

8^ο

**Πανελλήνιο Συνέδριο
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών
Νοσημάτων του Εντέρου**



12-14 Ιουνίου 2009



Rodos Palace - Ρόδος

Υπό την Αιγίδα του Δήμου Ροδίων



**Τελικό Πρόγραμμα
Βιβλίο Ομιλιών & Περιλήψεων**



HUMIRA[®]

adalimumab





 Schering-Plough

Il presente è un medicinale. Leggere attentamente il foglio illustrativo.
Per informazioni rivolgersi al proprio medico o al farmacista.
Per informazioni rivolgersi al proprio medico o al farmacista.
Farmaco registrato presso l'Agenzia per il Farmaco.
Farmaco registrato presso l'Agenzia per il Farmaco.
Farmaco registrato presso l'Agenzia per il Farmaco.

 **Remicade®**
INFLIXIMAB

Περιεχόμενα

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ	3
ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ	4
ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ	5
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	7
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	9
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΟΜΙΛΗΤΩΝ & ΠΡΟΕΔΡΩΝ	15
ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ	17
ΟΜΙΛΙΕΣ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΩΝ ΟΜΙΛΗΤΩΝ	21
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΠΡΟΦΟΡΙΚΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ	105
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ	113
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ	127

Χαιρετισμός Προέδρου

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου με τις νέες διαγνωστικές και θεραπευτικές εξελίξεις ευρίσκονται στην πρώτη γραμμή της ερευνητικής και θεραπευτικής δραστηριότητας μεταξύ των νοσημάτων του πεπτικού συστήματος. Η αργή αλλά σταθερή αποκάλυψη των παθογενετικών μηχανισμών και η σημαντική βοήθεια των βιολογικών παραγόντων αποτελούν πρόκληση για τη σύγχρονη γαστρεντερολογία. Αποτελεί επομένως ανάγκη η διασπορά των γνώσεων σε όλους τους ασχολούμενους με τους ασθενείς αυτούς ανεξάρτητα ειδικότητας. Και στόχος πρέπει να είναι η μεταφορά των γνώσεων και των προβληματισμών στην καθημερινή κλινική πρακτική. Το ρόλο αυτό φιλοδοξεί να επιτύχει το 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου.

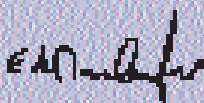
Είναι ιδιαίτερη τιμή για μένα η ανάθεση της διοργάνωσης του Συνεδρίου αυτού από το Διοικητικό Συμβούλιο της ΕΟΜΙΦΝΕ. Φιλοδοξία της Οργανωτικής Επιτροπής είναι ένα Συνέδριο με κλινική κατεύθυνση, που να συνδυάζει την παρουσίαση των σύγχρονων ερευνητικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών εξελίξεων στο χώρο των ΙΦΝΕ με την κλινική εφαρμογή τους. Έτσι έγινε προσπάθεια να συμμετάσχουν στην Οργανωτική και Επιστημονική Επιτροπή συνάδελφοι με ιδιαίτερο ενδιαφέρον και απασχόληση στα νοσήματα αυτά αλλά και συνάδελφοι με εμπειρία στη διοργάνωση Συνεδρίων.

Σαν τόπος επιλέχθηκε το όμορφο νησί της Ρόδου, με την παράδοση σε επιτυχημένα Συνέδρια, το καλό κλίμα, τις φυσικές ομορφιές, τους φιλόξενους κατοίκους και τους εκλεκτούς συναδέλφους. Στόχος και φιλοδοξία της Οργανωτικής και της Επιστημονικής Επιτροπής είναι η συνέχιση των επιτυχημένων Συνεδρίων της ΕΟΜΙΦΝΕ. Το βασικό όμως ρόλο στην επιτυχία ενός Συνεδρίου έχει η ενεργός συμμετοχή των συμμετασχόντων, στην οποία και πιστέψαμε.

Εκ μέρους της Οργανωτικής Επιτροπής έχω την τιμή και τη χαρά να σας καλοσορίσω στη Ρόδο, στο 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου.

Με θερμούς συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Για την Οργανωτική Επιτροπή



Ευστάθιος Δ. Παπαβασιλείου
Πρόεδρος Οργανωτικής Επιτροπής

Επιτροπές

Οργανωτική Επιτροπή

Επίτιμοι Πρόεδροι	Καραμανώλης Γ. Δημήτριος Κητής Γεώργιος Τσιάνος Επαμεινώνδας	
Πρόεδρος	Παπαβασιλείου Δ. Ευστάθιος	
Αντιπρόεδρος	Φρόνας Νικόλαος	
Γεν. Γραμματέας	Τζάθας Χαράλαμπος	
Μέλη	Αδαμόπουλος Αδάμ Κοιλάκου Σταυρούλα Μάρης Θεοφάνης Πολύμερος Δημήτριος	Ταμβακολόγος Γεώργιος Τζουβαλά Μαρία Τσιρώνη Ευτυχία Χριστοδούλου Δημήτριος

Επιτροπή Δωδεκανήσου	Καλαθενός Σάββας Λαζαράτος Σπυρίδων Λιόλιας Νικόλαος	Παπαντωνίου Νικήτας Φαμηλιάς Ιωάννης Χατζηπαναγιώτης Ιωάννης
-----------------------------	--	--

Διοικητικό Συμβούλιο ΕΟΜΙΦΝΕ

Πρόεδρος	Ιωάννης Τριανταφυλλίδης
Αντιπρόεδρος	Ιωάννης Καραγιάννης
Γεν. Γραμματέας	Μαρία Τζουβαλά
Ταμίας	Σπύρος Μιχόπουλος
Μέλη	Θεοφάνης Μάρης Θεόδωρος Ροκκάς Δημήτριος Χριστοδούλου

Επιστημονική Επιτροπή

Πρόεδρος	Παπαβασιλείου Δ. Ευστάθιος	
Μέλη	Καραγιάννης Ιωάννης Κατσάνος Κωνσταντίνος Κουτρομπάκης Ιωάννης Μάντζαρης Γεράσιμος Μιμιδης Κωνσταντίνος Μιχόπουλος Σπυρίδων Μουζάς Ιωάννης Μπαρμπατζάς Χαράλαμπος Μπαρμπάτη Καλυψώ Μυλωνάκη Μαρία Νικολοπούλου Βασιλική	Παναγιώτου Ιωάννα Παπαδάκης Κωνσταντίνος Πασπάτης Γρηγόριος Ποταμιάνος Σπυρίδων Ρουσσομουστακάκη Μαρία Ρώμα Ελευθερία Ταμπακόπουλος Δημήτριος Τζουρμακλιώτης Δημήτριος Τριανταφυλλίδης Ιωάννης Χατζηνικολάου Αθανάσιος

Γενικές Πληροφορίες

Τόπος Συνεδρίου

Ξενοδοχείο Rodos Palace, Λεωφ. Τριαντών, 851 00 Ρόδος
Τηλ.: 22410 25222

Ημερομηνίες Διεξαγωγής Συνεδρίου

12-14 Ιουνίου 2009

Παρουσία στο Διαδίκτυο (Internet)

Υπάρχει πλήρης ενημέρωση στο δικτυακό κόμβο (site)
www.ifne2009.gr

Γλώσσα Συνεδρίου

Όλες οι ομιλίες θα παρουσιασθούν στα ελληνικά, εκτός από αυτές των ξένων ομιλητών οι οποίες θα παρουσιασθούν στα αγγλικά (δεν θα υπάρχει ταυτόχρονη μετάφραση)

Έκθεση

Κατά τη διάρκεια του Συνεδρίου θα λειτουργεί Έκθεση φαρμακευτικών προϊόντων και ιατρικού εξοπλισμού, στο "Atrium Lobby" του ξενοδοχείου Rodos Palace

Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Επιμόρφωσης

Το Συνέδριο αξιολογείται από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο με **9 μόρια (credits)**, αναγνωρισμένα από την Ευρωπαϊκή Ένωση Ειδικευμένων Ιατρών (EACCME - U.E.M.S.) στο πλαίσιο της Συνεχιζόμενης Ιατρικής Μεταπτυχιακής Εκπαίδευσης

Πιστοποιητικά Παρακολούθησης

Τα πιστοποιητικά παρακολούθησης θα παραδίδονται από τη Γραμματεία του Συνεδρίου σε όσους συνέδρους έχουν καταβάλει το δικαίωμα συμμετοχής και έχουν παρακολουθήσει τις εργασίες του Συνεδρίου, το Σάββατο 13 Ιουνίου 2009, από τις 17.00 – 19.30.

Κέντρο Παραλαβής Ομιλιών

Οι ομιλητές παρακαλούνται όπως παραδίδουν την ομιλία τους, στον κατάλληλα εξοπλισμένο χώρο έγκαιρα, τουλάχιστον μία ώρα πριν την έναρξη της ομιλίας τους. Η αίθουσα του Συνεδρίου θα παρέχει εξοπλισμό με Η/Υ για παρουσίαση Power Point. Η χρήση φορητών υπολογιστών (laptops) δεν επιτρέπεται.

Αναρτημένες Ανακοινώσεις / P01 - P15

Ανάρτηση: Παρασκευή 12 Ιουνίου 2009 από 13.30

Απομάκρυνση: Σάββατο 13 Ιουνίου 2009 από 18.30-20.00

Η ανάρτηση των ανακοινώσεων, καθώς και η αφαίρεση γίνεται με ευθύνη των συγγραφέων και η γραμματεία δε φέρει καμία ευθύνη για οποιαδήποτε φθορά ή απώλεια. Για την ανάρτηση των εργασιών θα παραδίδεται σχετικό υλικό (ταινίες διπλής όψεως και ψαλίδια) από τη γραμματεία.

Τελετή Έναρξης

Η Τελετή Έναρξης του Συνεδρίου θα πραγματοποιηθεί στις 21:30, στον αύλιο χώρο του Παλατιού του Μεγάλου Μαγίστρου (Καστέλλο) την Παρασκευή 12 Ιουνίου 2009. Αναχώρηση λεωφορείων από το ξενοδοχείο Rodos Palace στις 21:00. Μετά το πέρας της Τελετής Έναρξης ακολουθεί Δεξίωση.

Τελετή Λήξης - Επίσημο Δείπνο

Η Τελετή Λήξης & το Επίσημο Δείπνο του Συνεδρίου θα πραγματοποιηθούν στις 21:00, το Σάββατο 13 Ιουνίου 2009 στις Πηγές Καλλιθέας. Αναχώρηση λεωφορείων από το ξενοδοχείο Rodos Palace στις 20:15.

Δικαίωμα Συμμετοχής

Είδος Συμμετοχής	Από 22/5/2009 έως & Επί τόπου εγγραφή
Ειδικευμένοι	185
Ειδικευόμενοι	145
Μέλη Ιατρικού Συλλόγου Ρόδου	80
Νοσηλεύτες	75
*Φοιτητές	45

Το Δικαίωμα Συμμετοχής περιλαμβάνει:

- Παρακολούθηση Επιστημονικού προγράμματος
- Επίσκεψη στον εκθεσιακό χώρο
- Συνεδριακό Υλικό (Πρόγραμμα - Βιβλίο Περιλήψεων, Τσάντα συνεδρίου, ταυτότητα εισόδου, κλπ.)
- Εναρκτήρια Τελετή & Δεξίωση Υποδοχής
- Διαλείμματα καφέ
- Βεβαίωση συμμετοχής

* Μόνον Παρακολούθηση και Βεβαίωση Συμμετοχής

Διαμονή

Ημερήσιες τιμές δωματίων με αμερικάνικο πρωινό σε μπουφέ

Ξενοδοχείο	Μονόκλινο	Δίκλινο
Rodos Palace	140 ☐	165 ☐

Γραμатеia Συνεδρίου

Triaena Tours & Congress A.E.



Συγγρού 206, Τ.Κ. 176 72, Καλλιθέα, Αθήνα

Τηλ.: 210-7499300/331, Fax: 210-7705752

E-mail: epouli@triaenatours.gr, congress@triaenatours.gr

Web site: <http://www.triaenatours.gr>

Ώρες Λειτουργίας Γραμματείας

Παρασκευή 12/6 13.30-20.00

Σάββατο 13/6 08.00-19.30

Ευχαριστίες

Ο Πρόεδρος και τα μέλη της Οργανωτικής Επιτροπής του
"8ου Πανελληνίου Συνεδρίου Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου"
ευχαριστούν θερμά τις κάτωθι εταιρείες για τη συνεισφορά τους
στην πραγματοποίηση της Εκδήλωσης:

Μείζονες Χορηγοί

Schering - Plough

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) A.B.E.E.

Genesis Pharma S.A.

Χορηγοί

ASTRA ZENECA A.E.

CANA

ELPEN A.E.

FARAN LABORATORIES S.A.

GALENICA A.E.

MENARINI HELLAS A.E.

VIANEX S.A.

Μία φορά την ημέρα

mezanant®

μεσαλαζίνη 1250mg

Γαπρρανθενικά διακία, παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ελκώδης Κολίτιδα

Ελευθερία να απολαύσουν την ημέρα

- ✓ Αποτελεσματικότητα στην επαγωγή και διατήρηση της κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης^{1,2}
- ✓ Μία φορά την ημέρα³
- ✓ 5-ASA με τεχνολογία MMX³

Για την Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε σε επόμενη σελίδα του εντύπου

Shire

1. Kasper MA, Savarino BJ, Gassoff M, Schneider S, Jackman JJ, Butler T, et al. Gastroenterology. 2007;132(1):66-75.
2. Kasper MA, Fischelsohn IZ, Savarino BJ, et al. Gut. 2008;57:980-80.
3. Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Μεσαντ



GENESIS Pharma SA

Α. Καραϊσκάκης 274, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: 210 8771500, Φακ: 210 8821510
e-mail: info@genesiapharma.com
www.genesiapharma.com

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Παρασκευή 12 Ιουνίου 2009

Αίθουσα "Ναυσικά"

13.30-14.30 Προσέλευση - Εγγραφές

14.30-15.30 Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο. Μέρος Α'
Διάγνωση Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου
Προεδρείο: **Ι. Μουζάς - Γ. Ταμβακολόγος**

Από το Σύμπτωμα στη Διάγνωση

Θ. Μάρης

Ο Ρόλος της Απεικόνισης στην ΙΦΝΕ

Ν. Κελέκης - Μ. Μαδεμλή

Ιστολογική Εικόνα στα Πρώιμα Στάδια και Απώτερα Στάδια

Χ. Σπηλιάδη

15.30-16.30 Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο. Μέρος Β'
Αντιμετώπιση Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου
Προεδρείο: **Δ. Τζουρμακλιώτης - Α. Αδαμόπουλος**

Φαρμακευτική Προσέγγιση. Τι; Πότε; Πόσο;

Ε. Τσιρώνη

Προλαμβάνοντας τον Καρκίνο

Σ. Κοιλιάκου

Η ώρα του Χειρουργού

Ν. Βιάζης

16.30-17.00 Διάλειμμα

Α' Συνεδρία

17.00-17.30 Διάλεξη
Προεδρείο: **Ε. Μερίκας**

Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου:

Από τη Βασική Έρευνα στην Κλινική Πράξη

Κ. Παπαδάκης

17.30-18.00 Αντιπαράθεση
Ν. Crohn: Top-up or step down Αντιμετώπιση
Προεδρείο: **Α. Γραμματόπουλος - Β. Ντελής**

17.30-17.45 **Μ. Τζουβαλά** - Step up

17.45-18.00 **Μ. Μυλωνάκη** - Top down

18.00-18.30 Διάλειμμα Καφέ

18.30-20.00

Δορυφορικό Συμπόσιο

**ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΟΝΤΑΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
ΣΤΗΝ “ΠΟΛΥΠΡΟΣΩΠΗ” ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN****ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.**Προεδρείο: **Ν. Ευγενίδης**

Εισαγωγή

Ν. Ευγενίδης**Ενδιαφέροντα Περιστατικά**

Ενδοαυλική Νόσος: Διαχείριση & Αξιολόγηση Θεραπευτικών Επιλογών

Δ. Καραγιάννης

Περιεδρική Νόσος: Μια Ενδιαφέρουσα Κλινική Πρόκληση

Κ. Καρμύρης

Επιθετική Νόσος: Η Σημασία της Εγκαιρης Παρέμβασης

Γ. Γερμανίδης**Συζήτηση****20.15-21.00****Εγκαίνια Έκθεσης, μέρους Ιδιωτικής Συλλογής Έργων Τέχνης
Νικολάου Φρόνα και Αικατερίνης Κωνσταντινίδη Φρόνα
(Αίθουσα Νεφέλη)****21.30-21.45****Τελετή Έναρξης**

Χαιρετισμοί

Ευστάθιος Δ. Παπαβασιλείου

Πρόεδρος 8ου Πανελληνίου Συνεδρίου ΙΦΝΕ

Ιωάννης Τριανταφυλλίδης

Πρόεδρος της ΕΟΜΙΦΝΕ

Χρήστος Μαντάς

Πρόεδρος Ιατρικού Συλλόγου Ρόδου

Χατζής Χατζηευθυμίου

Δήμαρχος Ροδίων

21.45-22.15

Εναρκτήρια Ομιλία

Η Ρόδος μέσα από την Καλλιτεχνική Δημιουργία**Μαρία Μιχαλάκη - Κόλλια****22.15****Δεξίωση Υποδοχής**

B ΄ Συνεδρία

08.00-08.30 Προσέλευση - Εγγραφές

08.30-09.00 Διάλεξη
Προεδρείο: **Β. Νικολοπούλου**

Οι Βιολογικοί Παράγοντες στη Θεραπευτική Φαρέτρα των ΙΦΝΕ.
Το Τμήμα Επανάστασης
Σ. Ποταμιάνος

09.00-10.00 Στρογγυλό Τραπέζι
**Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου και Επικείμενη
Ανοσοκαταστολή**
Προεδρείο: **Ε. Παρασκευάς - Θ. Ροκκάς**

Διερεύνηση πριν τη Χορήγηση της Ανοσοκαταστολής
Δ. Χριστοδούλου
Ασθενής με HBV ή HCV Λοίμωξη
Γ. Μπαλταγιάννης
Ασθενής με TBC Λοίμωξη
Ι. Βλαχογιαννάκος

10.00-10.30 Διάλειμμα Καφέ

Γ ΄ Συνεδρία

10.30-11.00 Διάλεξη Ξένου Ομιλητή
Προεδρείο: **Ι. Καραγιάννης**

Management of IBD: Common Pitfalls and Complications
Matthieu Allez

11.00-12.00 Προφορικές Ανακοινώσεις
Προεδρείο: **Γ. Κοκοζίδης - Γ. Κουκλάκης**

**001 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ
ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ ΓΙΑ ΤΑ ΕΤΗ 1981 - 2007**

Χ. Ζώης, Κ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλου, Γ. Μπαλταγιάννης, Ν. Τζαμπούρας,
Α. Παπαθανασόπουλος, Β. Θεόπιστος, Κ. Μασαλάς****, Α. Κογεβίνας****,
Μ. Παπαδόπουλος*, Σ. Γεωργίου**, Α. Βλαχόπουλος****,
Α. Γερμανόπουλος****, Δ. Κουρτέσας**, Σ. Κατσάρος****,
Ν. Μοναστηριώτης****, Ν. Κώστας***, Κ. Κίστης****, Σ. Φίλης****,
Θ. Πασάς****, Ε.Β. Τσιάνος

1^η Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων *Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν Χατζηκώστα, **
Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν Πρέβεζας ***Γαστρεντερολογικό Τμήμα
Γ.Ν. Άρτας ****Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν. Κέρκυρας και η Γαστρε-
ντερολογική Ομάδα Βορειοδυτικής Ελλάδας

002 ΚΛΑΣΜΑ ΟΜΠΕΣΤΑΤΙΝΗΣ / ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ – ΝΕΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΙΩΝΕ

Ε. Αλεξανδρίδης¹, Γ. Κουκλάκης², Α. Ζησιμόπουλος³, Ν. Λυρατζόπουλος²,
Ε. Εφραιμίδου², Ι. Κάτσος¹, Κ. Μανωλάς²

1. Γαστρεντερολογική-Ογκολογική Κλινική, «Θεαγένειο»

Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

2. Α' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο

Αλεξανδρούπολης

3. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

**003 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΚΑΙ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ
ADALIMUMAB ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ
ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Ι. Φούσκας, Γ. Μαλγαρινός, Χρύσα Μάλλη, Α. Γκίκας,

Π. Χαιρακάκης, Μ. Μυλωνάκη, Φ. Γεωργόπουλος, Β. Παντερής

Κέντρο Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Εντερικής Νόσου, Γαστρεντερολογικό
Τμήμα Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

**004 Η ΚΑΛΠΡΟΤΕΚΤΙΝΗ ΚΟΠΡΑΝΩΝ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΥΦΕΣΗ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Κ. Παπαμιχαήλ, Χ. Καρακίδας, Α. Σμυρνίδης, Ε. Αρχαύλης, Σ. Κοιλιάκου,

Γ. Αγάλος, Ι. Θεοδωρόπουλος, Δ. Τζιβράς, Α. Χρηστίδου, Γ.Ι. Μαντζαρής

Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

**005 ΣΠΑΝΙΟΤΗΤΑ ΑΝΑΓΚΗΣ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΤΗΝ
ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ
ΕΛΛΑΔΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ**

Μ. Μαλιούκη, Ε. Ιγνατιάδου*, Κ. Κατσάνος**, Δ. Χριστοδούλου**, Ι. Βάγιας**,

Α. Μπέκα, Π. Στάμου, Β. Τσακίρης, Μ. Φατούρος*, Ε.Β. Τσιάνος**

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Νοσηλευτική-Παθολογία» Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

*Χειρουργική Κλινική & **Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Α' Παθολογικής
Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

**006 ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΙΟΓΕΝΗΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ**

Κ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλου, Β. Θεόπιστος, Χ. Ζώης, Ι. Βάγιας, Ε.Β. Τσιάνος

Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Α' Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Ιωαννίνων

12.00-12.30 Διάλειμμα Καφέ

12.30-13.30

Δορυφορικό Συμπόσιο

Αλλάζει το τοπίο στη θεραπευτική αντιμετώπιση της Νόσου του Crohn;

Schering - Plough

Προεδρείο: **Γ. Μάντζαρης - Ι. Κουτρομπάκης**

Εισαγωγή

Ι. Κουτρομπάκης

Αλλάζοντας τη φυσική πορεία της Νόσου του Crohn, σήμερα

Μ. Ρουσσόμουςτακάκη

Από τις κλινικές μελέτες στην κλινική πράξη

Δ. Πολύμερος

Κλείσιμο – Συμπεράσματα

Γ. Μάντζαρης

13.30-14.30

Ε λ α φ ρ ύ Γ ε ύ μ α

Με την ευγενική χορηγία της εταιρείας Schering - Plough

14.30-15.00

Γενική Συνέλευση

Δ' Συνεδρία

15.00-15.30

Η Αντιμετώπιση των Συριγγίων στη ν. Crohn

Προεδρείο: **Χ. Τζάθας – Ε. Παπαβασιλείου**

15.00-15.15

Φαρμακευτική Αντιμετώπιση

Κ. Μιμίδης

15.15-15.30

Χειρουργική Αντιμετώπιση

Σ. Μπαράτσας

15.30-16.30

Παρουσίαση Περιστατικών (παιδική γαστρεντερολογία)

Προεδρείο: **Ε. Ρώμα - Ι. Παναγιώτου**

15.30-16.00

Ασθενής 13 ετών με Επιπλεγμένη ν. Crohn

Σ. Καρκέλης

16.00-16.30

Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου σε Βρεφική Ηλικία

Ι. Παχούλα

16.30-17.00

Δ ι ά λ ε ι μ μ α Κ α φ έ

Ε' Συνεδρία

17.00-18.00

Παρουσίαση Περιστατικών

Προεδρείο: **Σ. Μιχόπουλος - Δ. Ταμπακόπουλος**

17.00-17.30

Ασθενής με Υποτροπή ν. Crohn στην Κύηση

Ε. Ζαμπέλη

17.30-18.00

Ασθενής με Κεραυνοβόλο Ελκώδη Κολίτιδα Ανθεκτική στη Χορήγηση Κορτικοειδών

Γ. Μπάμιας

18.00-18.30

Δορυφορική Ομιλία
Genesis Pharma S.A.
 Προεδρείο: **Ι. Τριανταφυλλίδης**

Treatment goals and unmet needs for ulcerative colitis:
 the evolution of 5-ASAs and MMX Mesalazine
Chris Probert

18.30-19.00**Διάλειμμα****19.00-20.00****Δορυφορικό Συμπόσιο**

Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της Ελκώδους Κολίτιδας:
 από τις κλινικές μελέτες στην καθημερινή κλινική πράξη

Schering - Plough

Προεδρείο: **Δ. Γ. Καραμανώλης - Γ. Κητής**

Εισαγωγή

Δ. Γ. Καραμανώλης

Το Infliximab ως αιτιολογική θεραπεία της Ελκώδους Κολίτιδας

Ι. Κουντουράς

Βελτιστοποιώντας τη χρήση του Infliximab στην καθημερινή
 κλινική πράξη στην Ελκώδη Κολίτιδα

Ε. Τσιάνος

Κλείσιμο - Συμπεράσματα

Γ. Κητής**21.00**

Τελετή Λήξης - Επίσημο Δείπνο
θα πραγματοποιηθούν στις Πηγές Καλλιθέας

Ευρετήριο Ομιλητών - Προέδρων

Όνομα	Σελίδα	Όνομα	Σελίδα
Allez Matthieu	11	Μουζάς Ιωάννης	9
Probert Chris	14	Μπαλταγιάννης Γεράσιμος	11
Αδαμόπουλος Αδάμ	9	Μπάμιας Γεώργιος	13
Βιάζης Νικόλαος	9	Μπαράτσης Σωτήριος	13
Βλαχογιαννάκος Ιωάννης	11	Μυλωνάκη Μαρία	9
Γερμανίδης Γεώργιος	10	Νικολοπούλου Βασιλική	11
Γραμματόπουλος Αναστάσιος	9	Ντελής Βασίλειος	9
Ευγενίδης Νικόλαος	10	Παναγιώτου Ιωάννα	13
Ζαμπέλη Ευανθία	13	Παπαβασιλείου Δ. Ευστάθιος ..	10, 13
Καραγιάννης Δημήτριος	10	Παπαδάκης Κωνσταντίνος	9
Καραγιάννης Ιωάννης	11	Παρασκευάς Εμμανουήλ	11
Καραμανώλης Γ. Δημήτριος	14	Παχούλα Ιωάννα	13
Καρκέλης Σάββας	13	Πολύμερος Δημήτριος	13
Καρμίρης Κωνσταντίνος	10	Ποταμιάνος Σπυρίδων	11
Κελέκης Νικόλαος	9	Ροκκάς Θεόδωρος	11
Κητής Γεώργιος	14	Ρουσσομουστακάκη Μαρία	13
Κοιλάκου Σταυρούλα	9	Ρώμα Ελευθερία	13
Κοκοζίδης Γεώργιος	11	Σπηλιάδη Χαρίκλεια	9
Κουκλάκης Γεώργιος	11	Ταμβακολόγος Γεώργιος	9
Κουντουράς Ιωάννης	14	Ταμπακόπουλος Δημήτριος	13
Κουτρομπάκης Ιωάννης	13	Τζάθας Χαράλαμπος	13
Μαδεμλή Μαρία	9	Τζουβαλά Μαρία	9
Μαντάς Χρήστος	10	Τζουρμακλιώτης Δημήτριος	9
Μάντζαρης Γεράσιμος	13	Τριανταφυλλίδης Ιωάννης	10, 14
Μάρης Θεοφάνης	9	Τσιάνος Επαμεινώνδας	14
Μερίκας Εμμανουήλ	9	Τσιρώνη Ευτυχία	9
Μιμίδης Κωνσταντίνος	13	Χατζηευθυμίου Χατζής	10
Μιχαλάκη Κόλλια Μαρία	10	Χριστοδούλου Δημήτριος	11
Μιχόπουλος Σπυρίδων	13		

Στις Παθήσεις Γαστρικής Οξύτητας...



PENRAZOL®

28 caps x 20mg omeprazole
I.V. 40mg

...και στη γαστροπροστασία

**Ασφάλεια
 & Αποτελεσματικότητα**
 στην ιδανική δοσολογία
20 mg/ημέρα



Γιατί είναι η ασφαλέστερη λύση για την αντιμετώπιση της γαστρικής οξύτητας.

