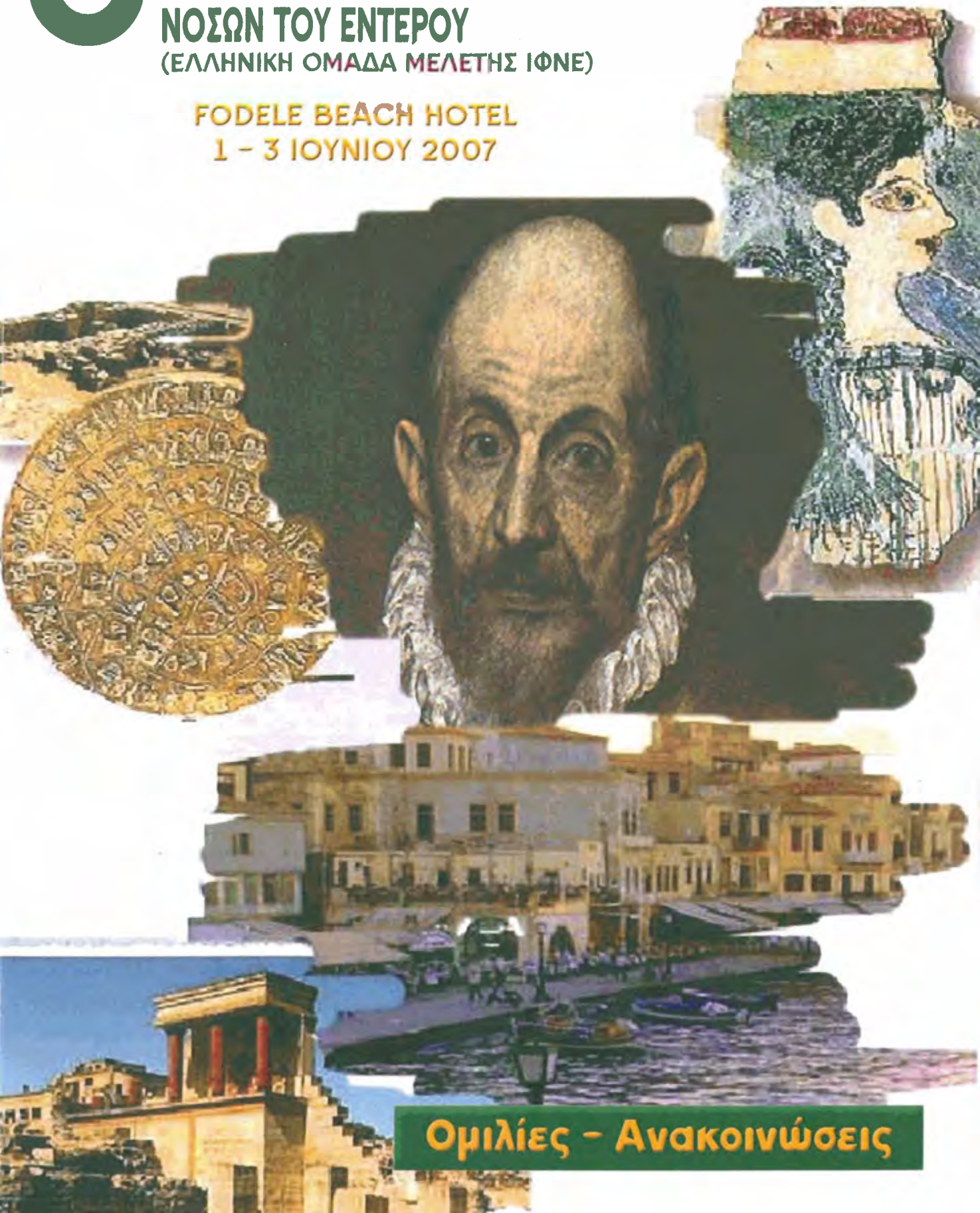
6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΦΝΕ)

FODELE BEACH HOTEL

1 - 3 ΙΟΥΝΙΟΥ 2007



Ομιλίες - Ανακοινώσεις



6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΦΝΕ)

ΟΜΙΛΙΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

FODELE BEACH HOTEL

1 - 3 ΙΟΥΝΙΟΥ 2007

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ και ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: **Η. Κουρούμαλης**
Μέλη: **Γ. Αλεξανδράκης**
Ι. Κουτρουμπάκης
Γ. Μάντζαρης
Ι. Μουζάς
Γ. Πασπάτης
Σ. Ποταμιάνος
Μ. Ρουσσομουστακάκη

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΦΝΕ

Πρόεδρος: **Δ. Γ. Καραμανώλης**
Αντιπρόεδρος: **Ι. Κ. Τριανταφυλλίδης**
Γεν. Γραμματέας: **Ι. Α. Καραγιάννης**
Ταμίας: **Γ. Μάντζαρης**
Μέλη: **Κ. Κατσάνος**
Ε. Παπαβασιλείου
Ε. Παρασκευάς

ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΞΕΝΟΙ ΟΜΙΛΗΤΕΣ

Prof. J.F. Colombel
Prof. S. Vermeire
Prof. C. Gashe
Prof. J. Schoelmerich



6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΦΝΕ)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΟΜΙΛΙΕΣ

ANEMIA IN IBD
Christoph Gasche 16

THERAPEUTIC PROSPECTS IN IBD
Jürgen Schölmerich 17

LONG-TERM EFFICACY AND IMMUNOGENICITY OF BIOLOGICALS USED IN IBD
Severine Vermeire 18

POSITIONING BIOLOGIC THERAPY IN THE FUTURE FOR THE TREATMENT OF IBD
JF Colombel 19

THE ROLE OF T LYMPHOCYTES IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE
Konstantinos A. Papadakis 20

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ
Κωνσταντίνος Χ. Κατσάνος 23

ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ

Νεώτερες απεικονιστικές μέθοδοι στην διάγνωση των ΙΦΕΝ
(Συντονιστής: **Επικ.Καθηγητής Σ. Γιαρμενίτης**)

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN. ΠΡΟΣΤΙΘΕΜΕΝΗ ΑΞΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΕΝΙΣΧΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ
Σ. Δ. Γιαρμενίτης 28

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΙΦΝΕ ΜΕ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ (ΥΤ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ – ΥΤ ΕΝΤΕΡΟΓΡΑΦΙΑ)
Μ. Δασκαλογιαννάκη 31

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗΣ
Ν. Παπανικολάου 32

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΙΦΝΕ:
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ
Ι. Γραμματικάκης 34

ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ
ΙΦΕΝ στην παιδική ηλικία
(Συντονίστρια: **Καθηγήτρια Ε. Ρώμα**)

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ
ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ
Μ. Φωτουλάκη 38

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ
ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ
Αίγλη Σ. Ζέλλου 40

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ
Γιώτα Καφρίτσα 42

ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΙΦΝΕ
Ι. Παναγιώτου 43

ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ
Ειδικά προβλήματα στις ΙΦΕΝ
(Συντονίστρια: **Καθ. Β. Νικολοπούλου**)

ΑΡΘΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ
ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ
Β. Μαργαρίτης 46

ΜΗ ΑΡΘΡΙΤΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΙΦΝΕ
Γ. Ι. Θεοχάρης 49

ΣΥΡΙΓΓΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ CROHN
Κων/νος Καρμίρης 55

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΙΦΕΝ
Ι. Ρωμανός 58

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ
Παθογένεια ΙΦΝΕ
(Συντονιστής: **Επικ. Καθηγητής Ι. Μουζάς**)

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ ΣΤΗΝ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΩΝ
Μαρία Ρουσσομουστακάκη 62

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΙΦΝΕ
Μιχάλης Οικονόμου 67

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ
Γεράσιμος Ι. Μάντζαρης και Αγγελική Χρηστίδου 73

POSTERS

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ADALIMUMAB ΣΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ Ν.CROHN ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΠΟΤΥΧΙΑ Ή ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΕ INFLIXIMAB
Γ. Κουκλάκης, Ν. Λυραντζόπουλος, Ε. Ευφραιμίδου, Ι. Μόσχος, Π.Ζέζος, Ε. Παυλίδου, Μ. Παπαγεωργίου, Κ. Μανωλάς 82

ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΝΕΟΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ. ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ
Κουκλάκης Γ, Ταλουμτζής Χ, Λυρατζόπουλος Ν, Ευφραιμίδου Ε, Μόσχος Ι, Ρωμανίδης Κ, Μανωλάς Κ 83

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ) ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ
Ι. Παναγιώτου, Ι.Παχούλα, Α.Κωνσταντινίδου, Α. Αθανασάκη, Α. Ξαιδάρα, Α. Πολύζος, Ε. Ορφανού, Ε. Ρώμα-Γιαννίκου 84

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ) ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ 27 ΕΤΩΝ
Ε. Ρώμα-Γιαννίκου, Ι. Παναγιώτου, Ι. Παχούλα, Α. Πολύζος, Α. Κωνσταντινίδου, Α. Λουρίδα, Ε. Ορφανού 85

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ)
ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ
Ι. Παχούλα, Α. Πολύζος, Ι. Παναγιώτου, Α. Κωνσταντινίδου, Θ. Πετροπούλου, Α. Ζέλλου, Ε. Λαγκώνα, Ε. Ρώμα-Γιαννίκου **86**

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΥΠΕΡΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN.
Βουνοτρυπίδης Περικλής, Κουκλάκης Γεώργιος, Λυρατζόπουλος Νικόλαος, Ευφραιμίδου Ελένη, Ζέζος Πέτρος, Μανωλάς Κωνσταντίνος **87**

ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΜΠΗΣ ΚΑΙ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΜΠΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΤΡΟΠΗ
ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΜΠΗΣ.
Α. Χρηστίδου, Α. Ρούσσος, Χρ. Καλαντζής, Σ. Κοιλάκου, Ν. Ράπτης, Ι. Καλαφατάς, Ν Αποστόλου, Ε. Γρίβας, Ν. Κανελλόπουλος, Ι. Καλογερόπουλος, Πλ. Πιπερόπουλος, Ν Καλαντζής, Γ. Ι. Μάντζαρης. **88**

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ NRAMP1
ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN
Μ. Γαζούλη, Γ. Ι. Μάντζαρης, Α. Χρηστίδου, Α. Αρχιμανδρίτης, Ν. Π. Ανάγνου **89**

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΜΠΗ ΣΤΗΝ
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.
Γ. Ι. Μάντζαρης, Α. Χρηστίδου, Σ. Μπαλάς, Α. Ρούσσος, Ν. Κανελλόπουλος, Σ. Κοιλάκου, Ν. Ράπτης, Ι. Καλαφατάς, Ν Αποστόλου, Ε. Γρίβας, Α. Τσιρογιάννη, Χρ. Παπαστεριάδη, Α. Νάκος, Α. Αρχιμανδρίτης, ... **90**

ΜΕΛΕΤΗ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΜΕ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ
ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ.
Κωνσταντίνος Χ. Κατσάνος, Marc Ferrante, Herma Fidder, Liesbet Henckaerts, Δημήτριος Κ. Χριστοδούλου, Gert Van Assche, Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος, Séverine Vermeire, Paul Rutgeerts. **91**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ
Τ. Φελέκης, Μ. Κιτσανού, Κ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλου, Α. Παπαθανασόπουλος, Β. Θεόπιστος, Ι. Ασπρούδης, Ε. Β. Τσιάνος 92

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΑΜΥΛΑΣΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ
Κ. Χ. Κατσάνος, Β. Θεόπιστος, Α. Παπαθανασόπουλος, Ο. Βάσιου, Π. Ζώης, Β. Γραμμενιάτης, Δ. Χριστοδούλου, Ε. Β. Τσιάνος 93

Η ΠΕΡΙΕΔΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN ΣΤΗΝ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ
Αθανάσιος Παπαθανασόπουλος, Κωνσταντίνος Κατσάνος, Δημήτριος Χριστοδούλου, Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος. 94

ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΕΛΛΕΙΨΗ ACTH ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN
Γεώργιος Καλαμπόκης, Βασιλική Βασιλείου, Λεωνίδας Χρήστου, Αγαθοκλής Τσατσούλης, Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος 95

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΕΡΙΕΔΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ CROHN ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΠΥΕΛΟΥ
Λ. Μπουρίκας, Η. Ξυδα, Β. Οικονόμου, Π. Μπουρμπάκη, Ι. Καραντάνας, Η. Κουρούμαλης, Ι Κουτρουμπάκης 96

ΠΡΟΤΥΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ)
Κ. Καρμίρης, Ι.Ε. Κουτρουμπάκης, Π. Ουσταμανωλάκης, Ι. Μοσχανδρέα, Η. Κουρούμαλης 97

ΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΛΥΣΗΣ TAFI ΚΑΙ PAI-1 ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ
Γ. Τσιολακίδου, Ι. Ε. Κουτρουμπάκης, Α. Σφυριδάκη, Κ. Κουκούτση, Α. Θεοδωροπούλου, Η. Α. Κουρούμαλης. 98

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΣΕ ΚΡΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ
Χ. Ζαβός, Ι. Κουτρουμπάκης, Ι. Νεραντζουλάκης, Γ. Παπαδάκης, Θ. Βουδούρη, Ι. Δαμηλάκης, Η. Κουρούμαλης 99

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ ΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΩΝ ΜΕ Tc-99m ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ (ΙΦΕΝ)
Μαρία Σταθάκη, Ιωάννης Κουτρουμπάκης, Σοφία Κουκουράκη, Κωνσταντίνος Καρμίρης, Ηλίας Κουρούμαλης, Νικόλαος Καρκαβίτσας.. 100

ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ (ΑΠΛΟΤΥΠΟΙ HLA) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ
Α. Χρηστίδου, Γ. Ι. Μάντζαρης, Αικ. Ταράση, Θ. Αθανασιάδης, Χρ. Παπαστεριάδη, Α. Αρχιμανδρίτης 101

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΣΟ-ΟΣΜΩΤΙΚΟΥ ΥΔΑΤΙΚΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΚΟΛΟΥΘΙΑΣ TRUE FISP
Ν. Παπανικολάου, Κ. Καρμίρης, Ι. Γραμματικάκης, Σ. Γκουρτσογιάννη, Λ. Μπουρίκας, Μ. Ρουσσομουστακάκη, Η. Κουρούμαλης, Ν. Γκουρτσογιάννης . . .102

STRICTURING ESOPHAGEAL DISEASE COMPLICATING GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE 1b (GSB-1b): CASE REPORT
P. Nicolaou, G. Bamias, B. Sazanidis, K. Makrilakis, C. Mavrogiannis, I. Vafiadi . . 103



6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ
ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΦΝΕ)

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ 6ου ΙΦΝΕ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 1.6.2007

18.00-18.30 **Εναρξη-Χαιρετισμοί**
Πρόεδρος οργανωτικής Επιτροπής
Πρόεδρος ΕΟΜΝΙΦΕ
Πρόεδρος Ιατρικού Συλλόγου Ηρακλείου

18.30-19.00 **Εναρκτήριος ομιλία: Καθηγητής Γ. Κ. Δαϊκος**
Αρρώστια και άνθρωπος

19.00-19.30 **Διάλεξη Καθηγήτριας S. Vermeire**
(Προεδρείο **Ε. Τσιάνος**):
Long term efficacy and Immunogenicity of biologicals used in IBD

19.30-21.00 Δορυφορικό Συμπόσιο Εταιρείας **Schering - Plough**

ΣΑΒΒΑΤΟ 2.6.2007

8.30-9.00 **Ομιλία κ. Κ. Κατσάνου**
(Προεδρείο **Μ.Ρουσσομουστακάκη**):
Ανοσοκατασταλτικά στις ΙΦΕΝ

9.00-10.30 Στρογγυλή Τράπεζα: **Νεώτερες απεικονιστικές μέθοδοι στην διάγνωση των ΙΦΕΝ**
(Συντονιστής: **Επικ.Καθηγητής Σ. Γιαρμενίτης**)
Α. Γιαρμενίτης: Υπερηχοτομογραφία: μορφολογική και αιμοδυναμική αξιολόγηση
Μ. Δασκαλογιαννάκη: Αξιολόγηση με CT-εντερογραφία και CT-εντερόκλυση
Ν. Παπανικολάου: Αρχές και Τεχνικές εφαρμογής της Μαγνητικής Τομογραφίας στην ΙΦΕΝ
Ι. Γραμματικάκης: Αξιολόγηση με συμβατική εντερόκλυση και Μαγνητική εντερόκλυση

10.30-11.00 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

11.30-12.00 **Ομιλία Καθηγητού J.Schoelmerich**
(Προεδρείο **Ι. Κουτρουμπάκης**): Future therapeutic prospects in IBD

11.30-12.00 **Ομιλία Καθηγητού C.Gashe**
(Προεδρείο **Σ. Ποταμιάνος**):
Anaemia in IBD

ΣΑΒΒΑΤΟ 2.6.2007

12.00-13.30 Δορυφορικό Συμπόσιο Εταιρείας **Abbott**

13.30-14.30 **ΓΕΥΜΑ**

14.30.-16.00 Στρογγυλή Τράπεζα: **ΙΦΕΝ στην παιδική ηλικία**
(Συντονίστρια: **Καθηγήτρια Ε. Ρώμα**)
Μαρία Φωτουλάκη: Κλινική Εκφραση
Αίγλη Ζέλλου: Διαγνωστική προσπέλαση
Γιώτα Καφρίτσα: Θεραπεία
Ιωάννα Παναγιώτου: Λάθη στην αντιμετώπιση

16.00-17.30 Στρογγυλή Τράπεζα: **Ειδικά προβλήματα στις ΙΦΕΝ**
(Συντονίστρια: **Καθ. Β.Νικολοπούλου**)
Β. Μαργαρίτης: Οστεοαρθριτικές εκδηλώσεις ΙΦΝΕ
Γ. Θεοχάρης: Μη αρθριτικές εξωεντερικές εκδηλώσεις ΙΦΝΕ
Κ. Καρμίρης: Συρίγγια στις ΙΦΝΕ
Ι. Ρωμανός: Χειρουργικά προβλήματα στις ΙΦΝΕ

17.30-18.00 **Γενική Συνέλευση ΕΟΜΙΦΝΕ**

18.00-18.30 **Ομιλία Αν Καθηγητού Κ. Παπαδάκη**
(Προεδρείο **Γ. Πασπάτης**): Ο ρόλος των Τ-λεμφοκυττάρων στην Παθογένεια των ΙΦΕΝ

18.30-19.00 **Ομιλία Καθηγητού J.F. Colombel**
(Προεδρείο **Η. Κουρούμαλης**): Positioning biologics now and tomorrow in IBD.

19.00-20.30 Δορυφορικό Συμπόσιο της Εταιρείας **UCB**

21.30 **ΕΠΙΣΗΜΟ ΓΕΥΜΑ**

ΚΥΡΙΑΚΗ 3.6.07

10.30-12.00 Στρογγυλή Τράπεζα: **Παθογένεια ΙΦΝΕ**
(Συντονιστής: **Επικ. Καθηγητής Ι. Μουζάς**)
Μ. Ρουσσομουστακάκη: εντερική χλωρίδα και ΙΦΝΕ
Μ. Οικονόμου: Γενετικοί παράγοντες στις ΙΦΝΕ
Γ. Μάντζαρης: Περιβαλλοντικοί παράγοντες στις ΙΦΝΕ
Μ. Μυλωνάκη: Κυτταροκίνες και ΙΦΝΕ

12.00-13.00 **Παρουσίαση δυσκόλων περιστατικών ΙΦΕΝ**
(Συντονιστής: **Επικ. Καθηγητής Σ. Ποταμιάνος**)
Παρουσίαση: **Λ. Μπουρίκας**
Φ.Τσιόπουλος

13.00-14.00 **Σχολιασμός Posters**
(Σχολιασταί: **Γ. Πασπάτης-Ι.Κουτρουμπάκης)**

14.00 **ΛΗΞΗ**



6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΦΝΕ)

ΟΜΙΛΙΕΣ

ANEMIA IN IBD

Christoph Gasche,

M.D., Medical University of Vienna, Department of Medicine IV and General Hospital Vienna, Austria.
christoph.gasche@meduniwien.ac.at, fax +43 1 40400 4735

Iron deficiency is the most common disorder in the world. The numbers are staggering: as many as 4-5 billion people may be iron deficient; and 2 billion people – over 30% of the world's population – have iron deficiency anemia (WHO report 2002). Iron deficiency is not only a disease in developing countries; it also affects the Western world. Food fortification and iron supplementation are in place to battle iron deficiency anemia.

Iron is a common constituent in of our environment. It is the essential participant in many redox processes in eukaryotes and most prokaryotes. Iron homeostasis in organisms is regulated at the level of iron uptake. This system is conserved through evolution to prevent toxic iron overload. Injuries and diseases, however, may cause excessive loss of iron, mainly by bleeding and may interfere with iron absorption resulting in iron deficiency anemia.

About one third of patients with inflammatory bowel diseases are anemic. Anemia results from a combination of iron deficiency and chronic disease due to intestinal inflammation. Blood loss is a key symptom of ulcerative colitis. In Crohn's disease, ileal disease location also causes blood loss which is, however, typically invisible. During the past decade relevant progress has been made in the understanding and treatment of IBD-associated anemia. My alert hopes to reach gastroenterologists who care for IBD patients: Start to care about their low hemoglobin levels, since the quality of life in these patients may be as low as in anemic patients with advanced cancer. Successful treatment of anemia can improve quality of life, cognitive function, and the ability to work.

THERAPEUTIC PROSPECTS IN IBD

Jürgen Schölmerich

Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Klinikum der Universität Regensburg

Thus far all treatments available and most under development aim at inhibiting or modulating the effects of the array of mediators produced by inflammatory cells such as chemokines, cytokines and others. This has led to remarkable success using conventional treatments although neither cure of the disease nor even causal treatment has been achieved. More recently individual cytokines have been inhibited, in particular tumor necrosis factor. The results have somehow been disappointing although a better use of these expensive drugs might improve the outcome. Many other biologicals, for example inhibiting cell adhesion and other pro-inflammatory cytokines, have been developed and are under active investigation. However, thus far none has been shown to be a "magic bullet".

A few alternatives have been discussed, in particular autologous stem cell transplantation, the use of growth factors and hormones as well as completely different approaches using for example antidiabetic drugs and nutritional concepts. It has been in particular found that probably we need a number of different approaches since there is no such thing as Crohn's disease and even ulcerative colitis which both represent a group of phenotypically and genotypically different disorders probably needing differentiated treatments.

More recently the concept of the defect barrier has achieved prominent attention again. Data from animals and from humans suggest that barrier disturbances including the lack of endogenous antibiotic peptides, erroneous recognition of commensal bacteria and abnormal bacterial epithelial interaction are main causes for these syndromes. Consequently endogenous and exogenous substances influencing luminal contents, in particular bacteria, as well as membrane functions have been tested. In particular probiotics, phosphatidylcholine and even bile acids have been studied, endogenous canabinoids and others will probably be tested as well.

In summary the shift of etiological and pathophysiological thinking from the general principles of inflammation towards more focused barrier concepts leads to novel treatment approaches which need however to be tested in appropriate trials. Pilot results are promising and seem to be more rational than the anticytokines strategies which have been tested in the last 10 years.

LONG-TERM EFFICACY AND IMMUNOGENICITY OF BIOLOGICALS USED IN IBD

Severine Vermeire

MD, PhD, Division of Gastroenterology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, BELGIUM

Infliximab is a chimeric monoclonal IgG1 antibody to tumor necrosis factor alpha (TNFa) and is the first biological therapy that was approved for Crohn's disease (CD). It is composed of a (±75%) human constant and (±25%) murine variable region. Infliximab is efficacious in patients with luminal or fistulising CD refractory or intolerant to standard treatment with glucocorticosteroids and/or immunomodulators and for patients with ulcerative colitis (UC). The optimal strategy is induction therapy with infliximab 5 mg/kg IV at weeks 0-2-6 followed by systematic maintenance treatment every 8 weeks. Infliximab induces rapid endoscopic and histologic healing. Long-term maintenance therapy with infliximab results in a reduction of the rate of complications, hospitalisations and surgeries associated with the disease. The response to infliximab may be optimized by concomitant immunosuppressive therapy.

Safety problems mainly concern immunogenicity due to the formation of antibodies to infliximab (ATI). ATIs interfere with the safety and efficacy of the drug and are associated with acute infusion reactions and loss of response and with delayed hypersensitivity reactions. Acute infusion reactions are manifested by shortness of breath, chest pain, palpitations, flushing, headache and sometimes urticaria and hypotension. They are in most cases easily managed with slowing of the infusion and administration of anti-histamines and (or) hydrocortisone. Patients who have experienced acute infusion reactions should received prophylactic hydrocortisone before each next infusion. The delayed infusion reactions or serum sickness-like reactions occur typically 4-9 days after an infusion and are characterised by arthralgias (which may include unusual locations such as the jaw), back pain, myalgias, fever, skin rash, and leukocytosis. These delayed reactions need management with high doses of steroids for 4-7 days. In these patients, infliximab can be continued but prophylaxis with prednisolone (40 mg/day 2 days prior to and 5-7 days after each infusion) is needed. However, with the advent of the more humanized (certolizumab pegol) or human (adalimumab) anti-TNF antibodies, most patients will probably be switched to these therapies, given their lower immunogenicity. Certolizumab Pegol is a pegylated anti-TNF antibody fragment given subcutaneously at a dose of 400 mg at weeks 0 and 2 and then q4 weeks. Adalimumab (Humiraβ, Abbott) is a fully human anti-TNF alpha monoclonal IgG1 antibody, given at an induction dose of 160 mg at week 0 and 80 mg at week 2, followed then by 40 mg injections q2 weeks. Both these molecules seem extremely safe and less immunogenic than infliximab.

Actions to reduce immunogenicity include systematic maintenance therapy, concomitant use of immunomodulators and pre-treatment with corticosteroids. Therefore, in all patients who tolerate the drugs, an immunosuppressant should be maintained when the patient is already on the drug or added at the start of infliximab for at least 6 months. The results from the IMID (Infliximab Maintenance Immunosuppression Discontinuation) study show that discontinuation of immunomodulators after at least 6 months of combined treatment with systematic infliximab maintenance does not affect long term efficacy, although the patients who discontinued had reduced IFX trough levels in their serum.

Latent tuberculosis needs to be screened for before onset of any anti-TNF therapy. The rate of other opportunistic infections is slightly increased mainly in patients treated concomitantly with corticosteroids or immunomodulators. Malignancy rates in patients treated with anti-TNF strategies are not increased.

The long-term efficacy data with infliximab show that 48% of CD patients receiving the drug as maintenance treatment (5 and 10 mg/kg combined) maintain response at the end of one year, compared to only 17 % in patients treated in an episodic setting. Virtually all corticosteroid-dependent patients could taper and discontinue their steroids completely after a mean of 22 weeks.

At present, there are no controlled study data on infliximab therapy beyond one year. Experienced referral institutions have many patients who are treated with infliximab for more than 10 years with excellent efficacy and safety. Data from our own center including >700 patients treated with IFX and with a median follow up of 48 months show that more than 60% of patients have a sustained clinical benefit of this therapy, with an excellent safety.

The long-term efficacy data for certolizumab pegol and adalimumab show similarly that response and remission in CD patients who initially respond to an induction dose, are maintained. Studies with certolizumab pegol and adalimumab addressing mucosal healing and ulcerative colitis are ongoing.

POSITIONING BIOLOGIC THERAPY IN THE FUTURE FOR THE TREATMENT OF IBD

JF Colombel.

CHU Lille, France.

It is often said that over the past decade, treatment of IBD has been revolutionized by the introduction of biologic therapy. We have indeed learned a great deal regarding the use of biologic agents from the infliximab experience that has been translated for subsequent agents that are currently evaluated for the treatment of IBD. However, the bottom line is that we still don't know how and when to use biologics. We are faced with two fundamental questions: how positioning biologics relative to other therapies and how positioning them relative to each other?

Until recently the main goal for the treatment of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) has been the induction and maintenance of symptomatic improvement or at best remission. In this context, biologics have been used most often in a conservative approach as a third line therapy as recommended in consensus guidelines. Two notable exceptions include intra-venous steroid resistant UC in which second line therapy with infliximab is considered appropriate and complex fistulizing CD where infliximab is used first-line as the sole effective medical treatment.

The current momentum is in favour of a more aggressive "top-down" approach to the treatment of IBD, beginning with biologics versus the current "step-up" algorithm. Despite the fact that immunomodulators and anti-TNFs are effective in maintaining clinical end endoscopic remission, there is little hard evidence that these therapies alter the natural history of the disease when used in refractory patients. Data from rheumatoid arthritis studies supports early intervention with biologic therapies, showing that it can prevent the appearance or progression of joint erosions. Similar data are emerging for CD. All anti-TNFs have been shown to be more effective in patients with shorter disease duration. There is evidence from paediatric IBD that more aggressive treatment early in the disease is associated with better response and remission rates and reduced risk of surgery. In a "step-up" versus "top-down" induction trial, patients with early onset (steroid-naïve) CD who were randomly allocated to induction therapy with infliximab, followed by azathioprine maintenance, had significantly better mucosal healing after 2 years than patients who commenced therapy with corticosteroids and advanced to azathioprine or infliximab only after failing steroid therapy.

Despite this evidence the time is not ripe for indiscrimant "top-down" approach. Fundamental questions still require consideration. First, what outcomes should be utilized as markers for altering the natural history of IBD ? Debate continues as to whether or not mucosal healing is a surrogate marker for these events. There is an urgent need for developing new relevant endpoints for bowel damage and intestinal disability. The second issue remains patient selection. The risk-benefit of early aggressive therapy needs to be applied to an individual risk-assessment that is not yet identified. Currently identified factors that have been associated with aggressive disease behaviour include young age at onset, fistulizing disease, early requirement for corticosteroids and possibly elevated titres of serological markers.

Available data suggest that after induction with a biologic, regular maintenance therapy is the optimal regimen and in patients who tolerate the drugs an immunosuppressant (IS) should be maintained. It is likely that more flexibility will be introduced in the clinics. Bridge therapy with IS is already an option in naïve patients. The usefulness of combination therapy in patients receiving scheduled therapy, especially with more humanised biologics, is questionable and it is not clear whether the combination should be maintained throughout. The observation that trough serum infliximab is a key factor determining clinical outcome is an incentive for developing individualized regimens based on pharmacokinetic of the drugs. There are currently no stopping rules for biologics. In the future discontinuation may also be considered on an individual basis.

Finally, we are entering an era in which several biologics will be available for the same indication. We already learned that switching from one to another is an effective option in patients who cannot tolerate one drug or have symptoms despite receiving it. Available data including meta-analysis does not enable a direct comparison between molecules. Head to head comparisons trials including efficacy and safety end-points are urgently needed in order to optimize our therapeutic strategies.

THE ROLE OF T LYMPHOCYTES IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Konstantinos A. Papadakis

M.D., Ph.D., Associate Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of Crete, Crete, Greece

The nature of T cell response in CD is a Th1 and possibly Th17

Direct evidence for a role of $CD4^+$ T-lymphocytes in CD is lacking, but circumstantial evidence supports the notion that the conclusions from mouse models may be extended to the human situation.[1] First, active CD is characterized by an increased number of activated mucosal T-lymphocytes secreting interferon g (IFN-γ), and by increased mucosal production of cytokines that activate Th1-lymphocytes (IL-12 and IL-18). IL-23, which has been recently implicated in the development of mucosal inflammation,[2] governs the Th17 cell differentiation in the presence of TGF-β and IL-6. Optimal induction and stabilization of polarized Th1 cells would require additional cytokines, such as IL-15, IL-18 and IL-21. There is a single report that IL-4 transcripts are elevated in the early ileal lesions of recurrent CD, but this may be a special transient situation.[3] Secondly, CD may remit after bone marrow transplantation. Thirdly, treatment with depleting anti-CD4 antibodies may induce remissions in CD (as suggested by a small and uncontrolled trial) and anti-TNF antibody treatment may owe its beneficial effects to counteracting activated mucosal T lymphocytes.[4] Fourth, CD, but not UC is classically associated with noncaseating granulomata, the hallmark of cell mediated immunity. There is also circumstantial evidence that the gut flora is also important in CD. Antibiotic therapy is a useful adjunct for distal CD and is of therapeutic benefit in extending remission and there have been studies in patients showing that after surgery, disease does not occur if the fecal stream is diverted. Clear role for bacteria in experimental IBD has been provided by studies where in virtually all animal models analyzed colitis development is abrogated when animals are raised in germ-free environment. Moreover, T cells reactive to CBir1 (bacterial flagellin antigen) can drive the generation of colitis when transferred to SCID mice.[5] In view of this predominant role of T-lymphocytes in the pathogenesis of CD it is of importance to understand how the immune system regulates antigen-dependent T-lymphocyte activation. Briefly summarized, three mechanisms seem to be important: firstly, the engagement of the T-lymphocyte receptor in the absence of a second signal (i.e. costimulation through B7 and CD28) leads to anergy; secondly, most activated T lymphocytes are destined to undergo programmed cell death (apoptosis) through Fas/Fas ligand interactions; and thirdly, counterregulatory cytokines (i.e. IL-10) can interfere with the T-lymphocyte activation. Interestingly, the last two mechanisms (in part) explain the effects of anti-TNF antibody treatment in CD.[4] Moreover, mucosal T lymphocytes from patients with active CD are relatively resistant to Fas-mediated apoptosis, which may explain the uncontrolled activation that is observed in this condition.[6]

An important aspect of T cells that are involved in normal mucosal homeostasis and IBD pathogenesis is the expression of gut homing receptors. A subset of T cells with a gut-homing phenotype express the chemokine receptor CCR9.[7] $CCR9^+$ T cells isolated from normal SB exhibit a prominent Th1 cytokine profile since they mainly produce IFN-γ but little IL-10.[7] However, when LP $CCR9^+CD3^+$ T cells isolated from inflamed CD SB are stimulated with anti-CD3 Abs or IL-12 and IL-18, they accumulated significantly more IFN-g in culture supernatants compared with normal SB.[8] Similar findings were observed in regards to IL-17 production by $CCR9^+$ T cells. Approximately 10% of LP $CCR9^+$ T cells in both CD and normal SB produced IL-17, and most were distinct from IFN-γ-producing cells. When $CCR9^+$ T cells isolated from inflamed CD SB were stimulated in vitro with anti-CD3 or anti-CD2 Abs, they accumulated significantly more IL-17 in culture supernatants compared with normal SB.[8] The addition of TL1A to IL-12/IL-18 cytokine combination markedly enhanced secretion of IFN-γ by $CCR9^+$ T cells from inflamed CD SB, indicating an important role of TL1A/DR3 interactions in enhancing Th1 immune responses in CD from cytokine stimulated $CCR9^+$ T cells.[8, 9] Recently, a proinflammatory role for TL1A has been recently proposed in murine models of SB CD.[10] The presence of activated $CCR9^+$ T cells with enhanced Th1- and ThIL-17-producing capacity in human SB CD supports the rationale for the use of selective CCR9 antagonists for the treatment of SB CD.[8] Recent experimental data suggest a role of CCL25/CCR9 axis in the pathogenesis of experimental ileitis.[11]

Other cell surface molecules such as selectins and integrins are critically involved in T cell homing to the intestine. Lymphocyte homing to peripheral tissues is controlled by the combinatorial interactions between cell integrins and their respective ligands expressed on endothelial cells. Selective homing to mucosal lymphoid

tissues is mediated through interactions between $a_4\beta_7$ and MAdCAM-1. Murine studies have implicated an important role for MAdCAM-1, L-selectin, and VCAM-1 in the pathogenesis of experimental ileitis.[12] Blocking several integrins/ligands in some experimental models has been shown to be required for effective treatment of experimental IBD.[12] This could explain the therapeutic efficacy of natalizumab (anti-α_4 integrin mAb) in CD by inhibiting the shared a4 integrin moiety of both $\alpha_4\beta_1$ and $\alpha_4\beta_7$ in effector cells.

The nature of the T cell response in UC is that of an atypical Th2 response

UC in its classical form differs so much from CD in its histopathologically and clinically presentation that it is likely to be a different disease. The mucosa is replete with neutrophils, there are crypt abscesses, and severe epithelial damage. In rabbits, a local immunoglobulin (Ig)G immune complex reaction elicited in already damaged mucosa produces a lesion which is virtually indistinguishable from UC in patients. The idea that UC might represent a Th2 type lesion is attractive and recently supported by some experimental data. Fuss and colleagues showed that isolated lamina propria CD4 T cells from UC patients made more IL-5 when activated *in vitro* with CD3/ CD28 ligation than similar cells from CD patients or normals.[13] However IL-4 was not increased and overall, the CD4 cells from UC patients produced IFN-γ in an order of magnitude greater than that they made IL-5. Where the Th2 paradigm might have some merit is in the sense of helping antibody responses. In UC, the inflamed bowel is filled with IgG plasma cells and IgG1, colocalizing with complement component C3b can be seen on the surface of epithelial cells. This IgG response is presumably T-cell dependent and generated in organized gut associated lymphoid tissue.

In a recent study, a prominent Th2 response as evidenced by the high production of IL-5 and IL-13 when effector $CD4^+CD25^-$ T cells were activated with allogeneic DC in the absence of $CD4^+CD25^+$ T_R in UC MLN was reported.[14] The Th2 cytokine profile observed in UC MLN is consistent with a recent study indicating the development of a Th2 response in UC, which is characterized by an increased IL-13 production by nonclassical CD1d-restricted NK T cells.[15]

Regardless of the nature of the T cell immune response in UC, direct evidence for the pathogenic role of T cells in UC pathogenesis comes from the therapeutic trials of modified anti-CD3 antibody, visilizumab, in severe steroid-refractory UC where a rapid clinical response has been observed after two intravenous doses of the antibody often with sustained clinical efficacy.[16]

Regulatory T cells in IBD

Specific T-cell subsets in the intestinal mucosa are poised with regulatory activity, therefore limiting the development of T-cell responses to intestinal commensal bacteria and the development of pathologic intestinal inflammation. Of these T-cell subsets, T regulatory 1 (Tr1), Th3, $CD8^+$ TrE, and $CD4^+CD25^+$ natural T_R cells are the ones best characterized thus far.[14, 17] A lack of activation and/or expansion of these regulatory cells could, therefore, play a role in the uncontrolled inflammation seen in IBD.

A recent study has shown that ex vivo TGF-b-induced $FOXP3^+$ T_R are able to suppress the development of experimental colitis upon $CD4^+CD62L^+$ T cell transfer in vivo.[17] Adoptive transfer of $CD4^+CD25^+$ T_R cells can cure established experimental colitis,[18] suggesting their potential utility of ex vivo-generated T_R for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). $CD4^+$ $CD25^+$ T_R cells may also control intestinal inflammation induced by both innate and adaptive immune responses via IL-10 and TGF-b-dependent mechanisms. Several studies have indicated that $FOXP3^+$ T_R cells are expanded in inflamed and uninflamed colon in UC and CD.[14, 19, 20] Moreover, "functional" $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ T_R cells are present in the colonic MLN of UC patients undergoing colectomy for medically refractory disease.[14] These cells exhibit potent suppressor activity in vitro in terms of inhibiting the proliferation of effector $CD4^+CD25^-$ T cells and the production of both Th1 and Th2 cytokines.[14] Therefore, it appears the subset of $FOXP3^+$ T regs appear to be functionally intact although their frequency may be lower compared to inflammatory controls.[20] In addition, bacteria-reactive Tr1 cells can be generated in vitro and prevent colitis development when co-administered with pathogenic Th1 cells in an animal model.[5] Other studies have indicated that $CD8^+$ TrE may be defective in IBD.[21]

Conclusions

In both Crohn's disease and ulcerative colitis, the tissue damage results from an inappropriate or exaggerated immune response to antigens of the gut microflora. Despite having a common basis in overresponsiveness to luminal antigens, Crohn's disease and ulcerative colitis are immunologically distinct entities. Crohn's disease is associated with a Th1 T cell-mediated response, characterized by enhanced production of IFN-γ and TNF-α. In ulcerative colitis, the local immune response is less polarized, but it is characterized by CD1-reactive natural killer T cell production of IL-13. Beyond these differences, Crohn's disease and ulcerative colitis share important end-stage effector pathways of intestinal injury, which are mediated by an active cross-talk between immune and non-immune mucosal cells. The clarification of the complex network of immune-inflammatory mediators operating in the gut of patients with inflammatory bowel disease has led to the identification of new targets that could, in turn, drive the development of effective biological therapies.

References

1. Strober W, Fuss IJ, Blumberg RS. The

immunology of mucosal models of inflammation. Annu Rev Immunol 2002;20:495-549.

2. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. J Clin Invest 2006;116:1310-6.

Desreumaux P, Brandt E, Gambiez L, Emilie D, Geboes K, Klein O, Ectors N, Cortot A, Capron M, Colombel JF. Distinct cytokine patterns in early and chronic ileal lesions of Crohn's disease. Gastroenterology 1997;113:118-26.

van Deventer SJ. Transmembrane TNF-alpha, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. Gastroenterology 2001;121:1242-6.

Cong Y, Weaver CT, Lazenby A, Elson CO. Bacterial-reactive T regulatory cells inhibit pathogenic immune responses to the enteric flora. J Immunol 2002;169:6112-9.

Sturm A, Leite AZ, Danese S, Krivacic KA, West GA, Mohr S, Jacobberger JW, Fiocchi C. Divergent cell cycle kinetics underlie the distinct functional capacity of mucosal T cells in Crohn's disease and ulcerative colitis. Gut 2004;53:1624-31.

Papadakis KA, Prehn J, Nelson V, Cheng L, Binder SW, Ponath PD, Andrew DP, Targan SR. The role of thymus-expressed chemokine and its receptor CCR9 on lymphocytes in the regional specialization of the mucosal immune system. J Immunol 2000;165:5069-76.

Saruta M, Yu QT, Avanesyan A, Fleshner PR, Targan SR, Papadakis KA. Phenotype and effector function of CC chemokine receptor 9-expressing lymphocytes in small intestinal Crohn's disease. J Immunol 2007;178:3293-300.

Papadakis KA, Zhu D, Prehn JL, Landers C, Avanesyan A, Lafkas G, Targan SR. Dominant role for TL1A/DR3 pathway in IL-12 plus IL-18-induced IFN-gamma production by peripheral blood and mucosal CCR9+ T lymphocytes. J Immunol 2005;174:4985-90.

10. Bamias G, Mishina M, Nyce M, Ross WG, Kollias G, Rivera-Nieves J, Pizarro TT, Cominelli F. Role of TL1A and its receptor DR3 in two models of chronic murine ileitis. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:8441-6.

Rivera-Nieves J, Ho J, Bamias G, Ivashkina N, Ley K, Oppermann M, Cominelli F. Antibody blockade of CCL25/CCR9 ameliorates early but not late chronic murine ileitis. Gastroenterology 2006;131:1518-29.

12. Rivera-Nieves J, Olson T, Bamias G, Bruce A, Solga M, Knight RF, Hoang S, Cominelli F, Ley K. L-selectin, alpha 4 beta 1, and alpha 4 beta 7 integrins participate in CD4+ T cell recruitment to chronically inflamed small intestine. J Immunol 2005;174:2343-52.

13. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, Fiocchi C, Strober W. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. J Immunol 1996;157:1261-70.

14. Yu QT, Saruta M, Avanesyan A, Fleshner PR, Banham AH, Papadakis KA. Expression and functional characterization of FOXP3+ CD4+ regulatory T cells in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2007;13:191-9.

15. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. J Clin Invest 2004;113:1490-7.

16. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet 2007;369:1641-57.

17. Fantini MC, Becker C, Tubbe I, Nikolaev A, Lehr HA, Galle P, Neurath MF. Transforming growth factor beta induced FoxP3+ regulatory T cells suppress Th1 mediated experimental colitis. Gut 2006;55:671-80.

18. Mottet C, Uhlig HH, Powrie F. Cutting edge: cure of colitis by CD4+CD25+ regulatory T cells. J Immunol 2003;170:3939-43.

19. Makita S, Kanai T, Oshima S, Uraushihara K, Totsuka T, Sawada T, Nakamura T, Koganei K, Fukushima T, Watanabe M. CD4+CD25bright T cells in human intestinal lamina propria as regulatory cells. J Immunol 2004;173:3119-30.

20. Maul J, Loddenkemper C, Mundt P, Berg E, Giese T, Stallmach A, Zeitz M, Duchmann R. Peripheral and intestinal regulatory CD4+ CD25(high) T cells in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2005;128:1868-78.

21. Allez M, Brimnes J, Dotan I, Mayer L. Expansion of CD8+ T cells with regulatory function after interaction with intestinal epithelial cells. Gastroenterology 2002;123:1516-26.

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Κωνσταντίνος Χ. Κατσάνος

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ, Ηπατο-Γαστρεντερολογικής Μονάδας Α' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής , Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Στην ομιλία υπενθυμίζονται οι βασικές αρχές χορήγησης των βασικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων (ΙΦΠΕ), δηλαδή της αζαθειοπρίνης (AZA), μεθοτρεξάτης (MTX), και κυκλοσπορίνης και συζητούνται οι τρόποι εξασφάλισης της βέλτιστης αποτελεσματικότητας αυτών. Επίσης παρουσιάζονται τα νεώτερα δεδομένα που αφορούν την μακροχρόνια ασφάλεια και την τοξικότητα των αυτών των θεραπειών.

Αζαθειοπρίνη / 6-μερκαπτοπουρίνη (AZA/6-MP)

Η AZA/6-MP χρησιμοποιείται από το 1962 στη θεραπευτική (συνήθως η AZA σε δόση 2-3mg/Kg βάρους). Είναι αξιοπρόσεκτο το γεγονός ότι αν και χρησιμοποιείται ευρύτατα στην ΙΦΠΕ εδώ και πολλά χρόνια εν τούτοις εξακολουθεί να μην φέρει στην ετικέτα της επίσημη ένδειξη συνταγογράφησης και για την ΙΦΠΕ.
Ο μηχανισμός δράσης της είναι άγνωστος, υποστηρίζεται όμως ότι η AZA/6-MP μέσω του τελικού της ενδοκυττάριου μεταβολίτη που είναι η 6-θειογουανίνη (6-TG) [Εικόνα] παρεμβαίνει σε κριτικά στάδια συγκρότησης και αναδιαμόρφωσης του κυτταρικού σκελετού των Τ-λεμφοκυττάρων τα οποία οδεύουν προς το σημείο της φλεγμονής. Με τον τρόπο αυτό η AZA/6-MP καταφέρνει να αδρανοποιήσει το Τ-λεμφοκύτταρο και να επιτύχει ανοσοκαταστολή και ανοσολογική ανοχή στην εντερική φλεγμονή.

