohn's disease. Gastroenterology 1979;76:825-28.
34. Chapman R, Dawe C, Whorwell PJ et al. Ulcerative colitis in association with Takayasu's disease. Am J Dig Dis 1978;23:660-662.
35. Banner MP. Genitourinary complications of Inflammatory bowel disease. Radiol Clin North Amer. 1987;25:119.
36. Deren J et al. Nephrolithiasis as a complication of ulcerative colitis and regional enteritis. Ann Int Med 1962; 56:56:843.
37. Barthet M, Hastier P, Bernard JP, et al: Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? Am J Gastroenterol 94:2141, 1999.
38. Heghoj J, Hansen CP, Rannem T, et al: Pancreatic function in Crohn's disease. Gut 31:1076, 1990.
39. Κοκοζίδης Γ, Π Κυνηγοπούλου, ΑΣ Αυγερινός, Ο Κουρκουλής, Θ. Μάρης, Ε. Πρόγια, Γ Κητής. Η μέτρηση της ελασάσης-1 κοπράνων σε ασθενείς με ΙΒΔ, ως δείκτης εμμέσου δοκιμίας της παγκρεατικής λειτουργίας. 21 Πανελλήνιο Γαστρεντερολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2001.
40. Weber P, Seibold F, Jenss H: Acute pancreatitis in Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 17:286, 1993.
41. Eade OE. Pulmonary function in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1980, 73:154-156.
42. Fireman Z, Osipov A, Kivity S, et al: The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2000, 95:730.
43. Mansi A, Cucchiara S, Greco L, et al: Bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with Crohn's disease. Am J Respir Crit Care Med 161:1051, 2000.
44. Storch I. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2003;9:104-115.
45. Triantafyllidis JK, Cherakakis P, Zervakakis A, Theodorou M. Coexistence of hyperthyroidism and ulcerative colitis. Report of 4 cases and review of literature. Ital J Gastroenterol 1992;24:7.
46. Griffiths AM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. Gut 1993, 34:939-943.



Εισηγήσεις Στρογγυλών Τραπεζιών

Στρογγυλό Τραπέζι

Θεραπευτική αντιμετώπιση των Ι.Φ.Ν.Ε. Παρόν και μέλλον

Πρόεδρος: Καραγιάννης Ιωάννης, Μαυρογιάννης Χρήστος

Σχολιασμός: Κητής Γεώργιος

Αγωγή οξείας φάσης
Παρασκευά Κ.

Θεραπεία Συντήρησης
Μάρκογλου Κ.

Ανθεκτική ΙΦΝΕ
Γούλας Σ.

Θεραπεία Επιπλοκών
Λιάτσος Χ.

Νεώτεροι Βιολογικοί Παράγοντες
Μάθου Ν.

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: THERAPY FOR ACTIVE DISEASE

Konstantina D.Paraskeva
 Gastroenterologist
 Agia Olga Hospital, N.Ionia, Athens

The therapeutic goals in inflammatory bowel disease (IBD) include induction of remission in patients with active disease and maintenance of remission in those with quiescent disease. Furthermore, therapy should prevent disease complications.

This review is focused on the standard therapeutic options for inducing remission in patients with active IBD

Ulcerative Colitis**Disease activity in ulcerative colitis**

Ulcerative colitis (UC) activity is assessed by various indexes that are useful mostly in clinical studies but also in clinical practice. The first activity index for UC was developed by Truelove and Witts and classifies UC activity as mild, moderate or severe based on clinical, physical and laboratory parameters(1). One of the most validated indices is the Mayo scoring system that takes into account stool frequency, rectal bleeding, findings on endoscopy and physical's global assessment (2).

In general, in UC endoscopic healing correlates with histologic quiescence and clinical remission.

Aminosalicylates

Mesalamine is more effective than placebo to induce remission in mild to moderately active UC and appears to be a trend toward a dose-dependent relationship (3). Mesalamine is better tolerated than sulfasalazine.

No controlled trial has evaluated the use of 5 ASA for severely active UC.

Topical mesalamine is beneficial for inducing remission of mild to moderately active distal UC, either as an adjunctive therapy to oral agents or as monotherapy. Mesalamine enemas are comparable to oral sulfasalazine and superior to steroid enemas in the treatment of active left sided colitis (4). A combination of oral and rectal mesalamine may be more effective than oral therapy alone.

In patients with proctitis, mesalamine suppositories may be used to induce remission.

Corticosteroids

Corticosteroids are effective for the treatment of moderately to severely active UC. They are not beneficial for maintenance of remission in UC. Standard dose is 40-60 mg/day of prednisone, while in more severe disease the parenteral form is preferable. There is no additional benefit from increasing the dose more than 60 mg/day. About



34% of the patients with active UC require steroid therapy and of these received steroids about 55% will go to complete remission and 30% to partial remission (5). One year outcomes for UC were prolonged response in 49%, corticoid dependence in 22% and operation in 29%.

Studies have not shown the benefit of oral budesonide for the treatment of UC(6).

Azathioprine and 6-mercaptopurine

Azathioprine (AZA) is the prodrug of 6-mercaptopurine (6-MP)

There is no role for the use of immunomodulators AZA and 6-MP as a monotherapy in acute UC, since a mean response time of 2 to 3 months is required for efficacy. One important utility of AZA and 6-MP is their steroid sparing effect and maintenance of disease remission (7).

Cyclosporine

For patients with severe UC who fail to respond to intravenous corticosteroids, intravenous cyclosporine (CSA) is an alternative. The usual dose is 4 mg/Kg/d in continuous infusion.

Levels of CSA should be monitored and maintained in between certain limits. Side effects can be serious in up to 12% of the patients and include renal insufficiency, hypertension, infection, paresthesias and seizures especially with low magnesium and cholesterol levels less than 120 mg/DL. CSA should not be used when colitis is fulminant or complicated by perforation, sepsis or toxic dilatation (8).

Anti-Tumor Necrosis Factor therapy

Data from two recent double blinded clinical trials (ACT-1 and ACT-2) have indicated that infliximab treatment does reduce disease activity in patients with moderate to severe UC that have failed conventional treatment with steroids (9,10). The dosing regiment given was similar to that recommended for Crohn's disease (CD) patients. Clinical and endoscopic improvement has been reported in approximately 60-70% compared with about 40% in the placebo treated group of patients. A follow up on long term outcomes of patients enrolled in these two large studies and the answer to the whether the use of infliximab modifies the natural history of UC and its complications is awaited with grate interest.

Crohn's Disease

Disease activity in Crohn's disease

Unlike in UC where endoscopic remission correlates with clinical one, in Crohn's disease (CD) this is not necessarily the case. As in UC there are also a variety of indices used for assessing disease activity. The most commonly used index is the Crohn's Disease Activity Index (CDAI), that takes into account a series of symptoms, laboratory criteria, complications and physician's, global assessment of patient's well being



(11). The Harvey Bradshaw Index is simpler and quicker than CDAI, while for fistulizing disease there is the Perianal Crohn's Disease Activity Index and the quicker Fistula Drainage Assessment respectively [12].

5-Aminosalicylic acid agents

Both sulfasalazine and mesalamine are more effective than placebo in treating mild or moderate CD, but sulfasalazine has limited usefulness due to side effects. As in UC higher doses bring better result, with about 4gr/d of mesalamine to induce clinical remission in 40-60% of the patients with mild to moderate CD [13].

Although the role of 5-ASA agents in inducing remission is well established, its role in maintaining remission is less well documented.

Antibiotics

For mild to moderate CD, metronidazole and ciprofloxacin are used as first line treatment. They are also used for perianal fistulizing CD. Nevertheless, evidence that support the efficacy of ciprofloxacin alone or in combination with metronidazole is sparse and vague [14].

Corticosteroids

Corticosteroids are the standard conventional treatment of moderate to severe disease who fails 5-ASA and antibiotic therapy. A 60% complete remission and a 26% of partial remission is reported with the first course of steroid [15]. Furthermore, a 50% of CD patients treated acutely with steroids become steroid resistant or steroid depended, particularly the smokers and those with colonic disease.

While useful for inducing remission, long term use of steroids can have many side effects. There is no role for use of corticosteroids for maintenance of the remission.

Budesonide is a topical active corticosteroid with low systemic bioavailability. Budesonide is released mainly in the ileum and ascending colon and is effective in mild to moderate CD. In its most effective dose of 9mg/d was found to be about 13% less effective than conventional steroids and was less likely to cause adverse effects [16]. Budesonide has also been shown more effective than mesalamine in maintaining remission in patients with steroid dependent CD.

6- Mercaptopurine and Azathioprine

In patients who have achieved remission with steroids, azathioprine and 6-MP has been shown to be effective in maintaining remission [17]. The optimal duration of treatment remains unclear.

Methotrexate

Low dose methotrexate is sometimes used as inductive therapy in patients with CD who have not responded to other treatments [18]. Although methotrexate seems to work more rapidly than azathioprine and 6 MP, it also takes several months to begin



working. Therefore these agents may be useful therapies for fistulizing disease and maintenance of the remission, but have little value in treating flare ups in CD.

Anti TNF alpha

Infliximab is a chimeric monoclonal antibody directed against the cytokine tumor necrosis factor- α (TNF α), and induce apoptosis.

Infliximab is used to achieve clinical improvement and induce remission in patients with moderate to severe and fistulizing CD refractory to other treatments. For refractory inflammatory or fistulizing disease, infusions of 5 mg/Kg are given at 0,2 and 6 weeks. A response rate of 65% for refractory active disease was shown, compared with 17% for placebo. Similarly, for perianal fistulizing disease, a response of 65% with infliximab was demonstrated over 26% with placebo [19]. Reinfusion, typically every 8 weeks, is necessary to continue therapeutic benefits in many patients. Infliximab is fairly well tolerated in most of the patients, although serious side effects include acute infusion reactions, serum sickness-like disease, drug-induced lupus, infections, pneumonia, reactivation of latent tuberculosis and even death.

Adalimumab is a human monoclonal antibody administered subcutaneously and appears to be well tolerated in most CD patients, particularly those with reactions to infliximab.

1. Trulove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial BMJ 1955;4947:1041
2. Schroeder KW, Tremain WJ, Ilstrup DM et al. Coated oral 5 aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. N Engl J Med 1987;317:1625-9
3. Oral 5 aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD000543
4. Marshal JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis; a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:293-300
5. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2001;121:255-60
6. Lofberg R, Danielsson A, Suhr O et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left sided ulcerative colitis. Gastroenterology 1996;110:1713-18
7. Jewel DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. Br Med J 1974;4:627-630
8. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120:1323-29
9. Rutgeerts P, Feagan BG, Olson A et al. A randomized placebo-controlled trial of infliximab therapy for active ulcerative colitis: Act 1 Trial. Gastroenterology 2005;128:105
10. Rutgeerts P et al. A randomized placebo-controlled trial of infliximab therapy for active ulcerative colitis: Act 2 Trial. N Engl J Med 2005;353:2462-76
11. Best WR, Beckett JM, Singleton JW et al. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Gastroenterology 1979;77:843-6
12. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's Disease. Gastroenterology 2002;122:512-30
13. Singleton J. Second trial of mesalamine therapy in the treatment of active Crohn's Disease. Gastroenterology 1994;107:623-32
14. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's Disease: a randomized controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. Am J Gastroenterol 1996;91:328-32
15. Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. Gastroenterology 1984;86:249-66
16. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ et al. Systematic review: the effectiveness of budesonide therapy for Crohn's Disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1509-17



17. Person DC, May GR, Fick GH et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's Disease. A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 1995;123:132-42
18. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's Disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:293-7
19. Targan SR, Hanauer SB, vanDeventer SJ et al. A short term study of chimeric monoclonal antibody Ca 2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's Disease. Crohn's Disease Ca2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35



MAINTENANCE TREATMENT IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD)*C. Markoglou*

Gastroenterologist

2nd Dept of Gastroenterology Evangelismos Hospital

Ulcerative colitis and Crohn's disease, collectively termed inflammatory bowel disease, are complex disorders reflected by wide variation in clinical practice.

Drugs used in the treatment of IBD.

The principal drugs in the treatment of IBD are: aminosalicylates, corticosteroids, thiopurines, methotrexate, ciclosporin and finally infliximab and the new biological agents under investigation.

Aminosalicylates (1): are available as oral tablets, sachets or suspension, liquid or foam enemas, or suppositories. They act on epithelial cells and moderate the release of lipid mediators, cytokines and reactive oxygen species.

Oral forms: pH dependent release (Asacol, Salofalc), time-controlled release (Pentasa), release of 5-ASA after splitting by bacterial enzymes in the large intestine (sulphasalazine (Salazopyrin), olsalazine (Dipendum).

Corticosteroids: oral prednisolone, prednisone, budesonide, foam or liquid enemas. Budesonide (Entocort, Budenofalk), a poorly absorbed corticosteroid, has extensive first-pass metabolism, thus limiting systemic side effects. It is released in the terminal ileum and right colon.

Thiopurines: they are immunomodulators and they induce T-cell apoptosis. Azathioprine is metabolized to mercaptopurine and subsequently to 6-thioguanine.

Methotrexate: oral, subcutaneous or intramuscular injection. Methotrexate metabolites have cytotoxic effects. They also inhibit cytokine and eicosanoid synthesis.

Ciclosporin: oral or intravenous, prevents clonal expansion of T-cell subsets.

Infliximab (Remicade): an anti-TNF monoclonal antibody with potent anti-inflammatory effects, possibly dependent on apoptosis of inflammatory cells.

Maintenance treatment of ulcerative colitis

Lifelong maintenance treatment is recommended for all patients, especially those with left-sided or extensive disease and those with distal disease who relapse more than once a year. Discontinuation of medication is reasonable for those with distal disease, who have been in remission for two years. However, maintenance therapy with all 5-ASA drugs may reduce the risk of colorectal cancer by up to 75%.

Oral mesalazine 2g/daily should be considered as first-line therapy. Sulphasalazine 2-4 g daily comparing to the newer 5-ASA drugs has a higher incidence of side effects, however, selected patients may benefit (patients with a reactive arthropathy). Topical mesalazine 1g daily is best for patients with distal disease with/without oral mesalazine, but patients are less likely to be compliant.

All aminosalicylates have been associated with nephrotoxicity, which could be idio-



syncratic or dose – related . Patients with preexisting renal disease are at higher risk. Aminosalicylates should be stopped if renal function deteriorates.

Steroids are not effective at maintaining remission. Budesonide 6 mg/d prolongs the time to relapse in patients with medically induced remissions but does not meet the conventional criteria for maintenance of remission at 1 year.

Azathioprine 1,5-2,5 mg/kg/day or mercaptopurine 0,75-1,5mg/kg/day should be reserved for patients who frequently relapse, despite adequate doses of aminosalicylates. They are also indicated in the group of patients intolerant to aminosalicylates. They are effective at maintaining remission in ulcerative colitis. Aminosalicylates could be administered with azathioprine, but there is limited evidence that this is necessary. Patients presented with gastrointestinal intolerance to azathioprine could be tried on mercaptopurine before being considered for other treatment.

Patients who have failed to respond to immunomodulators benefit from repeated maintenance therapy with infliximab , ideally on an every 8 week basis. Given the immunogenicity of infliximab it is recommended that patients are started on immunomodulators before or at least simultaneously with infliximab treatment. Thus, corticosteroid dependent patients can often be weaned from steroids.

Cyclosporin has serious shortcomings and is not considered an acceptable maintenance therapy in ulcerative colitis.

Growing evidence exists for a role of the intestinal microflora in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Therefore treatment with probiotics , viable non-pathogenic microorganisms that confer health benefits to the host , has been proposed. According to recent studies probiotics show efficacy and safety in maintaining remission equivalent to mesalazine in patients with ulcerative colitis. Additionally they have been shown to prevent the development of pouchitis after pouch formation.

Ulcerative colitis is a premalignant condition in which prolonged medical treatment replaces surgery. Patients can keep their colon and, hence enjoy a better quality of life, than with an ileoanal pouch. As far as the detection of dysplasia and cancer is concerned, well organized surveillance programs will be more than necessary in the new era of treatment of ulcerative colitis.

Maintenance treatment of Crohn's disease.

The general principles in the management of Crohn's disease are to consider the site (colonic, ileocolic, ileal, other sites) the pattern (inflammatory, structuring, fistulating) and the activity of the disease, before treatment decisions are made in conjunction with the patient. The severity of Crohn's disease is more difficult to assess than ulcerative colitis.

The efficacy of drug therapy depends on whether remission was achieved with medical or surgical therapy, on the risk of relapse and on the site of disease. Smoking cessation is very important factor in maintaining remission. Patients with Crohn's disease who smoke should be offered help to stop (counselling, nicotine patches)

Mesalazine seems to be ineffective at doses < 2g/day. It is clearly ineffective for



those who have needed steroids to induce remission.

Azathioprine 1,5-2,5 mg/kg/day or mercaptopurine 0,75-1,5mg/kg/day are effective. Because of their potential toxicity should be reserved as second line therapy.

Methotrexate is appropriate for the patients who are intolerant of azathioprine , or who have failed azathioprine / mercaptopurine therapy. Methotrexate 15-25 mg IM weekly is effective especially for patients whose active disease responded to IM methotrexate. Subcutaneous or oral treatment may be effective. Folic acid 5 mg /week may reduce side effects.

Immunomodulation with azathioprine , mercaptopurine or methotrexate is usually appropriate if patients relapse after discontinuation of steroids more than once per year.

Sulfasalazine is not recommended in the maintenance treatment of Crohn's disease.

Corticosteroids appear not effective. Long term treatment with steroids is undesirable. Patients who have a poor response to corticosteroids can be divided to steroid refractory and steroid dependent. Steroid – refractory disease can be defined as active disease in spite of an adequate dose and duration of corticosteroids (prednisolone >20 mg/d for > 2 weeks). Steroid dependent may be defined a patient who relapse when the steroid dose is reduced below 20 mg/day, or within 6 weeks of stopping steroids. These patients should be considered for treatment with immunomodulators. Immunomodulation should be tried if steroids cannot be withdrawn without deterioration of disease activity.

Azathioprine 1,5-2,5mg/day or mercaptopurine 0,75-1,25 mg/kg/day are the first choice agents for the patients with steroid – dependent disease. Monitoring the patients to detect neutropenia is advisable . However, there is no evidence that this is effective because profound neutropenia and sepsis can develop rapidly . Some patients at risk of neutropenia can be identified by thiopurine methyltransferase activity measurement. However, this is not recommended , as according to large published series the use of azathioprine is safe without this assay. When the overall risks and benefits of prolonged maintenance therapy with azathioprine are balanced , it is likely that most clinicians will accept the small risk of a lymphoid malignancy or myelodysplasia and the small risk of opportunistic infections to prevent the ongoing morbidity and impact on quality of life related to the chronic symptomatic activity of Crohn's disease.

Methotrexate IM 25mg weekly for up to 16 weeks followed by 15 mg weekly is effective for chronic active disease. Oral therapy is equally effective for many patients.

Infliximab is effective at a dose of 5-10 mg/kg every 8 weeks in patients who have responded to the initial infusion . It is best used with immunomodulators. Infliximab should be reserved for patients with moderate to severe Crohn's disease who are refractory to treatment with steroids , mesalazine, azathioprine/mercaptopurine, and methotrexate. It should also be reserved for patients who do not tolerate the above treatments and for the patients where surgery is considered inappropriate.



Infliximab is effective not only for inducing but also for maintaining fistula closure. It is the best evidenced-based therapy for the fistulating disease at the time. However, concomitant immunosuppression is required.

Antibiotics may be effective for fistula closure and cyclosporin as well, however, placebo-controlled trials need to be performed.

Postoperative maintenance treatment

Metronidazol 20mg /kg/day for three months is effective in patients with ileocolic resection . Metronidazole effectively delays recurrence for up to 18 months. In patients with ileal resection and ileocolonic anastomosis, metronidazole 20mg/kg/day for three months was effective for reducing the frequency of severe endoscopic recurrence . However, failed to show efficacy for maintenance of clinical remission at 1 year. A major side effect of metronidazol is peripheral neuropathy. Mesalazine >2 gr/day lowers postoperative recurrence in small bowel disease , but is ineffective after colonic resection . Azathioprine (1,5-2,5mg/kg/day)and mercaptopurine (0,75-1,25mg/kg/day) may be better than mesalazine in preventing postoperative recurrence.

Cessation of smoking significantly reduces postoperative relapse and patients should be strongly advised to stop and offered help to achieve this.

REFERENCES

- 1 Sandborn WJ, Hanauer SB. Systematic review : the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine prodrugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:29-42.
- 2 Franchimont D, Kino T, Galon J et al Glucocorticoids and inflammation revisited: the state of the art. *Neuroimmunomodulation* 2003;10: 247-60.
- 3 Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti - TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004 ; 126:1593-610.
- 4 Truelove SC, Witts LI. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955ii:1041-8.
- 5 Walsmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, et al. A simple clinical colitis index. *Gut* 1998; 43:29-32.
- 6 Eaden J, Abrams K, Ekbom A et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:145-53.
- 7 Sutherland LR, Roth D, Beck P et al. Oral aminosalicyclic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4) CD000544.
- 8 Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, et al. A prospective randomized observer - blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1122-1128.
- 9 Rutgeerts P, Feagan BF, Olson A, Johanns J, Travers S, Present D, Sands B, Sandborn W. A randomized placebo-controlled trial of infliximab for active ulcerative colitis: Act 1 trial. *Gastroenterology* 2005; 128:A-105 [abstract].
- 10 Sandborn WJ, Rachmilewitz D, Hanauer S, Lichtenstain G, de Villiers W, Olson A, Johanns J, Travers S, Colombel JF. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: the Act 2 trial. *Gastroenterology* 2005; 128: A-104 [abstract].
- 11 D' Haens G. Infliximab for Ulcerative Colitis: Finally Some Answers. *Gastroenterology* 2005; 128: 2161-2166.
- 12 Turunen U, Farkkila M, Valtonen V. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin. *Gastroenterology* 1999; 117: 282-83. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, et al.
- 13 Cottone M, Rosseli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;109:643-8.
- 14 Mesalamine in Crohn' disease with steroid-induced remission; effect of steroid withdrawal and remission maintenance. *Gastroenterology* 1996; 108:688-93.



- 15 Pearson DC, May GR, Fick GR, et al. Azathioprine for maintaining remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2000 ; [2]:CD000067.
- 16 Lemann M, Bouhnic Y, Colombel J, et al. Randomized double blind , placebo – controlled , multicentre, azathioprine withdrawal trial in Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 122: A23.
- 17 Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ , et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med 2000; 342:1627-32.
- 18 Lofberg R, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. Gut 1996; 39:82-86.
- 19 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstain GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomized trial. Lancet 2002;359:1541-9.
- 20 Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazol treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection , Gastroenterology 1995; 108:1617-21.
- 21 Colombel JF, Ferrari N, Debusere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S- methyltransferase in patients with Crohn' disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy . Gastroenterology 2000; 118:1025-30.
- 22 Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al . AGA technical review on perianal Crohn' disease . Gastroenterology 2003 ; 125:1508-30.