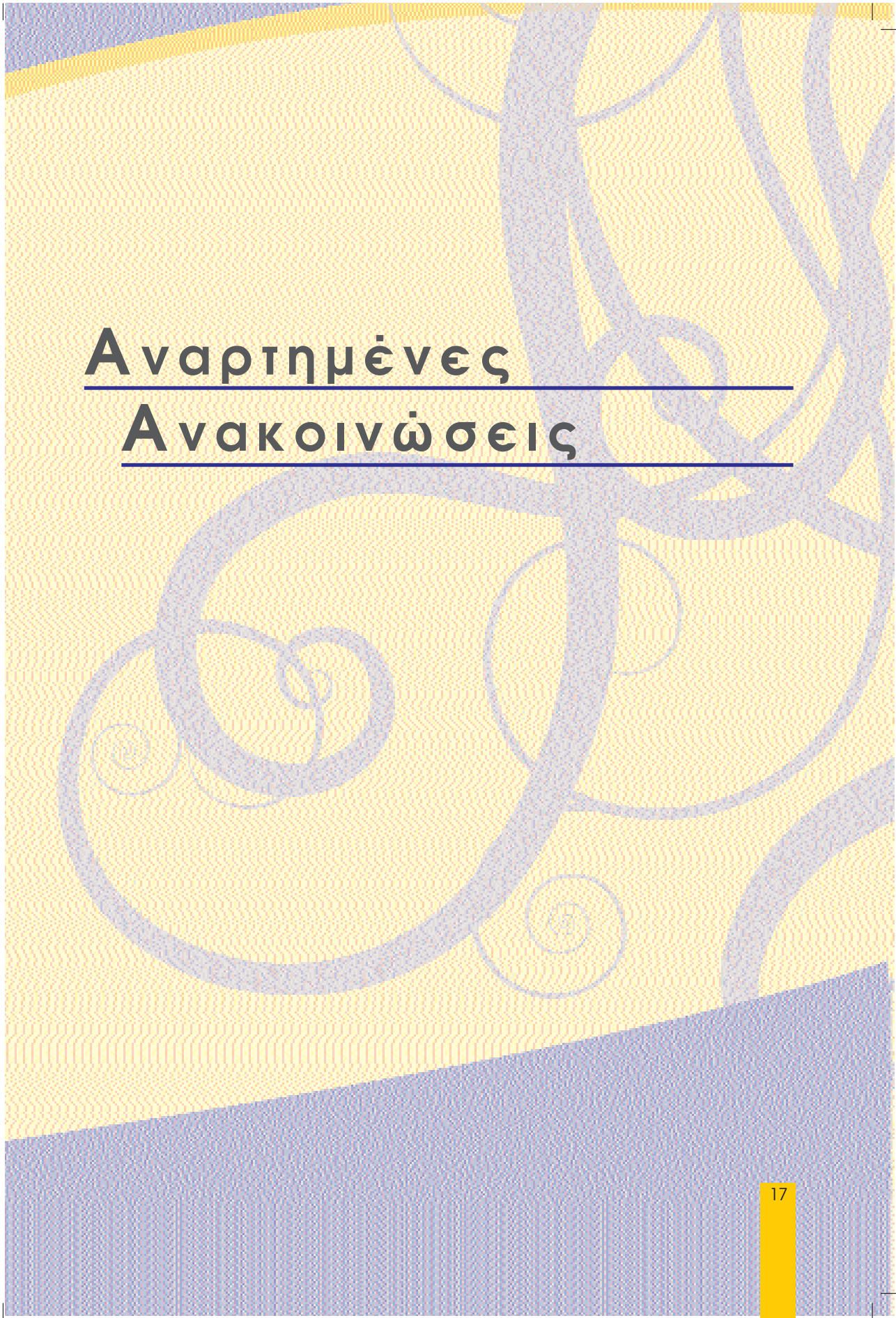
Επικοινωνήστε μαζί μας στο www.elpen.gr



ELPEN Α.Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ
 Λεωφ. Μαροθέων 90, Πικέρμι/Αττικής 190 09
 Τηλ: 210 6039320-8

ΓΡΑΦΙΟ ΓΕΣΤΡΟΠΡΩΣΤΙΚΩΝ ΣΥΝΤΗΡΗΣΕΩΝ
 14 Χιλομ. 11-11570, Νίκαια, Τηλ: 210 2418731
 10ν. Αρμενίου 110-25134, Βαρκελώνη Ισπ. - 2010 456671-1





Αναρτημένες Ανακοινώσεις

P01**ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΕΞΑΡΣΗ ΝΟΣΟΥ CROHN ΣΤΗ ΠΦΥ**

Κ. Παπαδημητρίου¹, Δ. Διακονικόλα², Ν. Κάπης¹, Α. Σκύρλας¹, Σ. Χαραμής²
 ΓΠΠ Μεγίστης¹, Γ.Ν. Ρόδου²

P02**ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ, ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ Ν. Crohn**

Α. Σαπουντζής¹, Α. Χρόνης¹, Μ. Μαρζιγιέ¹, Α. Ψηλοπαναγιώτη²,
 Ε. Πολυζογοπούλου³, Γ. Πάνος³, Β. Νικολοπούλου¹
 Γαστρεντερολογική Κλινική ΠΓΝ Πατρών¹, Παθολογική Κλινική ΠΓΝ Πατρών²,
 Παθολογική Κλινική, Τμήμα Λοιμώξεων ΠΓΝ Πατρών³

P03**ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΓΛΙΑΔΙΝΗΣ, ΕΝΔΟΜΥΙΟΥ ΚΑΙ ΙΣΤΙΚΗΣ ΤΡΑΝΣΓΛΟΥΤΑΜΙΝΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ INFlixIMAB**

Κ. Παπαμιχαήλ¹, Α. Σμυρνίδης¹, Α. Τσιρογιάννη², Φ. Καραδήμα², Σ. Μπάλλας³,
 Ι. Θεοδωρόπουλος¹, Ε. Αρχαύλης¹, Χ. Καρακίδας¹, Γ. Αγάλος¹, Δ. Τσιβράς¹,
 Α. Αρχιμανδρίτης³, Γ.Ι. Μάντζαρης¹
¹Α' Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΝΑ Ευαγγελισμός, ²Τμήμα Ανοσολογίας-
 Ιστοσυμβατότητας ΓΝΑ Ευαγγελισμός, ³Β' Προπαιδευτική Πανεπιστημιακή
 Παθολογική Κλινική

P04**ΑΥΤΟΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΑΓΧΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ΕΚ)**

Π. Χέρας, Α. Χατζόπουλος, Κ. Κρητικός, Β. Ξουραφάς, Μ. Μαντζιώρος
 Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Μελέτης Ψυχοσωματικών Προβλημάτων

P05**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ΕΚ)**

Π. Χέρας, Α. Χατζόπουλος, Κ. Κρητικός, Β. Ξουραφάς, Μ. Μαντζιώρος
 Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Μελέτης Ψυχοσωματικών Προβλημάτων

P06**ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΨΥΧΟΠΙΕΣΤΙΚΑ ΓΕΓΟΝΟΤΑ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ)**

Π. Χέρας, Α. Χατζόπουλος, Κ. Κρητικός, Β. Ξουραφάς, Μ. Μαντζιώρος
 Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Μελέτης Ψυχοσωματικών Προβλημάτων

P07**ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗΣ ΣΕ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΘΕΙΟΠΟΥΡΙΝΙΚΗ ΜΕΘΥΛ-ΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗ (ΤΡΜΤ)**

Κ. Τερζής, Γ. Σακίζλης, Ε. Χιωτακάκου, Δ. Καραγιάννης
 Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

P08**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ADALIMUMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN**

Ο. Χριστοπούλου, Φ. Σαμανταρά, Χ. Ταλουμτζής, Θ. Μάρης, Α. Ηλίας,
 Δ. Καπετάνος, Α. Αυγερινός, Π. Ξιάρχος, Γ. Κητής
 Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΝ Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»

P09

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ADA-LIMUMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Κ. Τερζής, Γ. Σακίζλης, Ε. Χιωτακάκου, Α. Ρισβάνη, Χ. Σπηλιάδη, Δ. Καραγιάννης
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

P10

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΑΚΡΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ, ΠΛΟΥΣΙΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟ ΑΥΞΗΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ-ΒΗΤΑ (TGF-β), ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕΣΑΛΑΜΙΝΗΣ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Α. Σταματάκη, Β. Καραγιάννη, Γ. Μαλγαρινός
Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας, «Άγιος Παντελεήμων»

P11

ΟΞΕΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΣ ΠΡΟΗΓΘΕΙΣΑ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΩΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΡΙΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης¹, Γ. Μαλγαρινός¹, Ε. Μερίκας¹, Γ. Πέρος²
Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας¹, Δ' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα²

P12

ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER, ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ CROHN ΣΤΟΝ ΙΔΙΟ ΑΣΘΕΝΗ: ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης¹, Ελ-Φελλάχ Νάντια², Ι. Φούσκας¹, Φ. Φωστήρα³, Γ. Τερζοῦδη³, Σ. Πίνης²
Γαστρεντερολογικό¹ και Β' Χειρουργικό² Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας, Ινστιτούτο Ραδιοϊσότοπων και Ραδιοδιαγνωστικών προϊόντων³ Εθνικό Κέντρο Ερευνών «Δημόκριτος», Αθήνα

P13

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΗ ΨΥΧΩΣΙΚΗ ΣΥΝΔΡΟΜΗ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΝΟΣΟΥ CROHN ΣΕ ΝΕΑΡΑ ΑΣΘΕΝΗ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης¹, Γ. Μαλγαρινός¹, Χρύσα Μάλλη¹, Ι. Φούσκας¹, Κ. Βαγιανός², Κ. Ρόντος³
Γαστρεντερολογικό¹, Α' Χειρουργικό², και Ψυχιατρικό³, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας

P14

ΒΑΡΕΙΑ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΨΩΡΙΑΣΗ ΩΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΡΟΗΓΘΕΙΣΑ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΩΣ ΝΟΣΟΥ CROHN ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Ι. Φούσκας, Χρύσα Μάλλη, Γ. Μαλγαρινός
Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας

P15

ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ(ΙΦΝΕ) ΠΕΡΙΟΔΟΥ (2001-2008) ΣΤΑ ΔΩΔΕΚΑΝΗΣΑ

Ν. Παπαντωνίου¹, Μ. Τζουβαλά², Σ. Καραταπάνης³, Μ. Κορνελάκης⁴, Ι. Υψηλάντης⁵, Δ. Γεωργατζής⁴, Στ. Μακαρούνας⁵, Φ. Λίσκος⁶, Γ. Μανώλακας⁴, Κ. Κατσιμπής⁵, Ι. Στουραϊτης⁷
1. Γαστρεντερολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Euromedica Δωδεκανήσου, 2. ΕΑ' Γαστρεντερολόγος, Νοσοκομείο Δυτικής Ατικής «Αγία Βαρβάρα», 3. Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Π., 4. Γενικός Ιατρός, 5. Παθολόγος, 6. ΕΑ' Παθολόγος, Α' Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Π., 7. Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος Γ.Ν.Π.

ASACOL[®]

mesalazine

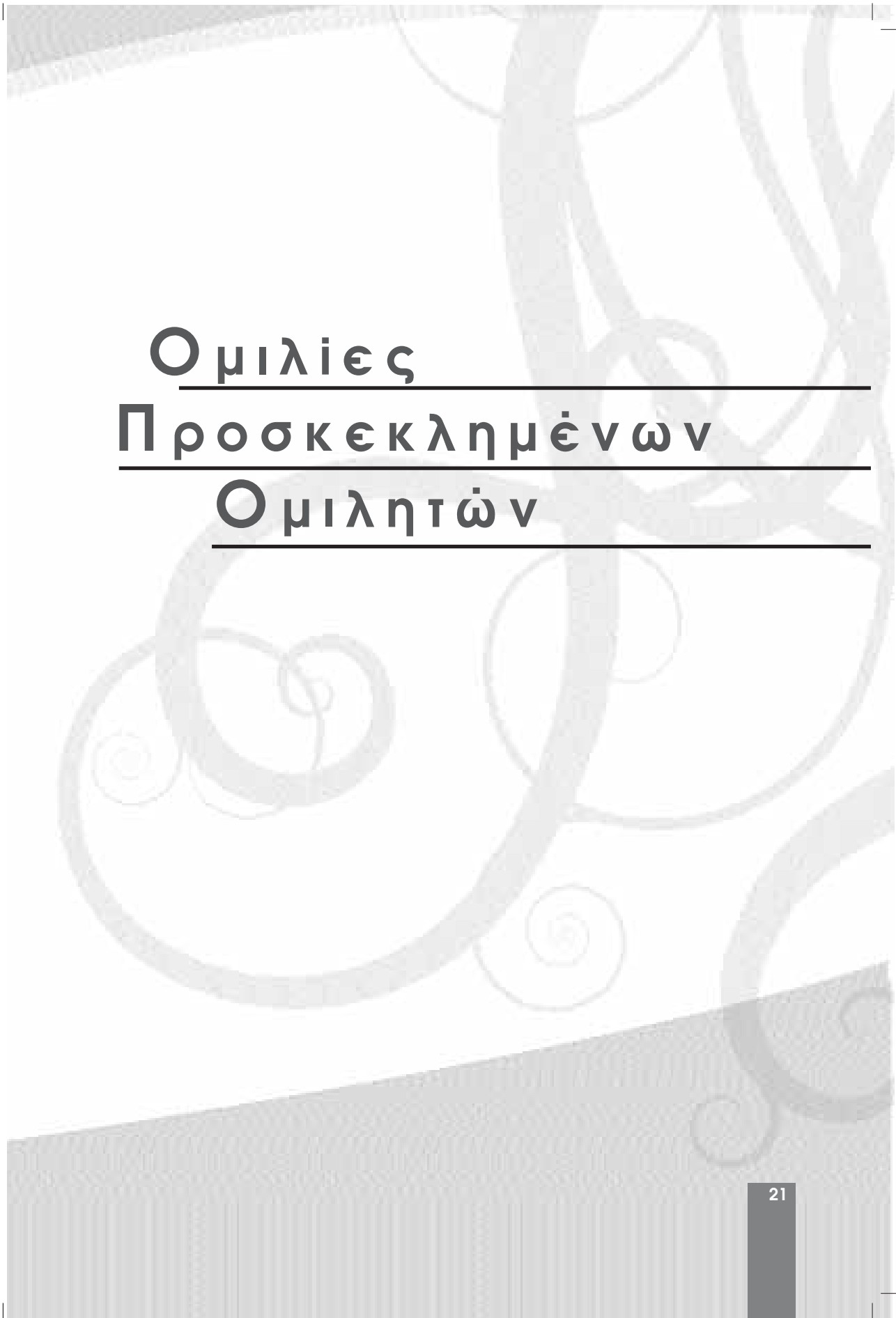


800



FARAN LABORATORIES S.A.

Importatorul exclusiv în România, Republica Moldova, Republica Bulgaria și Republica Serbia
 Faran Laboratories S.A. România, Republica Moldova, Republica Bulgaria și Republica Serbia
 Strada 10-11, Sectorul Nord-Est, 11111 Cluj-Napoca, România Tel: 0237 31 3134 Fax: 0237 31 3135
 E-mail: faran@faran.ro



Ομιλίες Προσκεκλημένων Ομιλητών

Από το Σύμπτωμα στη Διάγνωση

Μάρης Θεοφάνης
Νόσος CROHN

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος CROHN (NC) είναι χρόνια νόσος η οποία προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα και συνοδεύεται από ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων που καθιστούν πολλές φορές την διάγνωση δύσκολη και καθυστερημένη.¹ Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι σε κάθε περίπτωση NC προσβάλλονται όλα τα τμήματα του πεπτικού σωλήνα, αλλά οι κλινικές εκδηλώσεις αντιπροσωπεύουν μόνο την περιοχή με την πιο προχωρημένη βλάβη.²

Η διάγνωση της νόσου μπορεί να φέρει αρχικά μια ανακούφιση στον ασθενή και την οικογένεια του, μια και αρκετά συχνά τα συμπτώματα τον έχουν ταλαιπωρήσει επί μακρόν, χωρίς να έχει τεθεί τεκμηριωμένη διάγνωση. Η αρχική όμως αυτή ανακούφιση και ο εφησυχασμός γρήγορα αντικαθίσταται από το άγχος για την μακρόχρονη πορεία της ασθένειας και για την επίδραση της στη ποιότητα ζωής.³

Η πλειοψηφία των ασθενών με NC (40-45%) παρουσιάζει αλλοιώσεις τελικού ειλεού οι οποίες συχνά επεκτείνονται και στο τυφλό-ανιόν. Αμιγής μακροσκοπική προσβολή του λεπτού εντέρου παρατηρείται σε ένα ποσοστό 30% της νόσου. Ένα μικρό ποσοστό(5%) εμφανίζει αλλοιώσεις διάχυτης νηστιδοειλείτιδος ή ανωτέρου πεπτικού, ενώ σποραδικά η νόσος μπορεί να εμφανισθεί με κύρια εντόπιση την νήστιδα η την σκωληκοειδή απόφυση.^{4,5,14,15}

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία από την οξεία έναρξη σε βαρέως πάσχοντα ασθενή, έως την ύπαρξη ήπιων επεισοδίων επί πολλά χρόνια. Τα κύρια συμπτώματα της νόσου είναι η διάρροια, ο πόνος και η απώλεια βάρους ενώ ο πυρετός συνυπάρχει σε μεγάλο ποσοστό (50%) των αρρώστων. Η παρουσία πολλαπλών συριγγίων είναι επίσης χαρακτηριστικό της νόσου. Η εμφάνιση εξωεντερικών εκδηλώσεων, οι οποίες συνοδεύουν και επιπλέκουν την νόσο και σπανίως προηγούνται αυτής συμπληρώνουν την κλινική εικόνα.^{6,7,8,9,10,11,12,13}

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ασθενείς με κύρια συμπτωματολογία φλεγμονής

Μερικοί ασθενείς παρουσιάζονται με ήπια ενοχλήματα από τη δεξιά λαγόνιο χώρα, διάρροια, καταβολή, ανορεξία και απώλεια βάρους. Στην κλινική εξέταση ο ασθενής εμφανίζει συχνά απίσχνανση, πυρετό και ταχυκαρδία ενώ ανευρίσκεται ευαισθησία στην ψηλάφηση της κοιλίας. Σε μερικές περιπτώσεις ο πυρετός αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα της νόσου η οποία και συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση του εμπύρετου αγνώστου αιτιολογίας.

Ο ακτινολογικός έλεγχος αποκαλύπτει φλεγμονώδεις αλλοιώσεις σε άλλοτε άλλα μέρη του λεπτού αλλά απουσία ουλωδών στενώσεων. Ο εργαστηριακός έλεγχος είναι παθολογικός με αναιμία, λευκοκυττάρωση, αύξηση της ΤΚΕ και των πρωτεϊνών οξείας φάσεως και μάλιστα σε βαθμό ανάλογο με την έκταση της βλάβης.^{3,6}

Αποφρακτικά συμπτώματα

Πολλοί ασθενείς με προσβολή του τελικού ειλεού παρουσιάζουν συμπτωματολογία ατελούς απόφραξης με πόνο τύπου κωλικού, ναυτία και εμέτους χωρίς άλλα γενικά συμπτώματα. Η στένωση είναι συνήθως αποτέλεσμα ίνωσης άλλου άλλου τμήματος του λεπτού εντέρου αν και συχνά συνυπάρχει και φλεγμονώδης παράγων. Η συμμετοχή της φλεγμονής σε έδαφος ήδη εστενωμένου ειλεού δικαιολογεί την χορήγηση συντηρητικής αγωγής (πριν την χειρουργική) και τα εξ αυτής καλά αποτελέσματα. Η κλινική εξέταση δεν αποκαλύπτει τίποτε ιδιαίτερο στα μεσοδιαστήματα των κρίσεων, ο ασθενής φαίνεται υγιής, ενώ στις περιόδους του άλγους ανευρίσκεται ευαισθησία στην ψηλάφηση στην δεξιά πλάγια κοιλιακή χώρα. Ο εργαστηριακός έλεγχος ανευρίσκεται φυσιολογικός στην πλειονότητα των περιπτώσεων, πλην βεβαίως της διάβασης του λεπτού εντέρου-MRI εντερόκλυσης στην οποία αναδεικνύονται οι στενωτικές περιοχές. Μικρό ποσοστό ασθενών με ακτινολογικά ευρήματα στένωσης του λεπτού εντέρου παρουσιάζουν ήπια συμπτωματολογία που δεν απαιτεί δραστική αντιμετώπιση.^{3,6,7}

Συνδυασμός αποφρακτικών συμπτωμάτων και φλεγμονής

Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν συμπτωματολογία και ακτινολογικά ευρήματα φλεγμονής και μονήρους ή πολλαπλών ουλωδών στενώσεων. Στην κατηγορία αυτή το λεπτομερές ιστορικό θα διευκρινίσει αν τα κύρια συμπτώματα οφείλονται στη φλεγμονή ή όχι με τελικό σκοπό την εφαρμογή κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής.

Εμφάνιση του ασθενούς με μάζα δεξιάς κοιλίας.

Ο ασθενής με μάζα στην δεξιά λαγόνιο χώρα αποτελεί πρόκληση στη διάγνωση και τη θεραπεία. Η φυματίωση, το καρκίνωμα, γυναικολογικές παθήσεις καθώς και το απόστημα σκωληκοειδούς πρέπει να αποκλεισθούν. Η ακτινολογική μελέτη και το ECHO βοηθούν στη διάγνωση ενώ τα σεσημασμένα με Ίνδιο λευκά αιμοσφαίρια μπορούν να βοηθήσουν στην ανεύρεση ύπαρξη ή όχι αποστήματος.^{3,16}

Ασθενείς με συρίγγιο

Μερικοί ασθενείς είναι δυνατόν να εμφανίσουν συρίγγιο σαν πρώτη εκδήλωση της νόσου αν και αυτό είναι συνήθως είναι αποτέλεσμα χρόνιας νόσου ή υποτροπής μετά χειρουργική επέμβαση. Μερικές φορές τα συρίγγια αποτελούν την κύρια κλινική εκδήλωση που καθιστά επώδυνη και δυσχερή την καθημερινή διαβίωση, επισκιάζοντας τις υπόλοιπες κλινικές εκδηλώσεις. Το συρίγγιο σχηματίζεται συνήθως κεντρικότερα μιας στενώσεως του τελικού ειλεού και συχνά συνυπάρχει μικροβιακή φλεγμονή στον πόρο του συρίγγιου. Τα συρίγγια μπορεί να είναι τυφλά οδηγώντας στην δημιουργία αποστημάτων, εντεροδερματικά (κοιλιακό τοίχωμα), εντεροεντερικά, εντεροκολπικά ή εντεροκυστικά, με ανάλογα συμπτώματα (εκροή υγρού από το δέρμα, ουρολοιμώξεις, πνευματουρία). Τα εντεροεντερικά συρίγγια μπορούν να επιβαρύνουν συνυπάρχουσα δυσαπορρόφηση με μηχανισμό την προκαλούμενη από αυτά μικροβιακή υπερανάπτυξη σε συνδυασμό με την παράκαμψη μεγάλης επιφάνειας απορροφητικού επιθηλίου.^{5,9,17}

Κ

Πρωτοεμφανιζόμενη νόσος υποδυόμενη οξεία σκληλοειδίτιδα.

Δεν είναι σπάνιο φαινόμενο η νόσος να αποκαλύπτεται κατά την διάρκεια σκληροειδεκτομής για συμπτώματα και σημεία οξείας σκληλοειδίτιδας. Το ιστορικό προϋπαρχόντων συμπτωμάτων δυνατόν να βοηθήσει αν και πολλές φορές η λαπαροτομία κρίνεται απαραίτητη για την τεκμηρίωση της διάγνωσης.

Περιπρωκτική νόσος

Η ύπαρξη περιπρωκτικών βλαβών μπορεί να συνοδεύει την προσβολή του λεπτού εντέρου και να βοηθήσει στην διάγνωση. Αναφέρονται περιπτώσεις όπου η εντερική συμμετοχή της νόσου εκδηλώθηκε πολλά χρόνια μετά την εμφάνιση των περιπρωκτικών βλαβών. Στο φάσμα των αλλοιώσεων της περιοχής περιλαμβάνονται ραγάδες, συρίγγια αποστήματα, δερματικά ράκη. Οι περιπρωκτικές αλλοιώσεις δεν εμφανίζουν έντονη φλεγμονή, έχουν ανώμαλη επιφάνεια κυανέρυθρου χρώματος και μπορεί να είναι ανώδυνες. Σε περιπτώσεις ασθενών με συχνές υποτροπιάζουσες περιπρωκτικές φλεγμονές ο λεπτομερής έλεγχος του πεπτικού είναι δικαιολογημένος και αποκαλύπτει την NC σε ποσοστό 10-15%.^{5,9,17}

Προβλήματα μεταβολισμού -θρέψης

Συνήθως εμφανίζονται κατά την πορεία της νόσου και σπάνια σε πρώτη εμφάνιση του ασθενούς. Το σύνδρομο δυσαπορρόφησης που συνήθως υπάρχει στη NC του λεπτού εντέρου δυνατόν να εκδηλωθεί με αναιμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και συμπτώματα από την έλλειψη λιποδιαλυτων κυρίως βιταμινών. Υπολευκωματιναιμία συνυπάρχει και εκδηλώνεται με τη μορφή περιφερικών οιδημάτων. Η αναιμία είναι συχνή οφείλεται στην ένδεια σιδήρου αλλά και στην δυσαπορρόφηση της βιταμίνης B12 από τον τελικό ειλεό. Στα παιδιά ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αποτελεί η αναστολή της σωματικής ανάπτυξης, (καθ' ύψος) και σεξουαλικής (καθυστερήση εμμηναρχής και εμφάνισης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου).⁹

Ως σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αναφέρονται επίσης η εμφάνιση μαζικής αιμορραγίας, διάρρησης. Σπανιότερα εμφανίζονται πνευμονολογικές εκδηλώσεις η προσβολή του αιδοίου, απόστημα ήπατος, πελλάγρα, «μεταστατική» προσβολή του δέρματος και η οστεομυελίτις του ιερού οστού.⁵

Παρά την ποικιλία της κλινικής εικόνας φαίνεται ότι η νόσος διαδράμει υπό τρεις κύριες κλινικές μορφές την οιδηματώδη, την αποφρακτική και την διατρίαινουσα (συρίγγια, αποστήματα). Υποτροπή της νόσου μετά εγχείρηση ανεξάρτητα από την εντόπιση, εμφανίζεται συνήθως με την ίδια κλινική μορφή για την οποία υπεβλήθη σε εγχείρηση ο ασθενής.^{18,19}

Η ταξινόμηση κατά VIENNA και η πρόσφατη αναθεώρηση του MONTREAL υποδιαιρεί κλινικά τη νόσο σε τρεις μορφές: 1).φλεγμονώδη μορφή που μπορεί να μεταπέσει σε άλλη μορφή. 2) στενωτική ή αποφρακτική και 3) συριγγοποιητική.

Ταξινόμηση κατά Βιέννη της Νόσου CROHN

Ηλικία διάγνωσης	A1,<40 ετών A2,>40 ετών
Εντόπιση	L1,Τελικός ειλεός L2,παχύ έντερο L3,Ειλεοκολίτις L4,Ανώτερο πεπτικό
Συμπεριφορά	B1,φλεγμονώδη B2,στενωτική B3,συριγγοποιητική+

Δραστηριότητα της νόσου

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφοροι δείκτες για την αντικειμενική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου. Οι δείκτες αυτοί έχουν ιδιαίτερη σημασία στην εκπόνηση πολυκεντρικών θεραπευτικών μελετών όπου είναι απαραίτητη η χρήση κοινών κριτηρίων ταξινόμησης και βασίζονται σε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους. Ο πιο γνωστός δείκτης είναι ο CDAI (Crohn Disease Activity Index) και οι διάφορες απλοποιήσεις του. Παρά τις επίμονες προσπάθειες δεν έχει βρεθεί ακόμα ο ιδανικός δείκτης που να αντιπροσωπεύει όλο το φάσμα της βαρύτητας της νόσου και να είναι αποδεκτός από όλους. Πιθανόν στην ανεύρεση του ιδανικού δείκτη να πρέπει να εκτιμηθεί και η ποιότητα ζωής του ασθενούς. Στην καθημερινή πράξη αρκεί η αναφορά των κύριων κλινικών σημείων και συμπτωμάτων (πόνος, διάρροια, πυρετός, απώλεια βάρους) και των εργαστηριακών ευρημάτων (Λευκά-τύπος ,αιματοκρίτης, λευκωματίνη ,αιμοπετάλια CRP ηλεκτρολύτες, κλπ) για την αδρή εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου.^{20,21}

ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN

Υπάρχουν πάνω από 100 εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου με ποικιλία συμπτωμάτων από απλές οχλήσεις έως σοβαρά συμπτώματα τα οποία προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Οι περισσότερες απαντούν συχνότερα σε κολίτιδα CROHN παρά σε NC λεπτού εντέρου. Φαίνεται ότι η ύπαρξη μιας εξωεντερικής εκδήλωσης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης και άλλων βλαβών. Παρ' ότι η ύπαρξη των έχει αναγνωρισθεί από παλιά, η ακριβής παθογένεια δεν έχει διευκρινισθεί πιθανολογούνται πάντως ανοσολογικοί μηχανισμοί (κυκλοφορούντα αντισώματα), βακτηριδιακά αντιγόνα, κρυοσφαιριναιμία και άλλα.^{4,5,9,22}

Μια συμβατική διάκριση των εξωεντερικών εκδηλώσεων η οποία βασίζεται στη συσχέτιση ή όχι με την ενεργό δραστηριότητα της νόσου φαίνεται στους πίνακες 1 και 2.

Πίνακας 1

Συνδυασμός με ενεργό νόσο

Δέρμα-βλεννογόνοι	Οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα ,άφθες
Ερειστικό	Αρθραλγίες, αρθρίτις,υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια
Οφθαλμοί	Ιρίτις, ιριδοκυκλίτις, επιπεφυκίτις, καταρράκτης
Αγγεία- αίμα	Αγγειίτις ,θρομβοεμβολικά επεισόδια,αιμόλυση

Πίνακας 2

Μη συσχέτιση με ενεργό νόσο

Ερειστικό

Ήπαρ

Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτις, ιερολαγονίτις
Περιοχολαγγειίτις, PSC, ΧΕΗ, χολολιθίαση,
κίρρωση, χολαγγειοCa,
αμυλοείδωση, απόστημα

Νεφρά

Λιθίαση, απόφραξη ουροφόρων οδών,
υδρονέφρωση, αμυλοείδωση

Ερειστικό Σύστημα

Η συχνότερη εξωεντερική εκδήλωση (5-25%) είναι η εντεροπαθητική αρθρίτις μια μεταναστευτική ασύμμετρος οροαρνητική αρθρίτις που προσβάλλει κυρίως τις μεγάλες αρθρώσεις, οι εξάρσεις της οποίας διαρκούν μερικές εβδομάδες και δεν καταλείπουν συνήθως παραμόρφωση ή καταστροφή οστού.²³

Η ιερολαγονίτις είναι συνήθως ασυμπτωματική και διαγιγνώσκεται ακτινολογικά σε αντίθεση με την αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα που αποτελεί όψιμη εκδήλωση της νόσου με επιδεινούμενη συμπτωματολογία και τελικά μόνιμη παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης.^{22,23}

Η πληκτροδακτυλία είναι, συχνή σε NC και μάλιστα του λεπτού εντέρου (40%) συχνά δε υποχωρεί μέχρι τέλειας εξαφάνισης, μετά την ύφεση της νόσου, ή την χειρουργική εκτομή.^{24,25}

Δέρμα- Βλεννογόνοι

Το οζώδες ερύθημα απαντά σε ποσοστό 15% των ασθενών με NC με αναλογία ανδρών/γυναικών 1/4 και εμφανίζεται κυρίως στα κάτω άκρα υπό μορφή επώδυνων οζωδών διηθήσεων διαστάσεων 1-8 εκ. Το γαγγραινώδες πυόδερμα (pyoderma gangrenosum) είναι σπάνιο στην NC (1%), πρόκειται για βαρεία εξέλκωση, εντοπίζεται κυρίως στις κνήμες και καταστρέφει τους παρακείμενους ιστούς εγκαταλείποντας μεγάλες ουλές.^{26,27}

Η «μεταστατική» δερματική νόσος είναι μια οζώδης εξελκωμένη βλάβη μακράν της αρχικής εντόπισης της CROHN κυρίως στις υπομαζικές περιοχές και στα άκρα η βιοψία της οποίας αποκαλύπτει κοκκιώματα.^{28,29}

Η αφθώδης στοματίτις χαρακτηρίζεται από ανώδυνες άφθες του στόματος, της γλώσσας και του βλεννογόνου των παρειών και ανευρίσκονται σε ένα ποσοστό (5-20%) των ασθενών με NC.

Ήπαρ

Αν και η εμφάνιση βιοχημικών διαταραχών της λειτουργίας του ήπατος είναι συχνή σε NC, βαρεία προσβολή του ήπατος είναι ασυνήθης. Το φάσμα των ηπατικών εκδηλώσεων (που για πολλούς αποτελούν τμήμα της ίδιας νοσολογικής οντότητας) περιλαμβάνει την περιοχολαγγειίτιδα ή σκληρυντική χολαγγειίτιδα των μικρών χολαγγειών, την σκληρυντική χολαγγειίτιδα, τον καρκίνο των χοληφόρων, την χρόνια ηπατίτιδα, την κίρρωση, την αμυλοείδωση, την χολολιθίαση και το απόστημα. Ειδικά η χολολιθίαση επιπλέκει ποσοστό 15-35% των ασθενών με NC τελικού. Η ανεπάρκεια της δεξαμενής χολικών αλάτων φαίνεται ο πιθανότερος παθογενετικός μηχανισμός, σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή λιθοχολικού οξέος από τα βακτηρίδια του εντέρου.^{30,31,32}

Οφθαλμοί

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις (ιριδοκυκλίτιδα) απαντούν σε συχνότητα περίπου 10%, εκδηλώνονται με αμβλυωπία, φωτοφοβία με συνοδό κεφαλαλγία, η διάγνωση τους γίνεται με την σχισμοειδή λυχνία και η θεραπεία πρέπει να είναι άμεσος προς αποφυγή μόνιμης βλάβης του οφθαλμού.^{33,34}

Ουροποιητικό σύστημα

Η ανάπτυξη λιθιάσεως σε NC λεπτού εντέρου ανευρίσκεται σε ποσοστό μέχρι 30%. Ο μηχανισμός είναι η υπεροξαλουρία λόγω αυξημένης απορρόφησης οξαλικών (συνδεδεμένων με γλυκίνη ή νάτριο) και απαιτεί ακέραιο το παχύ έντερο. Η αφυδάτωση, η oligουρία, η κατάκλιση και, οι ουρολοιμώξεις αποτελούν πρόσθετους προδιαθεσικούς παράγοντες.^{5,22,35,36}

Στο φάσμα των εξωεντερικών εκδηλώσεων περιλαμβάνονται ακόμα η καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, όταν η νόσος αρχίζει από την παιδική ηλικία και η οποία οφείλεται στην κακή θρέψη- υπολειτουργία του θυρεοειδούς και της υπόφυσης, όπως και οι ιατρογενείς επιπλοκές από την χορήγηση φαρμάκων για την θεραπεία της νόσου (κορτικοειδή, σουλφαλαζίνη, % ΑΣΑ, ανοσοκατασταλικά).^{5,22}

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της τυπικής νόσου μπορεί να είναι αρκετά εύκολη, μπορεί όμως σε περιπτώσεις άτυπης κλινικής εικόνας να είναι δύσχερης και να καθυστερήσει για μεγάλο χρονικό διάστημα έως και αρκετά χρόνια.^{4,5,6,7,8,9,37}

Οι κυριότερες παθήσεις από τις οποίες θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί η NC της φαίνονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3

Ελκώδης κολίτις

Οξεία σκωληκοειδίτιδα-απόστημα σκωληκοειδούς

Λοιμώδης διάρροια-Yersinia enterocolitica-CMV-Mycobacterium avium intracellular σε ανοσοκατασταλμένα άτομα -AIDS-N Whipple. Αμοιβάδωση

Λαμβλίαση -Μυκητιάσεις

Φυματίωση ειλεοκυτλικής περιοχής

Εκκολπωματίτις περιοχής τυφλού.

Νεοπλάσματα (καρκίνος, λέμφωμα, καρκινοειδές, μεταστατικό)

Γυναικολογικές παθήσεις(φλεγμονές, νεοπλασίες, κύστες έκτοπη κύηση, ενδομητρίωση

Αγγειακές παθήσεις (ισχαιμική ειλείτις, συστηματικές παθήσεις, νόσος του Behcet κοιλιόγχη)

Ακτινική εντερίτις

Εωσινοφιλική γαστρεντερίτις

Εντεροπάθεια από γλουτένη ή άλλο σύνδρομο δυσαπορρόφησης -αλακτασία

Χρόνια μη κοκκιωματώδης ελκώδης νησιδοειλείτις

Αμυλοείδωση

Νησιδοειλείτις επί συνδρόμου Zollinger-Ellison

Ευερέθιστο έντερο

Η ελκώδης κολίτιδα εμφανίζεται συνήθως με αιμορραγικές διαρροϊκές κενώσεις, πυρετό, αναιμία ενώ η NC με διαρροϊκές κενώσεις, κοιλιακά άλγη, απώλεια βάρους, συρίγγια. Στην ΔΔ των δυο νόσων θα βοηθήσει η ενδοσκοπική, ακτινολογική και ιστολογικά εικόνα.