Η AZA/6-MP είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία στην ΙΦΠΕ, όμως υπάρχουν αρκετοί ασθενείς που εμφανίζουν είτε μη ανταπόκριση στη θεραπεία είτε αναγκάζονται να διακόψουν λόγω τοξικότητας. Στην ομιλία θα συζητηθούν αναλυτικά οι τρόποι βελτίωσης της ανταπόκρισης στη θεραπεία, τα αίτια της τοξικότητας και οι τρόποι πρόβλεψης αυτής με κλινικές και εργαστηριακές μεθόδους. Επίσης θα συζητηθεί εκτενώς το πρόβλημα της μυελοτοξικότητας και της μακροχρόνιας ασφάλειας / κίνδύνου ανάπτυξης καρκίνου με AZA/6-MP με παράθεση των νεώτερων δεδομένων στους τομείς αυτούς.

Μεθοτρεξάτη (MTX)

Η MTX είναι ανάλογο του φυλικού οξέος και έχει επίσης άγνωστο μηχανισμό δράσης. Θεωρείται ανοσοκατασταλτικό δεύτερης γραμμής, κυρίως για τη νόσο του Crohn. Η αποτελεσματικότητά της αποτελεί πεδίο αντιπαράθεσης αντικρουόμενων μελετών, αποτελεί όμως σαφώς μια εναλλακτική λύση μετά την AZA/6-MP. Η δόσης επαγωγής είναι 25mg/εβδομάδα ενδομυϊκά ή υποδόρια για 12-16 εβδομάδες ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 15mg/ εβδομάδα ενδομυϊκά ή υποδόρια ή από του στόματος (συνήθως κατά το Σαβατοκύριακο). Το ποια πρέπει να είναι η προτιμητέα οδός, ιδίως κατά τη θεραπεία συντήρησης, δεν έχει σαφώς καταδειχθεί από τις υπάρχουσες μελέτες, σαφώς όμως η από του στόματος χορήγηση είναι πιο αποδεκτή από τον ασθενή . Η MTX έχει προβλήματα αναποτελεσματικότητας αλλά κυρίως τοξικότητας. Για την πρόληψη τοξικότητας απαιτείται η χορήγηση 5mg φυλικού οξέος ακριβώς την ημέρα **μετά την χορήγηση της MTX. Στην** ομιλία θα επισημανθούν σημεία χρήσιμα στην κλινική πράξη και θα γίνει αναφορά στους τρόπους πρόβλεψης και αντιμετώπισης της τοξικότητας της MTX.

Κυκλοσπορίνη (CyA)

Είναι το λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενο ανοσοκατασταλτικό στην ΙΦΠΕ, ειδικά στην ελκώδη κολίτιδα, και έχει πολύ συγκεκριμένες ενδείξεις. Οι μελέτες δείχνουν ότι η χρήση της μπορεί να οδηγήσει σε ανταπόκριση σε κάποιες περιπτώσεις, αλλά αυτή η ανταπόκριση είναι πρόσκαιρη και κατά κανόνα γρήγορα ακολουθείται από υποτροπή. Αν αποφασιστεί να χορηγηθεί συνήθως χορηγείται 2-4mg/Kg βάρους για 7-10 ημέρες και ακολουθεί, επί ανταπόκρισης, από του στόματος χορήγηση 8-10mg/Kg ημερησίως για σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα (3-6 μήνες) έως ότου ο ασθενής περάσει σε άλλο ανοσοκατασταλτικό. Η χορήγησή της απαιτεί επίγνωση της δυνητικής τοξικότητας, πάρα πολύ στενή παρακολούθηση του ασθενούς και μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου.

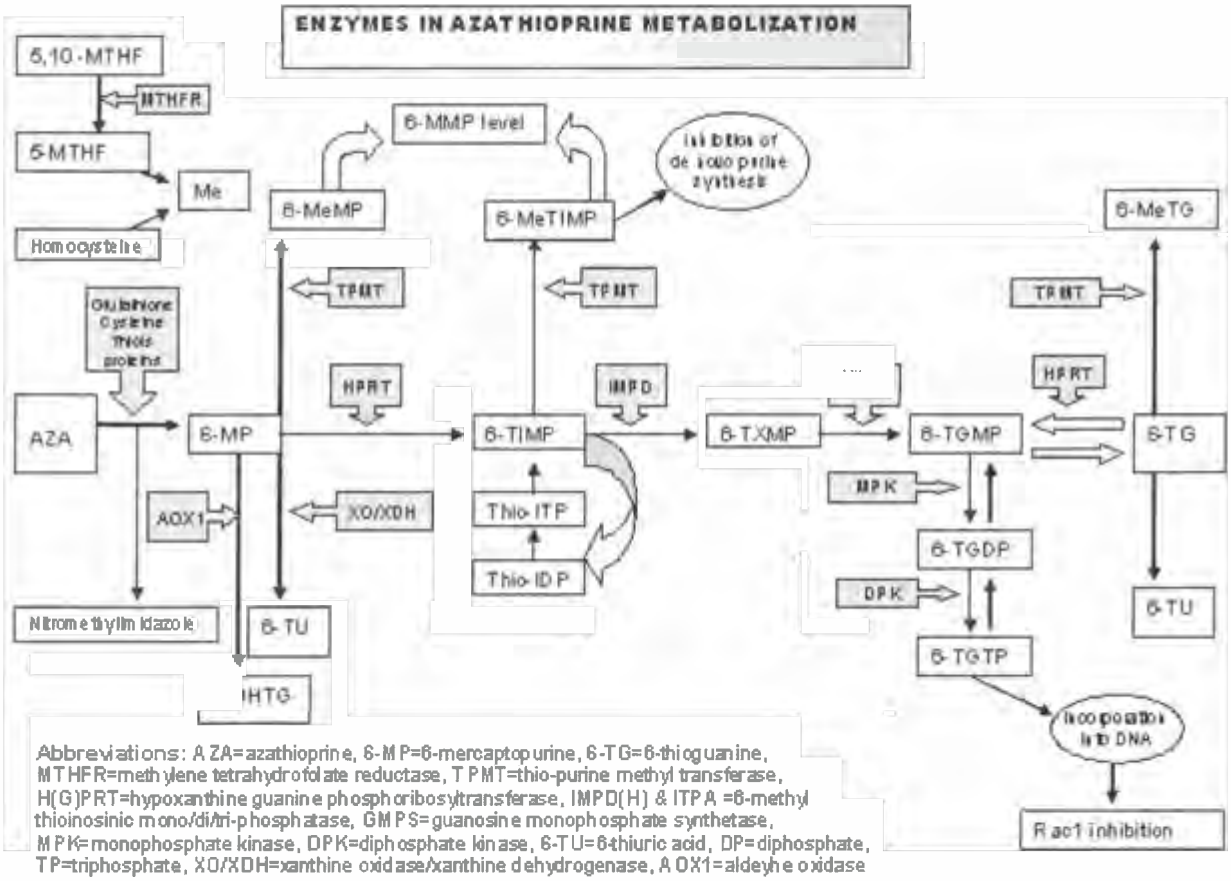
Βιβλιογραφία

1. Allorge D, Hamdan R, Broly F, Libersa C, Colombel JF. ITPA genotyping test does not improve detection of Crohn's disease patients at risk of azathioprine/6-mercaptopurine induced myelosuppresion. Gut 2005;54:565
2. Alves S, Prata MJ, Ferreira F, Amorim A.Screening of thiopurine S-methyltransferase mutations by horizontal conformation-sensitive gel electrophoresis. Hum Mut 2000;15:246-253
3. Ansari A, Arenas M, Lindsay J, et al. Pharmacogenetic profiling in azathioprine treatment: TPMT, ITPA, and MTHFR

polymorphisms and toxicity. Gut 2004;53 (Suppl.3): A105
4. Ansari A, Escudier M,Marinaki A, et al. Treatment of zero and intermediate TPMT patients with tailored dose of azathioprine. Gut 2003;52 (Suppl.1):237
5. Baker DE. Pharmacogenomics of azathioprine and 6-mercaptopurine in gastroenterologic therapy. Rev Gastroenterol Disord 2003;3:150-7
6. Bilsborough J, Viney JL. Out, out darn toxin: the role of MDR in intestinal homeostasis. Gastroenterology 2004;127:339-40
Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC , et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. Ann Intern Med 1998;129:716-8
Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. Gastroenterology 2000;118:1025-30
Connel WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience.
10. Corominas H, Baiget M. Clinical utility of thiopurine S-methyltransferase genotyping. Am J Pharmacogenom 2004;4:1-8
11. Coulthard SA, Hall AG. Recent advances in the pharmacogenomics of thiopurine methyltransferase. Pharmacogenomics J. 2001;1:254-61
12. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilization of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimize azathioprine terapy in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2001;48:642-6
13. Dubinski MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Theoret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000;118:705-13
14. Elion G. The comparative metabolism of Imuran and -6-mercaptopurine in man. Proc Am Assoc Cancer Res 1969;10:21.
15. Evans WE. Thiopurine S-methyltransferase: a genetic polymorphism that affects a number of drugs in a big way. Pharmacogenetics 2002;12:421-3
16. Gearry RB, Barclay ML, Burt MJ, Collet JA, Chapman BA, Roberts RL, et al. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) genotype does not predict adverse drug reactions to thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18:395-400
17. Ho GT, Lees C, Satsangi J. Pharmacogenetics and inflammatory bowel disease: progress and prospects. Inflamm Bowel Dis;10:148-58
18. Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics as a molecular basis for individualized drug therapy: thiopurine S-methyltransferase paradigm. Pharm Res 1999;16:342-9
19. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. Eur J Clin Pharmacol 1992;43:329-39
20. Marinaki AM, Asari A, Duley JA, Arenas M, Sumi S, Lewis CM, et al. Adverse drug reactions to azathioprine therapy are associated with polymorphism in the gene encoding inosine triphosphate pyroposphatase (ITPase). Pharmacogenetics 2004; 14:181-7
21. Mascheretti S, Croucher PJ, Schreiber S. Pharmacogenetics of inflammatory bowel disease. Best Pract Res Clin Gastroentrol 2004;18:597-609
22. McGovern DP, Travis SP, Duley J, Shobowale –Bakre el M, Dalton HR. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related independent of TPMT activity. Gastroenterology 2002;122:838-9
23. McGovern DP, Travis SP. Thiopurine therapy: when to start and when to stop. Eur J Gastroentrol Hepatol 2003;15:219-23
24. Neurath MF, Kiesslich R, Fischer C, Teichgraeber U, Hofmann U, Galle PR, et al. Measurment of 6-thioguanosine mono- di- and triphosphates for monitoring of azathioprine therapy in IBD. Gastroenterology 2003;S1421:A214
25. Present D, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease : short and long term toxicity. Ann Intern Med 1989;111:641-9.
26. Sanderson J, Ansari A, Marinaki T, Duley J. Thiopurine methyltransferase should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? Ann Clin Biochem 2004;41:294-302
27. Schwab M, Klotz U. Pharmacokinetic consideration in the treatment of inflammatory bowel disease. Clin Pharmacokinet 2001;40:723-51
28. Weinshiboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am J Hum Gen 1980;32:651-2
29. Winter J, Walker A, Shapiro D, Gaffney D, Spooner RJ, Mills PR. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:593-9
30. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. Ann Intern Med 1997;126:608-14
31. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Reinisch W, Zanger UM, Schwab M. Three novel thiopurine S-mthyltransferase allelc variants (TPMT*20, *21, *22)-association with decreased enzyme function. Hum Mutat 2006;27:976.
32. Weinshilboum RM. Pharmacogenomics: Catechol O-methyltransferase to Thiopurine S-mehyltransferase. Cell Mol Neurobiol 2006; in press

33. Poppe D, Tiede I, Fritz G, Becker C, Bartsch B, Wirtz S, Strand D, et al. Azathioprine suppresses ezrin-radixin-moesin-dependent T cel-APC coagulation through inhibition of Vav guanosisne exchange activity on Rac proteins. J Immunol 2006;176:641-651

Εικόνα. *Ο μεταβολισμός της αζαθειοπρίνης (Κ. Κατσάνος, 2006).*





6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ
ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΦΝΕ)

ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ

Νεώτερες απεικονιστικές μέθοδοι στην διάγνωση των ΙΦΕΝ

(Συντονιστής: **Επικ.Καθηγητής Σ. Γιαρμενίτης**)

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN. ΠΡΟΣΤΙΘΕΜΕΝΗ ΑΞΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΕΝΙΣΧΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Σ. Δ. Γιαρμενίτης

Επίκουρος Καθηγητής Ακτινολογίας, Πανεπιστημίου Κρήτης

Προσφάτως, η υπερηχοτομογραφική εξέταση του εντερικού σωλήνα έχει αποκτήσει κύριο ρόλο στην διαγνωστική διαδικασία και την παρακολούθηση των ασθενών με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, όπως είναι η νόσος του Crohn, η Ελκώδης Κολίτις, η Σκωληκοειδίτις και η Εκκολπωματίτις, θεωρούμενη πλέον ως αξιόπιστη μη παρεμβατική απεικονιστική μέθοδος.

Αυτό έχει επιτευχθεί κυρίως χάρη στην τεχνολογική πρόοδο των μηχανημάτων υπερηχοτομογραφίας και στην τελειοποίηση των υπερηχοτομογραφικών τεχνικών εξέτασης. Έτσι είναι δυνατή η λήψη εικόνων με εξαιρετική διακριτική χωρική ανάλυση για την ανάδειξη τομών του εντερικού τοιχώματος και των μεσεντερικών δομών καθιστώντας δυνατή την ανίχνευση της διατοιχωματικής έκτασης της φλεγμονής.

Παρ' όλ' αυτά η σημασία της υπερηχοτομογραφίας στην διάγνωση της φλεγμονώδους εντερικής νόσου αντιμετωπίζεται με σχετική δυσπιστία κυρίως λόγω της ισχυρής υποκειμενικότητας που εμπεριέχει ανάλογα με την εμπειρογνωμοσύνη του υπερηχογραφιστή και επιπλέον λόγω της εγγενούς ιδιότητας των υπερήχων να παρέχουν εστιασμένες τμηματικές εικόνες αντίθετα προς τις πανοραμικές απεικονίσεις του εντερικού σωλήνα που λαμβάνονται με τις τεχνικές εντερόκλυσης (συμβατικής, CT ή MR).

Εν τούτοις και πέρα από κάθε αμφιβολία, η υπερηχοτομογραφία είναι η μοναδική ασφαλής και ευχερής, για τον εξεταζόμενο, μέθοδος με δυνατότητα απεριόριστου αριθμού επαναληπτικών απεικονίσεων. Εάν εφαρμόζεται η τεχνική της βαθμιαίας πίεσης κατά την απεικόνιση (graded compression scan technique), δεν υπάρχει λόγος χορήγησης από το στόμα ή από σωλήνα εντερόκλυσης, υγρού ακουστικής αντίθεσης. Είναι επίσης δυνατή η λήψη, κατά την ίδια εξεταστική συνεδρία, τόσο ανατομικών εικόνων, όσο και κάποιων λειτουργικών δεδομένων με την καταγραφή σημάτων Doppler και των υπολογισμό αιμοδυναμικών δεικτών από τα μεσεντέρια και ενδοτοιχωματικά αγγεία.

Στην ομάδα των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων, η νόσος του Crohn είναι η πλέον πολύπλοκη οντότητα. Οι εκδηλώσεις της μπορούν να εμφανίζονται και να αποδράμουν απρόβλεπτα. Οι διάφορες μορφές ενεργότητας της νόσου έχουν καθορίσει συγκεκριμένους απεικονιστικούς υποτύπους αυτής. Για το λόγο αυτό έχουν γίνει μέχρι σήμερα πολλές προσπάθειες καθιέρωσης συστημάτων βαθμονόμησης με στόχο τον καθορισμό της κατάστασης ενεργότητας της νόσου. Οι κλινικοεργαστηριακοί δείκτες έχουν αναπτυχθεί κυρίως κατά την φάση αξιολόγησης διαφόρων θεραπευτικών πρωτοκόλλων και παρά το γεγονός ότι είναι ευρύτατα εν χρήσει μεταξύ των κλινικών ιατρών, εμφανίζουν περιορισμένη γενική αξιοπιστία αφού δεν κατορθώνουν να αναπαραχθούν σε διαφορετικά κλινικά περιβάλλοντα.

Έχουν γίνει προσπάθειες να αναπτυχθούν δείκτες ενεργότητας βασισμένοι σε απεικονιστικούς χαρακτήρες (από μελέτες με υπερήχους ή MR εντερόκλυση) που περιλαμβάνουν το συνολικό πάχος του εντερικού τοιχώματος, το βαθμό του ενδοτοιχωματικού οιδήματος, την παρουσία παθολογικών μεσεντερίων λεμφαδένων, την ανάπτυξη μεσεντερίου φλεγμονώδους μάζας ή φλέγμονα, την παρουσία συριγγίων, τις μεταβολές του δείκτη αντίστασης (RI) στην μεσεντέρια ή ενδοτοιχωματική κυκλοφορία και τα πρότυπα του αριθμού των ενδοτοιχωματικών αγγείων. Οι περισσότεροι από αυτούς τους δείκτες έχουν αποτύχει να συσχετισθούν με τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Οι κύριοι λόγοι γι' αυτή την ασυμφωνία είναι:

Α. το γεγονός ότι οι απεικονιστικές μελέτες ως επι το πλείστον εστιάζονται στο τμήμα του εντέρου από τον σύνδεσμο του Treitz έως την ειλεοτυφλική βαλβίδα, ενώ η εστία της ενεργού νόσου κατά τη συγκεκριμένη στιγμή μπορεί να ευρίσκεται σε άλλη θέση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Β. η ποικιλομορφία των απεικονιστικών πρωτοκόλλων εξέτασης και οι μεγάλες διαφορές του αριθμού των ασθενών που περιλαμβάνονται στις δημοσιευμένες μελέτες (που συνήθως δεν υπερβαίνουν τους 50 εξετασθέντες)

Η πρόσφατη εισαγωγή στην καθημερινή κλινική πράξη ενδοφλεβίων ενισχυτικών ουσιών ακουστικής αντίθεσης (ultrasound contrast agents) προσέθεσε μία νέα άποψη στην υπερηχοτομογραφική διερεύνηση της παρουσίας παρεγχυματικών βλαβών στα συμπαγή σπλάχνα της κοιλίας. Αυτή η εφαρμογή είναι πλέον συνολικά αποδεκτή στις περισσότερες χώρες για την αξιολόγηση των παθήσεων του ήπατος, σπληνός νεφρών και παγκρέατος.

Η διαθεσιμότητα ενισχυτικών ουσιών δεύτερης γενιάς και η χρήση πλέον εξελιγμένων πρωτοκόλλων

ανίχνευσης αυτών των ουσιών από τα μηχανήματα υπερήχων προσφέρει εικόνες υψηλής ανάλυσης και αυξημένης λεπτομέρειας που βελτιστοποιούν την ευαισθησία των υπερηχοτομογραφικών απεικονίσεων.

Επιπλέον επειδή αυτές οι ουσίες παραμένουν αποκλειστικά στην αιματική δεξαμενή και δεν εξέρχονται στον μεσοκυττάριο χώρο μπορούν να αναδείξουν αποτελεσματικά τις αγγειακές δομές μιάς φλεγμονώδους διαδικασίας.

Πρόσφατα, πρώιμες δημοσιεύσεις αναφέρουν τη χρήση ενισχυτικών ουσιών στην υπερηχοτομογραφική μελέτη της ενεργότητας **της** νόσου του Crohn, είτε μέσω της βελτιστοποίησης των συμβατικών σημάτων Doppler στη μεσεντέριο κυκλοφορία είτε με την ενισχυμένη ανίχνευση των ενδοτοιχωματικών αγγείων της προσβεβλημένης εντερικής έλικας ως ποιοτική καταγραφή της αυξημένης τοιχωματικής αιμάτωσης.

Όμως είναι προφανές ότι πλέον εκτεταμένη χρήση αυτής της τεχνικής μπορεί να προσφέρει και λεπτομερή, περιεκτικά ποσοτικά αποτελέσματα.

Συγκεκριμένα η δυναμική καταγραφή της σύνολης διαδικασίας αιματικής παροχής (perfusion study) στη θέση των προσβεβλημένων εντερικών ελίκων, μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για την μεσεντέριο κυκλοφορία συμπεριλαμβάνοντας τους ακροτελεύτιους αγγειακούς κλάδους (vasa recta) και μπορεί να απεικονίσει την παρουσία υπεραγγείωσης στην ινολιπώδη μάζα της προσβεβλημένης μεσεντερικής πτυχής με συνέπεια την επιβεβαίωση ή αποκλεισμό παρουσίας ενεργού μεσεντερικής φλεγμονής. Τα πρότυπα της τοιχωματικής αιμάτωσης μπορούν να δώσουν λεπτομέρειες κατανομής της ακουστικής ενίσχυσης διακρίνοντας εντοπισμό της φλεγμονώδους υπεραιμίας στο σύμπλεγμα βλεννογόνου-υποβλεννογόνιου χιτώνα ή στο συνολικό διατοιχωματικό πάχος ή ακόμη να διακρίνουν περιοχές περιορισμένης αιμάτωσης που μπορεί να υποσημαίνουν ανάπτυξη ινώδους ιστού. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να παρέχονται πληροφορίες για την κατάσταση στενωτικών περιοχών στην διαδικασία της εξέλιξης της νόσου. Η ανάδειξη υπεραιμικών λεμφαδένων είναι μερικές φορές δυνατή αν και η πλήρης ανάδειξη των μεσεντερίων λεμφαδένων δεν είναι το βέλτιστο χαρακτηριστικό της υπερηχοτομογραφίας. Η αγγειοβρίθεια των απομεμακρυσμένων συριγγίων και των σχετιζομένων συλλογών μπορεί να προσδιορίσει την ενεργότητα της αποστηματικής διαδικασίας. Τελικά το πλέον σημαντικό στοιχείο είναι η δυνατότητα κατασκευής καμπυλών αιμάτωσης συναρτήσει του χρόνου που μπορούν να ποσοτικοποιήσουν το βαθμό ενεργότητας της νόσου.

Από πρόσφατη κλινικοαπεικονιστική μελέτη στο τμήμα μας εξάγονται εξαιρετικά ενδιαφέροντα συμπεράσματα που υποστηρίζουν τις ανωτέρω υποθέσεις.

Μελετήθηκαν τριανταπέντε ασθενείς με νόσο Crohn (22 γυναίκες και 13 άνδρες με μέση ηλικία 35.2 έτη). Όλοι οι ασθενείς κατατάχθηκαν ανάλογα με τον υποτύπο της νόσου. Εικοσιένας είχαν ενεργό νόσο (φλεγμονώδης ή/και συριγγοποιός υποτύπος), εννέα ευρίσκοντο σε αδρανή/επανορθωτικό υποτύπο και πέντε είχαν σοβαρές ινοστενωτικές βλάβες. Για τον καθορισμό των υποτύπων χρησιμοποιήθηκαν συνδυασμένα κλινικά, εργαστηριακά, ενδοσκοπικά/ιστολογικά κριτήρια και χαρακτηριστικά από συμβατική εντερόκλυση. Η κλινική ύφεση δεν θεωρήθηκε σημαντικό στοιχείο αδρανούς νόσου. Είκοσι ασθενείς ελεύθεροι από γαστρεντερική, ηπατική, νεφρική, καρδιαγγειακή ή ενδοκρινική νόσο αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (control group, μάρτυρες).

Οι ασθενείς με νόσο Crohn υπεβλήθησαν αρχικά σε βασικό υπερηχοτομογράφημα στο οποίο κατεγράφησαν οι προσβεβλημένες έλικες και οι επιμέρους βλάβες όπως:

Τοιχωματικό οίδημα, βλεννογόνια ή διατοιχωματικά έλκη και διαταραχή της φυσιολογικής τοιχωματικής διαστρωμάτωσης.

Σπασμός ή Στένωση
Συρίγγια ή/και σχηματισμόςαποστημάτων
Φλεγμονώδης μεσεντερική μάζα.
Μεσεντερική λεμφαδενοπάθεια.

Εν συνεχεία υποβάλλονταν σε ενδοφλέβια έγχυση ενισχυτικής ουσίας και δυναμική καταγραφή με ψηφιακό βίντεο για 1.5 λεπτό στην περιοχή των βλαβών που είχαν εντοπισθεί από το βασικό υπερηχογράφημα. Οι παράμετροι που καταγράφονταν και αναλύθηκαν από την ψηφιακή καταγραφή ήσαν:

Τοιχωματική υπεραιμία
Μεσεντερική υπεραιμία (vasa recta).
Υπεραιμία φλεγμονώδους μεσεντερικού λίπους.
Υπεραιμία μεσεντερίων λεμφαδένων.

Από την δυναμική ακολουθία των ψηφιακών βίντεο κατασκευάστηκαν καμπύλες αιμάτωσης συναρτήσει του χρόνου για το εντερικό τοίχωμα της προσβεβλημένης έλικας και υπολογίσθηκε η μέγιστη κλίση του τμήματος εισροής της καμπύλης ως ένδειξη του ρυθμού αιμάτωσης.

Η ίδια διαδικασία με χρήση ενισχυτικής ουσίας ακολουθήθηκε για την ομάδα μαρτύρων με επικέντρωση σε τελική έλικα του ειλεού.

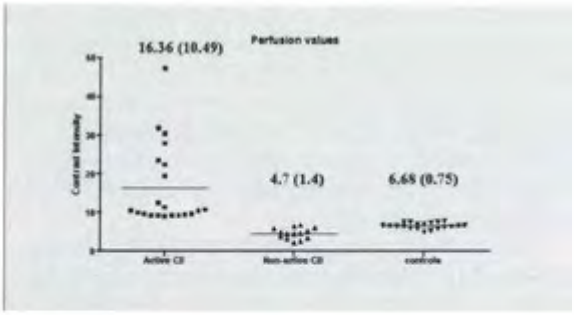
Το στατιστικό τεστ Kruskal-Wallis για μη παραμετρικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση μεταξύ των υποομάδων των ασθενών με νόσο Crohn και της ομάδας ελέγχου.

Όλοι οι ασθενείς με ενεργό νόσο (n=21) εμφάνισαν εκτεταμένη μεσεντερική υπεραιμία και εξαιρετικά άφθονα και εμφανή υπεραιμικά vasa recta.

Δέκα από τους εικοσιένα αυτούς ασθενείς εμφάνισαν ισχυρή ενίσχυση του φλεγμονώδους μεσεντερικού λίπους.

Μόνο σε έντεκα από τους εικοσιένα ασθενείς (~50%) ήταν δυνατή η ανάδειξη μεσεντερίων λεμφαδένων και μόνο επτά (30%) εμφάνισαν λεμφαδενική υπεραιμία.

Στο επόμενο γράφημα και τον πίνακα στατιστικών δεδομένων απεικονίζεται η σύγκριση των τιμών μέγιστης κλίσης της καμπύλης εισροής μεταξύ των υποομάδων των ασθενών με νόσο Crohn και της ομάδας ελέγχου



Kruskal-Wallis test	
P value	P<0.0001
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	***
Do the medians vary signif. (P < 0.05)	Yes
Number of groups	3
Kruskal-Wallis statistic	44,30

Dunn's Multiple Comparison Test	Difference in rank sum	P value	Summary
Active CD vs Non-active CD	35,57	P < 0.001	***
Active CD vs controls	21,85	P < 0.001	***
Non-active CD vs controls	-13,72	P < 0.05	*

Στατιστικά σημαντική διαφορά ανεδείχθη μεταξύ των τιμών των ασθενών με ενεργό νόσο και αυτών με αδρανή νόσο και των μαρτύρων.

Οι ασθενείς με αδρανή νόσο αν και μικρού αριθμού εμφάνισαν παρόμοιες τιμές με αυτές της ομάδας μαρτύρων.

Οπωσδήποτε για να καταστούν αυτά τα ευρήματα ισχυρά είναι απόλυτα αναγκαία η διενέργεια μελέτης μεγάλης κλινικής σειράς με καταγραφή της στατιστικής επαναληψιμότητας. Πλέον λεπτομερής άποψη για την διαγνωστική αξία αυτών των στοιχείων μπορεί να προκύψει από συγκριτικές μελέτες με MR ή CT εντερόκλυση.

Εν τούτοις οι αρχικές ενδείξεις υποσημαίνουν ότι η υπερηχοτομογραφική μελέτη της νόοσου του Crohn με χρήση ενισχυτικών ουσιών ακουστικής αντίθεσης προσφέρει την δυνατότητα ενός αντικειμενικού εργαλείου για την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου.

Η κλινική χρησιμότητα αυτής της τεχνικής μπορεί να συνοψισθεί ως εξής:

- Παροχή πληροφορίας για την παραμένουσα φλεγμονώδη ενεργότητα προσβεβλημένων ελίκων σε ασθενείς με ύφεση κλινικών συμπτωμάτων
- Προεγχειρητικό αποκλεισμό παραμένουσας ενεργού φλεγμονής η παρουσίας μεσεντερικού φλέγμονα σε στενωτικές βλάβες
- Παροχή διαγνωστικής βεβαιότητας σε ήπια ασαφή αρχικά στάδια της νόσου

Βιβλιογραφικές Αναφορές

Goldberg HI et al Gastroenterology 1979;77(4Pt2):925-937

Camillieri M et al Mayo Clin Proc 1989;64:800-7

Sachar DB et al Gastroenterol Int 1992;5:141-54

Sandborn WJ et al Gastroenterology 2002;122:512-30

Kettritz U et al J Clin Gastroenterol 1995

Ruess L et al, 2000 AJR 175: 79-84

Maconi G et al, 1999 Scand J Gastroenterol 34: 1103-1107

Futagami Y et al, 1999 Eur J Gastroenterol Hepatol 11: 1007-1012

Mayer D et al, 2000 Z Gastroenterol 38: 295-300

Van Oostayen JA et al, 1994 Radiology 193: 551-554

Maconi G et al, 1996 Scand J Gastroenterol 31: 590-593

Mirk P et al, 1999 AJR 173: 381-387

Ludwig D et al, 1999 Gut 45: 546-552

Spalinger J et al, 2000 Radiology 217:787-791

Mako EK et al Eur J Radiol 2000

Turetschek K et al J Comput Assist Tomogr 2002

Hassan C et al Int J Colorectal Dis 2003

Wold PB et al Radiology 2003

Low RN et al Radiology 2002

Schunk K et al Invest Radiol 2000

Maccioni F et al Abd Imaging 2000

Koh DM et al AJR 2001

Madsen SM et al Scand J Gastroenterol 2002

N. Gourtsoyiannis et al Eur Radiol 2004 (14): 1017-1024

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΙΦΝΕ ΜΕ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ (ΥΤ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ – ΥΤ ΕΝΤΕΡΟΓΡΑΦΙΑ)

Μ. Δασκαλογιαννάκη

Η ΥΤ έχει παίξει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση και τον χειρισμό ασθενών με νόσο Crohn λόγω της δυνατότητας ανάδειξης της εξωαυλικής επέκτασης των βλαβών και θεωρείται μέθοδος εκλογής σε ασθενείς με επιπλοκές της νόσου. Τα τελευταία χρόνια, οι συνεχόμενες τεχνολογικές εξελίξεις έχουν διευρύνει τη συμβολή της ΥΤ. Η νεότερης γενιάς πολυτομική ΥΤ (MDCT) έχει αναγνωρισθεί ως πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την εκτίμηση ποικίλων παθήσεων του λεπτού εντέρου συμπεριλαμβανομένης της νόσου Crohn. Βασικό πλεονέκτημα της πολυτομικής ΥΤ αποτελεί ο μικρός χρόνος εξέτασης, η δυνατότητα εκ των υστέρων επεξεργασίας των δεδομένων και η δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης.

Η διάταση του αυλού και η χρήση του κατάλληλου ενδοαυλικού σκιαγραφικού αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για την ορθή απεικόνιση του λεπτού εντέρου. Προς αυτή την κατεύθυνση, το ενδιαφέρον σήμερα εστιάζεται ιδιαίτερα στην ΥΤ Εντερόκλυση και ΥΤ Εντερογραφία που συνδυάζουν τη διάταση του αυλού με την πολυτομική απεικόνιση και αναδεικνύουν το ΓΕΣ χωρίς επιπροβολή εντερικών ελίκων. Η διάταση του αυλού επιτυγχάνεται μετά από καθετηριασμό του 12λου υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση και χορήγηση ικανής ποσότητας σκιαγραφικού μέσω του καθετήρα (ΥΤ Εντερόκλυση) ή εναλλακτικά, μετά από peros χορήγηση του σκιαγραφικού (ΥΤ Εντερογραφία). Στο Τμήμα μας προτιμάται η ΥΤ Εντερογραφία που είναι μέθοδος πιο φιλική προς τον ασθενή και παράλληλα προσφέρει ικανοποιητική διάταση νήστιδας και ειλεού. Το προτεινόμενο σκιαγραφικό είναι το υδατικό διάλυμα με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) και ηλεκτρολύτες χορηγούμενο προοδευτικά από το στόμα στη διάρκεια 30 min πριν την εξέταση σε συνδυασμό με φαρμακευτική υποτονία. Το παραπάνω σκιαγραφικό προτιμάται από την ευρέως χρησιμοποιούμενη γαστρογραφίνη εφόσον αφενός προσφέρει αντίθεση με το εντερικό τοίχωμα επιτρέποντας έτσι την ανάδειξη του τοιχώματος και αφετέρου δεν παρεμποδίζει τη 3D απεικόνιση. Βοηθά στη λεπτομερέστερη εκτίμηση του τοιχώματος αναδεικνύοντας καλύτερα την τοιχωματική πρόσληψη ή την ανάδειξη των χιτώνων στην ενεργό φλεγμονώδη νόσο. Από την άλλη μεριά, η χρήση της πολυεπίπεδης ανασύνθεσης που προσφέρει η πολυτομική ΥΤ συμβάλλει στην ανάδειξη όλου του μήκους προσβολής και στη βελτίωση της ανίχνευσης της χαμηλής απόφραξης ενώ η 3D απεικόνιση βοηθά πρωτίστως στην ανάδειξη των μεσεντερικών αγγειακών μεταβολών.

Συνδυάζοντας τα πλεονεκτήματα της συμβατικής εντερόκλυσης με εκείνα της ΥΤ, η ΥΤ Εντερογραφία ή η ΥΤ Εντερόκλυση αποτελούν μεθόδους που επιτρέπουν τη διατήρηση ικανοποιητικής εντερικής διάτασης και τη λεπτομερέστερη εκτίμηση του αυλού, του τοιχώματος και του μεσεντερίου. Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνεται η ακτινική επιβάρυνση και η απουσία λειτουργικών πληροφοριών.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗΣ

Ν. Παπανικολάου

Ph.D. Βιοιατρικός Μηχανικός, Τομέας Ακτινολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Μαγνητική Εντερόκλυση (ΜΕ) αποτελεί μια ταχέως εξελισσόμενη απεικονιστική μέθοδο του λεπτού εντέρου. Τα πιο βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου, όπως η υψηλή αντίθεση μεταξύ των μαλακών μορίων, η δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης, οι μικροί πλέον χρόνοι λήψεως των τομών (<1 sec) αλλά και η έλλειψη ιοντίζουσων ακτινοβολιών, επιτρέπουν σήμερα στην ΜΕ να διεκδικεί ουσιώδη ρόλο στην απεικονιστική διερεύνηση του λεπτού εντέρου.

ΤΕΧΝΙΚΗ

Σκιαγραφικά Μέσα

Η σκιαγράφηση του αυλού του λεπτού εντέρου με την χρήση καταλλήλων σκιαγραφικών μέσων είναι θεμελιώδης στην ΜΕ. Το ιδανικό ενδοαυλικό σκιαγραφικό μέσο θα πρέπει να παρέχει ομοιογενές σήμα στον αυλό και σαφή διάκριση μεταξύ αυλού – εντερικού τοιχώματος, να μην απορροφάται από τον βλενογόννο σε σημαντικές ποσότητες, να μην παρουσιάζει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και να έχει σχετικά χαμηλό κόστος.

Η οδός χορήγησης του ενδοαυλικού σκιαγραφικού μπορεί να είναι πιο σημαντική από αυτό καθ'εαυτό το είδος το σκιαγραφικού μέσου. Μέχρι σήμερα, έχουν προταθεί δύο τρόποι χορήγησης: από του στόματος και μέσω ρινογαστρικού καθετήρα μετά από καθετηριασμό του δωδεκαδακτύλου.

Ο καθετηριασμός του δωδεκαδακτύλου είναι καλώς ανεκτός από τον ασθενή και τεχνικά ευχερής όταν υπάρχει η σχετική εμπειρία. Μέσω του ρινογαστρικού καθετήρα χορηγούνται 2 λίτρα σκιαγραφικού με την βοήθεια αντλίας με τον ασθενή να βρίσκεται σε πρηνή θέση μέσα στον μαγνητικό τομογράφο.

Βέλτιστο σκιαγραφικό έχει αποδειχθεί το ισοοσμωτικό υδατικό διάλυμα πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) με ηλεκτρολύτες. Το σκιαγραφικό χορηγείται σε δύο φάσεις: αρχικά με ρυθμό 80-150 ml/min μέχρι να φτάσει στον τελικό ειλεό και ακολούθως με ρυθμό 200ml/min προκειμένου να προκληθεί αντανακλαστική υποτονία που επιτρέπει λήψη εικόνων χωρίς ψευδοκαταχωρήσεις κίνησης. Ο περιορισμός της κινητικότητας του εντέρου μπορεί περαιτέρω να επιτευχθεί με τη χορήγηση 1 mg γλουκαγόνου.

Η ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικού σκιαγραφικού (π.χ. Gd-DTPA) θεωρείται απαραίτητη για τον χαρακτηρισμό χωροκατακτητικών αλλοιώσεων και την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου του Crohn. Η ανάδειξη του φυσιολογικού εντερικού τοιχώματος σε ακολουθίες Τ1 προσανατολισμού με καταστολή του σήματος του λίπους είναι ιδεώδης μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού αν οι εικόνες ληφθούν 70-80 δευτερόλεπτα μετά την ενδοφλέβια έγχυση.

Ακολουθίες Μαγνητικής Εντερόκλυσης

Λεπτομερής μελέτη του λεπτού εντέρου απαιτεί συνδυασμό ακολουθιών Τ1 και Τ2 προσανατολισμού, ταχεία λήψη τομών για κάθε ακολουθία στη διάρκεια συγκράτησης της αναπνοής και απεικόνιση σε στεφανιαίο και εγκάρσιο επίπεδο. Ακολουθίες βαθμιδωτής ηχούς Τ1 προσανατολισμού (2d ή 3d Gradient Echo) περιλαμβάνονται σε όλα τα πρωτόκολλα εξέτασης του λεπτού εντέρου με ΜΤ. Συμπληρωματικά η εφαρμογή τεχνικών καταστολής του σήματος του λίπους, η ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικού σκιαγραφικού και το αρνητικό ενδοαυλικό σκιαγραφικό εξασφαλίζουν την άριστη ανάδειξη του εντερικού τοιχώματος που ενισχύεται και εμφανίζει υψηλή διακριτική αντίθεση σε σχέση με το χαμηλό σήμα του διατεταμένου αυλού και του περιτοναϊκού λίπους που περιβάλει το τοίχωμα του εντέρου. Όταν πληρούνται τα ανωτέρω το φυσιολογικό τοίχωμα διαγράφεται ικανοποιητικά με υψηλό σήμα και τυχόν βλάβες – κυρίως χωροκατακτητικές αλλοιώσεις – μπορούν να χαρακτηριστούν από τον τύπο πρόσληψης του παραμαγνητικού σκιαγραφικού. Περαιτέρω, η χωρική διακριτική ικανότητα μπορεί να βελτιωθεί αν χρησιμοποιηθεί μια 3d FLASH ακολουθία με πάχος τομής 2 χιλιοστά και μεγάλη μήτρα ανακατασκευής της εικόνας (π.χ. 512x512). Η ανάγκη χορήγησης αντιπερισταλτικών είναι επιτακτική λόγω της ευαισθησίας που παρουσιάζει η 3d FLASH ακολουθία σε ψευδοκαταχωρήσεις κίνησης.

Από τις ακολουθίες Τ2 προσανατολισμού που έχουν προταθεί στην απεικόνιση του λεπτού εντέρου με ΜΤ, η HASTE φαίνεται ότι συγκεντρώνει τα περισσότερα πλεονεκτήματα. Παρέχει υψηλής ευκρίνειας εικόνες σε λιγότερο από 1 δευτερόλεπτο ανά τομή, απαλλαγμένες από ψευδοκαταχωρήσεις. Το φυσιολογικό τοίχωμα του εντέρου απεικονίζεται με χαμηλή ένταση σήματος, ενώ οι φλεγμονώδεις η νεοπλασματικές αλλοιώσεις παρουσιάζονται με υψηλή ένταση σήματος. Η χορήγηση αντιπερισταλτικών κρίνεται απαραίτητη για την αποφυγή ψευδοκαταχωρήσεων από την κίνηση – προώθηση του εντερικού περιεχομένου. Μειονέκτημα της HASTE ακολουθίας είναι η μη-ικανοποιητική ανάδειξη του μεσεντερίου και των αγγείων του. Όταν χρειάζεται να ληφθούν γρήγορα πληροφορίες σχετικά με την κινητικότητα του λεπτού εντέρου, τον βαθμό πλήρωσης ή την διάταση του σε τμήματα πάνω από στενωμένες περιο-

χές η εφαρμογή υπερταχειών spin echo ακολουθίων (π.χ. Single Shot TSE) T2 προσανατολισμού είναι εξαιρετικά χρήσιμη.

Μια νέα ακολουθία η οποία ονομάζεται trueFISP έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανατομική απεικόνιση του λεπτού εντέρου παρέχοντας σε μικρό χρόνο εικόνες υψηλής αντιθετικής ικανότητας, που δεν επηρεάζονται από την αναπνοή ή την περισταλτική κίνηση, ακόμη και στην περίπτωση όπου δεν έχουν χορηγηθεί σπασμολυτικά μέσα. Αν και είναι υβριδικές εικόνες (μείγμα T1 και T2 προσανατολισμού) θα πρέπει να ερμηνεύονται με την σημειολογία των εικόνων T2 προσανατολισμού. Βασικό πλεονέκτημα των εικόνων της trueFISP ακολουθίας είναι η εξαιρετική ανατομική ανάδειξη του μεσεντερίου ακόμα και σε επίπεδο μικρών δομών όπως ευθέα αγγεία, μικροί λεμφαδένες κτλ. Ως σχετικό μειονέκτημα των trueFISP εικόνων θα πρέπει να αναφερθεί η παρουσία ψευδοκαταχώρησης με την μορφή λεπτής συνεχούς μαύρης γραμμής στις επιφάνειες που διαχωρίζουν το περιτοναϊκό λίπος από άμεσα γειτονικούς ιστούς όπως το τοίχωμα του εντέρου. Η ψευδοκαταχώρηση αυτή αφ' ενός είναι άμεσα αναγνωρίσιμη και δεν επηρεάζει την ανάδειξη παθολογικής σημειολογίας και αφ' εταίρου μπορεί να περιορισθεί εφαρμόζοντας τεχνικές καταστολής του σήματος του λίπους.

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΙΦΝΕ: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ

Ι. Γραμματικάκης

Επιμελητής Α Εργαστηρίου Ιατρικής Απεικόνισης Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Η νόσος του Crohn είναι μια χρόνια,αγνώστου αιτιολογίας φλεγμονώδης πάθηση,που μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του ΓΕΣ.

Χαρακτηρίζεται από διατοιχωματική φλεγμονή του εντέρου με αβέβαιη και απρόβλεπτη πορεία και ασταθή ανταπόκριση στη θεραπεία.

Συνηθέστερα εντοπίζεται στο λεπτό έντερο που εξαιτίας της ανατομικής θέσης και του μεγάλου μήκους του, αποτελεί το τμήμα εκείνο του γαστρεντερικού σωλήνα με την δυσκολότερη διαγνωστική προσέγγιση και το μόνο μέρος που η ενδοσκόπηση,με εξαίρεση το 12/λο και το τελικό τμήμα του ειλεού, δεν αποτελεί την κυρίαρχη διαγνωστική μέθοδο.

Κατά συνέπεια ο απεικονιστικός έλεγχος αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμος, τόσο για την αρχική διάγνωση, όσο και για την αναγνώριση επιπλοκών ή την παρακολούθηση ασθενών με γνωστή νόσο και κλινική συμπτωματολογία υποτροπής.

Από τις διαθέσιμες σήμερα απεικονιστικές μεθόδους, ο ακτινολογικός έλεγχος με βάριο με την τεχνική της εντερόκλυσης, έχει αποδειχθεί ο ταχύτερος και ακριβέστερος τρόπος μελέτης του λεπτού εντέρου με αρκετά υψηλή διαγνωστική ευαισθησία (93.1%) και ειδικότητα (96,9%), αναγνωρίζοντας με εξαιρετική σαφήνεια αλλοιώσεις που αφορούν τον βλεννογόνο, την διαμόρφωση επιφανείας και την διάμετρο του αυλού του εντερικού σωλήνα.

Οι νεότερες απεικονιστικές μέθοδοι αποδεικνύονται ιδιαίτερα χρήσιμες στην ανάδειξη των ενδοαυλικών και εξωβλεννογονικών αλλοιώσεων, έχοντας σαν κύρια όπλα τους την άμεση απεικόνιση του τοιχώματος και των εξωεντερικών δομών, όπως μεσεντέριο, αγγεία, λεμφαδένες και παρεγχυματικά όργανα.

Η Μαγνητική Εντερόκλυση, με τις τεχνολογικές βελτιώσεις που αφορούσαν την εφαρμογή πηνίων επιφανείας και τη λήψη γρήγορων ακολουθιών T1 και T2 προσανατολισμού στο κράτημα μιας αναπνοής, περιόρισε σημαντικά τα artifacts κίνησης. Επίσης με την ικανοποιητική πλήρωση και διάταση του εντερικού σωλήνα με ενδοαυλικό σκιαγραφικό μετά από ρινονηστιδικό καθετηριασμό και την εφαρμογή της κατάλληλης ακολουθίας και τεχνικής, εξασφάλισε σημαντική πληροφόρηση όσον αφορά την λειτουργικότητα της πάσχουσας περιοχής, την πληρέστερη χαρτογράφηση της έκτασης και την αντικειμενικότερη εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου, ανάλογα με την ενεργό φλεγμονώδη, διατρητική, στενωτική ή ανενεργό μορφή έκφραση της.