MANAGEMENT OF REFRACTORY INFLAMMATORY BOWEL DISEASE*Spyros S Goulas MD*

Hepato-Gastroenterology Unit "Helena Venizelou" Hospital, Athens Greece

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) (collectively termed inflammatory bowel disease, IBD) share many common characteristics regarding etiopathogenesis, clinical presentation, natural history and management. Concurrently, the two diseases differ substantially. Treatment of IBD is medical (drugs, diet) and surgical. Drug treatment includes:

- Sulphasalazine, Aminosalicylates (Mesalazine/ 5-ASA, Olsalazine)
- Corticosteroids (Prednisolone, Prednisone, 6-methyl prednisolone, Budesonide)
- Immunomodulators (Azathioprine, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, Cyclosporine, Tacrolimus)
- Antibiotics (Ciprofloxacin, Metronidazole)
- Biologic therapies (Infliximab, Adalimumab)

Ten years ago, the therapeutic strategy for IBD was standardized according to the results of many controlled trials and to the long clinical experience. During the last decade, the introduction of the low bioavailability steroids (budesonide) and the new group of biologic therapies (especially anti-TNF, Infliximab) resulted in a revolution of the medical management. Infliximab is a very efficacious drug for CD and has also been approved recently for the treatment of UC, based on the promising results of therapeutic trials. Biologic therapies and the whole spectrum of refractory IBD will be discussed in this review.

MANAGEMENT OF REFRACTORY ULCERATIVE COLITIS

UC is a chronic inflammatory disease of the colon of unknown etiology. The clinical course can be:

Chronic relapsing, characterized by episodes of exacerbation and remission (60-75%)

Chronic active (5-15%)

Intermittent, characterized by an acute episode, long period of quiescent disease and relapse (5-10%).

Therapy points the induction and maintenance of remission as well as the prevention of relapses and complications. Management depends on the extent and the severity of the episode estimated by both clinical and endoscopic parameters. UC can be divided into distal and extensive disease, according to the proximal margin of macroscopic inflammation. Distal disease refers to proctitis, or rectosigmoiditis. More extensive disease includes left sided colitis (up to the splenic flexure), extensive colitis (up to the hepatic flexure) and pancolitis. Disease severity is evaluated using a clinical activity index (the Truelove-Witts¹, or the simple clinical colitis²). Patients with severe disease require hospital admission, while those with mild or moderate disease can be managed as outpatients. The endoscopic severity index with a score 0-5 (0=normal mucosa, 1=erythema, 2=friability, 3=bleeding, 4=ulcers and 5=diffuse ulceration) and



the Powell-Tuck index with a combination of both clinical (number of diarrheas, blood, abdominal pain, anorexia, nausea, vomiting, fever, general condition, extraintestinal symptoms) and endoscopic parameters are also quite useful in clinical practice.

After clinical and endoscopic evaluation, the disease is characterized as mild, moderate or severe. This distinction is critical for every patient with UC, as it is decisive for the selection of therapeutic scheme. It is also necessary to define refractory disease. Although there is no generally accepted definition, refractory is the disease, which does not respond to medical treatment, consisted of systemic aminosalicylates and steroids in doses appropriate for the episode, for four weeks (in conjunction with topical treatment). In cases of severe attack, therapy is parenteral, according to the intensive scheme, and assessment is done after 5 days.

Treatment of mild UC

In distal colitis (proctitis, rectosigmoiditis) initial treatment is usually effective. Mild distal UC is rarely refractory after 2-4 weeks of treatment. In these cases, prednisolone 20 mg per os can be added and local therapy is given in a double dose.

In mild extensive colitis, steroid treatment is continued at the same dose for 4 weeks and then the dose is gradually tapered and stopped. In refractory cases (20-30%) prednisolone in a dose of 40 mg is appropriate³⁻⁸.

Treatment of moderate UC

Treatment is usually administered on an outpatient basis except for cases characterized by dehydration, electrolyte disturbances or severe anemia requiring transfusions. The efficacy of the classic scheme for moderate disease is approximately 80%. In refractory cases the following steps can include:

- Hospital admission for the scheme of severe disease (steroids IV + salicylates + topical therapy, assessment on day 5 and addition of cyclosporine or consideration for colectomy, if there is no response)
- Immunomodulators (Azathioprine, 6-Mercaptopurine, or Methotrexate) if there is partial response
- Infliximab
- Surgical therapy (consideration in patients with long standing disease with frequent relapses despite adequate treatment with immunomodulators)

In chronic active or steroid dependent UC (relapse when prednisolone is reduced to less than 20 mg, or less than 3 months after withdrawal) treatment with immunomodulators is indicated. Azathioprine is given in a dose of 1,5-2,5 mg/kg and 6-mercaptopurine 0,75-1,5 mg/kg. These drugs have a slow onset of action and are fully active after 3 months, therefore steroids must be continued during this period and then gradually tapered if clinical response is achieved. Alternatively, or in cases of failure or intolerance of Azathioprine, Methotrexate should be considered. The initial dose is 25 mg IM per week for 1-2 months and then 15 mg per week as a maintenance dose. Oral administration though more convenient is less effective⁹⁻¹².



Treatment of severe UC

Patients are admitted to hospital for intensive intravenous therapy. These patients should be followed very closely by a specialized medical (gastroenterologist and surgeon with a specific experience in IBD) and nursing team. The therapeutic scheme is discussed elsewhere. Initial evaluation is performed 3 and 5 days post admission: if there is improvement, therapy is continued; if there is deterioration or toxic megacolon, emergency colectomy is appropriate and if patient's clinical condition remains stable (steroid therapy ineffective), cyclosporine 2-4 mg/kg IV should be added (especially when surgery is not available or contraindicated). In all cases the possibility of infection or sepsis should be considered and if it occurs, treatment with antibiotics is required.

Cyclosporine is used in cases of severe UC, which do not respond to IV steroids, after the positive results of one classic double-blinded study in patients with severe refractory UC. The initial response was 82%, but 6 months later despite continuous treatment orally, 44% of initial responders needed colectomy¹³. In another study results were less favorable: treatment was efficient in 38% of patients and only 14% avoided colectomy in the long term¹⁴. Cyclosporine in a dose of 2mg/kg is equally effective to 4 mg/kg, with a trend for fewer side effects for the lower dose¹⁵. In a meta-analysis for the role of cyclosporine in severe refractory UC, the authors concluded that there is very limited evidence that the drug is superior to steroids. Although the advantage of a rapid onset of action is very attractive, the long-term outcome is less favorable, when the proportion of surgical procedures needed and the side effects are considered¹⁶. Continuation of cyclosporine orally for 3-6 months and addition of Azathioprine may improve the long-term outcome but this remains under investigation.

No response to both steroids and IV cyclosporine after 10-12 days defines the severe cases refractory to intensive treatment. 10% of UC patients have severe disease and 20-30% of severe UC is refractory, which means that 2-3% of patients with UC of any type do not respond to the intensive scheme. Patients of this group should be considered for surgical treatment or Infliximab.

The role of biologic therapy in refractory UC

Infliximab is a chimeric anti-Tumor Necrosis Factor/TNF monoclonal antibody with potent anti-inflammatory effects. TNF is increased in both serum and bowel tissue of IBD patients compared to controls. The drug has been under investigation for treatment of UC since 1997. Initial studies were performed in patients with refractory UC but the number of patients was limited and there was no control group (single arm studies). Efficacy was reported as high as 50-70%. From those studies, it became evident that more than a single dose was needed to achieve remission (maintenance therapy). More recent large double controlled studies demonstrated that Infliximab is effective both in active as well as in refractory cases. In the first double controlled study including patients with steroid resistant UC, 5 mg/kg Infliximab administered on 0 and 2 weeks was compared to placebo and no statistical significant difference was evident after 6 weeks (clinical improvement 39% vs 30%, NS)¹⁷. The results of two multicenter double



controlled studies (ACT-I and II) for the efficacy and safety of the drug in moderate and severe UC were published recently. In ACT-I 364 patients with moderate or severe UC refractory to salicylates, steroids and immunomodulators were divided in 3 groups and treated with 5mg/kg, 10mg/kg or placebo at week 0, 2, 6 and every 8 weeks thereafter until week 46. In ACT-II 364 patients were divided and treated in the same way for 23 weeks. 30% of patients were steroid refractory. In ACT-I, at week 8 (3 doses) efficacy in the 3 groups was 69%, 62% and 38% respectively and 77%, 68% and 35% for the group of steroid resistant cases ($p < 0.001$). Response started after 1-2 weeks and total mucosal healing was noticed in many cases. One year later 35% of patients on 5 mg/kg every 8 weeks were in sustained remission. Conclusively, Infliximab is effective in moderate and severe UC as it is associated with symptomatic improvement, remission and tissue healing. The recommended dose is 5 mg/kg IV at 0, 2, 6 weeks and every 8 weeks thereafter, as in CD. In refractory UC, the drug is also effective and remission is maintained after steroid reduction or withdrawal in a significant proportion of patients (steroid sparing effect)¹⁸. Following this publication, Infliximab was approved for the treatment of moderate and severe UC in patients with inadequate response to classic therapy by the European Medicines Agent-EMEA.

TREATMENT OF REFRACTORY CROHN'S DISEASE

The severity of CD is more difficult to access than in UC. A clinical (Harvey-Bradshaw, CDAI) and an endoscopic index (CDEIS) are commonly used in studies; treatment decisions are based on the site, the activity (clinical, endoscopic) as well as the behavior of the disease. This was recently validated at the Consensus Meeting of Prague²⁹. According to Vienna's classification CD can be inflammatory (B1), fibrostenotic (B2) or fistulizing (B3)¹⁹. The management of inflammatory type (B1) with an emphasis in refractory disease will be discussed here.

Treatment of mild disease (T. Ileum/T. Ileum-Right Colon/ Colon)

If the disease does not respond to the initial therapy, prednisolone 20-40 mg or budesonide 9 mg are used. Treatment is continued for 8 weeks and then gradually tapered and stopped. Budesonide is effective in the area of the terminal ileum-right colon but not in the remaining colon, and thus it is not recommended in Crohn's colitis. It is slightly less effective than classical steroids, but is associated with fewer side effects due to its low bioavailability. In refractory cases, infection and sepsis should also be considered and if the suspicion is confirmed, antibiotics should be given^{3-6,20,28,29}.

Treatment of moderate disease (T. Ileum/T. Ileum-Right Colon/ Colon)

In cases of treatment failure (20-30%), next steps can include^{3-6,21,22,24-29}:

- Hospital admission for the scheme of severe disease (steroids IV+ salicylates, assessment on day 5 and consideration for surgical excision if there is no response)
- Immunomodulators (Azathioprine, 6-Mercaptopurine, or methotrexate) if there is partial response



- Infliximab
- Surgical therapy (consideration in patients with long standing disease with frequent relapses despite adequate treatment with immunomodulators). The threshold for surgery for localized ileocaecal disease is lower than that of disease located elsewhere.

There are no comparative trials for all these alternative therapeutic options. Special diets (elemental, polymeric) or parenteral nutrition are complementary to the standard drug therapy.

Treatment of severe disease (T. Ileum/T. Ileum-Right Colon/ Colon)

Cyclosporine has not been studied adequately in severe CD refractory to steroids. There are no double controlled studies with IV administration, merely a few small and uncontrolled. According to a metaanalysis, the drug is of no therapeutic value in CD²³. Other investigators suggest that it is moderately effective in severe disease but its role is substituted by Infliximab^{30,31,32}. The experience with Tacrolimus is even more limited^{33,34}. In any case of refractory severe disease the therapeutic dilemma is between a biologic agent and surgical therapy.

Small Bowel Disease

Steroids are used in a dose according to disease severity. Adequate nutritional support is essential, due to multiple deficiencies of nutrients that occur. In refractory disease, Infliximab is the treatment of choice especially in extensive disease, which precludes surgical excision. Surgery is indicated only for the management of localized fibrotic strictures. Extensive resections should be avoided²⁹.

The role of biologic therapy in refractory CD

Infliximab has been used in the management of CD for a decade. It is indicated for inflammatory (B1) and fistulizing (B3) disease. In B1 type, the drug has emerged as an option for active moderate or severe disease and for steroid refractory and steroid dependent disease (particularly if there is intolerance or failure of immunomodulators to maintain remission). In any case, infection or septic complications should be excluded.

In a large multicenter trial, in which the role of Infliximab in CD has been established, one dose of 5mg/kg achieved remission in 48% of cases after 4 weeks and was superior to 10 or 20 mg/kg²⁴. In another trial, 3 doses of 5 mg/kg at 0, 2, 6 weeks were better compared to a single dose (response rate 65% vs 52% after 10 weeks). Important advantages of the drug are the rapid onset of action (1-2 weeks) and total tissue healing noticed in responders. A negative response following administration of the first dose is predictive of treatment failure^{25,26,27}. The large multicenter Accent I study in 573 patients demonstrated an initial response of 58% and that repeated doses of 5 mg/kg every 8 weeks, after the initial 3 doses at 0, 2, 6 weeks were superior to placebo every 8 weeks (remission rates 39% vs 21% at 30 weeks, reduction of surgical interventions and need for steroids). The study contains no data for steroid resistant groups²⁵.



Other biologic agents

More than 75 agents are being evaluated in experimental or clinical trials. Each one inhibits a particular inflammatory mediator in the pathophysiologic process of IBD. However, only a few drug trials, except for Infliximab, have reached phase II or III. From the group of anti-TNF factors Certolizumab, a human monoclonal antibody which binds to polyethylene glucol, has shown some promising results, as well as Adalimumab in active refractory CD^{36,37}. Adalimumab is being evaluated in trials phase II and III in refractory disease.

Other cytokine inhibitors have been studied for UC (inhibitor of the Receptor Interleukin-2/Dalizumab, Baxilizimab) and CD (inhibitor of Interleukin -12/MRA), in addition to other anti-inflammatory cytokines (Interleukin 10,11). However, it is very early to draw any safe conclusions^{38,39}.

In conclusion, the agents consisting the group of biologic therapies represent the future in the management of IBD, as they seem effective to induce and maintain remission and mucosal healing and might possibly change the natural history of IBD in the long term. Although most of them except Infliximab are at an early stage and are still being evaluated, growing evidence exists that we are not far away from the time that their use can be optimized and that the best agents of this group of will be developed and used.

REFERENCES

1. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;ii:1041-48.
2. Walsmsley RS, Ayres RCS, Pounder R et al. A simple clinical colitis index. *Gut* 1998 ;43 :29-32.
3. ΟΝ Μονούσος. Κολιτίδες και «κολιτίδες», 2^η έκδοση 2003.
4. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-59.
5. Ardizzone S, Porro GB. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002;252: 475-96.
6. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53[suppl V]:v1-v16.
7. Truelove, SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and SASP therapy in ulcerative colitis. *BMJ* 1962;2:1708-11.
8. Baron JH, Conell AM, Kanaghinis TG et al. Outpatient treatment of ulcerative colitis: comparison between three doses of oral prednisone. *BMJ* 1962;2:441-43.
9. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on a controlled therapeutic trial. *BMJ* 1974;iii:627-30.
10. Mc Govern DPB, Travis SPL. Thiopurine therapy: when to start and when to stop. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:219-24.
11. Fraser AG, Orchard TR, JewellDP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-89.
12. Fraser AG. Methotrexate: first or second line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:225-31.
13. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-45.
14. Poritz LS, Rowe WA, Swenson BR et al. Intravenous cyclosporine for the treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis: what is the cost. *Dis Collon Rectum* 2005;48(9):1685-90.
15. Van Assche G, D' Haens G, Noman M et al. Randomized double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.
16. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis m et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cohrane Database Syst Rev* 2005 Jan 25;(1):CD004277.
17. 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.
18. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
 19. Gache C, Scholmerich J, Brynskov J et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflam Bowel Dis* 2000;6:8-15.
 20. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn W et al. Systemic review: the effectiveness of budesonide for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ;16:1509-17.
 21. Sanborn W, Sutherland L, Pearson D et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000545.
 22. Alfadhli AA, Mc Donald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of induction of remission in refractory Crohn's disease [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003459.
 23. Feagan BG. Cyclosporine has no proven role as a therapy for Crohn's disease. *Inflam Bowel Dis* 1995;1:335-39.
 24. 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. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
 25. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the Accent I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-49.
 26. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimising anti-TNF treatment for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593-1610.
 27. Liung T, Karlen P, Schidt D et al. Infliximab in inflammatory bowel disease:clinical outcome in a population based cohort from Stockholm county. *Gut* 2004;53:849-53.
 28. Panaccione R, Sanborn W. Medical therapy of Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20(4):351-59.
 29. Travis SP, Stange EF, Lemann M et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(suppl I):16-35.
 30. Hermida -Rodriguez C, Cantero-Perona J, Garcia-Valderramas R et al. High dose intravenous cyclosporine in steroid refractory attacks of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999;46: 2265-68.
 31. Santos JV, Baudet JA, Casellas FJ et al. Intravenous cyclosporine for refractory attacks of Crohn's disease. Short and long term results. *J Clin Gastroenterol*1995;20:207-10.
 32. Egan LJ, Sanborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:442-48.
 33. Lerardi 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;15:371-7.
 34. Fellermann K, Ludwig W, Stahl M et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by Tacrolimus [FK506]. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1860-66.
 35. Μ. Ρουσομουστακάκη. Βιολογικές θεραπείες στις ΙΦΝΕ. Ενδείξεις, σχήματα, προοπτικές. Πρακτικά 1^{ης} Εκπαιδευτικής Ημερίδας Ελληνικού Ιδρύματος Γαστρεντερολογίας και Διατροφής, Αθήνα 2006 σελ:42-47.
 36. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak R et al. A randomized, placebo-controlled trial of Certolizumab pegol (CDP870) in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-18.
 37. Papadakis KA, Shaye OA, Vasiliasukas EA et al. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to Infliximab. *Am j Gastroenterol* 2005;100:75-79.
 38. 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.
 39. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y et al. A pilot randomized trial of a human Interleukin-6 monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:989-96.



TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE COMPLICATIONS*Christos Liatsos, MD, PhD*Gastroenterology Department 417 NIMTS (Army Share Fund)
Hospital of Athens, Greece

The most frequent intestinal complications of Ulcerative colitis (UC) are the: i) toxic colitis, ii) toxic megacolon, iii) perforation, iv) hemorrhage and v) development of colorectal cancer, whereas of Crohn's disease are the: i) small bowel obstruction, ii) perianal disease and fistulas, and iii) intra-abdominal abscesses. This section is going to summarize the treatment of these intestinal inflammatory bowel disease (IBD) complications. The IBD extraintestinal complications and their management will be analyzed in a different session of the same IBD Congress.

ULCERATIVE COLITIS**Toxic colitis**

Toxic colitis initially is treated with fluid resuscitation, nasogastric decompression, high-dose of steroids intravenously, broad-spectrum antibiotics and intravenous hyperalimentation to prevent nutritional deterioration or to correct any deficiencies. It is worthwhile to mention that narcotics, anticholinergic drugs and antidiarrheal agents should be avoided due to toxic megacolon precipitation. Surgery is indicated for toxic colitis that does not improve quickly with medical treatment (within 48 to 72h) or in patients in whom peritonitis or perforation is being developed.

Toxic Megacolon

Toxic megacolon is a life-threatening variant of toxic colitis. When toxic megacolon is promptly treated, subsequent surgery is not inevitable. Even among patients in whom prompt resolution has occurred, about half require surgery within a year and most eventually require colectomy. Firstly, medical therapy may lead to improvement, obviating the need for surgery. Nasogastric suction, broad-spectrum antibiotics and fluid & electrolyte replacement should be administered aggressively. If there is no improvement within 48 hours, colectomy and ileostomy should be performed because of the high risk of perforation. In this unusual situation, the patient is served best with a skin-level transverse colostomy and loop ileostomy that decompress the colon and diverts intestinal contents.¹ Subsequent colectomy can be performed securely after recovery. If perforation occurs before or during surgery, subtotal colectomy seems to be the best choice of treatment.

Perforation

Acute perforation occurs infrequently, with the incidence directly related to both the severity of the initial attack and the extent of damaged bowel. It is the most lethal complication of acute colitis (associated mortality 40-50%). It occurs most frequently in the presence of toxic megacolon but the latter is not a prerequisite for the develop-



ment of perforation. Abdominal colectomy with ileostomy and Hartmann closure of the rectum is the procedure of choice.

Hemorrhage

Massive hemorrhage accounts for 10% of all emergency colectomies for ulcerative colitis. It is a rare complication occurring in less than 1% of patients. Surgical intervention is indicated after hemodynamic stabilization. Uncontrollable hemorrhage from the entire mucosa of the colon may be the one clear indication for emergency colectomy. It seems that the best management of these patients is subtotal colectomy and end ileostomy with mucous fistula or Hartman pouch.¹

Colorectal cancer development

The risk of colorectal cancer (CRC) in UC depends upon the duration and extent of disease. In addition patients with UC complicating primary sclerosing cholangitis (PSC) may be at increased risk for CRC compared to those without PSC. The American Gastroenterological Association (AGA) recommends that colonoscopic surveillance should begin after 8 years in patients with pancolitis and after 15 years in patients with left colon colitis, whereas colonoscopy should be repeated every one to two years. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) recommends that patients with UC who have pancolitis should begin surveillance colonoscopy after 8 years of disease with 4 biopsies to be obtained every 10cm from the cecum to the rectum and any other suspicious lesions or masses. Moreover, ASGE recommends colonoscopy to be repeated every 1 – 3 years. The British Society of Gastroenterology guidelines recommends that regular surveillance should begin after 8 to 10 years (from onset of symptoms) for pancolitis and after 15 to 20 years for left-sided colitis. For patients with pancolitis, a colonoscopy should be conducted every three years in the second decade of disease, every two years in the third decade and yearly by the fourth decade of disease. Two to four random biopsy specimens every 10cm from the entire colon should be taken with additional samples of suspicious areas.

The finding of carcinoma or high-grade dysplasia is an indication for colectomy.⁵ Colectomy is also indicated for any degree of dysplasia associated with a lesion or mass whereas expert pathologists should confirm the finding of dysplasia. For patients with low-grade dysplasia confirmed by an expert pathologist, the ASGE acknowledges that most experts recommend colectomy. However, in patients in whom colectomy is feasible or unacceptable, frequent surveillance (e.g. every three to six months) is considered an acceptable alternative. Moreover, the ASGE recommends that prophylactic colectomy should be considered in patients with longstanding colitis.⁹ The definition of longstanding was not specified.