Η πιο συχνή αλλά και δυνητικά η πιο επικίνδυνη για την ζωή του ασθενούς λοιμώδης πάθηση της περιοχής είναι η οξεία σκωληκοειδίτιδα. Αν και το λεπτομερές ιστορικό μπορεί να βοηθήσει την διάγνωση (οξεία έναρξη συμπτωμάτων, δυσκοιλιότητα αντί διάρροιας), όπως προαναφέρθηκε πολλές φορές η διάγνωση μπαίνει στο χειρουργείο. Η εκτέλεση λαπαροτομίας δεν πρέπει να καθυστερεί όταν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις σκωληκοειδίτιδας για το φόβο διάτρησης ή γάγγραινας. Η υπόνοια ύπαρξης βλεννογονοκήλης σκωληκοειδούς τίθεται από της παρουσία επασβεστώσεων στην δεξιά λαγόνιο χώρα.⁶

Με την αύξηση του αριθμού των πασχόντων από AIDS μερικές παλαιότερα σπάνιες λοιμώξεις όπως CMV-*Mycobacterium avium* intracellular έγιναν πιο συχνές και μπορούν να δώσουν συμπτώματα ειλειπίδος. Λοιμώξεις από σαλμονέλα, σιγκέλλα καμπυλοβακτηρίδιο κλπ προσβάλλουν συνήθως το παχύ έντερο και δεν θα αναφερθούμε ιδιαίτερα. Τέλος η επιμόλυνση από μικροβιακό παράγοντα σε υπόστρωμα NC πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπό όψιν στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων.³

Η λοίμωξη από *Yersinia enterocolitica* προσβάλλει το τελικό ειλεό και τους αδένες του μεσεντερίου και χαρακτηρίζεται από κλινική εικόνα οξείας σκωληκοειδίτιδας. Η νόσος είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη χωρίς να καταλείπει ουλοποιήσεις, συρίγγια ή στενώσεις. Η διάγνωση τίθεται από τις ορολογικές δοκιμασίες και την ειδική καλλιέργεια κοπράνων.³⁸

Η λαμβλίαση προκαλεί πολυάριθμα συμπτώματα όπως επίσης μπορεί να διαδράμει ασυμπτωματικά. Δυνατόν να οδηγήσει σε έκδηλο σύνδρομο δυσανορρόφησης και η διάγνωση τίθεται με παρασιτολογική εξέταση κοπράνων ή καλύτερα με μικροσκοπική εξέταση δωδεκαδακτυλικού υγρού.

Το αμοιβάδωμα της ειλεοκυφλικής περιοχής παρουσιάζεται σε άτομα με αμοιβαδική κολίτιδα και πολύ σπανιότερα αμοιβαδική ειλειπίδα με τη μορφή κοιλιακής μάζας στο τυφλό, ευαίσθητης στην ψηλάφηση. Η θετική ορολογική δοκιμασία σε συνδυασμό με την απομόνωση του παρασίτου στα κόπρανα ή την βιοψία θέτει την διάγνωση.

Η TBC της ειλεοκυφλικής περιοχής δεν συνοδεύεται πάντα από προσβολή των πνευμόνων και μια αρνητική ακτινογραφία θώρακος ιδιαίτερα με θετική Mantoux δεν αποκλείει την διάγνωση. Η TBC δημιουργεί συχνά κοκκιώματα στους λεμφαδένες του μεσεντερίου χωρίς ταυτόχρονη συνύπαρξη κοκκιωμάτων στο εντερικό τοίχωμα, σε αντίθεση με την NC στην οποία σπανίως υπάρχουν κοκκιώματα στους τοπικούς λεμφαδένες χωρίς να ανευρίσκονται στο εντερικό τοίχωμα, γεγονός που υποδηλώνει την διαφορετική εξάπλωση της κάθε νόσου. Η ύπαρξη τυροειδοποίησης συνηγορεί υπέρ της φυματιώδους αιτιολογίας γνωστού όντως ότι αυτή είναι πολύ σπάνια στην NC ενώ η καλλιέργεια του μυκοβακτηριδίου τεκμηριώνει την διάγνωση.³⁹

Οι παθήσεις των σαλπίγγων και της ωοθήκης χρήζουν επίσης διαφορικής διάγνωσης. Φλεγμονή των εξαρτημάτων όπως και έκτοπη κύηση μπορεί να οδηγήσουν σε συμπτώματα ειλειπίδας. Στην περίπτωση αυτή το λεπτομερές γυναικολογικό ιστορικό θα αποκαλύψει συμπτωματολογία από τα γεννητικά όργανα ενώ το υπερηχογράφημα θα βοηθήσει στην τεκμηρίωση της διάγνωσης. Η παρουσία κύστεων ωοθήκης, όγκων ή ενδομητρίωσης μπορεί να εκληφθεί ως εντερίτις ιδιαίτερα όταν υπάρχει προσβολή του εντέρου.

Το καρκίνωμα της ειλεοτυφλικής περιοχής μπορεί να επεκταθεί σε αρκετό τμήμα του ειλεού προκαλώντας αποφρακτικά φαινόμενα. Σε απουσία σημείων ειλειπίδας και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς η διερεύνηση για νεοπλασία θεωρείται αναγκαία.¹⁶ Το λέμφωμα του λεπτού εντέρου μπορεί να δώσει παρόμοια συμπτώματα και ακτινολογικά ευρήματα με την NC. Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας, η πολλαπλότητα των βλαβών και η παρουσία μαζών στον ακτινολογικό έλεγχο προσανατολίζουν προς τη διάγνωση του λεμφώματος.

Το μεταστατικό καρκίνωμα από στόμαχο, πάγκρεας, μαστό, παχύ έντερο ή μελάνωμα δυνατόν να δώσει εικόνα εντερίτιδας. Η πρωτοπαθής εστία είναι συνήθως γνωστή, αλλά και στην αντίθετη περίπτωση η παρουσία πολλαπλών περιτοναϊκών εμφυτεύσεων θέτει την υπόνοια μεταστατικής νόσου.

Αγγειακές παθήσεις υποδύονται ενίοτε την NC του λεπτού εντέρου ιδιαίτερα όταν προσβάλλουν νεαρά άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό. Η πιο σημαντική οντότητα η οποία πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν είναι η ισχαιμική ειλειίτις σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία. Σε ηλικιωμένα άτομα πρέπει να αποκλεισθεί η ισχαιμική κολίτις. Η αγγειίτιδα των συστηματικών παθήσεων όπως της οξώδους πολυαρθρίτιδος, ερυθηματώδους λύκου, ρευματοειδούς αρθρίτιδας νεκρωτικής αγγειίτιδας δερματομυοσίτιδας, ιδιοπαθούς μικτής κρυσθαιριναιμίας μπορεί να προκαλέσει εξελκώσεις, διάτρηση, αιμορραγία και νέκρωση του λεπτού εντέρου. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι στις επιπλοκές των φλεγμονωδών νοσημάτων ιδίως του παχέος συμπεριλαμβάνονται η δευτεροπαθής αγγειίτις και η κρυσθαιριναιμία. Στις περιπτώσεις όμως αυτές το ιστορικό αποκαλύπτει συνήθως την προϋπαρξη της εντερικής νόσου.

Η νόσος Behcet είναι μια συστηματική αγγειίτις που μπορεί να προσβάλλει το λεπτό έντερο και συνοδεύεται από επώδυνες εξελκώσεις του στόματος αλλά και των γεννητικών οργάνων οι οποίες κατευθύνουν προς την διάγνωση.

Μια ειδική μορφή αγγειακής βλάβης που υποδύεται την NC είναι η ακτινική εντερίτις. Η ακτινοβόληση των μικρών αγγείων του εντερικού τοιχώματος μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια φλεγμονή, ουλοποίηση και στενώσεις. Αν και η περιοχή του σιγμοειδούς είναι η πιο ευπρόσβλητη, το λεπτό δεν είναι άμοιρο κινδύνου ιδίως εάν έχει προηγηθεί σκωληκοειδεκτομή ή άλλη χειρουργική επέμβαση στην πύελο.⁴⁰

Η κοιλιοκάκη δεν δημιουργεί ιδιαίτερα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα αλλά μια πιθανώς συγγενής νόσος γνωστή ως χρόνια μη κοκκιωμάτωσης ελκώδης νησιδοειδείτις παριστά ένα δυσχερέστερο πρόβλημα. Εμφανίζεται με παρόμοια συμπτώματα με την NC αλλά χαρακτηρίζεται από την απουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων, κοκκιωμάτων και συριγγίων ενώ έκδηλη είναι η ατροφία των θηλών και η διαταραχή των γ-σφαιρινών.⁴¹

Η εωσινοφιλική γαστρεντερίτις προσβάλλει κατά προτίμηση το στόμαχο και την νήσιδα όπου η NC είναι ασυνήθης. Η περιφερική εωσινοφιλία θέτει την υπόνοια της διάγνωσης η οποία και τεκμηριώνεται με την βιοψία όπου ανευρίσκονται οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις.⁴²

Η ανεύρεση αμυλοειδούς στην βιοψία του εντέρου θέτει την διάγνωση της αμυλοειδωσης αν και δεν πρέπει να μας διαφεύγει ότι αυτή μπορεί να είναι δευτεροπαθής μετά από μακροχρόνια και επιπλεγμένη NC.⁴³

Η ελκώδης νησιειδίτις επί συνδρόμου Zollinger-Ellison χαρακτηρίζεται από απουσία φλεγμονωδών εκδηλώσεων ενώ συνυπάρχει υπερέκκριση οξέος και πολλαπλά γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη.⁴¹

Τέλος το τυπικό ιστορικό του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου σε νεαρά άτομα με νευροφυτικό υπόστρωμα σε συνδυασμό με τον αρνητικό παρακλινικό έλεγχο δεν δημιουργεί ιδιαίτερα προβλήματα στην διαφορική διάγνωση.^{5,9}

Ελκώδης Κολίτις (ΕΚ)

Η ελκώδης κολίτις(ΕΚ) προσβάλλει σε διάφορη έκταση και βαθμό τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα προβλήματα στην διάγνωση όπως η ΝC. Το κύριο σύμπτωμα ΕΚ είναι οι αιμορραγικές διαρροϊκές κενώσεις. Η αιμορραγία μπορεί να είναι μικρή ζωηρού ερυθρού χρώματος σε προσβολή του ορθού ή πιο εμφανής και μαζική σε πανκολίτιδα. 44

Η διάρροια μπορεί να είναι μεταγευματική, νυκτερινή ή και απουσιάζει σε παρουσία μόνο ορθίτιδας. Μπορεί να συνοδεύεται από τεινεσμό ή σε βαρύτερες περιπτώσεις από δευτεροπαθή ακράτεια. Σε βαριές περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει κοιλιακό άλγος, ναυτία. αδυναμία. 45

Τα κριτήρια Truelove and Witts χρησιμοποιούνται μέχρι και σήμερα για την ταξινόμηση της βαρύτητας της νόσου:46

- Ήπια κενώσεις <4/Η ,με ή χωρίς αίμα, απουσία αναιμίας και αυξημένης ΤΚΕ.
- Σοβαρή: κενώσεις >6 /Η με παρουσία αίματος, ταχυκαρδία, ανιμία και ΤΚΕ>30.
- Ενδιάμεσες περιπτώσεις με ευρήματα μεταξύ των της ήπιας και σοβαρής μορφής.

Ο όρος κεραυνοβόλος κολίτις χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ιδιαίτερη σοβαρή προσβολή με συστηματικές εκδηλώσεις.

Η ΔΔ περιλαμβάνει την ΝC για την οποία έχει γίνει ήδη λόγος. Η παρουσία ορθίτιδας δεν αποκλείει την ΝC η οποία σε μικρό ποσοστό μπορεί να προσβάλλει το ορθό. Άλλες παθήσεις από τις οποίες πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί η ΕΚ είναι η ισχαιμική κολίτις, η ακτινική, η κολλαγονώδης, η λεμφοκυτταρική, η ψευδομεμβρανώδης Άλλες καταστάσεις που πρέπει να αποκλεισθούν είναι κολίτις από κοινά μικρόβια (Salmonella Shigella, Campylobacter)⁴⁷, και ευκαιριακές λοιμώξεις σε κατασταλμένος ασθενείς⁴⁸. Η λήψη φαρμάκων με κύριο εκπρόσωπο τα ΜΣΑΦ προκαλέσουν βλάβη και του βλεννογόνου του παχέος υπό μορφή ελκώδους κολίτιδας.⁴⁹ Τέλος η ΕΚ πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από το ευερέθιστο έντερο, τον καρκίνο του παχέος εντέρου, την εκκολπωματική νόσο και τέλος το μονήρες έλκος ορθού.)⁴⁸

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Crohn BB,Ginzburg L,Oppenheimer GD: Regional ileitis; a pathological and clinical entity .JAMA 1932;99;pp1323-1329.
2. Goodman MJ,Skinner JM,Truelove SC. Abnormalities in the apparently normal bowel mucosa in Crohn's disease Lancet 1976;1;275-278.
3. Allan. Crohn disease of the small intestine-ileum and right colon. In Allan R.N et al ed Inflammatory bowel disease.Churchill Livingstone, 1998 pp 589-595.
4. Ζερβακάκης ΑΜ,Μανούσος ΟΝ. Νόσος του CROHN .Στο Λεπτό Έντερο Γαστρεντερολογία 1 Γκουρτσογιάννης Ν, Εμμανουήλ Α (εκ) Αθήνα 1991 σελ.139-168.
5. Μανούσος ΟΝ. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικοί νόσοι. Στο Κολίτιδες και 'κολίτιδες' Μανούσος ΟΝ (εκ) Ηράκλειο 1994 σελ.15-163.

6. Asher et al. Crohn's disease In Sleisinger MH, Fordran JS (eds) *Gastrointestinal and Liver Disease* Saunders, Philadelphia 1998, pp1713-1722.
7. Samuel Meyers Crohn's disease clinical features In Berk (ed) *Bockus Gastroenterology* Saunders, Philadelphia 1995 pp1410-1427.
8. William F. Stenson. Inflammatory bowel disease. In Yamada T (ed) *Textbook of Gastroenterology* JB Lippincott, Philadelphia 1995, pp1757-1761 Kitis G, Thomson H, Allan R.N. Finger clubbing in Inflammatory bowel disease, its prevalence and pathogenesis. *Br. Med. J.* 1979, ii825-28.
9. Τριανταφυλλίδης ΙΚ, Εμμανουηλίδης Α, Νικολάκης Δ. (εκ) Νόσος CROHN Αθήνα 1994 σελ. 15-20.
10. Farmer RG. Clinical features, laboratory findings and course of Crohn's disease. In Krisner JB, Shorter (eds) *Inflammatory bowel disease*, Lea and Febiger, Philadelphia 1988, pp175-183.
11. Farmer RG et al. clinical patterns in Crohn's disease : a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627-635
12. Rhodes J, Harries AD, Mayberry JF et al. Clinical features in Crohn's disease. In Misiewicz JJ, Pounder RE, Venables CW (eds). *Diseases of the gut and pancreas*. Blackwell Scient Publ, Oxford, 1987: 766.
13. Τριανταφυλλίδης ΙΚ, Εμμανουηλίδης Α, Μανούσος ΟΝ, Παπαδημητρίου Χ, Νικολάου Α. Νόσος του Crohn στην Ελλάδα . Κλινικοεργαστηριακή μελέτη, επιδημιολογικά δεδομένα και παρακολούθηση 129 περιπτώσεων. Γαστρεντερολογικές Ημέρες Δεκεμβρίου 1988, πρακτικά σελ. 26.
14. Allan Crohn's disease of the small intestine-diffuse jejunal ileitis. In Allan R.N et al ed. *Inflammatory bowel disease*. Churchill Livingstone, 1998 pp597-599.
15. Κητής Γ. Κοκοζίδης Γ. Φάσμα και εξέλιξη φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Παρατηρήσεις μιας πενταετίας . Πρακτικά ημερίδας για την ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Σελ 112.
16. Anderson JL, Banks PA. Tumor of ileocecal region: differentiation from Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1982;79:910-912.
17. Cohen Z, McLeod RS. Perianal Crohn's disease . *Gastroenterology clinics of North America* 1987; 16:175-179.
18. Greenstein A J, Lachman P, Sachar D B et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease. Evidence for two clinical forms. *Gut* 29:588, 1988.
19. Acberhard P, Berchtold W, and Riedtmann H J. Surgical recurrence of perforating and non-perforating Crohn's disease . A study of surgical treatment patients. *Dis. Colon Rectum* 39:80, 1996.
20. Mee A S, Brown DJ, Pewell DP Crohn's disease activity index, is it useful? *Gut* 1978;19; A990
21. Best WR et al. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976, 70:439
22. Greenstein AMJ, et al. The extraintestinal complication of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine* 1976; 44:401.
23. Haslock I et al. Musculoskeletal complications of Crohn's disease. *Medicine* 1973;52:217.
24. Felding J F et al. Finger clubbing and regional enteritis. *Gut* 1971;12:442.
25. Kitis G, Thomson H, Allan R.N. Finger clubbing in Inflammatory bowel disease, its prevalence and pathogenesis. *Br. Med. J.* 1979, ii825-28.
26. McCallum DI, et al Dermatological manifestations of Crohn's disease. *Br Med J* 1968;80:1.

27. Korelitz BI, et al. Pyoderma gangrenosum complicating Crohn's disease. *Crohn disease. Am J of Gastroent* 1977;68:171.
28. Lebowitz M et al. Metastatic Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:33.
29. Tweedie J H et al. Metastatic Crohn's disease of the thigh and forearm. *Gut* 1984; 25:213.
30. Chapman RW. Hepatobiliary disease. In Allan RN, Keigley MRB, Alexander-Williams J, Heakins C (eds) *Inflammatory bowel disease*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990 :513-522.
31. Cohen et al. Liver disease and gallstones in regional enteritis. *Gastroenterology* 1971;60:243-245.
32. Kangas E et al. Gallstones in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 1990;37:83-84.
33. Salmon et al. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology* 1991;98:480-81.
34. Hopkins D J et al. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *Br J Ophthalmology*, 1975, 58:732-737.
35. Banner MP. Genitourinary complications of Inflammatory bowel disease. *Radiol Clin North Amer.* 1987;25:119.
36. Deren J et al. Nephrolithiasis as a complication of ulcerative colitis and regional enteritis. *Ann Int Med* 1962; 56:56:843.
37. Sachar DB and Janowitz HD. Clinical, laboratory and certain differential diagnostic features of noncolitic Crohn's disease. In Krisner JB, Shorter (eds) *Inflammatory bowel disease*, Lea and Febiger, Philadelphia 1980 ;154.
38. Cover TL and Aber RC. *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 1989 321 :16.
39. Shah et al. Colonoscopic study Of 50 patients with chronic tuberculosis. *Gut* 1992;33:247.
40. Κάτσος Α, Ταρπάγκος Α, Κόρδης Φ. Ναβροζίδου Χ. Μάρης Θ. Ακτινική εντερική. Μια αναπόφευκτη ιατρογενής βλάβη. *Ελληνική Γαστρεντερολογία* 4:21.
41. Baer et al. Intestinal ulceration and malabsorption syndromes. *Gastroenterology* 1980;79:754.
42. Haberkern CM, Chrietie DL, Haas JE. Eosinophilic gastroenteritis presenting as ileocolitis. *Gastroenterology* 1978;74:896-99.
43. Greenstein et al. Amyloidosis and Inflammatory bowel disease; A 5 years experience in 25 patients. *Medicine* 71:261, 1992.
44. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al: Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 18(7):987, 1983.
45. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW: Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 29(3):342, 1988.
46. Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis—final report on a therapeutic trial. *BMJ* 2:1041, 1955.
47. Surawicz CM, Belic L: Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 86(1):104, 1984.
48. Allison MC, Hamilton-Dutoit SJ, Dhillon AP, Pounder RE: The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowel disease. *Q J Med* 65(248):985, 1987.
49. Austin CA, Cann PA, Jones TH, Holdsworth CD: Exacerbation of diarrhoea and pain in patients treated with 5-aminosalicylic acid for ulcerative colitis. *Lancet* 1(8382):917, 1984.
50. Campbell AP, Cobb CA, Chapman RW, et al: Cap polyposis—an unusual cause of diarrhoea. *Gut* 34(4):562, 1993.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΤΑ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΙ ΑΠΩΤΕΡΑ ΣΤΑΔΙΑ

Δρ Σπηλιάδη Χαρίκλεια

Παθολογοανατόμος, Δ/ντρια Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιστολογική διάγνωση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου παρουσιάζει προβλήματα στην καθημερινή πράξη, τόσο μεταξύ της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου Crohn όσο και στην διαφορική τους διάγνωση από άλλους τύπους κολίτιδας, μερικές δε φορές και από το υπέρμετρης έκφρασης σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου.

Τα δυο κύρια ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου: η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn διαθέτουν αλληλοεπικαλυπτόμενα, μη ειδικά ιστολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία οδήγησαν στην απομόνωση ενδιάμεσης οντότητας: της αταξινόμητης ή «απροσδιόριστης» κολίτιδας, η οποία αποτελεί 5% περίπου των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Δεν αποτελεί ειδική οντότητα, γι' αυτό δεν θα πρέπει να γίνεται κατάχρηση του όρου.

Η «απροσδιόριστη» κολίτιδα είναι κεραυνοβόλος κολίτιδα, της οποίας, όπως σε οιασδήποτε αιτιολογίας κεραυνοβόλο κολίτιδα, τα πραγματικά ιστολογικά χαρακτηριστικά ασαφопоιούνται λόγω ύπαρξης πρώιμων εξελκώσεων ενίοτε σχισμοειδών, διατοικωματικής φλεγμονής του εντέρου και σχετικής απουσίας φλεγμονής του ορθού.

Σε αυτήν την περίπτωση, η πιθανότερη ιστολογική διάγνωση σε πρώιμα στάδια της νόσου θα πρέπει να υποβοηθηθεί από τον λοιπό κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, τα ακτινολογικά και ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά της νόσου, π.χ. εστιακότητα των βλαβών στις βιοψίες μπορεί να αφορά ελκώδη κολίτιδα μετά μακρόχρονη συστηματική ή τοπική θεραπεία, προσβολή του ανιόντος-τυφλού-και/ή του στομίου της σκωληκοειδούς απόφυσης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα του αριστερού ημίσεος του παχέος εντέρου, προσβολή του ανώτερου πεπτικού ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και αρχική προσβολή παιδιατρικού πληθυσμού από ελκώδη κολίτιδα (1).

Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Η ελκώδης κολίτιδα είναι χαρακτηριστικά χρόνια νόσος του παχέος εντέρου με εξάρσεις και υφέσεις. Η ιστολογική της εμφάνιση παρουσιάζει εξελισσόμενη πορεία στην διάρκεια της νόσου.

Επομένως, σαφής είναι η διάγνωση της βιοψίας όταν πλέον η νόσος έχει εγκατασταθεί, ενώ στην αρχική της παρουσίαση η διάγνωση είναι μάλλον ενδεικτική, γι' αυτόν τον λόγο, οι διαδοχικές χρονικά βιοψίες αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση της διαγνωστικής διεργασίας.

Λόγω της μακράς και παροξυσμικής φύσης της ελκώδους κολίτιδας, είναι καλύτερο να αποφεύγονται οι όροι «οξεία» και «χρόνια», η νόσος να διαχωρίζεται ιστολογικά σε 3 φάσεις: ενεργός, σε υποστροφή και σε ύφεση (ανενεργός) και ο όρος «οξεία κολίτιδα» να περιορίζεται για κλινική χρήση στην «αυτοπεριοριζόμενη» (λοιμώδη) κολίτιδα ή την κεραυνοβόλο κολίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από διάταση του εντερικού αυλού και τοξικό megacolon.

Η σημαντικότερη λεπτομέρεια για να εκτιμηθεί σωστά μια βιοψία παχέος εντέρου έγκειται στην κοινή γνώση του φυσιολογικού παχέος εντέρου. Συχνά, είναι δύσκολο να αποφασίσουμε αν βρισκόμαστε στο ανώτερο όριο του φυσιολογικού ή το κατώτερο όριο του παθολογικού και η εκτίμηση είναι υποκειμενική.

Ο παθολογοανατόμος δεν θα πρέπει να διστάζει να θέσει διάγνωση «φυσιολογικού παχέος εντέρου», όροι δε όπως «μη ειδική χρόνια φλεγμονή», «μη ειδική κολίτιδα» και «οξεία και χρόνια φλεγμονή» δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται διότι δεν βοηθούν τον κλινικό. Ο κλινικός εξάλλου πρέπει να διαθέτει βασικές γνώσεις για τις ιστολογικές παραμέτρους των διαφόρων τμημάτων του παχέος εντέρου, π.χ. τα πλασματοκύτταρα ανευρίσκονται πάντοτε στο χόριο όλων των τμημάτων του παχέος εντέρου, ο αριθμός των κυτάρων του χορίου διαφέρει όμως στα διάφορα τμήματα. Το τυφλό και το δεξιό ήμισυ του παχέος εντέρου διαθέτουν πλέον κυτταροβριθές χόριο σε σύγκριση με το αριστερό ήμισυ. Επίσης, ενώ οι κρύπτες σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου είναι ευθείες, ισότιμα κατανεμημένες και αγγίζουν την επιφάνεια της βλεννογόνιας μυϊκής στοιβάδας, στο κατώτερο ορθό είναι λίγο ακανόνιστες συγκριτικά με τα λοιπά τμήματα του παχέος εντέρου. Αν ο κλινικός διαθέτει τις ανωτέρω γνώσεις, μπορεί να διακρίνει, με βάση την ιστολογική περιγραφή, το φυσιολογικό από το παθολογικό, αν οι βιοψίες προέρχονται χωριστά από τα διάφορα τμήματα του παχέος εντέρου και δεν τοποθετούνται όλες μαζί σε ενιαίο φιαλίδιο (2).

Ενεργός φάση

Στην ενεργό ελκώδη κολίτιδα το ορθό προσβάλλεται πάντοτε και η νόσος επεκτείνεται προς τα άνω σε άλλοτε άλλη απόσταση. Όταν το ιστορικό της νόσου είναι βραχύ, η νόσος εντοπίζεται στο ορθό ή/και το σιγμοειδές σε ποσοστό 58% των ασθενών, σε ποσοστό 2% προσβάλλεται το αριστερό μόνον ήμισυ του παχέος εντέρου και σε ποσοστό 14% πρόκειται για ολική κολίτιδα (3).

Οι αλλοιώσεις στην αρχιτεκτονική των κρυπτών και η φύση του φλεγμονώδους διηθήματος του χορίου είναι τα πρώτα στοιχεία, στα οποία θα βασισθεί η διάγνωση, οι διαφοροδιαγνωστικές όμως δυσκολίες οφείλονται στην αλλαγή των ιστολογικών αλλοιώσεων στην πορεία της χρονολογικής εξέλιξης και της διαδοχής των φάσεων της νόσου.

Ιστολογικές ενδείξεις της νόσου μπορεί να υπάρχουν έστω και αν η ορθοσιγμοειδοσκόπηση φαίνεται φυσιολογική.

α) Το επιθήλιο και οι κρύπτες

Η μεγαλύτερη βλάβη της νόσου αντικατοπτρίζεται στις κρύπτες, οι οποίες αρχικά επιμηκύνονται με αποτέλεσμα το επιφανειακό επιθήλιο να αποκτά «κυματιστή» ή χαμηλά λαχνωτή μορφολογία.

Σταδιακά η φυσιολογική αρχιτεκτονική χάνεται και οι κρύπτες διαταράσσονται και διακλαδίζονται. Η διαταραγμένη αρχιτεκτονική ακολουθεί την επανεπιθηλιοποίηση βλεννογόνου με εξελκώσεις οιασδήποτε αιτιολογίας, γι' αυτό, κάθε διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών δεν θα πρέπει να θεωρείται ελκώδης κολίτιδα.

Αν η διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών προηγείται ή έπεται της φλεγμονώδους βλάβης αυτό δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί και έχει σχέση με την αιτιοπαθογένεια της νόσου, η οποία παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστη.

Ο βλεννογόνος του ορθού ποτέ δεν επανέρχεται στο απόλυτα φυσιολογικό, εκτός ίσως μετά μια πρώτη πολύ ήπια προσβολή. Δεν είναι γνωστό πόσο γρήγορα εγκαθίσταται η διαταραχή των κρυπτών, φαίνεται όμως ότι διάστημα 3-4 εβδομάδων είναι αναγκαίο, εξατομικεύεται κατά περίπτωση, ενώ μπορεί να επισυμβεί άμεσα, αντίθετα δε, συνεχιζόμενη επί μακρόν βλάβη του βλεννογόνου, μπορεί να μην προκαλεί παρά ελάχιστη αρχιτεκτονική διαταραχή με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η διάγνωση.

β) Το χόριο και τα φλεγμονώδη του στοιχεία

Για την κοκκίωση και ευθρυψία του βλεννογόνου στα πρώιμα στάδια της ελκώδους κολίτιδας, υπεύθυνα είναι το οίδημα και η τριχοειδική συμφόρηση του χορίου. Με την έναρξη της νόσου εγκαθίσταται ικανής βαρύτητας μικτού τύπου φλεγμονώδες κυτταρικό διήθημα σε όλο το πάχος το χορίου με αποτέλεσμα, λόγω και του οιδήματος, ο βλεννογόνος να εμφανίζεται παχύτερος και με κυματιστή επιφάνεια. Τα φλεγμονώδη στοιχεία αποτελούνται από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα κυρίως στο εν τω βάθει χόριο (βασική πλασματοκυττάρωση), ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα - όχι όμως τόσο πολυάριθμα όσο στην λοιμώδη κολίτιδα - και ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα. Τα πολυμορφοπύρρηνα διηθούν το επιθήλιο των κρυπών και το επιφανειακό δημιουργώντας κρυπτίτιδα και ενδοαυλικά αποστημάτια. Εφόσον οι κρύπτες καταστραφούν μπορεί να προκύψουν περικρυπτικά, απορροφητικά κοκκιώματα γύρω από την εξερχόμενη στο χόριο βλέννη. Το επιφανειακό επιθήλιο και το επιθήλιο των κρυπτών χάνει τα καλυκοειδή του κύτταρα και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την βλεννοπενία, η οποία αποτελεί των πρωιμότερη ιστολογική βλάβη, η οποία μερικές φορές προηγείται της φλεγμονής (4).

Τα ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα είναι ιδιαίτερα αυξημένα στην ελκώδη κολίτιδα και πιθανόν συσχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση της νόσου.

γ) Η βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα και ο υποβλεννογόνιος χιτώνας

Λίγα φλεγμονώδη κύτταρα μπορεί να παρατηρηθούν στον υποβλεννογόνιο χιτώννα, μεγάλος όμως αριθμός μπορεί να αφορά την «δυσανάλογη φλεγμονή» χαρακτηριστική της νόσου Crohn ή περιοχή παρακείμενη σε μεγάλη εξέλκωση.

δ) Δυσκολίες στην διάγνωση

Η ανωτέρω περιγραφή αλλοιώσεων αφορά την ενεργό φάση φλεγμονής της αρχικής προσβολής. Πριν την εμφάνιση της αρχιτεκτονικής διαταραχής δεν δικαιολογείται συχνά να έχει ο παθολογοανατόμος ασφαλή άποψη, μολονότι η ικανή βλεννοπενία, η ικανής βαρύτητας φλεγμονή από πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα μαζί με τα πολυάριθμα ενδοαυλικά αποστημάτια και την λαχνωτή επιφάνεια του βλεννογόνου πρέπει να θέτουν την διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας σαν πρώτη επιλογή. Η αρχική προσβολή της νόσου, όταν η βιοψία ληφθεί πολύ ενωρίς, είναι εκείνη που παρουσιάζει το μεγαλύτερο διαγνωστικό πρόβλημα.

Φάση υποστροφής

α) Διαδοχικές αλλοιώσεις

Καθώς αρχίζει η υποστροφή, επανέρχονται στο φυσιολογικό τα καλυκοειδή κύτταρα, εγκαθίσταται η διαταραχή της αρχιτεκτονικής με απώλεια, βράχυνση και διακλάδωση των κρυπών και ελαττώνεται η φλεγμονή τόσο του οξέος όσο και του χρόνιου τύπου.

Η αναγέννηση του βλεννογόνου μπορεί να προκαλέσει ποικιλία ιστολογικής εμφάνισής του. Συνηθέστερα παραμένει η ήπια υπολειμματική ανωμαλία της αρχιτεκτονικής του βλεννογόνου και οι κρύπτες αρχίζουν να απέχουν από την βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα.

Μερικοί ασθενείς αντί να προωθηθούν σε ύφεση της νόσου, μπορεί να διατηρούν πάντοτε χαρακτηριστικά ενεργού φλεγμονής. Η εμμένουσα φλεγμονή και η ελλιπής επεξεργασία επούλωσης οδηγούν στην εμφάνιση φλεγμονωδών ψευδοπολυπόδων, οι οποίοι παριστούν νησίδες βλεννογόνου με υπέρμετρα αναγεννητικά φαινόμενα ανάμεσα σε βαθιές εξελκώσεις με παρουσία φλεγμονώδους κοκκιώδους ιστού.