Στα βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγονται η απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας, ή πολυεπίπεδη απεικόνιση και η υψηλή αντιθετική ικανότητα, ιδιαίτερα χρήσιμη όταν συνδυάζεται και με την ε.φ χορήγηση παραμαγνητικού σκιαγραφικού, στην εκτίμηση ενεργού νόσου με την ανάδειξη του οιδήματος ή στην διάκριση στενωτικής νόσου που οφείλεται σε ίνωση. Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνονται η διαθεσιμότητα, το κόστος, η απαραίτητη εξοικείωση με την τεχνική και οι τυχόν ψευδοκαταχωρήσεις.

Στις μέχρι σήμερα υπάρχουσες μελέτες η Μαγνητική Εντερόκλυση φαίνεται να έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με την Συμβατική Εντερόκλυση στην ανάδειξη των μορφολογικών αλλοιώσεων της νόσου. Στην ενεργό φλεγμονώδη μορφή της, μπορεί να ανιχνεύσει πάχυνση των κυκλοτερών πτυχών, διακριτές εξελκώσεις ή και βαθύτερες γραμμοειδείς με διαμόρφωση πλακόστρωτου, πάχυνση του τοιχώματος με διαστρωμάτωση λόγω οιδήματος και περιεντερική υπεραιμία με διάταση των ευθέων αγγείων (comb sign).Η διατρητική μορφή χαρακτηρίζεται από τα βαθιά διατρητικά έλκη, τους συριγγώδεις πόρους που καταλήγουν τυφλά ή σε κοιλότητα, τα συρίγγια με τις γύρω ανατομικές δομές και το σχηματισμό φλεγμονώδους μάζας ή αποστήματος. Στη στενωτική έκφραση της νόσου ή κύρια κλινική εκδήλωση είναι ο αποφρακτικός ειλεός, που όταν είναι σημαντικός συχνά αναγνωρίζεται στην απλή ακτινογραφία κοιλίας. Χαρακτηρίζεται από ελάττωση της διαμέτρου του εντερικού αυλού, προστενωτική διάταση και πάχυνση του τοιχώματος λόγω εναπόθεσης κολλαγόνου και ίνωσης, που στην Μαγνητική Εντερόκλυση καταγράφεται με ομοιογενή και μέτρια τοιχωματική πρόσληψη μετά την ε.φ χορήγηση παραμαγνητικού σκιαγραφικού.

Μέχρι σήμερα δεν έχει ακόμα ανευρεθεί η απόλυτη απεικονιστική μέθοδος που θα καταγράφει όλο το φάσμα των μορφολογικών αλλοιώσεων της νόσου,από τις πλέον πρώϊμες μέχρι τις περισσότερο προχωρημένες. Κατά συνέπεια ο ρόλος των απεικονιστικών μεθόδων θα πρέπει να είναι συμπληρωματικός και η επιλογή της αρχικής μεθόδου θα πρέπει να εξαρτάται από το κλινικό ερώτημα και την δυνατότητα ακριβέστερης εκτίμησης της συμπεριφοράς και βαρύτητας της νόσου.

Η συμβατική Εντερόκλυση λόγω της υψηλότερης διαστηματικής διακριτικής ικανότητας, αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής στην ανίχνευση πρώϊμων αλλοιώσεων σε ασθενείς με υπόνοια νόσου.

Η Μαγνητική Εντερόκλυση φαίνεται να έχει καλή

ανατομική συσχέτιση με την Συμβατική Εντερόκλυση, να είναι συγκρίσιμη στην ανάδειξη των μορφολογικών αλλοιώσεων και ιδιαίτερα χρήσιμη στην καταγραφή των μακροσκοπικών εκείνων κριτηρίων που θα χαρακτηρίζουν τη νόσο ενεργό, καθώς και εκείνων που θα την καθιστούν μη αναστρέψιμη λόγω ίνωσης.



6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ
ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΦΝΕ)

ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ

ΙΦΕΝ στην παιδική ηλικία

(Συντονίστρια: **Καθηγήτρια Ε. Ρώμα**)

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ

Μ. Φωτουλάκη

Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn, οι δύο μορφές της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, εκδηλώνονται συνήθως σε ηλικία μεγαλύτερη των 10 χρόνων αλλά είναι δυνατόν να εκδηλωθούν και σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 10 χρόνων. Οι κλινικές εκδηλώσεις των δύο καταστάσεων παρουσιάζουν ομοιότητες και διαφορές οι οποίες δυνατόν να αφορούν τον εντερικό σωλήνα ή να είναι εξωεντερικές. Επίσης είναι παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων αλλά παρουσιάζουν και διαφορές. Η σημαντικότερη διαφορά απορρέει από το γεγονός ότι η παιδική και εφηβική ηλικία χαρακτηρίζεται από την αύξηση και ωρίμανση του οργανισμού οι οποίες συχνά επηρεάζονται.

Νόσος Crohn

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn καθορίζονται από την εντόπιση και την έκταση της βλάβης στον πεπτικό σωλήνα και την παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων. Η **κλασσική** κλινική μορφή εκδηλώνεται σε εκτεταμένη προσβολή του λεπτού εντέρου και περιλαμβάνει τη χαρακτηριστική τριάδα του κοιλιακού πόνου, της χρόνιας διάρροιας και της απώλειας βάρους. Ανευρίσκεται αρκετά συχνά και στην παιδική ηλικία. Είναι δυνατόν να συνοδεύεται και από εξωεντερικές εκδηλώσεις. Η κλασσική μορφή με ή χωρίς εξωεντερικές εκδηλώσεις διαπιστώνεται περίπου στο 80% των παιδιών και εφήβων με νόσο του Crohn. Ο κοιλιακός πόνος είναι δυνατόν να αποτελεί το μόνο σύμπτωμα κατά την εμφάνιση της νόσου, είναι συνήθως περιομφαλικός αλλά μπορεί να εντοπίζεται και στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο της κοιλιάς σε περιπτώσεις τελικής ειλεΐτιδας. Σε προσβολή του παχέος εντέρου εντοπίζεται στο υπογάστριο και δυνατόν να συνοδεύεται από αιμορραγικές κενώσεις. Οι διαρροικές κενώσεις, αν και συχνή εκδήλωση, είναι δυνατόν να μην υπάρχουν, ιδιαίτερα αν η νόσος εντοπίζεται μόνο στο λεπτό έντερο. Μακροσκοπική απώλεια αίματος από το ορθό είναι σπάνια όταν η νόσος εντοπίζεται μόνο στο λεπτό έντερο. Η παρουσία βλεννοαιματηρών κενώσεων υποδηλώνει προσβολή του παχέος εντέρου. Στις περιπτώσεις αυτές, (10-15% των περιπτώσεων) η διάκριση μεταξύ της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας είναι δύσκολη κατά τα αρχικά τουλάχιστον στάδια και χαρακτηρίζονται ως κολίτιδα ακαθόριστου τύπου. Σε προσβολή του περινέου, η οποία είναι συχνή, διαπιστώνονται δερματικές πτυχές, συρίγγια και αποστήματα στην περιοχή.

Η νόσος του Crohn στην παιδική ηλικία είναι δυνατόν να εκδηλωθεί, χωρίς συμπτώματα από τον εντερικό σωλήνα, με **στασιμότητα της σωματικής ανάπτυξης** και καθυστέρηση της εφηβείας. Η στασιμότητα σωματικής ανάπτυξης χαρακτηρίζεται από καθυστέρηση της γραμμικής αύξησης σε συνδυασμό με καθυστέρηση της οστικής ηλικίας και της έναρξης της ήβης. Το βάρος σε σχέση με το ύψος είναι συχνά φυσιολογικά, αλλά το ύψος σε σχέση με την ηλικία, υπολείπεται. Σε ποσοστό 88%, ο ρυθμός της αύξησης παρουσιάζει ελάττωση πολύ πριν γίνει η διάγνωση και σε ποσοστό 42%, προϋπάρχει των εντερικών συμπτωμάτων κατά 1-2 χρόνια. Η στασιμότητα σωματικής ανάπτυξης αποδίδεται σε συνδυασμό παραγόντων όπως είναι η ανεπαρκής πρόσληψη δομικών συστατικών με την τροφή εξαιτίας της ανορεξίας, η πλημμελής απορρόφηση σε προσβολή της νήστιδας, οι αυξημένες απώλειες από το έντερο, και η δράση των προφλεγμονωδών κυτοκινών από το φλεγμαίνον έντερο.

Η αναιμία σε παιδιά με νόσο Crohn είναι συχνή. Είναι κυρίως σιδηροπενική (70%), ή μεγαλοβλαστική από ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ή βιταμίνης Β12 (15%) ή είναι συνέπεια της χρόνιας νόσου (15%). Ως προέχον σύμπτωμα κατά την αρχική εμφάνιση της νόσου αναφέρεται σε ποσοστό περίπου 3%.

Από τις άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις, οι αρθραλγίες και λιγότερο συχνά η αρθρίτιδα διαπιστώνονται σε ποσοστό 15% των εφήβων με νόσο Crohn και είναι δυνατόν να προηγούνται των εκδηλώσεων από το πεπτικό. Οστεοπενία επίσης αναφέρεται μέχρι και σε ποσοστό 25% των νεοδιαγνωσθέντων εφήβων πριν από την έναρξη αγωγής με κορτικοειδή.

Ελκώδης κολίτιδα

Η νόσος εκδηλώνεται με διαρροικές κενώσεις, οι οποίες περιέχουν αίμα και βλέννη ως αποτέλεσμα της προσβολής του παχέος εντέρου. Δυνατόν να προηγούνται κοιλιακά άλγη και τεινεσμός. Κατά την έναρξη της νόσου, μόνο τα 2/3 των παιδιών έχουν διαρροικές κενώσεις και μόνο το 1/3 σοβαρή αιμορραγία από το ορθό. Άλλες εκδηλώσεις είναι ανορεξία, πυρετός, σιδηροπενική αναιμία και απώλεια βάρους. Η έναρξη της νόσου μπορεί να ήπια με σταδιακή επίταση των συμπτωμάτων ή να είναι κεραυνοβόλος. Η βαρύτητα της νόσου ποικίλει και εξαρτάται από την έκταση και την ένταση της φλεγμονής. Με σοβαρή κολίτιδα εκδηλώνεται περίπου το 10% των περιπτώσεων στην παιδική ηλικία. Σε ποσοστό 30% διαπιστώνεται μέτριας βαρύτητας νόσος με βλεννοαιματηρές διαρροικές κενώσεις, κοιλιακό πόνο, ανορεξία και πυρετό. Πολύ ήπιες περιπτώσεις συνήθως οφείλονται σε εντοπισμένη πρωκτίτιδα.

Οι συχνότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι το οζώδες ερύθημα το γαγγραινώδες πυόδερμα, η αρθρίτιδα και η σπονδυλίτιδα οι οποίες δυνατόν να προηγούναι των εντερικών εκδηλώσεων. Οφθαλμική προσβολή

διαπιστώνεται σε ποσοστό 1-3% παιδιών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειΐτιδα διαπιστώνεται σε ποσοστό 3,5% των παιδιών συνήθως μετά τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας, αν και είναι δυνατόν να προηγείται των άλλων κλινικών εκδηλώσεων. Αύξηση των τρανσαμινασών διαπιστώνεται στο 12 % και σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου και την φαρμακευτική αγωγή.

Συνοψίζοντας, παρόλο που οι κλινικές εκδηλώσεις της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου στα παιδιά δεν διαφέρουν κατά βάση από εκείνες των ενηλίκων, εν τούτοις στην παιδική ηλικία παρουσιάζουν σημαντικές ιδιαιτερότητες οι οποίες σχετίζονται με την ανάπτυξη και ωρίμανση του παιδικού οργανισμού. Η αναγνώριση αυτών την ιδιαιτεροτήτων είναι κρίσιμης σημασίας για την ύφεση της δραστικότητας της νόσου, τη διόρθωση των διαταραχών της θρέψης και την αποκατάσταση της φυσιολογικής ανάπτυξης και έναρξης της εφηβείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alan M. Leichtner MA, Higuchi L. Ulcerative Colitis In Allan Walker: Pediatric Gastrointestinal Diseases Pathophysiology • Diagnosis • Management p:798-803, 4th edition 2004
2. Anne M. Griffiths MA, Hugot JP. Crohn Disease In Allan Walker: Pediatric Gastrointestinal Diseases Pathophysiology • Diagnosis • Management p: 829-833 4th edition 2004
3. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. Gastroenterology 1988;95:1423–7.
4. Walker - Smith JA. Clinical and diagnostic features of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. Bailliere's Clinical Gastroenterology 1994; 8(1): 65-81
5. Brain CE and Savage MO. Growth and puberty in chronic inflammatory bowel disease. Bailliere's Clinical Gastroenterology 1994; 8(1): 83-100

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

Αίγλη Σ. Ζέλλου

Παιδίατρος Γαστρεντερολόγος- Ηπατολόγος
Συνεργάτης Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
Υπεύθυνη Παιδογαστρεντερολογικού Τμήματος Παιδιατρικής Κλινικής «Μητέρα»
Visiting Assisstant Professor Παιδιατρικής, Johns Hopkins University School of Medicine, Βαλτιμόρη, Η.Π.Α.

Τα τελευταία 30 χρόνια η διαγνωστική προσπέλαση του παιδιού με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) έχει αλλάξει σημαντικά, περνώντας από την ακτινολογική και χειρουργική διάγνωση, στην κυρίως ιστολογική διάγνωση. Αυτό οφείλεται στην ανάπτυξη της εξειδείκευσης της Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας και Αναισθησιολογίας που επιτρέπει πιο επεμβατική παρέμβαση, καθιστώντας την κολονοσκόπηση και γαστροσκόπηση, με λήψη βιοψιών ως αρχική εκτίμηση του παιδιατρικού ασθενούς με πιθανή ΙΦΝΕ.

Αρχική Κλινική εκτίμηση.

Η κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση του παιδιού και εφήβου με ΙΦΝΕ περιγράφεται στα Διαγνωστικά Κριτήρια του Πόρτο (The Porto Criteria) και περιλαμβάνει συστάσεις για την λήψη ιστορικού, την αντικειμενική εξέταση, την εργαστηριακή και ενδοσκοπική διερεύνηση του ασθενούς.

Η κλινική υποψία για ύπαρξη ΙΦΝΕ στην παιδική ηλικία αυξάνεται όταν υπάρχουν επίμονα (≥ 4 εβδομάδες) ή επαναλαμβανόμενα (≥ 2 επεισόδια σε 6 μήνες) συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια, αιμορραγία από το ορθό και απώλεια βάρους.

Στην φυσική εξέταση, αρχικά μετράται το βάρος και ύψος για την ηλικία και το βάρος σε σχέση με το ύψος και η ταχύτητα ανάπτυξης. Το ύψος των γονέων καταγράφεται και χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του αναμενόμενου τελικού ύψους του παιδιού. Το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner καταγράφεται και παρακολουθείται ανά τακτικά χρονικά διαστήματα. Γίνεται έλεγχος του δέρματος για ωχρότητα, αναιμία και πληκτροδακτυλία, εξανθήματα, οζώδες ερύθημα. Η κοιλιακή χώρα εξετάζεται για σημεία ευαισθησίας, ανίχνευση μάζας (σημεία ειλειΐτιδας ή κοιλιακού αποστήματος), και οργανομεγαλίας. Η σπονδυλική στήλη εξετάζεται για σημεία φλεγμονής ιερολαγονίτιδα. Η περιοχή του πρωκτού εξετάζεται για ραγάδες, συρίγγια ή αποστήματα. Τα άκρα εξετάζονται προσεκτικά σε περιπτώσεις αρθραλγίας για να αποκλεισθεί αρθρίτιδα.

Εργαστηριακή Εξέταση

Οξεία λοιμώδη αίτια εντερίτιδας ή κολίτιδας πρέπει να αποκλεισθούν με καλλιέργειες κοπράνων (για Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, και Clostridium difficile), και μέτρηση τοξίνης Α και Β για Clostridium difficile, Giardia lamblia και Entamoeba histolytica. Ο εντοπισμός παθογόνου δεν αποκλείει την παρουσία ΙΦΝΕ, αφού μπορεί να αποτελεί εκλυτικό παράγοντα της νόσου. Το ενδεχόμενο φυματίωσης θα πρέπει να εξετάζεται σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος.

Έλεγχος αίματος πρέπει να περιλαμβάνει γενική εξέταση αίματος, ΤΚΕ, CRP, ουρία και κρεατινίνη, αλβουμίνη, τρανσαμινάσες, και σε ορισμένες περιπτώσεις πρέπει να γίνεται και έλεγχος κοιλιοκάκης. Η κλασσική εργαστηριακή εικόνα ΙΦΝΕ περιλαμβάνει μειωμένη αιμοσφαιρίνη και αλβουμίνη ορού, και αυξημένη ΤΚΕ, CRP και αιμοπετάλια. Παρόλα αυτά, σε σειρά παιδιατρικών ασθενών με ελκώδη κολίτιδα σε έξαρση, παρατηρούνται φυσιολογικές τιμές ΤΚΕ, αιμοσφαιρίνης και αιμοπεταλίων. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε παιδιά με υποψία ΙΦΝΕ ο συνδυασμός αναιμίας και θρομβοκυττάρωσης προσδιορίζει με μεγάλη ακρίβεια την ύπαρξη της νόσου (positive predictive value of 90%, negative predictive value 81%).

Αυξημένες τρανσαμινάσες έχουν παρατηρηθεί σε 14% των παιδιών κατά την διάρκεια της νόσου τους. Εάν οι τρανσαμινάσες παραμένουν αυξημένες για περισσότερο από 6 μήνες, ιδιαίτερα εάν η GGT είναι αυξημένη, τότε πιθανολογείται είτε σκληρυντική χολαγγειΐτιδα, είτε χρόνια ηπατίτιδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρειάζεται υπερηχογράφημα ήπατος και MRCP και βιοψία ήπατος.

Η μέτρηση ειδικών αντισωμάτων ASCA (anti-Saccharomyces cerevisciae antibody) και ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) αυξάνει την κλινική υποψία για την ν. Crohn και την ελκώδη κολίτιδα αντίστοιχα, αλλά η ευαισθησία τους είναι μεταξύ 60-80%. Η χρήση όμως των αντισωμάτων ANCA και ASCA δεν φαίνεται να βοηθά ιδιαίτερα στην διευκρίνηση της νόσου, αφού η πλειοψηφία των παιδιών με απροσδιόριστη κολίτιδα έχουν αρνητικά αντισώματα.
Η μέτρηση οστικής πυκνότητας μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση αλλά και στη χορήγηση θεραπείας.

Ενδοσκόπηση και ιστολογική εξέταση-Ακτινογραφικός έλεγχος

Η κολονοσκόπηση και η εξέταση του τελικού ειλεού με πολλαπλές βιοψίες του εντέρου σε διάφορα ανατομικά σημεία (τελικός ειλεός, τυφλό, ανιόν, εγκάρσιο,

κατιόν, σιγμοειδές και ορθό) αποτελεί την βάση για την διάγνωση και διαφοροποιεί την νόσο Crohn από την ελκώδη κολίτιδα. Η παρουσία μεμονωμένης ειλεΐτιδας επί φυσιολογικής κολονοσκόπησης συμβαίνει σε 9% των παιδιών με ΙΦΝΕ.

Η μελέτη και η σταδιοποίηση της νόσου είναι σημαντική επειδή η απάντηση στη κλασσική θεραπεία εξαρτάται από αυτή. Το υπόλοιπο λεπτό έντερο πρέπει να εξετάζεται με διάβαση λεπτού εντέρου ή εντερόκλυση. Τελευταία, πιο ευαίσθητες τεχνικές όπως η μαγνητική τομογραφία με ή χωρίς εντερόκλυση και ενδοφλέβια χορήγηση gadolinium, η εντεροσκόπηση και η ενδοσκόπηση με κάψουλα έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται και στα παιδιά με ασφάλεια και καλά αποτελέσματα.
Μια μελέτη σύγκρισης της ιστολογικής εξέτασης και μαγνητικής τομογραφίας εντέρου με gadolinium (G-MRI) σε 58 παιδιά με ΙΦΝΕ, έδειξε ότι η G-MRI χρησίμευσε στην εντόπιση νόσου Crohn, σε παιδιά με απροσδιόριστη νόσο, και επιβεβαίωσε την ιστολογική διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας. Η αξονική τομογραφία κοιλίας έδειξε υψηλή συσχέτιση με τα ευρύματα της G-MRI στην διάγνωση της νόσου Crohn.

Σημεία διαφοποίησης της ΙΦΝΕ σε παιδιά και ενηλίκους.

Σε σχέση με τους ενήλικες, τα παιδιά σε μεγαλύτερο ποσοστό εμφανίζουν νόσο του οισοφάγου, στομάχου και δωδεκαδακτύλου (ποσοστό 30-40%) και ειλεοκολίτιδα (ποσοστό 48%). Η συχνότητα της εμφάνισης της νόσου στη νήστιδα και τον ειλεό (νηστιδοειλεΐτιδα) είναι μεγαλύτερη στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες (20% έναντι 4%). Σε παιδιά με ελκώδη κολίτιδα, η νόσος εμφανίζεται αρχικά είτε στο αριστερό κόλον (ποσοστό 57%), είτε σε όλο το παχύ έντερο (πανκολίτιδα, ποσοστό 32%), είτε στο μόνο στο ορθό (ποσοστό 11%).

Ξεχωριστό κλινικό φαινότυπο αποτελούν τα παιδιά με αρχική εκδήλωση της ΙΦΝΕ σε ηλικία κάτω των 5 ετών. Τα παιδιά μικρότερα των 5 ετών που παρουσιάζουν ελκώδη κολίτιδα ή νόσο Crohn, εμφανίζουν μεμονωμένη κολίτιδα, και θετικό οικογενειακό ιστορικό σε συγγενή πρώτου βαθμού. Οι Brant et al. έδειξαν ότι η νόσος Crohn σε παιδική ηλικία και η βαρύτητα της νόσου συσχετίζεται με το IBD I susceptibility locus *NOD2/CARD15* (nucleotide oligomerization domain 2/ caspase activation and recruitment domain 15) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16. Ο γονιδιακός έλεγχος δεν γίνεται όμως σε διαγνωστικό έλεγχο ρουτίνας.

Στα παιδιά, υπάρχει επίσης μεγαλύτερη συχνότητα απροσδιόριστης κολίτιδας (indeterminate colitis, IC) σε σχέση με τους ενηλίκους που με την πάροδο του χρόνου εξελίσσεται είτε σε νόσο Crohn, είτε σε ελκώδη κολίτιδα. Τα σημεία που πιθανολογούν απροσδιόριστη κολίτιδα είναι τα παρακάτω: 1) κολίτιδα **με ενδοσκοπικά** και ιστολογικά φυσιολογικό βλεννογόνο ορθού (absolute rectal sparing), 2) ήπια ειλεΐτιδα χωρίς backwash ileitis, 3) μικροσκοπική ειλεΐτιδα σε ασθενείς με αριστερή κολίτιδα, 4) βαρειά εστιακή γαστρίτιδα, 5) πανκολίτιδα με περιπρωκτικές ραγάδες και tags, 6) κολίτιδα με στασιμότητα ανάπτυξης.

Πρόσφατη μελέτη από 250 παιδιά (Calvalho RS et al.) με μέση ηλικία 9.8 ετών (SEM ± 2.5 έτη) έδειξε ότι 29.6 % (n=74) είχαν λάβει αρχικά τη διάγνωση της IC. Μετά από παρακολούθηση 7 μηνών - 4.5 ετών, 10% (n=25) των παιδιών **με** IC είχαν διαγνωστεί είτε με νόσο Crohn (65%, n =16), είτε με ελκώδη κολίτιδα (36%, n = 9). Τα παιδιά με IC και ελκώδη κολίτιδα είχαν μικρότερη ηλικία κατά την αρχική διάγνωση σε σχέση με αυτά που είχαν νόσο Crohn. Η πλειοψηφία των παιδιών με IC είχαν διαγνωστεί αρχικά με αριστερή κολίτιδα, που όμως μέσα σε 6 χρόνια εξελίχθηκε σε πανκολίτιδα, με ιδιαίτερα επιθετικό χαρακτήρα στα μικρότερα παιδιά.. Υπάρχει λοιπόν υποψία ότι τα παιδιά με IC έχουν ξεχωριστό κλινικό φαινότυπο με βαρύτερη νόσο.

Τα τελευταία χρόνια δίνεται μεγάλη σημασία στην συγκέντρωση των παιδιατρικών περιστατικών ΙΦΝΕ σε πολυκεντρικές μελέτες με προτεραιότητα την καλύτερη και έγκαιρη διερεύνηση που μπορεί να καθορίσει την μετέπειτα ανάπτυξη και κλινική πορεία του ως εφήβου και ενήλικα.

Βιβλιογραφία

1. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: Report of a Working Group of the NASPHAN and CCFA . 2007; *JPGN* 44: 653-674
2. Brant SR, Panhuysen CI, Bailey-Wilson JE et al. Linkage heterogeneity for the IBD1 locus in Crohn's disease pedigrees by disease onset and severity. *Gastroenterology*.2000;119:1483-1490
3. Calvalho RS, Abadom V, Dilworth HP. Indeterminate colitis: A significant subgroup of pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:258-262
4. Cuffari C, Dubinski M, Darbari A et al. Crohn's jejunoileitis: The pediatrician's perspective on diagnosis and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:696-704
5. Darbari A, Sena L, Argani P et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool in diagnosing pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:67-72.
6. Hyams J, Markowitz J, Treem W et al. Characterization of hepatic abnormalities in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1995;1:27-33.
7. IBD Working Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for diagnosis-The Porto Criteria. J Pediatr *Gastroenterol Nutr* 2005;41: 1-7
8. Paul T, Birnbaum A, Pal DK et al. Distinct phenotype of early childhood inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(7):583-6.
9. Polito JM, II, Childs B, Mellits ED et al. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. Gastroenterology. 1996;111: 580-586
10. Tolia V: Perianal Crohn's disease in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 1996;91:922-926

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Γιώτα Καφρίτσα

Διευθύντρια Γαστρεντερολογικού Τμήματος Ευρωκλινικής Παίδων

Τα παιδιά με ΙΦΝΕ είναι ιατρικά πολύπλοκοι ασθενείς και απαιτούν αντιμετώπιση από έμπειρη ομάδα λειτουργών υγείας με στόχο την παροχή της «ιδανικής» κατά περίπτωση θεραπείας. Η επιλογή των φαρμάκων, η διαιτητική παρέμβαση, η ψυχολογική υποστήριξη και η χειρουργική αντιμετώπιση (οταν είναι απαραίτητη) θα πρέπει να συνδυάζονται ώστε να επιτυγχάνεται η ύφεση και η διατηρηση της, η ελαχιστοποίηση των επιπλοκών της νόσου και των παρενεργειών των φαρμάκων με στόχο την εξασφάλιση υγιούς ανάπτυξης.

Τα αρχικά φάρμακα στην επίτευξη ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα είναι τα αμινοσαλυκιλικά (για ήπια νόσο), κορτικοστεροειδή (για μεσαίας βαρύτητα νόσο) και κυκλοσπορίνη (για βαρειά νόσο). Αν ο ασθενής ανταποκριθεί και μπεί σε ύφεση, ακολουθεί θεραπεία συντήρησης με αμινοσαλυκιλικά, μερκαπτοπουρίνη και αζαθειοπρίνη. Η κολεκτομή και η δημιουργία ειλεοορθικής αναστόμωσης (J pouch) αποτελεί θεραπεία της ανθεκτικής ελκώδους κολίτιδας και στις περισσότερες περιπτώσεις βελτιώνει σημαντικά το επίπεδο ζωής των ασθενών. Βέβαια σε κάθε περίπτωση πρέπει να ζυγίζονται οι κίνδυνοι πού σχετίζονται με τις αυξανόμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών με την επιθυμία του ασθενούς να διατηρήσει το παχύ έντερο και να αποφύγει μια προσωρινή ή δυνητικά μόνιμη ειλεοστομία.

Η φαρμακευτική θεραπεία της νόσου Crohn είναι πιο πολύπλοκη και εξαρτάται από την εντόπιση της νόσου (γαστροδωδεκαδακτυλική, λεπτό έντερο, παχύ έντερο), καθώς και τη μορφή της νόσου (φλεγμονή βλεννογόνου , στένωση, διάτρηση). Η θεραπεία εφόδου για τη νόσο Crohn συνήθως περιλαμβάνει αμινοσαλυκιλικά και αντιβιοτικά (για ήπια βλεννογονική νόσο) , διαιτητική θεραπεία (πολυμερική ή στοιχειακή δίαιτα), κορτικοστεροειδή (για μέσης βαρύτητας νόσο), και infliximab (για ανθεκτική στην κορτιζόνη ή νόσο με συρίγγια). Τα αμινοσαλυκιλικά, η μερκαπτοπουρίνη, η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη και ο infliximab μπορεί να χρησιμοποιηθούν σαν θεραπείες συντήρησης.. Η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου Crohn δεν είναι θεραπευτική και γιαυτό περιορίζεται μόνο για ασθενείς με επίμονη νόσο και περιοριζόμενη σε μικρό τμήμα του εντέρου (τελικός ειλεός, τυφλό) ή για την αντιμετώπιση επιπλοκών της νόσου όπως στένωση ή απόστημα. Όταν το χειρουργείο είναι απαραίτητο η συνέχιση της θεραπείας μετεγχειρητικά θα βοηθήσει στην έλευση υποτροπής

Παιδιά με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ανεπάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών (φυλλικού οξέος, σιδήρου, βιταμίνης D) και απαιτούν συχνή παρακολούθηση.

ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΙΦΝΕ

Ι. Παναγιώτου

Τα παιδιά με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, αντιπροσωπεύουν μία ιδιαίτερη ομάδα, με πολύπλοκο πρόβλημα, που στην αντιμετώπισή της συμβάλλει μία ομάδα ειδικών.

Η διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών αυτών πρέπει να είναι μεθοδική. Για την διάγνωση απαιτείται κλινικός, εργαστηριακός, ακτινολογικός, ενδοσκοπικός και ιστολογικός έλεγχος. Προτάσεις για την διερεύνηση των παιδιών, καθώς και την παρακολούθησή τους έχουν θεσπιστεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, ηπατολογίας και Διατροφής (ESPAGHAN-Porto Criteria, 2005).

Στόχο της θεραπείας αποτελεί η ύφεση και όχι η απλή κλινική απάντηση.

Κριτήρια ύφεσης αποτελούν η βελτίωση ή εξαφάνιση κλινικών συμπτωμάτων, αποκατάσταση των εργαστηριακών παραμέτρων, καλή σωματική ανάπτυξη, φυσιολογική οστική πυκνότητα, και φυσικά ιστολογική αποκατάσταση. Ποικίλοι θεραπευτικοί παράγοντες έχουν προταθεί στην αντιμετώπιση των παιδιών με ΙΦΝΕ, κορτικοειδή, αζαθειοπρίνη, σμερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη. Ο προσδιορισμός επάρκειας του ενζύμου θειοπουρίνης, μεθυλτρανσφεράση (TPMT) θεωρείται επιβεβλημένος πριν την έναρξη θεραπείας με AZA ή 6-MP. Σε αρρώστους ανθεκτικούς στην ανωτέρω αγωγή προτείνονται νέοι παράγοντες (βιολογικοί), όπως, infliximan, adalimuban, κυκλοσπορίνη, tacrolimum (FK-506) και η θαλιδομίδη.

Ακόμη και παιδιά σε καλή γενική κατάσταση, πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά (ανά τρίμηνο περίπου), όπου ελέγχονται η συμμόρφωση και ανοχή προς την αγωγή, η σωματική ανάπτυξη, οι παρενέργειες των φαρμάκων, η ένδεια μικροστοιχείων, η ωρίμανση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και η οστική πυκνότητα.

Βασική παράμετρος στην παρακολούθηση των παιδιών με ΙΦΝΕ είναι ο ίδιος ο άρρωστος και όχι μόνο το "έντερό του". Έτσι θ' αποφευχθούν σημαντικά προβλήματα όπως:

- Λανθασμένη διάγνωση
- Αξιολόγηση μόνο της κλινικής εικόνας
- Υπερβολή και κατάχρηση στα ανοσοκατασταλτικά σε αρρώστους που είναι υποψήφιοι για κολεκτομή
- Καμμία ευαισθητοποίηση στην πιθανότητα μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου
- Και αξιολόγηση των σωματομετρικών στοιχείων και του επιπέδου των ιχνοστοιχείων
- Μη ψυχολογική υποστήριξη σε παιδιά που ήδη στην αρχή της νόσου παρουσιάζουν άγχος και κατάθλιψη
- Απόλυτη βεβαιότητα για την συμμόρφωση ή την προσαρμογή των αρρώστων

Μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην μετάβαση των παιδιών με ΙΦΝΕ στο χώρο των ενηλίκων. Οι ενήλικες γαστρεντερολόγοι θα πρέπει να είναι έτοιμοι ν' απαντήσουν σε σημαντικά ερωτήματα, όπως μέλλον, υποτροπή, κύηση, γονιμότητα κ.ά. Θα πρέπει επίσης να κατανοήσουν ότι το παιδί δεν είναι μικρός ενήλικας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Markowitz J. et al. A multicenter trial of 6-MR and prednisone in children with newly diagnosed CROHN's disease. Gastroenterology 2000; 119(4): 895-902.
2. Cokhale R. et al. Bone mineral density assessment in children with IBD. Gastroenterology 1998, 114(5): 907-11.
3. Bollinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with IBD. Ped Res 2003; 53: 205-210.
4. Joonses, Reinich W. The role of serologic marker in inderteminal colitis. Gastroenterology 2002, 122: 124-27.



6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ
ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΦΝΕ)

ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ

Ειδικά προβλήματα στις ΙΦΕΝ

(Συντονίστρια: **Καθ. Β. Νικολοπούλου**)

ΑΡΘΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Β. Μαργαρίτης

γαστρεντερολόγος, ΠΓΝ Πατρών.

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (ΙΦΝΕ) με κυρίαρχες την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και τη νόσο του Crohn (ΝC) συσχετίζονται με πολλές εξωεντερικές κλινικές εκδηλωσεις (ΕΕ) προσβάλλοντας κυρίως τις αρθρώσεις, τους οφθαλμούς το δέρμα και τα χοληφόρα, αν και σχεδόν κάθε σύστημα του οργανισμού μπορεί να προσβληθεί. Το 20-40% των ασθενών με ΙΦΝΕ θα εμφανίσει τουλάχιστον μία ΕΕ. Η αρθρίτιδες είναι μια σχετικά κοινή επιπλοκή των ΙΦΝΕ κι εδηλώνονται σε ένα 10-20% των ασθενών. Ταξινομούνται συνήθως σε σπονδυλοαρθροπάθειες κεντρικού τύπου (axial athropathy) και περιφερικές αρθρίτιδες τύπου Ι και ΙΙ καθώς ανάλογα τη σχέση που έχουν με την ενεργότητα της νόσου.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί των ΕΕ δεν ειναι πλήρως αποσαφηνισμένοι αλλά φαίνεται πως εμπλέκονται παράγοντες μικροβιακοί, γενετικοί και του ανοσοποιητικού. NOD2/CARD15 γονιδιακοί πολυμορφισμοί συσχετίζονται με την παρουσία ιερολαγονίτιδας (ΙΛ) σε ασθενείς με ΝC. Οι ασθενείς με αρθρίτιδα τύπου Ι ή ΙΙ πέραν του διαφορετικού φαινοτύπου έχουν και διαφορετικό γονότυπο. Η αυτοανοσία καταλαμβάνει κεντρική θέση στα δρώμενα. Αυτο φαίνεται τόσο από την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων όπως τα pANCA στην ΕΚ, όσο κι απο την αποτελεσματικότητα της ανοσοτροποποιητικής αγωγής. Επίσης ανευρέθη διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ επιθηλιακής πρωτείνης του παχέως εντέρου (p40) με επίτοπους σε αλλους ιστούς - όπως τα χοληφόρα, οι οφθαλμοί και τα χονδροκύτταρα. Σε πειραματικά μοντέλλα επίμυες ελεύθεροι εντερικής χλωρίδος εκδήλωσαν κολίτιδα και αρθρίτιδα ύστερα από αποκατάσταση της εντερικής χλωρίδος. Φαίνεται λοιπόν διάδραση μεταξύ των μικροοργανισμών και υποδοχέων στο επιθήλιο του εντέρου, στα μονοκύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα με έκκριση μεταβιβαστών και ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Τα-κύτταρα στην lamina propria στην ΝC και σε ασθενείς με ΣπΑ παράγουν ιντερφερόνη-γ με αποτέλεσμα την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-a, IL-6, IL-1). Η ανεύρεση ομοίων σειρών μεταναστευτικών Τ-κυττάρων στον βλεννογόνο του ΠΕ και στο αιμα και στην ορογόνο μεμβράνη, ενισχύουν αυτή την θεωρία.

ΑΞΟΝΙΚΟΣ ΣΚΕΛΕΤΟΣ

Η προσβολή του αξονικού σκελετού περιλαμβάνει την ιερολαγονίτιδα (ΙΛ) και την αγκυλοποητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ). Παρατηρείται στο 3-10% των ασθενών με ΙΦΝΕ και κυρίως σε άνδρες (2:1). Παρ'όλο που axial dis προσβάλλει το 3% των ασθενών με ΙΦΝΕ φαίνεται πως έως 25% των ασθενών με ΝC μετά ακτινολογικό έλεγχο με ΑΤ έχουν ασυμπτωματική ΙΛ

Η συμπτωματολογία είναι οσφυαλγία με αντανάκλαση στους γλουτούς, με προοδευτικά επιδεινούμενο χαρακτήρα διάρκειας μηνών, με πρωινή δυσκαμψία, με επιδείνωση στην ανάπαυση, σε ασθενείς συνήθως <40 ετών.

Η διάγνωση της ΙΛ γίνεται ακτινολογικά σε απλή ακτινογραφία ή ακόμη καλύτερα λογω αυξημένης ευαισθησίας σε MRI με ή χωρίς γαδολίνιο. Αν τεκμηριωθεί ακτινολογικά η ΙΛ τότε απαιτείται μέτρηση της κινητικότητας της σπονδυλικής στήλης και της έκπτυξης θώρακα γιά την ανεύρεση πιθανής ΑΣ. Χρήσιμος δείκτης για ενδεχόμενη μελλοντική ΑΣ είναι και το HLA-B27 αν και το 20-50% των ασθενών με ΑΣ είναι HLA-B27 αρνητικοί. Η διάγνωση της ΑΣ γίνεται με κλινικά (συμβατά συμπτώματα τουλάχιστον από τριμήνου, θετικό Schober test με παθολογική έκπτυξη θώρακα) και ακτινολογικά κριτήρια (σε απλή ακτινογραφία, CT ή MRI).

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

Οι περιφερικές αρθραλγίες είναι συχνές στους ασθενείς με ΙΦΝΕ όπως και στον κοινό πληθυσμό. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορούν όμως να πάσχουν από φλεγμονώδεις οροαρνητικές για RF αρθρίτιδες οι οποίες συνήθως προσβάλλουν συχνότερα ασθενείς με επιπλεγμένη νόσο καθώς και ασθενείς με νόσο κυρίως στο κόλον. Κατά σύμβαση ταξινομούνται στις εξής δυο κατηγορίες.

ΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ ΤΥΠΟΥ Ι

Είναι ολιγοαρθρική αρθρίτιδα (<6 αρθρώσεις), κυρίως σε μεγάλες αρθρώσεις με συχνότερη την κατά γόνυ άρθρωση, συσχετίζεται με εξάρσεις της ΙΦΝΕ αν και μπορεί να προηγηθεί της διαγνώσεώς της. Δεν είναι παρμορφωτική ή διαβρωτική, το 30% των ασθενών μπορεί να έχει πλέον της μίας υποτροπής και συνυπάρχει αυξημένη επίπτωση οζώδους ερυθήματος και ιριδοκυκλίτιδας.

ΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ ΤΥΠΟΥ ΙΙ

Πρόκειται για συμμετρική μερικές φορές μεταναστευτική πολυαρθρίτιδα που προσβάλλει αρκετές

αρθρώσεις. Η πορεία της είναι ανεξάρτητη από αυτήν της ΙΦΝΕ, μπορεί να διαρκεί μήνες ενώ παρουσιάζει συχνές υποτροπές. Συσχετίζεται με ιριδοκυκλίτιδα αλλά όχι με οζώδες ερύθημα.

Ανάμεσα στους δύο αυτούς τύπους υπάρχει αλληλοεπικάλυψη. Ο διαχωρισμός τους εκτός από κλινικά κριτήρια φαίνεται να υπάρχει κι ανοσογενετικά. Ο τύπος Ι συσχετίζεται με HLA-B27, B35 DR103, ενώ ο τύπος ΙΙ με HLA-B44.

Η διάγνωσή τους γίνεται κυρίως με κλινικοεργαστηριακά κριτήρια ενώ στην διαφορική διάγνωση θα πρέπει να αποκλεισθούν η οστεονέκρωση, το οζώδες ερύθημα αν η βλάβη είναι περιαρθρικά, στην αρθροπάθεια τύπου Ι: η σηπτική αρθρίτιδα, η ουρική αρθρίτιδα κι οι αρθρίτιδες μετά από λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος. **Στην** τύπου ΙΙ μέσω του ελέγχου του RF κι αυτοαντισωμάτων να αποκλεισθεί η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία των αρθρικών εκδηλώσεων θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα την κλινική εικόνα του εκάστοτε ασθενούς καθώς και τον βαθμό ενεργότητας της εντερικής νόσου. Η αποτελεσματική αγωγή της ΙΦΝΕ και η διατήρησή της σε ύφεση είναι συχνά αρκετή και για τον έλεγχο των συσχετιζομένων αρθροπαθειών. Η διαχείριση των ασθενών με αρθρίτιδα και ΙΦΝΕ εξαρτάται από τη φύση και διάρκεια της αρθρίτιδας. Κυρίαρχη θέση καταλαμβάνει η αναλγησία, η βελτίωση των συμπτωμάτων δυσκαμψίας ή κόπωσης και για την ΑΣ η διατήρηση της λειτουργικότητας της σπονδυλικής στήλης στο μέλλον

ΜΣΑΦ: για αρκετά χρόνια η χορήγηση ΜΣΑΦ σε συνδυασμό με ασκήσεις και φυσιοθεραπεία ήταν η κλασσική θεραπεία. Η κλινική απάντηση είναι ταχεία τοσο για περιφερικές αρθροπάθειες όσο και για την προσβολή του αξονικού σκελετού, αλλά υπάρχουν συχνές υποτροπές με το πέρας της αγωγής. Στις ΣπΑ των ΙΦΝΕ όμως οι περισσότεροι διστάζουν να χορηγήσουν ΜΣΑΦ λόγω αναφορών επακόλουθων εξάρσεων της κολίτιδας αν και κάποιοι ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται να ανάχονται καλά τα ΜΣΑΦ. Η χρήση τους σε ενεργό ΙΦΝΕ δεν ενδεικνυται ενώ σε ανενεργό νόσο με τα πρώτα σημεία υποτροπής θα πρεπει να διακόπτονται.

Αναστολείς κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2): παρά την βελτίωση των αρθραλγιών παραμένει ο προβληματισμός για την ασφάλειά τους σε μακροχρόνια χορήγηση καθώς κι οι επιπλοκες από το πεπτικό, τόσο σε πειραματικές κολίτιδες (πιθανώς λόγω της συμμετοχής της COX-2 στον πολλαπλασιασμό κι επούλωση του εντερικού επιθηλίου), όσο και σε αναφορές επιδείνωσης της ΙΦΝΕ στο 7,4% των ασθενών μετά από χορήγηση αναστολέα COX-2.

Κορτικοστεροειδή: η IV χορήγησή των σε bolus (500mg – 1g methyl-prednisolone) δύναται να χρησιμοποιηθεί κατά τις εξάρσεις των αρθροπαθειών. Η συνεχής χορήγησή τους χρήζει προσοχής λόγω της επιπρόσθετης με την κύρια πάθηση (ΣπΑ και ΙΦΝΕ) οστεοπορωτική τους δράση. Η τοπική χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι αποτελεσματική τόσο στις περιφερικές αρθροπάθειςε όσο και στην ΙΛ κι ενθεσίτιδα. Στην εμμένουσα μονοαρθρίτιδα παρέχουν ανακούφιση, αλλα δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 3-4 εγχύσεις ανά έτος.

Σουλφασαλαζίνη: επιφέρει μικρή βελτίωση στην περιφερική ορογονίτιδα αλλά καθόλου στην προσβολή του αξονικού σκελετού. Η δράση της είναι καλύτερη σε συνυπάρχουσα ενεργό εντερική νόσο και στην ΕΚ από την NC.

Αμινοσαλικυλικά: μικρή **η** δραση τους στην ΑΣ, ελάχιστα τα δεδομένα για ήπια βελτίωση των περιφερικών αρθριτίδων.

Άλλα φάρμακα που έχουν δοκομασθεί σε μικρές μελέτες με αναφερόμενα θετικά αποτελέσματα στις περιφερικές κυρίως προσβολές είναι η **μεθοτρεξάτη**, η **αζαθιοπρίνη**, η **κυκλοσπορίνη** και η **λεφλουνομίδη**.

Anti-TNF-α: αναμφίβολα η τελευταία επανάσταση στην θεραπεία τοσο των ΙΦΝΕ όσο και των ρευματικών παθήσεων δεν θα μπορούσε να μην εχει εφαρμογή στις ΣπΑ των ΙΦΝΕ. Θετικά αποτελέσματα στις ΣπΑ **είχε τόσο το** infliximab σε δόση 5mg/kg όσο και το ethanercept, ο anti-TNF-a υποδοχέας (παρ'όλη τα πτωχά του αποτελέσματα στο εντερικο επιθήλιο στην NC). Υπάρχουν βεβαίως ακόμη πολλά αναπάντητα ερωτήματα, όπως η ιδανική δοσολογία, η διάρκεια των μεσοδιαστημάτων μεταξύ χορηγήσεων, η επιλογή των κατάλληλων ασθενών και το βασικότερο στην ΑΣ αν αναχαιτίζεται η προοδος της νόσου.