CROHN'S DISEASE

Small intestinal or ileocolonic obstruction

The most common cause of *small bowel* obstruction in Crohn's disease is the



formation of a *stricture*. Obstructive episodes often are precipitated by inflammatory edema that causes further narrowing in a stenotic segment of the small bowel. Treatment with nasogastric suction, fluids intravenously (IV) as well as steroids IV may result in resolution of the obstruction. Surgery is necessary in patients failing to improve with conservative therapy or who present with recurrent obstructive episodes. The European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease states that localized ileocaecal Crohn's disease with obstructive symptoms can be treated by primary surgery (evidence level 2b, grade C). Albeit this consensus statement was agreed, many disagreed strongly with this; some would accept this only in very selected cases, while a minority thought that it could well be discussed with the patient as primary treatment of choice. The argument could be summarized that while corticosteroids would probably bring such a patient into remission, they would almost always have an operation sooner or later. In the same Consensus, conventional stricturoplasty is advised when the length of the stricture is < 10cm. However, in extensive disease with long strictured bowel segments, where resection would compromise the effective small bowel length, non-conventional stricturoplasties may be attempted (evidence level 2a, grade C).¹² A phlegmon in the bowel wall, carcinoma or active bleeding mucosal disease are contraindications to stricturoplasty. According to the Consensus, in cases with multiple strictures in a short segment and when bowel length is sufficient to avoid short bowel syndrome, resection may be preferable.

In cases of colon strictures, the Consensus states that stricturoplasty is not recommended (evidence level 4, grade D) perhaps due to concern of an increased chance of cancer in a colonic stricture when compared with the small bowel.¹²

In an attempt to avoid a surgery in patients with symptomatic Crohn's strictures, various nonsurgical techniques have been successfully utilized, including:

- Balloon dilation ($\pm$ corticosteroid injections)
- Savary dilation
- Endoscopic needle knife incisions
- Self-expandable metal stents
- Finger dilation

Some clinical situations to consider nonsurgical management of strictures are:

- Endoscopically accessible
- Multiple prior intestinal resections
- Shorter strictures (less than 8cm)
- Consider intralesional steroid injection if significant inflammation present

According to the European Consensus, hydrostatic balloon dilation is an accepted technique for the management of mild to moderate stenosing disease with a short to mid-term benefit.¹² Moreover, it is stated that in Crohn's disease stenoses, dilatation should only be attempted in institutions with 24 hour surgical service (as perforation or other complications may occur requiring surgical intervention).



Inspired by the success of using intralesional corticosteroids in caustic strictures of the esophagus, case report studies investigated local steroids injections with strictures dilation achieving a prolonged symptom-free period. Experience with self-expanding metal stents in Crohn's disease has been limited but studies were provided satisfying results.

Perianal disease and fistulas

Perianal disease is a frequent and recurrent manifestation of Crohn's disease with high morbidity and mortality and it includes such lesions as anal fissure, ulcerated hemorrhoidal tissues, intrarectal ulcers, subcutaneous fistulas, anal stricture and deep perianal abscesses and fistulas. For *simple perianal fistulas*, according to the European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease, it is important to know if they symptomatic. If they are not, nothing has to be done but if they are symptomatic the options of non-cutting Seton or fistulotomy are recommended (evidence level 3, grade D). Combination with medical treatment, such as metronidazole (750-1500 mg/day) or ciprofloxacin (1000 mg/day) is favoured (evidence level 3, grade D). Other options are azathioprine / 6- mercaptopurine and infliximab. Neither cyclosporin nor tacrolimus were favoured as a fourth option. For *complexed perianal* disease, antibiotics (metronidazole and / or ciprofloxacin) and / or azathioprine / 6-mercaptopurine should be used as the first choice of therapy in combination with surgical therapy despite a lack of clinical trials (evidence level 4, grade D).

Infliximab should be used as a second line treatment (evidence level 1b, grade B). Infliximab (Remicade, Centocor, Malvern, PA), is a chimeric monoclonal antibody (75% human, 25% mouse) that targets tumor necrosis factor (TNF), a potent proinflammatory cytokine pivotal in the initiation and promotion of intestinal inflammation. Infliximab has been approved by the FDA for maintenance of remission as well, in both refractory and fistulizing Crohn's disease. Clinically accepted indications for maintenance therapy include maintenance of fistula improvement (reduction in the number of draining perianal or enterocutaneous fistulas) and complete fistula response (no draining fistulas) in patients with fistulizing Crohn's disease who responded to initial induction therapy with infliximab. For treatment of simple or complex perianal fistulas, 5mg/kg infusions at weeks 0,2 and 6 induced complete closure (cessation of all drainage on two visits one month apart) in 17 to 31 (55%) of cases. The ACCENT II trial confirmed this initial response and randomized responders to receive 5mg/kg every eight weeks or placebo. At week 54, 33 of 91 (36%) on infliximab had complete closure compared with 19 of 98 (19%) receiving placebo ($p = 0.009$). There are no data on the effect of infliximab on simple Crohn's perianal fistulas. It has to be mentioned that surgical treatment is sometimes necessary for simple fistulas but is always necessary for complex perianal disease. In cases of infliximab failure, the use of AZA / 6-MP or methotrexate with antibiotics as adjunctive therapy is the first therapeutic choice (evidence level 5, grade D). Depending on the severity of the disease surgical intervention (e.g. diverting ostomy or proctectomy as the last resort) can be performed later.¹⁹



According to the European Consensus of Crohn's disease, Seton placement should be recommended in relation to the symptoms caused by the location and complexity of the fistulas (evidence level 4, grade D).¹⁹ A diverting ostomy can rapidly restore the quality of life in highly symptomatic patients with severe disease refractory to medical therapy (evidence level 4, grade D). Fistulectomy and fistulotomy should not be performed because of the risk of incontinence and later need of proctectomy.

For *enterogynaecological fistulas* and especially low anal-introital fistula no need for surgical intervention exists, as these fistulas may be almost asymptomatic (evidence level 5, grade D). If the patient has a symptomatic fistula, surgery is usually necessary (including diverting ostomy) (evidence level 5, grade D). Rectovaginal fistulas failing conservative treatment should have surgery with an advancement flap and / or divertingostomy as they are associated with unacceptable symptoms (evidence level 5, grade D). Intestinal small bowel or sigmoid-gynaecological fistulas can usually be treated with resection of the diseased bowel segment (evidence level 5, grade D).¹⁹

For *enterovesical fistulas* surgery is the preferred approach (evidence level 5, grade D). Only in high risk patients (and after multiple operations and/or severely shortened bowel) should medical therapy be the first option (evidence level 5, grade D).¹⁹

For primary *enterocutaneous fistulas* either surgically (by resecting the diseased bowel segment) or medical therapy could be the treatment choice. On the other hand, post-surgical enterocutaneous fistulas should initially be treated conservatively with nutritional support and anatomical definition (evidence level 5, grade D).¹⁹

Concomitant abdominal abscess

Intra-abdominal abscesses in Crohn's disease patients present with classical features such as abdominal pain and fever or with atypical manifestations such as malaise, back pain or cough (due to diaphragmatic irritation). Abscesses may be identified by CT or MRI of the abdomen and pelvis (especially for patients with iodine contrast allergy or significant renal insufficiency). According to the European Consensus of Crohn's disease, active small bowel Crohn's disease with concomitant abdominal drainage should preferably be managed with antibiotics, surgical or percutaneous drainage following by delayed resection if necessary (evidence level 3, grade C).¹²

REFERENCES

- . Blumberg D, Beck D. Surgery of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:219-35.
- . Hawley PR. Emergency surgery for ulcerative colitis. *World J Surg* 1988;12:169-73.
- . Robert JH, Sachar DB, Aufses AH, et al. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *Am J Surg* 1990;159:550-5.
- . Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence. Gastrointestinal Consortium Panel. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.
- . Peppercorn MA, Odze RD. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease. In 2004 UpToDate®: www.uptodate.com
- . Sharan R, Schoen R. Cancer in inflammatory bowel disease. An evidence-based analysis and guide for physicians and patients. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:237-54.
- . Judge T, Lewis J, Lichtenstein GR. Colonic dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:495-523.



- . The American Gastroenterological Association: <http://www.gastro.org> (Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale).
- . The American Society for Gastrointestinal Endoscopy: <http://www.asge.org>.
- . Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;51(Suppl 5):V10.
- . Banerjee S, Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease. Medical therapy of specific clinical presentations. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:185-202.
- . Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl I):i16-i35.
- . Legnani PE, Kornbluth A. Therapeutic options in the management of strictures in Crohn's disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2002;12:589-603.
- . Morini S, Hassan C, Lorenzetti R, et al. Long-term outcome of endoscopic pneumatic dilatation in Crohn's disease. *Dis Liver Dis* 2003;12:851-2.
- . Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, et al. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:485-8.
- . Kochhar R, Ray JD, Sriram PV, et al. Intralesional steroids augment the effects of endoscopic dilation in corrosive esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 1999;49:509-13.
- . Ramboer C, Verhamme M, Dhondt E, et al. Endoscopic treatment of stenosis in recurrent Crohn's disease with balloon dilation combined with local corticosteroids injection. *Gastrointest Endosc* 1995;2:252-5.
- . Matsuhashi N, Nakajima A, Suzuki A, et al. Long-term outcome of non-surgical stricturoplasty using metallic stents for intestinal strictures in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51:343-5.
- . Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55:36-58.
- . Comerford LW, Bickston SJ. Treatment of luminal and fistulizing Crohn's disease with infliximab. *Gastroenterol Clin N Am* 2004;33:387-406.
- . Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962-72.
- . 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.
- . Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance treatment for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
- . Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:912-20.



NEWER BIOLOGICAL AGENTS FOR IBD

Nicoletta Mathou

Gastroenterologist, "Agia Olga" Hospital, Athens.

It is increasingly becoming accepted that immunogenetics play an important role in the predisposition, modulation and perpetuation of IBD. The major mission of the systemic immune system is to recognize foreign molecules and neutralize them. However, the mucosal immune system, being in constant proximity with the intestinal luminal contents, must constantly discriminate between those antigens that are potentially harmful from those that are not. The initial immune response against an invading pathogen is inflammation, with the recruitment of the appropriate inflammatory cytokines and cells, which after serving their purpose, are rapidly "down-regulate". In IBD, this initial immune response may be the appropriate, but it is not down-regulated, leading to chronic, uncontrolled intestinal inflammation.

Under normal situations, the intestinal mucosa is in a state of "controlled" inflammation regulated by a delicate balance between proinflammatory (TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-6, IL-12) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10, IL-11). In individuals who are genetically predisposed to IBD, the immune response to environmental agents that are usually innocuous, causes either an excessive inflammatory (Thelper-1) response, or a lack of an appropriate anti-inflammatory T regulatory response. Not surprisingly though, and having in mind that the conventional treatment for IBD has focused on nonspecific suppression of the inflammatory process and in parallel has its limitations in both efficacy and safety, the inflammatory and anti-inflammatory pathways have been thoroughly explored as specific targets for biologic therapies in IBD that can favorably alter this inappropriate balance in the intestinal immune system.

The **biologic therapies** being investigated for the treatment of IBD are predominantly proteins usually delivered intravenously or subcutaneously and encompass agents with diverse modes of action, including:

- a) native biologic preparations and isolates such as blood products and vaccines containing live, attenuated or killed microorganisms.
- b) recombinant peptides or proteins such as growth hormone, erythropoietin, etc.
- c) antibody-based therapies.
- d) nucleic acid-based therapies.
- e) cell and genes therapies.

Therapeutic proteins under study include recombinant human proteins, such as cytokines and growth factors, and monoclonal antibodies. Monoclonal antibodies are classified based on their target molecule of inhibition and the murine content that comprises the antibody structure. The original biologic products were fully murine antibodies, but using genetic engineering technology the mouse component of the antibody structure has been reduced significantly. **Chimeric antibodies** (eg, infliximab) contain murine components only in the antigen binding variable region of the antibody (25%), with the constant region being fully human (75%). A **humanized antibody** (eg,



CDP571) is 95% human protein. Finally, a **fully human monoclonal antibody** (eg, adalimumab) can now be generated in transgenic mice.

In addition to monoclonal antibody technology, another molecular approach to neutralize an inflammatory protein is through the creation of a **receptor fusion protein**. With this approach the actual cell surface receptor that binds to a protein, such as TNF, is fused to the constant region of an immunoglobulin molecule (eg, etanercept).

The currently available and under investigation biologic agents for IBD are summarized in [table 1](#).

PROINFLAMMATORY CYTOKINES INHIBITORS

Anti TNF therapies

TNF has received considerable attention as a therapeutic target in IBD. TNF plays a central role in the innate immune system's response against viral and bacterial infections and it represents an early and pivotal mediator of inflammation.

Infliximab

Among the various biologic agents, infliximab has received the most attention and is the only biologic agent approved in the US and Europe for the treatment and maintenance of the remission of patients with moderate to severe Crohn's disease unresponsive to conventional therapy, and for patients with actively draining fistulas.

Infliximab is a chimeric IgG1 monoclonal antibody, binding with high affinity to soluble and transmembrane TNF.

The first randomized placebo-controlled trial of infliximab focused on response rates after a single-blind infusion. A decrease in the CDAI of >70 points was observed in 65% of the patients treated with infliximab, compared with a 17% response in the placebo group, with the highest response rate at the dose of 5mg/kg (81%).

Patients who maintained their response 8 weeks after being treated were re-randomized at week 12 to placebo or infliximab every 8 weeks for four additional infusions. A significant difference was seen in the rate of remission at week 44 (52,9% infliximab vs 20% placebo; $p=0.013$), suggesting that repeated doses of infliximab may provide useful maintenance therapy.

These results were confirmed in a large study (ACCENT II) in which 573 patients with a CDAI score of at least 220 were enrolled.

Infliximab has been shown additionally to heal endoscopic lesions in Crohn's disease patients, unlike earlier studies on corticosteroids.

To establish whether infliximab is an effective maintenance therapy for patients with fistulae, a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial was performed in 306 Crohn's patients with actively draining fistulae of at least 3 months duration. At the end of the study, the time to loss of response was significantly longer for patients received infliximab than those who received placebo (>40 vs 14 weeks; $p<0,001$).

Initial studies on the use of infliximab in ulcerative colitis were scarce with conflicting



data. Definitely evidence for the role of infliximab in the treatment of ulcerative colitis has been recently offered by the two large placebo- controlled clinical trials ACT 1 and 2.

In the ACT 1 study, 364 patients with active ulcerative colitis despite use of steroids/azathioprine/mercaptopurine were randomized to receive placebo or infliximab 5 or 10mg/kg. Overall, infliximab was shown to be effective in treating active ulcerative colitis by reducing signs and symptoms, inducing remission, attaining mucosal healing and facilitating corticosteroid withdrawal compared with placebo.

In the ACT 2 study, 364 patients with ulcerative colitis, refractory to at least one standard therapy including mesalazine, corticosteroids or immunosuppressants were also randomized to receive infliximab 5 or 10 mg/kg or placebo at weeks 0, 2, 6, 14, 22. As a conclusion, in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis, infliximab induces and maintains clinical response, clinical remission and mucosal healing, and permits the tapering of corticosteroids while maintaining remission.

Although well tolerated, serious adverse effects may rarely occur, including serious infections, drug-induced lupus acute infusion reactions, delayed hypersensitivity reactions, demyelination, and possibly an increased risk of lymphoma, cardiac failure and death. As far as tuberculosis is concerned, reactivation of latent tuberculosis is a severe complication with all anti-TNF strategies. Due to murine elements induced immunogenicity, in a prospective study 61% of 125 infliximab-treated patients, developed antibodies to infliximab (ATI) after the fifth infusion. It is therefore recommended that infliximab-treated patients should receive a concomitant immunosuppressive agent to reduce the risk of ATI formation.

Finally, there have been several attempts to explain the lack of response observed in about 30% of patients. In a study involving 226 Crohn's patients, the response rate was significantly higher in patients with elevated than with normal CRP before-treatment values (76% vs 46%; $p=0.004$), suggesting that response was associated with higher systemic inflammation. To date, the only replicated predictor of response has been the concomitant use of an immunosuppressive.

CDP 571

CDP 571 is a humanized IgG4 anti-TNF α antibody. Four placebo-controlled trials have been reported in CD. Although initial studies suggested clinical responses and steroid-sparing effects, significant differences in remission and maintenance of remission compared with placebo were not documented. Anti-idiotypic antibodies against the humanized antibody were detected in 5,3% of the patients receiving CDP 571, illustrating the concept that immunogenicity is not completely eliminated with newer-generation monoclonal antibodies. Further clinical development of CDP 571 for the treatment of Crohn's disease has been discontinued.

CDP 870 (Certolizumab Pegol)

CDP 870 is a Fab fragment of a humanized anti-TNF monoclonal antibody linked to polyethylene glycol molecule that increases its biological half-life. A placebo-con-



trolled phase II trial of its subcutaneous use at doses of 100, 200 and 400mg showed significant short-term benefits at 2 weeks in patients with active Crohn's disease, but the difference was not sustained at 12 weeks. These preliminary results revealed only modest short-term effects, with a more pronounced effect in those with elevated CRP. Phase III studies are underway.

Adalimumab

Adalimumab is a fully human IgG1 anti-TNF monoclonal antibody, which was recently approved by the FDA for the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II/III trials of adalimumab for the induction and maintenance of remission in CD patients are ongoing and the preliminary results demonstrate efficacy at four weeks with loading doses of 160mg followed by 80mg, subcutaneously similar to those of infliximab. In addition, adalimumab was tolerated well in patients who lost their response to infliximab. Larger, phase III trials are underway to assess the long-term response to this agent in active CD.

Etanercept

TNF exerts proinflammatory effects by binding to two specific transmembrane receptors, p55 and p75. Etanercept is a human fusion protein formed by linking an Fc portion of an IgG1 human antibody to two human soluble p75 TNF receptors. It neutralizes the biologic activity of TNF by binding to soluble and transmembrane-bound TNF and prevent TNF from binding to the native TNF receptors. In contrast to its efficacy for rheumatoid arthritis, etanercept has not been found to be effective for the induction of remission in patients with active CD, although well tolerated at a dose of 25mg twice weekly subcutaneously.

Onercept

Onercept is a recombinant form of human soluble p55 TNF-receptor, neutralizing the biologic activity of TNF. A pilot study of onercept in patients with active CD showed a benefit at higher doses but final results of larger clinical trials were disappointing and the agent is no longer under development for CD.

Inhibitors of Proinflammatory Cytokine Receptors

Anti IL-6 receptor (IL-6R)

IL-6 is a cytokine with central role in immune regulation, inflammation, and hematopoiesis. Increased serum concentrations of IL-6 and soluble IL-6 receptor (IL-6R) have been correlated to clinical activity of CD. A humanized monoclonal antibody against IL-6R (tocilizumab, MRA) has been developed and its efficacy in the treatment of active CD was investigated in a randomized to placebo trial. The response and the remission rates in the MRA biweekly infusion group were significantly higher than in the placebo group. These preliminary data needs further confirmation from larger trials.



Inhibitors of Th 1 Polarisation

The biologic agents inhibiting Th1 polarisation in patients with IBD include monoclonal antibodies to IL-2, IFN γ , IL-18 and IL-12.

Daclizumab, a recombinant humanized IgG1 monoclonal antibody to IL-2R was investigated in an open-label pilot study in patients with refractory ulcerative colitis with beneficial results. **Basiliximab**, a chimeric monoclonal anti IL-2R antibody, was also evaluated, as a steroid-sensitizing agent in steroid-resistant UC, in a small study with encouraging results. Further placebo controlled trials are ongoing.

IL-12 is the key cytokine driving Th1 differentiation from precursor T-helper peripheral blood lymphocytes during the treatment period. A recently reported study was significant in active CD.

IFN γ is a key cytokine that enhances the Th1- mediated immune response while suppressing the proliferation of Th2 cells. Further clinical studies are needed to confirm the safety and efficacy of the humanized anti-IFN monoclonal antibody (HuZAF) in the treatment of CD.

IL-18 plays a role in the development of Th1 immune response by promoting Th1 differentiation. A monoclonal antibody has been developed, and human studies are awaited.

ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINE MEDIATORS

IL-10 is an anti-inflammatory cytokine that down-regulates the production of proinflammatory cytokines and is elevated in the serum and intestinal mucosa of patients with active CD and UC. The results of three phase III trials of parenteral use were disappointing. However rectal administration improves colitis in animals and further research in humans is needed.

IL-11 attenuates the inflammatory response by inhibiting the expression of NFK-B and in turn IL-1, TNF and other proinflammatory peptides. In trials a greater proportion of patients achieved remission compared to placebo but the appearance of thrombocytosis is of concern, given that CD is associated with a prothrombotic tendency. Oral and rectal administration is under investigation.

ADHESION MOLECULES INHIBITOR

The recruitment of leukocytes from the blood into the tissue is regulated by sequential engagement of adhesion molecules on leukocytes with signaling molecules on endothelial cells. The integrins are a family of cell-surface glycoproteins that act as adhesion molecules.

Natalizumab is an IgG4 humanized monoclonal antibody to $\alpha 4$ integrin. In a large phase II study natalizumab provided short-term efficacy in patients with moderate to severe CD with an optimal dose of two infusions at 3mg/kg four weeks apart. The results of a maintenance study with natalizumab demonstrated also a highly significant maintenance benefit. Recently, the ability to taper oral corticosteroids in



patients treated with natalizumab was evaluated in a randomized double-control trial. Natalizumab seems to be associated with steroids sparing effects in patients with CD. Intravenous natalizumab showed also some evidence of clinical benefit at 2 weeks post infusion in patients with active ulcerative colitis. Clinical trials in IBD are on hold at the moment, because of a recent report of polymyeloleukodystrophy in two patients receiving concomitant natalizumab and IFN β , the drug which was recently marketed for multiple sclerosis and has been taken off the market.

MLN-02 is a humanized IgG1 monoclonal antibody to $\alpha 4 \beta 7$ integrin which selectively inhibits leukocyte adhesion in the gastrointestinal mucosa. The drug is investigated in phase II clinical trials in patients with active CD and moderately severe UC.

The interaction of lymphocyte-associated $\alpha 1 \beta 2$ -integrin, also known as leukocyte function antigen (LFA)-1, and its ligand, ICAM-1, is important for the recruitment of leukocytes to inflammatory sites. **ISIS 2302 (alicaforsen)** results in a reduction in ICAM-1 protein expression. Trials evaluating higher doses of alicaforsen are underway and it is likely that the eventual development of anti-LFA-1 antibodies will be evaluated for treatment of IBD. A recent trial of enema administration of ISIS 2302 was reported to have been positive.

INHIBITORS OF T CELL ACTIVATION

CD40 ligand (CD40L) is an important co-stimulatory molecule involved in T-cell activation. A humanized monoclonal antibody (**toralizumab**) has been developed but studies have been halted because of concerns about the risk of thromboembolism.