β) Δυσκολίες στην διάγνωση

Επειδή στην φάση υποστροφής η φλεγμονή είναι εστιακή και η βλεννοπαραγωγή επανέρχεται, η οριστική διάγνωση θα στηριχθεί στην ήπια διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και στην προηγηθείσα βιοψία της νόσου σε ενεργό φάση διότι προκύπτει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από νόσο Crohn και λοιμώδη κολίτιδα.

Φάση ύφεσης

α) Το επιθήλιο και οι κρύπτες

Η ατροφία του βλεννογόνου αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό αυτής της φάσης και αναδεικνύεται με βράχυνση και μείωση του αριθμού των κρυπτών καθώς και με την παρουσία χάσματος μεταξύ της βάσης των κρυπτών και της βλεννογόνιας μυϊκής στοιβάδας.

Η βλεννοπαραγωγή είναι συνήθως φυσιολογική και η επιφάνεια του βλεννογόνου επίπεδη.

β) Το χόριο και τα φλεγμονώδη του στοιχεία

Η κυτταροβρίθεια του χορίου είναι μειωμένη αποτελούμενη από λεμφοκύτταρα και πλάσματοκύτταρα, ενώ το ενεργό φλεγμονώδες στοιχείο με τη μορφή των ουδετεροφίλων έχει εξαφανισθεί. Η ίνωση δεν είναι χαρακτηριστικό της ελκώδους κολίτιδας σε ύφεση.

γ) Δυσκολίες στην διάγνωση

Η ανωτέρω εικόνα οδηγεί στην διάγνωση της μακροχρόνιας ελκώδους κολίτιδας διότι άλλα συνήθη αίτια κολίτιδας δεν δημιουργούν αυτήν την ατροφική εικόνα.

Η επουλωμένη εξέλκωση οιασδήποτε αιτιολογίας μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του βλεννογόνου, η οποία όμως συνοδεύεται από ίνωση του χορίου με ενδεχόμενα διάσπαση της βλεννογόνιας μυϊκής στοιβάδας από την ίνωση (5).

Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΑΠΩΤΕΡΑ ΣΤΑΔΙΑ

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

1) Οι επανειλημμένες φλεγμονώδεις προσβολές του βλεννογόνου στην χρόνια ελκώδη

κολίτιδα και η ακόλουθη υποστροφή τους οδηγούν σε ποικιλία ανωμαλιών του βλεννογόνου χαρακτηριζόμενη από απώλεια κρυπτών, διακλάδωση, ακανόνιστο μέγεθος και προσανατολισμό όσων απομένουν. Καθώς η προσβολή οδηγείται σε ύφεση, το αναγεννημένο επιθήλιο σταδιακά εποικίζεται από αυξημένο αριθμό καλυκοειδών κυττάρων.

Μεταξύ των φλεγμονωδών προσβολών ο βλεννογόνος παρουσιάζει ποικιλία εμφάνισης, η οποία κυμαίνεται από τον φυσιολογικό μέχρι τον διαταραγμένο και ατροφικό χωρίς ουσιώδη ενίοτε φλεγμονή και με ενίοτε λιπώματωση ή πνευμάτωση του χορίου, οι οποίες δεν είναι διαγνωστικής αξιοπιστίας για τη νόσο.

Παρά την χρόνια σε ύφεση όψη της νόσου, μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν χρόνια εμμένουσα νόσο και ο βλεννογόνος δεν χάνει ποτέ τα χαρακτηριστικά της ενεργού φλεγμονής.

2) Οι εμμένουσες εξελκώσεις και η προσπάθεια επούλωσης οδηγούν στην δημιουργία των φλεγμονωδών ψευδοπολυπόδων, οι οποίοι είναι συνδυασμός κοκκιώδους ιστού και υπερπροβάλλουσας αναγεννητικής αντίδρασης του βλεννογόνου και μπορεί να αποκτήσουν τέτοιο μέγεθος ώστε να προκαλέσουν μερική απόφραξη του εντέρου ή απώλεια αίματος από το ορθό.

3) Προβάλλουσα αντιδραστική υπερπλασία των λεμφοζιδίων μπορεί επίσης να επισυμβεί, η οποία εφόσον περιορίζεται στο ορθό, προσδίδει την εικόνα της χρόνιας λεμφοζιδιακής ορθίτιδας, η οποία αποτελεί ειδική νοσολογική οντότητα, δεν συνοδεύεται από εξέλκωση και οξεία φλεγμονή και δεν ανταποκρίνεται συνήθως στην θεραπεία με στεροειδή.

4) Στην μακροχρόνια ελκώδη κολίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί μεταπλασία του επιθηλίου των κρυπτών από κύτταρα Paneth στο αριστερό ήμισυ του παχέος εντέρου και ειδικότερα στο ορθό καθώς και αυξημένος αριθμός ενδοκρινών κυττάρων στις κρύπτες - από ορισμένους συγγραφείς περιγράφεται μείωση των ενδοκρινών κυττάρων - και αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων στο χόριο.

5) Στην μακροχρόνια νόσο η βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα μπορεί να είναι παχυσμένη και να διασπάται από υπερπλαστικά λεμφοζίδια (5).

Συμπερασματικά

- Η ενεργός φάση και η φάση ύφεσης της ελκώδους κολίτιδας διαγιγνώσκονται με την μεγαλύτερη βεβαιότητα σε σύγκριση με την φάση υποστροφής,
- τα επανειλημμένα επεισόδια κολίτιδας οδηγούν σε εκείνες τις βλάβες του βλεννογόνου, οι οποίες είναι απαραίτητες για την οριστική διάγνωση
- η ολική κολονοσκόπηση με λήψη βιοψιών από όλα τα τμήματα του παχέος εντέρου αυξάνει την διαγνωστική ακρίβεια σε σύγκριση με τις μεμονωμένες βιοψίες.

Η βιοψία είναι υψηλής αξίας για την διάγνωση της νόσου, την έκταση, την αντιμετώπιση, την συχνότητα υποτροπών και την εμφάνιση της επιθηλιακής δυσπλασίας.

Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ ΝΟΣΟΣ CROHN

Η νόσος Crohn μπορεί να προσβάλλει οιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, μολονότι συνηθέστερα παρουσιάζεται σαν τελική ειλεΐτιδα, ειλεοκολίτιδα, μόνον κολίτιδα ή περιπρωκτική νόσος.

Ενώ η διάγνωση της νόσου σε χειρουργικά παρασκευάσματα είναι ευχερής, η εκτίμηση της βιοψίας του λεπτού εντέρου μπορεί να είναι δύσκολη, λόγω έλλειψης ειδικότητας των φλεγμονωδών αλλοιώσεων.

Η νόσος παρουσιάζει συνήθως εστιακή κατανομή και σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα προσβάλλει όλο το πάχος του εντερικού τοιχώματος. Η ανισότιμη κατανομή της νόσου είναι το σημαντικότερο διαγνωστικό στοιχείο, το οποίο αναγνωρίζεται και από τον ενδοσκόπο και ήδη από την ενδοσκόπηση έχει ξεκινήσει η διαγνωστική διαδικασία.

Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα το ορθό μπορεί να είναι φυσιολογικό. Τα μικροσκοπικά αφθώδη έλκη πιστεύεται ότι αποτελούν τις αρχικές βλάβες, τα οποία εντοπίζονται επάνω από λεμφοζίδια και τα οποία με την πάροδο του χρόνου εξελίσσονται σε ερπυστικές, διατοίχωματικές επιμήκεις εξελκώσεις, οι οποίες σε συνδυασμό με το οίδημα του βλεννογόνου προσδίδουν την κλασική εικόνα «πλακοστρώτου» και δημιουργούν τους «φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες».

Στα πλέον πρώιμα στάδια της νόσου τα ουδετερόφιλα εισβάλλουν στην βάση μεμονωμένης κρύπτης, προβάλλουν στον αυλό της, την διατείνουν, καταστρέφουν το τοίχωμά της και το πύον που παράγεται από την ουδετεροφιλική άθροιση εξέρχεται στον αυλό του εντέρου.

Αλλοιώσεις του επιθηλίου και των κρυπτών

Η κύρια μορφολογία που επικρατεί συνηθέστερα στη νόσο Crohn είναι η διάτρηση της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και της βλεννοπαραγωγής παρά την σημαντική φλεγμονή με εξαίρεση την διαταραχή αρχιτεκτονικής παρόμοια με εκείνη της ελκώδους κολίτιδας κοντά σε εξέλκωση ή στην πρώιμη επουλωτική φάση της εξέλκωσης.

Χόριο και φλεγμονή

Τα λεμφοκύτταρα, τα πλασματοκύτταρα και τα πολυμορφοπύρρηνα αποτελούν τα κύρια φλεγμονώδη στοιχεία και η εστιακά πυκνότερη κατανομή τους στην έκταση της βιοψίας αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό στοιχείο. Μεταξύ ομάδων κρυπτών, ή μεταξύ της μιας και της επόμενης κρύπτης, η πυκνότητα της φλεγμονής ποικίλλει, γεγονός που αντιστοιχεί ιστολογικά στις μακροσκοπικές «σημειακές εστιακές βλάβες».

Τα ουδετερόφιλα δεν είναι τόσο πολυάριθμα όσο στα οξέα στάδια της ελκώδους και λοιμώδους κολίτιδας, ενώ τα ενδοαυλικά αποστημάτια δεν αποτελούν κυρίαρχο στοιχείο της νόσου. Τα λεμφοκύτταρα κατανέμονται κατά μήκος των βάσεων των κρυπτών και η λεμφοζιδιακή εικόνα δεν αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου, σε αντίθεση π.χ. με την λεμφοζιδιακή ορθίτιδα η οποία συνδυάζεται με ελκώδη κολίτιδα.

Οι αλλοιώσεις αγγειίτιδας με συνοδό εκφύλιση ή/και νέκρωση του αγγειακού τοιχώματος και θρομβώσεις των αγγείων αποτελούν εξ αρχής ένα από τα κύρια ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου.

Το κοκκίωμα

Στις τυπικές περιπτώσεις το κοκκίωμα αποτελεί διαγνωστικό στοιχείο της νόσου, σε ποσοστό 50-60% των χειρουργικών παρασκευασμάτων και 35 % των βιοψιών, αποτελείται συνήθως από επιθηλιοειδή κύτταρα και τύπου Langhans γιγαντοκύτταρα και περιβάλλεται από λεμφοκύτταρα, είναι σαφώς διαφορετικό από το βλεννοφαγοκοκκίωμα της ελκώδους κολίτιδας και ανευρίσκεται τόσο σε φλεγμαίνοντα όσο και σε ενδοσκοπικά υγιή βλεννογόνο. Τα κοκκιώματα μπορεί να παρατηρηθούν σε όλο το πάχος του τοιχώματος και στην βιοψία πρέπει να αναζητούνται στις επιφανειακές θέσεις του υποβλεννογονίου χιτώνα, αν αυτός συμπεριλαμβάνεται στο δείγμα.

Δεν εμφανίζουν τυροειδή νέκρωση αλλά μικροσκοπική κεντρική νέκρωση μπορεί να υπάρχει. Είναι μεμονωμένα ή 2-3 γειτονικά, τα συρρέοντα όμως, ιδιαίτερα με κεντρική τυροειδή νέκρωση, παραπέμπουν σε φυματίωση.

Εκτός από τα τυπικά κοκκιώματα μπορεί να παρατηρηθούν και μικροκοκκιώματα, τα οποία αποτελούν αθροίσεις ιστιοκυττάρων αναμειγμένων με μικρό αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων.

Υποβλεννογονίος χιτώνας: δυσανάλογη φλεγμονή

Είναι απαραίτητο να περιλαμβάνεται στο δείγμα το άνω ήμισυ του υποβλεννογονίου χιτώνα για την ανεύρεση της φλεγμονής, η οποία έχει διαγνωστική αξία αν ο υπερκείμενος βλεννογόνος είναι ακέραιος και δεν παρουσιάζει εξελκώσεις.

Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΑΠΩΤΕΡΑ ΣΤΑΔΙΑ ΝΟΣΟΣ CROHN

1) Η διαταραγμένη αρχιτεκτονική των κρυπτών στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και των λαχνών στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου καθώς και η βλεννογονική ατροφία αποτελούν στοιχεία χρόνιας νόσου, αλλά επειδή είναι

εστιακά φαινόμενα, πολύ πιο περιορισμένα από της ελκώδους κολίτιδας και ανάμεσα σε νησίδες βλεννογόνου με φυσιολογικές κρύπτες, μερικές φορές διαλάθουν της προσοχής.

2) Η εικόνα του πλακοστρώτου, οι φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες, οι σχισμοειδείς εξελκώσεις του λεπτού και παχέος εντέρου, τα συρίγγια, τα ενδοτοιχωματικά και μεσεντερικά αποστήματα μαζί με τις βλάβες του πρωκτού – τις σχισμοειδείς εξελκώσεις, τα συρίγγια, τους ινοεπιθηλιακούς πολύποδες και τα περιπρωκτικά αποστήματα – αποτελούν επιπλοκές των πρωίμων βλαβών και συνιστούν την κλασική μορφολογία των προχωρημένων σταδίων της νόσου.

3) Η υπερπλασία των Paneth κυττάρων στο λεπτό έντερο και η ψευδοφυλλωτική μεταπλασία στις βαθύτερες θέσεις του βλεννογόνου, καθώς και η μεταπλασία του επιθηλίου των κρυπών από κύτταρα Paneth στο αριστερό ήμισυ του παχέος εντέρου, αποτελούν επίσης ιστολογικά στοιχεία αργότερων σταδίων της νόσου και είναι συνηθέστερα στη νόσο Crohn από ό,τι στην ελκώδη κολίτιδα.

4) Οι σχισμοειδείς εξελκώσεις και οι συμφυτικές ταινίες του εντέρου συμβάλλουν στην γενική διαμόρφωση της προχωρημένης νόσου καθώς και η ίνωση του υποβλεννογονίου χιτώνα με συνοδό διάσπαση της υπερτροφικής βλεννογόνιας μυϊκής σπινθίδας σε συνδυασμό με νευρωνική υπερπλασία και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών στον υποβλεννογόνο χιτώνα.

Όσο εντοπισμένη και αν φαίνεται η νόσος μπορεί να προσβάλλει ολόκληρο τον πεπτικό σωλήνα, κοκκιώματα δε μπορεί να αναπτυχθούν στο ορθό ασθενών με νόσο εντοπισμένη στον τελικό ειλεό.

ΧΡΟΝΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί το σημαντικότερο αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας από κακοήθεια, τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στη νόσο Crohn, σε εκτιμώμενο ποσοστό 5,5-13,5% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και 0,4-0,8% των ασθενών με νόσο Crohn με σχετικό κίνδυνο καρκίνου στη νόσο Crohn 2,6 και στην ελκώδη κολίτιδα 2,7.

Τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου αποτελούν η μακρά διάρκεια της νόσου, η μεγάλη έκτασή της, η χαμηλή δραστηριότητά της, η εμφάνισή της σε νεαρά ηλικία, η επιπλοκή της από πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα ή στενωτική νόσο κι ενδεχόμενα η ελλιπής επιτήρηση, ανεπαρκής φαρμακολογική θεραπεία, ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος και η αποχή από το κάπνισμα. Η μακροχρόνια νόσος Crohn μπορεί να παρουσιάσει νεόπλασμα στο λεπτό έντερο υπό την προϋπόθεση ότι το παχύ έντερο είναι προσβεβλημένο.

Ο καρκίνος στην ελκώδη κολίτιδα είναι συχνά πολυεστιακός και αδιαφοροποίητος με στάδιο και πρόγνωση ανάλογα του σποραδικού καρκίνου. Έχει αποδειχθεί ότι η ιστολογική απόδειξη της επιθηλιακής δυσπλασίας αποτελεί τον ισχυρότερο δείκτη υποκειμένου καρκινώματος ή εξελισσομένης κακοήθους εξαλλαγής. Η δυσπλασία μπορεί να είναι επίπεδη ή επηρμένου τύπου DALM (dysplasia associated lesion or mass).

Ασθενείς με επίπεδη υψηλόβαθμη δυσπλασία αντιμετωπίζονται με κολεκτομή, αλλά πλέον και ασθενείς με επίπεδη χαμηλόβαθμη δυσπλασία, εφ'όσον αυτή εντοπίσθηκε στην πρώτη ενδοσκόπηση ή είναι πολυεστιακή, αντιμετωπίζονται επίσης με κολεκτομή. Ενώ η αναζήτηση δυσπλασίας διέπεται από υψηλή ασυμφωνία μεταξύ των παθολογοανατόμων, η ανάδειξη ανευπλοειδούς DNA ή γενετικών μεταβολών, όπως εξαφάνιση αλληλίων σε πολλαπλές θέσεις, μικροδορυφορικές αστάθειες και μεταλλάξεις των γονιδίων APC, p53, K-ras, MSH και άλλων, δεν έχουν εφαρμοσθεί στην καθημερινή πράξη (7).

Φαίνεται ότι δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η κολονοσκόπηση επιτήρησης επιμηκύνει την επιβίωση των ασθενών με εκτεταμένη ελκώδη κολίτιδα. Υπάρχει η ένδειξη ότι ο καρκίνος ανακαλύπτεται σε πρωιμότερο στάδιο σε ασθενείς με επιτήρηση, αυτοί οι ασθενείς έχουν αναλογικά καλύτερη πρόγνωση, αλλά αποκλίσσεις από τον καθοριστικό «χρόνο – κλειδί» θα μπορούσαν ουσιαστικά να επηρεάσουν αυτό το ευεργετικό αποτέλεσμα. Υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις ότι η επιτήρηση είναι αποτελεσματική στην μείωση του κινδύνου θανάτου από τον καρκίνο τον αναπτυσσόμενο στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα και ότι είναι αποδεκτό το οικονομικό κόστος της σε σχέση με την αποτελεσματικότητα (8). Σε σύγχρονη τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία ο μέσος όρος από την διάγνωση της νόσου μέχρι την ανάπτυξη του καρκίνου ήταν 17έτη, 21% των καρκίνων αναπτύχθηκαν πριν συμπληρώσει την 10ετία η νόσος, πριν δηλαδή να συστηθεί κολονοσκοπικό screening.

Οι μεγάλες ηλικίες πιθανόν να σχετίζονται με επιθετικότερο καρκίνο, γι' αυτό ίσως η ομάδα των υπερηλικών ασθενών πρέπει να περιλαμβάνεται ενωρίς στα προγράμματα screening (9).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ - ΝΟΣΟΥ CROHN ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η διαφορική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας και Crohn's κολίτιδας στην βιοψία αποτελεί συχνά δύσκολο ιστολογικό πρόβλημα.

Η παρουσία κοκκιωμάτων στο ορθό, η δυσανάλογα μεγαλύτερη φλεγμονή του υποβλεννογονίου χιτώνα σε σχέση με εκείνη του βλεννογόνου, η εστιακότητα της φλεγμονής, η διατήρηση της αρχιτεκτονικής κρυπτών-βλεννοπαραγωγής, η μεγάλης βαρύτητας ενίοτε ελκωτική τελική ειλεΐτιδα σε σύγκριση με την ήπια «παλινδρομη ειλεΐτιδα» της ελκώδους κολίτιδας, ενισχύουν την διάγνωση νόσου Crohn, ενώ λεμφοζίδια μπορεί να παρατηρηθούν και στις δυο νόσους και η ηωσινοφιλία του κυτταρικού διηθήματος δεν αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο ελκώδους κολίτιδας.

Μεγαλύτερης πρακτικής σημασίας στην διαφορική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας, νόσου Crohn και άλλων κολιτίδων είναι η λήψη πολλαπλών βιοψιών.

- Η εκτίμηση και η εξέλιξη της επιθηλιακής δυσπλασίας σε αδενοκαρκίνωμα στη νόσο Crohn δεν είναι τόσο συστηματική όσο στην ελκώδη κολίτιδα λόγω των επιπλοκών -στενώσεων και συριγγίων - στην μακροχρόνια Crohn κολίτιδα, οι οποίες οδηγούν ενωρίς τον ασθενή σε εγχείρηση.

-Δείκτες όπως η καλπροτεκτίνη, λακτοφερίνη κοπράνων, ουδετεροφιλική πολυμορφοπυρηνική ελαστάση και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού υποβοηθούν στην διαφορική διάγνωση των δυο νόσων, στην διαφορική διάγνωση από το σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, καθώς και στην εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της καλπροτεκτίνης στη νόσο Crohn και της λακτοφερίνης στην ελκώδη κολίτιδα (10).

-Νεότερο δείκτης φλεγμονής αλλά και καρκίνου αποτελεί η αύξηση της τιμής του M_2 - διμερούς ισοτόπου της πυροσταφυλικής κινάσης των κοπράνων με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της τάξης του 95% και υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, ειδικότερα στην ελκώδη κολίτιδα, τη νόσο Crohn και τον καρκίνο σε σύγκριση με το σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου (11), δεδομένου ότι τα συμπτώματα του ευερεθίστου εντέρου συχνά συγχέονται κλινικά με εκείνα των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου και μακροχρόνια συμπτώματα πριν την διάγνωση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου σε ασθενείς με σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, μπορεί να προηγούνται, ιδιαίτερα σε υπερηλικες ασθενείς (12).

Τέλος, στον παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό, επειδή η διαφορική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας, νόσου Crohn και απροσδιόριστης κολίτιδας είναι ακόμη δυσχερέστερη, θα πρέπει να στηρίζεται σε αλγόριθμο από τον κλινικό καθώς και σε γενετικούς-ορολογικούς δείκτες και στην απεικονιστική ανάλυση, δεδομένου ότι στοιχεία νόσου Crohn, όπως ιστολογική φλεγμονή στον ειλεό, ιστολογική γαστρίτιδα, περισκωληκοειδική φλεγμονή, εστιακή κατανομή της φλεγμονής και απουσία φλεγμονής στο ορθό, μπορεί να αφορούν ελκώδη κολίτιδα και δεν θα πρέπει να οδηγήσουν τον κλινικό να αλλάξει διάγνωση (13).

REFERENCES

- 1) Ladefoged K., Munck LU et al: Skip inflammation of the appendiceal orifice: a prospective endoscopic study. *Scand J Gastroenterol.* 40(10): 1192-6, 2005 Oct.
- 2) Odze R: Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol.* 16(4): 347-58, 2003 Apr.
- 3) Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM: Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. *Inflammatory Diseases of the Large Intestine.* Ed. Saunders, pp 213-226, 2004.
- 4) Ritcie JK, Powell-Tuck J and Lennard-Jones JE: Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet*, i, 1140-4, 1978a.
- 5) Whitehead R.: Mucosal biopsy of the Gastrointestinal Tract, Ulcerative colitis, Crohn's colitis, Ischaemic colitis, Pseudomembranous and Antibiotic-associated colitis. Ed Saunders, pp 290-305, 1990.
- 6) Talbot I and Price AB: Biopsy Pathology in Colorectal Disease. Ulcerative colitis, Crohn's disease. Ed. Chapman and Hall Medical, pp 117-147, 1987.
- 7) Pohl C., Hombach A., Kruis W.: Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology* 47(31): 57-70, 2000 Jan-Feb.
- 8) Collins PD, Mpofu C et al: Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. Update of: *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD000279, 2004.
- 9) Brackmann S, Andersen SN et al: Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 44(1): 46-55, 2009.
- 10) Langhorst J, Elsenbrucks S et al: Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease: performance of fecal lactoferrin, calprotectin and PMN-elastase, CRP and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 103(1): 162-9, Epub 2007 Oct 4, 2008 Jan.
- 11) Chung-Faye G, Hayel B et al: Fecal M2-pyruvate Kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.* 13(11): 1374-8, 2007 Nov.
- 12) Burgman T, Clara I et al: The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis - how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4(5): 614-20, Epub 2006 Apr. 17, 2006 May.
- 13) North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Colitis Foundation of America, Bowsvaros A, Antonioli DA et al: Differentiating ulcerative colitis from Crohn Disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 44(5): 653-74, 2007 May.

Αντιμετώπιση Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου Φαρμακευτική προσέγγιση. Τι; Πότε; Πόσο;

Τσιρώνη Ευτυχία

Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Β' ΕΑΝΠ Μεταξά

Οι στόχοι της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν την επίτευξη ύφεσης των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ενεργό νόσο, τη διατήρηση της ύφεσης και την αποφυγή επιπλοκών της νόσου. Η θεραπευτική προσέγγιση εξαρτάται από την ενεργότητα, όσο και από την έκταση της νόσου και την ανταπόκριση του ασθενούς στο εκάστοτε φαρμακευτικό σχήμα και την εμφάνιση παρενεργειών.

Φαρμακευτική θεραπεία^{1,2,3,4}

Αμινοσαλικυλικά

Η σουλφασαλαζίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως θεραπευτικό μέσο αντιμετώπισης ελαφριάς ή μέσης βαρύτητας φλεγμονώδους εντεροπάθειας. Η ανακάλυψη ότι το αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ΑΣΑ, μεσαλαζίνη) είναι το ενεργό μόριο του φαρμάκου, οδήγησε στη δημιουργία νεότερων ιδιοσκευασμάτων, τόσο όσον αφορά τη φαρμακοτεχνική (δεσμοί αζώτου, επιβραδυνόμενη ή συνεχής απελευθέρωση) όσο και τις μορφές (δισκία, υπόθετα, υποκλυσμοί). Με τον τρόπο αυτό, επιτυγχάνεται η μεγαλύτερη συγκέντρωση του φαρμάκου στα πάσχοντα τμήματα του εντέρου.

Στην ελκώδη κολίτιδα, τα αμινοσαλικυλικά χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της ελαφριάς και μέσης βαρύτητας ενεργού νόσου⁵, καθώς και στην πρόληψη υποτροπών⁶, και πιθανώς στην πρόληψη καρκίνου του παχέος εντέρου⁷. Η δόση κυμαίνεται από 1.5-5 g/ημερησίως. Ως δόση συντήρησης θεωρούνται τα 1.6-2 g/ημερησίως. Σε μορφή υποκλυσμών, η μεσαλαμίνη είναι αποτελεσματικότερη στην αντιμετώπιση αριστερής ελκώδους κολίτιδας από τα ενέματα κορτιζόνης⁸. Σε αριστερή ελκώδη κολίτιδα ως θεραπεία εκλογής ενδεικνύεται ο συνδυασμός τοπικής και από του στόματος θεραπεία με μεσαλαμίνη (ECCO statement 5B)³. Υπόθετα μεσαλαμίνης σε δόση 1gr χρησιμοποιούνται ως θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση ασθενών με πρωκτίτιδα ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης, ενδεικνύεται ο συνδυασμός τοπικής θεραπείας και από του στόματος χορήγηση μεσαλαμίνης (ECCO statement 5A)³.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα ενός νέου σκευάσματος 5-ASA, (Lialda στις ΗΠΑ και Mezavant στην Ευρώπη), με το οποίο, λόγω ενός συστήματος Multi-Matrix που διαθέτει, επιτρέπεται η απελευθέρωση φαρμάκου σταδιακά σε όλο το κόλο. Τα αποτελέσματα των μελετών δεικνύουν ότι το νέο αυτό σκεύασμα είναι αποτελεσματικό τόσο στην ήπια όσο και στην μέσης βαρύτητας ελκώδη κολίτιδα, τόσο σε αριστερή εντόπιση όσο και σε πανκολίτιδα^{9,10,11}. Επειδή το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί σε μία δόση ημερησίως, με τη χρήση του αναμένεται και η καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών. Στη νόσο Crohn, αν και στην κλινική πράξη η μεσαλαμίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ήπιας-μέτριας βαρύτητας νόσο, η αποτελεσματικότητά του φαρμάκου δεν έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες¹². Τα σκευάσματα 5-ASA δεν φαίνεται να προλαμβάνουν την υποτροπή της νόσου Crohn και δεν συστήνονται ως θεραπεία συντήρησης.

Τα νεότερα αμινοσαλικυλικά είναι καλώς ανεκτά στην πλειοψηφία των ασθενών, και σπάνια μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων, κολίτιδας, αιματολογικών διαταραχών, διάμεσης νεφρίτιδας, ηπατίτιδας,

παγκρεατίτιδας, πνευμονικής ίνωσης, μυοκαρδίτιδας και συνδρόμου ερυθηματώδους λύκου. Αντενδείκνυται η χορήγησή τους σε ασθενείς με υπερευαίσθησία στα σαλικυλικά ή με νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, της ηπατικής βιοχημείας και γενική αίματος κάθε 6-12 μήνες.

Κορτικοστεροειδή

Τα κλασσικά κορτικοστεροειδή αποτελούν σήμερα τη θεραπεία εκλογής για τη μέτρια και βαριά έξαρση φλεγμονώδους εντεροπάθειας. Στην μέτριας βαρύτητας νόσο χορηγούνται από το στόμα σε δόση 40 mg πρεδνιζόνης ή αναλόγων, ημερησίως, με σταδιακή ελάτπωση της δόσης μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων κατά 5 mg κάθε 7 ημέρες μέχρι τη δόση των 20 mg και στη συνέχεια με μείωση κατά 2.5-5 mg εβδομαδιαίως¹³. Ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν εντός 7-14 ημερών στην από το στόμα χορήγηση κορτιζόνης θα πρέπει να λάβουν ενδοφλέβια θεραπεία. Στη βαριά ελκώδη κολίτιδα χορηγούνται συνήθως ενδοφλεβίως σε δόση 40-60 mg (ή 1 mg/kg) πρεδνιζόνης ή αναλόγων, ημερησίως, με σταδιακή μείωση. Στην ελκώδη κολίτιδα, η βουδεσονίδη χρησιμοποιείται σε μορφή υποκλυσμών. Υπό μορφή δισκίων, η βουδεσονίδη σε δοσολογία 9 mg/day χρησιμεύει κυρίως στην αντιμετώπιση ήπιας ή μέτριας βαρύτητας νόσου Crohn με εντοπισμένη προσβολή του τελικού ειλεού και του τυφλού (ECCO statement 5A-5B)⁴, ενώ ο ρόλος της στην ελκώδη κολίτιδα, αν και δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως^{14,15}, φαίνεται πως είναι ασήμαντος. Μετά την επίτευξη ύφεσης της νόσου, τα κορτικοστεροειδή δεν συνιστώνται ως θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών, διότι δεν έχουν αποδεδειγμένη ωφέλεια.

Οι κυριότερες παρενέργειες της θεραπείας με κορτικοστεροειδή είναι η υπέρταση, η οστεοπόρωση, η οστεονέκρωση της κεφαλής του μηριαίου, ο καταρράκτης, το γλαύκωμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ευπάθεια στις λοιμώξεις, η κατάθλιψη, η ακμή και το ιατρογενές σύνδρομο Cushing.

Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά δρουν μειώνοντας την ανοσολογική απάντηση του εντερικού βλεννογόνου που ευοδώνεται από αναερόβια βακτήρια του εντερικού αυλού. *In vitro*, φαίνεται να έχουν επίσης ανοσοτροποποιητική και αντιφλεγμονώδη δράση. Η χρήση τους περιορίζεται κυρίως σε ασθενείς με νόσο Crohn, ενώ στην ελκώδη κολίτιδα χρησιμοποιούνται μόνο όταν συνυπάρχουν τοξικά φαινόμενα.

Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στη νόσο Crohn είναι η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη. Άλλα αντιβιοτικά, όπως η ριφαξιμίνη και τα αντιφυματικά φάρμακα δεν φαίνεται να έχουν θέση στην αντιμετώπιση της νόσου. Αν και τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη για τη θεραπεία της βλεννογονικής και περιπρωκτικής νόσου Crohn, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν έχουν επιδείξει σαφή αποτελεσματικότητα για την αντιμετώπιση της βλεννογονικής νόσου. Στην περιπρωκτική συρριγγοποιό νόσο Crohn ενδείκνυται η χορήγηση μετρονιδαζόλης (750-1500mg/day) με ή χωρίς σιπροφλοξασίνη (1000mg/day) (ECCO statement 9F)⁴. Ο χρόνος χορήγησή τους είναι μέχρι 6 μήνες ή μέχρι την εμφάνιση παρενεργειών.

Επίσης, η χορήγηση μετρονιδαζόλης ενδείκνυται και μετά ειλεοκολική εκτομή για την πρόληψη υποτροπής (ECCO statement 8F)⁴. Η χορήγηση μετρονιδαζόλης για μακρύ χρονικό διάστημα μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια, ενώ η χορήγηση σιπροφλοξασίνης εμπλέκεται με την εμφάνιση τενοντιτίδας και ρήξη του Αχιλλείου τένοντα.