Συμπερασματικά στην επιλογή θεραπείας των αρθρικών εκδηλωσεων των ΙΦΝΕ, είναι σημαντικό να επιλέγεται η βέλτιστη αγωγή που ταιριάζει στον εκάστοτε ασθενή, κι ως στόχος της αγωγής να είναι η βελτίωση της ποιότητος ζωής. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις η χρήση φαρμάκου δεύτερης γραμμής είναι απαραίτητη κι εδώ οι anti-TNF-a παράγοντες είναι οι πλέον αποτελεσματικοί ενώ σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να αποτελέσουν την πρωτη μας επιλογή

Βιβλιογραφία

Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I Inflammatory bowel disease and spondyloarthropathy. Arthritis Rheum 2001; 44:2728–2736.

Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. Gut 1997; 40: 619–22.

Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S,

Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case–control study. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1949–54.

Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 910–4.

Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1996; 39: 2004–12.

van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-a blockade with infliximab on articular symptoms. Lancet 2000; 356:1821–1822

Ellman MH, Hanauer S, Sitrin M, Cohen R Crohn's disease arthritis treated with infliximab: an open trial in four patients. J Clin Rheumatol 20017:67–71

Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. Ann Rheum Dis 2003; 62:74–76

Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. Rheumatol Int 2004;12:63–66

Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, Del Rosso A, Viscido A, Galletti B, Fazzi M, Tonelli F, Matucci-Cerinic M. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy in inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. Ann Rheum Dis 2004; 63:1664–1669

May E, Marker-Hermann E, Wittig BM, Zeitz M, Meyer zum Buschenfelde KH, Duchmann R. Identical T-cell expansions in he colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthropathy. Gastroenterology 2000; 119 1745–55.

De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, et al. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. Gastroenterology 1996; 110: 1696–703.

Gorman J, Sack K, Davis J. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor. N Engl J Med 2002; 346: 1349–56.

De Vos M; Joint involvement in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2004 ; 20 (Suppl.4): 36-42.

Padovan M, Castellino G, Govoni M, Trotta F. The treatment of the rheumatological manifestations of the inflammatory bowel diseases Rheumatol Int 2006; 26:953-958.

Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut 1998;42:387–39.

Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2003; 29:513–530.

De Keyser F, Van Damme N, De Vos M, Mielants H, Veys EM. Opportunities for immune modulation in the spondyloarthropathies with special reference to gut inflammation. Inflamm Res 2000;49:47–54

ΜΗ ΑΡΘΡΙΤΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΙΦΝΕ

Γ. Ι. Θεοχάρης

Επιμελητής - Γαστρεντερολόγος Γενικού Νοσοκομείου, Αγ. Ανδρέα

Η N.Crohn (N.C.) και η ελκώδης κολίτις (Ε.Κ.) αποτελούν τις κύριες μορφές των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Οι νόσοι αυτοί εκτός από τις εντερικές εκδηλώσεις χαρακτηρίζονται και από άλλες συστηματικές διαταραχές που μπορεί να επηρεάσουν άλλα όργανα πλην του ΓΕΣ, τις λεγόμενες και εξωεντερικές εκδηλώσεις (ΕΕΕ). Οι εκδηλώσεις αυτές μπορεί να αφορούν σχεδόν κάθε όργανο του ανθρώπινου σώματος, με τις συνηθέστερες να αφορούν το δέρμα, τους οφθαλμούς,τις αρθρώσεις, τα χοληφόρα και τους πνεύμονες. Χαρακτηριστικό είναι ότι μερικές εξ αυτών έχουν περισσότερο συσχέτιση με τη N.Crohn (στοματικές, χολολιθίαση,παγκρεατίτις, νεφρολιθίαση, αμυλοείδωση),ενώ άλλες, π.χ. οι δερματικές και οι οφθαλμικές αναφέρονται με παρόμοια ποσοστά στη N. Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα.

Συνήθως ακολουθούν την κλινική πορεία και ενεργότητα της εντερικής νόσου και επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα αυτών των ασθενών. Αυτό δεν ισχύει για όλες τις εξωεντερικές εκδηλώσεις , καθώς μερικές δεν συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου (Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα , αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα).

Πρόβλημα για τον κλινικό γιατρό αποτελεί το γεγονός ότι μερικές φορές είναι δύσκολος ο κλινικός διαχωρισμός τους από δευτεροπαθείς επιπλοκές των νοσημάτων αυτών, λόγω π.χ. διαταραχών θρέψης, από την ίδια τη χρόνια φλεγμονή και από επιπλοκές των θεραπειών της νόσου.

Η παρουσία αυτών των κλινικών εκδηλώσεων στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα έχει συσχετισθεί με ορισμένους γενετικούς παράγοντες, όπως HLA-A2, DR1 και DQw5 στη N. Crohn και LA-DRB1*0103, B*27, B*58, HLA B8/DR3 (PSC) στην ελκώδη κολίτιδα (1-3)

Η συχνότητά τους ποικίλλει ανάλογα με τις μελέτες ανά τον κόσμο από 6%-47% στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.(4-7). Από αυτές τις εκδηλώσεις οι πιο συχνές είναι οι δερματικές εκδηλώσεις (πλην περιπρωκτικών δερματικών εκδηλώσεων),όπως το οζώδες ερύθημα (6-15% σε N.C.) και το γαγγραινώδες πυόδερμα (0.1-1.2%). Ακόμη πολύ συχνές είναι η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ) (2.5-7.5%) και η πρόσθια ραγοειδίτις (ή ιριδοκυκλίτις) 4-6% σε N.C.

ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΑ ΧΟΛΗΦΟΡΑ ΚΑΙ ΤΟ ΗΠΑΡ

Α. Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτις (ΠΣΧ)

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγείτιδα είναι χρόνια χολοστατική νόσος που χαρακτηρίζεται από προοδευτική φλεγμονώδη ίνωση, καταστροφή, στένωση και απόφραξη του χοληφόρου δενδρου με ποικίλη προσβολή των διαφόρων τμημάτων του, ενδοηπατικών και εξωηπατικών που μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση ήπατος, πυλαία υπέρταση και ηπατική ανεπάρκεια ή να επιπλακεί από χολλαγγειοκαρκίνωμα που αποτελεί και το σοβαρότερο πρόβλημα σε αυτούς τους ασθενείς με κακή πρόγνωση(8).

Σε ποσοστό 62-77% σχετίζεται με φλεγμονώδη νόσο των εντέρων (10-15% με νόσο Crohn και 80-85% με ελκώδη κολίτιδα). Η συχνότητά της υπολογίζεται σε 5-7.5% σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και σε λιγότερο του 1% σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Ασθενείς με νόσο Crohn παχέος εντέρου παρουσιαζουν επίπτωση ίδια με αυτή των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (9). Η συχνότητα της νόσου μπορεί να υποεκτιμάται καθότι υποκλινικές μορφές μπορεί να διαφεύγουν του συνήθους ελέγχου. Χαρακτηριστικό γνώρισμα, όπως και σε άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ αποτελεί η ανεξάρτητη κλινική πορεία της ΠΣΧ και της ΙΦΝΕ (10), ενώ παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με το κάπνισμα (11). Προσβάλλει κυρίως άνδρες (σε διπλάσια συχνότητα) με συχνότερες ηλικίες εμφάνισης μεταξύ 25 και 40 ετη.

Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται σε χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα, σε βιοχημικές εξετάσεις και σε ιστολογικά ευρήματα. Το 60-85% των ασθενών έχουν θετικά αντιουδετεροπενικά κυταροπλασματικά αντισώματα (pANCA), χωρίς όμως αυτά να είναι ειδικά της πάθησης καθότι παρατηρούνται και στην ελκώδη κολίτιδα.(12) Η χαρακτηριστική onion skin βλάβη στην ιστολογική εξέταση του ήπατος χαρακτηριζόμενη από συγκεντρικούς ινώδεις δακτυλίους γύρω από ένα αποφραγμένο χολλαγγείο σπάνια παρατηρείται στην διαδερμική βιοψία ήπατος (15%) ενώ συχνά παρατηρούνται λιγότερο ειδικά ευρήματα.

Σαφής αιτιολογική θεραπεία δεν υπάρχει όπως επίσης δεν υπάρχει τεκμηριωμένη θεραπεία που να εμποδίζει την εξέλιξη της νόσου.Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ σε δόσεις 13-15mgr/Kg την ημέρα δεν φαίνεται να εμποδίζει την εξέλιξη της νόσου (13) ενώ υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές(14).

Θεραπευτική παρέμβαση με ERCP μπορεί να απαιτηθεί σε επιδεινούμενη νόσο, σε ίκτερο, χολλαγγειίτιδα, υποψία χολαγγειοκαρκινώματος ή χοληδοχολιθίασης και σε διερεύνηση μόνιμης και σοβαρής στένωσης. Την τελευταία δεκαετία η μαγνητική χολλαγγειοπαγκρεατογραφία θα πρέπει να προτιμάται της ενδοσκοπικής χολλαγγειογραφίας όταν χρειάζεται μόνο διάγνωση καθότι δεν είναι επεμβατική μέθοδος και σε διάφορες μελέτες φαίνεται να παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικό-

τητα παρόμοια με αυτή της ενδοσκοπικής χολλαγγειογραφίας(15).

Ως θεραπεία, η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί την τελική επιλογή (η 4η πιο συχνή αιτία μεταμοσχεύσεων). Επιτυχής μεταμόσχευση βελτιώνει την επιβίωση (3ετής επιβίωση άνω του 85%) καθώς και την ποιότητα ζωής των ασθενών ενώ υποτροπή ΠΣΧ μπορεί να παρατηρηθεί μεχρι και στο 20 % των περιπτώσεων.(16)

Β. Χολαγγειοκαρκίνωμα

Το χολαγγειοκαρκίνωμα εμφανίζεται στο 7-15% των ασθενών με ΠΣΧ, ενώ σε μελέτες από αυτοψίες και μεταμοσχεύσεις το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 10-35% και η συχνότητά του είναι 20 πλάσια σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Η διάγνωσή του είναι εξαιρετικά δύσκολη και τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι απογοητευτικά.

Γ. Χολαγγειίτιδα μικρών αγγείων.

Είναι μια ΕΕΕ η οποία εμφανίζεται στις ίδιες ηλικιακές ομάδες με την ΠΣΧ και κυρίως σε άνδρες. Η εξέλιξή της τόσο σε ΠΣΧ, όσο σε κίρρωση και χολάγγειοκαρκίνωμα θεωρείται σπάνια (17).

Δ. Χολολιθίαση

Αν και η επίπτωση της χολολιθίασης δεν διαφέρει στους ασθενείς με ελκώδη ή Crohn κολίτιδα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό σε ασθενείς με τελική ειλεϊτιδα εκτομή ή bypass του τελικού ειλεού κυμαίνεται από 13-34%.(18) Η παρουσία χολολίθων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι συχνή , της τάξεως του 25% και έχει αποδοθεί στη δυσαπορρόφηση των χολικών αλάτων από τον φλεγμονώδη τελικό ειλεό(19).

Ε. Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας

Μπορεί να οφείλεται σε κακή θρέψη , σήψη ή σε λιπώδες ήπαρ (από κακή διατροφή, θεραπεία με στεροειδή). Χαρακτηριστική είναι η υποχώρησή της μετά από με ύφεση της νόσου .

Η ηπατική αμυλοείδωση είναι μια σπάνια επιπλοκή , η οποία συμβαίνει σε ποσοστά <1% σε N. Crohn. Σε βιοψία ήπατος σε ασθενείς με N. Crohn εμφανίζονται ενίοτε κοκκιώματα.

ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση τόσο οξείας όσο και χρόνιας παγκρεατίτιδας ενώ σε 7-20% των ασθενών παρατηρείται ασυμπτωματική αύξηση των παγκρεατικων ενζύμων (20). 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 (21). Η παγκρεατίτιδα μπορεί να οφείλεται στα συνήθη αίτια όπως στον γενικό πληθυσμό (αλκοόλ, χολολιθίαση, υπερλιπιδαιμία κλπ), να είναι αποτέλεσμα εξωεντερικών επιπλοκών (εντόπιση νόσου στο δωδεκαδάκτυλο, χολολιθίαση, ΠΣΧ) ή να οφείλεται σε παρενέργεια της φαρμακευτικής αγωγής (αζαθειοπρίνη,6- μερκαπτοπουρίνη, αμινοσαλυκιλικά, μετρονιδαζόλη, κορτιζόνη). Σε ένα μικρό ποσοστό δεν αναγνωρίζεται αιτία και θεωρείται αληθής εξωεντερική εκδηλωση της φλεγμονώδους νόσου των εντέρων. Παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με νόσο Crohn και συνήθως διαδράμει ήπια πορεία και αποδράμει με την βελτίωση της ενεργότητας της εντερικής νόσου (22).

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Α.Οζώδες ερύθημα

Είναι η πιο συχνή δερματική εκδήλωση και προσβάλλει συνήθως ασθενείς με N. Crohn (15 %). Πιο συχνά προσβάλλει γυναίκες. Επηρεάζει το υποβλεννογόνιο λίπος ,ενώ η κλασική μορφολογία της είναι επώδυνα υπόσκληρα ερυθηματώδη οζίδια που βρίσκονται συνήθως στην εκτατική επιφάνεια των κάτω άκρων και κυρίως της κνήμης. Η επούλωση των οζιδίων γίνεται χωρίς τη δημιουργία έλκους, ενώ η πρόγνωση είναι καλή. Αν και μπορεί να υποτροπιάσει συγχρόνως με τις κρίσεις της εντερικής νόσου, σπάνια υποτροπιάζει μετά από πρωκτοκολεκτομή.

Η αιτιολογία της είναι άγνωστη, ενώ έχει γίνει συσχέτιση με περιοχή HLA στο χρ. 6 (HLA-B). (23) Συνήθως η θεραπεία δεν είναι ειδική(αναλγητικά p.os , κορτικοειδή σε σοβαρές περιπτώσεις) και η θεραπεία της εντερικής νόσου είναι αρκετή για την αντιμετώπισή του.

Β. Γαγγραινώδες πυόδερμα (ΓΠ)

Είναι η συχνότερη δερματική εκδήλωση που συσχετίζεται με την ελκώδη κολίτιδα (0.5%-2%). Το 36%-50% ασθενών με ΓΠ πάσχουν από ΙΦΝΕ. Μπορεί να ακολουθεί ανεξάρτητη πορεία από την εντερική νόσο. Συνήθως εμφανίζεται συγχρόνως με άλλες ΕΕΕ (αρθρίτις ,οζώδες ερύθημα). Η διάγνωσή του είναι κυρίως κλινική και ιστολογική. Η λήψη βιοψιών είναι απαραίτητη για να γίνει αποκλεισμός αγγειίτιδας ή λοίμωξης.

Η κλινική της εικόνα είναι μια επώδυνη ερυθηματώδης περιοχή που εξελίσσεται σε φλύκταινα με κεντρική νέκρωση και έλκος, σε ένα ή περισσότερα σημεία του σώματος.Το έλκος συχνά έχει ανώμαλα όρια. Ο τραυματισμός της περιοχής, η χρήση βελόνων μπορεί να προκαλέσει νέες βλάβες ΓΠ (φαινόμενο παθεργίας-pathergy). Εμφανίζεται συνήθως στα κάτω άκρα , αλλά μπορεί να βρεθεί και οπουδήποτε στο δέρμα, ακόμη και περιστοματικά.

Ως πρώτης γραμμής θεραπεία θεωρείται η ενδοφλέβια χορήγηση υψηλής δόσης στεροειδών (prednisolone). Ο χειρουργικός καθαρισμός μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση νέων περιοχών (παθεργία) της νόσου. Η τοπική περιποίηση αποτελεί συμπληρωματική αγωγή. Σε στεροειδο- εξαρτώμενη ή στεροειδο –ανθεκτική νόσο (όχι βελτίωση μετά 5 ημέρες), χορηγείται ανοσοκαταστολή με προσοχή, λόγω κινδύνου παθεργίας.

Κατά καιρούς έχουν αναφερθεί άλλες θεραπείες (Τοπικά tacrolimus,thalidomide,τοπικά cromoglycate, Clofazidime-όχι αποτελεσματική , plasmapheresis, granulocyte apheresis, υπερβαρικό οξυγόνο) , ενώ σε ανθεκτικές περιπτώσεις χορηγείται infliximab (5 mg/kg). Η dapsone μόνη ή σε συνδυασμό με στεροειδή χρησιμοποιείται σε περίπτωση υποτροπιάζουσας ΓΠ. (Το 35% των ασθενών εμφανίζουν υποτροπή της ΓΠ).

Γ. Άλλες εξωεντερικές δερματικές εκδηλώσεις

Πολυάριθμες άλλες δερματικές εκδηλώσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, με πιο χαρακτηριστική αυτή των αφθωδών στοματικών ελκών , τα οποία ανευρίσκονται πιο συχνά σε Ν.C.(20%-30%), παρά σε Ε.Κ.(10%). Η ύφεσή τους επιτυγχάνεται με την ύφεση της νόσου.Δεν πρέπει να ξεχνάμε την στοματίτιδα ακόμη ως επιπλοκή της θεραπείας με methotrexate.
Άλλες εκδηλώσεις είναι το Σ. Sweet (ουδετεροφιλική δερμάτωση), η λευκοκυτοκλαστική αγγειίτιδα, η ψωρίαση, η φυσαλιδώδης επιδερμόλυση –(epidermolysis bullosa acquisita), η δερματική οζώδης πολυατηριίτις και η μεταστατική Ν. Crohn. Η γωνιακή χειλίτις (8%) αποτελεί ένδειξη σιδηροπενίας (24).

ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Το 2-5% των αθενών με ΙΦΝΕ έχουν κάποια οφθαλμική εξωεντερική εκδήλωση , η οποία μπορεί να εμφανίζεται προ της εκδήλωσης της ΕΚ ή του ΙΦΝΕ. (25) Ποικίλλουν από την επιπεφυκίτιδα **έως τις πιο** σημαντικές εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς όπως π.χ. την ιρίτιδα, επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα και πρόσθια ραγοειδίτιδα. Το πρόβλημα είναι ότι συχνά δεν επισημαίνονται από τον κλινικό Ιατρό, αλλά προκαλούν μεγάλη νοσηρότητα και κίνδυνο για τύφλωση. Επομένως ο έλεγχος των οφθαλμών πρέπει να αποτελεί εξέταση ρουτίνας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Α.Επισκληρίτις

Είναι πιο συχνή σε Ν.C. Συνήθως συνδυάζεται με ενεργό εντερική φλεγμονή,ενώ δεν επηρεάζει την οπτική οξύτητα του ασθενούς.Η θεραπεία είναι η αντιμετώπιση της υποκείμενης εντερικής νόσου και η χορήγηση τοπικών κορτικοστεροειδών.
Η σκληρίτις εντοπίζεται σε βαθύτερα στρώματα του οφθαλμού και αν δεν χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία θα παραμείνει υπολλειματική βλάβη.

Β.Ραγοειδίτις

Ανευρίσκεται στο 0.5%-3% των ασθενών. Δεν επηρεάζει την οπτική οξύτητα (εκτός αν προσβληθεί το οπίσθιο τμήμα). Είναι πιο συχνή η προσβολή των δυο οφθαλμών, ενώ πιο συχνά εμφανίζεται σε γυναίκες με ΙΦΝΕ. Δεν είναι απαραίτητο η εμφάνισή της να συνοδεύεται από εντερική ενεργότητα. Ένα οξύ επεισόδιο ραγοειδίτιδας μπορεί να προκαλέσει μόνιμη βλάβη με ατροφία ίριδας και εναποθέσεις στους φακούς. Απαιτείται πιο επιθετική θεραπεία, ιδίως σε προσβολή του οπίσθιου θαλάμου οφθαλμού. (στεροειδή τοπικά, συστηματικά ή και ενδοοφθαλμικές εγχύσεις). Τέλος έχει αναφερθεί αποτελεσματική θεραπεία με infliximab (26).

Γ. Οφθαλμικές επιπλοκές σε ΙΦΝΕ

Εκτός από τις εξωεντερικές εκδηλώσεις, άλλες επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν σε καταστάσεις συχνές σε ΙΦΝΕ.

Η δυσαπορρόφηση της βιταμίνης Α προκαλεί κερατοπάθεια και νυχτερινή τύφλωση.

Τα συστηματικώς χορηγούμενα στεροειδή προκαλούν την εμφάνιση καταράκτη, ενώ τα τοπικώς χορηγούμενα στεροειδή προκαλούν αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και γλάυκωμα.
Σπάνια οι οφθαλμικές εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς είναι αγγειακής αιτιολογίας του αμφιβληστροειδούς (απόφραξη κεντρικής φλέβας ή αγγειίτις), περιφερικών ελκών κερατοειδούς ή εναποθέσεων κερατοειδούς.

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες που συχνά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των κοιλιακών αλγών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να προκαλέσουν μυδρίαση, ενώ σπάνια μπορούν να προδιαθέσουν σε γλαύκωμα οξείας γωνίας σε ορισμένους ασθενείς.

Η ανοσοκατασταλτική αγωγή και κυρίως η κυκλοσπορίνη μπορεί να προκαλέσει οπτική νευροπάθεια, οφθαλμοπληγία και νυσταγμό. Επομένως σε ανοσοκατασταλτική αγωγή οι ασθενείς πρέπει να έχουν στενή νευρο-οφθαλμολογική και νευρολογική παρακολούθηση.

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοεμβολικών επιπλοκών, όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Οι πιο συχνές θρομβώσεις είναι οι φλεβικές. Η ενεργότητα της νόσου και η έκταση της νόσου στο κόλον συσχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοεμβολικού επεισοδίου. (27). Η θρομβοκυττάρωση, με αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μέχρι τα 800.000/mm3και η αυξημένη συγκέντρωση παραγόντων πήξεως (ινωδογόνο, παράγοντας V, VIII, IX, μείωση αντιθρομβίνης III και πρωτεϊνης S, καθώς και μετάλλαξη παράγοντα V-Leyden) οδηγούν σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας. Η πλειονότητα αυτών των ασθενών έχουν ενεργή νόσο από το έντερο. Σε πρόσφατη μελέτη η ίδια η ΙΦΝΕ θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων.(28) Σε ποσοστά άνω του 50% των ασθενών δεν ανευρίσκεται κάποιος προδιαθεσικός παράγοντας.(29)

Επιπλέον άλλοι παράγοντες όπως η ακινησία,η σχετική αφυδάτωση, η νοσηλεία, η σήψη,η πιθανή συνύπαρξη αγγειίτιδας και οι επεμβατικές πράξεις αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβώσεων.

Ακόμη η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να δημιουργήσει κατάσταση υπερπηκτικότητας. Θα μπορούσε να συστήνεται στους νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΝΕ να λαμβάνουν χαμηλής δόση ηπαρίνη για προφύλαξη από θρομβώσεις, πλην των περιπτώσεων σοβαρών αιμορραγιών από το έντερο.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η αναιμία είναι ένα συχνό πρόβλημα στις ΙΦΝΕ. Υπολογίζεται ότι το 30 % (6,2%-73,7%) των ασθενών με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν αναιμία. (30) Κυρίως οφείλεται σε έλλειψη σιδήρου ,σε αναιμία χρόνιας νόσου και σε συνδυασμό τους. Άλλα αίτια είναι η μεγαλοβλαστική αναιμία, η έλλειψη βιταμίνης Β12 ή φυλλικού σε Ν.Crohn τελικού ειλεού , η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και η αιμόλυση από φάρμακα (σουλφασαλαζίνη).

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Α. Νεφρολιθίαση

Μια από τις συχνότερες επιπλοκές της Ν. Crohn

είναι η νεφρολιθίαση. Οι λίθοι σε αυτούς τους ασθενείς σχηματίζονται κυρίως από ουρικό οξύ είτε από οξαλοξικό ασβέστιο(σε N. Crohn τελ. Ειλεού). Ο κίνδυνος ανάπτυξης λίθων από ουρικό οξύ αυξάνει με την απώλεια υγρών (π.χ. διάρροια, ειλεοστομία) και κατά τα υπερμεταβολικά στάδια σε πολύ επηρεασμένους κλινικά ασθενείς . Η πρόληψή τους περιλαμβάνει ενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων, ενώ η πρόληψη δημιουργίας λίθων από οξαλοξικό ασβέστιο περιλαμβάνει δίαιτα χαμηλή σε οξαλοξικό και αναπλήρωση ασβεστίου από το στόμα. (1-2 g/d).

Β. Νεφρική αμυλοείδωση

Είναι συνήθως αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής και συναντάται πιο συχνά σε N. C. με τη μορφή της συστηματικής ΑΑ αμυλοείδωσης από εξωκυττάριες εναποθέσεις τμημάτων κυκλοφορούντων πρωτεϊνών οξείας φάσεως (SAA). Η έναρξη της συμπτωματολογίας συμβαίνει 15 έτη μετά από τις εναποθέσεις αμυλοειδούς, ενώ η εξέλιξη της αμυλοείδωσης μπορεί να επιτευχθεί με τον έλεγχο της χρόνιας φλεγμονής

Γ. Άλλες επιπλοκές

Άλλες επιπλοκές μπορεί να προκληθούν από το σχηματισμό εντεροκυστικών συριγγίων, περικυστικών αποστημάτων, από κυστίτιδες και την αποφρακτική ουροπάθεια.

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Έχουν αναφερθεί σε μεμονωμένα περιστατικά (case reports), περικαρδίτιδα και περιμυοκαρδίτιδα, ενώ δύσκολος είναι ο αποκλεισμός της φαρμακευτικής τοξικότητας από σαλικυλικά.

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν αναφερθεί αυτοάνοσες νευρολογικές διαταραχές (σκλήρυνση κατά πλάκας),σποραδικές νευροπάθειες (οπτική νευρίτιδα, περιφερικές νευροπάθειες), ενώ μετά από θεραπεία με natalizumab (αντίσωμα κατά a4-integrin,) anti-TNFa-infliximab, etanercept και adalimumab έχει αναφερθεί πρωιούσα λευκοεγκεφαλοπάθεια (progressive leucencephalopathia).(31,32)

Η χορήγηση metronidazole μπορεί να προκαλέσει πολυνευροπάθεια ενώ κλινική συμπτωματολογία μπορεί να εκδηλωθεί μετά από την έλλειψη ορισμένων ουσιών,όπως η βιταμίνη Β12.

ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Διάφορες εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα αναφέρονται στα ΙΦΝΕ και περιλαμβάνουν δυσλειτουργίες των μεγάλων και μικρών αεραγωγών καθώς και αποφρακτικές και διάμεσες πνευμονικές διαταραχές. Συνήθως τα αναπνευστικά συμπτώματα ακολουθούν την ενεργότητα των ΙΦΝΕ. Φαίνεται ότι η κολεκτομή αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη πνευμονικών συμπτωμάτων.(33)

Πρόσφατα, σε μια Καναδική μελέτη τα αναπνευστικά νοσήματα θεωρούνται ως η πιο συχνή συνυπάρχουσα νόσος στη N.C. και η δεύτερη πιο συχνή στην ΕΚ. Η υψηλή συχνότητα αναπνευστικής συμμετοχής στις ΙΦΝΕ πιθανώς οφείλεται στην κοινή προέλευση του βρογχικού και εντερικού λεμφικού ιστού. Ακόμη και η υποκλινική πνευμονική συμμετοχή είναι πολύ υψηλή (30%-60% σε N.C).(33)

Η πλειονότητα των ασθενών με ΙΦΝΕ και αναπνευστικές εκδηλώσεις πάσχει από χρόνια βρογχίτιδα ή βρογχιεκτασίες.Η πιο συχνή διάμεση πνευμονική νόσος που συσχετίζεται με την ΙΦΝΕ είναι η οργανοποιός πνευμονία με αποφρακτική βρογχιολίτιδα (BOOP)(34) Η τυπική κοκκιωματώδης διάμεση πνευμονική νόσος στη N. Crohn είναι σπάνια, προσομοιάζει με την σαρκοείδωση και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μη τυρεοειδοποιημένων κοκκιωμάτων.(35)Η ορογονίτις συμβαίνει ως εξοιδηματική πλευριτική συλλογή,περικαρδίτις, πλευροπερικαρδίτις και μυοκαρδίτις. (36)

Ακόμη η πνευμονική συμμετοχή μπορεί να οφείλεται σε φάρμακα (π.χ. mesalazine, sulfasalazine, methotrexate). Δεν πρέπει να παραβλέπεται και η πιθανότητα ανάπτυξης ευκαιριακών λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένο αν ο ασθενής με ασυμπτωματική νόσο πρέπει να λαμβάνει θεραπεία . Πάντως οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας λόγω πνευμονικής νόσου.(37) Ανάλογα με τον τύπο της πνευμονικής επιπλοκής, η θεραπεία με εισπνεόμενα ή συστηματικά στεροειδή μπορεί να είναι αποτελεσματική.Οι ασθενείς με βρογχιεκτασίες είναι πιο απίθανο να ανταποκριθούν στην αγωγή με εισπνεόμενα στεροειδή και μπορεί να απαιτούνται στεροειδή από του στόματος. Σε σοβαρή φλεγμονή των αεραγωγών χρησιμοποιούνται τα ενδοφλέβια στεροειδή. Η διάμεση πνευμονική νόσος απαιτεί την χορήγηση συστηματικών στεροειδών π.χ. prednisolone 0.5-1.0 mg/kg την ημέρα για μεγάλες χρονικές περιόδους, συνήθως μήνες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Η ΙΦΝΕ είναι συστηματική νόσος και δεν περιορίζεται η δράση της μόνο στον πεπτικό σωλήνα. Σχεδόν κάθε όργανο του σώματος μπορεί να επηρεαστεί από την φλεγμονώδη διαδικασία. Ο διαχωρισμός μεταξύ νόσου και επιπλοκών από τη θεραπεία είναι εξαιρετικά δυσχερής και μερικές φορές αδύνατος. Μερικές φορές είναι δύσκολη η διάγνωση κάποιας εκδήλωσης (π.χ. νευρολογικής , οφθαλμολογικής) και για αυτό απαιτείται η κλινική υποψία από τον θεράποντα ιατρό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, Landers C, Jewell DP. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1997; 112: 1845-1853
2. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. Gastroenterology 2002; 123: 714-718

3. Van Milligen de Wit AW, van Deventer SJ, Tytgat GN. Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: implications for therapeutic strategies. Am J Gastroenterol 1995; 90: 893-900
4. Su C, Judge T, Lichtenstein G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.Gastroenterol Clin N Am 2002;31:307-327
5. Jiang, Li*; Xia, Bing et al. Retrospective Survey of 452 Patients With Inflammatory Bowel Disease in Wuhan City, Central China. Inflammatory Bowel Diseases 2006.
6. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Diaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. Med Clin (Barc) 2005; 125: 297-300 .
7. Lakatos L, Pandur T,David G,Balogh Z .Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. Orv Hetil 2003.
8. Huang C, Lichtenstein DR. Pancreatic and biliary tract disorders in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2002 ;12 :535-59.
9. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 1997 ; 32 : 604-10.
10. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2001 ;96 :1116-22.
11. van Erpecum KJ, Smits SJ, van de Meeberg PC, Linn FH, Wolfhagen FH, vanBerge-Henegouwen GP, Algra A.Risk of primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmokingbehavior. Gastroenterology. 1996 ;110 :1503-6.
12. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, LaRusso NF, Lindsay KL, Wiesner RH, Shanahan F. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Gastroenterology. 1991 ;100 :1385-91.
13. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med. 1997 Mar 6;336(10):691-5.
14. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, Larusso NF, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol. 2001 May;96(5):1558-62.
15. Ernst O, Asselah T, Sergent G, Calvo M, Talbodec N, Paris JC, L'Hermine C. MR cholangiography in primary sclerosing cholangitis. AJR Am J Roentgenol. 1998 Oct; 171 :1027-30.
16. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, Poterucha JJ, Rosen CB, Gores GJ, LaRusso NF, Krom RA: Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis.
Hepatology 1999, 30:1121-1127.
17. Ludwig J.Small-duct primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis. 1991 ;11 :11-7.
18. Hutchinson R, Tyrrell PN, Kumar D, Dunn JA, Li JK, Allan RN. Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. Gut. 1994 Jan;35(1):94-7.
19. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, Groen AK, Tytgat GN. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. Gastroenterology. 1999 Jun;116(6):1420-7.
20. Weber P, Seibold F, Jenss H. Acute pancreatitis in Crohn's disease.
J Clin Gastroenterol. 1993 Dec;17(4):286-91.
21. Rasmussen HH, Fonager K, Sorensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study. Scand J Gastroenterol. 1999 Feb;34(2):199-201.
22. Herrlinger KR, Stange EF. The pancreas and inflammatory bowel diseases. Int J Pancreatol. 2000 Jun;27(3):171-9.
23. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. Gastroenterology 2002; 123: 714-718
24. Fellermann K, Rudolph B, Witthoft T, Herrlinger KR, Tronnier M, Ludwig D, Stange EF. Sweet syndrome and erythema nodosum in ulcerative colitis, refractory to steroids: successful treatment with tacrolimus. Med Klin (Munich) 2001; 96: 105-108
25. Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Ann Ophthalmol 1982; 14: 356-360
26. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, Rosenbaum JT. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. Arch Ophthalmol 2005; 123: 903-912
27. Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005 Jun;2(6):266-72.
28. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? Gut 2004; 53: 542-548
29. Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. QJM 1997; 90: 183-188
30. Kulniqq S, Gasche C- Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24(11-12):1507-23.
31. Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. Neurology

1995; 45: 416-421
32. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, Verbeeck J, Geboes K, Robberecht W, Rutgeerts P. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2005; 353: 362-368
33. Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. Medicine (Baltimore) 1993; 72: 151-183
34. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2005; 129: 827-836
35. Bewig B, Manske I, Bottcher H, Bastian A, Nitsche R, Folsch UR. Crohn's disease mimicking sarcoidosis in bronchoalveolar lavage. Respiration 1999; 66: 467-469
36. Mahadeva R, Walsh G, Flower CD, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. Eur Respir J 2000; 15: 41-48
37. 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: 1576-1582

ΣΥΡΙΓΓΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ CROHN

Κων/νος Καρμίρης

Γαστρεντερολόγος

Εισαγωγή

Η πιθανότητα ανάπτυξης συριγγίων στη νόσο του Crohn (NC) είναι ~33% στα 10 έτη και ~50% στα 20 έτη (54% περιεδρικά, 24% εντερο-εντερικά, 9% ορθοκολπικά και 13% άλλα είδη) [1]. Η εμφάνιση περιεδρικού συριγγίου αποτελεί την πρώτη εκδήλωση σε ~10% των ασθενών με NC και μπορεί να προηγηθεί αρκετά χρόνια της εμφάνισης άλλων συμπτωμάτων [2].

Παθογένεση – ταξινόμηση - δείκτες ενεργότητας

Η NC αποτελεί τη συχνότερη αιτία εμφάνισης περιεδρικών συριγγίων. Δεν είναι απόλυτα σαφές ποιοι πληθυσμοί μικροβίων κυριαρχούν στον αποικισμό των εξωτερικών συριγγίων [3,4]. Συγκεκριμένες παραλλαγές του OCTN (carnitine/organic anion transporter) στη θέση 5q31 (IBD5) πιθανόν σχετίζονται φαινοτυπικά με τη συριγγοποιητική NC [5].

Η χειρουργική ταξινόμηση χωρίζει τα συρίγγια σε χαμηλά και υψηλά ανάλογα με τη σχέση τους με την οδοντωτή γραμμή ενώ η ταξινόμηση κατά Park περιγράφει 5 κατηγορίες συριγγίων ανάλογα με τη σχέση τους με τον έξω σφιγκτήρα του πρωκτού (επιφανειακά, μεσοσφιγκτηριακά, διασφιγκτηριακά, υπερσφιγκτηριακά & έξω σφιγκτηριακά). Πρόσφατα έχει προταθεί και μία κλινική ταξινόμηση που διαχωρίζει τα συρίγγια σε «απλά» και «σύνθετα» [6].

Στις κλινικές μελέτες η ενεργότητα της περιεδρικής NC υπολογίζεται με τη μέτρηση του ρυθμού παροχέτευσης (Fistula Drainage Assessment Measure). Περισσότερο αξιόπιστες μέθοδοι όμως είναι η MRI πυέλου και το ορθο-πρωκτικό ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS), οι οποίες μέσω μελετών έχουν δείξει ότι ένα συρίγγιο μπορεί να παραμένει ενεργό παρά τη σύγκλιση του εξωτερικού του στομίου [7]. **Στην κλινική πράξη** χρησιμοποιείται συχνά και ο PDAI (Perianal Disease Activity Index).

Διάγνωση

Η δακτυλική εξέταση ως μόνη επιλογή δε θεωρείται επαρκής. Συγκριτική μελέτη μεταξύ εξέτασης υπό γενική αναισθησία (EUA), MRI πυέλου και EUS ανέδειξε παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια (~90%) και για τις τρεις μεθόδους [8]. Στα τα μη περιεδρικά εσωτερικά συρίγγια έχει συγκριθεί το U/S κοιλίας με τον ακτινολογικό έλεγχο (85.2% έναντι 84.8%) [9] αλλά και με την MRI κοιλίας (31% έναντι 87%) [10].

Θεραπεία

Τα αντιβιοτικά αποτελούν τη συνηθέστερη θεραπεία πρώτης εκλογής στην περιεδρική NC (μετρονιδαζόλη: 750-1000 χγρ., σιπροφλοξασίνη: 1000-1500 χγρ. ημερησίως) [11,12]. Η μακροχρόνια χρήση της μετρονιδαζόλης (άνω των 3-4 μηνών) αντενδείκνυται λόγω σοβαρών παρενεργειών. Η διακοπή της αντιβιοτικής αγωγής οδηγεί σύντομα σε υποτροπή. Δεν υπάρχουν μελέτες σε άλλα πλην περιεδρικών εσωτερικά συρίγγια.

Η αζαθειοπρίνη (2-2.5 χγρ./κιλό/ημέρα) και η 6-μερκαπτοπυρίνη (1-1.5 χγρ./κιλό/ημέρα) χρησιμοποιούνται συχνά στην περιεδρική NC (54% έναντι 21% placebo σε μετα-ανάλυση). Ο μέσος χρόνος ανταπόκρισης είναι 3-8 μήνες [13]. Καλοί προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης: απουσία συριγγίων, διάρκεια NC <22 μηνών και ηλικία εμφάνισης NC >40 ετών [14]. Στοιχεία για άλλα πλην περιεδρικών συρίγγια υπάρχουν από μικρές σειρές περιστατικών.

Η κυκλοσπορίνη-Α (CyA) δεν έχει εκτιμηθεί σε ελεγχόμενη μελέτη. Μικρές σειρές (4 χγρ./κιλό/ημέρα ενδοφλεβίως για 6-10 ημέρες, κατόπιν 8 χγρ./κιλό/ημέρα από το στόμα) δείχνουν αρχικό ποσοστό ανταπόκρισης έως 83% σε 4-7 ημέρες [15]. Το tacrolimus (FK-506) εμφανίζει καλύτερη απορρόφηση από την CyA και έχει δοκιμαστεί σε ελεγχόμενη μελέτη (0.2 χγρ./κιλό/ημέρα από το στόμα για 10 εβδομάδες - 43% έναντι 8%) [16]. Πρόσφατα απεδείχθη αποτελεσματικό και σε ασθενείς με περιεδρική NC ανθεκτική στο IFX [17].

Το infliximab (IFX) έχει χρησιμοποιηθεί σε ελεγχόμενες μελέτες τόσο για την επαγωγή (62% έναντι 26% σύγκλιση ≥ 50% των ενεργών συριγγίων, 55% σύγκλιση όλων των συριγγίων) όσο και τη διατήρηση της ύφεσης (36% έναντι 19%). Χρησιμοποιείται σε δόση 5 ή 10 χγρ./κιλό (ενδοφλέβια έγχυση - εβδομάδα 0,2,6, κατόπιν κάθε 6-8 εβδομάδες) [18,19]. Σε post hoc ανάλυση το 64% των γυναικών με ορθο-κολπικά συρίγγια ανταποκρίθηκε αρχικά στο IFX και διατηρήθηκε σε ύφεση περισσότερο (46 έναντι 33 εβδομάδων) [20]. Η χορήγηση IFX ελάττωσε τις νοσηλείες και τις χειρουργικές και άλλες παρεμβάσεις [21]. Ωστόσο το 73% των ασθενών με διάφορα είδη συριγγίων χρειάστηκε τελικά κάποιο είδος χειρουργικής παρέμβασης για την αντιμετώπιση της νόσου [22]. Η χρήση του δε φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού αποστημάτων από πρόωρη σύγκλιση του εξωτερικού στομίου [23]. Γενετικοί (πολυμορφισμοί αποπτωτικών γονιδίων) και κλινικοί (CRP, TNFα ορού, συγχορήγηση AZA/6-MP, είδος συριγγίου, κάπνισμα) προγνωστικοί παράγοντες πιθανά

επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του IFX [24,25]. Σε αντίθεση με τη NC του εντερικού αυλού στη συριγγοποιητική NC παρατηρείται πρωϊμότερη υποτροπή μετά τη διακοπή του IFX [26]. Η διακοπή της χορήγησής του λοιπόν καλύτερο είναι να βασίζεται στην απεικονιστική διαπίστωση της πλήρους εξάλειψης των συριγγίων. Τέλος έχει δοκιμαστεί και η τοπική (περιεδρικά) έγχυση IFX με καλά αποτελέσματα [27].

Σε ελεγχόμενη μελέτη η χορήγηση adalimumab (ADA, anti-TNFα ανθρώπειο μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα), οδήγησε σε σύγκλιση όλων των συριγγίων (δευτερεύων στόχος - 33% έναντι 13% την 52η εβδομάδα) [28]. Σε έτερη ελεγχόμενη μελέτη για τη NC του εντερικού αυλού το sargramostim (GM-CSF) ανέδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε λίγους ασθενείς με ενεργά συρίγγια [29]. Σε αναδρομικές μελέτες έχει εξεταστεί και η αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης χωρίς ωστόσο εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα όπως στη NC του αυλού [30].

Επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένα περιστατικά ή μικρές σειρές το υπερβαρικό οξυγόνο, η θαλιδομίδη, η οκτρεοτίδη, το mycophenolate mofetil, η στοιχειακή δίαιτα και η ολική παρεντερική διατροφή αλλά χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες πριν γίνει οποιαδήποτε σύσταση για χρήση τους.

Ο ρόλος του χειρουργού στη συριγγοποιητική NC δεν περιλαμβάνει μόνο την EUA. Επί χαμηλών συριγγίων έχει δοκιμαστεί η συριγγοτομή (39% υποτροπή στους 72 μήνες, 50% εμφάνιση ακράτειας, επιδείνωση ορθιτιδας). Στα σύνθετα συρίγγια έχει περιγραφεί η χρήση setons (υποτροπή 30-40% μετά αφαίρεση, 23-44% περιεδρική σήψη με τα seton in situ) και ενδο-ορθικής προωθούμενης πτυχής [31,32]. Ο συνδυασμός setons, IFX και ανοσοκατασταλτικών (τοποθέτηση setons προ της έναρξης χορήγησης IFX και αφαίρεσης αυτών μετά τη 2η έγχυση) οδήγησε σε σύγκλιση όλων των συριγγίων σε ποσοστά έως 67% και μερική σύγκλιση στο 19% αλλά σε μέσο διάστημα παρακολούθησης 21 μηνών μόνο στο 18% των ασθενών παρέμενε η σύγκλιση [33,34]. Ως εναλλακτικές τεχνικές έχουν αναφερθεί ο καυτηριασμός με CO_2 και η σφράγιση του αυλού του συριγγίου με κόλλα ινικής.