Anti-CD4 antibodies have been used in a variety of autoimmune diseases, and have been tested in CD and UC. In both cases patients achieved clinical and endoscopic improvement but because of concerns of CD4 lymphopenia no further studies have been performed.

Visilizumab is a humanized antibody to CD3 that has been shown to selectively induce apoptosis in activated T cells. Initial positive results were confirmed by preliminary results of an ongoing phase I/II study aiming to evaluate the efficacy and safety of visilizumab in patients with severe steroid-refractory UC.

GROWTH HORMONE AND GROWTH FACTORS

Human growth hormone and a variety of growth factors may play an important role in IBD because of their potential use to heal and restore mucosal integrity.

The rationale for the use of growth hormone in CD is to reverse the catabolic process associated with inflammation. Initial results were promising but more controlled trials using the more conventional endpoints of improvement and remission are required.

Keratinocyte Growth Factors (KGF) and Epidermal Growth Factors (EGF) have been used in UC patients with no definite results.

Sargamostatim (recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) and filgrastim (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) are haematopoietic growth factors that stimulate cells of the innate immune system and



have been shown to be effective in the treatment of genetic syndromes resulting in neutrophil dysfunction and chronic granulomatous diseases. Phase II trials were performed in CD and it was suggested that both factors may be of benefit in patients with active and fistulising CD, possibly via an immunostimulant effect on neutrophils.

Conclusions

Infliximab is currently the only biologic agent approved for the treatment of inflammatory and fistulising Crohn's disease. However, ongoing research continues to generate new biologic agents targeted at specific pathogenic mechanisms involved in the inflammatory process. These will have to be tested in human disease to learn who are the likely candidates for this therapy, when is the best time for such interventions, and what combination of treatments and what schedule of administration is likely to produce the ultimate benefit with minimal toxicity. It is incumbent on clinicians to have a basic understanding of immunologic mechanisms and follow the clinical evidence on biologic therapies as it emerges.

Table 1. Biologic agents for IBD

- 1. Proinflammatory cytokines inhibitors**
Anti-TNF monoclonal antibodies: infliximab, CDP 571, CDP 870, adalimumab
Soluble TNF receptors: etanercept, onercept
Anti-IL-6 receptor antibody
Anti-IL-12 monoclonal antibody
Anti-IFN- γ monoclonal antibody: HuZAF
- 2. Anti-inflammatory cytokine mediators IL-10, IL-11**
Recombinant IL-10: rHuIL-10
Ex vivo IL-10 gene transfer to vectors
- 3. Adhesion molecule inhibitors**
Anti- $\alpha 4$ integrin monoclonal antibody: natalizumab
Anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin monoclonal antibody: LDP-02
Antisense oligonucleotide to intercellular adhesion molecule -1: ISIS 2302
- 4. T-cell inhibitors**
Cyclosporine A
Anti-CD3 monoclonal antibody: visilizumab
Anti-CD25 monoclonal antibodies: daclizumab, basiliximab
- 5. Cell-based therapies**
Extracorporeal photoimmunotherapy
Adsorption apheresis
Autologous stem cell bone marrow transplantation
- 6. Signal transduction inhibitors**
P38 mitogen-activated protein kinase inhibitor: CN1-1493
- 7. Transcription factor inhibitors**
Antisense oligonucleotide to P65 nuclear factor-Kb
- 8. Hematopoietic growth factors**
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: sargamostatim
Granulocyte colony-stimulating factor: filgrastim



REFERENCES

1. Blonski W, Lichtenstein GR. Complications of biological therapy for inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Jan; 22(1):30-43.
2. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2005; 65(16):2253-86.
3. Geboes K. Biological therapies in IBD: an international course. *Drugs* 2001 Mar; 4(3): 265-7.
4. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Medical treatment of inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Jul; 21(4):443-7.
5. Ross AS, Cohen RD. Medical therapy for ulcerative colitis: the state of the art and beyond. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004 Dec; 6(6):488-95.
6. Lim WC, Hanauer SB. Emerging biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord*. 2004; 4(2):66-85.
7. Papachristou GI, Plevy S. Novel biologics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004 Jun; 33(2):251-69.
8. Legnani P, Kornbluth A. Newer Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004 Jun; 7(3):161-167.
9. Cohen RD. Evolving medical therapies for ulcerative colitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002 Dec; 4(6):497-505.
10. Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999 Jun; 28(2):297-321.
11. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-769.
12. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
13. 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.
14. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
15. Sandborn WJ, Feagan BG. Review article: mild to moderate Crohn's disease: defining the basis for a new treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 263-77.
16. Friedman S. General principles of medical therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 191-208.
17. Hanauer SB. Biological Agents for IBD. AGA Postgraduate Course, 2005: 203-221.
18. Sandborn WJ, Targan S. Biologic Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1592-1608.
19. Egan LJ, Sandborn WJ. Positioning novel biologic, probiotic and apheresis therapies for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005 Dec; 7(6):485-91.
20. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. The role of biological therapy in inflammatory bowel disease. *Drugs Today (Barc)*. 2001 Feb; 37(2):121-133.



Εισηγήσεις Στρογγυλών Τραπεζιών

Στρογγυλό Τραπέζι

ΙΦΝΕ και παιδική ηλικία

Πρόεδρος: Ξυνόπουλος Δημήτριος, Ρώμα-Γιαννίκου Ελευθερία

Σχολιασμός: Παπαβασιλείου Ευστάθιος

Κλινικό Φάσμα της νόσου στα παιδιά και Διαγνωστική προσέγγιση

Καραγκιόζογλου Θ.

Φαρμακευτική Αντιμετώπιση

Παναγιώτου Ι.

Χειρουργική Θεραπεία

Γερουλάνος Γ.

IBD IN CHILDHOOD**Aspects of Surgical Therapy***G. Christopoulos-Geroulanos, M. Soutis*2nd Department of Pediatric Surgery, "Hagia Sophia" Children's Hospital, Athens

It is almost 200 years now since the first report of a disease that some 100 years later was described as regional enteritis and was given the name of its first author: Crohn's Disease. The history of Ulcerative Colitis is almost as long and it was initially thought to be completely distinct from Crohn's Disease. Now they go together under the term Inflammatory Bowel Disease. This means that although they share some common features in their etiology and pathogenesis, they can still be recognized as separate entities. However there remain some cases where the distinction between the two is impossible or remains so for a considerable time, delaying the final diagnosis. Based on these facts Crohn's Disease and Ulcerative Colitis are brought together.

The features of Crohn's Disease as well as Ulcerative Colitis are being discussed extensively by the pediatric panelists in this discussion and are not included in detail in this summary. There are however, some features, in addition to those common in both, that permit distinction in most cases. The etiology for both has not yet been clarified. It involves in both diseases an inflammatory process, which allows grouping them together under the same heading.

The pathology has also been described; suffice it to say in broad terms that the inflammatory process in Crohn's Disease involves the entire thickness of the intestinal wall, while Ulcerative Colitis affects primarily only the mucosa. In addition, Crohn's disease may affect any and all segments of the intestinal tract, which explains the term regional enteritis; whereas Ulcerative Colitis is always restricted in the large bowel leaving the proximal parts of the intestinal tract free (Table 1)

Based on the symptoms one can also differentiate approximately between the two entities (Table 2). Hematochezia is rare in Crohn's Disease, while colicky abdominal pain, anorexia and vomiting are more infrequent in Ulcerative Colitis.

The differences described above determine to a great extent the planning of the treatment of each of these two diseases. Crohn's Disease is characterized by its regional involvement. Its manifestations can usually be quite successfully treated by non-surgical means. The scope of pharmacologic treatment and its results remains in the hands of the pediatrician. However, quite characteristic of Crohn's Disease is the frequent appearance of complications. Among those complications fistula formation, either external or internal between different enteric segments, is quite frequent. It is the result of the transmural involvement of the bowel. These fistulas may be resistant to non-surgical treatment and may consequently require surgical excision. This excision may involve enterectomy and reanastomosis which can be rather extensive. It is therefore mandatory to try as much as possible to bring the basic disease under control before attempting resection. External fistulae appear usually in the form of perianal fistulae. Ligation and traction by means of the Hippocratic method may be



beneficial; otherwise deviation of the fecal stream may become necessary. Abscess formation, another frequent complication of Crohn's Disease may in its initial stages respond favorably to non-surgical treatment, but will require drainage and if it results in the formation of a fistula then resection of the fistula will be the treatment of choice.

In general, however, surgical treatment of the complications of Crohn's Disease will require careful planning and close collaboration between the pediatrician/gastroenterologist and the surgeon for optimal results. One must bare in mind that "regional enteritis" may present with relapsing episodes interspersed with periods of remission and that normal appearing segment of the intestine may either flair up in the future or become involved requiring further resection. It is therefore advisable during surgery to be as conservative as possible but to avoid leaving grossly pathological segments during resection.

By contrast, Ulcerative Colitis is characterized by strict involvement of the large bowel. Therefore, the elimination of the large bowel will result in permanent cure of the disease. In addition, it is well established that in long standing active disease the development of colonic cancer is a frequent complication. Nevertheless, the standard treatment of Ulcerative Colitis, as in Crohn's Disease, is pharmacologic and Surgery is indicated either in long standing active disease, or in the presence of complications. Then resection of the diseased segment is recommended. In cases in which colonic involvement predominates may be cured after total colectomy or experience prolonged periods of remission. This may also happen after partial resection for intractable localized disease.

Timing of the operation is crucial in both Crohn's Disease as well as in Ulcerative colitis. Resection for minimal involvement may have to be repeated and may have disastrous consequences. On the other hand, intractable disease leading to prolonged hospitalizations, growth retardation and malnutrition or delayed puberty may be improved or reversed following elimination of the diseased bowel.

Toxic megacolon is the most serious complication. It is reported to occur in about 5% of the cases and is even more infrequent in children. However, it is a medical and surgical emergency and needs to be treated aggressively. It is characterized by colonic dilatation, accompanied with general toxicity, fever, abdominal tenderness as in peritonitis. Due to the toxicity, cardiac involvement electrolyte disturbances and dehydration may also be present. The greater the colonic dilatation, the greater the risk of perforation, which is accompanied by increased mortality. The patient's homeostasis must be restored as quickly and as well as possible, together with bowel rest and parenteral nutrition. If treatment fails to improve the patient's condition, or if perforation, or hemorrhage supervenes, emergency colectomy will be required. Otherwise interval colectomy will have to be considered. Another indication for colectomy is chronic dependence of steroids. Lastly, in children growth factors and the retardation of puberty must also be considered. The benefits of total colectomy and the improvement of life substantially outweigh the risks of surgical colectomy, which represents



the only cure of the disease, fully justify the surgical intervention.

The operation consists of total colectomy and ileoanal pull through with rectal anastomosis. Ideally it is performed in two stages. In the first stage colectomy and terminal ileostomy is performed. This results in dramatic improvement of the patient's general condition. The rectal stump is exteriorized suprapubically as a mucus fistula. When the mucosa in the rectal stump has sufficiently improved by endoscopy, then the second stage may be achieved which consists of stripping of the mucosa of the stump and pull through of the terminal ileum through the muscular cuff. The ileo-rectal anastomosis is performed right above the dentate line of the rectum. There is no need to create a reservoir for continence because the terminal ileum responds well in its function of fluid reabsorption and after a relatively short period of time bowel movements are reduced to 3-5 per day with interval continence. Care must be taken to keep the muscular cuff short in order to avoid stenoses at the level of the pulled through segment of the ileum.

If a reservoir is created, pouchitis is the most common complication. Its frequency is given with 10-50%. It manifests itself with watery, frequently bloody stools, fever and malaise and arthralgia which will have to be treated. In about 15-45% it remains refractory to treatment and the reservoir has to be undone and a permanent ileostomy placed. In about 10-25% intestinal obstruction may appear which often responds to nonsurgical measures. If it does not resolve with conservative measures symphysiolysis is mandatory. Finally in about 3-10% of the cases abscess formation may present requiring drainage.

The prognosis is good in most cases of both Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Patients with Crohn's disease may expect to live a normally long life, although morbidity may lead them to frequent hospitalizations. This is particularly true in predominantly colonic involvement. In ulcerative Colitis many patients lead a normal life with some pharmacologic support. In severe or long standing cases total colectomy will be curative. After a period of adaptation, the increased frequency of stools will be well tolerated.



Table 1 Main pathologic differences between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis

	Crohn's Disease	Ulcerative Colitis
Etiology	Unknown	Unknown
Involvement	Regional involvement of any GI segment <i>(In 10-15% localized in the colon)</i>	Continuous involvement of the large bowel <i>(The terminal ileum may be affected by refluxing material)</i>
Extra intestinal manifestations	<u>Relatively common:</u> Weight loss Growth retardation Delayed puberty Hepatitis Arthritis	<u>Relatively uncommon:</u> Weight loss Growth retardation Delayed puberty Hepatitis Arthritis
	<u>Relatively uncommon:</u> Sclerosing Cholangitis	<u>Relatively common:</u> Sclerosing Cholangitis
Complications	<u>Relatively common:</u> • Adhesions betw. Intestinal loops • Abscess formation • Strictures • Fistulae	<u>Relatively uncommon:</u> • Adhesions betw. Intestinal loops • Abscess formation • Strictures • Fistulae
	<u>Relatively uncommon:</u> • Toxic megacolon • Dysplasia • malignancy	<u>Relatively common:</u> • Toxic megacolon • Dysplasia • malignancy

Table 2 Symptoms

	CD	UC
Diarrhea	==	+
Hematochezia	±	++
Abdominal pain (colic)	+++	±
Anorexia	+++	+
Vomiting	++	(+)
Weight loss	+++	(+)
Growth retardation	+++	+
Delay of puberty	+++	+
Abdominal tenderness	+	+
Palpable abdominal mass	+	—
Perianal disease	frequent	Rare



αναρτημένες ανακοινώσεις



ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ MDR1 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Κωνσταντίνος Χ. Κατσάνος*, Marc Ferrante, Karolien Claes, Nele Van Schuerbeek, Lisbet Henckaerts, Marie Pierik, Marie Joossens, Sofie Joossens, Gert Van Assche, Paul Rutgeerts, Séverine Vermeire, Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος*.

Division of Gastroenterology, University of Leuven Hospitals, Leuven, Belgium

*Α' Παθολογική Κλινική (Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα)

ΣΚΟΠΟΣ: Υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες στη βιβλιογραφία για το ρόλο του γονιδίου MDR1 (multi-drug resistance) και του τελικού προϊόντος του μιας ειδικής γλυκοπρωτεϊνικής αντλίας [P-glycoprotein pump (P-gp)] στην αιτιοπαθογένεια της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των Εντέρων (ΙΦΠΕ). Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν έναν σημαντικό ρόλο του MDR1-C3435T αλληλίου στην προδιάθεση για ελκώδη κολίτιδα (UC). Μελετήσαμε πολυμορφισμούς του MDR1 γονιδίου σε μια σημαντική σειρά ασθενών με ΙΦΠΕ για να διερευνήσουμε πιθανούς συσχετισμούς με ορισμένους φαινότυπους της πάθησης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν με τη μέθοδο PCR-RFLP οι πολυμορφισμοί G2677T/A (*Ala893Ser/Thr*), και C3435T (*Ile1145Ile*) του γονιδίου MDR1 σε 837 ασθενείς με ΙΦΠΕ [716 με νόσο του Crohn (CD) και 121 με ελκώδη κολίτιδα (UC)] καθώς και σε 383 υγιείς μάρτυρες από την ίδια περιοχή αναφοράς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικά μικρότερη συχνότητα του MDR1-3435 T αλληλίου στην CD (51%) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (58%) [$p=0.004$] ενώ δεν διαπιστώθηκε καμιά συσχέτιση με την UC (54%). Η πολυπαραγοντική ανάλυση στους CD ασθενείς έδειξε ότι το MDR1-3435T αλληλίο συσχετιζόταν με την συριγγοειδή μορφή της πάθησης (OR 1.84; 95% CI 0.98-3.5; $p=0.058$). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΙΦΠΕ, CD ή UC και τους μάρτυρες για τον πολυμορφισμό G2677T/A.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σε αυτή τη σειρά των ασθενών με ΙΦΠΕ δείξαμε ότι ο πολυμορφισμός C3435T του MDR1 γονιδίου συσχετίζεται με την προδιάθεση για νόσο του Crohn. Αν και δεν επιβεβαιώσαμε συσχέτιση με την UC, μια μέτρια επίδραση των MDR1 πολυμορφισμών στους UC ασθενείς μας δεν μπορεί να αποκλειστεί λόγω του μικρού αριθμού δείγματος ασθενών με UC. Οι πολυμορφισμοί του MDR1 γονιδίου ίσως συσχετίζονται με την προδιάθεση για ΙΦΠΕ μέσω απορύθμισης της δραστηριότητας της P-gp αντλίας.



Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ G2677T ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ MDR1 ΣΥΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΣΤΗΝ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ

Κωνσταντίνος Χ. Κατσάνος*, Marc Ferrante, Lisbet Henckaerts, Marie Pierik, Marie Joossens, Sofie Joossens, Karolien Claes, Nele Van Schuerbeek, Gert Van Assche, Paul Rutgeerts, Séverine Vermeire, Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος*.

Division of Gastroenterology, University of Leuven Hospitals, Leuven, Belgium

*Α' Παθολογική Κλινική (Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα),

ΣΚΟΠΟΣ: Αν και η αζαθειοπρίνη (AZA) είναι αποτελεσματική στην διατήρηση της ύφεσης στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων (ΙΦΠΕ) συσχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες, ορισμένες από τις οποίες έχει αναφερθεί ότι προσδιορίζονται γενετικά μέσω των πολυμορφισμών του γονιδίου TPMT (Thio-Purine-Methyl-Transferase) το οποίο εμπλέκεται στο μεταβολισμό της AZA. Λόγω έλλειψης δεδομένων για το ρόλο των πολυμορφισμών του MDR1 γονιδίου στην πρόβλεψη ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση AZA, μελετήσαμε την συσχέτιση πολυμορφισμών των γονιδίων MDR1 και TPMT με τις παρενέργειες της AZA.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν αναδρομικά οι φάκελοι 1815 ασθενών με ΙΦΠΕ με στόχο τον προσδιορισμό των ασθενών που λάμβαναν AZA και λόγους για τους οποίους διέκοψαν την θεραπεία αυτή. Προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο PCR-RFLP οι πολυμορφισμοί G2677T/A και C3435T του γονιδίου MDR1 και οι σημαντικότεροι πολυμορφισμοί του γονιδίου TPMT (G238C, G460A και A719G).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συγκεντρώθηκαν στοιχεία από 775 ΙΦΠΕ ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν AZA εκ των οποίων οι 229 (29.5%) [163 με Crohn's και 66 με ελκώδη κολίτιδα] διέκοψαν την AZA μετά από διάστημα 20.5 ± 24.5 μηνών (εύρος 1 εβδομάδα-129 μήνες). Η μέση ημερήσια δόση AZA ήταν 2.16 ± 0.84 mg/Kg. Οι βασικοί λόγοι διακοπής της AZA ήταν αναποτελεσματικότητα σε 56 (24.4%) και παρενέργειες σε 142 (62%) ασθενείς [Πίνακας]. Ο MDR1 G2677T πολυμορφισμός ήταν σημαντικά συχνότερος στους ασθενείς που διέκοψαν την AZA σε σύγκριση με τους ασθενείς που ανέχθηκαν την AZA [63.4% και 39% η συχνότητες του T αλληλίου αντίστοιχα] [$p=0.028$, OR 1.59 [95%CI 1.05-2.41]]. Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε μια ανεξάρτητη σημαντική σχέση του MDR1 G2677T πολυμορφισμού με την γαστρεντερική και γενική δυσανεξία στην AZA [$p=0.009$, OR 3.99 [95% CI 1.33-11.93]]. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές για κανένα πολυμορφισμό του TPMT γονιδίου μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν και εκείνων που συνέχισαν την AZA. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των TPMT πολυμορφισμών και ειδικών παρενεργειών της AZA συμπεριλαμβανομένης της μυελοτοξικότητας αν και ένας ασθενής που ανέπτυξε λευκοπενία μια εβδομάδα μετά την έναρξη της AZA ήταν ομόζυγος σε δυο πολυμορφισμούς (TPMT*3B/*3C).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σε αυτή την αναδρομική ανάλυση της χρήσης της AZA στην ΙΦΠΕ, η AZA διεκόπη στο 24.4% των ασθενών λόγω αναποτελεσματικότητας και στο 62% των ασθενών λόγω παρενεργειών. Ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση των παρενεργειών με τους πολυμορφισμούς του TPMT γονιδίου, οι ασθενείς με τον MDR1-G2677T πολυμορφισμό χρειαζόταν σημαντικά πιο συχνά να διακόψουν την AZA λόγω γαστρεντερικής ή γενικής δυσανεξίας. Τα ευρήματα αυτά χρειάζονται προοπτική επιβεβαίωση, όμως σαφώς υποδηλώνουν έναν ρόλο του συστήματος MDR1/P-gp στο μηχανισμό δράσης της αζαθειοπρίνης.

Αίτια διακοπής AZA στην ΙΦΠΕ	Ασθενείς (n=229)	%
Γαστρεντερική/γενική δυσανεξία	40	17.5
Παγκρεατίτιδα	24	10.5
Ηπατοτοξικότητα	22	9.7
Μυελοτοξικότητα	16	7.0
Σοβαρή λοίμωξη	14	6.1
Γριππώδης συνδρομή	13	5.7
Δερματική αλλεργία	11	4.8
Νεφλοσυσ/δυσπλασία/λέμφωμα	4	1.7
Σπάνια αίτια	2	0.9
Θάνατος από άλλη πηλη της ΙΦΠΕ αιτία	1	0.4
Μακροχρόνια ύφεση παθήσης	12	5.2
Αναποτελεσματικότητα	56	24.4
Εγκυμοσύνη	14	6.1



Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ C3435T ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ MDR1 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΕΙ ΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ.

Κωνσταντίνος Χ. Κατσάνος*, Marc Ferrante, Lisbet Henckaerts, Marie Pierik, Marie Joossens, Sofie Joossens, Karolien Claes, Nele Van Schuerbeek, Gert Van Assche, Paul Rutgeerts, Séverine Vermeire, Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος*.