Ανοσοκατασταλικά φάρμακα

Αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη

Η αζαθειοπρίνη (AZA) και η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) είναι ανάλογα των πουρινών με ισχυρές ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Η AZA μετατρέπεται ταχέως στο ήπαρ σε 6-MP, η οποία στη συνέχεια υφίσταται περαιτέρω μεταβολισμό προς νουκλεοτίδια της 6-θειογουανίνης (6-TGN), τα οποία αποτελούν τους ενεργούς μεταβολίτες.

Στην ελκώδη κολίτιδα η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών δεν είναι τόσο καλά τεκμηριωμένη όσο στη νόσο Crohn. Επίσης, λόγω της ριζικής λύσης που προσφέρει η χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, η χορήγησή τους θα μπορούσε να περιορισθεί σε ασθενείς που έχουν ανένδειξη ή αρνούνται να χειρουργηθούν. Η AZA και η 6-MP χορηγούνται σε δόση 2-3 mg/kg και 1-1.5 mg/kg ημερησίως αντίστοιχα, και ο μέσος χρόνος για την ανταπόκριση είναι περίπου 3 μήνες.

Ιδανικοί υποψήφιοι θεωρούνται ασθενείς με κορτιζονοεξαρτώμενη ή κορτιζονοανθεκτική νόσο, ενώ δεν έχουν ένδειξη στην αντιμετώπιση της οξείας φάσης. Άλλη ένδειξη αποτελεί η συντήρηση της ύφεσης που επιτεύχθηκε μετά από φαρμακευτική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς που παρουσίασαν σοβαρή έξαρση της νόσου, υποτροπή εντός 3 μηνών από τη διακοπή κορτικοειδών ή που παρουσίασαν τουλάχιστον δύο υποτροπές της νόσου που αντιμετωπίστηκαν με κορτικοειδή εντός ενός έτους. Στη νόσο Crohn, επιπλέον ένδειξη αποτελεί η πρόληψη μετεγχειρητικής υποτροπής σε ειλεοκολική νόσο και η προφύλαξη μετεγχειρητικά σε περιφερική νόσο.

Περίπου το 20% των ασθενών που παίρνουν AZA παρουσιάζουν ναυτία, επιγαστραλγία, κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρετό και/ή αρθραλγία αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας. Το 50% των ασθενών αυτών μπορεί να βοηθηθεί από αλλαγή της AZA σε 6-MP¹⁶. Στις πιο σοβαρές παρενέργειες του φαρμάκου, περιλαμβάνονται η οξεία παγκρεατίτιδα, η χολοστατική ηπατίτιδα, η καταστολή του μυελού, οι ευκαιριακές λοιμώξεις και η εμφάνιση καρκίνου του δέρματος, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος φαίνεται να είναι μικρός¹⁷ αν και μία μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με φλεγμονώδη εντεροπάθεια που λαμβάνουν AZA/6-MP έχουν τέσσερις φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος¹⁸. Η χορήγηση της AZA και της 6-MP αντενδείκνυται σε άτομα που έχουν ανεπαρκή δραστηριότητα του ενζύμου TPMT (thiopurine methyltransferase) που εμπλέκεται στο μεταβολισμό του φαρμάκου, ενώ απαιτούνται μικρότερες δόσεις σε ασθενείς με χαμηλή δραστηριότητα του ενζύμου, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν αλλοπουρινόλη και πιθανώς 5-ASA, προς αποφυγή μυελοτοξικότητας. Επιβάλλεται ο τακτικός εργαστηριακός έλεγχος (monitoring) όλων των ασθενών καθ' όλη τη διάρκεια χορήγησης των φαρμάκων αυτών.

Κυκλοσπορίνη Α

Χρησιμοποιείται (αρχικά ενδοφλεβίως και στη συνέχεια per os,) για την επίτευξη ύφεσης και την αποφυγή κολεκτομής σε οξεία σοβαρή ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή¹⁹. Ασθενείς με σοβαρή έξαρση ελκώδους κολίτιδας που δεν ανταποκρίθηκαν σε ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών εντός 7-10 ημερών, θεωρούνται υποψήφιοι για ενδοφλέβια χορήγηση 2-4 mg/kg κυκλοσπορίνης ημερησίως. Η μεγαλύτερη σειρά δημοσιευμένης εμπειρίας για την απώτερη τύχη ασθενών με ελκώδη κολίτιδα που τέθηκαν σε ύφεση με κυκλοσπορίνη μετά την αποτυχία της ενδοφλέβιας

αγωγής με κορτικοστεροειδή, δείχνει ότι τελικώς η κυκλοσπορίνη, ενώ θα επιτρέψει την αποφυγή της επείγουσας κολεκτομής, δεν μεταβάλλει τη φυσική ιστορία της νόσου²⁰.

Στις παρενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνονται η ναυτία, ο έμετος, η κεφαλαλγία, η διάμεση νεφρίτιδα, οι ευκαιριακές λοιμώξεις, οι επιληπτικοί σπασμοί, η μυοπάθεια, οι παραισθησίες, η υπερκαλιαιμία, η υπομαγνησιαιμία, η υπερουριχαιμία και η χολοστατική ηπατίτιδα. Αντενδείκνυται η χορήγησή της σε ασθενείς με υπομαγνησιαιμία και χαμηλή χοληστερόλη (αυξάνεται ο κίνδυνος σπασμών), ενώ η συγχορήγηση αναστολέων του κυτοχρώματος P450 (όπως τα αντισυλληπτικά, η ερυθρομυκίνη, η φλουκοναζόλη και οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων), μπορεί να οδηγήσει σε τοξικά επίπεδα. Συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης κατά την ενδοφλέβια χορήγηση και τακτικός εργαστηριακός έλεγχος στη συνέχεια (monitoring). Σε συγχορήγηση με άλλα ανοσοκαταστακτικά συνιστάται προφύλαξη έναντι της *P. carinii*.

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη είναι ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος με αντιμεταβολικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η μεθοτρεξάτη δεν συστήνεται στην αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας καθώς δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα. Στη νόσο Crohn χορηγείται σε δόση 25mg/εβδομαδιαίως ενδομυϊκά ή υποδοριώς, αν και για πρακτικούς λόγους μπορεί να χορηγηθεί και από του στόματος. Συνιστάται η συγχορήγηση φυλλικού οξέος 1mg/ημερησίως. Οι ενδείξεις χορήγησης είναι παρόμοιες με αυτές της αζαθειοπρίνης.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνονται γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατοτοξικότητα και πνευμονίτιδα. Η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται στην κύηση λόγω τερατογόνου δράσης.

Βιολογικές θεραπείες

Την τελευταία δεκαετία, πολλοί βιολογικοί παράγοντες έχουν δοκιμασθεί σε πειραματικές αλλά και κλινικές μελέτες τόσο στην θεραπεία της νόσου Crohn όσο και στην ελκώδη κολίτιδα. Ιδιαίτερα ελκυστική θεραπευτική παρέμβαση αποτελούν οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης του όγκου TNFα, μίας κυταροκίνης που προάγει τη φλεγμονή και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ.

Κυριότεροι εκπρόσωποι των αναστολέων του TNFα είναι το infliximab, το οποίο είναι ήδη εγκεκριμένο για την αντιμετώπιση της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας και το adalimumab που είναι εγκεκριμένο για την αντιμετώπιση της νόσου Crohn.

Infliximab

Το infliximab είναι χιμαϊρικό (επίμυος/ανθρώπου) μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα. Η ταχεία έναρξη της δράσης του και η επίτευξη ταυτόχρονης κλινικής, ενδοσκοπικής και ιστολογικής ανταπόκρισης, θεωρούνται από τα σημαντικά πλεονεκτήματα της θεραπείας με infliximab.

Ο ρόλος του στην αντιμετώπιση ασθενών με νόσο Crohn είναι αποδεδειγμένος από την ACCENT²¹ και ACCENT II²² μελέτες. Χρησιμοποιείται η δόση των 5 mg/kg ως αρχικό σχήμα την εβδομάδα 0,2,6 και στη συνέχεια ως θεραπεία συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες. Ενδείξεις χορήγησης στη νόσο Crohn θεωρούνται η επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς με ενεργό νόσο που είναι κορτικοεξαρτώμενη ή ανθεκτική στην κλασσική θεραπεία (κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά), η αντιμετώπιση ανθεκτικών στην κλασσική θεραπεία εντεροδερματικών,

ορθοκολπικών και περιπρωκτικών συριγγίων, και ως συντήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με φλεγμονώδη ή συριγγοποιό νόσο που ανταποκρίθηκαν στο αρχικό σχήμα θεραπείας.

Η χρήση του infliximab ως πρώτης εκλογής φάρμακο (top down θεραπεία) στην αντιμετώπιση ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενη νόσο Crohn, έναντι εναρκτηρίας θεραπείας με κορτικοστεροειδή (step up θεραπεία) ελέγχθηκε στη μελέτη των Hommes και συν.²³, και ανέδειξε την υπεροχή του infliximab στη διατήρηση της ύφεσης σε διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών (61% vs 42%, $P<0.05$). Περαιτέρω μελέτες αναμένονται για να διευκρινισθεί ο ρόλος του infliximab ως πρώτης γραμμής φάρμακο στη νόσο Crohn.

Σύμφωνα με τα πρώτα ανακοινώσιμα αποτελέσματα από τη μελέτη SONIC, η συχορήγηση αζαθειοπρίνης και infliximab φαίνεται να μεγιστοποιεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε naïve anti-TNF ασθενείς με νόσο Crohn. Τα ποσοστά κλινικής ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή ανέρχονται σε ποσοστό 56.8% στους ασθενείς που έλαβαν συχορήγηση infliximab και αζαθειοπρίνης έναντι 44.4% των ασθενών που έλαβαν μόνο infliximab και 30.6% όσων έλαβαν μόνο αζαθειοπρίνη. Τα ποσοστά επούλωσης του βλεννογόνου ήταν 43.9%, 30.1% και 16.5% αντίστοιχα²⁴. Πάντως, η συχορήγηση των δύο φαρμάκων εγείρει και προβλήματα ασφάλειας, όπως η εμφάνιση ηπατοσπληνικού λεμφώματος εκ Τ κυττάρων σε νεαρούς κυρίως άνδρες.

Τα αποτελέσματα δύο μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών (ACT1 και ACT2) προσδιορίζουν καλύτερα το ρόλο του infliximab στην ελκώδη κολίτιδα²⁵. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η θεραπεία με infliximab (5 ή 10 mg/kg στη 0, 2^η και 6^η εβδομάδα ως δόση εφόδου και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες ως δόση συντήρησης μέχρι την 46^η εβδομάδα στην ACT1 και την 22^η εβδομάδα στην ACT2, με τελευταία εκτίμηση την 54^η και την 30^η εβδομάδα αντίστοιχα) μειώνει την δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίθηκαν σε κλασσική αγωγή (αμινοσαλικυλικά -για την ACT2 μελέτη μόνο-, κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά). Κλινική βελτίωση (την 8^η εβδομάδα) εμφάνισε το 60-70% περίπου των ασθενών σε σχέση με το 32% στην ομάδα του placebo. 45% περίπου των ασθενών μετά από επαναχορήγηση διατηρούν την θεραπευτική ανταπόκριση την 54^η εβδομάδα. Ενδοσκοπική επούλωση εμφάνισε το 59-62% των ασθενών την 8^η εβδομάδα έναντι 34% των ασθενών στην ομάδα του placebo ($P<0.01$). 46% περίπου των ασθενών μετά από επαναχορήγηση διατηρούν την ενδοσκοπική επούλωση την 54^η εβδομάδα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στις δύο αυτές μελέτες ήταν εξωτερικοί ασθενείς και δεν ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα του infliximab σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίθηκε σε ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο ρόλος του infliximab σε βαριές μορφές ελκώδους κολίτιδας δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, αν και υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σε μία μελέτη, 45 ασθενείς με μέτρια προς βαριά ή βαριά ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίθηκαν σε ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών έλαβαν μία δόση infliximab 5 mg/kg έναντι placebo. Επτά από τους 24 ασθενείς στην ομάδα του infliximab και 14 από τους 21 ασθενείς στην ομάδα του placebo ($P=0.017$) υποβλήθηκαν σε κολεκτομή εντός τριμήνου²⁶. Σε μία πρόσφατη μελέτη από τη Leuven του Βελγίου όπου χορηγήθηκε infliximab σε ασθενείς με ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία ελκώδη κολίτιδα, 67% των ασθενών παρουσίασε αρχική ανταπόκριση με το 68% αυτών να τη διατηρεί στο χρόνο παρακολούθησης 33 μηνών. Στο ίδιο διάστημα παρακολούθησης 17% των ασθενών οδηγήθηκε τελικά σε κολεκτομή²⁷.

Adalimumab

Το adalimumab είναι 100% ανθρώπειο ανασυνδυασμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα. Σημαντικό πλεονέκτημα του φαρμάκου είναι ότι χορηγείται υποδορίως και συνεπώς δεν απαιτείται η νοσηλεία του ασθενούς. Οι μελέτες CLASSIC I και II πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με νόσο Crohn που δεν είχαν λάβει infliximab στο παρελθόν. Στην CLASSIC I μελέτη²⁸, 229 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νόσο, τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες και ελέγχθηκαν τρεις διαφορετικές δοσολογίες φαρμάκου έναντι του placebo (η πρώτη ομάδα έλαβε 40 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 20 mg την 2^η εβδομάδα, η δεύτερη ομάδα 80mg/40mg και η τρίτη ομάδα 160mg/80mg αντίστοιχα). Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ελέγχθηκε την 4^η εβδομάδα και βρέθηκε ότι 50% των ασθενών που έλαβαν adalimumab 160mg/80mg και 40% αυτών που έλαβαν 80mg/40mg είχαν ανταποκριθεί, έναντι 25% των ασθενών στην ομάδα του placebo ($P<0.002$). Η CLASSIC II μελέτη²⁹ έδειξε ότι το adalimumab είναι αποτελεσματικό ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο αρχικό σχήμα.

Περισσότερα δεδομένα για το adalimumab προήλθαν από τρεις άλλες μελέτες, την CHARM, την ADHERE και τη GAIN. Η μελέτη CHARM³⁰ ανέδειξε ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό ανεξάρτητα από την συγχρόνηση ανοσοκατασταλτικών ή προηγηθείσα θεραπεία με infliximab, είναι αποτελεσματικό στη μείωση της κορτιζονοθεραπείας και στην σύγκλειση συριγγίων³¹ (42% vs 14% στην ομάδα του placebo, $P=0.027$). Στη μελέτη ADHERE φάνηκε ότι η ύφεση διατηρείται σε βάθος χρόνο, αφού 52% των ασθενών παρέμειναν σε ύφεση την 108^η εβδομάδα³². Στη μελέτη GAIN³³ συμμετείχαν 325 ασθενείς που ενώ είχαν ανταποκριθεί αρχικά στο infliximab, στη συνέχεια έχασαν την ανταπόκριση (secondary failure). Την 4^η εβδομάδα, οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab 160mg/80mg την 0 και 2^η εβδομάδα αντίστοιχα, είχαν κλινική ύφεση (CDAI score <150) και ανταπόκριση (μείωση CDAI score ≥ 70) σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό σε σύγκριση με την ομάδα του placebo (ύφεση: 21% vs 7%, $P<0.001$, ανταπόκριση: 52% vs 34%, $P<0.01$). Σχετικά με την αποτελεσματικότητα του adalimumab στην αντιμετώπιση συριγγοποιού νόσου Crohn, η μελέτη CARE έδειξε ότι την 12^η εβδομάδα τα ποσοστά ίασης ανέρχονται στο 32% και 22% των ασθενών χωρίς ή προηγηθείσα έκθεση σε anti-TNF παράγοντα, αντιστοίχως³⁴. Στην κλινική πράξη το adalimumab χορηγείται υποδορίως σε δόση 160 mg την εβδομάδα 0 και 80 mg την 2^η εβδομάδα. Ως δόση συντήρησης χορηγούνται 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αρχής γενομένης από την 4^η εβδομάδα. Οι ασθενείς συνήθως ανταποκρίνονται από την πρώτη εβδομάδα, αν και κάποιοι μπορεί να παρουσιάσουν καθυστερημένη ανταπόκριση μέχρι και την 12^η εβδομάδα. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται μέχρι την 12^η εβδομάδα θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου.

Αντενδείξεις χορήγησης των anti-TNF παραγόντων, θεωρούνται η κύηση και ο θηλασμός, η ενεργός λοίμωξη, η παρουσία ή το ιστορικό κακοήθειας, συμπτώματα εντερικής απόφραξης, η υπερευαισθησία σε πρωτεΐνες επίμυος (για το infliximab) και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ως παρενέργειες των φαρμάκων αυτών αναφέρονται αντιδράσεις υπερευαισθησίας, λοιμώξεις, επιδείνωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφάνιση ερυθηματώδους λύκου, λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών και απομυελινωτικής νόσου. Σημαντικό ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με anti-TNF εμφανίζουν δερματικές βλάβες του τύπου ψωριασιόμορφου εξανθήματος ή εκζέματος, που

συνήθως αντιμετωπίζονται επιτυχώς με τοπική θεραπεία. Συνιστάται ο έλεγχος των ασθενών για πιθανή φυματίωση προ της χορήγησης των φαρμάκων λόγω περιστατικών αναζωπύρωσης της φυματίωσης μετά τη χορήγηση. Συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής με αζαθειοπρίνη μπορεί να ευοδώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, επειδή μειώνεται η συχνότητα σχηματισμού αντισωμάτων έναντι του infliximab (ATI), καθώς και η συχνότητα οξέων και όψιμων αντιδράσεων υπερευαισθησίας που σχετίζονται με την έγχυση. Το πότε θα πρέπει να γίνεται η διακοπή του anti-TNF παράγοντα είναι μία απόφαση που θα πρέπει να εξατομικεύεται. Ο ασθενής θα πρέπει να βρίσκεται σε κλινική ύφεση για ικανοποιητικό χρονικό διάστημα, με φυσιολογικούς δείκτες φλεγμονής και αιματολογικό προφίλ και με επούλωση του εντερικού βλεννογόνου. Σημαντική είναι η μελέτη STORI που εκτίμησε τους παράγοντες κινδύνου για υποτροπή μετά από διακοπή του infliximab σε ασθενείς με κλινική, ενδοσκοπική και αιματολογική ύφεση επί εξαμήνου, υπό θεραπεία συντήρησης με ανοσοκατασταλτικά³⁵. Ένα έτος μετά τη διακοπή του infliximab, >50% των ασθενών παρέμενε σε ύφεση, ενώ κύριοι παράγοντες κινδύνου για υποτροπή αναδείχθηκαν η τιμή της Hb≤14.5gr/dl, CRP≥5mg/L και η παρουσία ενδοσκοπικών βλαβών (CDEIS≥2).

Βιβλιογραφία

- ¹ Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53 (Suppl 5):v1-v16.
- ² Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ et al. Management of Crohn's disease in adults. ACG practice guidelines. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-483.
- ³ Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:24-62.
- ⁴ Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i16-i35.
- ⁵ Sutherland L, Roth D, Beck P, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2;CD000543. Review.
- ⁶ Ardizzone S, Pettillo M, Imbesi V, et al. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:373-9.
- ⁷ Pinczowski D, Ekbohm A, Baron J, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis; A case-control study. *Gastroenterology* 1994;107:117-20.
- ⁸ Marsal JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis; a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293-300.
- ⁹ Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull et al. Once-daily, high concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.
- ¹⁰ Sandborn WJ, Kamm AM, Lichtenstein GR. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized double-blind, placebo-controlled trials. *Alimentary Pharmacol Ther* 2007;26:205-215.

- 11 Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:893-902.
- 12 Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of a double blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379-88.
- 13 American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-987.
- 14 Lofberg R, Danielsson A, Suhr O, et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996;110:1713-8.
- 15 Chopra A, Pardi DS, Loftus EV Jr, et al. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease: the first year of experience in clinical practice. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(1):29-32.
- 16 Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after the failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1561-5.
- 17 Bebb JR, Logan RP. Review article: does the use of immunosuppressive therapy in inflammatory bowel disease increase the risk of developing lymphoma? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;8:93-7.
- 18 Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-1125.
- 19 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
- 20 Campbell S, Travis S, Jewell D. Ciclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79-84.
- 21 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance therapy for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359:1541-49.
- 22 Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350:876-85.
- 23 Hommes D, Baert F, van Assche G, et al. The ideal management of Crohn's disease: top-down versus step-up strategies, a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130:A-108 (Abstract #746).
- 24 Colombel JF, Rutgeerts P, Reinich W et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009;3:S45.
- 25 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353:2462-76.
- 26 Jamerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-1811.
- 27 Ferrante M, Vermeire S, Fidler H et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:219-225.
- 28 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130:323-33.

- ²⁹ Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
- ³⁰ 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.
- ³¹ Schwartz D, Rutgeerts P, Colombel JF, et al. Induction, maintenance, and sustainability of the healing of draining fistulas in patients with Crohn's disease treated with adalimumab: results of the CHARM study. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: S458-S459. (Abstract #1177).
- ³² Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Adalimumab maintains long-term remission in moderately to severe active Crohn's disease through three years of therapy. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009;3;S69.
- ³³ Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns RA, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:829-838.
- ³⁴ Lofberg R, Louis EV, Reinisch W et al. Fistula healing with Adalimumab treatment in biologic-naïve and anti-TNF experienced patients with Crohn's disease: Results of the CARE trial. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009;3;S44.
- ³⁵ Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study. *Gut* 2008;57;Suppl II A66.

Προλαμβάνοντας τον Καρκίνο

Κοιλιάκου Β. Σταυρούλα

Γαστρεντερολόγος, Γ.Ν.Πειραιά «Τζάνειο»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι ασθενείς που πάσχουν από ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) έχουν αυξημένο κίνδυνο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό να αναπτύξουν καρκίνο, κατά κύριο λόγο του παχέος εντέρου και σπανιότερα αδενοκαρκίνωμα του λεπτού και χολαγγειοκαρκίνωμα επί συνοδού πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (ΠΣΧ). Παρόλα αυτά ο ακριβής προσδιορισμός του κινδύνου αυτού είναι δύσχερης λόγω κυρίως μεθοδολογικών σφαλμάτων των υπαρχόντων μελετών. Στη μεταανάλυση του Eaden και συν³⁶ που δημοσιεύθηκε το 2001 και περιελάμβανε 119 μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) ήταν συνολικά 3.7%, ενώ ειδικά για εκείνους με πανκολίτιδα το ποσοστό ανερχόταν στο 5.4%. Σε συσχέτιση δε με τη διάρκεια της νόσου, ΚΠΕ εμφανίστηκε στο 2% των ασθενών στα 10 έτη, στο 8% στα 20 έτη και στο 18% μετά από 30 έτη νόσου. Νεότερες μελέτες πάντως αναδεικνύουν μείωση των ποσοστών αυτών, απότοκο πιθανόν της διαδεδομένης εφαρμογής προγραμμάτων κολονοσκοπήσεων επιτήρησης, του προφυλακτικού ρόλου των φαρμακευτικών θεραπειών και της επιθετικότερης χειρουργικής παρέμβασης. Για παράδειγμα, στην προοπτική μελέτη των Rutter και συν³⁷ από το νοσοκομείο St. Mark's η αθροιστική επίπτωση ΚΠΕ ήταν 2.5% στα 20 έτη νόσου, 7.6% στα 30 έτη και 10.8% στα 40 έτη.

Οι αισιόδοξες αυτές τάσεις πρέπει να μην εφησυχάζουν, αλλά αντιθέτως να κρατούν τον ιατρό σε συνεχή επαγρύπνηση αναφορικά με την επιπώρηση της πληθυσμιακής ομάδας των ασθενών με ΙΦΝΕ, καθώς επιβεβαιώνουν και αποδεικνύουν την αξία της.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΚΠΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι α) η διάρκεια της νόσου, β) η έκταση της νόσου, γ) η συνύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ΚΠΕ, δ) η συνύπαρξη ΠΣΧ, ε) η νεαρή ηλικία κατά τη διάγνωση, ενώ αναφέρονται και η ειλειπίδα εκ παλινδρομήσεως, όπως και η σοβαρότητα της φλεγμονής σε μικροσκοπικό επίπεδο. Μια Σουηδική μελέτη με 3000 ασθενείς αναφέρει σχετικό κίνδυνο για ΚΠΕ 1.7 στην ελκώδη ορθίπιδα, 2.8 στην αριστερόπλευρη κολίπιδα και 14.8 στην πανκολίπιδα. Σε όσους δε ασθενείς με ΕΚ συνυπάρχει ΠΣΧ η αθροιστική επίπτωση ανέρχεται στο 33% στα 20 έτη διάρκειας νόσου³⁸.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN

Και ενώ η συσχέτιση μεταξύ ΕΚ και ΚΠΕ έχει αναγνωρισθεί εδώ και χρόνια η αντίστοιχη συσχέτιση μεταξύ νόσου του Crohn και ΚΠΕ μόλις πρόσφατα έλαβε την αντίστοιχη σημασία. Μια κλασσική σουηδική μελέτη κατέδειξε σχετικό κίνδυνο για ΚΠΕ 5.6 σε ασθενείς με Crohn κολίπιδα αποκλειστικά, 3.2 για ειλεοκολίπιδα και 1.0 για ειλειπίδα³⁹. Σε άλλη μεταανάλυση ο αθροιστικός κίνδυνος ανάπτυξης ΚΠΕ για όλους τους ασθενείς με νόσο Crohn, ανεξαρτήτως κατανομής της νόσου, ήταν 2.9% μετά από 10 χρόνια, 5.6% μετά από 20 χρόνια και 8.3% μετά από 30 χρόνια νόσου⁴⁰. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚΠΕ στην νόσο Crohn φαίνεται να είναι ισοδύναμος με εκείνον στην ΕΚ για παρόμοια έκταση νόσου, όπως έδειξε η μελέτη του Gillen και συν⁴¹. Οι παράγοντες δε κινδύνου για ΚΠΕ στη νόσο Crohn είναι παρόμοιοι με εκείνους της ΕΚ, ήτοι η νεαρή ηλικία κατά τη διάγνωση, η έκταση και η διάρκεια της νόσου, ενώ επιπλέον επιβαρυντικοί παράγοντες φαίνεται να είναι η παρουσία περιεδρικής νόσου με συρίγγια⁴² και η παρουσία στενωμένων τμημάτων του εντέρου⁴³. Βάσει λοιπόν αυτών των δεδομένων θεωρείται απαραίτητη η επιπώρηση των ασθενών με Crohn κολίπιδα κατά τα ίδια πρότυπα με εκείνους που πάσχουν από ΕΚ.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ

Η ανάπτυξη ΚΠΕ επί εδάφους ΙΦΝΕ ακολουθεί την αλληλουχία: χρόνια φλεγμονή – δυσπλασία – καρκίνος, με τη δυσπλασία να αντιπροσωπεύει προκαρκινική κατάσταση και στόχο την εντόπισή της και την αποτελεσματική παρέμβασή ακριβώς σ' αυτό το στάδιο. Χαρακτηριστικό της δε στις ΙΦΝΕ είναι η μακροσκοπική της ετερογένεια. Μπορεί λοιπόν να διακριθεί σε εκείνη που ανευρίσκεται σε επίπεδο βλεννογόνο και σε εκείνη που ανευρίσκεται σε επηρμένη βλάβη. Οι δυσπλαστικές επηρμένες βλάβες διακρίνονται με τη σειρά τους σε DALM (dysplasia associated lesion or mass), βλάβες δηλαδή με δυσπλασία επ'αυτών αλλά και στον πέριξ επίπεδο βλεννογόνο ή το μίσχο (εάν διαθέτουν), και σε ALM (adenoma-like lesion or mass), βλάβες δηλαδή με μικροσκοπικά χαρακτηριστικά αδενωματοδών επιπέδων πολυπόδων, ήτοι δυσπλασία επ'αυτών με απουσία όμως συνοδού δυσπλασίας στον πέριξ επίπεδο βλεννογόνο. Η ιστολογική κατάταξη της δυσπλασίας βασίζεται στην Ομοφωνία του Riddell και συν (1983)⁴⁴ και διακρίνεται σε 5 κατηγορίες: αρνητική για δυσπλασία, απροσδιόριστη για δυσπλασία, θετική για χαμηλόβαθμη δυσπλασία, θετική για υψηλόβαθμη δυσπλασία και διηθητικό καρκίνο. Είναι πολύ σημαντικό πάντως να κατανοήσει κανείς πως η δυσπλασία (οποιοδήποτε βαθμού) στις ΙΦΝΕ σχετίζεται με

ύπαρξη συγχρόνου ΚΠΕ σε σημαντικό ποσοστό και πως η φυσική πορεία της δεν ακολουθεί πάντα την αλληλουχία: χαμηλόβαθμη δυσπλασία – υψηλόβαθμη δυσπλασία - διηθητικός καρκίνος. Αναφέρεται ότι 43% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε κολεκτομή λόγω DALM είχαν σύγχρονο ΚΠΕ, ενώ 42% των ασθενών με υψηλόβαθμη δυσπλασία και 16% εκείνων με χαμηλόβαθμη δυσπλασία, που άμεσα εξαίρεσαν το παχύ έντερο, είχαν επίσης σύγχρονο ΚΠΕ⁴⁵. Η δε αθροιστική πιθανότητα προόδου από χαμηλόβαθμη σε υψηλόβαθμη δυσπλασία ή διηθητικό καρκίνο είναι περίπου 54% σε περίοδο παρακολούθησης 5 ετών, χωρίς καμιά διαφορά μεταξύ μονο- και πολυεστιακής δυσπλασίας⁴⁶.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ

Ποια είναι όμως πραγματικά η αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων ενδοσκοπικής επιτήρησης; Στοιχεία από το 18ετές πρόγραμμα ελέγχου του Choi και συν αναφέρουν ανίχνευση καρκίνου αρχικού σταδίου στο 80% των ελεγχθέντων ασθενών με ΕΚ σε σύγκριση με μόλις 41% των μη συμμετεχόντων σε πρόγραμμα επιτήρησης, ενώ το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης ήταν 77% για την ελεγχθείσα ομάδα συγκριτικά με μόνο 36% της ομάδας αναφοράς⁴⁷. Άλλες μελέτες αναφέρουν μείωση του ποσοστού θνησιμότητας από ΚΠΕ στους επιτηρούμενους ασθενείς με ΕΚ που αγγίζει το 78%⁴⁸. Τα προγράμματα ενδοσκοπικής επιτήρησης σε ασθενείς με ΕΚ αποδεικνύονται επίσης συμφέροντα ως προς το κόστος/αποτελεσματικότητα συγκριτικά με αντίστοιχα προγράμματα επιτήρησης άλλων προκαρκινικών καταστάσεων, όπως ο οισοφάγος Barrett, ή ακόμα και με το κλασσικό πρόγραμμα ελέγχου ανά 5ετία του γενικού πληθυσμού για σποραδικό ΚΠΕ⁴⁹.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ

Βάσει λοιπόν των οδηγιών της Ομάδας Ομοφωνίας του Ευρωπαϊκής Οργάνωσης Crohn και Κολίτιδας (ECCO – European Organisation of Crohn's and Colitis)⁵⁰ η αρχική κολονοσκόπηση ελέγχου στο πρόγραμμα επιτήρησης για ΚΠΕ θα πρέπει να γίνεται 8-10 χρόνια μετά την έναρξη των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΕΚ, για να επανεκτιμηθεί η έκταση της νόσου.

- Στην εκτεταμένη κολίτιδα οι κολονοσκοπήσεις επιτήρησης θα πρέπει να διενεργούνται αμέσως μετά την ενδοσκόπηση ελέγχου με συχνότητα κάθε 2 χρόνια έως το 20^ο έτος διάρκειας νόσου και στη συνέχεια ετησίως. Στην αριστερόπλευρη κολίτιδα οι ενδοσκοπήσεις επιτήρησης αρχίζουν 15 χρόνια μετά την έναρξη των συμπτωμάτων με την ίδια προαναφερόμενη συχνότητα, ενώ δεν απαιτείται πρόγραμμα ενδοσκοπικής επιτήρησης στην ελκώδη ορθίτιδα.

Αν συνυπάρχει ΠΣΧ, η κολονοσκόπηση επιτήρησης πρέπει να διενεργείται ετησίως από τη στιγμή που διαγιγνώσκεται η ΠΣΧ.

- Πρέπει να λαμβάνονται πολλαπλές τυχαίες βιοψίες (4 κάθε 10 cm), καθώς έχειδειχθεί πως απαιτούνται τουλάχιστον 33 βιοψίες από τα διάφορα τμήματα του παχέος για να εντοπιστεί δυσπλασία με ευαισθησία 90-95%, και στοχευμένες βιοψίες από κάθε ορατή βλάβη.