Συμπεράσματα

Η συριγγοποιητική NC προκαλεί σοβαρές φυσικές και ψυχοσωματικές παρενέργειες. Ακόμα και με την καλύτερη μορφή θεραπευτικής παρέμβασης το ποσοστό σύγκλισης όλων των συριγγίων δεν είναι περισσότερο από 50% σε βάθος χρόνου. Η συνεργασία γαστρεντερολόγου-χειρουργού αποτελεί κομβικό σημείο για την επιτυχή έκβαση της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, *et al*. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 2002; 122: 875-80.
2. Koutroubakis IE. The patient with persistent perianal fistulae. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007 (in press).
3. Toyonaga T, Matsushima M, Tanaka Y, *et al*. Microbiological analysis and endoanal ultrasonography for diagnosis of anal fistula in acute anorectal sepsis. Int J Colorectal Dis 2007; 22: 209-13.
4. West RL, van der Woude CJ, Endtz HP, *et al*. Perianal fistulas in Crohn's disease are predominately colonized by skin flora: implications for antibiotic treatment? Dig Dis Sci 2005; 50: 1260-3.
5. Vermeire S, Pierik M, Hlavaty T, *et al*. Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. Gastroenterology 2005; 129: 1845-53.
6. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. Gastroenterology 2003; 125: 1508-30.
7. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, *et al*. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2003; 98: 332–9.
8. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, *et al*. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. Gastroenterology 2001; 121: 1064–72.
9. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, *et al*. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1545-55.
10. Potthast S, Rieber A, Von Tirpitz C, *et al*. Ultrasound and magnetic resonance imaging in Crohn's disease: a comparison. Eur Radiol 2002; 12: 1416-22.
11. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ and Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. Gastroenterology 1982; 83: 383-7.
12. Turunen U, Farkkila M, Seppala K. Long-term treatment of peri-anal or fistulous Crohn's disease with ciprofloxacin. Scand J Gastroenterol Suppl 1989; 24: 144.
13. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease: a meta-analysis. Ann Intern Med 1995; 123: 132–42.
14. Lecomte T, Contou JF, Beaugerie L, *et al*. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. Dis Colon Rectum 2003; 46: 1469-75.
15. Hanauer SB, Smith MB. Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporine A. Am J Gastroenterol 1993; 88: 646–9.
16. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, *et al*. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind,

placebo-controlled trial. Gastroenterology 2003; 125: 380-8.
17. Gonzalez-Lama Y, Abreu L, Vera MI, *et al*. Long-term oral tacrolimus therapy in refractory to infliximab fistulizing Crohn's disease: a pilot study. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 8-15.
18. Present DH, Rutgeerts P, Targan S *et al*. Infliximab for the treatment of fistulae in patients with Crohn's disease. N Eng J Med 1999; 340: 1398-405.
19. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, *et al*. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease.N Engl J Med 2004; 350: 876-85.
20. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJH. 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.
21. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, *et al*. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology 2005; 128: 862-9.
22. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2002; 45: 771-5.
23. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, *et al*. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1127-36.
24. Hlavaty T, Ferrante M, Henckaerts L, *et al*. Predictive model for the outcome of infliximab therapy in Crohn's disease based on apoptotic pharmacogenetic index and clinical predictors. Inflamm Bowel Dis 2006 (in press).
25. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, *et al*. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 123: 707-13.
26. Domenech E, Hinojosa J, Nos P, *et al*. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 1107-13.
27. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, *et al*. Local injection of Infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2005; 48: 768-74.
28. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, *et al*. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology 2007; 132: 52-65.
29. Korzenik JR, Dieckgraefe BK,Valentine JF, *et al*. Sargramostim for active Crohn's disease. N Engl J Med 2005; 352: 2193-201.
30. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 1003-8.
31. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, van Gemert WG. Long-term outcome following mucosal advancement flap for high perianal fistulas and fistulotomy for low perianal fistulas Recurrent perianal fistulas: failure of treatment or recurrent patient disease? Int J Colorectal Dis 2006; 21: 784-90.
32. Thornton M, Solomon MJ. Long-term indwelling seton for complex anal fistulas in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2005; 48:459-63.
33. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, *et al*. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. Dis Colon Rectum 2003; 46: 577-83.
34. Hyder SA, Travis SPL, Jewell DP, *et al*. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. Dis Colon Rectum 2006; 49: 1837-41.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΙΦΕΝ

Ιωάννης Ρωμανός

Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής

Διαδερμική παροχέτευση ενδοκοιλιακών αποστημάτων

Αποτελεί πλέον την επεμβαση εκλογής για την παροχετευση ενδοκοιλιακών αποστημάτων που οφείλονται σε εντοπισμένη διάτρηση του τοιχώματος του εντέρου λόγω νόσου Crohn. Πραγματοποιείται με τη βοήθεια υπερηχοτομογραφήματος ή υπολογιστικής τομογραφίας. Η διάκριση μεταξύ αποστήματος και φλεγμονώδους μάζας γίνεται με απεικονιστικές μεθόδους. Ενίοτε αποτελεί συμπληρωματική πράξη - προσφέροντας προσωρινή υποχώρηση της κλινικής εικόνα–σε επακόλουθη χειρουργική αντιμετώπιση. Απλά αποστήματα αντιμετωπίζονται καθολικά από τη μέθοδο ενώ το ποσοστό ανταπόκρισης πλέον συνθέτων και επιπλεγμένων ανέρχεται σε 65-90% σε διάφορες σειρές. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία καθετήρων και τεχνικών εισαγωγής. Η μέθοδος αποτελεί την πλέον αντιπροσωπευτική πράξη της επεμβατικής ακτινολογίας συνδυάζοντας απεικονιστικές μεθόδους για την αποκάλυψη, παρακέντηση δια βελόνης για την διάγνωση και τέλος καθετηριασμό για τη θεραπεία.

vanSonnenberg E, Wittich GR, Goodacre BW, Casola G, D'Agostino HB. Per-cutaneous abscess drainage: update. World J Surg. 2001 Mar;25(3):362-9

Men S, Akhan O, Koroglu M. Percutaneous drainage of abdominal abcess. Eur J Radiol. 2002 Sep;43(3):204-18

Krolak C, Rock C, Reiser M. Radiological interventions in inflammatory bowel disease. Radiologe. 2003 Jan;43(1):59-65, 96.

Πλαστική των στενώσεων

Αποτελεί εναλλακτική χειρουργική προσέγγιση σε διάχυτες εντοπίσεις της νόσου του Crohn. Συνίσταται σε πλαστική ή και παράκαμψη των στενώσεων σε μία προσπάθεια αποφυγής ή και περιορισμού των εντερεκτομών, με αποτέλεσμα αφενός τη διατήρηση του μήκους του λεπτού εντέρου αφετέρου δε την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της στένωσης. Η εφαρμογή της μεθόδου είναι δυνατή και σε ασθενείς με ενεργή νόσο.

Στις ενδείξεις περιλαμβάνονται διάχυτες και πολλαπλές εντοπίσεις της νόσου, προηγηθείσες εκτομές (>100 εκ λεπτού εντέρου), ταχεία υποτροπή νόσου εκδηλούμενη ως απόφραξη, στένωση σε ασθενή με σύνδρομο βραχέος εντέρου καθώς και ύπαρξη ινωτικής μη φλεγμονώδους στένωσης. Οι αντενδείξεις περιλαμβάνουν ελεύθερη ή περιχαρακωμένη διάτρηση λεπτού, φλεγμονώδη στένωση, παρουσία εσωτερικού ή εξωτερικού συριγγίου στο σημείο της στένωσης, παρουσία στένωσης πλησίον τμήματος που πρόκειται να εκταμεί, λευκωματίνη ορού < 2,0 g/dL.

Έχουν περιγραφεί διάφορες τεχνικές αναλόγως το μήκος της στενώσεως. Ο ενδελεχής έλεγχος ολοκλήρου του μήκους του λεπτού εντέρου προς αποκάλυψη στενώσεων οι οποίες δεν είναι άμεσα ορατές επιτυγχάνεται με την διεκβολή καθετήρος Foley από εντεροτομή με ελαφρά διάταση του αεροθαλάμου μέχρις διαμέτρου 2 εκ. Η απλούστερη τεχνική τύπου Heineke-Mikulitz εφαρμόζεται σε στενώσεις μικρού μήκους μέχρις 10 εκ. Η διάνοιξη του αυλού της στένωσης γίνεται επιμήκως κατά το αντιμεσεντερικό μήκος και η συρραφή γίνεται εγκαρσίως με συνεχείς ή διακεκομμένες ραφές. Η τεχνική κατά Finney εφαρμόζεται σε μεγαλύτερες στενώσεις έως 25 εκ και περιλαμβάνει πλαγιοπλάγια αναστόμωση με συνεχείς ραφές. Είναι δυνατόν να εφαρμοστούν παραλλαγές ή και συνδυασμοί των παραπάνω μεθόδων.

Η πλαστική των στενώσεων αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο χειρουργικής αντιμετώπισης εκτεταμένων και διαχύτων στενώσεων της νόσου. Σε μία μετανάλυση 15 μελετών επί 506 ασθενών, στο 56% εφαρμόστηκε μόνον πλαστική ενώ στους υπόλοιπους συνδυάστηκε και με εκτομή εντέρου. Οι συνηθέστερες επιπλοκές ήταν η ενδοκοιλιακή σήψη, η ανάπτυξη συριγγίων, η αιμορραγία η διάσπαση του τραύματος και η πνευμονική εμβολή. Ο κίνδυνος εμφανίσεως επιπλοκών όμως ήταν χαμηλός και ως εκ τούτου φαίνεται να αποτελεί τη μέθοδο εκλογής στην αντιμετώπιση της στενωτικής νόσου του Crohn.

Fazio VW, Aufses AH Jr. Evolution of surgery for Crohn's disease: a century of progress. Dis Colon Rectum. 1999 Aug;42(8):979-88.

Hancock L, Windsor AC, Mortensen NJ. Inflammatory bowel disease: the view of the surgeon. Colorectal Dis. 2006 May;8 Suppl 1:10-4

Roy P, Kumar D. Strictureplasty. Br J Surg. 2004 Nov;91(11):1428-37

Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus SM, Fry RD. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2000 Jul;43(7):911-9

Οξεία ληκυθίτιδα

Η επανορθωτική πρωκτοκολεκτομή *(restorative proctocolectomy)* με τη δημιουργία τεχνητής ληκύθου *(pouch)* από τον τελικό ειλεό, αποτελεί την επέμβαση εκλογής στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Υπό τον όρο ληκυθίτιδα *(pouchitis)* εννοείται η *ιδιοπαθής οξεία* ή

χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση της ληκύθου. Αναπτύσσεται έως το 60% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και έχει συγκεκριμένα κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η ληκυθίτιδα είναι συχνότερη κατά την διάρκεια των πρώτων ετών μετά την επέμβαση, άλλοι ωστόσο πιστεύουν ότι η συχνότητα της αυξάνει σταθερά με την πάροδο του χρόνου.

Η ληκυθίτιδα χαρακτηρίζεται από αύξηση της συχνότητας και της ρευστότητας των εντερικών κενώσεων, κωλικοειδή κοιλιακά άλγη, τεινεσμό, ακράτεια κοπράνων και περιστασιακά από παρουσία αίματος στις κενώσεις ή πυρετό. Σε μια μειοψηφία ασθενών οι κλινικές εκδηλώσεις είναι αρκετά σοβαρές ώστε να απαιτούν ενδονοσοκομειακή υποστήριξη, ενώ είναι δυνατόν να υπάρχουν συνοδές εξωεντερικές εκδηλώσεις. Αν και στο 40% των περιπτώσεων το επεισόδιο της ληκυθίτιδας είναι μεμονωμένο, στο 60% των ασθενών η νόσος θα υποτροπιάσει εκ νέου σε δεύτερο χρόνο, στο 5-10% των ασθενών η νόσος θα έχει χρόνια ενεργό πορεία και θα απαιτήσει μακροχρόνια θεραπεία, ενώ σε ένα μικρότερο ποσοστό θα αναπτυχθεί ληκυθίτιδα ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή.

Η ακριβής αιτιοπαθογένεια και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη φλεγμονώδη αντίδραση της ληκύθου δεν είναι γνωστοί. Ιστοπαθολογικώς η ληκυθίτιδα χαρακτηρίζεται από στοιχεία οξείας και χρόνιας φλεγμονής του βλεννογόνου της νεοληκύθου. Τα ευρήματα *χρόνιας φλεγμονής*, όπως η ατροφία των λαχνών, η παραμόρφωση ή υπερπλασία των κρυπτών είναι μη ειδικά και ανευρίσκονται σχεδόν σε όλες τις ληκύθους (πυελικές ή τύπου Kock) ενώ δεν αποτελούν κριτήριο φλεγμονής ούτε σχετίζονται με τη λειτουργικότητα του pouch. Στην πραγματικότητα αντιπροσωπεύουν τη φυσιολογική αντίδραση προσαρμογής του ειλεϊκού θυλάκου στο νέο περιβάλλον (στάση κοπράνων), που έχει ως αποτέλεσμα την μορφολογική μετάπτωση της λαχνωτού επιθηλίου του λεπτού εντέρου στον αδενικό τύπο επιθηλίου του παχέος. Η μετάπτωση αυτή ονομάζεται *κολική μετάπλαση (colonic metaplasia)*.

Τα ιστολογικά ευρήματα, *οξείας φλεγμονής* με πολυμορφοπυρηνική διήθηση, κρυπτικά αποστημάτια και βλεννογόνιες εξελκώσεις αποτελούν αναγκαία κριτήρια για τη διάγνωση της ληκυθίτιδος και η βαρύτητα τους σχετίζεται άμεσα με τη λειτουργικότητα του pouch.

Κατά καιρούς έχουν προταθεί πολλές υποθέσεις για τη διαλεύκανση της παθογένειας οι επικρατέστερες όμως είναι η στάση κοπράνων και μικροβιακή υπερανάπτυξη καθώς και ανοσογενετικοί μηχανισμοί παρόμοιοι με τους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς της ελκώδους κολίτιδος.

Στάση – Μικροβιακή υπερανάπτυξη: Με την κατασκευή του ειλεϊκού θυλάκου, η φυσιολογική λειτουργία του τελικού ειλεού αλλάζει και από όργανο απορρόφησης γίνεται όργανο αποθήκευσης. Ο ρόλος των βακτηριδιακών αντιγόνων φαίνεται επίσης να είναι σημαντικός, αφού η ληκυθίτιδα αφενός μεν εμφανίζεται μετά τη σύγκλειση της προστατευτικής ειλεοστομίας και την διέλευση κοπράνων μέσω της ληκύθου, αφετέρου απαντά ευνοϊκά στην θεραπεία με αντιβιοτικά. Δεν είναι ωστόσο γνωστό εάν η φλεγμονώδης διεργασία οφείλεται σε υπερανάπτυξη της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας ή σε επιλοίμωξη. Γενικώς στη χλωρίδα των ληκύθων υπερέχουν τα αναερόβια και ανευρίσκονται περισσότερα στελέχη *Bacteroides* και *bifidobacteria* σε σύγκριση με τον αριθμό μικροβίων του εντερικού περιεχομένου που αποβάλλεται από μία ειλεοστομία. Όμως σε ασθενείς με ληκυθίτιδα ο συνολικός αριθμός αεροβίων και ορισμένων παθογόνων μικροβίων όπως *Cl. Perfrigens* και αιμολυτικά στελέχη *E. Coli* μπορεί να είναι αυξημένος, ενώ ο αριθμός των αναεροβίων να έχει μειωθεί. Παρόλο που η χορήγηση αντιβιοτικών μειώνει το συνολικό αριθμό μικροβίων και εξαλείφει τα παθογόνα στελέχη, η παρατήρηση αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Συσχέτιση με ελκώδη κολίτιδα: Το γεγονός ότι η ληκυθίτιδα εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς οι οποίοι χειρουργούνται στα πλαίσια ελκώδους κολίτιδας και όχι σε αυτούς που υποβάλλονται στην ίδια επέμβαση λόγω οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης, υποδηλώνει την ύπαρξη κάποιας γενετικής προδιάθεσης.

Επιπλέον στοιχεία που ενισχύουν αυτή την άποψη είναι η συχέτιση της ληκυθίτιδος με εξωεντερικές εκδηλώσεις της ΕΚ (ιδιαίτερα πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα), με εκτεταμένη η βαρεία ελκώδη κολίτιδα, με την νεαρή ηλικία κατά την διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας, με την παρουσία παλινδρόμου ειλείτιδος, αλλά και με την συχνή χρήση ΜΣΑΦ, με την παρουσία στον ορό των pANCA, και με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς του γονιδίου που κωδικοποιεί τον TNF και τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1. Αναφορές υπάρχουν για τον προστατευτικό ρόλο του καπνίσματος στην εμφάνιση ληκυθίτιδος, ενώ ο γενετικός έλεγχος του συστήματος ιστοσυμβατότητος HLA δεν έχει καταδείξει μέχρι στιγμής κάποια σταθερή γενετική συσχέτιση.

Αν και το πλέον συχνό αίτιο δυσλειτουργίας της ληκύθου σε ασθενείς με χειρουργηθείσα ελκώδη κολίτιδα είναι η ληκυθίτιδα, πληθώρα άλλων αιτιών πρέπει επίσης να αποκλειστεί προσεκτικά. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνεται η νόσος Crohn (λαμβάνοντας υπόψη ότι μετά την ολική κολεκτομή η νόσος ταξινομείται εκ νέου από ελκώδη κολίτιδα σε νόσο Crohn στο 10-15% των περιπτώσεων), η φλεγμονή του υπολειμματικού ορθικού βλεννογόνου στα πλαίσια ελκώδους κολίτιδας, η επιλοίμωξη από CMV, και C. difficile, η στένωση της ειλεοδακτυλικής αναστόμωσης ή **της ληκύθου λόγω** ν. Crohn, ισχαιμίας ή συστροφής, η εμφάνιση πυελικής σήψης με η χωρίς διαφυγή από την αναστόμωση, η μακρά προσιούσα στη λήκυθο, και η εμφάνιση ληκυθοκολπικού ή ληκυθοδερματικού συριγγίου στα πλαίσια ν. Crohn ή μετεγχειρητικής επιπλοκής.

Η διερεύνηση και η αντιμετώπιση της ληκυθίτιδος πρέπει να είναι ενδελεχής, και τα περιθώρια της συντηρητικής αγωγής πρέπει να εξαντλούνται, αφού εάν τελικά αποτύχει, η λύση η οποία απομένει είναι η αφαίρεση της ληκύθου και η κατασκευή μόνιμης ειλεοστομίας, στην οποία ευτυχώς καταλήγει μόνο το 5-10% των ασθενών. Με την έναρξη συμπτωμάτων συμβατών με

ληκυθίτιδα απατείται ενδοσκόπηση, λήψη βιοψιών για τεκμηρίωση της διάγνωσης και έναρξη αντιβιοτικής αγωγής. Στις περιπτώσεις με αρνητική ενδοσκόπηση, με συμπτωματολογία στένωσης ή υποψία συριγγίων και αποστημάτων συνιστάται συμπληρωματικός ακτινολογικός έλεγχος (pouchogram, σπινθηρογραφικός έλεγχος κένωσης της ληκύθου, MRI πυέλου). Επι συμπτωματολογίας συμβατής με ακράτεια, απαιτείται μανομετρικός έλεγχος της ληκύθου, ενώ σε περιπτώσεις ανθεκτικές σε αντιβιοτικά επιβάλλεται συμπληρωματικός έλεγχος για CMV και Cl. difficile.

Παρά την έλλειψη μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών, η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων η συμπτωματολογία βελτιώνεται σημαντικά με την χρήση αντιβιοτικών, ιδίως μετρονοδαζόλης ή σιπροφλοξασίνης. Σε μικρή crossover μελέτη, η *peros* χορήγηση μετρονιδαζόλης 400 mg t.d.s. για 7 ημέρες, βελτίωσε σημαντικά την κλινική εικόνα, δεν υπερείχε ωστόσο του *placebo* όσον αφορά στην βελτίωση της ενδοσκοπικής ή της ιστολογικής εικόνας. Σε μια δεύτερη μελέτη στην οποία συγκρίθηκε η *peros* χορηγούμενη μετρονιδαζόλη (20mg/kg/d) έναντι της *peros* χορηγούμενης σιπροφλοξασίνης (1000mg/d), η αποτελεσματικότητα των δυο φαρμάκων ήταν σχεδόν παρόμοια όσον αφορά στην βελτίωση της συμπτωματολογίας, η σιπροφλοξασίνη ωστόσο είχε ωστόσο λιγότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην χορήγηση μετρονιδαζόλης ή σιπροφλοξασίνης, βελτιώνονται συνήθως με την αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος σε σιπροφλοξασίνη ή αντίστοιχα, μετρονιδαζόλη, ή με την ταυτόχρονη χορήγηση και των δυο αντιβιοτικών. Στους περισσότερους ασθενείς η συμπτωματολογία βελτιώνεται εντός 1-2 ημερών από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα (≥3 υποτροπές ανά έτος ή με υποτροπή μέσα σε ένα μήνα από την διακοπή της θεραπείας) ή χρόνια ενεργό ληκυθίτιδα χρειάζονται συχνά μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με αντιβιοτικά. Σε αυτήν την περίπτωση φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικές δόσεις χαμηλότερες των θεραπευτικών, προτιμάται δε η σιπροφλοξασίνη λόγω των συχνών παρενεργειών της μετρονιδαζόλης. Εναλλακτικά, η σιπροφλοξασίνη δύναται να εναλλάσσεται ανά εβδομάδα με την μετρονιδαζόλη.

Η τροποποίηση της εντερικής χλωρίδας μέσω της χορηγήσεως *προβιοτικών* βακτηριδίων (lactobacilli, bifidobacteria, Streptococcus) έχει αναφερθεί από ορισμένους συγγραφείς να προλαμβάνει την εκδήλωση της ληκυθίτιδος, ή να βοηθά στην συντήρηση της υφέσεως σε ασθενείς με χρόνια ενεργό νόσο. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί με την χρήση υποκλυσμών ή peros χορηγούμενης *βουδεσονίδης*. Σε ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται *peros στεροειδή* για την επίτευξη της υφέσεως, ίσως αποδειχθεί αποτελεσματική η χορήγηση *αζαθειοπρίνης* ή 6-μερκαπτοπουρίνης. Σε ασθενείς με ανθεκτική στα αντιβιοτικά νόσο, ίσως βοηθήσει η τοπική ή από του στόματος χορήγηση *μεσαλαμίνης*. Τέλος, σε ιδιαίτερα βαρείες περιπτώσεις, έχουν χορηγηθεί με επιτυχία βιολογικές θεραπείες, όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α *infliximab*.

Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis and treatment. Gastroenterology 1994;107:1856-60.

Simchuck EJ, Thirlby RC. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. World J Surg 2000;24:851-6

Sandborn WJ, Pardi DS. Clinical management of pouchitis. Gastroenterology 2004:127;1809-14.

Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Comprehensive evaluation of inflamma-tory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. Am J Gastroenterol 2005;90:740-7.

M. Roussomoustakaki, J. Satsangi, K. Welsh, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1997; 112(6):1845-1853

Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1087-96



6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ
ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΦΝΕ)

ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ

Παθογένεια ΙΦΝΕ

(Συντονιστής: **Επικ. Καθηγητής Ι. Μουζάς**)

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ ΣΤΗΝ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΩΝ

Μαρία Ρουσσομουστακάκη

Επιμελήτρια Α Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Το εντερικό επιθήλιο αποτελεί το μεγαλύτερο ανοσολογικό όργανο του ανθρώπινου οργανισμού και διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω των εγγενών αλλά και επίκτητων ανοσολογικών μηχανισμών. Ως φυσική ή εγγενής *(innate)* ανοσία θεωρείται η άμεση, - πρώτης γραμμής-, μη ειδική απάντηση και απομάκρυνση του αντιγόνου, η οποία επιτυγχάνεται με την διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού επιθηλίου και τη λειτουργία του ως εντερικός φραγμός. Αντιθέτως, το επίκτητο ανοσολογικό σύστημα περιλαμβάνει εξειδικευμένα κύτταρα τα οποία αναγνωρίζουν και στοχεύουν, με συγκεκριμένους ανοσολογικούς μηχανισμούς, συγκεκριμένα αντιγόνα.[1] Υπάρχουν πολλές απόψεις για το είδος του αντιγονικού ερεθισμού το οποίο πυροδοτεί την ανοσολογική διεργασία των ΙΦΕΝ: λοίμωξη από εξωτερικό παθογόνο μικροοργανισμό, διαταραχή της ανοχής του ξενιστή σε μικροοργανισμό της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας ή/και ανεπάρκεια της διατήρησης του βλεννογονικού επιθηλιακού φραγμού.[2]

Παθογόνα Μικρόβια

Η θεωρία μικροβιακής λοίμωξης από συγκεκριμένο παθογόνο μικροοργανισμό δε θεωρείται ισχυρή, αφού μέχρι τώρα δεν έχει απομονωθεί συγκεκριμένο μικρόβιο.[3,4] Ενδείξεις για λοίμωξη με περισσότερους του ενός μικροβιακού παράγοντα προέρχονται από τις παρατηρήσεις υψηλότερης συχνότητας ΙΦΕΝ κατά την χειμερινή περίοδο, τις εποχιακές διακυμάνσεις κατά την διάγνωση και τις συσχετίσεις των υποτροπών με ιογενείς, μικροβιακές ή παρασιτικές λοιμώξεις[3,5] Επιπλέον, εντερικά παθογόνα μικρόβια, όπως *Salmonella, Campylobacter και Clostridium difficile* ενοχοποιούνται για υποτροπές ΕΚ.[6] Από αποσπασματικές μελέτες έχουν ενοχοποιηθεί, εκτός από τον ιό της ιλαράς, τα *Mycobacterium avium subsp M. paratuberculosis σε NC, E. Coli* σε μετεγχειρητικές υποτροπές NC και στελέχη *Helicobacter (H. bilis, H. Hepaticus)* σε πειραματική ΕΚ

- *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis:* Περίπου ένα αιώνα μετά την παρατήρηση της ομοιότητας μεταξύ NC και της κοκκιωματώδους νόσου των βοοειδών Johne's που προκαλείται από το *M. avium subsp. Paratuberculosis*, τα δεδομένα παραμένουν ανεπαρκή και αντιφατικά. Τα αναφερόμενα ποσοστά ανίχνευσης DNA του *M. avium subsp. Paratuberculosis* σε ασθενείς με NC κυμαίνονται από 0 έως 100%, ενώ αντικρουόμενα παραμένουν και τα αποτελέσματα από προσπάθειες απομόνωσης του *M. avium* στο αίμα και στον ιστό. Υποστηρικτές της θεωρίας του *M. avium* στηρίζονται στην ανίχνευση υψηλών συγκεντρώσεων αντισωμάτων σε Ιάπωνες ασθενείς με διατρητική και στενωτική μορφή NC λεπτού εντέρου και στην αποτελεσματικότητα της αντιμυκοβακτηριακής θεραπείας σε αποσπασματικές ομάδες ασθενών με NC.[8-12]
- *Escherichia coli:* Παρά την αυξημένη συχνότητα *E.Coli* στη NC όπως έχει διαπιστωθεί σε μελέτες με καλλιέργειες, PCR και in-situ hydridization, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι αποτελεί βασικό παθογενετικό μικρόβιο. Από απομονώσεις μικροβίων in vitro, φαίνεται ότι πρόκειται για στελέχη *E.Coli* που αποκτούν την ικανότητα να διεισδύουν στο εντερικό κύτταρο ως αποτέλεσμα της ανεπαρκούς ανοσολογικής απάντησης του ξενιστού.[14-16]

Ο ρόλος της εγγενούς ανοσίας στην αναγνώριση αντιγόνων και στη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης

Η αναγνώριση των μικροοργανισμών από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και η ικανότητα διάκρισης τους ανάμεσα σε παθογόνους ή μη γίνεται μέσω ειδικών υποδοχέων γνωστών ως PRR *(pattern recognition receptors)*. Οι μηχανισμοί εγγενούς ανοσίας περιλαμβάνουν 3 είδη PRR υποδοχέων: υποδοχείς για φαγοκυττάρωση, υποδοχείς για *opsonisation* και υποδοχείς που δρουν μέσω του πυρηνικού παράγοντα NF-κB και είναι οι Toll – like receptors (TLRs) της κυτταρικής μεμβράνης και οι αντίστοιχες ενδοκυττάριες NOD πρωτεΐνες. Στο ανθρώπινο είδος υπάρχουν τουλάχιστον 10 είδη TLR υποδοχέων, κάθε ένας από τους οποίους αναγνωρίζει συγκεκριμένη αντιγονική δομή μικροβίων ή ιών, όπως οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS).[17] Οι TLRs εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου αλλά και όλου του γαστρεντερικού σωλήνα, στα μακροφάγα/μονοκύτταρα, στα δενδριτικά και ενδοθηλιακά κύτταρα και στους μυοΐνοβλάστες. Η οικογένεια των NOD πρωτεινών περιλαμβάνει τουλάχιστον 20 είδη, εκ των οποίων οι πλέον γνωστές είναι η NOD1 ή CARD4 και η NOD2 ή CARD15, η οποία εκφράζεται στο κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών, μακροφάγων, μονοκυττάρων, Τ και Β λεμφοκυττά-

ρων, δενδριτικών κυττάρων και Paneth cells. Οι NOD πρωτεΐνες είναι υπεύθυνες για την αναγνώριση μικρότερων αντιγονικών δομών, όπως λιποπολυσακχαρίτες (LPS), πεπτιδογλυκάνη (PGN) και το συστατικό της πεπτίδιο muramyl dipeptide (MDP) των Gram+ και Gram- βακτηριδίων αντίστοιχα.[16] Οι φυσιολογικές λειτουργίες των TLRs και NODs υποδοχέων είναι η απόκτηση ανοχής και μειωμένης ανοσολογικής απάντησης στα αβλαβή μικρόβια της χλωρίδας, η αναστολή αλλεργικής αντίδρασης στα αντιγόνα της τροφής, η προστασία του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου, η απομάκρυνση επιβλαβών αντιγόνων μέσω παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων και η διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης. Οι λειτουργίες αυτές επιτυγχάνονται μέσω παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων που ονομάζονται defesins και μέσω ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα NF-κB.

Ισχυρές ενδείξεις για τη διαταραχή της φυσικής ανοσίας στις ΙΦΕΝ αποτελούν κυρίως οι τεκμηριωμένες μεταλλαγές του γονιδίου NOD2/CARD15 στη NC.[20] Πρόσφατες παθοφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη δραστηριότητα του NF-κB στα μονοπύρηνα είναι από τους σημαντικότερους παθογενετικούς μηχανισμούς στις ΙΦΕΝ.[21,22] Σε NOD2 μεταλλαγμένα ποντίκια, οι μεταλλαγές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του NF-κB και τη μειονεκτική παραγωγή των αντικροβιακών β-ντεφενσινών μετά από μικροβιακό ερεθισμό με MDP.[23] Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενες in vitro μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες οι μεταλλαγές του NOD2 έχουν ως συνέπεια τη μειωμένη δραστηριότητα του NF-κB. Παραδόξως, οι μεταλλαγές του NOD2 φάνηκαν ότι μειώνουν την δραστηριότητα του NF-κB και ως εκ τούτου θα ήταν αναμενόμενη η μείωση και όχι η επίταση της φλεγμονής στις ΙΦΕΝ. Η εξήγηση αυτή της αντίφασης δεν είναι γνωστή, αλλά πιστεύεται ότι παράλληλοι αντιδραστικοί- ανοσοδιεγερτικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην όλη διεργασία.[41] Εναλλακτικά, οι μεταλλαγές του NOD2 πιθανόν να συμβάλουν στην προδιάθεση σε χρόνιες ενδοκυττάριες λοιμώξεις, στην αναστολή ανάπτυξης ανοχής σε μικρόβια της εντερικής χλωρίδας ή στην διαταραχή της ομοιόστασης του εντερικού επιθηλίου λόγω ελλειμματικής δράσης των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων

Επιπλέον στοιχεία για τη διαταραχή της ομοιόστασης στις ΙΦΕΝ προέρχονται από πειραματικές μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες ποντίκια με NOD2 μεταλλαγές βρέθηκαν επιρρεπή σε λοίμωξη από *Listeria monocytogenes*,[25] ενώ μεταλλαγμένα επιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν αδυναμία αντίστασης σε λοίμωξη από *Salmonella*.[26]

Ασθενέστερες συσχετίσεις, που όμως αποτελούν επιπλέον ενδείξεις διαταραχής της εντερικής ομοιόστασης στις ΙΦΕΝ, προέρχονται από γενετικές μελέτες των TLR γονιδίων, όπως ο πολυμορφισμός D299G του TLR4 με ΕΚ και NC.[27] Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός σχετίζεται με διαταραχή ανοσολογικής απάντησης μετά από LPS αντιγονικό ερεθισμό και με αυξημένη προδιάθεση σε Gram- λοιμώξεις. Επιπλέον θετικές συσχετίσεις αφορούν πολυμορφισμούς των γονιδίων TLR1, TLR2, TLR6 και εντεταμένη προσβολή παχέος εντέρου σε ΕΚ ή NC.[28] Αντιθέτως αρνητική συσχέτιση έχει βρεθεί με πολυμορφισμούς του TLR5 σε Εβραίους ασθενείς με NC, υποδηλώνοντας ένα πιθανό προστατευτικό ρόλο του συγκεκριμένου υποδοχέα.[29]

• Διαταραχή Επιθηλιακού Φραγμού

Τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου χαρακτηρίζονται από πολύ στενές ενδιάμεσες συνδέσεις οι οποίες στοχεύουν στην αλοκληρωτική απομόνωση του εντερικού περιεχομένου. Οι ΙΦΕΝ χαρακτηρίζονται από αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου η οποία οδηγεί στον συνεχή ερεθισμό του ανοσολογικού συστήματος.[4] Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η διαταραχή αυτή είναι το πρωτογενές παθογενετικό αίτιο, ενώ άλλοι πιστεύουν ότι πρόκειται για δευτερογενές αποτέλεσμα της φλεγμονής. Η υπόθεση, ότι η πρωτοπαθής ανεπάρκεια του βλεννογονικού φραγμού του εντέρου είναι από τους βασικούς παθογενετικούς παράγοντες στις ΙΦΕΝ, ενισχύεται από πρόσφατα δεδομένα σχετικώς με το αντιμικροβιακό σύστημα των *defensins*.[30] Πρόκειται για πέντε ομάδες πεπτιδίων τα οποία εκφράζονται στον βλεννογόνο του εντέρου και παίζουν σημαντικό ρόλο στην φυσική άμυνα έναντι μικροοργανισμών. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα υπάρχουν ενδείξεις διαταραχής του συστήματος των defensins στις ΙΦΕΝ. Σε αντίθεση με την ΕΚ, η NC χαρακτηρίζεται από μειωμένη επαγωγή των β-defensins 1 και 3 (HBD2 και HBD3). Αυτή η ανεπάρκεια πιθανόν να οφείλεται σε αλλαγές της ενδοκυττάριας μεταγραφής από τον παράγοντα NFκB, λόγω μεταλλαγών της NOD2 πρωτεΐνης.[31,32] Η διαταραχή του εγγενούς αμυντικού συστήματος, η οποία πιθανόν είναι γενετικώς κατευθυνομένη, έχει ως αποτέλεσμα την συνεχή και αργή μικροβιακή εισβολή, πυροδοτώντας την έναρξη και διατηρώντας την χρονιότητα της φλεγμονής.

Κοινά Μικρόβια Εντερικής Χλωρίδας
Ρόλος επίκτητης ανοσίας σε βακτηριακά αντιγόνα

Η θεωρία της διαταραχής της ρυθμιστικής ικανότητας του ανοσολογικού συστήματος να αναγνωρίζει και να "ανέχεται" το μικροβιακό περιβάλλον του εντέρου στις ΙΦΕΝ, ενισχύεται κυρίως από πειραματικές μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες πειραματόζωα τα οποία μεγαλώνουν σε αποστειρωμένες συνθήκες *(germ-free)*, δεν είναι σε θέση να αναπτύξουν φλεγμονή του εντέρου, διατυπώνοντας την γνωστή άποψη ότι ***'no bacteria - no IBD'*** [33,34]

Επιπλέον στοιχεία υπέρ αυτής της άποψης είναι τα εξής:

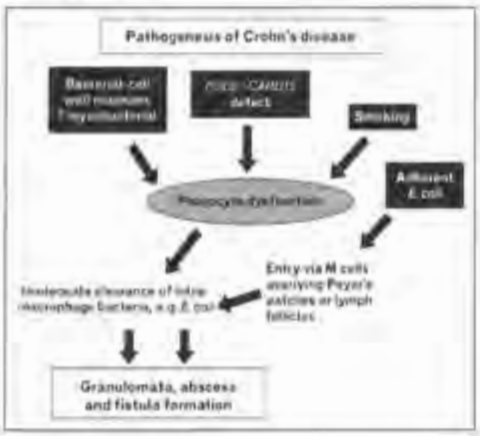
- Εντόπιση ΙΦΕΝ σε περιοχές με υψηλή συγκέντρωση μικροβίων (παχύ έντερο, τελικός ειλεός)
- Βελτίωση εντερικής φλεγμονής μετά από χειρουργική παράκαμψη,
- Θεραπευτικός ρόλος αντιβιοτικών και προβιοτικών φαρμάκων στην NC και ΕΚ: Η σιπροφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη είναι αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση NC, μειώνει τα ποσοστά μετεγχειρητικής υποτροπής και αποτελούν θεραπεία 1ης γραμμής σε ληκυθίτιδα.[35,36] Στην ΕΚ υπάρχουν αναφορές για την ευνοϊκή δράση της σιπροφλοξασίνης και τομπραμυκίνης και για τη χορήγηση αντιβιοτικών έναντι του *Fusubacterium varium*. Η ριφαξιμίνη, ένα

μη απορροφήσιμο αντιβιοτικό, δείχνει αποτελεσματικότητα σε ενεργό NC, σε κορτικοανθεκτική ΕΚ και σε ανθεκτική ηλκυθίτιδα. Μείγμα προβιοτικών με *bifidobacteria* και *lactobacilli* (VSL#3) παρουσιάζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ΕΚ.[35,36]

Αντισώματα έναντι εντερικών παθογόνων και τμημάτων αυτών:

- **ASCA:** αντισώματα έναντι του *Saccharomyces cerevisiae*. Ανευρίσκονται σε ποσοστά 39-61% των ασθενών με NC και 5-15% των ασθενών με ΕΚ, ενώ τα **pANCA** (αυτοαντίσωμα που παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση με βακτηριακά αντιγόνα του *E.coli* και *Bacteroides*) ανευρίσκεται σε 50-73% των ασθενών με ΕΚ και 4-24% με NC.[37,38] Ενδιαφέρον είναι ότι NC με αποκλειστική εντόπιση στο παχύ έντερο, παρουσιάζει φαινοτυπικές ομοιότητες με την ΕΚ, όπως pANCA+, ASCA-, HLA-DR0103, χωρίς NOD2 μεταλλαγές.[38,40]
- **Omp-C:** αντισώματα έναντι της εξωτερικής μεμβράνης του *E. coli* σε ποσοστά 50% των ασθενών με NC. Η ανεύρεση τους σε μη προσβεβλημένα μέλη οικογενειών με NC, υποδηλώνει ότι πιθανόν πρόκειται για ανοσολογικό δείκτη αυξημένου κινδύνου.[41]
- **Άλλα:** αντισώματα έναντι *Pseudomonas fluorescens* (I2) και **anti-flagellines** (cBIR) σε ασθενείς με επιπεπλεγμένη NC.[42]

Συμπερασματικά, ο ρόλος της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου και οι μηχανισμοί της εγγενούς ανοσίας, αποτελούν επιπλέον ενδείξεις ότι οι ΙΦΕΝ είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Δύο μοντέλα παθογένειας, όπως προτείνονται από τους *Subramanian S et al*, παρουσιάζονται στα Σχήματα 1 και 2.



* Σχήμα 1: Υπόθεση: Η διαταραχή της φαγοκυτταρικής ικανότητας του εντερικού επιθηλίου στην παθογένεια της NC.

Η διαταραχή της φαγοκυττάρωσης ως αποτέλεσμα περιβαλλοντικών (κάπνισμα - *E. coli* - *Mycobacteria*) και γενετικών παραγόντων ((NOD2 μεταλλαγές), οδηγεί στην ανεπαρκή απομάκρυνση των μικροβίων από τα μακροφάγα και στη δημιουργία κοκκιωμάτων, αποστημάτων και συριγγίων.

**** Subramanian S and Rhodes JM, 2006. Bacteria in the pathogenesis of IBD[3]***



* Σχήμα 2: Υπόθεση: Παθογένεια ελκώδους κολίτιδας. Αλλαγές στη μικροβιακή χλωρίδα, ιδιαίτερα μείωση των *bifidobacteria* ή αύξηση των παθογόνων πιθανόν αποτελεί το έναυσμα για ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων. Σημαντικός ο ρόλος της αυτοανοσίας

**** Subramanian S and Rhodes JM, 2006. Bacteria in the pathogenesis of IBD[3]***

Βιβλιογραφία

1. Bamias G, Nyce M, De La Rue S, et al: Mew concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. Ann Intern Med 2005; 143: 895-904.
2. Subramanian S and Rhodes JM. Bacteria in the pathogenesis of IBD. Curr Opin Infect Dis 2006; 19:475-84.
3. Guarner F. The intestinal flora in inflammatory bowel disease: normal or abnormal? Curr Opin Gastroenterol. 2005;21:414-8
4. Thompson-Chagoyan OC, Maldonado J, Gil A. Aetiology of inflammatory bowel disease (IBD): role of intestinal microbiota and gut-associated lymphoid tissue immune response. Clin Nutr. 2005;24:339-52
5. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. Gut. 2005;54:317-20.
6. Eckburg PB, Relman DA The role of microbes in Crohn's disease. Clin Infect Dis. 2007 ;44:256-62.
7. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16:775–778
8. Shanahan F, O'Mahony J. The mycobacteria story in Crohn's disease.: Am J Gastroenterol.2005;100:1537-8.
9. Sartor RBDoes Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease? Gut. 2005;54:896-8.
10. Ohkusa T, Sato N. Antibacterial and antimycobacterial treatment for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20:340-51
11. Autschbach F, Eisold S, Hinz U, et al. High

prevalence of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis IS900 DNA in gut tissues from individuals with Crohn's disease. Gut 2005; 54:944–949

12. Baksh FK, Finkelstein SD, Ariyanayagam-Baksh SM, et al. Absence of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in the microdissected granulomas of Crohn's disease. Mod Pathol 2004; 17:1289–1294.
13. Romero C, Hamdi A, Valentine JF, Naser SA. Evaluation of surgical tissue from patients with Crohn's disease for the presence of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis DNA by in situ hybridization and nested polymerase chain reaction. Inflamm Bowel Dis 2005; 11:116–125.
14. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. Gastroenterology 2004; 127:412–421.
15. Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, et al. Enhanced Escherichia coli adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. Gastroenterology 2004; 127:80–93.
16. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive Escherichia coli and Crohn's disease. Curr Opin Gastroenterol. 2007;23:16-20.
17. Inohara N, Ogura Y, Nunez G: Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens. Curr Opin Microbiol 2002; 5: 76-80.
18. Michelsen KS, Arditi M.Toll-like receptors and innate immunity in gut homeostasis and pathology. Curr Opin Hematol. 2007;14:48-54.
19. Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. Gut. 2005;54:1182-93
20. Cavanaugh J: The IBD1 International Genetics Consortium. International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of a large pooled data set: Crohn's disease and chromosome 16. Am J Hum Genet 2001;,68: 1165-71.
21. Girardin SE, Hugot JP, Sansonetti PJ: Lessons from Nod2 studies: towards a link between Crohn's disease and bacterial sensing. Trends Immunol 2003; 24: 652-8.
22. Kobayashi K, Chamaillard M, Ogura Y, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. Science 2005; 307:731–34.
23. Voss E, Wehkamp J, Wehkamp K, et al. NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. J Biol Chem 2006; 281:2005–11.
24. Eckmann L, Karin M: NOD2 and Crohn's disease: loss or gain of function? Immunity 2005: 22: 661-7.
25. Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. Gastroenterology 2003; 124:140–6.
26. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, et al. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. Gastroenterology 2003; 124:993–1000.
27. Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299Gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. Gut 2004; 53:987–92.
28. Pierik M, Joossens S, Van Steen K, et al. Toll-like receptor-1, -2, and -6 polymorphisms influence disease extension in inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 2006; 12:1–8.
29. Gewirtz AT, Vijay-Kumar M, Brant SR, et al. Dominant-negative TLR5 polymorphism reduces adaptive immune response to flagellin and negatively associates with Crohn's disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006; 290:G1157–G1163.
30. Fellermann K, Wehkamp J, Herrlinger KR, et al: Crohn's disease: a defensin deficiency syndrome? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 627-34.
31. Donnenberg MS: Pathogenic strategies of enteric bacteria. Nature 2000; 406: 768–74.
32. Sutton CL, Kim J, Yamane A, et al: Identification of a novel bacterial sequence associated with Crohn's disease. Gastroenterology 2000; 119: 23-31.
33. Rath HC, Schultz M, Freitag R, et al: Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice. Infect Immun 2001; 69: 2277–85.
34. Guslandi M. Antibiotics for inflammatory bowel disease: do they work? Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17:145–7.
35. Rioux KP, Fedorak RN. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2006; 40:260–3.
36. Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2006;7;12:5941-50.
37. Koutroubakis IE, Petinaki E, Mouzas IA, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001; 96:449–54.
38. Seibold F, Weber P, Schoning A, et al. Neutrophil antibodies (pANCA) in chronic liver disease and inflammatory bowel disease: do they react with different antigens? Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:1095–1100.
39. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. Gastroenterology 2004; 126: 414-24.
40. Arnott ID, Landers CJ, Nimmo EJ, et al: Sero-

reactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with disease severity and progression, but not NOD2/CARD15 genotype. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2376-84.
41. Mei L, Targan SR, Landers CJ, et al. Familial expression of anti-Escherichia coli outer membrane porin C in relatives of patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2006; 130:1078–85.
42. 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; 128:2020–8.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

Μιχάλης Οικονόμου

Γαστρεντερολόγος

Οι ΙΦΠΕ (ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων), όπως η Ελκώδης Κολίτιδα και η Νόσος του Crohn, αποτελούν πολύπλοκα και πολυγενετικά νοσήματα που σχετίζονται με την άρρυθμη απόκριση του ανοσολογικού συστήματος του εντερικού βλεννογόνου. Τα τελευταία 10 χρόνια έχουν εφαρμοσθεί πολυάριθμες τεχνικές για την μελέτη της δράσης γονιδίων στην ανάπτυξη των ΙΦΠΕ *in vivo*, κυρίως μέσα από την χρήση διαγονιδιακών συστημάτων με συγκεκριμένες γονιδιακές αλλοιώσεις. Οι μεθοδολογίες αυτές αποσκοπούν (α) στην ανάλυση της μοριακής και κυτταρικής λειτουργίας ενός γονιδιακού προϊόντος μέσα από την πειραματική υπερέκφραση, αλλοίωση ή απαλοιφή του στο σύνολο ή σε επιλεγμένους ιστούς, (β) στην δημιουργία πειραματικών προτύπων ΙΦΠΕ για την ανάλυση βιοχημικών, μοριακών και κυτταρικών συσχετισμών στην παθολογία και (γ) την επαγωγή επιλεκτικών ή μαζικών μεταλλάξεων σε πρότυπα ΙΦΠΕ για την ανίχνευση παθολογοτροποποιητικών γονιδίων (δ) στον σχεδιασμό και την εφαρμογή θεραπευτικών πρωτοκόλλων [1-6].