Division of Gastroenterology, University of Leuven Hospitals, Leuven, Belgium

*Α' Παθολογική Κλινική (Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα)

ΣΚΟΠΟΣ: Τα κορτικοστεροειδή 'αντλούνται προς τα έξω' από τα κύτταρα-στόχους μέσω μιας ειδικής γλυκοπρωτεϊνικής αντλίας [P-glycoprotein pump (P-gp)] η οποία αποτελεί το τελικό προϊόν του γονιδίου MDR1 (multi-drug resistance). Έχει αναφερθεί μια σημαντική σχέση μεταξύ των πολυμορφισμών του γονιδίου MDR1 και της έκφρασης/λειτουργικότητας της P-gp αντλίας. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση μεταξύ πολυμορφισμών του γονιδίου MDR1 και της ικανότητας μείωσης των κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων (ΙΦΠΕ).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν με τη μέθοδο PCR-RFLP οι πολυμορφισμοί G2677T/A (Ala893Ser/Thr), και C3435T (Ile1145Ile) του γονιδίου MDR1 σε 167 ασθενείς με ΙΦΠΕ (104 με νόσο του Crohn (CD) και 63 με ελκώδη κολίτιδα (UC) οι οποίοι ελάμβαναν συστηματικά κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν με βάση την ικανότητα μείωσης των κορτικοστεροειδών στις εξής ομάδες: ομάδα 1 (αδύνατη μείωση), ομάδα 2 (μερική μείωση-στεροειδή>50% της αρχικής δόσης), ομάδα 3 (σημαντική μείωση- στεροειδή <50% της αρχικής δόσης), ομάδα 4 (πλήρης απόσυρση, με εξαίρεση των χειρουργημένων ασθενών).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά 77 ασθενείς (45.9%) ήταν αδύνατο να μειώσουν τα κορτικοστεροειδή (ομάδα 1) ενώ μερική, σημαντική και πλήρης απόσυρση καταγράφηκε σε 28 (ομάδα 2, 17%), 18 (ομάδα 3, 11.2%) και 44 (ομάδα 4, 25.9%) ασθενείς αντίστοιχα. Ασθενείς με σημαντική ή πλήρη απόσυρση των κορτικοστεροειδών είχαν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα του C3435T μεταλλαγμένου αλληλίου [$p=0.027$, O.R 0.58 [0.35-0.94]] και των CT και TT γονότυπων [$p=0.045$, O.R 0.414[0.172-0.995]] σε σύγκριση με τους ασθενείς με αδύνατη ή μερική μείωση των κορτικοστεροειδών [ομάδες 1 και 2]. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων των ασθενών για τις μεταλλάξεις του G2677T/A αλληλίου.

Ομάδες μείωσης κορτικοστεροειδών	MDR1 3435 T αλληλίο%	% TT γονότυπος
Ομάδα 1 (αδύνατη μείωση)	61	32
Ομάδα 2 (μερική μείωση)	57.1	32.1
Ομάδα 3 (σημαντική μείωση)	46.9	18.7
Ομάδα 4 (πλήρης απόσυρση)	46.1	18

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στην ΙΦΠΕ ο πολυμορφισμός C3435T του MDR1 γονιδίου συσχετίζεται με την ικανότητα μείωσης των κορτικοστεροειδών. Διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με το MDR1 3435T αλληλίο ήταν λιγότερο επιδεκτικοί στη μείωση των κορτικοστεροειδών, υποδηλώνοντας με αυτό τον τρόπο μια σημαντική επίδραση του πολυμορφισμού C3435T στη ρύθμιση της δραστηριότητας της P-gp αντλίας.



**TA ANTI-SACCHAROMYCES CEREVISIAE MANNAN ANTIBODIES (ASCA)
ΠΡΟΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN.**

Γ.Ι. Μάντζαρης, Χρ. Κаланτζής*, Α. Τσιρογιάννη^, Α. Ρούσσος, Α. Χρηστίδου, Σ. Κουλάκου, Ν. Ράπτης, Ν Κаланτζής*, Χρ. Παπαστεριάδης^, Γ. Τριανταφύλλου.

Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Γαστρεντερολογική Κλινική*, ΝΙΜΤΣ, Τμήμα Ανοσολογίας^, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα.

Σκοπός: να μελετηθεί η απώτερη έκβαση της νόσου του Crohn (NC) σε σχέση με τον τίτλο των ASCA στον ορό των ασθενών.

Ασθενείς και μέθοδος: Στα 1998 ανιχνεύθηκαν στον ορό 41 ασθενών με NC IgA και IgG-ASCA με μέθοδο ELISA και αντισώματα ορού κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων με περιφερική κατανομή (pANCA) με έμμεσο ανοσοφθορισμό σε μονιμοποιημένα με αιθανόλη κοκκιοκύτταρα περιφερικού αίματος. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν προοπτικά για 7-8 έτη. Οι δημογραφικές και κλινικές παράμετροι καθώς και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις, συντηρητικές και χειρουργικές, καταγράφηκαν αναλυτικά. Τα αντισώματα pANCA και ASCA ανιχνεύθηκαν εκ νέου μετά 4 έτη.

Αποτελέσματα: Δύο από 41 (5%) νεαροί ασθενείς με κολίτιδα NC (φλεγμονώδη, χωρίς στενώσεις ή συρίγγια) ήταν pANCA+. 26/41 (63.4%) ασθενείς ήταν ASCA+. Καπνιστές ήταν οι 17 από τους 26 (65%) ASCA+ και οι 8 από 15 (53%, p=0.3) ASCA-. Δεκαεπτά ασθενείς είχαν και IgA και IgG ASCA+ (διπλοί θετικοί), 7 είχαν θετικά μόνο τα IgA-ASCA+ και δύο είχαν θετικά τα IgG-ASCA+. Από τους 17 ασθενείς με διπλά ASCA+, 11 είχαν ειλεΐτιδα και 6 είχαν ειλεΐτιδα και δεξιός κατανομής κολίτιδα ενώ 9/17 ήταν καπνιστές. Στα 1998, όταν ανιχνεύθηκαν ASCA και pANCA, 5/17 ασθενείς είχαν ήδη υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία για αποφρακτική και/ή συρίγγια νόσο του ειλεού (4) ή ειλεοκολίτιδα (1). Στη διάρκεια των 8 ετών της παρακολούθησης, 11/17 διπλά θετικούς ASCA+ ασθενείς υποβλήθηκαν στην 1^η (v=8) ή τη 2^η (v=3) χειρουργική επέμβαση για αποφρακτική (v=5) ή για αποφρακτική και εσωτερική συρίγγια (internal fistulizing disease) (v=3) ειλεΐτιδα ή ειλεοκολίτιδα, ή για εκ νέου απόφραξη του νέο-τελικού ειλεού. Συνολικώς 13 ασθενείς υποβλήθηκαν σε μία τουλάχιστο χειρουργική επέμβαση και 8/13 ήταν καπνιστές. Μόνο 4 διπλά θετικοί ASCA+ ασθενείς (2 με ειλεΐτιδα, 2 με ειλεοκολίτιδα, ένας καπνιστής) δεν είχαν υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία αλλά και οι 4 ελάμβαναν αζαθειοπρίνη 3-6 μήνες από τη διάγνωση της νόσου. Αντίθετα, ουδείς από τους 15 (36.6%) διπλά αρνητικούς ASCA- ασθενείς [4 με κολίτιδα, 1 με ειλεΐτιδα, 12 με ειλεΐτιδα και εκτεταμένη κολίτιδα] υποβλήθηκε σε χειρουργική θεραπεία για 8-10 έτη μετά τη διάγνωση της νόσου. Από τους τελευταίους μόνο 3 ελάμβαναν ανοσοτροποποιητικά. Επίσης, ουδείς από τους 9 IgA-ASCA+ ή IgG-ASCA+ χειρουργήθηκε και μόνο 3/9 ελάμβαναν ανοσοτροποποιητικά. Η θετικότητα ή αρνητικότητα των ασθενών στα pANCA/ASCA δεν μεταβλήθηκε διαχρονικά.

Συμπέρασμα: Η προοπτική αυτή μελέτη είναι σε πλήρη συμφωνία με τα δεδομένα των Vasilauskas et al [Gut 2000;47:487] και συνηγορεί ότι η συνύπαρξη IgA και IgG ASCA ανιχνεύει υποκατηγορία ασθενών με NC με ουλорικνωτική και/ή εσωτερική συρίγγια νόσο. Ενδιαφέρον εύρημα ήταν η καθυστέρηση της επέμβασης σε ασθενείς διπλά θετικούς για ASCA που ελάμβαναν αζαθειοπρίνη, αλλά οι αριθμοί είναι μικροί για να εξαχθεί σαφές συμπέρασμα.



ΠΟΣΟ ΣΥΜΜΟΡΦΩΝΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN ΣΕ ΜΑΚΡΑ ΥΦΕΣΗ.

Γ.Ι. Μάντζαρης, Α. Ρούσσος, Χρ Καλαντζής*, Σ. Κοιλιάκου, Ν Ράπτης, Ν Αποστόλου, Ι Καλαφατάς, Ν Καλαντζής*, Γ Τριανταφύλλου.

Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» και Γαστρεντερολογική Κλινική*, ΝΙΜΤΣ, Αθήνα.

Εισαγωγή: Αντικρουόμενες αναφορές έχουν διατυπώσει την άποψη ότι ασθενείς με νόσο του Crohn (NC) σε μακρά ύφεση με αζαθειοπρίνη ενδέχεται να υποτροπιάσουν ή να μη υποτροπιάσουν ταχέως μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν είναι όμως γνωστό πόσο συμμορφώνονται με τη θεραπεία οι ασθενείς αυτοί κι αν το επίπεδο της συμμόρφωσης επηρεάζει τη θεραπεία συντήρησης.

Ασθενείς και μέθοδος: Τριάντα ασθενείς με NC σε ύφεση για >4 έτη με αζαθειοπρίνη (2-2.5 mg/kg/ημέρα) και φυλικό οξύ (5 mg/ημέρα) παρακλήθηκαν να καταγράψουν κάθε 2^ο μήνα καθημερινά για 6 μήνες (3 καταγραφές) τον αριθμό των δισκίων που κατανάλωναν καθημερινά και να στέλνουν τις καταγραφές ανώνυμα (στον ΓΙΜ) σε προπληρωμένους φακέλλους. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν κάθε μήνα στο εξωτερικό Ιατρείο με κλινική εξέταση, συνήθη εργαστηριακό έλεγχο και συμπλήρωση του δείκτη δραστηριότητας της NC (CDAI) τις 7 ημέρες πριν την επίσκεψη στην κλινική. Παράλληλα, οι ασθενείς συμπλήρωναν ένα βραχύ ερωτηματολόγιο ποιότητας της ζωής ασθενών με IBD (short IBD Questionnaire, sIBDQ) πριν και κατά το τέλος της 6μηνιας καταγραφής. Οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι δεν συμμορφωνόταν με τη θεραπεία αν δεν είχαν λάβει θεραπεία συνολικά για >4 ημέρες τον προηγούμενο μήνα.

Αποτελέσματα: Εννέα ασθενείς είχαν τελική ειλεΐτιδα, 15 ειλεοκολίτιδα και 6 κολίτιδα. Οι 28/30 (93.3%) ασθενείς ανταποκρίθηκαν ταχυδρομώντας τους φακέλλους με τον αριθμό των δισκίων που είχαν λάβει τον προηγούμενο μήνα. Μόνο 10 ασθενείς (37.5%) συμμορφώθηκαν με τη θεραπεία. Οι 14 ασθενείς (50%) έχασαν κατά μέσο όρο 7.2 (εύρος 5-8) ημέρες και 4 (14.3%) ασθενείς 9.7 (9-12) ημέρες θεραπείας με αζαθειοπρίνη κάθε μήνα. Η μέση ημερήσια δόση της αζαθειοπρίνης σε μη συμμορφούμενους ασθενείς ήταν 102 mg. Παρόλα αυτά οι ασθενείς διατήρησαν την κλινική ύφεση (CDAI <150) και έξοχη ποιότητα ζωής [sIBDQ μέσο σκορ 185 (εύρος 175-210)] σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκαν διαταραχές στις εργαστηριακές εξετάσεις. Οι ασθενείς συμμορφώθηκαν πολύ περισσότερο με τη θεραπεία φυλικού οξέος (20/28, 71.4%) αλλά και πάλι 8 ασθενείς δεν έλαβαν κατά μέσο όρο 6.2 (εύρος 5-8) ημέρες θεραπείας κάθε μήνα.

Συμπέρασμα: Ασθενείς με NC σε θεραπεία συντήρησης με αζαθειοπρίνη για >4 έτη μπορεί να διατηρούν μακροχρόνια την ύφεση της νόσου ακόμη και με υποθεραπευτικές δόσεις του φαρμάκου. Αν τα ευρήματα αυτά επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες μελέτες ίσως δεν πρέπει να διστάσουμε να διακόπτουμε τη θεραπεία τουλάχιστο σε μερικούς από τους ασθενείς αυτούς που ενώ έχουν ύφεση δεν συμμορφώνονται με τη θεραπεία. Ένα άλλο σημείο άξιο συζήτησης είναι ότι οι υποθεραπευτικές δόσεις αζαθειοπρίνης μπορεί να ευθύνονται και για τη μακρόχρονη ασφάλεια του φαρμάκου.



Ο ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΙΟΣ ΩΣ ΑΙΤΙΟ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ ΤΗΣ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ ΒΑΡΕΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Γ.Ι. Μάντζαρης, Χρ. Καλαντζής*, Κ Φουντούλης*, Ν Ράπτης, Σ Κουλάκου, Α. Ρούσσος, Α Χρηστίδου, Κων Πετράκη, Κ Λαρίου^, Καλ Πετράκη, Σ Μπαράτσος[†], Ν Καλαντζής*, Γ Τριανταφύλλου.

Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, Μικροβιολογικό Τμήμα*, Τμήμα Ιστοπαθολογίας^, Α' Χειρουργική Κλινική[†], ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» και *Γαστρεντερολογική Κλινική, ΝΙΜΤΣ, Αθήνα.

Εισαγωγή: Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) ενέχεται στις εξάρσεις ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) και ίσως ευθύνεται για την αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας της βαρείας ΕΚ. **Σκοπός:** Να μελετηθεί ο επιπολασμός της CMV λοίμωξης σε ασθενείς με ΕΚ που υποβάλλονται σε κολεκτομή μετά από αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας. **Ασθενείς και μέθοδοι:** 96 συνεχόμενοι ασθενείς με ΕΚ [56 θήλεις, μέσης ηλικίας 35 έτη (εύρος 16-82), 82 (85%) μη καπνιστές] συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς απέτυχαν να μπουν σε ύφεση με το κλασικό σχήμα στεροειδών της Οξφόρδης για 3-10 ημέρες και/ή επιπρόσθετα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και ήταν υποψήφιοι για κολεκτομή. 39 ασθενείς παρακολουθούσαν τα εξωτερικά Ιατρεία ΙΦΝΕ της Κλινικής μας και εισήχθησαν για το εντατικό θεραπευτικό σχήμα εξ αιτίας βαρείας έξαρσης ΕΚ ή μετά από αποτυχία της θεραπείας με στεροειδή και/ή αζαθειοπρίνη. 51 ασθενείς είχαν παραπεμφθεί για εντατική IV θεραπεία ή για χειρουργική θεραπεία μετά την αποτυχία των IV στεροειδών. Η παρουσία ενεργού CMV λοίμωξης αναζητήθηκε με ορολογικούς δείκτες [IgM και IgG τάξης αντισώματα κατά του CMV (ELISA), CMV αντιγόνο (RIA), και ανίχνευση του ιικού φορτίου (CMV-DNA, με PCR)]. Επί πλέον, η παρουσία εγκλειστών CMV αναζητήθηκε με ανοσοϊστοχημεία σε βιοψίες παχέος εντέρου που ελήφθησαν από κείλη ελκών ή από πάσχοινα βλεννογόνο στη διάρκεια κολοσκόπησης κατά την οξεία νόσο. Παράλληλα αναζητήθηκαν στον ορό IgM και IgG τάξης αντισώματα ορού κατά των herpes virus-1 and -2 (HSV-1, HSV-2), EBV, και herpes-zoster virus (HZV). Επί πλέον, αναζητήθηκε η παρουσία και η έκταση κατανομής των εγκλειστών CMV στο δείγμα κολεκτομής. **Αποτελέσματα:** IgM τάξης αντισώματα κατά των HSV-1, HSV-2, HZV, EBV δεν ανιχνεύθηκαν στον ορό ασθενών. Υψηλοί τίτλοι IgM αντι-CMV αντισώματα ανιχνεύθηκαν στον ορό δύο ασθενών (μία θήλυς και ένας άρρην) ηλικίας άνω των 67 ετών που είχαν λάβει σε άλλα νοσοκομεία θεραπεία με αζαθειοπρίνη και στεροειδή πριν παραπεμφθούν για χειρουργική θεραπεία. Παρά την θεραπεία κατά της λοίμωξης CMV αμφότεροι οι ασθενείς χειρουργήθηκαν. Έγκλειστα CMV ανιχνεύθηκαν στο δείγμα κολεκτομής ενός άλλου ασθενούς που δεν είχε ένδειξη ενεργού λοίμωξης με ορολογικά ή ιστολογικά κριτήρια. **Συμπέρασμα:** Στην ομάδα αυτών των ασθενών ο CMV δεν ήταν κύρια αιτία αποτυχίας της εντατικής IV συντηρητικής θεραπείας με εξαίρεση 2 ανοσοκατασταλμένους ασθενείς τρίτης ηλικίας. Τα αποτελέσματα αυτά δεν δικαιολογούν την αδιάκριτη και ως ρουτίνα αναζήτηση λοίμωξης CMV σε ασθενείς με βαρεία ΕΚ που αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στην εντατική συντηρητική θεραπεία.



Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΟΥΔΕΣΟΝΙΔΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΜΕΝΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Γ.Ι. Μάντζαρης, Ε. Κοκκινάκης^Α, Χρ Καλαντζής*, Α. Ρούσσος, Σ Κοιλάκου, Σ Γρίβας, Ι Καλαφατάς, Ν Αποστόλου, Δ Τσουνής, Ν Καλαντζής*, Γ. Τριανταφύλλου.

Α' Γαστρεντερολογική Κλινική και Γ' Παθολογική Κλινική^Α, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» και Γαστρεντερολογική Κλινική*, ΝΙΜΤΣ, Αθήνα.

Σκοπός: Να μελετηθεί η επίδραση της βραχύχρονης θεραπείας με βουδεσονίδη ελεγχόμενης ελεικτικής απελευθέρωσης (B-CIR) στην οστική πυκνότητα ασθενών με οξεία ενεργό νεοδιαγνωσμένη νόσο του Crohn (NC).

Μέθοδος: Σαραντά πέντε ασθενείς [27 θήλεις, μέσης ηλικίας 25 (17-49) ετών] με νεοδιαγνωσμένη ελεικτίδα ή ειλεοκολιτίδα ήπιας προς μέτριας βαρύτητας βάσει του δείκτη δραστηριότητας της NC (CDAI μεταξύ 200-400) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η NC διαγνώσθηκε με ειλεοκολοσκόπηση, γαστροσκόπηση, ιστολογία και εντερόκλυση. Οι ασθενείς έλαβαν ημερησίως 9 mg B-CIR για 8 εβδομάδες και 6 mg για άλλες 8 εβδομάδες. Συνήθης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος εκτελέσθηκε πριν και μετά από 8 και 16 εβδομάδες. Το σωματικό βάρος και το ύψος μετρήθηκαν πριν και μετά τη θεραπεία για να υπολογισθεί ο δείκτης σωματικής μάζας (ΔΣΜ, kg/m²). Καταγράφηκαν επίσης η ηλικία, το φύλλο, ο ορμονικός έλεγχος, η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων πριν τη θεραπεία, το επάγγελμα, το οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης, και το στυλ της ζωής. Αποκλείσθηκαν εμψυχωσμένες γυναίκες, ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, θεραπεία με ασβέστιο, βιταμίνη D ή διφωσφονικά. DXA scans (Dual energy X-ray absorptiometry scans) εκτελέσθηκαν για να μετρηθούν οι οστικές πυκνότητες της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (OM, O2-O4) και του αυχένος του αριστερού μηριαίου και του μείζονος τροχαντήρος (AMT) πριν και εντός 7 ημερών από την διακοπή της B-CIR. T-τιμές της OM και των AMT (αριθμός σταθερών αποκλίσεων, SD, από τον μέσο όρο υγιών μαρτύρων ίδιας εθνικότητας) υπολογίσθηκαν για να μελετηθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας στην οστική πυκνότητα.

Αποτελέσματα: Όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν τη μελέτη. Ο μέσος όρος (SD) του CDAI πριν τη θεραπεία ήταν 267(58). Εννέα ασθενείς (20%) επιδεινώθηκαν στη διάρκεια της θεραπείας, 9 (20%) δεν βελτιώθηκαν και 27 (60%) βελτιώθηκαν (CDAI ≤70 από την προθεραπευτική τιμή) ή μπόκαν σε ύφεση (CDAI<150). Ο μέσος όρος (SD) των T-τιμών πριν τη θεραπεία ήταν -0.3 (±0.8). Συνολικώς, 16 ασθενείς (35.5%) είχαν ήπια οστεοπενία (-1<T-τιμή) αλλά ουδείς είχε οστεοπόρωση. Οι μικρότερες T-τιμές συσχετίσθηκαν με μικρότερες τιμές ΔΣΜ, θήλυ γένος, μακροχρόνια συμπτώματα πριν τη διάγνωση και βαρύ κάπνισμα. Θεραπεία με B-CIR για 16 εβδομάδες δεν επέφερε αξιοσημείωτες μεταβολές στις T-τιμές της OM και του AMT. Εννέα ασθενείς που η νόσος επιδεινώθηκε στη διάρκεια της θεραπείας έδειξαν μια μικρή αλλά όχι σημαντική μείωση των T-τιμών της OM και του AMT. Οι T-τιμές βελτιώθηκαν σε 18 και δεν μεταβλήθηκαν σε 18 ασθενείς συγκριτικώς με τα προ της θεραπείας επίπεδά τους.

Συμπέρασμα: Η πλειοψηφία των ασθενών αναπαραγωγικής ηλικίας με νεοδιαγνωσμένη ήπιας προς μέτριας βαρύτητας NC του τελικού ειλεού ή της ειλεοκολικής περιοχής είχαν οστική πυκνότητα που δεν διέφερε από υγιών μαρτύρων. Οι T-τιμές δεν επιδεινώθηκαν μετά από βραχύχρονη θεραπεία με B-CIR. Αυτό ίσως οφείλεται στην επίδραση της ηλιοφάνειας στο μεταβολισμό της Βιτ. D και επομένως στην οστική πυκνότητα. Η επίδραση της παρατεταμένης θεραπείας με βουδεσονίδη στους ασθενείς αυτούς μελετάται.



**ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN****Βασίλειος Παντερής, Γιώργος Κουκούλης, Ελένη Λιάκου, Βασιλική Αρβανίτη,
Βασίλειος Ξουργιάς, Δημήτριος. Γ. Καραμανώλης**

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

Εισαγωγή: Η μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης στη νόσο Crohn είναι αποδεκτή με σκοπό την πρόληψη των υποτροπών κατά τη διάρκεια της χρονίας νόσου. Η επίδραση των φαρμακευτικών θεραπειών στη φυσική ιστορία της νόσου μένει να καθοριστεί.

Σκοπός και μέθοδος: Η εκτίμηση του αριθμού των υποτροπών/έτος και του χρόνου έως την πρώτη υποτροπή στους ασθενείς με νόσο Crohn υπό μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με 5ASA (ομάδα Α) ή 5ASA & Αζαθειοπρίνη (AZT) (ομάδα Β) και η περιγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών τους. Η μελέτη περιέλαβε 65 ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνταν, για τουλάχιστον 3 έτη, στην κλινική μας από το 1994-2004. Σαράντα τέσσερις (44 ασθ) από αυτούς έλαβαν 5ASA και 21 έλαβαν 5ASA & AZT. Ο ελάχιστος χρόνος λήψης της αζαθειοπρίνης ήταν 6 μήνες. Η ενεργότητα της νόσου εκτιμήθηκε με την κλίμακα (DAI) κατά Harvey & Bradshaw. Η υποτροπή ορίστηκε με αύξηση του DAI ≥ 7 . Ο αριθμός των υποτροπών εκτιμήθηκε επίσης αφού οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την έκταση της νόσου.

Αποτελέσματα: Η μέση τιμή α) διάρκειας της νόσου στην Α και Β ομάδα αντίστοιχα ήταν 9.4 και 10 έτη, β) διάρκειας της παρακολούθησης ήταν 4.8 και 3.6 έτη, γ) για την κλίμακα DAI: 7.7 και 9.6, δ) για τον αριθμό των υποτροπών: 0.6/έτος και 0.66/έτος και για το χρόνο έως την 1^η υποτροπή: 0.95 και 0.61 έτη αντίστοιχα. Στην ομάδα Α, η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 41.5 έτη και το 47.7% αυτών είχαν ειλεοκολίτιδα ενώ στην ομάδα Β η μέση ηλικία ήταν 35.7 έτη, ο μέσος χρόνος λήψης της AZT τα 3.6 έτη (όρια: 0.8-6.9) και ειλεοκολίτιδα είχαν το 66.6%. Όταν οι ασθενείς διαχωρίστηκαν με βάση την έκταση της νόσου, 53.8% είχαν ειλεοκολίτιδα, 21.5% ειλεΐτιδα και 24.6% κολίτιδα. Από τους ασθενείς με ειλεοκολίτιδα, το 40% έλαβε AZT ενώ από τις άλλες δύο κατηγορίες, το 28.5% και 18.7% αντίστοιχα. Ο αριθμός των υποτροπών στους ασθενείς με ειλεοκολίτιδα, ειλεΐτιδα και κολίτιδα ήταν 0.7/έτος, 0.6/έτος και 0.4/έτος αντίστοιχα, ο μέσος χρόνος λήψης της AZT ήταν 5.1 έτη, 3.5 έτη και 3.9 έτη, η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 11.3 έτη, 9 έτη και 6.2 έτη και τελικά η μέση τιμή DAI ήταν 9.5, 7.8 και 5.9 αντίστοιχα. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις περιελάμβαναν: την αφθώδη στοματίτιδα, ιερολαγονίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, νεφρολιθίαση και στέατωση ήπατος άνευ στατιστικής διαφοράς ανάμεσα στις κατηγορίες των ασθενών.

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με νόσο Crohn υπό μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με συνδυασμό 5ASA & AZT παρουσιάζουν 0.6 υποτροπές /έτος με πρώτη υποτροπή 0.6 έτη από την έναρξη της αγωγής. Η έκταση της νόσου καθορίζει την ανάγκη και διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας λόγω της επίδρασης της στην ενεργότητα της νόσου και το αριθμό των υποτροπών.



ΕΧΟΥΝ ΟΙ ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ΕΚ) ΗΠΙΟΤΕΡΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΔΡΟΜΗ;

Ίουργιάς Β, Λιάκου Ε, Αρβανίτη Β, Κουκούλης Γ, Μυλωνάκου Ε, Δ.Γ.Καραμανώλης
Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Π. "Τζάνειο"

Είναι γνωστό ότι η χρήση καπνού προστατεύει τους ασθενείς, με προδιάθεση για τη νόσο, από την εκδήλωση συμπτωμάτων ενώ η διακοπή του καπνίσματος σχετίζεται σε ικανό ποσοστό με την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Δεν είναι όμως γνωστό αν σχετίζεται με την διαχρονική κλινική πορεία των ασθενών.

Σκοπός: Είναι η διερεύνηση της σχέσης καπνίσματος και της διαχρονικής κλινικής πορείας της νόσου.

Υλικό & Μέθοδος: Μελετήθηκαν αναδρομικά τα αρχεία του ιατρείου Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΝΕ) και απομονώθηκαν 272 ασθενείς με ΕΚ (162 Α και 110 Γ με μέσο όρο (ΜΟ) ηλικίας $55,48 \pm 18,55$ έτη (εύρος 17-101 έτη). Καταγράφηκαν το φύλο, η ηλικία, η ηλικία διάγνωσης, η χρήση καπνού, η έκταση της νόσου, ο αριθμός των επισκέψεων και η ενεργότητα της νόσου, η χρήση αζαθειοπρίνης και υπολογίσθηκε ένας δείκτης ενεργότητας που προέκυψε από την διαίρεση του ΜΟ της ενεργότητας με τον αριθμό των επισκέψεων. Οι διάφορες μεταβλητές συγκρίθηκαν με τη χρήση στατιστικού πακέτου.

Αποτελέσματα: Μη καπνιστές ήταν 116 (42,3%) ενώ καπνιστές 158 (57,7%) Η μοναδική διαφορά μεταξύ καπνιστών και μη ασθενών εντοπίσθηκε στην ηλικία διάγνωσης ($p=0,023$) και το φύλο ($p=0$) αλλά τα αποτελέσματα αυτά θεωρήθηκαν συνυπάρχον (confounding) φαινόμενο και δεν αξιολογήθηκαν. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς την έκταση ($p=0,863$ NS), τον αριθμό των επισκέψεων ($p=0,854$ NS), την μέση ενεργότητα ($p=0,435$ NS) και την λήψη αζαθειοπρίνης ($p=0,469$ NS) Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όταν μελετήθηκαν οι παράμετροι της κλινικής πορείας σε σχέση με το φύλο.

Συμπεράσματα: 1) Αν και το κάπνισμα προστατεύει του ασθενείς από την εκδήλωση ελκώδους κολίτιδος δεν φαίνεται να παίζει ρόλο στην βαρύτητα της διαχρονικής κλινικής πορείας των ασθενών.

2) Η σύσταση για διακοπή θα έχει αξία μόνο για την γενικότερη ωφέλεια του ασθενούς από τις συστηματικές επιδράσεις του καπνίσματος.



ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΓΑΓΓΡΑΙΝΩΔΟΥΣ ΠΥΟΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗΣ ΧΟΛΑΓΓΕΙΠΤΙΔΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ.

Πιστιόλας Δ, Ρομποτής Ι, Σεχόπουλος Π, Ροκκάς Θ.

Γαστρεντερολογική κλινική, Νοσοκομείο "Ερρίκος Ντυνάν".

Παρουσιάζουμε περιστατικό άνδρα ασθενούς 42 ετών, που προσήλθε στο νοσοκομείο μας λόγω εξελκωμένων δερματικών βλαβών κνήμεων άμφω, αναφερόμενων από 7ημέρου. Σύμφωνα με το ατομικό ιστορικό ο ασθενής έπασχε από ελκώδη κολίτιδα διεγνωσθείσα προ 2ετίας και για τη οποία ελάμβανε θεραπεία συντηρήσεως με μεσαλαζίνη (tbs Salofalk 1x3). Κατά την εισαγωγή ο βιοχημικός έλεγχος έδειξε αύξηση τρανσαμινασών και χολοστατικών ενζύμων. Ο ασθενής υπεβλήθη σε μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP) όπου ανεδείχθη κομβολογιοειδής απεικόνιση χοληδόχου πόρου και ενδοηπατικών χοληφόρων, συμβατή με σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Η βιοψία δέρματος έδειξε βλάβες γαγγραινώδους πυοδέρματος. Από τον ενδοσκοπικό έλεγχο κατώτερου πεπτικού προέκυψε μακροσκοπική εικόνα ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Ο ιστολογικός έλεγχος επιβεβαίωσε την ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντεροπάθεια. Ακολούθησε έναρξη θεραπείας με anti-TNFα παράγοντα (infliximab) σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα 5mg/kg σε 0 - 2 - 6 εβδομάδες. Με τη θεραπεία αυτή ο ασθενής παρουσίασε σημαντική βελτίωση τόσο των εντερικών όσο και των δερματικών βλαβών ενώ ο ηπατικός βιοχημικός έλεγχος παρέμεινε ουσιαστικά αμετάβλητος. Το ενδιαφέρον συνυπάρξεως γαγγραινώδους πυοδέρματος και σκληρυντικής χολαγγειίτιδας επί εδάφους ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου καθώς και η απάντηση στη θεραπεία με anti-TNFα παράγοντα συζητούνται.



ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ΝΟΣΟ CROHN

Μαργαρίτα Οκτωράτου¹, Ι. Κ. Τριανταφυλλίδης¹, Γ. Δεδούσης². Γαστρεντερολογικό Τμήμα Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας¹, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών².

Σκοπός: Η σύγκριση των διατροφικών συνθηκών νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με νόσο Crohn (NC) συγκριτικά με ήδη διαγνωσθέντες ασθενείς και φυσιολογικούς μάρτυρες. **Ασθενείς-Μέθοδοι:** Μελετήθηκαν 14 ασθενείς (6 άνδρες, 8 γυναίκες) με νεοδιαγνωσθείσα ενεργό NC (διάγνωση εντός 6 μηνών). Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά ομάδος 15 ασθενών με NC (7 άνδρες, 8 γυναίκες) των οποίων η διάγνωση τέθηκε 2-11 έτη πριν (6 σε ενεργό φάση), καθώς και ομάδος 19 φυσιολογικών ατόμων (8 άνδρες, 11 γυναίκες). **Αποτελέσματα:** Τρόφιμα των οποίων οι διαφορές στην κατανάλωση μεταξύ υγιών μαρτύρων και νέων ασθενών αποδείχθηκαν στατιστικώς σημαντικές, φαίνονται στον πίνακα.

Τρόφιμο	Υγιείς μάρτυρες	Νέοι ασθενείς	P value (νέοι vs υγιείς)	Παλαιοί ασθενείς	P-value (παλαιοί vs υγιείς)	P-value (νέοι vs παλαιοί)
Γάλα-γισούρτι	5.42	4.0	0.042	2.93	0.0001	
Φρούτα	6.47	4.0	0.0001	4.60	0.0001	
Εσπεριδοειδή	4.9	1.93	0.0001	2.67	0.001	
Λαχανικά	6.68	5.36	0.0001	4.73	0.0001	
Καρώτα	3.11	1.21	0.0001	1.47	0.0001	
Ρύζι	4.47	5.29	0.046	5.53	0.022	
Μακαρόνια	4.74	6.5	0.0001			
Ψωρια	3.05	2.29	0.036	2.47	0.027	
Ψάρια-θαλασσινά	3.53	2.21	0.001			0.018
Τηγανιτά	2.21	4.0	0.0001			0.002
Ζάχαρη, γλυκαντικά	4.16	6.00	0.02	5.47	0.033	
Μέλι	2.95	1.36	0.003			
Λίπη-έλαια	6.63	7.29	0.041			
Ελαιόλαδο	6.42	7.07	0.038	7.20	0.042	
Μαργαρίνη	2.05	3.71	0.038			0.0001
Ψηροί καρποί	2.21	1.21	0.038	1.20	0.002	
Αλκοόλ(1-3/d)	43%	5.3%	0.009	6.7%	0.02	
Fast food	35.7%	5.3%	0.004			
Αναψυκτικά	58%			13.3%	0.028	
Καφές						0.018

Στην Logistic regression analysis, τρόφιμα τα οποία στη σύγκριση νεοδιαγνωσθέντων ασθενών και υγιών μαρτύρων παρέμειναν στατιστικώς σημαντικά ήταν: μαργαρίνη, μακαρόνια, τηγανιτά, λίπος, ελιές, ζάχαρη (αύξηση κινδύνου) καθώς και γισούρτι, μέλι, φρούτα, ξηροί καρποί, ψάρια, δημητριακά, κίττα (μείωση κινδύνου). Οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς ήταν σε σημαντικό ποσοστό υπέρβαροι (64%) σε αντίθεση με τους υγιείς (26%) και τους ασθενείς με παλαιά διάγνωση (7%). **Συμπέρασμα:** Στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με νόσο Crohn παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην κατανάλωση πολλών διατροφικών στοιχείων. Η σχέση τους με την αιτιοπαθγένεια της νόσου θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.



ΕΥΝΟΪΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ ΧΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΠΙΑΣ Ή ΜΕΤΡΙΑΣ ΒΑΡΥΤΗΤΟΣ ΕΝΕΡΓΟ ΝΟΣΟ CROHN.

Καλλιώρα Ανδριάννα¹, Μαρία Σταθοπούλου¹, Μαρία Μυλωνάκη², Γ. Δεδούσης¹, Ν. Ανδρικόπουλος¹, Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης².

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Επιστήμης Διατροφής¹, Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας².

Εισαγωγή: Η νόσος Crohn είναι χρόνια κοκκιωματώδης φλεγμονώδης εντεροπάθεια αγνώστου αιτιολογίας. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η Ιντερλευκίνη-6 παίζουν καίριο ρόλο στην πρόκληση και ενίσχυση των διεργασιών του φλεγμονώδους καταρράκτη. Η μαστίχα της Χίου είναι ένα φυσικό προϊόν αποκλειστικά παραγόμενο σε ορισμένα σημεία της νήσου Χίου με σημαντικές αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. **Σκοπός:** Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης μαστίχας σε κλινικό και εργαστηριακό επίπεδο των ασθενών με ήπιου έως μέτριου βαθμού ενεργό νόσο Crohn. **Ασθενείς-Μέθοδοι:** Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από τις επιτροπές ηθικής του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου Και του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας. Πέντε ασθενείς και 8 υγιείς μάρτυρες συμμετείχαν στη μελέτη μετά προηγούμενη ενημέρωση και έγγραφη συγκατάθεση. Όλοι οι ασθενείς και μάρτυρες έλαβαν θεραπευτικώς 6 κάψουλες μαστίχας ημερησίως εκάστη των οποίων περιείχε 1g λειοτριβημένης μαστίχας. Προσδιορίστηκαν πριν και μετά το τέλος της θεραπείας ο CDAI, NRI, CRP, και IL-6. **Αποτελέσματα:** Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν μείωση των αρχικών τιμών του CDAI και 4 από τους 5 παρουσίασαν ύφεση. Ο NRI αυξήθηκε σε 4 από τους 5 ασθενείς. Τα επίπεδα πλάσματος της IL-6 και της CRP μειώθηκαν. Δεν σημειώθηκαν παρενέργειες σχετιζόμενες με την χορήγηση του προϊόντος. **Συμπέρασμα:** Τα αποτελέσματα της πρόδρομης αυτής μελέτης υποστηρίζουν ότι η μαστίχα μπορεί να είναι αποτελεσματικό φάρμακο σε ορισμένους ασθενείς με νόσο Crohn. Τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν με μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.



ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ ΧΕΙΛΙΤΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN: ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕ ΕΙΚΟΝΕΣ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης¹, Φλώρα Ζερβού², Ε. Μερίκας¹, Γ. Πέρος³, Ι. Λουκόπουλος¹.

Γαστρεντερολογικό¹ και Οδοντιατρικό² Τμήμα Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας, 4^η Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών³, Νοσοκομείο Αττικής, Αθήνα.

Εισαγωγή: Η νόσος είναι πάθηση η οποία μπορεί να προσβάλλει ολόκληρο τον πεπτικό σωλήνα από το στόμα έως τον πρωκτό. Οι στοματικές εκδηλώσεις της θεωρούνται ως μία από τις σημαντικές και με κλινικό ενδιαφέρον εκδηλώσεις της αφού μερικές φορές μπορεί να προηγούνται των κλινικών εκδηλώσεων από τον πεπτικό σωλήνα. **Σκοπός** της παρουσίασης αυτής είναι η περιγραφή ασθενούς με κοκκιωματώδη χεilitida στον οποίο σημειώθηκε σημαντική διόγκωση του κάτω χείλους η οποία προηγήθηκε της διαγνώσεως της νόσου του Crohn για ένα χρόνο. Ενδιαφέρον είναι και το γεγονός ότι η διόγκωση αυτή ακολουθούσε κλινικώς τις εξάρσεις της νόσου βελτιούμενη με την επίτευξη ύφεσης της υποκείμενης εντεροπάθειας. **Περιγραφή περιπτώσεως:** Πρόκειται για άνδρα ασθενή ηλικίας σήμερα (2006) 31 ετών ο οποίος εισήλθε στο νοσοκομείο μας τον Αύγουστο του 1999 με σκοπό την διερεύνηση χρόνιου διαρροϊκού συνδρόμου. Η διάρροια άρχισε το έτος 1998 σε ηλικία 24 ετών. Δύο χρόνια ενωρίτερα (Ιούνιος 1996) παρατήρησε ελαφρά διόγκωση του κάτω χείλους η οποία ήταν σε πλήρη αντίθεση με την προηγούμενη φυσιολογική εμφάνιση του στόματος. Μετά ένα έτος υποβλήθηκε σε βιοψία κάτω χείλους η οποία έδειξε κοκκιωματώδη χεilitida. Ο ασθενής ακολούθησε τοπική θεραπεία με κορτικοειδή με αποτέλεσμα υποχώρηση της διόγκωσης. Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος που διενεργήθηκε στην εισαγωγή του στο Τμήμα μας (κολοноσκόπηση, εντερόκλυση και ιστολογική εξέταση τελικού ειλεού και παχέος εντέρου) επιβεβαίωσε την νόσο Crohn ως αιτία των ενοχλημάτων του. Η θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη, μεσαλαζίνη και χολεστυραμίνη είχε ως αποτέλεσμα ταχεία βελτίωση της κλινικής εικόνας. Στη διάρκεια των επομένων ετών η διόγκωση του κάτω χείλους παρέμεινε εμφανής ιδιαίτερα στις περιόδους εξάρσεως της νόσου, υφίστατο με την επίτευξη ύφεσης της εντερικής νόσου. Τον Ιούνιο του 2005 υπεβλήθη σε επανέλεγχο. Η κολοноσκόπηση έδειξε προσβολή της ειλεοτυφλικής περιοχής με ιστολογική εικόνα ενεργού νόσου Crohn. Η ανταπόκριση στην συντηρητική αγωγή υπήρξε και πάλι ικανοποιητική. **Συμπέρασμα:** Η κοκκιωματώδης χεilitis αποτελεί σπάνια στοματική εκδήλωση της νόσου του Crohn. Μπορεί να προηγείται των κλινικών εκδηλώσεων από τον πεπτικό σωλήνα. Μπορεί να παρακολουθεί σε βαρύτητα τις εξάρσεις της νόσου.



ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΤΗ ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Π. Χαिरακάκης¹, Μαρία Μυλωνάκη^{1, 2}, Φ. Γεωργόπουλος¹, Α. Μαστραγγελής¹, Γ. Μαλγαρινός¹, Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης¹

Γαστρεντερολογικό¹, και Α' Καρδιολογικό Τμήμα² Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας.

Εισαγωγή: Έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία περιπτώσεις ασθενών με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι παρουσίασαν στη διαδρομή της νόσου μυοκαρδίτιδα είτε ως εξωεντερική επιπλοκή, είτε ως αποτέλεσμα της χορήγησης μεσαλαζίνης. Στην Ελλάδα έχει εξ' όσων γνωρίζουμε περιγραφεί μία μόνο περίπτωση μυοπερικαρδίτιδος σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα. **Περιγραφή περιπτώσεως:** Άρρην ασθενή, ηλικίας 21 ετών, προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αιτώμενος προκάρδιο άλγος συνοδευόμενο από πυρετό έως 39°C. Ανέφερε επί πλέον περισσότερες από 5 αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις ημερησίως. Τα συμπτώματα από το πεπτικό αποδόθηκαν στην ελκώδη κολίτιδα η οποία είχε διαγνωσθεί και επιβεβαιωθεί ενδοσκοπικώς και ιστολογικώς προ δέκα μηνών. Ο ασθενής ελάμβανε μεσαλαζίνη από του στόματος από τριμήνου περίπου [Salofalk granules 1000mg X 3/d, Salofalk enema: 1X1/d]. Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε ταχύπνοια και ταχυκαρδία. Η ακρόαση των πνευμόνων ήταν φυσιολογική. Το ήπαρ και ο σπλήν ήσαν απηλάφητοι. Η παρασιτολογική και η καλλιέργεια κοπράνων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο αιματοκρίτης ήταν 24%, η ΤΚΕ 80mm, η CRP 85, η α1-acid-glycoprotein 1.83 (N.V. 0.5-1.2) και η retinol binding protein 0.02 [0.03-0.06]. Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδος στην καρδιολογική κλινική τέθηκε επί τη βάση της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών ευρημάτων. Τα επίπεδα των καρδιακών ενζύμων φαίνονται στον πίνακα.

	9/12/2005	10/12/2005	11/12/2005
12/12/05			
13/12/05			
Troponin I (ng/ml) [N.V.<0.1]	3.89	2.51	1.45
0.55			
0.37			
CKMB(mass) (ng/ml) [N.V.<3.6]	4.8	1.6	0.6
<0.5			
<0.5			
CK: [IU/L] [N.V.35-240]	142		

Ο έλεγχος για ιούς ως πιθανά αίτια μυοκαρδίτιδος ήταν αρνητικός. Ο ασθενής δεν ελάμβανε άλλα φάρμακα εκτός από μεσαλαζίνη. Στη διάρκεια της παραμονής του στην καρδιολογική κλινική η υποκείμενη ελκώδης κολίτις ήταν σε σοβαρή έξαρση. Με την βελτίωση των εκδηλώσεων της μυοκαρδίτιδος διακομίσθηκε στην γαστρεντερολογική κλινική. Ο ενδοσκοπικός έλεγχος έδειξε τυπική εικόνα εκτεταμένης ελκώδους κολίτιδος η οποία επιβεβαιώθηκε ιστολογικώς. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (50 mg prednisolone IV) είχε ως αποτέλεσμα ταχεία βελτίωση της κλινικής εικόνας. Μετά την έξοδό του και με την μείωση του κορτικοειδούς ο ασθενής υποτροπίασε. Η χορήγηση αζαθειοπρίνης προκάλεσε ταχύτατη πτώση των λευκών και διεκόπη. Επαναχορήγηση κορτικοειδών σε μεγάλες δόσεις είχε ως αποτέλεσμα εκ νέου βελτίωση των εννοημάτων καθώς και της ενδοσκοπικής και ιστολογικής εικόνας του παχέος εντέρου. Ένα μήνα μετά την υποτροπή και ευρισκόμενος σε μειούμενες δόσεις πρεδνιζολόνης έλαβε εκ νέου μεσαλαζίνη. Δύο εβδομάδες μετά και με την αύξηση της δόσεως στα 4 δισκία Asacol ημερησίως ενεφάνισε εκ νέου κλινικοεργαστηριακά συμπτώματα και σημεία μυοκαρδίτιδος. Η χορήγηση μεσαλαζίνης διεκόπη οριστικώς. **Συμπέρασμα:** Η μυοκαρδίτις αποτελεί δυνητικώς επικίνδυνη εξωεντερική επιπλοκή της ελκώδους κολίτιδος οφειλόμενη στη μεσαλαζίνη.



Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΕΛΛΗΝΩΝ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΩΝ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ (ΙΦΕΝ)

I.K. Τριανταφυλλίδης.

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας.

Σκοπός: Η εκτίμηση της διεθνούς συμβολής των Ελλήνων γαστρεντερολόγων στην πρόοδο της επιδημιολογίας, διάγνωσης και θεραπείας της ελκώδους κολίτιδος και νόσου του Crohn. **Υλικά-Μέθοδοι:** Αναζητήθηκαν οι ερευνητικές εργασίες των Ελλήνων γαστρεντερολόγων στη διεθνή βάση δεδομένων PubMed με την χρήση των λέξεων-κλειδιών: Greece, Gastroenterology, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease. Οι μελέτες διαχωρίστηκαν σε επιδημιολογικές, κλινικές, περιγραφές περιπτώσεων, μελέτες θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου και μελέτες βασικής έρευνας. Καταγράφηκαν: το περιοδικό στο οποίο δημοσιεύθηκαν, το έτος δημοσίευσης, ο συντελεστής απήχησης του περιοδικού, καθώς και το κέντρο στο οποίο διενεργήθηκε η μελέτη. Δεν καταχωρήθηκαν μελέτες τύπου ανασκοπήσεων ή γράμματα προς τον εκδότη. Καταχωρήθηκαν όμως γράμματα προς τον εκδότη εφόσον περιέγραφαν αποτελέσματα ή κλινικά δεδομένα ενδιαφερόουσας περιπτώσεως. **Αποτελέσματα:** Στη διάρκεια της εικοσαετίας 1986-2006 καταγράφηκαν συνολικώς 88 ερευνητικές εργασίες. Στον πίνακα 1 φαίνονται η γεωγραφική περιοχή εκπόνησης της μελέτης, το είδος και ο αριθμός των μελετών, το σύνολο των μελετών κάθε γεωγραφικής περιοχής καθώς και το σύνολο των μελετών κατά θέμα.

Geographic area	Incidence Prevalence	Clinical characteristics	Case report	Diagnosis	Treatment	Basic research	TOTAL
Athens		6			7	4	17
Crete	2	2	5	2		17	28
Ioannina	2	2	4	1	1	7	17
Pireaus		9	7		4	4	24
Larissa	1					1	2
TOTAL	5	19	16	3	12	33	88

Οι μελέτες προέρχονται από 4 κυρίως γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας με ίση περίπου κατανομή του αριθμού των εργασιών με σημαντικώς όμως διαφορετικό είδος συνεισφοράς. Οι μελέτες δημοσιεύθηκαν σε 30 συνολικώς διαφορετικά περιοδικά με συντελεστή απήχησης κυμαινόμενο από 1 έως 12. Η Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Κρήτης συνέβαλε με μελέτες βασικής έρευνας και επιδημιολογίας, η Γαστρεντερολογική Κλινική του Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας με κλινικές μελέτες, περιγραφές περιπτώσεων και μελέτες θεραπευτικής αντιμετώπισης, η Α' Γαστρεντερολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» με μελέτες θεραπευτικής αντιμετώπισης και η Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με μελέτες επιδημιολογίας και βασικής έρευνας. Στην πενταετία 1986-1990 δημοσιεύθηκαν συνολικώς 8 μελέτες, στην πενταετία 1991-1995 8 μελέτες, στην πενταετία 1996-2000, 24 μελέτες και στην πενταετία 2001-2005, 45 μελέτες. **Συμπέρασμα:** Η συμβολή των Ελλήνων γαστρεντερολόγων στην έρευνα της ΙΦΕΝ είναι ικανοποιητική κυρίως στη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας. Τέσσερα κυρίως κέντρα ασχολούνται συστηματικώς με την έρευνα της ΙΦΕΝ.



**ΧΡΟΝΙΟ ΔΙΑΡΡΟΪΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (>20 ΕΤΗ) ΩΣ ΜΟΝΑΔΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ
CROHN ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΡΙΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ**

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης¹, Μαρία Μυλωνάκη¹, Π. Χαιρακάκης¹, Φ. Γεωργόπουλος¹, Α.
Σταματάκη¹, Α. Μαστραγγελής, Γ. Πέρος²

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας¹, Δ' Χειρουργική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν»².

Εισαγωγή: Τα συμπτώματα της νόσου του Crohn μπορεί να είναι τόσο τυπικά ώστε να τίθεται η διάγνωση ταχύτατα, ή αντιθέτως σε τέτοιο βαθμό μη ειδικά, ώστε η διάγνωση να καθυστερεί για μακρά σειρά ετών. Ιδιαίτερα σε άτομα τρίτης ηλικίας, τα συμπτώματα μπορεί να είναι εντελώς άτυπα και έτσι η διάγνωση να καθυστερεί για μακρότατο χρονικό διάστημα. **Σκοπός:** Η περιγραφή δύο περιπτώσεων ασθενών με νόσο Crohn στους οποίους η διάγνωση τέθηκε τελικώς 20 έτη μετά την έναρξη του χρόνιου διαρροϊκού συνδρόμου το οποίο αποτελούσε και την μοναδική ουσιαστική κλινική εκδήλωση. **Περιγραφή περιπτώσεων:** Δύο άνδρες ασθενείς ηλικίας 70 και 68 ετών αντιστοίχως, αντιμετώπιζονταν συμπτωματικά για μακροχρόνια συμπτώματα από το πεπτικό, σε διάφορα νοσοκομεία κυρίως χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο από 20 ετών. Οι τρέχουσες διαγνώσεις ήσαν «χρόνια διάρροια άγνωστης φύσεως» πιθανώς στα πλαίσια ευερεθίστου εντέρου. Η διάγνωση της υποκείμενης νόσου Crohn τελικού ειλεού τέθηκε και στους δύο ασθενείς με τον κατάλληλο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο. Κλινική βελτίωση επιτεύχθηκε με κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Στον ένα ασθενή απαιτήθηκε τελικώς (σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την διάγνωση) χειρουργική εκτομή του τελικού ειλεού λόγω συμπτωματολογίας στελούς αποφρακτικού ειλεού. Παρακολούθηση για 1 και 2 έτη μετά την διάγνωση δείχνει λίαν ικανοποιητική πορεία με ύφεση του χρόνιου διαρροϊκού συνδρόμου. **Συμπέρασμα:** Η νόσος Crohn μπορεί να εκδηλώνεται για μακρά σειρά ετών ως χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο άγνωστης αιτιολογίας. Στην διαφορική διάγνωση χρόνιου διαρροϊκού συνδρόμου σε άτομα τρίτης ηλικίας πρέπει να περιλαμβάνεται και η νόσος του Crohn.



Η ΥΠΑΡΞΗ ΜΕΚΕΛΛΕΙΟΥ ΑΠΟΦΥΣΕΩΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΑΙΤΙΟ ΣΟΒΑΡΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ? ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

I.K. Τριανταφυλλίδης¹, Γ. Πέρος², Α. Μαστραγγελής¹, Φ. Γεωργόπουλος¹, Μαρία Μυλωνάκη¹, Π. Χαिरακάκης¹

Γαστρεντερολογικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας¹, Δ' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα².

Εισαγωγή: Η μεκέλλειος απόφυση είναι μια κληρονομική ανωμαλία του τελικού ειλεού. Η συχνότητά της στον φυσιολογικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 1-2%. Μεκέλλειος απόφυση ως συνοδός διάγνωση σε ασθενείς με νόσο Crohn έχει σπανίως περιγραφεί. **Σκοπός** της παρουσίασης αυτής είναι η περιγραφή περιπτώσεως νόσου του Crohn η οποία είχε ως το σημαντικότερο σύμπτωμα επίμονη σιδηροπενική αναιμία αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. **Περιγραφή περιπτώσεως:** Επρόκειτο για γυναίκα ασθενή ηλικίας 42 ετών, η οποία προσήλθε για διερεύνηση χρόνιου διαρροϊκού συνδρόμου, μικρής απώλειας βάρους και καταβολής δυνάμεων. Η διάγνωση της νόσου Crohn του τελικού ειλεού τέθηκε επί τη βάση των ευρημάτων των απεικονιστικών εξετάσεων (αξονικής τομογραφίας κοιλίας, διαβάσεως λεπτού εντέρου, διαδερμικού-διακοιλιακού υπερηχογραφήματος), κολονοσκόπησης (αδύνατος η διόδος του ενδοσκοπίου δια της ειλεοτυφλικής βαλβίδος στον τελικό ειλεό), και των ιστολογικών εξετάσεων δειγμάτων του βλεννογόνου του τελικού ειλεού τα οποία ελήφθησαν δια μέσου του στομίου της βαλβίδος. Η νόσος ανταποκρίθηκε ταχέως στην συντηρητική αγωγή με χορήγηση κορτικοστεροειδών, αντιβιοτικών και μεσαλμίνης. Στη διάρκεια των τριών της παρακολούθησης κύριο κλινικό σημείο ήταν η μεγάλη αναιμία (πτώση του αιματοκρίτου κάτω από το όριο των 30) με χαρακτηριστική σιδηροπενία. Η ανταπόκριση στη χορήγηση σιδήρου υπήρξε ικανοποιητική για να επανέλθει όμως η αναιμία μετά άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα χωρίς ουδέποτε να υπάρξει εμφανής απώλεια αίματος. Λόγω της στενώσεως της ειλεοτυφλικής περιοχής δεν επιχειρήθηκε η εξάσση με ενδοσκοπική κάψουλα. Η ασθενής υποβλήθηκε σε εκτομή του τελικού ειλεού. Ο χειρουργός διεπίστωσε την ύπαρξη μεκέλλειας αποφύσεως και επεξέτεινε την εκτομή του εντέρου. Η ανάνηψη υπήρξε ταχεία και άνευ προβλημάτων. Ένα έτος μετά την επέμβαση η ασθενής είναι σε άριστη κατάσταση χωρίς ενδείξεις αναιμίας. **Συμπέρασμα:** Η ύπαρξη μεκέλλειας αποφύσεως μπορεί να συνοδεύει ασθενείς με νόσο Crohn. Η ύπαρξη βαρείας ανεμμένητης αναιμίας σε ασθενείς με νόσο Crohn πρέπει να εμβάλλει στην υπόνοια ύπαρξης μεκέλλειας αποφύσεως.



ΥΦΕΣΗ ΣΚΛΗΡΙΤΙΔΟΣ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΕΩΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN ΜΕ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ (MODULEN IBD) ΩΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

I.K. Τριανταφυλλίδης¹, Γ. Μάντζαρης², Κατερίνα Ασβέστη³, Γ. Μαλγαρινός¹, Αστερία Σταματάκη¹, Μαργαρίτα Οκτωράτου¹

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας¹, Α' Γαστρεντερολογικό Τμήμα Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»², Δερματολόγος³.

Εισαγωγή: Η νόσος Crohn (NC) συνοδεύεται από σωρεία εξωεντερικών εκδηλώσεων σχεδόν από κάθε όργανο ή σύστημα. Μεταξύ αυτών εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς (σκληρίτις) και το δέρμα (ψωρίαση) μπορεί να είναι όχι μόνο βασανιστικές για τον ασθενή, αλλά και εξαιρετικά ανθεκτικές στη θεραπεία. Το Modulen IBD είναι διατροφικό σκεύασμα υδρολυμένης καζεΐνης, πλούσιο σε Μετατρεπτικό Αυξητικό Παράγοντα-Βήτα (TGF-β) με σημαντικές αντιφλεγμονώδεις δράσεις σε ασθενείς με NC. **Σκοπός:** Η περιγραφή περιπτώσεως ασθενούς με νόσο Crohn και εξωεντερικές εκδηλώσεις σκληρίτιδα και ψωρίαση μη ανταποκρινόμενες στην φαρμακευτική αγωγή. Η ασθενής εμφάνισε θεαματική βελτίωση ήδη μετά την πάροδο του πρώτου 24ώρου από την εφαρμογή της ανοσοδιατροφής. **Περιγραφή περιπτώσεως:** Πρόκειται για νεαρά γυναίκα ασθενή ηλικίας 26 ετών. Η νόσος Crohn λεπτού εντέρου διεγνώσθη το έτος 2000. Η εφαρμογή συντηρητικής αγωγής με κορτικοειδή, μεσαλαζίνη και αντιβιοτικά βελτίωσε προσωρινώς τη νόσο. Η προσπάθεια μείωσης των κορτικοειδών κάτω από ορισμένο όριο είχε ως αποτέλεσμα επανεμφάνιση των συμπτωμάτων. Η έναρξη θεραπείας με αζαθειοπρίνη είχε ως αποτέλεσμα εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδος την τρίτη ημέρα της χορήγησης και διεκόπη οριστικώς. Από το 2000 έως το 2003 η νόσος ήταν σε πλήρη ύφεση, όμως από τον 8^ο του 2003 υποτροπίασε με κύριο χαρακτηριστικό εξωεντερικές εκδηλώσεις (σκληρίτιδα δεξιού οφθαλμού). Τον Μάιο του 2004 άρχισε θεραπεία με Infiximab (Remicade). Μετά τις πρώτες 3 εγχύσεις υπήρξε σημαντική βελτίωση. Ακολούθησε εμφάνιση ψωρίασεως (παλάμη, τριχωτό κεφαλής, ομφαλός, γεννητικά όργανα). Τρίμηνη θεραπεία με τοπική εφαρμογή κορτικοειδών βελτίωσε τις βλάβες στο τριχωτό της κεφαλής όχι όμως στα άλλα σημεία του σώματος. Η συνέχιση της χορήγησης Remicade βελτίωσε τα συμπτώματα τις πρώτες 1-2 εβδομάδες όμως μέχρι την επόμενη έγχυση τα συμπτώματα ήταν σε έξαρση. Στη διάρκεια χορήγησης του Infiximab εμφανίσθηκαν και άλλα προβλήματα όπως κροταφογοναθική αρθρίτις, συχνές εκθύσεις επιχειλίου έρπητα, αρθραλγίες (οπονδυλική στήλη), καταβολή δυνάμεων και δυσχέρεια αναπνοής. Τέλος η έγχυση του Remicade συνοδεύονταν από πτώση αρτηριακής πίεσης και έντονη καταβολή δυνάμεων. Η θεραπεία με Infiximab διήρκεσε συνολικώς 18 μήνες. Τον Ιανουάριο του 2006 η σκληρίτις υποτροπιάζει με εντονότατο άλγος, ερυθρότητα οφθαλμού, μείωση μέχρι εξαφάνισης της όρασης και πτώση του βλεφάρου. Στις 28 Ιανουαρίου του 2006 γίνεται έναρξη θεραπείας με ανοσοτροποποιητική διαίτα (Modulen IBD). Το πρώτο 24ωρο βελτιώθηκαν οι εκδηλώσεις από τον οφθαλμό όμως οι πόνοι εξακολουθούσαν. Στο τέλος της πρώτης εβδομάδος θεραπείας η ασθενής αισθάνεται σημαντική βελτίωση. Το ψωριόμορφο εξάνθημα αρχίζει να υποχωρεί αρχικά από τα γεννητικά όργανα και στη συνέχεια στις υπόλοιπες βλάβες, οι πόνοι στη σπονδυλική στήλη έχουν εξαφανισθεί, η ακμή του προσώπου (λόγω του κορτικοειδούς) αρχίζει να εξαφανίζεται και η έκθυση επιχειλίου έρπητα μειώνεται ή εξαφανίζεται. Στο τέλος της δεύτερης εβδομάδος επειδή η κεφαλαλγία δεν υποχωρεί εντελώς αποφασίζεται η χορήγηση Mesulid. Συνολικώς έλαβε δύο δισκία στη διάρκεια των επόμενων ημερών. Η κεφαλαλγία εξαφανίζεται. Στο τέλος της τρίτης εβδομάδος η όρασή έχει αποκατασταθεί τελείως, η ψωρίαση έχει υποχωρήσει σημαντικότερα. Μετά το τέλος του πρώτου μήνα άρχισε βαθμιαία επανασίτιση με διατήρηση δύο γευμάτων Modulen IBD ημερησίως. Μέχρι τη στιγμή της δημοσίευσης των αποτελεσμάτων η ασθενής συμπληρώνει σχεδόν δύο μήνες θεραπείας ευρισκόμενη σε άριστη κατάσταση. Συμπέρασμα: Η ανοσοτροποποιητική αγωγή η οποία περιέχει TGF-α βελτώνει τη σκληρίτιδα και την ψωρίαση σε ασθενή με νόσο Crohn.



ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

¹Ραπτάκης Εμμανουήλ, ορθοπαιδικός, ²Αλοιφραγκής Μηνάς, ορθοπαιδικός,
³Λουκάς Βασίλης, ορθοπαιδικός, ⁴Ζεινάκη Ειρήνη, νοσηλεύτρια, Ζαχαριουδάκη Άννα,
ρευματολόγος

¹Ρέθυμνο, ²Σύρος, ³Ηγουμενίτσα, ⁴ΠΑΓΓΗ, ⁵Ρέθυμνο

Εισαγωγή. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης οστικής πυκνότητας και των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου. Περίπου το 30% με 50% των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Φ.Ν.Ε.) έχουν μειωμένη οστική μάζα.

Σκοπός: Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να ελέγξουμε τα άτομα τα οποία πάσχουν από Φ.Ν.Ε. και έχουν οστεοπενία, (οστεοπενία κατά W.H.O) T-score [-1,5 έως -2,5] στην ανταπόκριση τους στη θεραπεία με ασβεστίου και vit D.

Μέθοδος και ασθενείς: Μελετήσαμε 25 ασθενείς, 15 γυναίκες και 10 άνδρες, που έπασχαν οι 12 από νόσο Crohn και οι 13 από ελκώδη κολίτιδα. Οι ασθενείς είχαν ηλικία Μ.Ο. 45 έτη (23,5 έως 56,2). Αποκλείστηκαν οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οι γυναίκες που είχαν κάνει ολική υστερεκτομή. Επίσης αποκλείστηκαν όλες οι γυναίκες και οι άνδρες οι οποίοι έπασχαν από νόσο του θυρεοειδούς και λάμβαναν θεραπεία. Σε όλους έγινε μέτρηση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ, με DEXA. T-score Μ.Ο. -2,1SD [-1,5 έως -2,4]. Σ όλους χορηγήθηκε ασβέστιο 500 mg και vitD 400 I.U. για ένα έτος. Διάρκεια μελέτης 1 έτος.

Αποτελέσματα: Κανένας από τους ασθενείς δεν διέκοψε την αγωγή. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας μετά από ένα έτος ήταν T-score Μ.Ο. -1,8 SD, [-1,5 έως -2,2]. $P < 0,005$, στατιστικά σημαντικό. Η χορήγηση του ασβεστίου και της vit D ήταν πολύ καλά ανεκτή από όλους τους ασθενείς που έπασχαν από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Συμπέρασμα: Η χορήγηση ασβεστίου και vit D σε ασθενείς που πάσχουν από Φ.Ν.Ε., φαίνεται ότι έχει καλή ανοχή και αποτελεσματικότητα. Το θετικό αποτέλεσμα από την μέτρηση της οστικής μάζας, πιθανά οφείλεται στη βελτίωση της απορρόφησης του Ca και της vitD από το έντερο, λόγω της δυσανεξίας που παρουσιάζουν οι περισσότεροι από τους παραπάνω ασθενείς στο γάλα και τα παράγωγα του.



ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

¹Ραπτάκης Εμμανουήλ, ορθοπαιδικός, ²Αλοιφραγκής Μηνάς, ορθοπαιδικός,
³Λουκάς Βασίλης, ορθοπαιδικός, ⁴Ζεινάκη Ειρήνη, νοσηλεύτρια, Ζαχαριουδάκη Άννα,
ρευματολόγος

¹Ρέθυμνο, ²Σύρος, ³Ηγουμενίτσα, ⁴ΠΑΓΝΗ, ⁵Ρέθυμνο

Εισαγωγή. Η χρόνια φλεγμονή είναι η κυριότερη αιτία απώλειας οστού. Οι ρευματικές νόσοι, οι σπονδυλαρθροπάθειες αλλά και οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΦΝΕ) προκαλούν οστεοπόρωση και αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος. Προφλεγμονώδεις κιτοκίνες όπως ΤΕΝ-α, IL-1, IL-6 ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες και προκαλούν οστεοπόρωση.

Σκοπός. Αυτής της μελέτης είναι να μελετήσουμε τον πιθανό κίνδυνο από την ανάπτυξη χαμηλής οστικής μάζας στους ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου.

Μέθοδος. Μελετήθηκαν 30 ασθενείς (20 γυναίκες και 10 άνδρες) με ΦΝΕ. Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε τις ακόλουθες ερωτήσεις 1)ηλικία, 2)φύλλο, 3)τύπος και διάρκεια της ΦΝΕ, 5)λήψη και διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, 6)πόσοι ελάμβαναν φάρμακα για την ΦΝΕ, 7)πόσοι ασθενείς είχαν χειρουργική εκτομή εντέρου. Αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς έπασχαν λιγότερο από τρία έτη και όσοι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία για την οστεοπόρωση, και όλες γυναίκες ήταν μετεμνοπαυσιακές. Σε όλους τους ασθενείς έγινε μέτρηση οστικής πυκνότητας με DEXA ΟΜΣΣ και ΙΣΧΙΟΥ. Το 46,7% λάμβαναν κορτικοστεροειδή για περισσότερο από δύο έτη. 7 ασθενείς είχαν κάνει εντερεκτομή. Όλοι ελάμβαναν αντί ΦΝΕ φάρμακα.