- Η υψηλόβαθμη δυσπλασία σε επίπεδο βλεννογόνο και το αδενοκαρκίνωμα είναι απόλυτες ενδείξεις για ολική κολεκτομή. Η χαμηλόβαθμη δυσπλασία πρέπει να επιβεβαιώνεται από δεύτερο παθολογοανατόμο με εξειδίκευση στο γαστρεντερικό, και να συζητείται με τον ασθενή η προοπτική της κολεκτομής ή σε περίπτωση άρνησης του τελευταίου, να εντατικοποιείται το πρόγραμμα επιτήρησης με επανάληψη της ενδοσκόπησης και τη λήψη βιοψιών εντός 3-6

μηνών. Σε περίπτωση απροσδιόριστης δυσπλασίας επιβεβαιωμένης από δεύτερο παθολογοανατόμο, εντατικοποιείται το πρόγραμμα επιτήρησης όπως και στην περίπτωση της χαμηλόβαθμης δυσπλασίας.

- Οι επηρμένες βλάβες πρέπει να αφαιρούνται ολικά. Επί απουσίας δυσπλασίας στον πέριξ επίπεδο βλεννογόνο η ενδοσκοπηση επαναλαμβάνεται στους τρεις μήνες και μετά διενεργείται κάθε 6 μήνες, καθώς έχει δείχθει ότι σχεδόν οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς αναπτύσσουν περαιτέρω επηρμένες βλάβες. Εάν η ολική ενδοσκοπική εξαίρεση δεν είναι εφικτή ή συνυπάρχει δυσπλασία στον πέριξ επίπεδο βλεννογόνο, συστήνεται ολική κολεκτομή.

Η χρήση μπλε του μεθυλενίου ή indigo carmine είναι μια εναλλακτική προσέγγιση στις τυχαίες βιοψίες για κατάλληλα εκπαιδευμένους ενδοσκόπους και υπερέχει στα ποσοστά ανακάλυψης νεοπλασματικών βλαβών, αυξάνοντας πάντως περί τα 11 λεπτά το χρόνο της ενδοσκόπησης (μέσος χρόνος ~42 λεπτά)^{51,52,53}.

ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Παρά όμως τη σχετική προστασία που παρέχουν τα προγράμματα ενδοσκοπικής επιτήρησης στις ΙΦΝΕ, υπάρχουν ασθενείς που αναπτύσσουν ΚΠΕ αν και παρακολουθούνται επαρκώς. Αυτό εγείρει την ανάγκη αναζήτησης επιπρόσθετου τρόπου προφύλαξης με τη μορφή φαρμάκων ή διαιτητικών συμπληρωμάτων. Αυτό το ρόλο φαίνεται ότι μπορούν να αναλάβουν επιτυχώς τα αμινοσαλικυλικά, καθώς έχει δείχθει ότι μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ στο μισό (OR 0.51) στους χρήστες μεσαλαζίνης ενώ όταν η δόσολογία τους υπερβαίνει τα 1.2gr/ημέρα ο σχετικός κίνδυνος μειώνεται ακόμα περισσότερο (OR 0.19-0.28)⁵⁴. Επομένως η τακτική χρήση 5-ASA (>1.2gr/ημέρα) εμποδίζει την εμφάνιση δυο στους τρεις ΚΠΕ. Αντιθέτως, η μερκαπτοπουρίνη και το φυλλικό οξύ δεν έχει δείχθει ότι δρουν προστατευτικά στην εμφάνιση ΚΠΕ^{55,56}.

Από έρευνες σε μοριακό επίπεδο εικάζεται ότι η μεσαλαζίνη λειτουργεί μάλλον ως συνδέτης του PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor - γ) προάγοντας την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων στο κόλο και εμποδίζοντας τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων, παρά ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας που ασκεί μέσω αυτού του μηχανισμού αντικαρκινική δράση^{57,58,59}.

Στην υποομάδα των ασθενών με ΕΚ και ΠΣΧ, η χορήγηση αρκτοδεοξυχολικού οξέος, πέραν των ευμενών επιδράσεων στο ήπαρ, ασκεί και χημειοπροστατευτική δράση στο κόλον. Στη μελέτη του Pardi και συν στη Mayo Clinic κατεδείχθη ότι ο σχετικός κίνδυνος για δυσπλασία και καρκίνο στους χρήστες αρκτοδεοξυχολικού ήταν μόλις 0.26 και φαίνεται πως δρα μέσω μείωσης της συγκέντρωσης του δεοξυχολικού οξέος στο κόλον που δρα τοξικά, ενώ ταυτόχρονα διαθέτει και αντιοξειδωτική δράση⁶⁰. Έτσι πλέον στις κατευθυντήριες οδηγίες του ECCO συστήνεται η χορήγησή του στους ασθενείς με ΕΚ και ΠΣΧ ως χημειοπροφύλαξη.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Στο μέλλον και στο βαθμό που η μοριακή τεχνολογία αναπτύσσεται και εξελίσσεται πιθανόν να εφαρμοσθούν μέθοδοι εντοπισμού μοριακών εξαλλαγών σε δείγματα ιστών ή κοπράνων ασθενών με ΙΦΝΕ ενδεικτικών νεοπλασματικής μεταβολής. Χαρακτηριστικά παραδείγματα η ανίχνευση γενομικής αστάθειας σε βιοπτικό υλικό από το ορθό με χρήση DNA εντυπώματος ή φθορίζοντος in situ υβριδισμού (FISH -fluorescence in situ hybridization)⁶¹ ή με αναζήτηση σημειικών μεταλλάξεων στο DNA που έχει εξαχθεί από κόπρανα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535
- ² Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-1038
- ³ Kornfeld D, Ekborn A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997;41:522-525
- ⁴ Ekborn A, Helmick C, Zack M et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357-359
- ⁵ Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097-1104
- ⁶ Gillen CD, Walmsley RS, Prior P et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994;35:1590-1592
- ⁷ Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA et al. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:347-352
- ⁸ Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB et al. Malignant colorectal strictures in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1991;86:882-885
- ⁹ Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-968
- ¹⁰ Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71-74
- ¹¹ Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:934-944
- ¹² Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993;105:418-424
- ¹³ Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O et al. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998;42:711-714
- ¹⁴ Sonnenberg A, El-Serag HB. Economic aspects of endoscopic screening for intestinal precancerous conditions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7:165-184
- ¹⁵ Biancone L, Michetti P, Travis S et al for the European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:63-92
- ¹⁶ Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-888
- ¹⁷ Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:874-882

- ¹⁸ Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ et al. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005;37:1186-1192
- ¹⁹ Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-1353
- ²⁰ Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:29-32
- ²¹ Matula S, Croog V, Itzkowitz S et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of mercaptopurine and MP to 6-MP. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1015-1021
- ²² Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor γ . *J Exp Med* 2005;201:1205-1215
- ²³ Matthiessen MW, Pedersen G, Albrektzen T et al. Peroxisome proliferator-activated receptor expression and activation in normal human colonic epithelial cells and tubular adenomas. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:198-205
- ²⁴ Shimada T, Kojima K, Yoshiura K et al. Characteristics of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) ligand induced apoptosis in colon cancer cells. *Gut* 2002;50:658-664
- ²⁵ Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-893
- ²⁶ Brentnall TA. Molecular underpinnings of cancer in ulcerative colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:64-68

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η Ώρα του Χειρουργού

Βιάζης Νίκος

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Α΄

Β΄ Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στη φαρμακευτική αντιμετώπιση των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (ΙΦΝΕ) εξακολουθεί να υπάρχει ένας αριθμός ασθενών που θα πρέπει να αντιμετωπιστεί χειρουργικά. Στις παραγράφους που ακολουθούν θα συνοψίσουμε τις κυριότερες ενδείξεις για τη χειρουργική αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn.

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Έχει υπολογισθεί ότι το 25-35% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα θα χρειαστεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση είτε γιατί τα συμπτώματα της νόσου δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία, είτε για την αντιμετώπιση κάποιας επιπλοκής¹. Η επέμβαση μπορεί να είναι επείγουσα ή προγραμματισμένη.

Επείγουσα χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Επιδείνωση των κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων της κολίτιδας, δηλαδή οι πολλές σε αριθμό και με πρόσμιξη αίματος κενώσεις, ο πυρετός, η αναιμία, η ταχυκαρδία, η αυξημένη ΤΚΕ, η παρουσία διάτασης του παχέος εντέρου στην απλή ακτινογραφία κοιλίας και η κοιλιακή διάταση με την παρουσία ευαισθησίας στη ψηλάφηση είναι οι κυριότερες ενδείξεις για τη πιθανή ανάγκη παραπομπής του ασθενούς στο χειρουργείο².

Στο 80% των περιπτώσεων τα επεισόδια έξαρσης της νόσου αντιμετωπίζονται ικανοποιητικά με τη φαρμακευτική αγωγή³. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται σε ένα χρονικό διάστημα 48-96 ωρών. Όμως αν, μετά από 3 ημέρες θεραπείας, ο ασθενής εξακολουθεί να εμφανίζει 8 κενώσεις την ημέρα ή 3-8 κενώσεις την ημέρα με παράλληλη αυξημένη τιμή CRP > 45 mg/mL, τότε η πιθανότητα να οδηγηθεί ο ασθενής αυτός στο χειρουργείο είναι 85%⁴. Παράλληλα μελέτες έχουν δείξει ότι αν ένας ασθενής εξακολουθεί να εμφανίζει 4 ή περισσότερες κενώσεις με πρόσμιξη αίματος μετά από 7 ημέρες φαρμακευτικής θεραπείας η πιθανότητα να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση μέσα στον επόμενο χρόνο είναι 40%⁴.

Σύμφωνα με δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία, η πιθανότητα να αναπτύξει ένας ασθενής με ελκώδη κολίτιδα τοξικό megacolon (διάταση του εγκαρσίου σε διάμετρο που ξεπερνάει τα 6cm) είναι 0.5-2.5% σε όλη τη διάρκεια της ζωής του, ενώ για τους νοσηλευόμενους ασθενείς το ποσοστό αυτό ανεβαίνει στο 7-17%⁵. Η παρουσία τοξικού megacolon είναι μια από τις ενδείξεις παραπομπής του ασθενούς για χειρουργική επέμβαση, ειδικά όταν συνοδεύεται από διάτρηση, προοδευτικά αυξανόμενη διάταση του παχέος εντέρου, μαζική αιμορραγία ή αιμοδυναμική αστάθεια⁶. Φυσικά η παρουσία αιμοδυναμικής αστάθειας, η μαζική αιμορραγία ή η παρουσία πολυοργανικής ανεπάρκειας αποτελούν ενδείξεις για επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη διάτασης του παχέος εντέρου⁷.

Η επέμβαση που προτιμάται στις περιπτώσεις επείγουσας χειρουργικής αντιμετώπισης ασθενών με ελκώδη κολίτιδα είναι η ολική κολεκτομή με παράλληλη τελική ειλεοστομία⁸. Ο πρωκτός παραμένει και αν υπάρχει φλεγμονή αυτή μπορεί να αντιμετωπιστεί φαρμακευτικά, ενώ σε δεύτερο χρόνο μπορεί να γίνει κλείσιμο της ειλεοστομίας και αποκατάσταση της συνέχειας του εντέρου⁷.

Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Η αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής εξακολουθεί να παραμένει η κυριότερη ένδειξη προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης σε έναν ασθενή με ελκώδη κολίτιδα. Ως αποτυχία ορίζεται η παραμονή συμπτωμάτων παρά τη χορήγηση της βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής ή ο έλεγχος των συμπτωμάτων με αγωγή της οποίας η μακροχρόνια χορήγηση συνδέεται με την εμφάνιση παρενεργειών (κορτικοειδή)⁸.

Επίσης, ειδικά για τα παιδιά, η αποτυχία ανάπτυξης αν θεωρηθεί ότι οφείλεται σε ανθεκτική νόσο θα πρέπει να είναι ένδειξη για χειρουργική επέμβαση⁹.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου είναι μια ακόμα ένδειξη για χειρουργική επέμβαση. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, κάθε ασθενής με πανκολίτιδα θα πρέπει να υποβάλλεται σε προληπτική κολονοσκόπηση μετά από 8 χρόνια νόσου οπότε και θα πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες ανά 10cm εντέρου.

Για τους ασθενείς με αριστερή κολίτιδα ο προληπτικός έλεγχος αρχίζει μετά τα 15 χρόνια νόσου¹⁰. Αν κατά τη διάρκεια της κολονοσκόπησης ανευρεθεί καρκίνος τότε αναμφισβήτητα ο ασθενής θα πρέπει να οδηγηθεί στο χειρουργείο. Το ίδιο θα πρέπει να συμβεί αν στον ασθενή ανευρεθεί υψηλόβαθμη δυσπλασία στις τυχαίες βιοψίες ή αν υπάρχει βλάβη σε περιοχή νόσου με οποιοδήποτε βαθμό δυσπλασίας, το γνωστό μας DALM (Dysplasia Associated Lesion or Mass)⁷. Η καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών στους οποίους ανευρίσκεται χαμηλόβαθμη δυσπλασία στις τυχαίες βιοψίες αποτελεί αντικείμενο προβληματισμού, δεδομένου ότι κάποιοι προτείνουν και σε αυτή την περίπτωση ολική κολεκτομή, ενώ κάποιοι άλλοι προτείνουν συχνή ενδοσκοπική παρακολούθηση^{11,12}.

Η παρουσία στένωσης αποτελεί μια ακόμα ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση, ειδικά αν η στένωση δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με επιτυχία ενδοσκοπικά ή αν η βιοψία δεν μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη κακοήθειας¹³.

Τέλος, προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με σοβαρές εξω-εντερικές εκδηλώσεις, οι οποίες σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου (μονο-αρθρίτιδα, οφθαλμικές εκδηλώσεις)¹⁴.

Σήμερα η προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση εκλογής για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα είναι η ολική πρωκτοκολεκτομή με τη δημιουργία νεοληκύθου (restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis – IPAA), η οποία εμφανίζει πολύ χαμηλά ποσοστά περιεγχειρητικής θνητότητας (0.2-1.0%)⁷. Η πιο συχνή επιπλοκή της επέμβασης αυτής είναι η φλεγμονή της νεοληκύθου (pouchitis), η οποία παρατηρείται στο 24-48% των ασθενών¹⁵.

ΝΟΣΟΣ CROHN

Νόσος Crohn λεπτού εντέρου

Η αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής αποτελεί και σε αυτή την περίπτωση την κυριότερη αιτία παραπομπής των ασθενών στο χειρουργείο¹⁶. Ως αποτυχία ορίζεται i) η παρουσία συμπτωμάτων τα οποία δεν ελέγχονται παρά τη χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής ii) η εμφάνιση επιπλοκών από τη φαρμακευτική αγωγή iii) αδυναμία του ασθενούς να συμμορφωθεί με τη φαρμακευτική αγωγή.

Η παρουσία εξω-εντερικών εκδηλώσεων (ιδίως οφθαλμικές και αρθρικές), οι οποίες σχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου αποτελούν μία ακόμα ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση της βασικής νόσου¹⁷.

Η εμφάνιση στενώσεων του λεπτού εντέρου αποτελεί μια συχνή επιπλοκή της νόσου Crohn του λεπτού εντέρου. Ενώ οι οξείες στενώσεις είναι πιθανό να ανταποκριθούν στη φαρμακευτική αγωγή, οι χρόνιες στενώσεις συνήθως απαιτούν χειρουργική αντιμετώπιση¹⁸. Χειρουργική επέμβαση μπορεί επίσης να είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση συριγγίων ή αποστημάτων¹⁹.

Η χειρουργική εκτομή του πάσχοντος τμήματος του λεπτού εντέρου αποτελεί τη χειρουργική επέμβαση εκλογής για την αντιμετώπιση της νόσου Crohn του λεπτού εντέρου, ενώ η σφιγκτηροπλαστική αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή για την αντιμετώπιση των στενώσεων ειδικά στις περιπτώσεις που υπάρχει κίνδυνος δημιουργίας συνδρόμου βραχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, σφιγκτηροπλαστική ενδείκνυται στην περίπτωση μικρών και ινωδών στενώσεων, πολλαπλών στενώσεων με παράλληλη προσβολή μεγάλων τμημάτων του λεπτού εντέρου από τη νόσο, ιστορικό πολλαπλών χειρουργικών επεμβάσεων και εκτομών τμημάτων παχέος εντέρου για τη νόσο, παρουσία στένωσης σε ασθενή με σύνδρομο βραχέος εντέρου και τέλος η εμφάνιση στένωσης σε ασθενή με

δωδεκαδακτυλική νόσο Crohn. Αντίθετα, σφιγκτηροπλαστική αντενδείκνυται όταν υπάρχει στένωση μεγάλου μήκους, όταν υπάρχουν πολλαπλές στενώσεις σε μικρό μήκος παχέος εντέρου ή όταν υπάρχει συρίγγιο ή φλεγμονή πλησίον της στένωσης²⁰.

Νόσος Crohn παχέος εντέρου

Όπως και στην περίπτωση του λεπτού εντέρου, η κυριότερη ένδειξη για την παραπομπή του ασθενούς στο χειρουργείο είναι η αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής, ενώ και η εμφάνιση επιπλοκών, όπως διάτρηση, μαζική αιμορραγία ή αιμοδυναμική αστάθεια αποτελούν σαφείς ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση⁷. Δεδομένου ότι και στην Crohn κολίτιδα συστήνεται η ενδοσκοπική παρακολούθηση για την έγκαιρη ανίχνευση δυσπλασίας, η ανεύρεση καρκίνου, υψηλόβαθμης δυσπλασίας ή DALM αποτελούν ενδείξεις κολεκτομής²¹.

Στις περιπτώσεις Crohn κολίτιδας η χειρουργική επέμβαση που προτιμάται είναι η ολική κολεκτομή με ειλεο-ορθική αναστόμωση⁷.

Ειδικά για ασθενείς με περιπρωκτική νόσο, η χειρουργική αντιμετώπιση των περιπρωκτικών αποστημάτων και συριγγίων συνίσταται στη διάνοιξη του αποστήματος και στην τοποθέτηση seton για την παροχέτευση του²².

Συμπεράσματα

Από όσα αναφέραμε είναι φανερό ότι οι κύριες ενδείξεις για την παραπομπή ενός ασθενούς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο Crohn στο χειρουργείο είναι η αποτυχία στη φαρμακευτική αγωγή και η εμφάνιση επιπλοκών. Και παρότι υπάρχει ομοφωνία στη διεθνή βιβλιογραφία, όσον αφορά στις ενδείξεις αυτές, ο ακριβής χρόνος στον οποίο θα πρέπει ο ασθενής να χειρουργηθεί, το είδος της επέμβασης στην οποία θα πρέπει να υποβληθεί και ορισμένα άλλα θέματα όπως η καλύτερη αντιμετώπιση της χαμηλόβαθμης δυσπλασίας εξακολουθούν να αποτελούν θέματα προς συζήτηση και σίγουρα η απόφαση μας θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Τέλος θα πρέπει να αναφέρουμε ότι οι περισσότερες από τις χειρουργικές επεμβάσεις που αναφέραμε μπορούν πλέον να γίνονται και λαπαροσκοπικά, με αποτέλεσμα μειωμένη περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berg D, Bahadursingh A, Kaminski D, Longo W. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002;184:45-51.
2. Truelove S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-48.
3. Katz J. Medical and surgical management of severe colitis. *Semin Gastrointest Dis* 2000;11:18-32.
4. Travis S, Farrant J, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
5. Latella G, Vernia P, Viscido A, et al. GI distension in severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1169-75.
6. Witte J, Shivananda S, Lennard-Jones J, et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality, morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1272-77.

7. Hwang J, Varma M. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:2678-90.
 8. Cohen J, Strong S, Hyman N, et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1997-2009.
 9. Berger M, Gribetz D, Korelitz B. Growth retardation in children with ulcerative colitis: the effect of medical and surgical therapy. *Pediatrics* 1975;55:459-67.
 10. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.
 11. Bernstein C, Shanahan F, Weinstein W. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis. *Lancet* 1994;343:71-74.
 12. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Rubio C. Low grade dysplasia in extensive long standing inflammatory bowel disease: a follow up study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:615-20.
 13. Gumaste V, Sachar D, Greenstein A. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992;33:938-41.
 14. Goudet P, Dozois R, Kelly K, et al. Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. *Dig Surg* 2001;18:51-55.
 15. Meagher A, Farouk R, Dozois R, et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998;85:800-803.
 16. Hurst R, Molinari M, Chung T, et al. Prospective study of the features indications and surgical treatment in 513 consecutive patients affected by Crohn's disease. *Surgery* 1997;122:661-7.
 17. Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, et al. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann Surg* 1991;214:230-8.
 18. Prantera C. Indications for surgery in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:900-901.
 19. Gutierrez A, Lee H, Sands B. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2283-89.
 20. Gardiner K, Dasari B. Operative management of small bowel Cohn's disease. *Surg Clin North Am* 2007;87:587-610.
 21. Itzkowitz S, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1634-48.
 22. Poritz L. How should complex perianal Crohn's disease be treated in the Remicade era. *J Gastrointest Surg* 2006;10:633-4.
-

Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου: Από τη Βασική Έρευνα στην Κλινική Πράξη

Παπαδάκης Α. Κωνσταντίνος

*Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
Γαστρεντερολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου*

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνουν την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και την νόσο του Crohn (NC).⁽¹⁾ Τα νοσήματα αυτά οφείλονται σε υπερδιέγερση του εντερικού ανοσολογικού συστήματος σε εντερικά μικροβιακά αντιγόνα σε άτομα με γενετική προδιάθεση υπό την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η διατροφή, το κάπνισμα, λοιμώξεις, η χορήγηση αντιβιοτικών ή ΜΣΑΦ.⁽¹⁾ Στην ΕΚ η φλεγμονή περιορίζεται στις επιφανειακές στοιβάδες του παχέος εντέρου και χαρακτηρίζεται από την διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα όπως ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, πλασματοκύτταρα και T- λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα αυτά εκκρίνουν κυταροκίνες όπως ιντερλευκίνη (ΙΛ)-4, ΙΛ-5, ΙΛ-13 και παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF).⁽²⁾ Στην NC η φλεγμονή είναι διατοίχωματική με συχνή προσβολή του λεπτού εντέρου και διήθηση του εντερικού τοιχώματος με λεμφοκύτταρα, μακροφάγα που εκκρίνουν μια σειρά φλεγμονωδών κυταροκινών όπως TNF, ΙΦΝ-γ, ΙΛ-6, ΙΛ-12, ΙΛ-17, ΙΛ-22, ΙΛ-23 και ΤΛ1Α.⁽²⁻⁵⁾ Θεραπείες που μπλοκάρουν την δράση των κυταροκινών αυτών έχουν χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία τόσο της πειραματικής κολίτιδας όσο και της ανθρώπινης νόσου με κύριο εκπρόσωπο την χορήγηση των αντι-TNF παραγόντων (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol).⁽⁶⁾ Επίσης η ανάπτυξη φαρμάκων που παρεμποδίζουν τους μηχανισμούς εξαγγελίωσης των ανοσοκυττάρων στον διάμεσο εντερικό ιστό όπως οι αναστολείς ιντεγκρινών α4β7, ICAM-1 και χημειοποδοχέων CCR9, CXCR3 είναι αποτελεσματικά στην θεραπεία της πειραματικής κολίτιδας και πειραματικής ν. Crohn.⁽⁷⁻¹⁰⁾ ενώ τα αποτελέσματα τους στην ανθρώπινη νόσο, για όσα έχουν δοκιμαστεί, είναι ενθαρρυντικά. Πρόσφατα δεδομένα εστιάζουν στην ρόλο της μικροβιακής χλωρίδας, της εντερικής διαπερατότητας και της έμφυτης ανοσίας στην παθογένεια των ΙΦΝΕ.^(7;11-14) Ανάπτυξη φαρμάκων που βοηθούν στην αποκατάσταση της ισορροπίας της μικροβιακής χλωρίδας (προβιοτικά, πρεβιοτικά), ενίσχυση του βλεννογονικού φραγμού (προβιοτικά, αναστολείς της MLCK-myosin-light chain kinase) και της έμφυτης ανοσίας (αυξητικοί παράγοντες όπως EGF, GM-CSF) μπορούν να συμβάλλουν στην βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με ΙΦΝΕ.⁽¹⁵⁾ Είναι αναμφίβολο ότι οι μελλοντικές εξελίξεις στην κατανόηση της παθογένειας των ΙΦΝΕ θα μεταφραστούν σε ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στόχων με σκοπό την βέλτιστη αντιμετώπιση ασθενών με ΙΦΝΕ.

Reference:

- (1) Podolsky DK: Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 8-8-2002;347:417-429.
- (2) Xavier RJ, Podolsky DK: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 26-7-2007;448:427-434.
- (3) 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 1-3-2007;178:3293-3300.

- (4) Bamias G, Martin C, III, Marini M, Hoang S, Mishina M, Ross WG, Sachedina MA, Friel CM, Mize J, Bickston SJ, Pizarro TT, Wei P, Cominelli F: Expression, localization, and functional activity of TL1A, a novel Th1-polarizing cytokine in inflammatory bowel disease. *J Immunol* 1-11-2003;171:4868-4874.
- (5) Kanai T, Nemoto Y, Kamada N, Totsuka T, Hisamatsu T, Watanabe M, Hibi T: Homeostatic (IL-7) and effector (IL-17) cytokines as distinct but complementary target for an optimal therapeutic strategy in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 14-5-2009.
- (6) Papadakis KA, Targan SR: Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000;119:1148-1157.
- (7) Apostolaki M, Manoloukos M, Roulis M, Wurbel MA, Muller W, Papadakis KA, Kontoyiannis DL, Malissen B, Kollias G: Role of beta7 integrin and the chemokine/chemokine receptor pair CCL25/CCR9 in modeled TNF-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;134:2025-2035.
- (8) Papadakis KA, Prehn J, Zhu D, Landers C, Gaiennie J, Fleshner PR, Targan SR: Expression and regulation of the chemokine receptor CXCR3 on lymphocytes from normal and inflammatory bowel disease mucosa. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:778-788.
- (9) Papadakis KA: Chemokines in inflammatory bowel disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:83-89.
- (10) Podolsky DK: Selective adhesion-molecule therapy and inflammatory bowel disease—a tale of Janus? *N Engl J Med* 3-11-2005;353:1965-1968.
- (11) McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin TH, Radford-Smith G: Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:100-113.
- (12) Sheikh S, Uno J, Matsuoka K, Plevy S: Abnormal mucosal immune response to altered bacterial flora following restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis: serologic measures, immunogenetics, and clinical correlations. *Clin Immunol* 2008;127:270-279.
- (13) Yamamoto-Furusho JK, Podolsky DK: Innate immunity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14-11-2007;13:5577-5580.
- (14) Duchmann R: The role of probiotics and antibiotics in regulating mucosal inflammation. *Adv Exp Med Biol* 2006;579:219-226.
- (15) Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ: Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 26-5-2005;352:2193-2201.

N. Crohn: Top-up or step down Αντιμετώπιση “Step up”

Τζουβαλά Μαρία
Γαστρεντερολόγος

Την τελευταία δεκαετία, πολλοί από τους ασθενείς με ΙΦΝΕ που δεν ανταποκριθήκαν στην παραδοσιακή θεραπευτική αντιμετώπιση ή παρουσίασαν σοβαρές επιπλοκές με την πρόοδο της νόσου, αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με τα αντισώματα έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α). Πρόσφατα δε υποστηρίζεται η ενδοσκοπική επούλωση ως προγνωστικός παράγοντας της νόσου, αλλά και η επίδραση των παραγόντων αυτών στη φυσική πορεία της ν. Crohn.

Σήμερα λοιπόν ο κλινικός ιατρός αντιμετωπίζει μία πρόκληση για το είδος της στρατηγικής που θα πρέπει να ακολουθήσει: ανοδικά κλιμακούμενη χορήγηση φαρμάκων ξεκινώντας από την κλασσική αγωγή και καταλήγοντας στους βιολογικούς παράγοντες ή το χειρουργείο (ster up, SU), ή μια πιο επιθετική τακτική χρησιμοποιώντας με την έναρξη της νόσου ανοσοκατασταλτικά και βιολογικούς παράγοντες (tor down, TD);

Σκοπός αυτής ομιλίας είναι να σας παρουσιάσω τα κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα, αλλά και τα γενικότερα επιχειρήματα, που υποστηρίζουν την κλασσική θεραπευτική προσέγγιση έναντι της χρήσης των βιολογικών παραγόντων, ως θεραπεία α' γραμμής στους ενήλικους ασθενείς με ν. Crohn.

1) Επιδημιολογικές μελέτες, μαθηματικά μοντέλα:

Η μελέτη των Munkholm και συν. στην Κοπενχάγη έδειξε ότι τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση, το 80% των ασθενών με ν. Crohn παρουσιάζει αυξημένη ενεργότητα της νόσου. Το ποσοστό αυτό όμως μειώνεται δραματικά μετά τον α' χρόνο, με αποτέλεσμα κάθε δεδομένο έτος, το 55% των ασθενών να βρίσκεται σε ύφεση¹. Επιπλέον δύο πληθυσμιακές μελέτες από τη Νορβηγία και τις ΗΠΑ έδειξαν ότι μόνο το 25-43% των ασθενών με ν. Crohn θα χρειαστεί κορτικοστεροειδή και το 13% αζαθειοπρίνη^{2,3}.

Σύμφωνα δε, με δεδομένα ανάλυσης με το μοντέλο Markov, περίπου το 65% των ασθενών με ν. Crohn βρίσκονται σε ύφεση μετά χειρουργική ή φαρμακευτική αντιμετώπιση⁴.

Φαίνεται λοιπόν, ότι αν οι βιολογικοί παράγοντες χορηγούνταν αδιάκριτα, ως θεραπεία α' γραμμής, ένα μεγάλο μέρος ασθενών θα εκτίθονταν άσκοπα στις πιθανές παρενέργειες των βιολογικών παραγόντων.

Σύμφωνα δε με μελέτη από την Pensylvania το 25% των ασθενών που θα λάβουν μακροχρόνια θεραπεία με IFX θα χρειαστεί να την διακόψουν, καθιστώντας εμφανή την ανάγκη προσδιορισμού χαρακτηριστικών ανταπόκρισης στην θεραπευτική αυτή επιλογή (optimizing)⁵

Τέλος στη μελέτη των Paré και συν. φαίνεται ότι περίπου στους μισούς ασθενείς με ν. Crohn, η νόσος είναι ήδη κατά τη διάγνωση επιπλεγμένη (τόσο στενωτική όσο και συριγγοποιητική)⁶. Επομένως στις περιπτώσεις αυτές, οι βιολογικές θεραπείες δεν δύνανται να αλλάξουν τη φυσική πορεία της νόσου ακόμα και αν χορηγηθούν πρώιμα.

2) Αδυναμία προσδιορισμού ομάδων υψηλού κινδύνου:

Ήδη λοιπόν από την υπάρχουσα εμπειρία, φαίνεται ότι η χορήγηση εξ' αρχής βιολογικών παραγόντων θα ήταν λογική, αν υπήρχε τρόπος καθορισμού των ασθενών, που κινδυνεύουν να αναπτύξουν επιπλεγμένη νόσο και που θα ανταποκριθούν στη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.

Μέχρι σήμερα όμως δεν γνωρίζουμε ποιοι ορολογικοί ή γενετικοί δείκτες είναι ικανοί να διακρίνουν ομάδες υψηλού κινδύνου, μεταξύ των ασθενών με ν. Crohn. Διάφοροι μελετητές προσπαθούν να ανακαλύψουν τέτοιους κλινικούς, ορολογικούς ή γενετικούς δείκτες. Η διάρκεια και η εντόπιση της νόσου, το κάπνισμα, η αυξημένη CRP φαίνεται να επηρεάζουν την ανταπόκριση στις αντι-TNF θεραπείες, χωρίς όμως σαφή ευαισθησία και προγνωστική αξία. Τα pANCA και ASCA είναι από τους πιο γνωστούς ορολογικούς δείκτες, ενώ διερευνώνται και νεώτεροι δείκτες όπως τα anti-chitobioside abs (ACCA), anti-laminaribioside abs (ALCA), αντισώματα έναντι Escherichia coli outer membrane porin (anti OmpC Ab), αντισώματα έναντι της Pseudomonas fluorescens-associated sequence I2 (anti-I2 Ab) και αντισώματα έναντι της

CB1r1 flagellin, των οποίων όμως η ευαισθησία και η προγνωστική αξία δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί⁷. Επίσης γενετικοί δείκτες όπως οι πολυμορφισμοί των γονιδίων της φυσικής άμυνας NOD2/CARD15 και οι Toll-like receptors (TLRs) δεν επαρκούν τόσο για την διάγνωση όσο και για την πρόγνωση της ν. Crohn⁸.