Επιδημιολογία της ΙΦΠΕ :

Μελέτες εθνοτήτων

Σημαντικές διαφορές έχουν διαπιστωθεί ανάμεσα σε διάφορες φυλετικές και εθνικές ομάδες. Η νόσος είναι περισσότερο συχνή στη λευκή φυλή, ενώ χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης έχουν παρατηρηθεί σε ιθαγενείς και νέγρους της Αμερικής, Λατινοαμερικάνους και Ασιάτες. Επιπλέον, πιθανά εξαιτίας διαφοροποίησης των περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν τη μικροβιακή χλωρίδα του αυλού του εντέρου, ΙΦΠΕ έχει παρατηρηθεί συχνότερα σε περιοχές με υψηλότερο βιοτικό επίπεδο και πιο αποτελεσματικά μέτρα δημόσιας υγείας [1]. Επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν αύξηση της επίπτωσης της NC κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων δεκαετιών σε όλες σχεδόν τις δυτικές χώρες. Σε κάποια μέρη (Σουηδία, ΗΠΑ) η επίπτωση σταθεροποιήθηκε (6/ 100000)[7] ενώ σε άλλα συνεχίζει να αυξάνει[8,9]. Αντίθετα, η επίπτωση της ΕΚ στις δυτικές χώρες φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί[10a]. Μεταξύ των Καυκάσιων, ο επιπολασμός των NC και ΕΚ ανάμεσα στους Εβραίους των ΗΠΑ είναι σημαντικά υψηλότερος συγκριτικά με τους μη Εβραίους Καυκάσιους[11]. Ο βαθμός επιπολασμού ανάμεσα στους μη Καυκάσιους των ΗΠΑ έχει αναφερθεί ότι είναι χαμηλότερος από ότι σε σειρές Καυκασίων. Μία αποτίμηση μέσω αλληλογραφίας, αξιολόγησε ότι ο επιπολασμός της NC ανά 100000 ήταν 43,6 ανάμεσα σε λευκούς, 29,8 ανάμεσα σε Αφρικανο-Αμερικανούς., 4,1 ανάμεσα σε Ισπανούς και 5,6 ανάμεσα σε Ασιάτες[12]. Μια πρόσφατη 10χρονη αναδρομική μελέτη σχετικά με παιδιά Αφρικανο-Αμερικάνων που ζουν στη Γεωργία των ΗΠΑ, ανέφερε βαθμό επίπτωσης για τη NC της τάξης 7-12/ 100000[13].

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

Οικογενειακές μελέτες

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

Ο σχετικός κίνδυνος ΙΦΠΕ ανάμεσα στους συγγενείς πρώτου βαθμού μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας είτε μια σειρά, είτε μελέτη δείκτου – μάρτυρα. Σε μελέτη σειράς , ο σχετικός κίνδυνος ευρέθη 10 φορές μεγαλύτερος για τους συγγενείς ασθενών με ΕΚ και 14 φορές μεγαλύτερος για συγγενείς ασθενών με NC[19]. Παρόμοιες εκτιμήσεις σχετικού κινδύνου(14-15 φορές αυξημένος κίνδυνος) έχουν αναφερθεί για συγγενείς πρώτου βαθμού σε μελέτες δείκτου-μάρτυρα [20-21]. Άλλες επιδημιολογικές προσεγγίσεις παρέχουν σύμφωνες εκτιμήσεις (10-15 φορές αύξηση) του σχετικού κινδύνου για ΙΦΠΕ ανάμεσα σε πρώτου βαθμού συγγενείς ενός προσβεβλημένου προγόνου.

Η συμμετοχή των γενετικών παραγόντων στην ΙΦΠΕ υποστηρίζεται κυρίως από μελέτες διδύμων[22-24]. Αν οι γενετικοί παράγοντες συνεισφέρουν στην παθογένεια μιας ασθένειας, τότε ο βαθμός προσβολής θα ήταν σημαντικά υψηλότερος ανάμεσα στα μονοζυγωτικά από ότι στα διζυγωτικά δίδυμα. Αντίθετα, περιβαλλοντικές επιδράσεις θα προέβλεπαν ίσους βαθμούς συμφωνίας ανάμεσα στα μονό- και διζυγωτικά δίδυμα. Η συμφωνία μονοζυγωτικού διδύμου για NC αναφέρεται ως

42-58%, ενώ για διζυγωτικά δίδυμα είναι σημαντικά διαφορετική (<5%). Οι συμφωνίες για τα μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα όσο αφορά την ΕΚ εκτείνονται μεταξύ 6-17% και 0-5% αντιστοίχως. Το ότι η συμφωνία για τα μονοζυγωτικά έχει γενικά αναφερθεί ότι είναι μεγαλύτερη για τη NC από ότι για την ΕΚ δείχνει πιθανά ότι στη NC η γενετική διαταραχή συμβάλλει περισσότερο στην εκδήλωση της νόσου ενώ η ΕΚ ίσως να έχει μεγαλύτερη περιβαλλοντική εξάρτηση. Το γεγονός όμως ότι η συμφωνία της ασθένειας είναι σημαντικά λιγότερη από 100% ανάμεσα στα μονοζυγωτικά δίδυμα υπογραμμίζει τη σημασία των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων στην παθογένεση τόσο της NC όσο και της ΕΚ[1]. Ακόμη, ο επιπολασμός των ΙΦΠΕ ανάμεσα σε απογόνους ζευγαριών που και οι δύο είναι προσβεβλημένοι από ΙΦΠΕ είναι εξαιρετικά υψηλός και έχει αναφερθεί ότι είναι μεταξύ 10-36% [20,28,29] αντιπροσωπεύοντας (με εξαίρεση τον κίνδυνο μονοζυγωτικών διδύμων) τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΙΦΠΕ. Πρόσφατη μελέτη από τη Β. Γαλλία και Βέλγιο, αναφέρει σε ηλικία 28 ετών επιπολασμό ΙΦΠΕ 33% σε απόγονους, γονέων προσβεβλημένων από ΙΦΠΕ[29].

Οικογενείς και σποραδικές περιπτώσεις ΙΦΠΕ

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

Το πιο σταθερό εύρημα στις κλινικές μελέτες είναι η μικρότερη ηλικία εμφάνισης στις περιπτώσεις ΙΦΠΕ με οικογενειακό ιστορικό συγκριτικά με τις σποραδικές (οικογενή NC 22 χρονών/27 στις σποραδική NC και οικογενή ΕΚ 23.3/28.6 σποραδική ΕΚ)[26,30]. Το εύρημα της μικρότερης ηλικίας εμφάνισης νόσου σε οικογενείς παρέχει κάποια ορθολογική βάση στις γενετικές μελέτες για τη διαστρωμάτωση των δεδομένων βασισμένη στην ηλικία της διάγνωσης. Για παράδειγμα στην γενετική ανάλυση της ΙΦΠΕ δύο από τις χρωμοσωμικές περιοχές (χρωμοσώματα 16 και 5) που παρέχουν ενδείξεις για γενετική σχέση με την πάθηση βρέθηκαν με διαστρωμάτωση βασισμένη στη μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου.(Πίνακας 1) [31,32].

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

Πίνακας 1. Γενετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της ΙΦΠΕ.

Ένα ακόμη ενδιαφέρον εύρημα στη σύγκριση οικογενών και σποραδικών περιπτώσεων ΙΦΠΕ είναι η σχετική επικράτηση των περιπτώσεων γυναικών.

Στην οικογενή NC ο λόγος γυναίκες/άντρες ήταν μεταξύ 1,23 και 1,68/1[27], οριακά αυξημένος σε σχέση με τις σποραδικές περιπτώσεις, ακόμα και αν συνυπολογιστεί η ελαφρά επικράτηση των γυναικών που ισχύει σε όλες τις περιπτώσεις NC. Σε αντίθεση με τη NC, μεταξύ του συνόλου των περιπτώσεων ΕΚ παρατηρείται μια ελαφρά επικράτηση των ανδρών ασθενών. Παρόλα αυτά ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στις οικογενείς περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί για την ΕΚ επικράτηση των γυναικών με αναλογία γυναικών / ανδρών της τάξης 1,3-1,5/1 καταγεγραμμένη από δύο τουλάχιστον διαφορετικές σειρές[19,33]. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί αυτών των ευρημάτων δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί , αλλά ίσως παρέχουν μια σημαντική ένδειξη για μελλοντικές γενετικές μελέτες.

Πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει την επίδραση του οικογενειακού ιστορικού ως προς την εντόπιση της νόσου και την κλινική πορεία. Στην περίπτωση της ΕΚ δεν έχει παρατηρηθεί συσχέτιση [34]. Αντίθετα, για την NC έχει βρεθεί μια πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό και την εντόπιση της ασθένειας, υποδηλώνοντας ότι οι διαφορετικές εντοπίσεις που παρατηρούνται στη CD ίσως αντανακλούν γενετικώς διακριτά υποσύνολα. Τέλος με τα σημερινά δεδομένα δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το οικογενειακό ιστορικό σχετίζεται με πιο βαριά κλινική πορεία, κάτι το οποίο αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα κατά την παροχή συμβουλών σε οικογένειες με ιστορικό ΙΦΠΕ.

Γενετική ανάλυση για την ταυτοποίηση γονιδίων της ΙΦΠΕ :

NOD2/CARD 15

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

Τα πρώτα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν το 1996 από τους Hugot και συν.[12], οι οποίοι χρησιμοποιώντας πολυμορφικούς «μικροδορυφόρους» δείκτες, χαρτογράφησαν περιοχή ευαισθησίας για NC στο χρωμόσωμα 16 που ονομάστηκε IBD1. Η δεύτερη ευρωπαϊκή μελέτη που ακολούθησε έδειξε τόσο για τη NC όσο και για ΕΚ περιοχές με στατιστικά σημαντική συσχέτιση σε περιοχή του χρωμοσώματος 12 που ονομάσθηκε IBD2 και συσχετίσεις στο 3 και 7 που δεν έφθαναν όμως σε στατιστικά σημαντικό όριο [35]. Στη διετία 1996-98 προέκυψαν επτά συνολικά μελέτες, εκ των οποίων οι τρεις τελευταίες περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό οικογενειών από πολλά κέντρα της Ευρώπης και Αμερικής[36-42]. Υποψήφιοι γενετικοί τόποι ανιχνεύτηκαν σχεδόν σε κάθε χρωμόσωμα, αλλά 7 από αυτούς που ήταν στατιστικά σημαντικοί και επαληθεύθηκαν σε ανεξάρτητες μελέτες χαρακτηρίστηκαν IBD 1-7 και συνδέθηκαν περισσότερο με την νόσο .Η χαρτογράφηση των ευπαθών χρωμοσωμικών τόπων μέσω της μεθόδου τόσο της ανάλυσης όσο και της συσχέτισης, αυξάνει την πιθανότητα για τον

προσδιορισμό γονιδίων. Αυτή η συνδυαστική προσέγγιση, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 2001 επιτυχώς, ταυτοποιώντας έτσι το πρώτο γονίδιο για NC στο χρωμόσωμα 16 , στο χρωμοσωμικό τόπο που αντιστοιχεί στην IBD1 περιοχή, το NOD2/ CARD 15 [43,44]. Υπάρχουν τρεις κύριοι πολυμορφισμοί του γονιδίου CARD15 που σχετίζονται με τη NC και προκύπτουν από μονήρεις μεταλλάξεις νουκλεοτιδίων (SNP, single necleotide polymorfism 8,12,13) Το SNP8 Arg702Trp (η τρυπτοφάνη αντικαθίσταται από την αργινίνη σημειακή μετάλλαξη 2104C>T),το SNP12 Gly908Arg (η αργινίνη αντικαθιστάται από γλυκίνη, σημειακή μετάλλαξη 2722G>C) και το SNP13 Leu1007fsinsC (μετάλλαξη η οποία αποκόπτει το τελικό 3% της πρωτεΐνης, προσθήκη 3020insC) [45]. Αντιθέτως δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στο CARD15 και την Ελκώδη κολίτιδα.. Τα δεδομένα αυτά ισχύουν για λευκούς Καυκάσιους αλλά δεν ισχύουν σε Ασιάτες μια και δεν παρατηρήθηκε καμία παραλλαγή σε σειρές Ασιατών με NC. Ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση NC για τους ετεροζυγώτες φορείς για το SNP8, SNP12 και SNP13 στους μη Εβραϊκής καταγωγής Καυκάσιους είναι 2, 3 και 4 φορές αντίστοιχα. Σε ασθενείς με NC που φέρουν ταυτόχρονα τουλάχιστον 2 αλληλόμορφα του γονιδίου CARD 15 ο σχετικός κίνδυνος αυξάνει 17 φορές[45].

Το γονίδιο NOD2/CARD15 ανήκει στην οικογένεια των ρυθμιστών της απόπτωσης
(NOD$_1$/Apaf-1 family of regulators of apoptosis) και κωδικοποιεί μια πολυπεπτιδική αλυσίδα με λειτουργικές αλληλουχίες στο αμινοτελικό άκρο (domains-two N-terminus CARDs,) μια κεντρική περιοχή δέσμευσης νουκλεοτιδίων (a central nucleotide binding domain (NBD),) και μια περιοχή πλούσια σε λευκίνη στο καρβοξυτελικό άκρο (C-terminus leucine-rich repeat (LRR) domain.)
Το NOD2/CARD15 ενεργοποιεί το NFκB μέσω κινασών (serine threonine kinase, RICK receptor-interacting CLARP-associated kinase) συμμετέχοντας έτσι με αυτή «προφλεγμονώδη» ιδιότητα του στα γονίδια που εμπλέκονται στη χρόνια φλεγμονή. Οι λιποσακχαρίτες (LPSs) και οι πεπτιδογλυκάνες (PGNs) του περιβλήματος των μικροβίων θεωρούνται οι ενεργοποιητές της δράσης του. Παρόλο που το λειτουργικό μοντέλο δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί οι τρείς κύριες μεταλλάξεις του γονιδίου στην πλούσια σε λευκίνη περιοχή θεωρούνται υπεύθυνες για την άρρυθμη ανοσολογική απόκριση του βλεννογόνου του εντέρου[46,47]

Άλλα γονίδια

Αρκετά γονίδια έχουν αναφερθεί να εμπλέκονται στην παθογένεια της ΙΦΠΕ. Οι Peltekova και συν. [48] έδειξε ότι οι λειτουγικοί πολυμορφισμοί του φορέα της καρνιτίνης (carnitine/organic cation transporter (OCTN) στην θέση 5q31) συνδέεται με νόσο Crohn. Την ίδια εποχή οι Stoll και συν [49] ανέφεραν μεταλλάξεις στο γονίδιο *DLG5* που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10 (10q23) συσχετίζονται με ΙΦΠΕ. Το *DLG5* είναι μέλος οικογένειας μεμβρανικών κινασών (membrane-associated guanylate kinase (MAGUK) που εμπλέκονται στην ενδοκυττάρια μεταγωγή του σήματος. Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων αυτών σε διαφορετικές σειρές με ΙΦΠΕ απέδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα[50,51]. Μια ισχυρή συσχέτιση με ΙΦΠΕ βρέθηκε προ διετίας σε πολυμορφισμούς του NOD1 (CARD4) στο Παν/μιο της Οξφόρδης[52]. Πρόσφατα οι Hampe και συν [53] συνδέσαν την νόσο Crohn με μετάλλαξη του γονιδίου ATG16L1 που κωδικοποιεί πρωτεΐνη της διαδικασίας φαγοκύτωσης των ενδοκυττάριων μικροβίων. Από τα υποψήφια γονίδια που θα μπορούσαν να εμπλέκονται στη πάθηση η περιοχή του μέγιστου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας έχει μελετηθεί εκτενώς. Σε μελέτες από την Ιαπωνία το HLA DR2 συσχετίστηκε με ΕΚ, ενώ το HLA DR3 βρέθηκε να εμπλέκεται στην πάθηση σε Ευρωπαϊκές σειρές [1]. Στη νόσο Crohn οι συσχετίσεις με HLA δεν βρέθηκαν στατιστικά ισχυρές [1]. Εκτεταμένη έρευνα αφορά πολυμορφισμούς του γονιδίου για τον υποδοχέα Toll (the cell surface toll-like receptors TLRs) που συμμετέχει σε ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος μετά από επαφή με λιποπολυσακχαρίτες(LPS). Ο TLR4 Asp299Gly πολυμορφισμός βρέθηκε να σχετίζεται με NC και ΕΚ σε Βελγική μελέτη αλλά δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται από μεταγενέστερες μελέτες [1].

Όλα αυτά τα δεδομένα αναδεικνύουν την μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των διαφορετικών σειρών και την μερική επιβεβαίωση των αρχικών αποτελέσμάτων στις γενετικές μελέτες της ΙΦΠΕ όπως έχει ήδη δειχθεί και σε άλλα πολυγονιδιακά νοσήματα [54].

Συμπέρασμα

Η ΙΦΠΕ απατελεί μια ετερογενή οικογένεια φλεγμονωδών διαταραχών, στην οποία η επιρρέπεια προς την ασθένεια, ο φαινότυπος και η ανταπόκριση στη θεραπεία καθορίζονται από τη σύνθετη αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων. Σημαντική ερευνητική πρόοδος ταυτοποίησε μια σειρά από γονίδια (CARD15, DLG5, OCTN1 and 2, NOD1, HLA,TLR4) ,από τα οποία το NOD2/CARD15 έχει καθολικά μελετηθεί στις περισσότερες σειρές ασθενών και έχει εν μέρει τουλάχιστον διευκρινιστεί ο παθοφυσιολογικός του ρόλος.

Πιθανά μέσα στην επόμενη δεκαετία να ακολουθήσουν κλινικές εφαρμογές, καθώς και άλλα γονίδια των ΙΦΠΕ θα ταυτοποιηθούν και θα διερευνηθούν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με το περιβάλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kirsners's Inflammatory Bowel Diseases. R B Sartor and WJ Sandborn. Saunders 2004.
2. Colombel JF, Tamboli C, Hugot JP. Clinical genetics of inflammatory bowel diseases : genetic epidemiology, genotype / phenotype correlations and pharmacogenetics. In : Sartor RB, Sasndborn WJ, eds. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: Saunders, 2003.
3. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G Mapping of a

susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. Nature. 1996 Feb 29;379(6568):821-3.
4. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nunez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2001 May 31;411(6837):537, 539.
5. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeyer A, MacPherson AJ, Bridger S, van Deventer S, Forbes A, Nikolaus S, Lennard-Jones JE, Foelsch UR, Krawczak M, Lewis C, Schreiber S, Mathew CG. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. Lancet. 2001 Jun 16;357(9272):1902-4.
6. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. Crohn's The molecular classification of the clinical manifestations of disease. Gastroenterology. 2002 Apr;122(4):1161-2.
7. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. Gastroenterology. 1999 Jun;116(6):1503-4.
8. Thomas GA, Millar-Jones D, Rhodes J, Roberts GM, Williams GT, Mayberry JF. Incidence of Crohn's disease in Cardiff over 60 years: 1986-1990 an update. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995 May: 7(5) : 401-5.
9. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence.Scand J Gastroenterol. 1992 Jul;27(7):609-14.
10. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. Scand J Gastroenterol. 1991 Dec;26(12):1247-56.
11. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Vadheim CM, Panish JF, Rotter JI. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews.Gastroenterology. 1989 Apr;96(4):1016-20.
12. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. Gastroenterology. 1992 Jun;102(6):1940-8.
13. Ogunbi SO, Ransom JA, Sullivan K, Schoen BT, Gold BD. Georgia Inflammatory bowel disease in African-American children living in. J Pediatr. 1998 Jul;133(1):103-7.
14. Tsianos EV, Masalas CN, Merkouropoulos M, Dalekos GN, Logan RF. Incidence of inflammatory bowel disease in north west Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. Gut. 1994;35:369-72.
15. Monsen U, Brostrom O, Nordenvall B, Sorstad J, Hellers inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative G. Prevalence of colitis. Scand J Gastroenterol. 1987 Mar;22(2):214-8.
16. Monsen U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 1991 Mar;26(3):302-6.
17. Russel MG, Pastoor CJ, Janssen KM, van Deursen CT, Muris JW, van Wijlick EH, Stockbrugger RW. Familial aggregation of inflammatory bowel disease: a population-based study in South Limburg, The Netherlands. The South Limburg IBD Study Group. Scand J Gastroenterol Suppl. 1997;223:88-91.
18. Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. Dig Dis. 1998 Nov-Dec;16(6):351-5.
19. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen IA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 1991 Jan 10;324(2):84-8.
20. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeerts and concordance in clinical characteristics. Gastroenterology. P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk 1996 Sep;111(3):597-603
21. Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WM, Bell JI. Genetics of inflammatory bowel disease. Gut. 1994 May;35(5):696-700
22. Subhani J MS, Ounder RE, Wakefield AJ. Concordance rates of twins and siblings in inflammatory bowel disease. Gut 1998;42 (Suppl 1): A40
23. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. BMJ. 1996 Jan 13;312(7023):95-6.
24. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut. 1988 Jul;29(7):990-6.
25. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Belaiche J, Fiasse R, Dupas JL, Lerebours E, Piotte S, Cortot A, Vermeire S, Grandbastien B, Colombel JF. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. Gastroenterology. 2001 Mar;120(4):816-9.
26. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1991 Jun;100(6):1638-43
27. Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: different entities? Inflamm Bowel Dis. 2000 Nov;6(4):314-20.
28. Gower-Rousseau C, Grandbastien B, Cortot A, Colombel JF. Epidemiology of inflammatory bowel disease: is there a "Belgian-French exception?".

Acta Gastroenterol Belg. 1996 Jan-Mar;59(1):2.
29. Polito JM 2nd, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. Gastroenterology. 1996 Sep;111(3):580-6.
30. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. Gut 1993;34:517-524
31. Brant SR, Fu Y, Fields CT, Baltazar R, Ravenhill G, Pickles MR, Rohal PM, Mann J, Kirschner BS, Jabs EW, Bayless TM, Hanauer SB, Cho JH. American families with Crohn's disease have strong evidence for linkage to chromosome 16 but not chromosome 12. Gastroenterology. 1998 Nov;115(5):1056-61.
32. Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, McLeod RS, Griffiths AM, Green T, Brettin TS, Stone V, Bull SB, Bitton A, Williams CN, Greenberg GR, Cohen Z, Lander ES, Hudson TJ, Siminovitch KA. Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. Am J Hum Genet. 2000 Jun;66(6):1863-70. Epub 2000 Apr 21.
33. Lee JC, Lennard-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. Gastroenterology. 1996 Sep;111(3):587-96.
34. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. Science. 1994 Sep 30;265(5181):2037-48.
35. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bell JI, Jewell DP. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. Nat Genet. 1996 Oct;14(2):199-202.
36. Ohmen JD, Yang HY, Yamamoto KK, Zhao HY, Ma Y, Bentley LG, Huang Z, Gerwehr S, Pressman S, McElree C, Targan S, Rotter JI, Fischel-Ghodsian N. Susceptibility locus for inflammatory bowel disease on chromosome 16 has a role in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. Hum Mol Genet. 1996 Oct;5(10):1679-83.
37. Mirza MM, Lee J, Teare D, Hugot JP, Laurent-Puig P, Colombel JF, Hodgson SV, Thomas G, Easton DF, Lennard-Jones JE, Mathew CG. Evidence of linkage of the inflammatory bowel disease susceptibility locus on chromosome 16 (IBD1) to ulcerative colitis. J Med Genet. 1998 Mar;35(3):218-21.
38. Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Davis S, Preston RA, Chensny LJ, Brown JL, Ehrlich GD, Weeks DE, Aston CE. Linkage and association between inflammatory bowel disease and a locus on chromosome 12. Am J Hum Genet. 1998 Jul;63(1):95-100.
39. Cho JH, Nicolae DL, Gold LH, Fields CT, LaBuda MC, Rohal PM, Pickles MR, Qin L, Fu Y, Mann JS, Kirschner BS, Jabs EW, Weber J, Hanauer SB, Bayless TM, Brant SR. Identification of novel susceptibility loci for inflammatory bowel disease on chromosomes 1p, 3q, and 4q: evidence for epistasis between 1p and IBD1. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jun 23;95(13):7502-7.
40. Curran ME, Lau KF, Hampe J, Schreiber S, Bridger S, Macpherson AJ, Cardon LR, Sakul H, Harris TJ, Stokkers P, Van Deventer SJ, Mirza M, Raedler A, Kruis W, Meckler U, Theuer D, Herrmann T, Gionchetti P, Lee J, Mathew C, Lennard-Jones J. Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. Gastroenterology. 1998 Nov;115(5):1066-71.
41. Brant SR, Fu Y, Fields CT, Ballazar R, Ravenhill G, Pickles MR, Rohal PM, Mann J, Kirschner BS, Jabs EW, Bayless TM, Hanauer SB, Cho JH.American families with Crohn's disease have strong evidence for linkage to chromosome 16 but not chromosome 12. Gastroenterology. 1998 Nov;115(5):1056-61.
42. Rioux JD, Daly MJ, Green T, Stone V, Lander ES, Hudson TJ, Steinhart AH, Bull S, Cohen Z, Greenberg G, Griffiths A, McLeod R, Silverberg M, Williams CN, Siminovitch Absence of linkage between inflammatory bowel disease and selected loci on chromosomes 3, 7, 12, and 16. Gastroenterology. 1998 Nov;115(5):1062-5.
43. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2001 May 31;411(6837):599-603.
44. Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. J Biol Chem. 2001 Feb 16;276(7):4812-8. Epub 2000 Nov 21.
45. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis.Am J Gastroenterol. 2004 Dec;99(12):2393-404.
46. Inohara N, Nu_ez G. NODS: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. Nature Reviews 2003;3:371-382.
47. 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.
48. 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, Siminovitch KA. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. Nat Genet. 2004May;36(5):471-5.
49. 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.

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Hampe J,Franke A Rosenstiel PTill ATeuber MHuse KAlbrecht MMayr GDe La Vega FMBriggs JGunther SPrescott NJOnnie CMHasler RSipos BFolsch URLengauer TPlatzer MMathew CGKrawczak M, Schreiber S. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1 .Nat Genet. 2007 Feb;39(2):207-11.
54. Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG. Replication validity of genetic association studies. Nat Genet. 2001 Nov;29(3):306-9.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

Γεράσιμος Ι. Μάντζαρης και Αγγελική Χρηστίδου

Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Εισαγωγή

Στην παθογένεια των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΝΕ) εμπλέκονται περιβαλλοντικοί παράγοντες που αλληλεπιδρούν με την εντερική χλωρίδα, το έμφυτο (innate) και το επίκτητο (acquired) ανοσιακό σύστημα του εντέρου και μη ανοσιακές δομές και κύτταρα, όπως τα επιθηλιακά εντεροκύτταρα, κλπ. Η ενεργοποίηση της αλληλεπιδράσεως οφείλεται σε άγνωστο (-α) ακόμη πυροδοτικό μηχανισμό ή παράγοντα του εξωτερικού ή του εσωτερικού περιάλλοντος και εποπτεύεται από πολύπλοκες γενετικές συνιστώσες που κωδικοποιούνται σε διάφορους γενετικούς τόπους και σε διάφορα χρωματοσώματα. Ως συνέπεια των αλληλεπιδράσεων αυτών άτομα που διαθέτουν το κατάλληλο γενετικό υπόστρωμα και την καάλληλη εντερική χλωρίδα όταν υποβληθούν στο κατάλληλο περιβαλλοντικό υπόστρωμα εμφανίζουν μια χρόνια απρόσφορη φλεγμονή που καταλήγει σε ιστική καταστροφή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου (ελκώδης κολίτιδα) ή διατοιχωματική, με φλεγμονώδεις στενώσεις, εντερική απόφραξη και/ή συριγγοποίηση (νόσος του Crohn). Οι περιβαλλοντικοί και επιδημιολογικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για την παθογένεια των ΙΦΝΕ παρατίθενται στον' πίνακα 1.

Εντερική χλωρίδα και παθογόνοι μικροοργανισμοί

Δυστυχώς τα μέσα που διαθέτουμε δεν επιτρέπουν την αναλυτική μελέτη της εντερικής χλωρίδας. Άλλωστε κάθε άτομο έχει τη δική του χλωρίδα μετά από επίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων μετά τη γέννηση. Μόλις το 30-40% της χλωρίδας έχει μελετηθεί και μάλιστα ανεπαρκώς. Η υπόθεση επομένως είναι ή ότι η χλωρίδα είναι φυσιολογική στις ΙΦΝΕ και η διαταραχή οφείλεται σε απώλεια της ανοσιακής ανοχής του ξενιστή ή υποκείμενες και αδύνατο να ανιχνευθούν διαταραχές μετα τρέπουν τη χλωρίδα σε διαρκές ερέθισμα που διεγείρει την εκδήλωση των ΙΦΝΕ. Στη δεύτερη περίπτωση η μείωση ή «αραίωση» της επιβαρυντικής χλωρίδας (πχ με αντιβιοτικά, 5-ASA ή με εντερικούς καθαρισμούς) ή η αποκατάστασή της έκλεκτικά με ευβιοτικά και προβιοτικά ίσως έχει θεραπευτικές συνέπειες. Όντως υπάρχουν δεδομένα για δυσβίωση στις ΙΦΝΕ με αυξημένο αριθμό εντεροπροσκολλημένων βακτηρίων και μείωση του αριθμού των αναεροβίων. Στην NC ορισμένα αντιβιοτικά δρουν ευεργετικά αλλά όχι στην ΕΚ. Πέντε μελέτες για τη διατήρηση της ύφεσης της NC με ευβιοτικά, όπως ο γαλακτοβάκιλλος rhamnosus GG (έναντι 5-ASA ή αζαθειοπρίνης), ο saccharomyces boulardii και η E. Coli Nissle 1917 (mutaflor) (έναντι placebo) ήταν αρνητικές ή έδειξαν κάποια μη στατιστικά σημαντική ευεργετική τάση. Μελέτες αποτροπής της μετεγχειρητικής υποτροπής της NC (ενδοσκοπικής ή και κλινικής) με Lactobacillus rhamnosus GG ή Lactobacillus johnsonii LA1 έναντι placebo ήταν επίσης αρνητικές. Στην διατήρηση της ύφεσης της ΕΚ μελέτες με την E. Coli Nissle 1917 έναντι 1.2-1.5 g/ημέρα 5ASA για 3-12 months, με μείγμα 3 ευβιστικών (VSL#3), Lactobacillus rhamnosus GG και Sacharomyces boulardii ήταν αρνητικές ή είχαν μεθοδολογικά προβλήματα. Ως προς τη ληκυθίτιδα, το VSL#3 σε ευρωπαϊκές μελέτες απέτρεψε την εμφάνιση του 1ου επεισοδίου, επέφερε ύφεση της χρόνιας νόσου και μείωσε τη συχνότητά της αλλά μια αμερικανική μελέτη δεν επιβεβαίωσε τα ευρήματα αυτά. Συνεπώς, παρά τις προσδοκίες και τις δοξασίες γιατρών και ασθενών, η απουσία καλοσχεδιασμένων μελετών δεν τεκμηριώνει κάποιο ρόλο για τα ευβιοτικά στην θεραπεία των ΙΦΝΕ πλην της ληκυθίτιδας και είναι πιο πιθανό να προλαμβάνουν την εγκατάσταση παρά νε επιφέρουν ύφεση της χρόνιας φλεγμονής. Συνεπώς, με την προσπέλαση αυτή δεν τεκμηριώνεται ο ακριβής ρόλος της χλωρίδας στην παθογένεια των ΙΦΝΕ.

Από τους λοιμώδεις παράγοντες το ενδοκυττάριο μυκοβακτηρίδιο Avium της παραφυματιώσεως έχει ενοχοποιηθεί ότι πυροδοτεί μια αποδιοργανωμένη ανοσιακή απόκριση στη NC και η κοινή χλωρίδα τη διαιωνίζει. Όλες οι ενδείξεις όμως συνηγορούν ότι το ΜΑΠ είναι απλός δευτεροπαθής εισβολέας και ενδείξεις κατά της αιτιοπαθογενετικής εμπλοκής του είναι η απουσία βακτηριαιμίας και η ύφεση της NC με φάρμακα που θα επιδείνωναν ή θα γενίκευαν τη νόσο.

Δίαιτα και τροφική αλλεργία

Οι ενδείξεις είναι ελάχιστες και η μεθοδολογία είναι αδύνατο να παρακάμψει εγγενή προβλήματα, όπως η αδυναμία ο ασθενής ή οι γονείς του να θυμηθούν παρελθόντα στοιχεία με ακρίβεια. Πολλοί ασθενείς συσχετίζουν τα συμπτώματα των ΙΦΝΕ με τη δίαιτα και περιορίζουν δραματικά μερικά τρόφιμα αλλά στερούμαστε πειστικών ενδείξεων ότι η τροφική αλλεργία παίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Για συγκεκριμένα, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η κατανάλωση μαργαρίνης, ροφημάτων και αφεψημάτων, φρούτων και λαχανικών, αυγών, τομάτας, σπηρών ή πατάτας προδιαθέτουν ή επηρεάζουν την πορεία των ΙΦΝΕ. Η προσθήκη στη δίαιτα φυτικών ινών και ολέστρας δεν επηρέασε την πορεία της ΕΚ και τα ποσοστά υποτρο-

πής της νόσου ήταν πολύ μεγαλύτερα από της θεραπείας συντήρησης με σουλφασαλαζίνη. Ασθενείς με NC καταναλίσκουν περισσότερη ζάχαρη αλλά δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ γεωγραφικών και εποχιακών επιδράσεων στη συχνότητα και νοσηρότητα της νόσου ενώ πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς είναι συνήθως καπνιστές και οι τελευταίοι καταναλίσκουν συχνότερα ζάχαρη. Μεταανάλυση 13 τυχαιοποιημένων μελετών δεν τεκμηρίωσε επαρκώς αν η συμπλήρωση της τροφής με n-3 λιπαρά οξέα επιδρά ουσιαστικά στην κλινική, ενδοσκοπική και ιστολογική εικόνα ή τα ποσοστά ύφεσης και υποτοπής της ΙΦΝΕ.

Η θεωρία ότι η αλλεργία στο γάλα εμπλέκεται παθογενετικώς στις ΙΦΝΕ είναι περισσότερο μύθος παρά πραγματικότητα αν και ο μητρικός θηλασμός θεωρείται από μερικούς ως ενοχοποιητικός παράγοντας της NC. Η δυσανεξία στη λακτόζη είναι συχνότερη σε ασθενείς με NC του λεπτού εντέρου αλλά αυτό μπορεί να οφείλεται σε βακτηριακή υπερανάπτυξη ή/και ταχεία αγωγή διά του λεπτού εντέρου. Όμως, είναι παρόμοια σε ασθενείς με κολίτιδα Crohn, ΕΚ και υγιή άτομα και γενικώς καθορίζεται από εθνικές ιδιαιτερότητες (γενετικούς παράγοντες) και την ηλικία. Ανοσιακές μελέτες δεν έχουν αναδείξει σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών με ΙΦΝΕ και υγιών ατόμων. Μελέτες με δίαιτες χωρίς γάλα δεν επηρέασαν την ύφεση της ΙΦΝΕ. Η «ευαισθησία» στο γάλα οφείλεται πιθανώς σε αντίδραση σε τριγλυκερίδια ή πρωτεΐνες του γάλακτος ή σε λανθασμένη αντίληψη του ασθενούς παρά σε αληθή αλλεργική αντίδραση. Βελγική μελέτη έδειξε ότι δίαιτα με λίγη βρώμη, σίκαλη, και πίτουρο και πλούσια σε μη παστεριωμένο τυρί ενοχοποιείται για ΙΦΝΕ.

Τέσσερεις μεταναλύσεις έχουν τεκμηριώσει τον ρόλο της ολικής εντερικής σίτισης με στοιχειακή, πολυμερική ή ολιγομερική υγρή δίαιτα στη θεραπεία της NC, ιδίως σε παιδιά. Αυτό όμως δεν τεκμηριώνει απαραίτητα παθογενετική εμπλοκή και η δίαιτα αυτή είναι κατώτερη των κορτικοειδών και δεν είναι ανεκτό σε βάθος χρόνου.

Η σύγχρονη Δυτική δίαιτα περιέχει πολλά πρόσθετικά και μεταξύ αυτών Ti-O2 και μεικτά silicates. Πρόκειται για αδρανή μικροσωμάτια, μεγέθους βακτηρίου, που προσλαμβάνονται από τα ανοσιακά κύτταρα και διεγείρουν ανοσιακές αντιδράσεις. Είναι πλούσια στην οδοντόπαστα (titanium oxide) και πιθανώς η δράση των στοιχειακών διαιτών να οφείλεται στο γεγονός ότι απερούνται αυτών των μικροσωματιδίων. Εν τούτοις, η παθογενετική τους εμπλοκή δεν τεκμηριώνεται από επιδημιολογικές μελέτες ενώ μια επαρκώς στατιστικά τεκμηριωμένη μελέτη ήταν αρνητική.

Επομένως, η δίαιτα παίζει μικρό γενικώς ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ ή στην πρόκληση ενός παροξυσμού. Όντως, δεν υπάρχει «δίαιτα για NC» ή «δίαιτα ελκώδους κολίτιδας». Στην ύφεση τους οι ασθενείς μπορούν να τρώνε ό,τι ανέχονται ενώ στην έξαρση η δίαιτα πρέπει να μη περιέχει τροφές που επάγουν την κινητικότητα και επιβαρύνουν τη διάρροια. Αντίθετα, μονότονες, περιοριστικές ή δίαιτες αποκλεισμού μπορεί να καταντήσουν βλαπτικές.

Γεγονότα στην βρεφική και παιδική ηλικία

Πρόκειται για την «υγιεινή» υπόθεση. Μια μελέτη από τις Κάτω Χώρες έχει ενοχοποιήσει το πηγαδίσιο νερό ως παράγοντα κινδύνου εμφάνισης NC στην μετέπειτα ζωή. Η μελέτη αυτή χρήζει επιβεβαίωσης και από άλλες χώρες. Η ύπαρξη ζεστού αλλά και πόσιμου νερού, οι συνθήκες συνωστισμού, οι τρόποι διατήρησης της τροφής, έχει επίσης συσχετισθεί στα πλαίσια της ίδιας υπόθεσης με την εμφάνιση ΙΦΝΕ. Όμως, οι μελέτες αυτές πάσχουν από την έλλειψη μνήμης των ερωτωμένων, δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα παρά την παρόμοια σχεδίασή τους, διαφέρουν αν πρόκειται για μελέτες βασισμένες σε νοσοκομειακούς ασθενείς ή ασθενείς της κοινότητας, εξαρτώνται από τη γεωγραφική θέση της χώρας, κλπ έτσι ώστε να μη έχουμε πεισθεί ότι τεκμηριώνουν πέραν πάσης αμφιβολίας την «υγιεινή υπόθεση».

Ως απτόμενο θέμα της «υγιεινής» θεωρίας η συμβίωση με κατοικίδια ζώα δεν φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια της ΙΦΝΕ.

Κάπνισμα

Πρόκειται για τον ισχυρότερο περιβαλλοντικό παράγοντα που ενοχοποιείται για την παθογένεια των ΙΦΝΕ. Γενικώς, υπάρχει ένα φαινόμενο πόλωσης στις ΙΦΝΕ σε σχέση με το κάπνισμα: Ασθενείς με NC είναι πολύ συχνότερα καπνιστές, έχουν χειρότερη κλινική πορεία και ποιότητα ζωής, μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπών, νοσοκομειακής νοσηλείας, θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά, ανθεκτικότητας στο Infliximab, χειρουργικών επεμβάσεων, μετεγχειρητικής υποτροπής, κλπ Αντίθετα, ασθενείς με ΕΚ είναι συνήθως μη ή πρώην καπνιστές, το κάπνισμα ίσως βελτιώνει την κλινική συμπεριφορά της νόσου, έχουν μικρότερο κίνδυνο υποτροπών, λιγότερο συχνή χρήση στεροειδών, ανοσοκατασταλτικών, λιγότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο, λιγότερες κολεκτομές και μικρότερη συχνότητα ληκυθίτιδας από μη ή τέως καπνιστές.

Η επίδραση του καπνίσματος είναι το άθροισμα αντικρουόμενων επιδράσεων διαφόρων ουσιών του καπνού, όπως η νικοτίνη, το μονοξείδιο του άνθρακα ή και άλλων ουσιών, που τροποποιείται από το φύλο, την ηλικία, το γενετικό υπόστρωμα, την εντόπιση, έκταση και δραστηριότητα της νόσου, τον αριθμό των τσιγάρων και της συγκέντρωσης της νικοτίνης. Το γεγονός ότι η νικοτίνη δεν ευθύνεται (τολαχιστό μόνο αυτή) τεκμηριώνεται από το γεγονός ότι οι δερματικές «επιθέσεις» νικοτίνης δεν ευεργετεί πάντα την ΕΚ αλλά αυτό μπορεί να οφείλεται στη μικρή περιεκτικότητα της νικοτίνης ή σε άλλες ουσίες του καπνού.

Σε πρόσφατη μετανάλυση 245 άρθρων συσχέτιση καπνίσματος και ΕΚ βρέθηκε σε 13 μελέτες και με τη NC σε 9 μελέτες. Τεκμηριωμένη συσχέτιση βρέθηκε για τρέχον κάπνισμα και NC (OR 1.76, 95% διάστημα αξιοπιστίας 1.40-2.22) για κάπνισμα στο παρελθόν και ΕΚ (OR, 1.79, 95% διάστημα αξιοπιστίας 1.37-2.34) και για τρέχον κάπνισμα και εμφάνιση ΕΚ έναντι μη καπνιστών (OR 0.58, 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.45-0.75). Το κάπνισμα βρέθηκε επομένως να συνιστά σημαντικό

περιβαλλοντικό παράγοντα στην παθογένεια των ΙΦΝΕ με διαφορετική επίδραση στην ΕΚ και τη NC.

Εν τούτοις, η συσχέτιση NC και καπνίσματος δεν είναι παγκόσμιο φαινόμενο ούτε πάντα τόσο ισχυρή. Σύμφωνα με τον J Cosnes (2001), ο σχετικός κίνδυνος για έξαρση σε καπνιστή έναντι τρέχοντος μη καπνιστή κυμαίνεται από 1,35 έως 1.7 αλλά ο κίνδυνος γίνεται υπαρκτός μετά πό 15 τσιγάρα ημερησίως. Το κάπνισμα φαίνεται ότι προστατεύει ως ένα βαθμό από την προσβολή του παχέος εντέρου αφού ναι μεν ασθενείς με NC του παχέος εντέρου καπνίζουν περισσότερο από ασθενείς με ΕΚ αλλά πολύ λιγότερο από ασθενείς με NC λεπτού εντέρου. Σε δικά μας δεδομένα, ο αριθμός των καπνιστών με NC της πενταετίας 1990-1995 έναντι της πενταετίας 2000-2005 μειώθηκε αλλά αυξήθηκε η συχνότητα της κολίτιδας Crohn. Στην εκλεκτή φυλή των ΙΦΝΕ, την Εβραϊκή, η σχέση καπνίσματος και ΕΚ διατηρείται αλλά όχι μεταξύ καπνίσματος και NC, τόσο σε νοσοκομειακό πληθυσμό όσο και και στην κοινότητα ενώ δεν επιβεβαιώθηκε η επιβαρυντική πορεία της NC σε καπνιστές έναντι μη καπνιστών. Παρόμοιες τάσεις έχουν περιγραφεί πρόσφατα και στην Κορέα. Στη Νοτιοδυτική Νορβηγία, η σύγκριση καπνιστών με καπνιστές και τέως καπνιστές όσον αφορά την πορεία της ΕΚ και της NC το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος υποτροπής της νόσου δεν εξαρτάτο από τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν. Σε άλλη μελέτη των Medina και συν η συχνότητα του καπνίσματος ήταν ίδια περίπου σε χειρουργημένους και μη χειρουργημένους ασθενείς με ΕΚ (73% vs 80%) ή NC (67% vs 63%), ο αριθμός και ο τύπος των μετεγχειρητικών υποτροπών δεν συσχετιζόταν με το κάπνισμα αλλά σε καπνιστές με NC η νόσος υποτροπίασε μετεγχειρητικά ενωρίτερα.

Αναφορικά με το παθητικό κάπνισμα τα αποτελέσματα κλινικών είναι αμφιλεγόμενα. Μερικές μελέτες δείχνουν ότι η έκθεση παιδιών κατά τη γέννηση ή αργότερα στο κάπνισμα τα προστατεύει από εμφάνιση ΕΚ ενώ αυξάνει τη πιθανότητα εμφάνισης NC.

Στρες

Οι ασθενείς πιστεύουν βαθειά ότι το στρες προκαλεί ΙΦΝΕ. Όμως, με βάση τις τρέχουσες επιστημονικές ενδείξεις το στρες δεν προκαλεί ΙΦΝΕ. Αντίθετα, δρα περισσότερο ως τροποποιητής της απόκρισης παρά ως επαγωγέας νόσου και καταθλιπτικές αντιδράσεις και άγχος συνιστούν μάλλον παρεπόμενα αντιδράσεως στη νόσο παρά γενεσιουργά αίτια. Η συμμετοχή του στρες είναι σαφής σε πειραματικά πρότυπα ΙΦΝΕ παρά στον άνθρωπο.

Φάρμακα
Αντισυλληπτικά

Η NC προϋπήρχε της παρασκευής των αντισυλληπτικών από το στόμα. Μια μετανάλυση στα 1995 έδειξε ότι τα αντισυλληπτικά ενοχοποιούνται για εμφάνιση NC με OR 1.44 (διάστημα αξιοπιστίας 95% 1.12-1.6) και για την ΕΚ 1.29 (με 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.94-1.77, μη στατιστικά σημαντικό). Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν στην καλύτερη περίπτωση ότι αν υπάρχει συσχέτιση αυτή είναι εξαιρετικώς ασθενής και μη αιτιολογική. Αντίθετα, πολλές μελέτες ασθενών και μαρτύρων από ενδονοσοκομειακές καταγραφές όσο και από την κοινότητα μετά από διόρθωση για το επίπεδο της εκπαίδευσης, την κοινωνική τάξη και τις καπνιστικές συνήθειες των μελετηθέντων δείχνουν ότι δεν υπάρχει ή, αντίθετα, υπάρχει μια πολύ ασθενής συσχέτιση μεταξύ αντισυλληπτικών και NC. Αντίθετα, δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία ότι τα αντισυλληπτικά τροποποιούν την πορεία της NC. Επομένως, οι γυναίκες δεν πρέπει να συμβουλεύονται λανθασμένα να διακόπτουν τα αντισυλληπτικά όταν διαγισνώσκεται NC.