Αποτελέσματα. Μελετήθηκαν 30 ασθενείς από τους οποίους οι 16 είχαν Ν.Κροhn και οι 14 είχαν Ulcerative colitis. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 48,6 έτη (22-75). Στην μελέτη αυτή βρέθηκε ότι το 25,3% από τους ασθενείς είχαν οστεοπενία και το 74,7% είχε οστεοπόρωση. Το T-score συσχετιζόταν τόσο με την διάρκεια όσο και με την ένταση της νόσου.

Συμπέρασμα. Σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ΦΝΕ πρέπει να γίνεται μέτρηση οστικής πυκνότητας, πρώτον η ίδια η νόσος και δεύτερο η μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών, τα οποία χορηγούνται για τη θεραπεία της νόσου προκαλούν οστεοπόρωση. Για όλους αυτούς τους λόγους οι ασθενείς με ΦΝΕ έχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν οστεοπόρωση.



ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΟΧΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΑ ΔΙΦΟΣΦΟΝΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

¹Ραπτάκης Εμμανουήλ, ορθοπαιδικός, ²Αλοιφραγκής Μηνάς, ορθοπαιδικός,
³Λουκάς Βασίλης, ορθοπαιδικός, ⁴Ζεινάκη Ειρήνη, νοσηλεύτρια, Ζαχαριουδάκη Άννα,
ρευματολόγος

¹Ρέθυμνο, ²Σύρος, ³Ηγουμενίτσα, ⁴ΠΑΓΓΗ, ⁵Ρέθυμνο

Εισαγωγή. Οι ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΦΝΕ), έχουν αυξημένο κίνδυνο να πάθουν οστεοπορωτικό κατάγμα. Αυτό έχει σχέση τόσο με την ίδια τη νόσο (ΦΝΕ) όσο και με την θεραπεία των κορτικοειδών.

Σκοπός. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να ελέγξουμε στους ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ΦΝΕ, και έχουν οστεοπόρωση, T-score <-2,5 (κατά WHO) την ανοχή και την αποτελεσματικότητα των διφοσφωνικών σε αυτούς.

Μέθοδος και ασθενείς. Μελετήσαμε 32 ασθενείς, 14 γυναίκες και 18 άνδρες, που έπασχαν οι 18 από νόσο Crohn's και οι 14 από ελκώδη κολίτιδα. Οι ασθενείς είχαν ηλικία Μ.Ο. 47 έτη (25,9 έως 68,2). Αποκλείστηκαν οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οι γυναίκες που είχαν κάνει ολική υστερεκτομή. Επίσης αποκλείστηκαν όλες οι γυναίκες και οι άνδρες οι οποίοι έπασχαν από νόσο του θυρεοειδούς και ελάμβαναν θεραπεία και είχαν ιστορικό με οισοφαγίτιδα. Σε όλους έγινε μέτρηση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ και αριστερού ΙΣΧΙΟΥ με DEXA. Το T- score ήταν Μ.Ο -3,5 SD (-2,9 έως -4,5). Σ' όλους χορηγήθηκαν 500 mg ασβεστίου και 400 iu vit.D, επίσης χορηγήθηκαν διφοσφωνικά (16 έλαβαν Αλεδρονάτη σε δόση 70 mg την εβδομάδα) και (16 έλαβαν Ρισεδρονάτη σε δόση 35mg την εβδομάδα). Διάρκεια μελέτης 1 έτος.

Αποτελέσματα. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας μετά από ένα έτος ήταν T-score Μ.Ο. -2.8 SD, [-2.6 έως -3,8], P <0,001, στατιστικά σημαντικό. Από τους ασθενείς δυο διέκοψαν την θεραπεία, οι 30 ολοκλήρωσαν την αγωγή και ήταν καλά ανεκτή.

Συμπέρασμα. Η χορήγηση των διφοσφωνικών στους ασθενείς με ΦΝΕ φαίνεται ότι έχει καλή ανοχή και αποτελεσματικότητα. Η αύξηση της οστικής μάζας μειώνει τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος στους ασθενείς που πάσχουν από ΦΝΕ.



ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΠΟΥ ΕΛΑΜΒΑΝΕ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

Π. Σφήκας, Ι. Γ. Καλλιακμάνης, Γ. Ψάνης, Κ. Καλλίγερος ⁽¹⁾, Π.Καραντάνος, Ε. Καρκαντζός

Γαστρεντερολογική Κλινική 1^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ, Πεντέλη, (1) Α' Παθολογική Κλινική 1^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ, Πεντέλη

Εισαγωγή: Η 6 μερκαπτοπουρίνη (6-MP) είναι το φαρμακολογικώς δραστικό προϊόν που προκύπτει από το μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης. Η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία ελκώδους κολίτιδας, όμως είναι φάρμακο το οποίο δε στερείται παρενεργειών που ορισμένες φορές είναι σοβαρές.

Σκοπός: Η παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού ηπατοτοξικότητας από αζαθειοπρίνη, που ελάμβανε από διμήνου άνδρας ασθενής για τη θεραπεία ελκώδους κολίτιδας.

Υλικό μέθοδος: Άνδρας 67 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο μας με αναφερόμενο άλγος στην ανατομική περιοχή του δεξιού υποχονδρίου από 24ωρου, ενώ ο εργαστηριακός του έλεγχος ανέδειξε τρανσαμινασαιμία και αύξηση ALP και γ-GT. Αναφέρεται παρόμοιο περιστατικό προ 4 ημερών οπότε επισκέφθηκε άλλο νοσοκομείο όπου διαπιστώθηκε για πρώτη φορά διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας. Από το ατομικό του αναμνηστικό προκύπτει υποθυρεοειδισμός και ελκώδη κολίτιδα πιστοποιούμενη από εκθέσεις βιοψικού υλικού παχέος εντέρου μετά από νοσηλεία σε ειδικό κέντρο των Αθηνών προ 5ετίας. Ο ασθενής αναφέρει πρόσφατη έναρξη θεραπείας με αζαθειοπρίνη, η οποία χρονολογείται από 2μήνου.

Αποτελέσματα: Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε, ήπιο άλγος δεξιού υποχονδρίου κατά την εντω βάθει ψηλάφηση. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν αυξημένες τιμές των : **AST:488U/L** (φ.τ.:5-40U/L), **ALT:525U/L** (φ.τ.:7-56U/L), **GGT:447U/L** (φ.τ.:5-85U/L), **ALP:923U/L** (φ.τ.:17-142U/L), **CRP:17mg/dl** (φ.τ. <0.8mg/dl), PT:13.63sec (φ.τ.:11-13sec), INR:1.28, APTT:29.5sec (φ.τ.:21-35sec). Ενώ οι τιμές της ολικής και άμεσου χολερυθρίνης ήταν : **TBIL=1.8 mg/dl** (φ.τ.:0,2-1,0mg/dl), **DBIL=0.9 mg /dl** (φ.τ.:0,0-0,8mg/dl) αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του ο ασθενής υπεβλήθη σε περαιτέρω εξετάσεις όπως : έλεγχο αυτοαντισωμάτων (αντιπυρηνικά αντισώματα, Anti-dsDNA, αντισώματα, έναντι λείων μυικών ινών, αντι-LKM, έναντι P-ANCA, έναντι C-ANCA,) τα οποία απέβησαν αρνητικά. Επίσης, έγινε έλεγχος για το αντιφωσfolιπιδικό αντίσωμα έναντι καρδιολιπίνης (a CL) το οποίο ήταν αρνητικό ενώ η μέτρηση των πρωτεϊνών C και S, γνωστές για την αντιπηκτική τους δράση ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Ο ορολογικός έλεγχος για καρκινικούς δείκτες (CEA, CA19-9, A-FP, PSA) όπως επίσης και ο ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδες (HBV, HCV) απέβη αρνητικός. Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ανέδειξε αυξημένο ποσοστό θ-σφαιρινών (16.84 %) (φυσ. τιμές= 9.80- 15.50%) και η τιμή της σερουλοπλασμίνης ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Ο ασθενής παρέμεινε για νοσηλεία 19 ημέρες με σταδιακή βελτίωση των δεικτών της ηπατικής βιοχημείας μετά τη διακοπή της AZA. Μετά από ένα μήνα οι τρανσαμινάσες και τα χολοστατικά ένζυμα ήταν εντελώς φυσιολογικά (AST:38, ALT:36, GGT:24, ALP:251 TBIL=0.76, DBIL=0.23).

Συμπεράσματα: Αυξημένες αμινοτρανσφεράσες παρουσιάζονται περίπου στο 9% των ασθενών και σχετίζονται με την παρουσία υψηλών επιπέδων 6-MP. Η AZA προκαλεί δυο τύπους ηπατοτοξικότητας, Πιο σοβαρές χολοστατικές ηπατίτιδες είναι σπάνιες και αφορούν λιγότερο από το 1% των ασθενών. Πρώτον η χρήση της συνδέεται με οξεία ηπατίτιδα χολοστατικού τύπου της οποίας η πρωτεύουσα ιστολογική βλάβη βρίσκεται στην κεντρική ζώνη ενώ δεύτερον συνδέεται με τη φλεβο-αποφρακτική νόσο (FAN) και οξεία αναγεννητική υπερηπασία



ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ.

Ι. Γ. Καλλιακμάνης, Χ. Κουβίδου¹, Π. Σφήκας, Π. Καραντάνος, Β. Αρτίκης,²
Ε. Καρκαντζός

Γαστρεντερολογική Κλινική 1^{ου} Νοσ. ΙΚΑ "Η ΠΕΝΤΕΛΗ", 1. Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Γ.Ν "Η ΕΛΠΙΣ", 2. Ενδοσκοπικό Εργαστήριο Γ.Ν "Η ΕΛΠΙΣ"

Εισαγωγή: Αρκετές φορές η διάκριση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn είναι δυσχερής. Ιδιαίτερη προσοχή, για τον κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής απαιτείται σε ασθενείς που έχουν πολλά έτη διαγνωσμένη την νόσο.

Σκοπός: Η παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού καρκίνου παχέος εντέρου σε έδαφος ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου, γνωστή από 20ετία, η οποία αρχικώς είχε διαγνωσθεί ως νόσος του Crohn, ενώ το βιοψικό υλικό της χειρουργικής αφαίρεσης του πάσχοντος εντέρου τελικώς, ανέδειξε ελκώδη κολίτιδα

Υλικό μέθοδος: Γυναίκα 53 ετών η οποία εισήχθη λόγω πρωκταλγίας, κοιλιακού άλγους, διαρροϊκών κενώσεων με βλεννοαιματηρή πρόσμειξη και τεινισμό από 15νθημέρου της εισαγωγής της. Από το ιστορικό της αναφέρεται γνωστή νόσο του Crohn από 20ετία, πιστοποιούμενη από εκθέσεις βιοψικού υλικού του λεπτού και του παχέος εντέρου, από ενδοσκοπήσεις που είχαν λάβει χώρα σε ειδικά κέντρα της Ελλάδας και του εξωτερικού. Επίσης εκ του ατομικού αναμνηστικού αναφέρεται σκληρυντική χολαγγειίτιδα από 7ετία, ηπατική ανεπάρκεια Child I, οστεοπόρωση, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, πολυζώδης βρογχοκήλη και μαστίτιδα αρ. μαστού. Η τελευταία προ έτους κολονοσκόπηση της ασθενούς είχε διαπιστώσει την ύπαρξη ψευδοπολύποδα στα 5 cm από τον πρωκτικό δακτύλιο με ελαφρές δυσπλαστικές αλλοιώσεις και φλεγμονώδης εντερική νόσο που προσέβαλλε όλο το παχύ έντερο συμπεριλαμβανομένης της ειλεοτυφλικής βαλβίδας, χωρίς ευρήματα προσβολής του τελικού ειλεού.

Αποτελέσματα: Η ασθενής παρουσίαζε όψη πασχούσης, με εμφανή καταβολή και απίσχναση, ενώ η αποβολή αερίων ήταν ιδιαίτέρως επώδυνη και η συνοδός πρωκταλγία μαζί με τις βλεννοαιματηρές κενώσεις και τον τεινισμό ήταν τα προεξάρχοντα συμπτώματα. Η διενέργεια της δακτυλικής εξέτασης ήταν δυσχερής λόγω μεγάλου βαθμού στενώσεως του πρωκτικού δακτυλίου, ενώ επισκοπικά παρατηρήθηκαν μεγάλα δερματικά ράκν. Μετά την διενέργεια διαδοχικών διαστολών με τη χρήση λιπαντικών μέσων, έγινε δυνατή η δακτυλική εξέταση οπότε και διαπιστώθηκε η ύπαρξη ψηλαφητής μάζας στο οπίσθιο τοίχωμα του παχέος εντέρου, 4-5 cm από τον πρωκτικό δακτύλιο. Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία και υψηλή τιμή του CA 19-9. Στη συνέχεια, η ασθενής υποβλήθηκε σε κολονοσκόπηση η οποία κατέδειξε την παρουσία εξελκωμένης αιμορραγικής διηθητικής μάζας, ενώ οι ληφθείσες βιοψίες πιστοποίησαν την ύπαρξη αδενοκαρκινώματος τύπου *signet ring* και τα ιστολογικά ευρήματα από τις περιοχές της φλεγμονής του βλεννογόνου κατέδειξαν βλάβες συμπατές με ενεργό ελκώδη κολίτιδα, γεγονός που επιβεβαιώθηκε από το βιοψικό υλικό του χειρουργείου στο οποίο υπεβλήθη η ασθενής σε δεύτερο χρόνο.

Συμπεράσματα: Η διάκριση ανάμεσα στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn είναι πολλές φορές δυσχερής παρά τα ιδιαίτερα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της κάθε νόσου. Οι πάσχοντες από Ι.Φ.Ν.Ε πρέπει να υπόκεινται σε τακτικούς και προσεκτικούς επανελέγχους, ανάλογα με τα ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα, για την έγκαιρη διάγνωση τυχούσης κακοήθους εξαλλαγής, ενώ συχνά θα πρέπει να ζητείται η γνώμη και δεύτερου παθολογοανατόμου σε περιπτώσεις αμφιβολίας και πάντοτε σε περιπτώσεις υψηλόβαθμης δυσπλασίας ώστε να διενεργείται έγκαιρα κολεκτομή. Η συχνότητα εξαλλαγής στη νόσο του Crohn είναι εξαιρετικά χαμηλή σε σχέση με την ελκώδη κολίτιδα όπου η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου είναι 3-5 %.



ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑΝ. Τσεσμελή¹, Κ. Γιαννούλης², Χ. Σαββόπουλος¹, Ε. Γιαννούλης³¹Α' Π.Ρ.Π. Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσ/νίκης ²Α' Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου Θεσ/νίκης ³Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσ/νίκης

Σκοπός: Η οξεία παγκρεατίτιδα σε ασθενείς με Ι.Φ.Ν.Ε. μπορεί εύκολα να διαφύγει της προσοχής και τα συμπτώματά της να αποδοθούν εσφαλμένα στην Ι.Φ.Ν.Ε. Είναι δυνατό να σχετίζεται με συνήθη αίτια, φάρμακα ή σπανιότερα την ίδια την Ι.Φ.Ν.Ε. (κυρίως ν.Crohn). Οξεία παγκρεατίτιδα για την οποία να ενοχοποιείται η τοξική δράση της μετρονιδαζόλης σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Υλικό-Μέθοδος: Άνδρας ετών 31 προσήλθε αιτώμενος κοιλιακό άλγος και τάση προς έμετο από 48ώρου. Ανέφερε ιστορικό Ι.Φ.Ν.Ε. υπό αγωγή με μεσαλαμίνη (1,2 gr/ημ) από 5μήνου και υποτροπή των συμπτωμάτων με 6-7 αιματηρές διάρροιες/24ωρο από 20ημέρου, για τις οποίες τέθηκε σε μετρονιδαζόλη (1,5 gr/ημ) από 59ημέρου. Παρουσίαζε ευαισθησία κατά την ψηλάφηση της κοιλιάς και λευκοκυττάρωση (WBC 14700/μL) με πολυμορφοπυρήνωση (79,6/14,2/6) καθώς και αυξημένα επίπεδα αμυλάσης ορού (581 U/L) και ούρων (3198 U/L) κατά τον εργαστηριακό έλεγχο. Στο υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία της κοιλιάς διαπιστώθηκε εικόνα οξείας παγκρεατίτιδας με φυσιολογική απεικόνιση χοληδόχου κύστης και χοληδόχου πόρου. Με συντηρητική αντιμετώπιση και διακοπή της μετρονιδαζόλης και μεσαλαμίνης, το κοιλιακό άλγος και η αμυλάση εντός τετραημέρου υποχώρησαν. Τα χολοστατικά ένζυμα, ασβέστιο ορού, τριγλυκερίδια και LDH ήταν φυσιολογικά. Κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα ή οικογενειακό αναμνηστικό παγκρεατίτιδας δεν αναφέρθηκαν. Η επαναληπτική κολονοσκόπηση και λήψη βιοψιών ήταν συμβατές με ελκώδη κολίτιδα, η κλινική ύφεση της οποίας επιτεύχθηκε σύντομα με την χορήγηση πρεδνιζολόνης (50 mg/ημ). Η MRCP μετά την αποδρομή της παγκρεατίτιδας ήταν φυσιολογική. Μετά την σταδιακή διακοπή των κορτικοστεροειδών και την επαναχορήγηση μεσαλαζίνης δεν παρατηρήθηκε υποτροπή των συμπτωμάτων για ένα χρόνο τουλάχιστον.

Αποτελέσματα - Συμπεράσματα: 1. Λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα επίδρασης συνδιασμού παραγόντων πρόκλησης οξείας παγκρεατίτιδας, αλλά και τον αποκλεισμό άλλων δυνατικών αιτιών, τον χρόνο έναρξης και αποδρομής της μετά την εισαγωγή και διακοπή της μετρονιδαζόλης, την απουσία υποτροπής μετά την επαναχορήγηση μεσαλαμίνης και την διεθνή βιβλιογραφία, αποδίδουμε την εμφάνιση της οξείας παγκρεατίτιδας στον ασθενή μας μάλλον σε τοξική επίδραση της μετρονιδαζόλης.

2. Η εμφάνιση ή επιδείνωση κοιλιακού άλγους σε ασθενείς με Ι.Φ.Ν.Ε. θα πρέπει να συνοδεύεται από προσδιορισμό επιπέδων αμυλάσης για την έγκαιρη αναγνώριση τυχόν οξείας παγκρεατίτιδας, ιδίαιτερα όταν λαμβάνουν δυναμικά παγκρεατοξικά φάρμακα, ακόμη και αν αυτά συνδέονται με ελάχιστο κίνδυνο πρόκλησης της όπως η μετρονιδαζόλη.

Βιβλιογραφία: 1. EM Munk, L Pedersen, A Floyd et al. Inflammatory bowel diseases, 5-Aminosalicylic Acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: A population-based control study. Am J Gastroenterol 2004;99(5):884-8

2. Morgaard N, C Ratanajamit, J Jacobsen et al. Metronidazole and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:415-20



Ευρετήριο Συγγραφέων
αναρτημένων ανακοινώσεων



Claes K.	P001, P002, P003
Ferrante M.	P001, P002, P003
Henckaerts L.	P001, P002, P003
Joossens M.	P001, P002, P003
Joossens S.	P001, P002, P003
Pierik M.	P001, P002, P003
Rutgeerts P.	P001, P002, P003
Van Assche G.	P001, P002, P003
Van Schuerbeek N.	P001, P002, P003
Veimeire S.	P001, P002, P003
Αλιφραγκής Μ.	P019, P020, P021
Ανδρικόπουλος Ν.	P012
Αποστόλου Ν.	P005, P007
Αρβανίτη Β.	P008, P009
Αρτίκης Β.	P023
Ασβέση Κ.	P018
Γεωργόπουλος Φ.	P014, P016, P017
Γιαννούλης Ε.	P024
Γιαννούλης Κ.	P024
Γρίβας Σ.	P007
Δεδούσης Γ.	P011, P012
Ζαχαριουδάκη Α.	P019, P020, P021
Ζεινάκη Ε.	P019
Ζερβού Φ.	P013
Καλαντζής Ν.	P004
Καλαντζής Χ.	P004, P005, P006, P007
Καλαφατάς Ι.	P005, P007
Καλλιακμάνης Ι.	P022, P023
Καλλιγερς Κ.	P022
Καλλιώρα Α.	P012
Καραμανώλης Δ.	P008, P009
Καραντάνος Π.	P022, P023
Καρκαντζός Ε.	P022, P023
Κατσάνος Κ.	P001, P002, P003
Κοιλάκου Σ.	P004, P005, P006, P007
Κοκκινάκης Ε.	P007
Κοτσιπετσιδής Β.	P021
Κουβίδου Χ.	P023
Κουκούλης Γ.	P008, P009
Λαρίου Κ.	P006
Λιάκου Ε.	P008, P009
Λουκάς Β.	P019, P020, P021



Λουκόπουλος Ι.	P013
Μακρής Κ.	P020
Μαλγαρινός Γ.	P014, P018
Μάντζαρης Γ.	P004, P005, P006, P007, P018
Μαστραγγελής Α.	P014, P016, P017
Μερίκας Ε.	P013
Μπαράτσας Σ.	P006
Μυλωνάκη Μ.	P012, P014, P016, P017
Μυλωνάκου Ε.	P009
Ξουργιάς Β.	P008, P009
Οκτωράτος Μ.	P011, P018
Παντερός Β.	P008
Παπαστεργιάδη Χ.	P004
Πέρος Γ.	P013, P016, P017
Πετράκη Καλ.	P006
Πετράκη Κ.	P006
Πιστιόλας Δ.	P010
Ραπτάκης Ε.	P019, P020, P021
Ράπτης Ν.	P004, P005, P006
Ροκκάς Θ.	P010
Ρομποτής Ι.	P010
Ρούσσοι Α.	P004, P005, P006, P007
Σαββόπουλος Χ.	P024
Σεχόπουλος Π.	P010
Σταθοπούλου Μ.	P012
Σταματάκη Α.	P016, P018
Σφήκας Π.	P022, P023
Τριανταφυλλίδης Ι.	P011, P012, P013, P014, P015, P016, P017, P018
Τριανταφύλλου Γ.	P004, P005, P006, P007
Τσεσμελή Ν.	P024
Τσιάνος Ε.	P001, P002, P003
Τσιρογιάννη Α.	P004
Τσουνής Δ.	P007
Φουντούλης Κ.	P006
Χαιρακάκης Π.	P014, P016, P017
Χρηστίδου Α.	P004, P006



[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Γραμματεία Συνεδρίου



Triaena Tours & Congress A.E.

Μέγαρο Atchley, Λεωφ. Μεσογείων 15, 115 26 Αθήνα

Τηλ.: 210 – 7499300, Φαξ: 210 – 7705752

E-mail: info@ifne2006.gr, Web site: <http://www.ifne2006.gr>