3) Έλλειψη επαρκών δεδομένων υποστηρικτικών της top down προσέγγισης:

Στα πλαίσια της διερεύνησης της καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης διενεργήθηκε η μελέτη "Step-Up (SU) versus Top-Down (TD)" σε 133 ασθενείς. Στην ομάδα TD χορηγήθηκε IFX σε 0,2 και 6 εβδομάδες με αζαθειοπρίνη και μετά κατ' επίκληση IFX, ενώ στη SU μετά από δύο ανεπιτυχείς προσπάθειες διακοπής των κορτικοστεροειδών χορηγούνταν αζαθειοπρίνη ή MTX και επί αποτυχίας μετά 3 μήνες IFX⁹. Αν και στα αποτελέσματα της μελέτης υπερέτρεψε η TD στρατηγική στους 6 και 12 μήνες, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κλινική ύφεση και την ανάγκη χρήσης κορτικοστεροειδών την εβδομάδα 104. Μειονέκτημα επίσης της μελέτης είναι ότι στο σχεδιασμό της, η έναρξη AZA στην ομάδα SU γίνονταν αργότερα από τις σημερινές συστάσεις θεραπευτικής αντιμετώπισης της ν.C¹⁰.

Τέλος δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, που να υποστηρίζουν τη λέξη down στην TD αντιμετώπιση, που τόσο με τα αποτελέσματα της ACCENT 1 όσο και πιο πρόσφατα με αυτά της SONIC φαίνεται ότι αναφερόμαστε περισσότερο σε μία «step on» παρά «top down» θεραπευτική αντιμετώπιση¹¹.

4) Μακροχρόνια ασφάλεια:

Ένα από τα βασικότερα μειονεκτήματα της top down προσέγγισης παραμένει η ισχυρή και παρατεταμένη ανοσοκαταστολή, που μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε σημαντική τοξικότητα και ανοσογονικότητα. Υπάρχουν σαφή δεδομένα ότι το IFX συνδέεται όχι μόνο με το διαλυτό TNF, αλλά και προκαλεί απόπτωση των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος που εκφράζουν τον TNFα στην επιφάνειά τους. Επομένως το IFX δεν αποτελεί ανοσοτροποποιητικό αλλά καθαρά ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Δεδομένα από RCT και μελέτες κορτής υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με ν.Crohn, που έλαβαν IFX δεν εμφανίζουν αυξημένη θνησιμότητα (0.4 έναντι 1.2-1.3%, αντίστοιχα) ή νεοπλασία, συμπεριλαμβανομένου και του λεμφώματος, αλλά η επιπλοκή σοβαρών λοιμώξεων είναι σχετικά αυξημένη (4-4.2 έναντι 8.2-8.3%, αντίστοιχα)¹². Ειδικότερα η χρήση των αναστολέων του TNFα σχετίζονται με όπλαιο κίνδυνο παρουσίας ενεργού φυματίωσης. Η θνησιμότητα δε από την επιπλοκή αυτή το πρώτο καιρό συσχέτισής της με τη χορήγηση του IFX έφτανε το 10%. Η παρουσία δε ανεργείας στη δερματική δοκιμασία φυματινής στους ασθενείς με ν.Crohn συμβάλλει στον επισφαλή έλεγχο για τη φυματίωση πριν τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων¹³.

Δεδομένα από την TREAT (Therapy Resource, Evaluation and Assessment Tool) registry έδειξαν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς με ν.Crohn, που έλαβαν αναστολείς του TNF, ακόμα και αν ο κίνδυνος συσχετίστηκε με την προηγηθείσα λήψη κορτικοστεροειδών, σύμφωνα με την Cox hazard ανάλυση¹⁴. Πολύ πρόσφατα όμως μία μετα-ανάλυση όσον αφορά στην ασφάλεια των αναστολέων του TNF στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νεοπλασμάτων (OR 3,29; CI 95% 1.09-9.08) και σοβαρών λοιμώξεων (OR 2.01; CI 95% 1.31-3.09)¹⁵.

Έντονα επίσης προβληματίζει την ιατρική κοινότητα και ο κίνδυνος του ηπατοσπληνικού T-κυτταρικού λεμφώματος που σχετίζεται με τη συγχορήγηση IFX και ανοσοκατασταλτικών¹⁶.

5) Κόστος:

Παρά τη χρήση των αντι TNFa παραγόντων την τελευταία 10ετία, δεδομένα από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι το σύνολο των νοσηλείων και της χειρουργικής αντιμετώπισης των ασθενών με ν.Σ δεν έχει ελαττωθεί. Σύμφωνα με τα δεδομένα από την National Hospital Discharge Survey στις ΗΠΑ από το 1990 μέχρι το 2003 οι νοσηλίες ασθενών με ν.Σ κυμάνθηκαν από 9,3 έως 17,1/100.000 με συνεχώς αυξανόμενη τάση ($\rho=0,83$, $p=0,0002$), ενώ το ετήσιο ποσοστό χειρουργικών εκτομών του εντέρου κυμάνθηκε από 2,8 έως 5,0/100.000 για την ν.Σ. Επίσης με βάση τα δεδομένα από τους υπό νοσηλεία ασθενείς (Nationwide inpatient sample 1998-2004) το ποσοστό των νοσηλείων ασθενών με ν.Σ κυμάνθηκε στο 18/100.000 και παρατηρήθηκε ετήσια αύξηση των νοσηλείων κατά 4,3%. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι στην ν.Σ, με ή χωρίς συρίγγια, η χορήγηση IFX ελαττώνει την ανάγκη νοσηλείας και χειρουργικών επεμβάσεων, που αποτελούν το 80% του κόστους στη ν.Σ¹⁷.

Εφ' όσον όμως το 50% των ασθενών με ν.Σ διατηρεί μία σταθερή πορεία ή μία ήπια νόσο χωρίς την ανάγκη νοσηλείας ή χειρουργικής αντιμετώπισης το πλεονέκτημα από τη χρήση του IFX ενδεχομένως είναι μικρό και να μην είναι εμφανές σύμφωνα και με τα προαναφερθέντα δεδομένα¹.

Αν λάβει δε κανείς υπ' όψιν του, ότι η πλειονότητα των ασθενών που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία συντήρησης με IFX παρουσιάζουν απώλεια της ανταπόκρισης σε διάστημα 2 ετών, γεγονός που σχετίζεται με αύξηση γενικότερα της ιατρικής φροντίδας και του σχετιζόμενου κόστους, καθίστανται επισημαστές οι μέχρι σήμερα υπάρχουσες οικονομοτεχνικές μελέτες¹⁸.

Είναι ωστόσο γεγονός ότι το κόστος χορήγησης των αντι-TNF παραγόντων είναι ιδιαίτερα υψηλό και αυτός αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες, που ακόμα και στη ΡΑ, όπου η πρώιμη χορήγηση τους έχει αποδειχθεί ότι αναστρέφει τις υπάρχουσες βλάβες, δεν έχει υιοθετηθεί από όλες τις επιστημονικές κοινότητες, η εξ' αρχής χορήγηση των παραγόντων αυτών. Είναι λοιπόν εμφανής, η ανάγκη ελεγχόμενων, προοπτικών μελετών, κόστους αποτελεσματικότητας για τη χορήγηση τέτοιων παραγόντων¹⁹, λαμβανομένων υπ' όψιν και των δευτερευόντων απωλειών από τις χαμένες εργατο-ώρες αλλά και της ποιότητας ζωής των ασθενών με ν.Σ καθώς και σε αυτή τη βάση σύγκριση μεταξύ της step up και top down προσέγγισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
2. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2007;42:602-610
3. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-260
4. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117:49-57
5. Gonzaga JE, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Durability of infliximab in Crohn's disease: A single-center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 May 21. (Epub ahead of print)

6. Papi C, Festa V, Fagnani C, et al. Evolution of clinical behavior in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig Liver Dis* 2005;37:247-253
7. Abreu MT. Serologies in Crohn's disease: Can we change the gray zone to black and white? *Gastroenterology* 2006;131:664-666
8. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Genetic analysis to predict prognosis at the onset of Crohn's disease: not yet ready for prime time? *Gut* 2009;58:323-324.
9. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet*. 2008;371:660-667.
10. Sandborn W. Initial combination therapy in early Crohn's disease. *Lancet* 2008;371:635-6
11. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-411
12. Sandborn WJ, Loftus EV. Balancing the risks and benefits of infliximab in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:780-782.
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
14. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: treat registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-630
15. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-2285
16. Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:265-267
17. Taxonera C, Rodrigo L, Casellas F, et al. Infliximab Maintenance Therapy Is Associated With Decreases in Direct Resource Use in Patients With Luminal or Fistulizing Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2009 May 14.
18. Wu EQ, Mulani PM, Yu AP, Tang J, Pollack PF. Loss of Treatment Response to Infliximab Maintenance Therapy in Crohn's Disease: A Payor Perspective. *Value Health*. 2008 May 16.
19. Odes S. How expensive is inflammatory bowel disease? A critical analysis. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 21;14(43):6641-7.

Η Ρόδος μέσα από την Καλλιτεχνική Δημιουργία Μιχαλάκη-Κόλλια Μαρία

Τα καλλιτεχνικά έργα κάθε εποχής σηματοδοτούν τον πολιτισμό και την ιστορία μιας χώρας, ενώ για τις αρχαίες κοινωνίες είναι σημαντική πηγή -και μερικές φορές η μοναδική- για τη γνώση της ιστορίας τους.

Η ανθρώπινη παρουσία στη Ρόδο ξεκινά βαθιά μέσα στη νεολιθική περίοδο, με τις πρώτες (έως σήμερα εντοπισμένες) ενδείξεις κατοίκησης στα σπήλαια

Αγίου Γεωργίου στις Καλυθιές και το Κούμελο Αρχαγγέλου, τα οποία από την κεραμική που αποκαλύφθηκε μέσα σε αυτά χρονολογούνται μεταξύ των ετών 5000 και 3400 π.Χ.

Κατά την Πρώιμη και Μέση εποχή του Χαλκού (2300-1700π.Χ.) η κατοίκηση του νησιού εντοπίζεται στον Ανώγειο της Κρεμαστής και μέσα στην εύφορη πεδιάδα της Ιαλυσού.

Αλλά το σημαντικότερο κεφάλαιο της προϊστορίας της Ρόδου, ανοίγεται με τις ανασκαφές της μεγάλης υστερομινωικής πόλης στο σύγχρονο οικισμό Τριάντα (Ιαλυσός), που είναι μία από τις μεγαλύτερες πόλεις του Αιγαίου εκείνης της εποχής, εφάμιλλη της Κνωσού και του Ακρωτηρίου της Σαντορίνης, απ' ότι δείχνουν τα αποκαλυφθέντα ευρήματα (1600-1450 π.Χ.). Η έκρηξη του ηφαιστείου της Σαντορίνης, καταστρέφει την μινωική πόλη η οποία καλύπτεται ολόκληρη από την τέφρα του. Η ζωή όμως συνεχίζεται και η πόλη έχει περάσει στην Μυκηναϊκή της φάση ήδη από το 1450 π.Χ., ενώ από το 1350 π.Χ. και έως τον 12^ο π.Χ. αιώνα, οι Μυκηναϊοί εξαπλώνονται σε όλο σχεδόν το νησί, εποχή που το εμπόριο γνωρίζει μεγάλη άνθηση παράλληλα με την εγχώρια παραγωγή. Κατά την 1^η χιλιετία -και μετά από μια σκοτεινή για τους μελετητές περίοδο-, το νησί είναι μοιρασμένο σε τρεις πόλεις- κράτη, με κέντρα τη Λίνδο, την Ιαλυσό και την Κάμιρο, μορφή που πιθανόν να διαμορφώθηκε στον 8^ο αι. π.Χ. και που διατηρήθηκε έως τα τέλη του 5^{ου} αι. π.Χ. Οι κάτοικοι είναι πλέον Δωριείς και μιλούν τη δωρική διάλεκτο. Οι αρχαιολογικές ενδείξεις για την Γεωμετρική περίοδο του νησιού (10^{ος} -7^{ος} αι. π.Χ.), προέρχονται κυρίως από τα ευρήματα των νεκροταφείων και από αυτά που βρέθηκαν στους αποθέτες των ιερών της Αθηνάς στις ακροπόλεις των τριών πόλεων, ενώ πολύ σημαντικός είναι ο ρόλος της Λίνδου, η οποία ως ναυτική δύναμη πρωτοστατεί στην ίδρυση αποικιών τόσο στην Ανατολή, όσο και στη Δύση.

Τα αρχαϊκά χρόνια (7^{ος} -5^{ος} αι. π.Χ.) η φήμη των τριών πόλεων και των ιερών τους συνεχίζεται, ενώ τα σημαντικότερα ευρήματα προέρχονται από τις εκτεταμένες νεκροπόλεις της Ιαλυσού και από τους πολύ πλούσιους τάφους της Καμίρου.

Τον 5^ο αι. π.Χ. η Ρόδος είναι μέλος της Αθηναϊκής Συμμαχίας έως το 411 π.Χ., οπότε αποφασίζεται η αποστασία της από την Αθήνα και η ίδρυση μιας νέας πόλης με το *συνοικισμό* των τριών αρχαϊκών πόλεων. Η νέα πόλη η Ρόδος, που πρωτοκατοικήθηκε το 408- 407 π.Χ., κτίστηκε στο βόρειο άκρο του νησιού, πάνω στη θαλάσσια πορεία από το Αιγαίο στην Ανατολή. Εμπνευστής και ιδρυτής της νέας πόλης ήταν ο Δωριέας, σημαντική προσωπικότητα της εποχής, γιος του βασιλιά της Ιαλυσού Διαγόρα, της ξακουστής οικογένειας των ολυμπιονικών, ολυμπιονίκης και ο ίδιος. Η επίκαιρη γεωγραφική θέση του νησιού, η ομορφιά της νέας πρωτεύουσας που σχεδιάστηκε από τον μεγάλο πολεοδόμο της αρχαιότητας, τον Ιππόδαμο το Μιλήσιο και κτίστηκε με τις πιο σύγχρονες φιλοσοφικές, πολεοδομικές και αρχιτεκτονικές αντιλήψεις της εποχής, αλλά και οι ιστορικές συγκυρίες μετά το θάνατο του Μεγάλου Αλεξάνδρου, οδήγησαν γρήγορα τη Ρόδο σε μεγάλη ακμή, ώστε να αναπτυχθεί σε σπουδαία ναυτική και εμπορική δύναμη, που έμελε να διαδεχθεί την Αθήνα στο Αιγαίο και την Ανατολή. Στα ελληνιστικά χρόνια γίνεται μια από τις ωραιότερες και πιο οργανωμένες πόλεις του κόσμου. Διαθέτει απόρθητες οχυρώσεις, πέντε λιμάνια, Γυμνάσια, Θέατρα, Στάδιο, Βιβλιοθήκη, Πρυτανείο και Βουλευτήριο, το Διονύσιο- ένα είδος Πινακοθήκης- και λαμπρά δημόσια και ιδιωτικά οικοδομήματα με θαυμάσια ψηφιδωτά δάπεδα, καθώς και πλήθος ιερών και ναών που είναι αφιερωμένοι σε ελληνικές και ανατολικές θεότητες.

Σημαντικό ιστορικό γεγονός για τη Ρόδο είναι η επιτυχής απόκρουση της περίφημης πολιορκίας του Δημητρίου το 305 -304 π.Χ., μετά από την οποία εδραιώνεται η ανεξαρτησία της ανάμεσα στις μοναρχίες των Διαδόχων και οι δημοκρατικοί της θεσμοί. Τότε αποφασίζεται και η κατασκευή του περίφημου Κολοσσού, προς τιμήν του πολιούχου θεού Ηλίου.

Κατά τον 3^ο και 2^ο αι. π.Χ. η πόλη θα φθάσει στο αποκορύφωμα της οικονομικής, πολιτικής και πολιτιστικής της ακμής. Η εξωτερική της πολιτική χαρακτηριζόταν από την προσπάθεια να διατηρεί την επιρροή της μεταξύ των μεγάλων ελληνιστικών μοναρχιών και να φροντίζει τα οικονομικά της συμφέροντα. Για κάποια περίοδο είναι το κύριο κέντρο του διαμετακομιστικού εμπορίου στην ανατολική Μεσόγειο και εγγυητής της ελευθερίας των θαλασσών. Παράλληλα πνευματικές προσωπικότητες της εποχής ιδρύουν φιλοσοφικές, ρητορικές και άλλες Σχολές.

Εδώ έρχονται ο μεγάλος μαθηματικός και αστρονόμος της εποχής Ίππαρχος, ο Αθηναίος ρήτορας Αισκίνης, ο Αλεξανδρινός ποιητής Απολλώνιος, ο φιλόσοφος Ποσειδώνιος, αλλά και πολλοί από τους μεγαλύτερους γλύπτες της εποχής εκείνης, όπως ο Βρύαξης, ο Λύσιππος, ο Απελλής, ο Παράσιος, ο Πρωτογένης που έβγαλαν ρόδιους μαθητές σαν τον Δεινοκράτη της ακολουθίας του Μεγάλου Αλεξάνδρου, το Χάρη τον δημιουργό του Κολοσσού, τον Πυθόκριτο που κατασκεύασε τη Νίκη της Σαμοθράκης και πολλούς άλλους μεταγενέστερους -στην παράδοση των Σχολών της Ρόδου- στους οποίους αποδίδονται το σύμπλεγμα του Λαοκόωντος, ή τα γλυπτά από το σπήλαιο της βίλας του Τιβέριου στη Σπερλόγκα.

Όταν το 227-226 π.Χ. η Ρόδος πλήττεται από τον μεγάλο σεισμό που κατάστρεψε την πόλη και έριξε τον Κολοσσό, όλοι οι ηγέτες της εποχής σπεύδουν να την βοηθήσουν, με αποτέλεσμα -όπως γράφει ο Πολύβιος στην ιστορία του-, η καταστροφή να γίνει τελικά αιτία όχι βλάβης αλλά ωφέλειας για τους Ροδίους.

Ήταν η περίοδος της πλήρους ακμής του ρωδιακού κράτους.

Η ανεξαρτησία της Ρόδου αρχίζει να κλονίζεται το 164 π.Χ. όταν αναγκάζεται να συνάψει συνθήκη με τη Ρώμη, ενώ δέχεται μεγάλο πλήγμα το 42 π. Χ. όταν την καταλαμβάνει και την λεηλατεί ο Κάσιος, παίρνοντάς της το στόλο της, τα καλλιτεχνικά της έργα και καταλύοντας κάθε πολιτική ελευθερία.

Αλλά και πάλι συνεχίζει να διατηρεί την ακτινοβολία της έως το 1^ο αι. μ.Χ. και να αποτελεί σημαντικό κέντρο γραμμάτων και τεχνών, με τις περίφημες Σχολές της στις οποίες σπούδασαν επιφανείς ρωμαίοι και κατοπινοί αυτοκράτορες, κατέχοντας κοσμοιστορικό ρόλο στη διάδοση του ελληνικού πολιτισμού στη Δύση.

Ένας άλλος μεγάλος σεισμός την γκρεμίζει τον 2^ο αι. μ.Χ, αλλά και πάλι ξαναχτίζεται παίρνοντας την ρωμαϊκή της εικόνα με νέα μεγάλα οικοδομήματα κατά την αρχιτεκτονική τεχνοτροπία της εποχής.

Τους πρώτους χριστιανικούς αιώνες δεν έχει πλέον την παλιά της αίγλη, αλλά διατηρεί τη στρατηγική της σημασία. Στα τέλη του 3^{ου} αι. μ.Χ. γίνεται πρωτεύουσα της ρωμαϊκής <Επαρχίας των Νήσων> και αναλαμβάνει ηγετικό ρόλο στο Αιγαίο. Η μεταφορά της πρωτεύουσας της αυτοκρατορίας από την Ρώμη στην Κωνσταντινούπολη το 330 μ.Χ., ενίσχυσε τη στρατηγική της θέση. Στην περίοδο αυτή ανήκουν οι πολύ μεγάλες Βασιλικές που αποκαλύφθηκαν σε διάφορες θέσεις της αρχαίας πόλης, κοσμημένες με τοιχογραφίες εντοιχία ψηφιδωτά και πολύχρωμα μαρμάρινα δάπεδα. Τα περίφημα ελληνιστικά τείχη της έχουν πλέον γκρεμιστεί ή από τους σεισμούς ή από τους ρωμαίους.

Με τις επιδρομές των Αράβων στον 7^ο αι. μ.Χ. η πόλη δοκιμάζεται, συρρικνώνεται αλλά δεν έπαυσε να ζει. Και πάλι γίνεται ορμητήριο της βυζαντινής αυτοκρατορίας αυτή τη φορά για να κτυπηθεί τώρα ο στόλος των Αράβων.

Κατά την Βυζαντινή περίοδο η πόλη ξανατεichίζεται και σπουδαία μνημεία οικοδομούνται στην πόλη και στην ύπαιθρο του νησιού με θαυμάσιες τοιχογραφίες (Παναγία του Κάστρο, Άγιος Φανούριος, Αρχάγγελος Μιχαήλ στο Θάρι κ.α.), έως το 1309 μ.Χ.

οπότε η Ρόδος καταλαμβάνεται από τους Ιππότες του τάγματος του Αγίου Ιωάννη της Ιερουσαλήμ. Η πόλη ξαναχτίζεται και πάλι σε πολύ μικρότερη έκταση από την αρχαία και περιορίζεται γύρω από τα δύο λιμάνια. Είναι η μεσαιωνική πόλη που διατηρείται έως σήμερα με τις θαυμάσιες οχυρώσεις της, που περικλείουν σημαντικά δημόσια οικοδομήματα της εποχής, όπως το Νοσοκομείο, σημερινό Αρχαιολογικό Μουσείο, τα καταλύματα των <γλωσσών> στην οδό Ιπποτών, το Παλάτι του Μεγάλου Μαγίστρου που ήταν συνάμα και η ακρόπολη της Ρόδου και ένα μεγάλο αριθμό εκκλησιών, που άλλες πρωτοοικοδομήθηκαν εκείνη την περίοδο και άλλες από βυζαντινές πήραν τα μεσαιωνικά τους χαρακτηριστικά.

Το 1522 η Ρόδος καταλαμβάνεται από τους Οθωμανούς και πάλι παίρνει τη μορφή της εποχής. Οι εκκλησίες αποκτούν τον μιναρέ τους και μετατρέπονται σε τζαμιά, ενώ στα λαϊκά σπίτια και σε διάφορες γειτονιές της Ρόδου, τα μαράσια, υπάρχουν ακόμη έντονα τα χαρακτηριστικά της οθωμανικής αρχιτεκτονικής. Στη διάρκεια της τουρκοκρατίας η Ρόδος δεν είναι πλέον, όπως στα ελληνιστικά χρόνια και στο μεσαίωνα, σταυροδρόμι λαών και ιδεών. Μειώνεται η οικονομική δραστηριότητα και υποβαθμίζεται ο πολιτιστικός βίος, αλλά, παρ' όλα αυτά, το ελληνικό στοιχείο διατηρεί τη γλώσσα του, τη θρησκεία του, τις παραδόσεις του και την επαφή του με τον υπόλοιπο ελληνισμό.

Το 1912 και έως το τέλος του Β' Παγκοσμίου Πολέμου η Ρόδος περνά στην Ιταλική κυριαρχία. Της εποχής αυτής είναι όλα τα δημόσια οικοδομήματα κατά μήκος της ανατολικής παραλίας με έντονα τα στοιχεία της φασιστικής αρχιτεκτονικής των αρχών του 20^{ου} αιώνα, αλλά και βενετσιάνικα στα κτίρια της πρώτης οικοδομικής περιόδου της ιταλικής κατάληψης. Την περίοδο αυτή αναστηλώθηκε το Παλάτι του Μεγάλου Μαγίστρου και η οδός Ιπποτών πήρε τη σημερινή της μορφή.

Μετά από σύντομες περιόδους γερμανικής και αγγλικής παρουσίας η Ρόδος, μαζί με τα υπόλοιπα νησιά της Δωδεκανήσου, ενώνεται με την Ελλάδα το 1947.

Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου και Επικείμενη Ανοσοκαταστολή: Διερεύνηση πριν τη Χορήγηση της Ανοσοκαταστολής

Χριστοδούλου Δημήτρης

*Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

Ασφάλεια & τοξικότητα ανοσοκατασταλτικών και βιολογικών θεραπειών

Η ασφάλεια και η τοξικότητα των θεραπειών για την Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων ΙΦΠΕ αποτελεί ένα πολύ σημαντικό σημείο της θεραπευτικής και καθορίζει συχνά και τις επιλογές μας. Πολλοί ασθενείς ανησυχούν για τα ζητήματα αυτά και η ενημέρωση είναι σημαντικό θέμα και θα πρέπει να γίνεται με αναλυτικό τρόπο ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Η συμμόρφωση και ευαισθητοποίηση του ασθενή θα βοηθήσουν στην μεγιστοποίηση της ασφάλειας και την έγκαιρη διάγνωση της τοξικότητας των φαρμάκων.¹

Για την αζαθειοπρίνη υπάρχουν δύο δυνητικά προβλήματα. Το πρώτο είναι η μη ανταπόκριση στο φάρμακο, μετά βέβαια επαρκή δοσολογία και επαρκές διάστημα χορήγησης και το δεύτερο είναι η τοξικότητα. Η τοξικότητα μπορεί να είναι αλλεργικής φύσεως ή μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενη. Στην πρώτη περίπτωση το φάρμακο πρέπει να διακοπεί άμεσα ενώ στη δεύτερη είναι ανάγκη να γίνει τροποποίηση της δόσης και προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή.²⁻⁴ Η λευκοπενία αποτελεί αποτέλεσμα μυελοτοξικότητας από την αζαθειοπρίνη και την 6-μερκαπτοπουρίνη και μπορεί να οφείλεται σε ελάτπωση της

δραστικότητας της μεθυλοτρανσφεράσης των θειοπουρίνων (TPMT). Η δραστηριότητα του ενζύμου αυτού και ο TPMT γονότυπος μπορούν να μετρηθούν και η καταστολή του μυελού είναι σημαντική στα άτομα με τον ομόζυγο παθολογικό γονότυπο. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις καταστολής του μυελού, η αναπροσαρμογή της δοσολογίας της αζαθειοπρίνης μπορεί να επιτρέψει τη διόρθωση της λευκοπενίας και τη συνέχιση της θεραπείας. Αν δεν υπάρχει δυνατότητα μέτρησης της δραστηριότητας της TPMT, συστήνεται γενική αίματος ανά εβδομάδα για 1-2 μήνες μετά την έναρξη της αζαθειοπρίνης και στη συνέχεια ανά τρίμηνο.

Η MTX είναι γενικά ασφαλής, θα πρέπει όμως να λαμβάνονται ορισμένα μέτρα παρακολούθησης διότι έχει σημαντική τοξικότητα. Πρόβλημα είναι η μακροχρόνια χορήγησή της και συχνά συμβαίνει η MTX να πρέπει να αποσυρθεί λόγω τοξικότητας και λιγότερο λόγω μη αποτελεσματικότητας.

Η κυκλοσπορίνη είναι φάρμακο δυνητικά πολύ τοξικότερο από τα δύο προηγούμενα και πρέπει να χορηγείται υπό αυστηρή παρακολούθηση και πολύ περιορισμένες ενδείξεις. Σε πολλά κέντρα τείνει να εγκαταλειφθεί ή περιορίζεται πάρα πολύ η χρήση της.⁵⁻⁷

Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν σύμφωνα με τις διαθέσιμες μελέτες ασφάλεια και τοξικότητα συγκρίσιμη με τα παραδοσιακά ανοσοκατασταλτικά.^{8,9} Το Infliximab διαθέτει τις περισσότερες μακροχρόνιες μελέτες ασφάλειας και τοξικότητας. Οι μελέτες γενικά τονίζουν τη σημασία του ελέγχου για λανθάνουσα φυματίωση, την ανάγκη σωστού τρόπου χορήγησης του φαρμάκου για την αποφυγή αντιδράσεων υπερευαισθησίας και ανοσογονικότητας και την προσεκτική επιλογή των ασθενών και των θεραπευτικών στόχων. Για το χρονικό διάστημα στο οποίο μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια το φάρμακο δεν υπάρχουν μελέτες, όμως από τα διαθέσιμα στοιχεία φαίνεται ότι η μακροχρόνια συστηματική χορήγηση του φαρμάκου είναι ασφαλής και με αποδεκτή τοξικότητα.¹⁰⁻¹²

Για το Adalimumab και για το Certolizumab pegol υπάρχουν σημαντικές μελέτες ασφάλειας και τοξικότητας οι οποίες αναφέρουν χαρακτηριστικά των φαρμάκων αυτών συγκρίσιμα με εκείνα του Infliximab όμως, προς το παρόν, οι μελέτες αυτές έχουν βραχύ διάστημα παρακολούθησης και συνολικά μικρότερο αριθμό ασθενών. Όλες αυτές οι μελέτες καταδεικνύουν σαφώς τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του τρόπου παρακολούθησης, πρόληψης και αντιμετώπισης των ασθενών που εμφανίζουν σημεία τοξικότητας.¹³⁻¹⁶

Όπως ήδη τονίστηκε ο μηχανισμός δράσης πολλών από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ΙΦΠΕ είναι άγνωστος και ως εκ τούτου δεν είναι δυνατή η εφαρμογή ειδικών μέτρων ή ειδικών διαγνωστικών μεθόδων για τη μεγιστοποίηση της ασφάλειας και την αποφυγή της σοβαρής τοξικότητας.¹⁷⁻¹⁹

Ειδικά προβλήματα ασφάλειας και τοξικότητας

Εγκυμοσύνη: Όλα τα φάρμακα μπορούν θεωρητικά να επιδράσουν στη γονιμότητα-εγκυμοσύνη των ασθενών, όμως θα πρέπει να παρουσιάσουμε στους ασθενείς αναλυτικά τους κινδύνους και να τους αντισταθμίσουμε σε σχέση με την επιθυμία για τεκνοποίηση. Η μεθοτρεξάτη πρέπει να διακόπτεται ενώ για την AZA και το Infliximab η ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη έχει αναφερθεί ικανοποιητική. Η πλήρης ενημέρωση του ασθενούς είναι απαραίτητη για την τελική απόφαση.^{20,21}

Λοιμώξεις: Φαίνεται ότι οι λοιμώξεις αποτελούν σημαντικό πρόβλημα στην ΙΦΠΕ και ο επιπολασμός τους αυξάνει σημαντικά από τη μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών. Για τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα θα πρέπει να προσεχθούν ιδιαίτερα οι λοιμώξεις σε έδαφος μυελοτοξικότητας και οι ιογενείς λοιμώξεις.

Η χορήγηση αζαθειοπρίνης και 6-μερκαπτοπουρίνης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ιογενών, βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων, κάτι που δεν επαληθεύτηκε από τη βάση δεδομένων TREAT.^{22,23}

Για τους βιολογικούς παράγοντες, εκτός από την αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένος για την έγκαιρη αναγνώριση, διάγνωση και θεραπεία ειδικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένων και του τύπου των ευκαιριακών. Τέτοιες ευκαιριακές λοιμώξεις που έχουν παρατηρηθεί σπάνια κατά τη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες είναι η ιστοπλάσμωση, η λιστερίωση, η ασπεργίλλωση, η καντιντίαση και η πνευμονία από *Pneumocystis carinii*.²⁴ Κατά τη διάρκεια αυτών των λοιμώξεων η αγωγή με βιολογικούς παράγοντες θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Σε μία μεγάλη σειρά από τη Mayo Clinic η συχνότητα ευκαιριακών λοιμώξεων σε ασθενείς που έπαιρναν βιολογικούς παράγοντες ήταν 4% με 1% θνητότητα.²⁵ Όσον αφορά τη φυματίωση σε ασθενή με πιθανή λανθάνουσα νόσο θα πρέπει να χορηγείται χημειοπροφύλαξη με ισονιαζίδη (6-9 μήνες), ριφαμπικίνη (4 μήνες) ή συνδυασμός τους (3 μήνες). Η θεραπεία με βιολογικό παράγοντα θα πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον ένα μήνα μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής. Έχει αναφερθεί σε ορισμένες περιπτώσεις έξαρση της χρόνιας ηπατίτιδας Β με τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή τους βιολογικούς παράγοντες. Ορισμένες περιπτώσεις είχαν έντονη αναζωπύρωση και μοιραία έκβαση. Ο έλεγχος για δείκτες ηπατίτιδας είναι επιβεβλημένος σε ασθενείς που θα λάβουν ανοσοκατασταλτικά ή βιολογικούς παράγοντες. Σε περίπτωση χρόνιας ηπατίτιδας Β, ακόμη και ανενεργού, θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτικά θεραπεία με νουκλεοσιδικά ή νουκλεοτιδικά ανάλογα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά ή βιολογικό παράγοντα, ώστε να αποφευχθεί σοβαρή έξαρση της ηπατίτιδας Β.²⁶⁻²⁸

Νεοπλασία: Ο κίνδυνος για νεοπλασία στην ΙΦΠΕ είναι πιθανά υπερεκτιμημένος, όμως φαίνεται ότι ορισμένες θεραπευτικές ομάδες ασθενών με ΙΦΠΕ πρέπει να βρίσκονται σε στενότερη επιτήρηση. Φαίνεται ότι η διάρκεια της πάθησης, η ηλικία του ασθενούς και η μακροχρόνια πέραν της δεκαετίας συνεχής χρήση ανοσοκατασταλτικών είναι επιβαρυντικοί παράγοντες εμφάνισης νεοπλασίας. Σε περίπτωση διάγνωσης νεοπλασίας πρέπει να διακόπτεται η ανοσοκαταστολή ή/και ο αντίστοιχος βιολογικός παράγοντας και να δρομολογείται η σταδιοποίηση και η κατάλληλη ογκολογική θεραπεία. Μόνο μετά την πλήρη ογκολογική ύφεση-ίαση ο ασθενής μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου την ειδική για την ΙΦΠΕ θεραπεία, εφόσον εμφανίσει ενεργό πάθηση.