Αντιβιοτικά

Δεν διαθέτουμε την απαραίτητη μεθοδολογία για να μελετήσουμε επαρκώς τη συσχέτιση αντιβιοτικών με την εμφάνιση ΙΦΝΕ. Μερικά αντιβιοτικά έχουν θεραπευτική αξία στη NC, όπως η μετρονιδαζόλη και οι κινολόνες, αλλά άλλα αντιβιοτικά ενοχοποιούνται για πρόκληση εξάρσεων της ΕΚ. Δεδομένα από βραχεία χορήγησή τους στη βαρειά ελκώδη κολίτιδα είναι απογοητευτικά και μπορεί να προκαλέσουν ψευδομεμβρανώδη εντεροκολίτιδα.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν εξάρσεις ΕΚ και ενδεχομένως να προκαλούν την εκδήλωση νόσου σε νέους ασθενείς. Τα δεδομένα αυτά είναι λιγότερο πειστικά για τη NC. Ο κίνδυνος δεν έχει ποσοτικοποιηθεί επαρκώς και πιθανώς να είναι δοσοεξαρτώμενος και να μη προσβάλλει εξ ίσου όλα τα άτομα. Είναι πιθανό άτομα προδιατεθειμένα για τη νόσο που εμφανίζουν γενετικώς καθορισμένες διαταραχές της εντερικής διαπερατότητας να είναι πιο επηρρεπή στη βλάβη από υγιή άτομα. Οι οδηγίες είναι να χρησιμοποιούνται μετ' επιγνώσεως και προσοχής, εξατομικευμένα και για βραχύ χρονικό διάστημα. Πιθανώς μικρές δόσεις ασπιρίνης να είναι ασφαλείς. Βραχύχρονη θεραπεία με αναστολείς της COX-2 είναι πιθανώς ασφαλέστερη από ΜΣΑΦ ή ασπιρίνη. Όπου χρειάζονται ως αντιφλεγμονώδη ίσως πρέπει να υποκαθίστανται από κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά ή/και αντι-TNFα.

Σκωληκοειδεκτομή

Μολονότι δεν εμπίπτει στους περιβαλλοντικούς παθογενετικούς παράγοντες θα συζητηθεί ακροθιγώς ως μείζων επιδημιολογικός παράγοντας της παθογένειας των ΙΦΝΕ. Σκωληκοειδεκτομή και κάπνισμα είναι οι ισχυρότερα τεκμηριωμένοι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση ΙΦΝΕ.

Στην ΕΚ, υπάρχει σαφής αιτιολογική συσχέτιση σκωληκοειδεκτομής που έγινε για αληθή αξεία, φλεγμονώδη οξεία σκωληκοειδίτιδα και αποτροπής μετάχρονης ανάπτυξης ΕΚ. Αντίθετα, σκωληκοειδεκτομή για άλγος δεξιού λαγονίου βόθρου χωρίς φλεγμονή του οργάνου δεν συνιστά αποτρεπτικό παράγοντα της ΕΚ. Στη NC, οι Cosnes και συν από το GETAID σύγκριναν

1770 ασθενείς χωρίς και 716 ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή που είχε εκτελεσθεί πάνω από 5 έτη πριν τη διάγνωση της NC. Οι σκωληκοειδεκτομηθέντες ήταν συχνότερα γυναίκες, καπνιστές και είχαν ειλείτιδα. Η προηγηθείσα σκωληκοειδεκτομή συσχετίσθηκε θετικά με τον κίνδυνο για στενωτική νόσο (OR 1.24, p=0.02), αντίστροφα με κίνδυνο περιεδρικής συριγγικής νόσου (0.75; p=0.002) ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά σχετικά με τις θεραπευτικές ανάγκες εκτός από αυξημένο κίνδυνο για επέμβαση στον τελικό ειλεό. Προηγηθείσα σκωληκοειδεκτομή αύξανε τον κίνδυνο για νόσο του εγγύς παχέος εντέρου, στένωση αλλά μικρότερο κίνδυνο εσωτερικών συριγγίων χωρίς να επηρεάζεται η βαρύτητα της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

1. **Shivananda S**, Lennard-Jones J, Logan R, *et al.* Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut 1996;**39:**690-7.
2. **Hanauer SB**. Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2004;**1:**26-31.
3. **Sandborn W**, McLeod R, Jewell D. Pharmacotherapy for inducing and maintaining remission in pouchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001176.
4. **Gionchetti P**, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;**124:**1202-9.
5. **Shen** B, Brzezinski A, Fazio VW, et al. Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;**22:**721-8.
6. **MacLean CH**, Mojica WA, Newberry SJ, et al. Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease **Am J Clin Nutr.** 2005;**82:**611-9.
7. **Mishkin S.** Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 1997;**65:**564-7.
8. **Galandi D**, Allgaier HP. Diet therapy in chronic inflammatory bowel disease: results from meta-analysis and randomized controlled trials. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2002;**91:**2041-9.
9. **Lomer S**, Harvey RS, Evans SM, Thompson RP, Powell JJ. Efficacy and tolerability of a low microparticle diet in a double blind, randomized, pilot study in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;**13:**101-6
10. **Gross M**. Nutrition in chronic inflammatory bowl diseases. What your patient tolerates is permitted. MMW Fortschr Med. 2002;**144:**40-3
11. **Lashner BA**, Loftus EVJr. True or false? The hygiene hypothesis for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;**101:**1003-4.
12. **Bernstein CN**, Blanchard JF, Rawsthorne P, Collins MT. Population-based case control study of seroprevalence of Mycobacterium paratuberculosis in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol.* 2004;**42:**1129-35.
13. **Van Kruiningen HJ**, Joossens M, Vermeire S, Environmental factors in familial Crohn's disease in Belgium. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;**11:**360-5.
14. **Mahid SS**, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;**81:**1462-71.
15. **Cosnes J**, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology.* 2001;**120:**1093-9.
16. **Loftus EV**. Clinical epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2004;**126:**1504-17.
17. **Garcia Rodriguez LA**, Gonzalez-Perez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**22:**309-15.
18. **Harries AD**, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: A feature of ulcerative colitis. *BMJ* 1982;**284:**706.
19. **Boyko EJ**, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastreonterol* 1988;**23:**1147-1522.
20. **Cosnes J.** Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;**18:**481-96.
21. **Merret MN**, Mortenses N, Kettlewell M, Jewell DP. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1996;**38:**362-4.
22. **Joelsson M**, Benoni C, Oresland T. Does smoking influence the risk of pouchitis following ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 2006;**41:**929-33
23. **Calkins BM**. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Scie* 1989;34:1841-54.
24. **Beaugerie L,** Massot N, Carbonnel F, et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;**96:**2133-6.
25. **Rudra T,** Motley R, Rhodes J. Does smoking improve colitis? *Scand J Gastroenterol* 1989;170:61-3.
26. Bustamante M et al. Rev Esp Enferm Dig. 1998;90:833-40.
27. **Reif S,** Lavy A, Keter D, et al. Lack of association between smoking and Crohn's disease but the usual association with ulcerative colitis in Jewish patients in Israel: a multicenter study *Am J Gastroenterol.* 2000;**95:**474-8
28. **Odes HS**, Fich A, Reif S, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2001;**46:**1717-21.
29. **Jang JY**, Kim HJ, Jung JH, et al The role of smoking

as a risk factor in inflammatory bowel diseases: single center study in Korea. *Korean J Gastroenterol.* 2006;**47:**198-204.
30. **Medina C**, Vergara M, Casellas F, Influence of the smoking habit in the surgery of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 1998;**90:**771-8.
31. **Moum B**, Ekbom A, Vatn MH, Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93. *Scand J Gastroenterol.* 1997;**32:**1005-12.
32. **Danese S,** Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev.* 2004;**3:**394-400.
33. **Lashner BA**, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and Crohn's disease: a community-based matched case-control study. *Gastroenterology.* 1989;**97:**1442-7.
34. **Cosnes J**, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Gendre JP. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut.* 1999;**45:**218-22.
35. **Cosnes J,** Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Gendre JP. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006;**12:**1235-42.
36. **Forrest K**, Symmons D, Foster P. Systemic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;**20:**1035-43.
37. **Korzenik JR**, Podolsky DK. Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;**4:**157-159.
38. **Takeuchi K,** Smale S, Premchand P, Maiden L, Shewood R, Thjodleifsson B, Bjornsson E, Bjarnason I. Prevalence and mechanisms of of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;**4:**196-202.
39. **Sandborn WJ**, Stenson WF, Brysnkov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, Bloom BJ. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: Placebo-controlled pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;**4:**203-211.
40. **Reinisch W,** Miehsler W, Dejaco C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Therapeut* 2003;**17:**1371-80.
41. **Rutgeerts P,** D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomey protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;**106:**1251-1253.
42. **Koutroubakis IE**, Vlachonikolis IG, Kouroumalis IE. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002;**8:**277-286.
43. **Frisch M**, Johansen C, Mellemkjaer L, Engels EA, Gridley G, Biggar RJ, Olsen JH. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001;**130:**36-43.
44. **Cosnes J,** Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre JP. Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;**51:**803-7.
45. **Radford-Smith GL**, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, Green A, Newman B, Florin TH. Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2002;**51:**808-13.
46. **Florin TH**, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendicectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. *Gut* 2004;**53:**973-9.

Πίνακας 1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια των ΙΦΝΕ

1.	Εντερική χλωρίδα
2.	Διαιτητικοί παράγοντες
3.	Μικροσωματίδια στην τροφή
4.	Νερό
5.	Κάπνισμα
6.	Κατοικίδια ζώα
7.	Στρεσσογόνα ερεθίσματα
8.	Αντισυλληπτικά δισκία
9.	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
10.	Αντιβιοτικά

Στις Παθήσεις Γαστρικής Οξύτητας...

PENRAZOL®

28 caps x 20 mg *omeprazole*

I.V. 40 mg

28 Γαστροανθεκτικά ΚΑΨΑΚΙΑ

Ασφάλεια
& Αποτελεσματικότητα
στην ιδανική δοσολογία
20 mg/ημέρα



Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

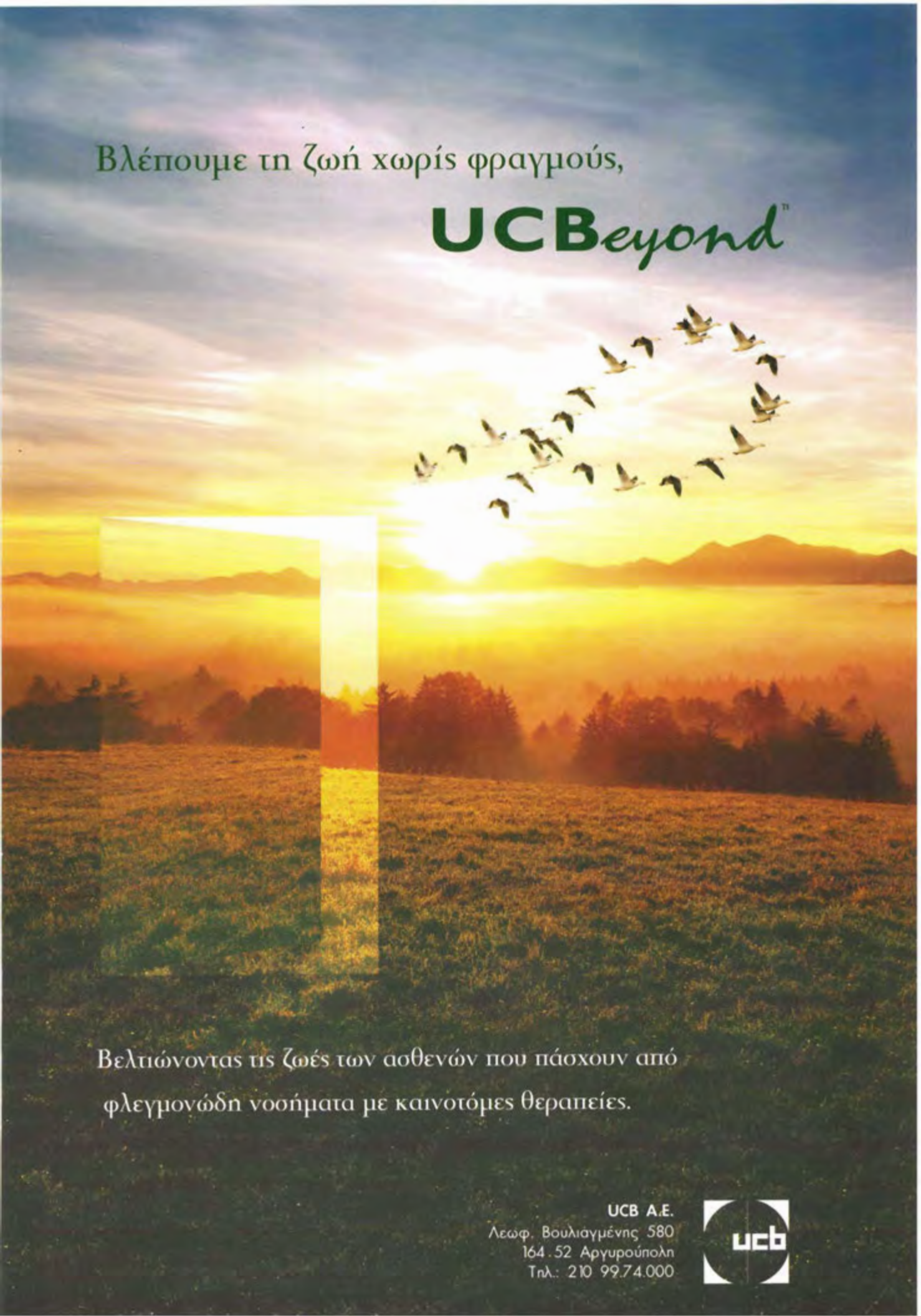
Επισκεφθείτε μας στο: **www.elpen.gr**

ELPEN

ELPEN Α.Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ
Λεωφ. Μαραθώνος 95, Πικέρμι Αττικής 190 09,
Τηλ.: 210 6039326-9

ΓΡΑΦΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ
Σεβαστείας 11-115 28 Αθήνα, Τηλ.: 2107488711
Εθν. Αντιστάσεως 114-55134 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310459920-1

ISO 9002


Βλέπουμε τη ζωή χωρίς φραγμούς,
UCBeyond™
Βελτιώνοντας τις ζωές των ασθενών που πάσχουν από
φλεγμονώδη νοσήματα με καινοτόμες θεραπείες.
UCB A.E.
Λεωφ. Βουλιαγμένης 580
164.52 Αργυρούπολη
Τηλ.: 210 99.74.000
ucb

ASACOL®

mesalazine

800

Συνεχής βελτίωση
για
ένα καλύτερο αύριο!



FARAN
GROUP OF COMPANIES
Τμήμα Επιστημονικής Ενημέρωσης Φαρμάκων
Τηλ.: 210 6269 200 - Fax: 210 8071 688
e-mail: faran@faran.gr



6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΦΝΕ)

POSTERS

P1

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ADALIMUMAB ΣΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ Ν.CROHN ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΠΟΤΥΧΙΑ Ή ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΕ INFLIXIMAB

Γ. Κουκλάκης, Ν. Λυραντζόπουλος, Ε. Ευφραιμίδου, Ι. Μόσχος, Π.Ζέζος, Ε. Παυλίδου, Μ. Παπαγεωργίου, Κ. Μανωλάς

Εργαστήριο Ενδοσκοπήσεων ΔΠΘ, Α Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική ΔΠΘ

Σκοπός: Το Adalimunab (Humira) είναι ένα πλήρως ανθρώπινο anti- TNF-α μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1) που δεν περιέχει μη ανθρώπινα συστατικά ή τεχνικά παρασκευασμένες αλληλουχίες πεπτιδίων. Η αποτελεσματικότητα του Adalimunab έχει επιβεβαιωθεί σε ενήλικες ασθενείς με φλεγμονώδη και συριγγοποιό νόσο Crohn (CLASSIC I και CHARM).
Στην μελέτη αυτή αξιολογήσαμε σε δικούς μας ασθενείς την βραχυχρόνια αποτελεσματικότητα του Adalimunab σε ασθενείς πάσχοντες από ν. Crohn με ή χωρίς προηγούμενη χορήγηση Infliximab.

Μέθοδος: Σε επτά ασθενείς με νόσο Crohn που έλαβαν στο παρελθόν Infliximab και διέκοψαν λόγω απώλειας της αποτελεσματικότητας ή ανεπιθυμήτων ενεργειών χορηγήθηκε Adalimunab (Humira) σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη.

Αποτελέσματα: Επτά ασθενείς με ν. Crohn έλαβαν Adalimunab για θεραπεία συριγγοποιού νόσου
(1 ασθενής, συριγγοποιός νόσος - ειλεοκολίτιδα και οξεία αλεργική αντίδραση στο Infliximab), για υποτροπή τελικής ειλείτιδας μετά από διακοπή του Infliximab (3 ασθενείς), για τελική ειλείτιδα - ειλεο-δερματικό συρίγγιο (1 ασθενής) και τελική ειλείτιδα (2 ασθενείς) με απώλεια της ανταπόκρισης στο Infliximab. Η δόση στους ασθενείς με συριγγοποιό νόσο ήταν 160mg (4amp των 0,8ml) ως δόση εφόδου υποδορίως και στην συνέχεια 40mg εβδομαδιαίως, ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς χορηγήθηκαν 80 mg ως δόση εφόδου και στην συνέχεια 40mg κάθε δύο εβδομάδες. Σε όλους τους ασθενείς έγινε συγχορήγηση Αζαθειοπρίνης 2mg/Kgr. Έξη ασθενείς (1 με συριγγοποιό και 5 με τελική ειλείτιδα) είχαν πλήρη ανταπόκριση (χρόνος παρακολούθησης 4 -8 μήνες) με σύγκλειση των περιπρωκτικών συριγγίων στον 1 ασθενή. Σε 1 ασθενή με ειλεοδερματικό συρίγγιο παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της παροχής του συριγγίου και επούλωση των ελκών του βλεννογόνου και βρίσκεται στις 45 ημέρες θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες στην διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου σε κανέναν από τους ασθενείς.

Συμπεράσματα: Το Adalimunab θα πρέπει να θεωρείται αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με νόσο Crohn. Η μελέτη αυτή έδειξε άριστη βραχυχρόνια αλλά και μακροχρόνια ανταπόκριση (2 ασθενείς σε θεραπεία 8 μηνών) σε πάσχοντες που για λόγους ανεπιθύμητων ενεργειών ή απώλειας της αποτελεσματικότητας στο Infliximab παρουσίασαν υποτροπή της νόσου. Επίσης αποδείχθη πολύ αποτελεσματικό στην σύγκλειση περιπρωκτικών συριγγίων. Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες στην διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου. Παρ'όλα αυτά θα απαιτηθεί πολύ μεγαλύτερος αριθμός ασθενών και χρόνος παρακολούθησης για εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων

P2

ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΝΕΟΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ. ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ

Κουκλάκης Γ, Ταλουμτζής Χ, Λυρατζόπουλος Ν, Ευφραιμίδου Ε, Μόσχος Ι, Ρωμανίδης Κ, Μανωλάς Κ

Εργαστήριο Ενδοσκοπήσεων ΔΠΘ, Α' Πανεπιστημιακή Χειρουργική κλινική ΔΠΘ, Αλεξανδρούπολη.

Εισαγωγή: Η κυτταρική απόπτωση και η νεοαγγειογένεση είναι σημαντικές παράμετροι τόσο στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ, όσο και στην ογκογένεση. Η απόπτωση αποτελεί μία οργανωμένη διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου και βρίσκεται σε διαρκή ισορροπία με τον αριθμό των μιτώσεων (αντικατάσταση των κυττάρων). Η λεπτή αυτή ισορροπία μπορεί να διαταραχθεί προς την μια ή την άλλη κατεύθυνση οδηγώντας είτε σε εκφυλιστικές είτε σε νεοπλασματικές νόσους. Με την ακριβή κατανόηση των μηχανισμών απόπτωσης και νεοαγγειογένεσης αναμένονται να σχεδιαστούν νέες θεραπευτικές στρατηγικές στην αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ και να γίνεται έγκαιρη αναγνώριση προκαρκινικών αλλοιώσεων.

Σκοπός: Στην παρούσα μελέτη γίνεται μέτρηση των δεικτών απόπτωσης και νεοαγγειογένεσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με σκοπό να διαπιστωθεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τους, καθώς και αν η χορήγηση βιολογικών παραγόντων τους επηρεάζει.

Ασθενείς – Μέθοδος: Συνολικά 16 ασθενείς με γνωστή ΙΦΝΕ 12 (7Α/5Γ) με νόσο Crohn [NC] και 4 (1Α/3Γ) με Ελκώδη Κολίτιδα [ΕΚ] υπεβλήθησαν σε κολονοσκόπηση, λήψη βιοψιών και προσδιορισμό των δεικτών απόπτωσης **(Bax, Bcl-2)**, του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού **Ki-67**, των δεικτών νεοαγγειογένεσης **VEGF** και **CD31** και των πρωτεϊνών του ογκογονιδίου **p53**.

Αποτελέσματα: Στην πλειονότητα των ασθενών παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση του CD 31 και του VEGF. Ειδικά σε 6 ασθενείς με NC που λαμβάνουν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (Infliximab) η έκφραση των δεικτών νεοαγγειογένεσης βρέθηκε σε ήπια συγκριτικά αυξημένα επίπεδα.
Η πλειονότητα των ασθενών (όλοι οι ασθενείς με ΕΚ και οι 8 από τους 12 ασθενείς με NC) είχαν αυξημένους δείκτες απόπτωσης.
Όλοι οι ασθενείς είχαν αύξηση των πυρηνικών πολλαπλασιασμών (αυξημένη έκφραση του Ki 67), αλλά χαμηλές τιμές p53.

Συμπέρασμα: Στους περισσότερους ασθενείς με ΙΦΝΕ παρατηρείται αφενός αυξημένη νεοαγγειογένεση και αφετέρου αυξημένη απόπτωση. Η χρήση βιολογικών παραγόντων πιθανώς να ελαττώνει τον βαθμό νεοαγγειογένεσης. Η απόπτωση των ασθενών βρίσκεται σε επίπεδο που δείχνει μικρή προδιάθεση για ογκογένεση. Η αυξημένη κυτταρική απόπτωση είναι και ο λόγος που στον Ελλαδικό χώρο η επίπτωση καρκίνου του παχέος είναι ελαττωμένη σε σχέση με τα διεθνή δεδομένα.Ο αριθμός των ασθενών είναι ακόμα μικρός για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Η μελέτη είναι σε εξέλιξη προκειμένου να διαπιστωθεί ο ρόλος της νεοαγγειογένεσης και της απόπτωσης στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ.

P3

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ) ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Ι. Παναγιώτου[1], Ι.Παχούλα[1], Α.Κωνσταντινίδου[2], Α. Αθανασάκη[1], Α. Ξαιδάρα[1], Α. Πολύζος[1], Ε. Ορφανού[1], Ε. Ρώμα-Γιαννίκου[1]

[1]Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
[2]Παθολογοανατομικό Τμήμα Νοσ Παίδων 'Η Αγία Σοφία'

Εισαγωγή: Η κλινική και ενδοσκοπική προβολή καθώς και η πορεία της ΙΦΝΕ στα παιδιά, είναι βαρύτερη συγκριτικά με τους ενηλίκους.

Σκοπός: Αξιολόγηση θεραπευτικής αντιμετώπισης παιδιών με ΙΦΝΕ.

Υλικό-μέθοδος: Μελετήθηκαν αναδρομικά 394 παιδιά (196 αγόρια) με ΙΦΝΕ διαγνωσμένη τη χρονική περίοδο 1981-2007. Καταγράφηκαν η ηλικία, η χρονολογία διάγνωσης και η θεραπευτική αντιμετώπιση. Ο χρόνος παρακολούθησης ποικίλλει ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου από τη διάγνωση.

Αποτελέσματα: Ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) είχαν 244 παιδιά (61.63%), νόσο Crohn (NC) 117 (29.7%) και απροσδιόριστη κολίτιδα (ΑΚ) 33 (8.38%). Θεραπευτικά, επί του συνόλου των παιδιών με ΙΦΝΕ, το 99.5% έλαβε 5-αμινοσαλικυλικά, 73.35% κορτικοειδή, 41.88% αζαθειοπρίνη, 6.85% κυκλοσπορίνη, και το 3.81% βιολογικό παράγοντα anti-TNF. Συνδυασμό κορτικοειδούς και ενός ανοσοκατασταλτικού έλαβε το 40.61%, ενώ συνδυασμό κορτικοειδούς και δύο ανοσοκατασταλτικών το 5.84% του συνόλου. Σε χειρουργική επέμβαση (κολεκτομή, ημικολεκτομή) υποβλήθηκε το 9.14% των παιδιών. Στον πίνακα φαίνεται η φαρμακευτική αγωγή στις τρεις μορφές ΙΦΝΕ:

	ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ (1)	ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ (2)	ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ	Anti-TNF	1&2
ΕΚ	66%	31.15%	6.6%	0.04%	67.2%
NC	95.7%	70.1%	6.8%	10.25%	96.6%
ΑΚ	48.5%	21.2%	9.1%	6.1%	51.5%

Συμπέρασμα-συζήτηση: Η βαρύτητα της ΙΦΝΕ στα παιδιά όπως εκτιμήθηκε από τη θεραπευτική αγωγή είναι μεγάλη. Συγκριτικά, στις τρεις μορφές ΙΦΝΕ, η NC φαίνεται η πιο επίμονη, με χορήγηση, σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, συνδυασμού κορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικών. Μεγάλος αριθμός παιδιών με NC και ΑΚ εμφανίζει αντοχή στην χορηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή και στρέφεται στους νέους βιολογικούς παράγοντες. Απαιτείται εκτίμηση της διάρκειας θεραπείας κατά την παρακολούθηση των παιδιών και κατά την παραπομπή τους σε συνεργασία με τον γαστρεντερολόγο ενηλίκων.

P4

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ) ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ 27 ΕΤΩΝ

Ε. Ρώμα-Γιαννίκου[1], Ι. Παναγιώτου[1], Ι. Παχούλα[1], Α. Πολύζος[1], Α. Κωνσταντινίδου[2], Α. Λουρίδα[1], Ε. Ορφανού[1]

[1]Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
[2]Παθολογοανατομικό Τμήμα Νοσ Παίδων 'Η Αγία Σοφία'

Εισαγωγή: Η ΙΦΝΕ σε σημαντικό ποσοστό αρχίζει στην παιδική ηλικία και διαφέρει στην κλινική προβολή συγκριτικά με τους ενηλίκους. Τελευταία παρατηρείται αύξηση της συχνότητας της νόσου Crohn στα παιδιά διεθνώς.

Σκοπός: Καταγραφή των χαρακτηριστικών της ΙΦΝΕ στα παιδιά και έλεγχος της πιθανής μεταβολής της συχνότητας της διαχρονικά.

Υλικό-μέθοδος: Μελετήθηκαν αναδρομικά 394 παιδιά (196 αγόρια) με ΙΦΝΕ διαγνωσμένη τη χρονική περίοδο 1981-2007.Καταγράφηκαν η ηλικία και οι ημερομηνίες έναρξης συμπτωμάτων και διάγνωσης.

Αποτελέσματα: Ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) είχαν 244 παιδιά (61.93%), νόσο Crohn (ΝC) 117 (29.7%) και απροσδιόριστη κολίτιδα (ΑΚ) 33 (8.38%) με διάμεση ηλικία διάγνωσης 9.99, 11.39 και 9.58 έτη αντίστοιχα. Στη σύγκριση της ηλικίας διάγνωσης ανά ασθένεια, εκείνη ήταν σημαντικά μικρότερη στην ΕΚ και την ΑΚ σε σχέση με τη NC ($p=0.0002$ και $p=0.026$ αντίστοιχα). Στη σύγκριση της ηλικίας έναρξης συμπτωμάτων ανά ασθένεια, αυτή ήταν σημαντικά μικρότερη στην ΕΚ σε σχέση με τη NC ($p=0.0075$). Η απόκλιση μεταξύ ηλικίας έναρξης συμπτωμάτων και ηλικίας διάγνωσης ήταν στατιστικά σημαντική στη NC (10.7 έναντι 11.39 έτη, $p=0.015$) και όχι στις άλλες δύο μορφές ΙΦΝΕ. Στατιστικά σημαντική ήταν η συσχέτιση εμφάνισης κάθε μορφής ΙΦΝΕ με τις πενταετίες από το 1981-2005 ($p<0.01$ για την ΕΚ και τη NC, $p<0.05$ για την ΑΚ). Η συχνότητα εμφάνισης της NC και της ΑΚ αυξήθηκε με το χρόνο ενώ εκείνη της ΕΚ μειώθηκε την τελευταία πενταετία.

Συμπέρασμα-συζήτηση: Η διάγνωση της NC καθυστερεί σημαντικά από την έναρξη συμπτωμάτων πιθανά λόγω της άτυπης μορφής της νόσου και αφορά μεγαλύτερα παιδιά συγκριτικά με την ΕΚ και την ΑΚ. Η NC και η ΑΚ παρουσιάζει αυξητική πορεία ενώ η ΕΚ πτωτική αλλά δεν υπάρχει εξήγηση του φαινομένου αυτού.

P5

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ) ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Ι. Παχούλα, Α. Πολύζος, Ι. Παναγιώτου, Α. Κωνσταντινίδου[2], Θ. Πετροπούλου[1], Α. Ζέλλου[1], Ε. Λαγκώνα[1], Ε. Ρώμα-Γιαννίκου[1]

[1]Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
[2]Παθολογοανατομικό Τμήμα Νοσοκομείο Παίδων 'Η Αγία Σοφία'

Εισαγωγή: Το οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.

Σκοπός: Εκτίμηση της επίδρασης του οικογενειακού ιστορικού στην εμφάνιση και πορεία της ΙΦΝΕ στα παιδιά.

Υλικό-μέθοδος: Μελετήθηκαν 394 παιδιά με ΙΦΝΕ, 244 με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ), 117 με νόσο Crohn (ΝC) και 33 με απροσδιόριστη κολίτιδα (ΑΚ), διαγνωσμένη την περίοδο 1981-2007. Καταγράφηκαν, οι ηλικίες διάγνωσης και έναρξης συμπτωμάτων, η θεραπευτική αγωγή και το οικογενειακό ιστορικό για ΙΦΝΕ.

Αποτελέσματα: Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ είχαν 35 παιδιά(8.9% επί του συνόλου), μέσης ηλικίας διάγνωσης 8.6 έτη, εκ των οποίων τα 12 είχαν NC (12/117, 25%), τα 18 ΕΚ (18/244, 7.4%) και τα 5 ΑΚ (5/33, 15.15%). Γονείς ήταν 56.4%, αδέρφια 7.7%, ευρύτερη οικογένεια 35.9%. Από τα 22 ζευγάρια γονέας-παιδί υπήρχε ταύτιση του τύπου της νόσου στο 64%. Η συχνότητα της οικογενούς ΙΦΝΕ δεν άλλαξε σημαντικά με το χρόνο. Παιδιά με ΕΚ και ηλικία διάγνωσης ή έναρξης συμπτωμάτων ≤5 ετών, είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό συγγενείς α' βαθμού με ΙΦΝΕ σε σχέση με τα παιδιά με ΕΚ και ηλικία διάγνωσης ή έναρξης συμπτωμάτων >5 ετών. Συγκρίνοντας τις ίδιες ηλικιακές ομάδες, παιδιά με NC και ηλικία έναρξης συμπτωμάτων ≤5 ετών είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό συγγενείς με ΙΦΝΕ($p<0.05$). Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην θεραπευτική αγωγή(κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά) και τις χειρουργικές επεμβάσεις, στην οικογενή και σποραδική ΙΦΝΕ επί του συνόλου, καθώς και σε συγκρίσιμη ομάδα παιδιών με ίδια ηλικία, φύλο και ηλικία διάγνωσης.

Συμπεράσματα-συζήτηση: Η ηλικία έναρξης είναι μικρότερη στα παιδιά με ΕΚ που έχουν συγγενείς α' βαθμού με ΙΦΝΕ ($p<0.05$). Παιδιά με οικογενή NC εμφανίζουν συμπτώματα σε μικρότερη ηλικία. Το οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ δεν αυξάνει τη βαρύτητα της νόσου στα παιδιά.

P6

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΥΠΕΡΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN.

Βουνοτρυπίδης Περικλής, Κουκλάκης Γεώργιος, Λυρατζόπουλος Νικόλαος, Ευφραιμίδου Ελένη, Ζέζος Πέτρος, Μανωλάς Κωνσταντίνος.

Εργαστήριο Ενδοσκοπήσεων ΔΠΘ, Α' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Εισαγωγή: Το σύνδρομο υπερελαστικότητας των αρθρώσεων (Hypermobility Joint Syndrome) αποτελεί κληρονομούμενη γενετική διαταραχή του συνδετικού ιστού η οποία χαρακτηρίζεται από υπερεκτασιμότητα των αρθρώσεων και διάχυτα μυοσκελετικά άλγη. Κατατάσσεται μεταξύ άλλων γενετικών διαταραχών υπερελάστωσης όπως είναι τα σύνδρομα Ehlers-Danlos, Marfan και η ατελής οστεογένεση.

Σκοπός της προοπτικής αυτής μελέτης παρατήρησης είναι η διερεύνηση της επίπτωσης του συνδρόμου υπερελαστικότητας των αρθρώσεων σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ).

Υλικό και Μέθοδος: Στα πλαίσια κοινού γαστρεντερολογικού – ρευματολογικού ιατρείου του ενδοσκοπικού τμήματος της Α' Πανεπιστημιακής Χειρουργικής κλινικής του νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης εντάχθηκαν διαδοχικά 29 ασθενείς με ΙΦΝΕ μεταξύ των οποίων 21 ασθενείς με νόσο Crohn με μέση ηλικία 41,5 [16-60] έτη και 8 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα με μέση ηλικία 34,5 [21-65] έτη. Εκτιμήθηκαν για την παρουσία του συνδρόμου υπερελαστικότητας με βάση το ιστορικό και την πλήρωση κριτηρίων του Beighton σύμφωνα με τα οποία γίνεται η διάγνωση του.

Αποτελέσματα: 11 από τους 21 ασθενείς με νόσο Crohn (54%) εμφάνιζαν το σύνδρομο υπερελαστικότητας των αρθρώσεων ενώ 1 από τους 8 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (12,5%) εμφάνιζαν το σύνδρομο αυτό. Στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα η επίπτωση του συνδρόμου είναι παρόμοια με αυτή που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία για το γενικό πληθυσμό (4-13%). Η διαφορά στα ποσοστά μεταξύ ασθενών με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα δεν έφθασε τη στατιστική σημαντικότητα (Fisher exact test: p=0,93), πιθανόν λόγω του μικρού αριθμού ασθενών. Η πιθανότητα όμως εμφάνισης συνδρόμου υπερελαστικότητας είναι τετραπλάσια στη νόσο του Crohn από ότι στην ελκώδη κολίτιδα, odds ratio=4,19 (95% CI:0,64-27,41).

Συμπεράσματα: Η επίπτωση του συνδρόμου υπερελαστικότητας των αρθρώσεων είναι τετραπλάσια στη νόσο Crohn από ότι στην ελκώδη κολίτιδα καθώς και από αυτή που αναφέρεται στη βιβλιογραφία για το γενικό πληθυσμό. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγήσει ένα πλήθος μυοσκελετικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με νόσο του Crohn πέρα από τη γνωστή εξωεντερική εκδήλωση της εντεροπαθητικής σπονδυλαρθρίτιδας.

P7

ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΜΠΗΣ ΚΑΙ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΜΠΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΜΠΗΣ.

Α. Χρηστίδου, Α. Ρούσσος, Χρ. Καλαντζής,* Σ. Κοιλάκου, Ν. Ράπτης, Ι. Καλαφατάς, Ν Αποστόλου, Ε. Γρίβας, Ν. Κανελλόπουλος, Ι. Καλογερόπουλος, ° Πλ. Πιπερόπουλος, Ν Καλαντζής,* Γ. Ι. Μάντζαρης.

Α' Γαστρεντερολογική Κλινική και Ακτινολογικό Τμήμα, ° ΓΝΑ Ευαγγελισμός, και Γαστρεντερολογικό Τμήμα, ΝΙΜΤΣ.*

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η σύγχρονη θεραπεία με αζαθειοπρίνη (ΑΖΑ) ή η ενδοφλέβια χορήγηση 200m υδροκορτιζόνης (ΥΔΡ) αμέσως πριν την έγχυση ινφλιξιμάμπης (ΙΦΞ) ενδέχεται να αποτρέξει την ανάπτυξη αντισωμάτων στην ινφλιξιμάμπη (ΑΤΙ) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντεροπάθεια, και ιδίως νόσο του Crohn (NC). Η ανάπτυξη ΑΤΙ μπορεί να απηρεάσει την μακρόχρονη θεραπεία των ασθενών με ΙΦΧ μειώνοντας την αποτελεσματικότητα (επιβάλλοντας τη μείωση των μεσοδιαστημάτων θεραπείας ή/και αυξάνοντας τη δόση του φαρμάκου), και ίσως και την ασφάλεια της θεραπείας. Όμως, αν κάποια από τις δύο στρατηγικές υπερέχει της άλλης στα μακροχρόνια κλινικά πλεονεκτήματα που μεταφράζονται σε επιμήκυνση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και ασφαλέστερη χορήγηση της ΙΦΞ δεν έχει αποδειχθεί. Σκοπός της μελέτης ήταν να ελεγχθεί αν η χορήγηση ΥΔΡ πριν την έγχυση ΙΦΞ ή η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΖΑ αποτρέπουν την έκπτωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ΙΦΞ σε μια προοπτική μελέτη ασθενών με NC. Ασθενείς και μέθοδος: Κριτήρια επιλογής ήταν η ενεργός, εξαρτημένη από κορτικοειδή φλεγμονώδης NC, όπως επιβεβαιωνόταν με μια πρόσφατη ειλεοκολοσκόπηση, εντερόσκλυση, γαστροσκόπηση, με τιμές δείκτη δραστηριότητας της NC (CDAI) παρά την συγχορήγηση κορτικοειδών. Ασθενείς με προηγούμενη πρώιμη ανεπιθύμητη ενέργεια (ιδιοσυγκρασιακή ή όχι) στην ΑΖΑ έλαβαν ΥΔΡ (250mg IV) πριν από κάθε έγχυση ΙΦΞ στα πλαίσια της θεραπείας επαγωγής της ύφεσης (0,2,6 εβδ) και συντήρησης (κάθε 8 εβδομάδες) ενώ ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ΑΖΑ έλαβαν ΑΖΑ σε δόση 2-2,5mg/kg/ημέρα. Τα κορτικοειδή διακόπτονταν σταδιακά (5mg/εβδομάδα). Ασθενείς που αδυνατούσαν να διακόψουν τα κορτικοειδή αδυνατούσαν να ανεχθούν ή εμφάνιζαν ανεπιθύμητη ενέργεια που επέβαλε την διακοπή της αγωγής αποσυρόταν από τη μελέτη. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν κάθε μήνα με κλινική εξέταση, μέτρηση του CDAI πριν την επίσκεψη και εργαστηριακές εξετάσεις για δύο χρόνια. Συνολικά, 17 ασθενείς έλαβαν ΑΖΑ/ΙΦΞ και 17 ΥΔΡ/ΙΦΞ. Δεν υπήρχαν στατιστικές διαφορές στα κλινικά, δημογραφικά, κοινωνικά χαρακτηριστικά, τις κοινωνικές συνήθειες, και τα νοσολογικά χαρακτηριστικά της νόσου (διάρκεια, δραστηριότητα, εντόπιση, εξωεντερικές εκδηλώσεις νόσου, θεραπεία με κορτικοειδή, κλπ) μεταξύ των δύο ομάδων αν και ασθενείς στην ομάδα ΥΔΡ/ΙΦΞ είχαν κάπως μακρύτερη διάρκεια νόσου. Στην ομάδα ΑΖΑ/ΙΦΞ ένας ασθενής απεσύρθη λόγω εκπτώσεως της θεραπείας με ΙΦΧ και δύο για ανεπιθύμητες ενέργειες στην ΑΖΑ ενώ δύο ασθενείς χρειάστηκαν αύξηση της δόσης της ΙΦΞ για διατήρηση του αποτελέσματος της θεραπείας. Στην ομάδα ΥΔΡ/ΙΦΞ ένας ασθενής αποσύρθηκε λόγω αλλεργικής αντίδρασης στην ΙΦΞ 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και δύο ασθενείς χρειάστηκαν αύξηση της δόσης της ΙΦΞ για διατήρηση του αποτελέσματος της θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες. Ουδείς ασθενής ανέπτυξε de novo αντισώματα κατά της διπλής έλικας του DNA. Συμπέρασμα: Η πιλοτική αυτή μελέτη δεν επιβεβαίωσε την υπεραχή μιας εκ των δύο εφαρμοζομένων θεραπειών στη μακροχρόνια ασφάλεια της θεραπείας και την αποτροπή της θεραπευτικής εκπτώσεως της ΙΦΞ.

P8

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ NRAMP1 ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Μ. Γαζούλη[1], Γ. Ι. Μάντζαρης[2], Α. Χρηστίδου[2], Α. Αρχιμανδρίτης[3], Ν. Π. Ανάγνου[1]

[1]Εργαστήριο Βιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών,
[2]Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός,
[3]Β' Παθολογική Κλινική Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Αθηνών.

Εισαγωγή: Το γονίδιο NRAMP1 εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και στον καθορισμό της Th1 έναντι της Th2 ανοσολογικής απόκρισης σε επίδραση ειδικών αντιγόνων. Γενετικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου αυτού επηρεάζουν την λειτουργία του. Δεδομένου ότι τα μακροφάγα εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου του Crohn (NC), οι πολυμορφισμοί στο NRAMP1 δύναται να σχετίζονται με τη γενετική προδιάθεση της νόσου.

Σκοπός: Να διερευνηθεί ο ρόλος λειτουργικών πολυμορφισμών του NRAMP1 στην NC.

Υλικό-Μέθοδος: Μελετήθηκαν 10 πολυμορφισμοί [η μικροδορυφορική επανάληψη 5'(GT) n στον υποκινητή και οι πολυμορφισμοί: 274C/T, D543N G/A, 823C/T, 237C/T, INT4G/C, 577-18G/A, A318VC/T, 1465-85G/A και 1729+55del4]. Η γονοτυπική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το συνδυασμό PCR-RFLP και προσδιορισμό της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας σε 196 ασθενείς με NC, 98 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και σε 200 υγιή άτομα. Η έκφραση του NRAMP1 προσδιορίστηκε με τη μεθολογία της πολλαπλής ημιποσοτικής RT-PCR.

Αποτελέσματα: Οι πολυμορφισμοί [5'(GT)n, D543N και INT4G/C] βρέθηκαν να συσχετίζονται σημαντικά με τη NC. Κανένας από τους πολυμορφισμούς δε βρέθηκε να σχετίζεται με την ελκώδη κολίτιδα. Σε συμφωνία με μελέτες που αφορούν αυτοάνοσα νοσήματα, το αλλήλιο 3 του λειτουργικού πολυμορφισμού 5'(GT)n στην περιοχή του υποκινητή, βρέθηκε να σχετίζεται με τη NC περισσότερο από τους υπόλοιπους (odds ratio 1.51; 95%CI: 1.14-1.99; p=0.004). Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς με NC που ήταν ομοζυγώτες για το αλλήλιο 3, εξέφραζαν υψηλότερα επίπεδα NRAMP1 mRNA σε σχέση με τους φορείς του αλληλίου 2 σε ομόζυγη κατάσταση. Με βάση τα ανωτέρω δεδομένα, μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι ο αλλήλιο 3 στη NC μπορεί να οδηγεί σε υπερενεργοποίηση των μακροφάγων του εντερικού τοιχώματος που εκτίθενται χρονίως σε λιποπολσακχαρίτες και αυτό μπορεί επομένως να δημιουργεί τον αυτοάνοσο φαινότυπο χαρακτηριστικό για τη NC.

Συμπέρασμα: Τα δεδομένα μας υποστηρίζουν ότι οι πολυμορφισμοί του γονιδίου NRAMP1 σχετίζονται με την αιτιοπαθογένεια της NC.

P9

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΜΠΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.

Γ. Ι. Μάντζαρης, Α. Χρηστίδου, Σ. Μπαλάς,* Α. Ρούσσος, Ν. Κανελλόπουλος, Σ. Κοιλάκου, Ν. Ράπτης, Ι. Καλαφατάς, Ν Αποστόλου, Ε. Γρίβας, Α. Τσιρογιάννη[+], Χρ. Παπαστεριάδη[+], Α. Νάκος[^], Α. Αρχιμανδρίτης,*.

Α' Γαστρεντερολογική Κλινική και Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας[+], ΓΝΑ Ευαγγελισμός, Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική[^] και Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Ιπποκράτειο ΓΝΑ.*

Η χορήγηση βιολογικών θεραπειών για τη θεραπεία της νόσου του Crohn (NC) και της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) μπορεί να διεγείρει φαινόμενα αυτοανοσίας, η παθογένεια των οποίων δεν έχει αποσαφηνισθεί.

Σκοπός της μελέτης: Να ελεγχθεί αν η χρόνια θεραπεία ινφλιξιμάμπης (ΙΦΞ) επάγει τη δημιουργία αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με NC και ΕΚ σε μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη.

Ασθενείς και μέθοδος: Ασθενείς με ενεργό (CDAI > 150), εξαρτημένη ή ανθεκτική στα στεροειδή NC ή ΕΚ, χωρίς σύγχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη ή 6-μερκαπτοπουρίνη) που λαμβάνουν μονοθεραπεία με ΙΦΞ για επαγωγή και συντήρηση της ύφεσης. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία επαγωγής με ΙΦΞ (5mg/kg στις 0,2,6 εβδ.) και μετά θεραπεία συντήρησης (ίδια δόση ανά 8 εβδ). Σε κλινική ένδειξη αναπτύξεως δευτερογενούς αντοχής η δόση της ΙΦΞ διπλασιαζόταν και ενδεχομένως το μεσοδιάστημα θεραπείας μειωνόταν (6 εβδ). Όλοι οι ασθενείς είχαν Mantoux test, α/α θώρακος, HBsAg και anti-HCV αρνητικά πριν τη θεραπεία και συγκατατέθηκαν να λάβουν ΙΦΞ. Πριν από κάθε έγχυση ο ασθενής εξεταζόταν πλήρως κλινικά, υποβαλλόταν σε εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας (αιματολογικές, βιοχημικές εξετάσεις, ΤΚΕ, CRP, πλήρη πήξη) και ελάμβανε προληπτικώς αντιϊσταμινικό και ένεση 250mg υδροκορτιζόνης IV. Πριν από την 1η έγχυση ΙΦΞ ελέγχονταν τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών ορού, γινόταν Η/Φ λευκωμάτων και προσδιορισμός των κάτωθι αυτοαντισωμάτων ή αντισωμάτων: ANA, DNA, dsDNA, SMA, AMA, pANCA, άτυπα ANCA, cANCA, anti-PR3, anti-MPO, LKM-1, EMA, AGA, tTG, anti-TPO, anti-TG, IgM/IgG ACA, anti-histone, αντικεντρομεριδιακά, anti-SSLa, anti-SRRo. Τα ίδια αντισώματα/αυτοαντισώματα ελέγχονταν κατόπιν ανά 2 συνεδρίες έγχυσης ΙΦΞ.

Αποτελέσματα: Ανακοινώνονται αποτελέσματα από 22 ασθενείς με NC [13Α,9Γ, ηλικίας 26(17-55) ετών] και 9 με ΕΚ [3Α,6Γ, 26 (20-38) ετών]. Στη NC, 6 ασθενείς είχαν περιδερική νόσο, 4 επέμβαση για στενωτική ειλεΐτιδα, 3 αγκυλωτική σπονδυλίτιδα, και οι λοιποί φλεγμονώδη νόσο. Στην ΕΚ, 7 είχαν εκτεταμένη και 2 αριστερόπλευρη νόσο. Έχουν γίνει 222 εγχύσεις (7,16 εγχύσεις/ασθενή, εύρος 3-33). Τρεις ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία (πρωτοπαθής μη ανταπόκριση 2, απώλεια ανταπόκρισης 1) και άλλοι 3 ασθενείς λαμβάνουν διπλάσια δόση ΙΦΞ. Από τους ασθενείς με NC 4 είχαν αφετηριακά θετικά IgG-AGA, 11 είχαν θετικά ANA (τίτλοι >1:160, με στικτό φθορισμό και μιτωτικές μορφές) και ένας θετικά pANCA (1:80). Από τους ασθενείς με ΕΚ, 4 είχαν θετικά pANCA (>1:160) και ένας άτυπα ANCA. Το προφίλ αυτό δεν άλλαξε με τη θεραπεία αν και παρατηρήθηκε διακύμανση των τίτλων, εκτός 4 ασθενών με NC/pANCA (1) και NC/IgG-AGA (3), στους οποίους δεν ανιχνεύθηκαν μετά τη θεραπεία. Δύο ασθενείς (1 ΕΚ, 1 NC) εμφάνισαν de novo ACA (x2-3 αυξημένα). Ουδείς εμφάνισε ΣΕΛ ή τύπου ΣΕΛ εκδηλώσεις και η απέκριση λευκώματος ούρων και κρεατινίνης/24 ώρες ήταν φυσιολογικά παρά την συνέχιση της θεραπείας.

Συμπεράσματα: Τα πρόδρομα αυτά αποτελέσματα δείχνουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης αυτοαντισωμάτων και εκδήλωσης φαινομένων αυτοανοσίας δεν είναι συχνός σε ασθενείς με ΕΚ ή NC που λαμβάνουν χρονίως θεραπεία με ΙΦΞ.

P10

ΜΕΛΕΤΗ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ.

Κωνσταντίνος Χ. Κατσάνος, Marc Ferrante, Herma Fidder, Liesbet Henckaerts, Δημήτριος Κ. Χριστοδούλου*, Gert Van Assche, Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος*, Séverine Vermeire, Paul Rutgeerts.

*Department of Gastroenterology, University of Leuven Hospitals, Leuven, Belgium, *1η Παθολογική Κλινική και Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Υπάρχουν αλληλοαναιρούμενες μελέτες για την ασφάλεια και τον κίνδυνο για νεοπλασία σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) οι οποίοι λαμβάνουν αζαθειοπρίνη (AZA).

ΣΚΟΠΟΣ: Η περιγραφή της μακροχρόνιας ασφάλειας και του κινδύνου για νεοπλασία σε σειρά ασθενών με ΙΦΠΕ υπό AZA σε ένα κέντρο αναφοράς.

ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναδρομική μελέτη 1815 ασθενών με ΙΦΠΕ (1355 Crohn's [CD], 447 με ελκώδη κολίτιδα [UC], 13 με αδιευκρίνιστη κολίτιδα [IC]).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ταυτοποιήθηκαν 729 ασθενείς με ΙΦΠΕ που έλαβαν ή λαμβάνουν AZA (555 CD, 169 UC, 5 IC). Η μέση διάρκεια της πάθησης ήταν 12 έτη (εύρος [IQR] 7-19 έτη) και ο χρόνος παρακολούθησης υπό AZA/6-MP ήταν (μέση, IQR) 7.1 (4.4-9.7) έτη. Θεραπεία συνδυασμού με Infliximab (IFX) χορηγήθηκε σε 232 ασθενείς (208 CD). Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AZA πραγματοποιήθηκε τμηματική εντερεκτομή σε 190 (26.2%) ασθενείς και ολική κολεκτομή σε 74(10.2%). Συνολικά 15 [2%] ασθενείς (12 CD, 3UC / 12 γυναίκες, 3 άνδρες) διεγνώσθησαν με 17 νεοπλασίες, όλες εξωεντερικού τύπου, όχι όμως λέμφωμα. Θεραπεία συνδυασμού με IFX έλαβαν 13 ασθενείς. Στην σειρά των AZA ασθενών η θνητότητα ήταν 0.82% (6/729 ασθενείς). Ταυτοποιήθηκαν 88/729 (12%) ασθενείς με σχετιζόμενη με AZA μυελοτοξικότητα (MT) στους οποίους χρειάστηκε τροποποίηση ή διακοπή της θεραπείας. Λοιμώξεις διεγνώσθησαν σε 27(30%) MT ασθενείς, 8 εκ των οποίων ήταν σοβαρές και 4/8 ήταν ιογενούς αιτιολογίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Σε μια σειρά 729 ΙΦΠΕ ασθενών υπό AZA/6-MP ενός κέντρου αναφοράς η θνητότητα ήταν 0.82% και ο επιπολασμός νεοπλασιών ήταν 2%, όλες εξωεντερικού τύπου χωρίς λεμφώματα. Η διάρκεια της θεραπείας, η ηλικία και η MT δεν συσχετίστηκαν με πιο αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας. Λοιμώξεις διαγνώστηκαν στο ένα τρίτο των ασθενών με MT και το ήμισυ των σοβαρών λοιμώξεων ήταν ιογενούς αιτιολογίας.

P11

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ

Τ. Φελέκης, Μ. Κιτσανού*, Κ. Κατσάνος*, Δ. Χριστοδούλου*, Α. Παπαθανασόπουλος*, Β. Θεόπιστος, Ι. Ασπρούδης, Ε. Β. Τσιάνος*.

*Οφθαλμολογική Κλινική και *Α' Παθολογική Κλινική (Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα) Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Υπάρχουν ελάχιστες μελέτες στην Ελλάδα για τη συχνότητα των οφθαλμικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων (ΙΦΠΕ).

ΣΚΟΠΟΣ: Η μελέτη της συχνότητας εμφάνισης οφθαλμικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΙΦΠΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα.

ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ: Προοπτική μελέτη ενός κέντρου. Συνολικά 60 ασθενείς με ΙΦΠΕ υπεβλήθησαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο ο οποίος περιελάμβανε μέτρηση της οπτικής οξύτητας, εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία, μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και έλεγχο του βυθού με συνοδό φλουροαγγειογραφία όπου εκρίνετο απαραίτητη. Από τους 60 ασθενείς (32 άρρενες και 28 γυναίκες) που εξετάστηκαν 15 είχαν ενεργό πάθηση και 45 ανενεργό. Από ελκώδη κολίτιδα έπασχαν 31 (52%) ασθενείς (15 άνδρες και 16 γυναίκες) ενώ από ν. Crohn 29 (48%) ασθενείς (17 άνδρες και 12 γυναίκες).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οφθαλμικές εκδηλώσεις παρουσιάστηκαν σε 26 (43%) ασθενείς (12 άρρενες και 14 γυναίκες). Από αυτούς 13 είχαν ελκώδη κολίτιδα και 13 ν. Crohn. Επιπεφυκίτιδα διεγνώσθη σε έναν ασθενή, επισκληρίτιδα σε 2 ασθενείς ενώ σκληρίτιδα δεν διεγνώσθη σε κανέναν ασθενή. Ιριδοκυκλίτιδα παρουσίασαν 3 ασθενείς, σε 2 ήταν ετερόπλευρη και σε 1 αμφοτερόπλευρη. Ετερόπλευρη χοριοειδίτιδα διεπιστώθη σε 1 ασθενή. Επιπρόσθετα, η εξέταση του βυθού κατέδειξε 1 ασθενή με σημεία αγγειίτιδας και 1 ασθενή με οπτική νευρίτιδα. Διαταραχές από το μελάγχρουν επιθηλίου (RPED) παρουσίασαν 3 ασθενείς. Δύο άρρενες ασθενείς παρουσίασαν ορώδη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Συνολικά 8 ασθενείς εμφάνισαν κορτιζονικό καταρράκτη και 13 ασθενείς ξηροφθαλμία. Βλεφαρίτιδα διεγνώσθη σε μια θήλυ ασθενή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Σε αυτό το δείγμα μελέτης αποτυπώνεται η ποικιλία των συνήθων οφθαλμικών εκδηλώσεων της ΙΦΠΕ και ορισμένα σπανιότερα ευρήματα που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να διερευνώνται προσεκτικά όπως η προσβολή του οπτικού νεύρου και των αγγείων του βυθού.

P12

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΑΜΥΛΑΣΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Κ. Χ. Κατσάνος, Β. Θεόπιστος, Α. Παπαθανασόπουλος, Ο. Βάσιου, Π. Ζώης, Β. Γραμμενιάτης, Δ. Χριστοδούλου, Ε.Β. Τσιάνος.

Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Α' Παθολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Υπάρχουν ελάχιστες μελέτες για την κλινική σημασία της υπεραμυλασαιμίας στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ)

ΣΚΟΠΟΣ: Ο προσδιορισμός του επιπολασμού και της κλινικής σημασίας της υπεραμυλασαιμίας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ στη Βορειο-Δυτική Ελλάδα.

ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν φάκελοι 211 ασθενών με ΙΦΠΕ [ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) ή νόσο του Crohn (ΝΚ)]. Από τους ασθενείς (115 άνδρες, 96 γυναίκες) οι 175 είχαν ΕΚ και οι 26 ΝΚ .Το εύρος της ηλικίας των ασθενών ήταν 30-87 έτη (μέση ηλικία 50.6 έτη) και η διάρκεια της πάθησης ήταν 12.4±4.2 έτη. Έγινε καταγραφή κάθε ασθενούς οποίος είχε μία τουλάχιστον φορά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής του υπεραμυλασαιμία [αμυλάση (ΑΜΣ) ορού άνω των 90UI/ml].

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Υπεραμυλασαιμία διαγνώστηκε για μία τουλάχιστον φορά σε 21 ασθενείς (11.2%, εύρος τιμών ΑΜΣ 92-1648 UI/ml). Προσδιορισμός ισοαμυλασών κρίθηκε σκόπιμος σε έναν ασθενή δείχνοντας επικράτηση του παγκρεατικού ισοένζυμου. Έξι από τους 21 ασθενείς [13 άνδρες, 8 γυναίκες/ 10 με αριστερή ΕΚ, 6 με ΝΚ του τελικού ειλεού] ελάμβαναν αζαθειοπρίνη (26%). Όλες οι περιπτώσεις υπεραμυλασαιμίας διαπιστώθηκαν στα πρώτα 2.9±1.9 έτη από τη διάγνωση της ΙΦΠΕ. Μόνο ένας ασθενής με ΝΚ παρουσίασε δύο φορές παγκρεατίτιδα (ΑΜΣ 1648 UI/ ml) λόγω αλλεργικής αντίδρασης στην αζαθειοπρίνη ενώ οι άλλες περιπτώσεις υπεραμυλασαιμίας ήταν ασυμπτωματικές. Δύο ασθενείς με ΕΚ είχαν πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΑΜΣ 1175 UI/ ml) και υπερηχογενές πάγκρεας (ΑΜΣ 182 UI/ ml,) αντίστοιχα χωρίς άλλα ευρήματα. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της υπεραμυλασαιμίας με το φύλο, την εντόπιση και την έκταση της ΙΦΠΕ στους ασθενείς της μελέτης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στην παρούσα σειρά ασθενών με ΙΦΠΕ ο επιπολασμός της υπεραμυλασαιμίας ήταν 11,2%. Ένας ασθενής με νόσο Crohn εμφάνισε συμπτωματική υπεραμυλασαιμία λόγω αζαθειοπρίνης ενώ η ασυμπτωματική υπεραμυλασαιμία δεν συσχετίστηκε με κλινικά ευρήματα κατά την παρακολούθηση.

P13

Η ΠΕΡΙΕΔΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN ΣΤΗΝ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ

Αθανάσιος Παπαθανασόπουλος, Κωνσταντίνος Κατσάνος, Δημήτριος Χριστοδούλου, Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος.

Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Α' Παθολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Εισαγωγή: Η περιεδρική προσβολή της νόσου του Crohn (ΝΚ) παραμένει ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα, με διαρκή εξέλιξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρακτικών.

Σκοπός: Η περιγραφή της εμπειρίας μας σε ασθενείς με περιεδρική προσβολή νόσου Crohn (ΠΝΚ) στην Βορειοδυτική Ελλάδα.

Υλικό & Μέθοδος: Σε όλους τους ασθενείς με τεκμηριωμένη διάγνωση ΠΝΚ έγινε καταγραφή των επιδημιολογικών στοιχείων και των κλινικών, ενδοσκοπικών και απεικονιστικών ευρημάτων (συριγγογραφία, MRI-CT πυέλου, ενδοπρωκτικό υπερηχογράφημα) της εφαρμοσθείσας θεραπείας και της έκβασης μέχρι σήμερα.

Αποτελέσματα: Συνολικά διαγνώσθηκε ΠΝΚ σε 11 ασθενείς (1 γυναίκα), μέσης ηλικίας κατά την διάγνωση 34 ετών (34-56). Ο μέσος χρόνος από την διάγνωση της ΝΚ έως την διάγνωση της ΠΝΚ ήταν 22,6 μήνες (0-60). Σε 3 ασθενείς η περιεδρική προσβολή προηγήθηκε της διάγνωσης της ΝΚ (1-8 μήνες), ενώ σε έναν ασθενή επαναπροσδιόρισε την διάγνωση σε ΝΚ από ελκώδη κολίτιδα. 2 ασθενείς έπασχαν από τελική ειλεΐτιδα, ένας από ορθοσιμοειδίτιδα και 8 από ειλεοκολίτιδα (ένας μόνον άνευ αρθρίτιδας). Η νόσος είχε συριγγοποιό συμπεριφορά σε 2 και φλεγμονώδη στους υπόλοιπους. Κατά την διάγνωση της ΠΝΚ ο μέσος δείκτης CDAI ήταν 161 (98-236). 6 ασθενείς είχαν δερματικές υπερτροφικές πτυχές, 2 ραγάδα δακτυλίου και άλλοι 2 πρωκτική στένωση. Απεικονιστικά διαγνώστηκαν 3 περιεδρικά αποστήματα (2 υποδόρια, 1 ισχιοπρωκτικό) και 15 περιεδρικά συρίγγια (5 διασφιγκτηριακά, 3 εξωσφιγκτηριακά, 2 υπερσφιγκτηριακά, 4 μεσοσφιγκτηριακά και ένας τυφλός πόρος). Σε 10 ασθενείς χορηγήθηκαν ανοσοκατασταλτικά, σε 6 ινφλιξιμάμπη και 5 υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση (παροχέτευση αποστήματος, συριγγοτομή, τοποθέτηση χαλαρού seton). Σε μέσο χρόνο παρακολούθησης 74 μηνών (8-220) διαπιστώθηκε παρατεταμένη σύγκλιση συριγγίων σε 7 ασθενείς (μέσος χρόνος απάντησης 4,8 μήνες, εύρος 2-9), ενώ στους υπόλοιπους 4 αυτά παραμένουν ανθεκτικά ή υποτροπίασαν.

Συζήτηση/Συμπεράσματα: Τα προκαταρκτικά αυτά αποτελέσματα αναδεικνύουν χαμηλό επιπολασμό της ΠΝΚ στην Βορειοδυτική Ελλάδα, με μια τάση για επιπλεγμένα-υψηλώς κείμενα περιεδρικά συρίγγια. Η συνεχιζόμενη προοπτική καταγραφή θα επιτρέψει την εξαγωγή ασφαλέστερων στατιστικά συμπερασμάτων.

P14

ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΕΛΛΕΙΨΗ ACTH ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Γεώργιος Καλαμπόκης[1], Βασιλική Βασιλείου[2], Λεωνίδας Χρήστου[1], Αγαθοκλής Τσατσούλης[2], Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος[1]

Α' Παθολογική Κλινική[1], και Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα[1], Ενδοκρινολογικό Τμήμα[2], Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα.

Εισαγωγή: Λίγες αναφορές υπάρχουν σχετικά με την υποφυσιακή λειτουργία σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Η μεμονωμένη έλλειψη ACTH είναι ασυνήθης αιτία δευτεροπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας, πιθανόν ανοσολογικής αρχής. Σε ασθενή νόσο του Crohn δεν έχει έως τώρα περιγραφεί.

Σκοπός: Η περιγραφή περιπτώσεως μεμονωμένης έλλειψης ACTH σε ασθενή με νόσο του Crohn

Υλικό και μέθοδος: Ασθενής 37 ετών με ιστορικό νόσου του Crohn από 11ετίας παρουσιάστηκε με βλεννώδεις διάρροιες διάρκειας 1 εβδομάδος και ανορεξία, καταβολή, απώλεια βάρους 7 kg από τριμήνου. Ο ασθενής ελάμβανε σουλφασαλαζίνη 3 g/ημέρα, αλλά 2 εβδομάδες προ της εισαγωγής μείωσε την δόση σε 1.5 g/ημέρα καθώς θεώρησε το φάρμακο υπεύθυνο για τα συμπτώματά του. Στην κλινική εξέταση ο ασθενής ήταν ωχρός και αφυδατωμένος με ορθοστατική πτώση της αρτηριακής πιέσεως. Παρά την έντονη ενυδάτωση και την ύφεση των διαρροιών με την αύξηση της δόσης της σουλφασαλαζίνης ο ασθενής παρέμεινε αιμοδυναμικά ασταθής. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε αναιμία, υπογλυκαιμία, και υπονατριαιμία με σημαντική νατριούρηση. Περαιτέρω διερεύνηση αποκάλυψε χαμηλά βασικά επίπεδα κορτιζόλης χωρίς ανιχνεύσιμη ACTH, φυσιολογικές τιμές FSH, LH, PRL, GH και τεστοστερόνης, και πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό με αρνητικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Ο απεικονιστικός έλεγχος της υπόφυσης (MRI) ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Αποτελέσματα: Η χορήγηση υδροκορτιζόνης 30 mg/ημέρα συνοδεύτηκε από κλινική και εργαστηριακή βελτίωση. Ο δυναμικός έλεγχος της υποφύσεως 4 μήνες αργότερα επιβεβαίωσε την διάγνωση της μεμονωμένης έλλειψης ACTH.

Συζήτηση/Συμπεράσματα: Απώλεια βάρους, καταβολή, υπόταση, αναιμία, υπογλυκαιμία, διαταραχή απέκκρισης ύδατος, υπονατριαιμία και πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός που αποκαθίσταται με την θεραπεία υποκατάστασης με στεροειδή είναι συχνά ευρήματα στην μεμονωμένη έλλειψη ACTH. Απεικονιστικά, η υπόφυση μπορεί να είναι φυσιολογική. Παθογενετικά, η νόσος έχει σχετισθεί με αυτοάνοση λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα. Υποβλεννογόνια αγγειίτιδα του εντέρου και αυτοάνοσες εκδηλώσεις έχουν περιγραφεί στην νόσο του Crohn. Η διάγνωση μεμονωμένης έλλειψης ACTH σε ασθενή με νόσο του Crohn ενισχύει την συμμετοχή ανοσολογικών μηχανισμών στην παθογένεση της τελευταίας.

P15

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΕΡΙΕΔΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ CROHN ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΠΥΕΛΟΥ

Λ. Μπουρίκας[1], Η. Ξυδα[2], Β. Οικονόμου[1], Π. Μπουρμπάκη[1], Ι. Καραντάνας[2], Η. Κουρούμαλης[1], Ι Κουτρουμπάκης[1].

[1]Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης, Γαστρεντερολογική Κλινική
[2] Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης, Τομέας Ακτινολογίας

Εισαγωγή: Το 25 % των ασθενών με νόσο Crohn αναπτύσσουν περιεδρική νόσο. Η αντιμετώπιση των περιεδρικών συριγγίων σε ασθενείς με νόσο Crohn βασίζεται στην κατάλληλη αντιμετώπιση τόσο της εντερικής νόσου όσο και των περιεδρικών εκδηλώσεων. Σημαντικός παράγοντας για την επιτυχή αντιμετώπιση των περιεδρικών συριγγίων αποτελεί η έγκαιρη και σωστή εκτίμηση του μεγέθους του προβλήματος.
Η μαγνητική τομογραφία πυέλου αποτελεί μια αρκετά χρήσιμη εξέταση στην εκτίμηση των περιεδρικών συριγγίων καθώς προσδιορίζει με ακρίβεια τις δομές της περιοχής, ενώ είναι μη επεμβατική, φιλική προς τον ασθενή, μέθοδος. Θεωρείται σήμερα σαν βασική μέθοδος εκτίμησης ασθενών με περιεδρικά συρίγγια .

Σκοπός: Ο καθορισμός ενός θεραπευτικού αλγορίθμου αντιμετώπισης των ασθενών με περιεδρική νόσο Crohn με βάση τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης, της ενδοσκόπησης και τα ευρήματα από την Μαγνητική τομογραφία πυέλου.

Ασθενείς και μέθοδοι: Έντεκα ασθενείς με περιεδρική νόσο Crohn (6 άνδρες και 5 γυναίκες, ηλικίας 18-65 ετών, μέση ηλικία 44,5 έτη) που παρακολουθούνται στην Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου υποβλήθηκαν σε κολονοσκόπηση και σε Μαγνητική Τομογραφία πυέλου. Με βάση το δείκτη ενεργότητας της περιεδρικής νόσου (PDAI), τα ενδοσκοπικά ευρήματα και τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των συριγγίων καθορίστηκε η αντιμετώπιση των ασθενών σύμφωνα με προκαθορισμένο αλγόριθμο. Ως απλά χαρακτηρίστηκαν τα χαμηλά συρίγγια με ένα εξωτερικό στόμιο και χωρίς φλεγμονή του ορθού, αποστήματα ή επέκταση σε γειτονικά όργανα. Ως σύνθετα χαρακτηρίστηκαν τα υψηλά, με πολλαπλά στόμια, αλλά και με ύπαρξη φλεγμονής του ορθού, αποστημάτων ή επέκτασης σε γειτονικά όργανα.

Αποτελέσματα: Από τα μέχρι τώρα πρόδρομα αποτελέσματα σε 5 περιπτώσεις ασθενών διαπιστώθηκαν απλά συρίγγια και σε 6 σύνθετα βάσει των ευρημάτων της Μαγνητικής Τομογραφίας πυέλου. Οι ασθενείς που συμμετέχουν στην μελέτη και όσοι επιπλέον ενταχθούν στην πορεία θα παρακολουθούνται, βάσει πρωτοκόλλου, τα επόμενα 2 έτη. Η συμβολή της Μαγνητικής Τομογραφίας πυέλου στην θεραπευτική αντιμετώπιση θα αναλυθεί με την ολοκλήρωση της μελέτης.

Συμπεράσματα: Η χρήση της Μαγνητικής τομογραφίας πυέλου σε ασθενείς με περιεδρική νόσο Crohn δύναται να συμβάλλει ουσιαστικά στον χαρακτηρισμό των συριγγίων, στην παρακολούθηση της ενεργότητας της περιεδρικής νόσου και τον καθορισμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

P16

ΠΡΟΤΥΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ)

Κ. Καρμίρης, Ι.Ε. Κουτρουμπάκης, Π. Ουσταμανωλάκης, Ι. Μοσχανδρέα, Η. Κουρούμαλης

Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστήμιακό Νοσοκομείο, Ηράκλειο Κρήτης

Εισαγωγή: Η νόσος Crohn (NC) και η ελκώδης κολίτις (ΕΚ) αποτελούν χρόνιες υποτροπιάζουσες εντερικές νόσους. Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας για παράγοντες κινδύνου υποτροπής είναι μεμονωμένα και ασαφή.

Σκοπός: Η προοπτική καταγραφή με βάση προκαθορισμένο πρωτόκολλο παραγόντων κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς με ΙΦΕΝ σε διάστημα δύο ετών (9/04-9/06).

Υλικό και Μέθοδος: 95 ασθενείς με ΙΦΕΝ (34 NC και 61 ΕΚ) νοσηλεύθηκαν λόγω κλινικοεργαστηριακής και ενδοσκοπικής υποτροπής και απάντησαν στα εξής ερωτήματα: διακοπή αγωγής, χορήγηση ανοσοκατασταλτικών ή Infliximab, πρόσφατη λήψη κορτικοστεροειδών, ΜΣΑΦ, ή αντιβίωσης, πρόσφατη λοίμωξη, διάγνωση άλλης πάθησης, χειρουργική επέμβαση ή ταξίδι στο εξωτερικό (τελευταίο τρίμηνο), υπερβολική κόπωση ή stress και αλλαγή καπνιστικής συνήθειας. Επίσης αξιολογήθηκαν η καλλιέργεια και η παρασιτολογική κοπράνων, η παρουσία CMV λοιμώξεως και η επέκταση της νόσου στον ενδοσκοπικό έλεγχο. Η καταγραφή έγινε με βάση δείκτη ενεργότητας νόσου CDAI≥150 για τη NC και SCCAI≥4 για την ΕΚ.

Αποτελέσματα: 22 ασθενείς (23%) διέκοψαν την αγωγή, 16 (16.8%) λάμβαναν ανοσοκατασταλτικά και 7 (7.3%) infliximab, 28 (29.5%) έλαβαν κορτικοστεροειδή, 24 (25.3%) ΜΣΑΦ και 19 (20%) διάφορα αντιβιοτικά, 25 (26.3%) περιέγραψαν λοίμωξη, 8 (8.4%) διάγνωση άλλης πάθησης, 3 (3.1%) χειρουργική επέμβαση, 3 (3.1%) ταξίδι στο εξωτερικό, 44 (46.3%) υπερβολική κόπωση, 33 (34.7%) υπερβολικό stress ενώ 11 (11.6%) άλλαξαν καπνιστική συνήθεια. 9 ασθενείς (9.5%) ανέδειξαν θετική καλλιέργεια κοπράνων (6 Clostridium difficile), 3 (3.1%) CMV λοίμωξη και 11 (11.6%) ενδοσκοπική επέκταση της νόσου.

Συμπέρασμα: Τα ως άνω αποτελέσματα αναδεικνύουν τη συχνή παρουσία και πιθανή επίδραση κάποιου ή κάποιων σημαντικών παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, που εμφανίζουν υποτροπή.

P17

ΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΛΥΣΗΣ TAFI ΚΑΙ PAI-1 ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

Γ. Τσιολακίδου, Ι. Ε. Κουτρουμπάκης, Α. Σφυριδάκη, Κ. Κουκούτση, Α. Θεοδωροπούλου, Η. Α. Κουρούμαλης

Γαστρεντερολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Μονάδα Αιμοδοσίας Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου και Γαστρεντερολογική Κλινική Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ: Ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (1-3). Η υπο-ινωδογονόλυση έχει προταθεί ως ένας πιθανός παθογενετικός μηχανισμός (4-5). Ο αναστολέας της ενεργοποίησης του ιστικού πλασμινογόνου (PAI-1) και ο ενεργοποιούμενος από την θρομβίνη αναστολέας της ινωδογονόλυσης του πλάσματος (TAFI) θεωρείται ότι αναστέλουν τη διαδικασία της ινωδογονόλυσης. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να προσδιορίσουμε τα επίπεδα των TAFI και PAI-1 στο πλάσμα ασθενών με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ) σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.

ΜΕΘΟΔΟΙ: 128 ασθενείς με ΙΦΕΝ [66 ελκώδης κολίτιδα (UC) 62 νόσος Crohn (CD)] και 37 υγιείς μάρτυρες συμμετείχαν στη μελέτη. Τα επίπεδα των PAI-1 και TAFI στο πλάσμα υπολογίσθηκαν με τη χρησιμοποίηση δύο εμπορικά διαθέσιμων ELISA Kits ((Berichrom® PAI και ASSERACHROM TAFI αντίστοιχα). Εκτιμήθηκε ακόμη η συσχέτιση τους με κλινικές παραμέτρους της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου Crohn.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μέση τιμή του PAI-1 στο πλάσμα ήταν σημαντικά υψηλότερη τόσο στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (3.9±1.3 IU/ml), όσο και στους ασθενείς με νόσο Crohn (4.0±1.5 IU/ml) συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (3.2±1.1 IU/ml) *(P=0.02)*. Από την άλλη πλευρά η μέση τιμή του TAFI στο πλάσμα ήταν σημαντικά χαμηλότερη τόσο στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (14.8±3.1 μg/ml), όσο και στους ασθενείς με νόσο Crohn (13.3±3.4 μg/ml) συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (17.4±3.0 μg/ml) *(P<0.0001)*. Ασθενείς με ενεργό νόσο είχαν υψηλότερες τιμές PAI-1 σε σχέση με ασθενείς με ανενεργό νόσο ,αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό *(P=0.07)*. Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του TAFI και της ενεργότητας της νόσου.Δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της εντόπισης της νόσου και των επιπέδων PAI-1 και TAFI και στις δύο φλεγμονώδεις εντερικές νόσους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα επίπεδα του PAI-1 είναι αυξημένα, ενώ αντίθετα τα επίπεδα του TAFI είναι μειωμένα στο πλάσμα ασθενών με ΙΦΕΝ. Η διαταραχή της πηκτικότητας που παρατηρείται στους ασθενείς με ΙΦΕΝ ίσως να οφείλεται και σε μεταβολές των PAI-1 και TAFI.

P18

ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΣΕ ΚΡΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

Χ. Ζαβός, Ι. Κουτρουμπάκης, Ι. Νεραντζουλάκης, Γ. Παπαδάκης, Θ. Βουδούρη, Ι. Δαμηλάκης, Η. Κουρούμαλης

Γαστεντερολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και Τμήμα Ιατρικής Φυσικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Εισαγωγή: Ενώ αρχικές μελέτες υπεστήριξαν αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης στις φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ), πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η οστική πυκνότητα είναι συχνά φυσιολογική στους ασθενείς αυτούς με μικρή προοδευτική αλλαγή. Εντούτοις, επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι πάνω από 65 % των ασθενών με νόσο Crohn παρουσιάζουν χαμηλή οστική πυκνότητα, ενώ οστεοπενία / οστεοπόρωση παρατηρείται σχετικά σπάνια σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (35 %).

Σκοπός: Η καταγραφή της επίπτωσης της οστεοπενίας / οστεοπόρωσης σε Κρητικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ.

Υλικά & Μέθοδος: Στην παρούσα πιλοτική μελέτη συμπεριελήφθησαν 31 ασθενείς Κρητικής καταγωγής με ΙΦΕΝ. Συγκεκριμένα, συμμετείχαν 23 ασθενείς με νόσο Crohn (12 άνδρες / 11 γυναίκες, μέσης ηλικίας: 47,5±13,4 έτη, εύρος: 21-75 έτη) και 8 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (4 άνδρες / 4 γυναίκες, μέσης ηλικίας: 52,5±9,9 έτη, εύρος: 40-72 έτη). Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε μέτρηση οστικής πυκνότητας με μέθοδο απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA). Οι ανατομικές περιοχές που μετρήθηκαν ήταν η οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ), το αριστερό και το δεξιό μηριαίο οστούν. Υπολογίσθηκαν το Z-score που συγκρίνει την οστική πυκνότητα του εξεταζόμενου με την μέση οστική πυκνότητα ατόμων ίδιας ηλικίας, φύλου και σωματομετρικών χαρακτηριστικών, και το T-score που συγκρίνει την οστική πυκνότητα του εξεταζόμενου με την βέλτιστη μέση οστική πυκνότητα ατόμων ίδιου φύλου και σωματομετρικών χαρακτηριστικών. Επί Z-score <-1,5 υφίσταται ισχυρή ένδειξη ότι άλλοι παράγοντες εκτός από τη γήρανση εμπλέκονται στην μείωση της οστικής πυκνότητας. Τιμές T-score μεταξύ -1,0 και -2,49 θεωρούνται παθογνωμονικές οστεοπενίας, ενώ τιμές T-score <-2,5 θεωρούνται παθογνωμονικές οστεοπόρωσης.

Αποτελέσματα:

	Νόσος Crohn (n=23)		Ελκώδης κολίτις (n=8)	
	ΟΜΣΣ	Μηριαίο	ΟΜΣΣ	Μηριαίο
Z-score > -1,5	14	19	4	6
Z-score ≤ -1,5	9	4	4	2
T-score > -1,0	9	6	3	2
T-score -1,0 – -2,49	7	14	1	5
T-score ≤ -2,5	7	3	4	1

Συμπεράσματα: Σημαντικό ποσοστό των ασθενών με νόσο Crohn (73,9%) και ελκώδη κολίτιδα (75%) παρουσιάζουν οστεοπενία / οστεοπόρωση. Οι διαταραχές οστικής πυκνότητας φαίνεται ότι παρουσιάζονται πρωιμότερα στο μηριαίο οστούν, είναι δε μάλλον σοβαρότερες όταν εντοπίζονται στην ΟΜΣΣ.

P19

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ ΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΩΝ ΜΕ Tc-99m ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ (ΙΦΕΝ)

Μαρία Σταθάκη(1), Ιωάννης Κουτρουμπάκης(2), Σοφία Κουκουράκη(1), Κωνσταντίνος Καρμίρης(2), Ηλίας Κουρούμαλης(2), Νικόλαος Καρκαβίτσας(1).

(1) Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,
(2) Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης.

Εισαγωγή: Το πεντασθενές διμερκαπτοσουξινικό οξύ επισημασμένο με Tc-99m (Tc-99m (V) DMSA) θα μπορούσε να αποτελέσει μια χρήσιμη μη επεμβατική, πρακτική και αξιόπιστη μέθοδο για την ανίχνευση, εντόπιση και εκτίμηση της δραστηριότητας νόσου στις ΙΦΕΝ. Τα επισημασμένα με Tc-99m λευκοκύτταρα (Tc-99m HMPAO WBC), από την άλλη πλευρά, είναι η ευρείας χρήσης ραδιοϊσοτοπική μέθοδος για την εκτίμηση της ενεργότητας των ΙΦΕΝ.

Σκοπός & Μέθοδος: Ο σκοπός της μελέτης είναι η επιβεβαίωση της συμβολής του Tc-99m (V) DMSA και η σύγκριση του με το ευρέως αποδεκτό Tc-99m HMPAO WBC στην ανίχνευση, εντόπιση και εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου στις ΙΦΕΝ. Σπινθηρογραφική μελέτη με Tc-99m (V) DMSA πραγματοποιήθηκε σε 23 ασθενείς με κλινικά και ενδοσκοπικά επιβεβαιωμένη ΙΦΕΝ σε φάση έξαρσης (17 ελκώδη καλίτιδα, 6 νόσο Crohn) και αληθώς θετική μελέτη με Tc-99m HMPAO WBC. Η χρονική διαφορά μεταξύ των δυο σπινθηρογραφικών τεχνικών κυμαινόταν από 3-4 ημέρες. Με τον ασθενή σε ύπτια θέση, πρόσθια λήψη στην κοιλιακή χώρα πραγματοποιήθηκε 2 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 10mCi Tc-99m HMPAO WBC και 4 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 15mCi Tc-99m (V) DMSA.Το έντερο χωρίστηκε σε 5 τμήματα: λεπτό έντερο- τυφλό (1), ανιόν (2), εγκάρσιο (3), κατιόν (4) και ορθοσιγμοειδές (5). Προκειμένου να εκτιμηθεί η δραστηριότητας της νόσου, πραγματοποιήθηκαν ημιποσοτικές μετρήσεις, έχοντας ως σημείο αναφοράς την πρόσληψη του ρ/φ από την λαγόνιο ακρολοφία. Τα σπινθηρογραφικά αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα ενδοσκοπικά, ακτινολογικά και κλινικά.

Αποτελέσματα: Η σπινθηρογραφική μελέτη με Tc-99m HMPAO WBC ήταν θετική σε όλους τους ασθενείς και αντίστοιχη με τα ενδοσκοπικά ευρήματα. Η σύγκριση των δυο σπινθηρογραφικών τεχνικών έγινε σε 135 τμήματα. Τα ευρήματα με το Tc-99m (V) DMSA ήταν σε πλήρη συμφωνία με αυτά του Tc-99m HMPAO WBC σε 98 τμήματα και σε ασυμφωνία σε 37. Η ανάλυση της συμφωνίας μεταξύ των δυο μεθόδων με κ statistics έδειξε τα εξής αποτελέσματα: 0,75 (0,41-1,00), 0,61 (0,22-1,00), 0,56 (0,24-0,87), 0,52 (0,17-0,86), 0,60 (0,24-0,96) για τα τμήματα 1 έως 5 αντίστοιχα.

Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την χρησιμότητα του Tc-99m (V) DMSA ως μια μη επεμβατική εναλλακτική μέθοδο για την εκτίμηση της δραστηριότητας στις ΙΦΕΝ. Παρόλα αυτά, φαίνεται να υπολείπεται ελαφρώς του Tc-99m HMPAO WBC στην εντόπιση της νόσου. Τα ανωτέρω είναι τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μίας μελέτης η οποία συνεχίζεται.

P20

ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ (ΑΠΛΟΤΥΠΟΙ HLA) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Α. Χρηστίδου, Γ. Ι. Μάντζαρης, Αικ. Ταράση, Θ. Αθανασιάδης, Χρ. Παπαστεριάδη, Α. Αρχιμανδρίτης

Α Γαστρεντερολογικό Τμήμα και Τμήμα Ανοσολογίας Ιστοσυμβατότητας ΓΝΑ Ευαγγελισμός, Β Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΓΝΑ Ιπποκράτειο.

Εισαγωγή: Γονίδια του συστήματος HLA παίζουν ρόλο στον καθορισμό της ανοσιακής απόκρισης και έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νόσο Crohn με ασαφή μέχρι στιγμής αποτελέσματα.

Σκοπός: η συσχέτιση απλοτύπων HLA γονιδίων τάξεως II (κυρίως των πολυμορφισμών των DRB γονιδίων) με φαινοτύπους της νόσου Crohn όπως αυτοί ορίζονται με βάση την ταξινόμηση της Βιέννης (ALB).

Μέθοδος και υλικό: Μελετήθηκαν 54 ασθενείς με νόσο Crohn [Α/Γ: 22/32, μέσης ηλικίας 28 (εύρος 17-65) ετών]. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση την ταξινόμηση της Βιέννης ήταν:
A1/A2: 43/11, B1/B2/B3: 40/7/7, Ll/L2/L3/L4: 12/6/29/1 (L3+L4: 6)
Προσδιορίστηκαν με ορολογική μέθοδο (CDC Μικρολεμφοκυτταροτοξική) οι απλότυποι HLA και όπου ήταν δυνατό έγινε και έλεγχος HLA αλληλίων με μοριακές τεχνικές (SSP, SSOP).

Αποτελέσματα: Οι συχνότερα παρατηρούμενοι απλότυποι HLA- DR ήταν οι συνδυασμοί DR4/DR7, DR15/16, DR11/12+DR13/14. Η συσχέτιση των συνδυασμών αυτών με τα χαρακτηριστικά της νόσου φαίνεται στον Πίνακα 1:

HLA ΑΠΛΟΤΥΠΟΙ		DR4/DR7	DR15/16	DR11/12, DR13/14	ΑΛΛΟΙ
n		17	10	19	8
ΗΛΙΚΙΑ	A1	15 (88%)	8 (80%)	14 (73%)	6 (75%)
	A2	2 (12%)	2 (20%)	5 (27%)	2
ΕΝΤΟΠΙΣΗ (L)	(L)				
	L1	3 (17,6%)	2 (20%)	4 (21%)	3
	L2	1 (5,8%)	-	4 (21%)	1
	L3/L3+L4	13 (76%)	8 (80%)	11 (57,8%)	4
ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ	(B)				
	B1	12 (70%)	8 (80%)	15 (79%)	5
	B2	2 (15,8%)	1 (10%)	3 (15,7%)	2
	B3	4 (23,5%)	1 (10%)	1 (5,2%)	1

Συμπεράσματα: Οι συγκεκριμένοι HLA απλότυποι δεν φαίνεται να συσχετίζονται ισχυρά με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της νόσου στο παρόν δείγμα ασθενών με NC. Ο απλότυπος DR11/12+DR13/14 σχετίζεται ίσως λιγότερο με ειλεοκολική NC.

P21

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΣΟ-ΟΣΜΩΤΙΚΟΥ ΥΔΑΤΙΚΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΚΟΛΟΥΘΙΑΣ TRUE FISP

Ν. Παπανικολάου[1], Κ. Καρμίρης[2], Ι. Γραμματικάκης[1], Σ. Γκουρτσογιάννη[1], Λ. Μπουρίκας[2], Μ. Ρουσσομουστακάκη[2], Η. Κουρούμαλης[2], Ν. Γκουρτσογιάννης[1]

[1]ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ,ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ
[2]ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΣΚΟΠΟΣ
Στις εξετάσεις Μαγνητικής Τομογραφίας κοιλίας με τις συνήθεις τεχνικές η έλλειψη διάτασης του λεπτού εντέρου και ο περισταλτισμός του δεν επιτρέπουν ικανοποιητική αξιολόγησή του. Η μελέτη αποσκοπεί στην παρουσίαση και αρχική αξιολόγηση μιάς νέας τεχνικής Εντερόκλυσης με Μαγνητική Τομογραφία (ΜΕ) για τη μελέτη του λεπτού εντέρου (ΛΕ).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ
Στη μελέτη περιλαμβάνονται 52 ασθενείς, 30 με νοσο του Crohn και 22 με υποψία νοσήματος του λεπτού εντέρου που υποβλήθηκαν σε συμβατική Εντερόκλυση (ΣΕ) και σε ΜΕ με χορήγηση 1,5-2 lt iσο-οσμωτικού υδατικού διαλύματος μέσω ρινογαστρικού καθετήρα. Η ΜΕ έγινε με στεφανιαίες τομές των 5 χιλ. στη διάρκεια ενός κρατήματος αναπνοής με true FISP ακολουθία (fast imaging with steady state precession, rep time/echo time 6,5/3, flip angle700 scan time 18 sec, matrix 224 x 256, FOV 380 mm x 380 mm). Αξιολογήθηκαν ο βαθμός διάτασης του εντέρου, η ομοιογένεια σκιαγράφησης η ανάδειξη του τοιχώματος, η παρουσία artifacts και η συνολική ποιότητα εικόνας με τη βοήθεια πεντάβαθμης κλίμακας και σε σύγκριση με την ΣΕ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Η απεικόνιση του τοιχώματος και ο βαθμός διάτασης χαρακτηριστηκαν "πολύ καλή" προς "εξαιρετική" στην νήστιδα και "πολύ καλή" στον ειλεό. Η ομοιογένεια σκιαγράφησης "πολύ καλή" στη νήστιδα και "καλή" στον ειλεό. Τα artifacts κίνησης και chemical shift ήταν μικρής έκτασης τόσο στη νήστιδα όσο και στον ειλεό, ghost artifacts απουσίαζαν τελείως, ενώ susceptibility artifacts ήταν μικρής έκτασης στη νήστιδα και μικρής προς μέτριας έκτασης στον ειλεό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ
Η Εντερόκλυση με ΜΤ παρέχει ανάδειξη του τοιχώματος του εντέρου και διάταση του αυλού του, χωρίς παρουσία σημαντικής έκτασης artifacts και έχει καλή ανατομική συσχέτιση με την συμβατική εντερόκλυση.

P22

Stricturing esophageal disease complicating glycogen storage disease type 1b (GSB-1b): Case report

P. Nicolaou, G. Bamias, B. Sazanidis, K. Makrilakis, C. Mavrogiannis, I. Vafiadi

First Department of Propaedeutic Medicine of Athens University Medical School, Laiko General Hospital, Athens, Greece

Introduction: G SD-1b is a rare genetic disorder characterized by accumulation of glycogen in tissues and impaired neutrophil function due to a defective G-6-P transporter protein. An association between GSD-1b and Crohn's disease (CD) has been proposed.

Methods: We report the case of a young girl with GSD-1b who presented with both lower and upper GI tract symptoms. We present the diagnostic approach and evolution of the case.

Results: A 20-year-old woman was admitted for evaluation of episodes of food impaction, chronic diarrhea and abdominal pain. She was diagnosed with GSD-1b at 7 months of age based on the clinical history (hepatosplemomegaly, recurrent upper respiratory tract infections and hypoglycemic episodes) and positive family history (brother) for GSD-1b. Esophagoscopy and upper GI barium studies revealed a long, fibrotic, non-passable stenosis at the upper third of the esophagus, several ulcerative lesions and a non-communicating fistula tract. Colonoscopy showed patchy inflammatory changes more prominent on the proximal colon and around the ileocecal valve. Histology from colon and esophagus was compatible with IBD. CD was diagnosed and prednisolone 40 mg/day started with gradual dose tapering. The treatment resulted in clinical improvement of dysphagia and diarrhea. Nevertheless, repeat barium studies showed no radiological improvement of the esophageal stenosis.

Conclusions: Co-existence of GSD-1b and CD creates therapeutic difficulties, since a patent GI lumen is critical for feeding and prevention of potentially lethal hypoglycemia. The association of CD with GSD-1b, emphasizes the pathogenetic importance of the innate immune system in IBD.



ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ
ZITA CONGRESS AND TRAVEL
Τεχνολογικό Πολιτιστικό Πάρκο Λαυρίου
Τ.Θ. 504, Τ.Κ. 19500 Λαύριο
W: www.zita-congress.gr
Τηλ: +30 22920 60610, Fax: +30 22920 27530