Screening πριν τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και βιολογικών θεραπειών

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό οι ασθενείς με ΙΦΠΕ να υποβάλλονται σε πλήρη κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο πριν τη χορήγηση των ανοσοτροποποιητικών και βιολογικών φαρμάκων.

Παρακάτω ακολουθεί το πρωτόκολλο που εφαρμόζεται στο κέντρο αναφοράς ΙΦΠΕ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και στο κέντρο αναφοράς ΙΦΠΕ στο Leuven του Βελγίου.

Αιματολογικό εργαστήριο:

Γενική αίματος, ΤΚΕ, INR, aPTT.

Βιοχημικό εργαστήριο:

Γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, τρανσαμινάσες ορού (AST/ALT), χολερυθρίνη, κρεατινοφωσφοκινάση ολική και μυοκαρδιακή, γαλακτική δεϋδρογενάση, αμυλάση, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φωσφορικά, χλωριούχα, μαγνήσιο, ολικά λευκώματα, αλβουμίνη, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, ουρικό οξύ, σίδηρος, TIBC, φερριτίνη, TSH, ελεύθερη θυροξίνη.

Μικροβιολογικό εργαστήριο:

CRP, ρευματοειδής παράγοντας, C3, C4 (κλάσματα συμπληρώματα), αντιπυρηνικά αντισώματα ANA, αντιμιτοχονδριακά αντισώματα AMA, anti-CMV, αντισώματα κατά τοξοπλάσματος, αντι-έρπητα 1,2, anti-HTLV 1,2, anti-Yersinia, αντιαιμοιβαδικά αντισώματα, άμεσο παρασκεύασμα κοπράνων, καλλιέργεια κοπράνων, παρασιτολογική κοπράνων. Τεστ κύησης στις γυναίκες.

Αιμοδοσία:

anti-HAV, HBsAg, anti-HBs, anti-HBcore ολικό και IgM, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV, anti-HIV.

Ακτινολογικό Εργαστήριο:

Ακτινογραφία θώρακα, ακτινογραφία κοιλίας.

Πνευμονολογική εκτίμηση:

Πνευμονολογική εξέταση και φυματινοαντίδραση Mantoux.

Καρδιολογική εκτίμηση:

Υπερηχογράφημα καρδιάς.

Γυναικολογική – κυτταρολογική εξέταση:

Τεστ Παπανικολάου

Πρόγραμμα εμβολιασμών

Αντιγριππικός εμβολιασμός, εμβόλιο κατά πνευμονιοκόκκου, εμβόλιο κατά HPV.

Η έγκαιρη εντόπιση του ασθενούς με πρόβλημα μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση μελλοντικών επιπλοκών. Όπως τονίστηκε και παραπάνω ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίνεται σε άτομα με συγγενή ή επίκτητη ανοσοκαταστολή, καθώς και σε ασθενείς με στοιχεία λανθάνουσας φυματίωσης ή ηπατίτιδας Β. Η κατάλληλη χημειοπροφύλαξη μπορεί να επιτρέψει την ασφαλή χορήγηση των σημαντικών αυτών φαρμάκων στους ασθενείς με ΙΦΠΕ και να οδηγήσει συνολικά σε καλό θεραπευτικό συνδυασμένο αποτέλεσμα.

Reference List

1. Aberra FN, Lichtenstein GR. Methods to avoid infections in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:685-95.
2. Ahn HS, Lee SK, Kim HJ, Jang JY, Joo KR, Dong SH, Kim BH, Lee JI, Chang YW, Chang R. (Risk of postoperative infection in patients with inflammatory bowel disease). *Korean J Gastroenterol* 2006; 48:306-12.
3. Aranda R, Horgan K. Immunosuppressive drugs in the treatment of inflammatory bowel disease. *Semin Gastrointest Dis* 1998; 9:2-9.
4. Arnot ID, Watts D, Satsangi J. Azathioprine and anti-TNF alpha therapies in Crohn's disease: a review of pharmacology, clinical efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2003; 47:1-10.
5. Brown SJ, Mayer L. The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2058-69.

6. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T, Sarto P, Hansen TS, Wewer V, Bendtsen F, Moesgaard F, Munkholm P. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1212-7.
7. Caviglia R, Boskoski I, Cicala M. Long-term treatment with infliximab in inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7:617-32.
8. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Focus on mechanisms of inflammation in inflammatory bowel disease sites of inhibition: current and future therapies. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35:743-56.
9. Vermeire S. The use of immunosuppressive drugs in IBD: RAND or random choice? *Dig Liver Dis* 2005; 37:391-3.
10. D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, Capobianchi A, Marcheggiano A, Viscido A, Martino P, Caprilli R. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNFalpha therapy. *J Clin Virol* 2008; 43:180-3.
11. Dubinsky MC. Optimizing immunomodulator therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5:506-11.
12. Massironi S, Losco A, Basilisco G. Drug side-effects in IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1831.
13. Reddy JG, Loftus EV, Jr. Safety of infliximab and other biologic agents in the inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35:837-55.
14. Rutgeerts P. Current dilemmas in the management of inflammatory bowel disease. *Eur J Surg Suppl* 2002;58-61.
15. Rutgeerts P. A critical assessment of new therapies in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl:S176-S185.
16. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126:1593-610.
17. Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225:92-9.
18. Sandborn WJ, Hanauer SB. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:119-33.
19. Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:297-321.
20. Steinlauf AF, Present DH. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33:361-85, xi.
21. Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008; 14:3085-7.
22. Tilg H, Kaser A. Antitumor necrosis factor therapy in Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2:715-21.
23. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134:929-36.
24. Poppers DM, Scherl EJ. Prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* in patients with inflammatory bowel disease: toward a standard of care. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:106-13.

25. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126:19-31.
26. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53:1363-5.
27. Esteve M, Loras C, Gonzalez-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1450-1.
28. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006; 12:974-6.

Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και επικείμενη ανοσοκαταστολή: Ασθενής με HBV ή HCV λοίμωξη

Μπαλταγιάννης Γεράσιμος,

Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

Ηπατο-γαστρεντερολογική Μονάδα ΠΓΝΙ, Ιατρική Σχολή,

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Η φυσική ιστορία της λοίμωξης από τον ιό ηπατίτιδας Β (HBV) προσδιορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ του πολλαπλασιασμού του ιού και την ανοσολογική επάρκεια του ξενιστή. Ο HBV παραμένει στον οργανισμό ακόμη και μετά την ορομετατροπή της οξείας ηπατίτιδας Β. Επομένως άτομα που έχουν εκτεθεί στον HBV βρίσκονται σε κίνδυνο ενεργοποίησης της λοίμωξης όταν η ανοσολογική απάντηση καταστέλλεται ¹.

Ενεργοποίηση του ιικού πολλαπλασιασμού ορίζεται η αιφνίδια αύξηση των αμινοτρανσφερασών (AST ή ALT) με ή χωρίς συμπτώματα ηπατίτιδας σε ασθενή με υποκείμενη χρόνια ιογενή λοίμωξη. Δεν υπάρχει ομοφωνία ορισμού ή διαγνωστικών κριτηρίων για την οντότητα της έξαρσης. Ένας υποθετικός ορισμός περιλαμβάνει αύξηση της ALT περισσότερο από 5 φορές πάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή ή 3 φορές πάνω από την τιμή στην βási γραμμή ². Οξεία ενεργοποίηση (acute flare) της ηπατίτιδας Β μπορεί να αντιπροσωπεύει αιφνίδια διέγερση του ανοσοποιητικού έναντι του HBV, ή αντίδραση ανοσολογική έναντι του HBV κατά τη διάρκεια απόσυρσης της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή έκθεση σε άλλους τοξικούς παράγοντες του ήπατος όπως αλκοόλ, φάρμακα ή άλλους ηπατοτρόπους ιούς. Ενεργοποίηση της ηπατικής βλάβης είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη συγκριτικά με ασθενείς που πάσχουν από χρόνια HCV λοίμωξη. Ο λόγος για την διαφοροποίηση αυτή δεν είναι ξεκάθαρος αλλά πιθανά έχει σχέση με την κεντρική θέση που κατέχει το ανοσοποιητικό σύστημα στην αντιμετώπιση της HBV λοίμωξης.

Καταστάσεις που μπορεί να εμφανιστεί οξεία ενεργοποίηση του HBV ³:

- HIV λοίμωξη ειδικά μετά από ανοσολογική αποκατάσταση (immune reconstitution)
- Συν-λοίμωξη με άλλους ηπατοτρόπους ιούς A, C ή Delta

- Φάση ανοσολογικής κάθαρσης του HBV ή HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα .
- Φάση ενεργοποίησης της χρόνιας HBV λοίμωξης ή HBeAg-negative χρόνια ηπατίτιδα. Η ενεργοποίηση συνοδεύεται συνήθως με αύξηση των επιπέδων του HBV DNA.
- Θεραπεία με Interferon (ειδικά σε HBeAg θετικούς ασθενείς που επιτυγχάνουν HBeAg ορομετατροπή)
- Θεραπεία με Nucleoside ή nucleotide ανάλογα (όταν η θεραπεία διακόπτεται σε συσχέτιση με ανάδυση ανθεκτικών στα φάρμακα μεταλλαγών η HBeAg ορομετατροπή)
- Θεραπεία με κορτικοστεροειδή (ειδικά όταν διακόπτονται απότομα)
- Χημειοθεραπεία για καρκίνο Cancer chemotherapy
- Ανοσοκατασταλτική θεραπεία (π.χ θεραπεία ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου)

Νόσος του Crohn που θεραπεύεται με infliximab ή adalimumab

Περιστατικά ενεργοποίησης του HBV έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία, σε ασθενείς με νόσο του Crohn που υποβάλλονται σε θεραπεία με *infliximab*. Σε μελέτη που περιέλαβε 80 ασθενείς με νόσο του Crohn υπό *infliximab*, 3 ασθενείς ανευρέθηκαν HBsAg θετικοί⁴. Από αυτούς 2 ανέπτυξαν σοβαρή ηπατίτιδα (ένας απεβίωσε) ύστερα από διακοπή του *infliximab* . Ενεργοποίηση δεν παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς που ήταν anti-HBs και anti-HBc θετικοί με φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες. Παρόμοια κατάσταση ισχύει πιθανά και με το σκεύασμα *adalimumab*.

Κορτικοστεροειδή Ο πολλαπλασιασμός του HBV επιταχύνεται μετά από λήψη κορτικοστεροειδών . Παρόλη την αύξηση του ιικού πολλαπλασιασμού οι αμινοτρανσφεράσες παρουσιάζουν ύφεση. Το αντίθετο συμβαίνει όταν τα κορτικοστεροειδή αποσύρονται⁵⁻⁸. Η ανώτερη τιμή των αμινοτρανσφερασών παρατηρείται 4-6 εβδομάδες μετά την απόσυρση². Η ιολογική-ανοσολογική αιτιολόγηση των ανωτέρω διαδικασιών δεν είναι πλήρως κατανοητή. Η αύξηση του ιικού πολλαπλασιασμού κατά ένα μέρος πιθανά οφείλεται στην επίδραση που έχει ο παράγοντας σύνδεσης των γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid responsive element) στο γονιδίωμα του HBV ο οποίος ενεργοποιεί τον ιικό πολλαπλασιασμό και την δυνατότητα αντιγραφής του⁹.

Χρήση των βιολογικών παραγόντων (infliximab ή adalimumab ή etanercept) σε ασθενείς με ηπατίτιδα C Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης των TNF-αlpha αναστολέων σε ασθενείς με ηπατίτιδα C (HCV). Σε μια μελέτη 9 ασθενείς με ρευματολογικές εκδηλώσεις ένεκα ηπατίτιδας C χορηγήθηκε etanercept 25 mg δύο φορές την εβδομάδα για 3 μήνες⁹. Οι 5 ασθενείς με ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA δεν παρουσίασαν αύξηση του ιολογικού φορτίου και 4 χωρίς ανιχνεύσιμο HCV RNA στη βασική γραμμή δεν παρουσίασαν ενεργοποίηση. Μικρές μελέτες που στάθμισαν τον κίνδυνο ενεργοποίησης του HCV με άλλους anti-TNF-αlpha παράγοντες σε ασθενείς με RA έδειξα παρόμοια αποτελέσματα¹⁰⁻¹².

Καταστροφικά επίδραση των *infliximab* ή *etanercept* στην εξέλιξη της ηπατίτιδας C δεν παρατηρήσαμε από τις υπάρχουσες μελέτες που διερευνήσαμε¹³.

¹⁹. Μία τυχαίοποιημένη placebo-controlled μελέτη χορήγησης *etanercept* ως πρόσθετη θεραπεία με IFN-αlpha και *ribavirin* έδειξε ότι το *etanercept* βελτιώνει την ιολογική ανταπόκριση και ελαττώνει το ποσοστό παρενεργειών²⁰. Παρόλα αυτά τα ευρήματα δεν υπάρχουν επαρκεί δεδομένα για την επίδραση των TNF-αlpha αναστολέων σε ασθενείς με ηπατίτιδα C , επομένως προσεκτική παρακολούθηση των αμινοτρανσφερασών θεωρείται αναγκαία σε αυτούς τους ασθενείς.

Συμπερασματικά απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση και έγκαιρη ανίχνευση ασθενών με HBV ή HCV που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα , βιολογικούς παράγοντες (TNF-alpha αναστολείς) ή μακροχρόνια χορήγηση κορτικοειδών. Για τους ασθενείς με HBV λοίμωξη απαιτείται προφυλακτική χορήγηση νουκλεοσιδικού ή νεώτερου νουκλεοτιδικού σκευάσματος. Η μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με την χορήγηση lamivudine (υπάρχει ένα θέμα με την συχνή ανάπτυξη αντίστασης , αλλά το ποσοστό είναι μικρό διότι η σύσταση είναι για περιορισμένης διάρκειας χορήγησης)²¹ . Η ιδανική διάρκεια χορήγησης δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνιστούμε χορήγηση τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν και 6-12 μήνες μετά την απόσυρση του αναγκαίου ανοσοκατασταλτικού παράγοντα.

Βιβλιογραφία

1. Gupta, S, Govindarajan, S, Fong, TL, Redeker, AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:562.
2. Lok, AS, Lai, CL, Wu, PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92:1839.
3. Perrillo, RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120:1009.
4. Esteve, M, Saro, C, Gonzalez-Huix, F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53:1363.
5. Chou, CK, Wang, LH, Lin, HM, Chi, CW. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992; 16:13.
6. Sagnelli, E, Manzillo, G, Maio, G, et al. Serum levels of hepatitis B surface and core antigens during immunosuppressive treatment of HBsAg-positive chronic active hepatitis. *Lancet* 1980; 2:395.
7. Nair, PV, Tong, MJ, Stevenson, D, et al. Effects of short-term, high-dose prednisone treatment of patients with HBsAg-positive chronic active hepatitis. *Liver* 1985;5:8.
8. Scullard, GH, Smith, CI, Merigan, TC, et al. Effects of immunosuppressive therapy on viral markers in chronic active hepatitis B. *Gastroenterology* 1981; 81:987.
9. Marotte, H, Fontanges, E, Bailly, F, et al. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:97.
10. Roux, CH, Brocq, O, Breuil, V, et al. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1294.
11. Peterson, JR, Hsu, FC, Simkin, PA, et al. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1078.
12. Parke, FA, Reveille, JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004; 51:800.

13. del Valle, Garcia-Sanchez M, Gomez-Camacho, F, Poyato-Gonzalez, A, et al. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:701.
14. Oniakan, O, Duvoux, C, Challine, D, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004; 31:107.
15. Magliocco, MA, Gottlieb, AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:580.
16. Parke, FA, Reveille, JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004; 51:800.
17. Peterson, JR, Hsu, FC, Simkin, PA, Wener, MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1078.
18. Campbell, S, Ghosh, S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:191.
19. Holtmann, MH, Galle, PR, Neurath, MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:504.
20. Zein, NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42:315.
21. Pelizzari, AM, Motta, M, Cariani, E, et al. Frequency of hepatitis B virus mutant in asymptomatic hepatitis B virus carriers receiving prophylactic lamivudine during chemotherapy for hematologic malignancies. *Hematol J* 2004; 5:325.

**Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου και
Επικείμενη Ανοσοκαταστολή
«Ασθενής με TBC Λοίμωξη»**

Βλαχογιαννάκος Ιωάννης
Γαστρεντερολόγος

Επιμελητής Α', Β' Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο παράγων νέκρωσης του όγκου (tumor necrosis factor -alpha, TNFα) ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στον εντερικό βλεννογόνο των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) (1). Μεγάλες, προοπτικές, συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος infliximab έναντι του TNFα είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής και της συριγγώδους νόσου του Crohn, όπως επίσης και στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας (2-4). Ελπιδοφόρα ήταν τα αποτελέσματα και από τη χορήγηση δύο νεώτερων αντισωμάτων έναντι του TNFα, του adalimumab (5) και του certolizumab pegol (6). Αναπόφευκτα, η αναστολή του TNFα δεν είναι άμοιρη

προβλημάτων. Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν αντι- TNFα παράγοντες έχουν αυξημένο κίνδυνο φυματίωσης, εκδηλώνουν σπάνιες λοιμώξεις όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιομύκωση ή λιστερίωση και έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο προσβολής από το σπάνιο ηπατοσπληνικό T-λέμφωμα (7).

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙ- TNFα

Υπολογίζεται ότι το ένα τρίτο του πληθυσμού της γης έχει έρθει σε επαφή με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Όμως, το 90% των προσβεβλημένων ατόμων δεν πάσχουν ενεργά αλλά έχουν λανθάνουσα λοίμωξη με τους βακίλους της φυματίωσης να παραμένουν εγκλωβισμένοι εντός των κοκκιωμάτων. Μείωση της επάρκειας του ανοσολογικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε αναζωπύρωση της λοίμωξης και υπολογίζεται ότι ευθύνεται για 2 εκατομμύρια θανάτους ετησίως σε όλο τον κόσμο (8).

Μελέτες στις Η.Π.Α. έδειξαν ότι 70 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν infliximab επεπλάκησαν με φυματίωση. Αυτό αντιστοιχεί σε 24 περιστατικά ανά 100.000 ασθενείς ανά έτος, δηλαδή 4 φορές μεγαλύτερη συχνότητα από την αναμενόμενη. Επίσης, από τα 70 αυτά περιστατικά, τα 40 (57%) είχαν εξωπνευμονική νόσο και τα 17 (24%) γενικευμένη νόσο (9). Αυτό διαφοροποιείται σημαντικά από την εκδήλωση της νόσου σε ανοσο-επαρκή άτομα όπου η συχνότητα εξωπνευμονικής και γενικευμένης προσβολής δεν ξεπερνά το 15%. Παρά ταύτα, υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην επίπτωση φυματίωσης σε διαφορετικούς πληθυσμούς, γεγονός που σχετίζεται με τη διαφορετική συχνότητα λανθάνουσας φυματίωσης σε διαφορετικούς λαούς και σε διαφορετικές χώρες. Έτσι, σύμφωνα με τη Mayo Clinic, από τους 500 ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν infliximab κανένας δεν ανέπτυξε φυματίωση (10) και το ίδιο ανακοινώθηκε σε μια Γερμανική μελέτη που συμπεριέλαβε 100 ασθενείς (11). Φαίνεται ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn έχουν μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν φυματίωση σε σχέση με τους πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα και αυτό πιθανώς σχετίζεται και με τη μικρότερη ηλικία τους. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον κίνδυνο ανάπτυξης φυματίωσης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που λαμβάνουν infliximab αλλά πιθανολογείται ότι είναι αντίστοιχος εκείνου των ασθενών με νόσο του Crohn. Οι περισσότερες περιπτώσεις φυματίωσης (72%) εκδηλώθηκαν μέσα στις πρώτες 90 ημέρες από την έναρξη της αντι- TNFα αγωγής, γεγονός που δεικνύει ότι επρόκειτο για αναζωπύρωση λανθάνουσας νόσου (12). Λιγότερα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τους νεώτερους αντι- TNFα παράγοντες. Στη μελέτη CHARM, δύο από τους 800 ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν adalimumab ανέπτυξαν φυματίωση (13). Επίσης, στη μελέτη PRECISE-2, ένας από τους 668 ασθενείς που έλαβαν certolizumab pegol ανέπτυξε πνευμονική φυματίωση (14). Δεν είναι γνωστό αν η συγχορήγηση αζαθειοπρίνης αυξάνει τον κίνδυνο φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι- TNFα ενώ η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν αυξάνει τον κίνδυνο, εφόσον χορηγείται σε χαμηλή δόση (3mg/kg) (15).

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Λεπτομερές ιστορικό

Η λεπτομερής λήψη του ιστορικού επιτρέπει την αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για λανθάνουσα φυματίωση. Αυτοί είναι οι μετανάστες από περιοχές με υψηλή ενδημικότητα φυματίωσης, άνθρωποι που ζουν σε ιδρύματα, ασθενείς με ιστορικό φυματίωσης καθώς και ασθενείς με HIV λοίμωξη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και μεταμοσχευμένοι. Παρά ταύτα, αρκετοί ασθενείς που δεν ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου μπορεί να έχουν λανθάνουσα φυματίωση.

Δερμοαντίδραση Mantoux

Η δερμοαντίδραση Mantoux αναπτύχθηκε το 1910 και βασίζεται στην ενδο-δερμική ένεση κεκαθαρμένης πρωτεΐνης για την πρόκληση δερματικής αντίδρασης σε ασθενείς με φυματίωση. Η πρωτεΐνη αυτή περιέχει περισσότερα από 200 αντιγόνα, μερικά από τα οποία είναι κοινά με το εμβόλιο BCG. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η Mantoux να έχει χαμηλή ειδικότητα σε πληθυσμούς με χαμηλή επίπτωση φυματίωσης και αυξημένη χρήση BCG (16). Υπολογίζεται ότι ο εμβολιασμός με το BCG μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα ψευδώς θετική Mantoux, ακόμα και μετά από 15 χρόνια από τον εμβολιασμό (8). Επίσης, η Mantoux μπορεί να γίνει θετική μετά από επαναλαμβανόμενη εφαρμογή της. Από την άλλη πλευρά, μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, όπως είναι οι ασθενείς με HIV, οι αιμοκαθαιρόμενοι αλλά και οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά και τέτοιои είναι κατεξοχήν οι ασθενείς με IPNE (17). Η Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία υποστηρίζει ότι η Mantoux πρέπει να θεωρείται θετική όταν η διήθηση είναι τουλάχιστον 5mm στους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά (18) ενώ η Βρετανική Πνευμονολογική Εταιρεία θεωρεί ότι η δερμοαντίδραση mantoux δεν πρέπει να διενεργείται σε όσους λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά (19).

Ακτινογραφία θώρακος

Η ακτινογραφία θώρακος έχει ευαισθησία 59-82% και ειδικότητα 52-63% στη διάγνωση ενεργού φυματίωσης (20). Παρά ταύτα, τα ποσοστά αυτά μειώνονται πολύ στους ασθενείς με HIV λοίμωξη και στους ανοσοκατασταλμένους. Η ακτινογραφία θώρακος είναι παθολογική μόνο στο 10-20% των ασθενών με λανθάνουσα φυματίωση. Επειδή όμως αυτοί είναι οι ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο αναζωπύρωσης της φυματίωσης, η διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος αποτελεί χρήσιμο screening test σε συνδυασμό με τη δερμοαντίδραση Mantoux.

Δοκιμασίες βασιζόμενες στην ιντερφερόνη-γ

Λόγω των περιορισμών που ανακύπτουν από την χρησιμοποίηση της δερμοαντίδρασης mantoux, το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί σε δοκιμασίες ολικού αίματος, που βασίζονται στη χρησιμοποίηση ειδικών πρωτεϊνών που παράγονται από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και αποτελούν στόχο των T-λεμφοκυττάρων που εκκρίνουν ιντερφερόνη-γ. Υπάρχουν δύο διαθέσιμα τεστ, το ένα είναι το Quantiferon-TB Gold που χρησιμοποιεί ELISA και το άλλο το T-Spot.TB που χρησιμοποιεί δοκιμασία ανοσο-αποτύπωσης (ELISPOT). Αυτές οι μέθοδοι απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό και κατάλληλη υποδομή ενώ έχουν χαμηλή ευαισθησία (42-51%) και υψηλή ειδικότητα (96-100%) στις περιπτώσεις ανοσοεπαρκών ασθενών (16). Φαίνεται όμως ότι είναι πιο ευαίσθητες από την mantoux στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς καθώς και στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή πολυμυοσίτιδα (21). Έχει προταθεί η χρήση τους ως συμπληρωματικών τεστ στους ασθενείς που ερευνώνται για λανθάνουσα φυματίωση και έχουν θετική mantoux.

ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Όλες οι επιστημονικές εταιρείες προτείνουν έλεγχο των ασθενών για λανθάνουσα φυματίωση πριν την έναρξη αντι-TNFα αγωγής. Όλοι βασίζονται στο ιστορικό για την αξιολόγηση του κινδύνου προηγούμενης προσβολής από φυματίωση και όλοι προτείνουν τη διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος.

Οι Αμερικανοί βασίζονται στην παρουσία θετικής μαντoux με διάμετρο διήθησης τουλάχιστον 5mm για να χορηγήσουν προφύλαξη (18). Οι Βρετανοί προτείνουν τη μη διενέργεια μαντoux σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Προτείνουν χημειοπροφύλαξη στους έχοντες παθολογική ακτινογραφία θώρακος με στοιχεία παλαιάς λοίμωξης, στους έχοντες Μαντoux $\geq 5\text{mm}$ ή $\geq 15\text{mm}$ εφόσον έχει προηγηθεί εμβολιασμός με BCG καθώς επίσης και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος που ο κίνδυνος αναζωπύρωσης της φυματίωσης ξεπερνά τους κινδύνους από τις παρενέργειες των αντιφυματικών σκευασμάτων (19). Εφόσον κατά τον έλεγχο διαπιστωθεί ενεργός φυματίωση ο ασθενής πρέπει να λάβει πλήρη θεραπεία και η αντι-TNFα αγωγή

να ξεκινήσει μετά την ολοκλήρωσή της. Αν διαπιστωθεί λανθάνουσα λοίμωξη ο ασθενής πρέπει να λάβει ισονιαζίδη για 6-9 μήνες ή ριφαμπικίνη για 4 μήνες ή συνδυασμό των ανωτέρω για 3 μήνες. Η αντι-TNFα αγωγή ξεκινά 1 μήνα μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα η εφαρμογή προληπτικού ελέγχου και θεραπείας με ισονιαζίδη έχει μειώσει δραστικά τα περιστατικά αναζωπύρωσης της φυματίωσης. Έτσι, δεδομένα από την Ισπανία αναφέρουν ότι μόνο 2 από τα 34 περιστατικά φυματίωσης εμφανίστηκαν μετά την εφαρμογή προληπτικού ελέγχου, γεγονός που αντιστοιχεί σε μείωση κατά 78% (22). Αντίστοιχα, η εφαρμογή ελέγχου σε ασθενείς που επρόκειτο να λάβουν adalimumab μείωσε κατά 90% την πιθανότητα φυματίωσης (23).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής σε ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση που πρόκειται να λάβουν αντι-TNFα αγωγή μειώνει σημαντικά αλλά δεν εξαλείφει τον κίνδυνο εμφάνισης ενεργού φυματίωσης. Μελέτες έδειξαν ότι η πιθανότητα αναζωπύρωσης της TBC λοίμωξης φθάνει το 19% (24). Ιδιαίτερη σημασία έχει η συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή που μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο αναζωπύρωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, et al. Enhanced secretion of tumour necrosis factor alpha, IL-6 and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Clin Exp Immunol 1993; 94: 174-181.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance of infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. Lancet 2002; 359: 1541-1549.
3. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004; 350: 876-885.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005; 353: 2462-76.
5. Papadakis KA, Shaye OA, Vasilias EA, et al. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. Am J Gastroenterol 2005; 100: 75-9.
6. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 2005; 129: 807-18.
7. Bratcher JM, Burton IK. Toxicity of infliximab in the course of treatment of Crohn's disease. Expert Opin Drug Saf 2006; 5: 9-16.

8. Kunst H. Diagnosis of latent TB infection: the potential role of new technologies. *Respir Med* 2006; 100: 2098–106.
9. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 245: 1098–104.
10. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19–31.
11. Seiderer J, Goeke B, Ochsenkuehn T. Safety aspects of infliximab in inflammatory bowel disease patients. A retrospective cohort study of 100 patients of a German university hospital. *Digestion* 2004; 70: 3–9.
12. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Inf Dis* 2004; 38:1261–5.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, et al. Adalimumab for the maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
14. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *New Engl J Med*. 2007; 357: 239–50.
15. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman Astrusberg I. The safety of infliximab combined with background treatments among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2006; 54: 1075–86.
16. Richeldi L. An update on the diagnosis of TB infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 736–42.
17. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, et al. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 309–13.
18. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent TB Infection. ATS Guidelines, American Thoracic Society, 1999 <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpt/latentTB1-27.html>
19. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing MTB infection and disease in patients due to start anti-TNF alpha treatment. *Thorax* 2005; 60: 800–5.
20. Dasgupta K, Menzies D. Cost effectiveness of TB control strategies among immigrants and refugees. *Eur Respir J* 2005; 25: 1107–16.
21. Efthimiou P, Sood S. Quantiferon TB gold test: the new standard for screening of latent TB in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 276.
22. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent TB infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arth Rheum* 2005; 52: 1766–72.
23. Perez JL, Kupper H, Spencer-Green GT. Impact of Screening for Latent TB Prior to initiation of Anti-TNF Therapy in North America and Europe. *Ann Rheum Dis*. 2006; 64(Suppl. III) 86.
24. Sichletidis L, Settas L, Spyrtas D, et al. TB in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1127–32.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση των συριγγίων στη ν. Crohn

Μιμίδης Κωνσταντίνος

Γαστρεντερολόγος, Επίκουρος Καθηγητής ΔΠΘ

Η θεραπεία των ασθενών με συριγγοποιό νόσο Crohn (NC) αποτελεί ένα πολύπλοκο κλινικό πρόβλημα με πολλαπλές θεραπευτικές προσεγγίσεις οι οποίες απαιτούν την επιδεξιότητα τόσο του γαστρεντερολόγου όσο και του χειρουργού (1). Οι κλινικές επιπτώσεις των συριγγίων εξαρτώνται από την ανατομική τους πορεία. Γενικά υπάρχουν δύο είδη συριγγίων, τα εσωτερικά και τα εξωτερικά. Εσωτερικά συρίγγια είναι αυτά που τελειώνουν εσωτερικά στο σώμα και δεν παρουσιάζουν μείζονες κλινικές επιπτώσεις. Τα εξωτερικά συρίγγια τελειώνουν στο δέρμα, περιπρωκτική περιοχή ή σε στομίες και τυπικά παρουσιάζουν πόνο και εκροή. Σε πρόσφατη πληθυσμιακή εκτίμηση μελετήθηκε η συχνότητα των συριγγίων σε ασθενείς με NC οι οποίοι διαγνώστηκαν στο Olmstead County της Minnesota από το 1970 έως το 1995. Τουλάχιστον ένα συρίγγιο διαγνώσθηκε στο 35% των ασθενών κατά τη περίοδο παρακολούθησης. Από αυτά τα συρίγγια το 54% ήταν περιπρωκτικά, το 24% εντεροεντερικά, το 9% ορθοκολπικά και 13% ταξινομήθηκαν σαν διάφορα (2).

Μετά την εμφάνιση ενός συριγγίου, η σύγκλεισή του είναι συχνά μία μακροχρόνια διαδικασία ενώ αναμένονται πολλαπλές υποτροπές. Η σημαντικότερη προτεραιότητα σχεδιάζοντας ένα θεραπευτικό πλάνο για τους ασθενείς αυτούς είναι ο καθορισμός της ανατομικής πορείας του συριγγίου (1). Παρακάτω αναφέρονται οι φαρμακευτικές θεραπευτικές δυνατότητες στην αντιμετώπιση των εξωτερικών κυρίως συριγγίων.

Καμία θεραπεία

Η εκτίμηση της αυτόματης θεραπείας του συριγγίου μπορεί να γίνει από τις διάφορες μελέτες φαρμάκων οι οποίες χρησιμοποίησαν εικονικό φάρμακο στο σχεδιασμό τους. Έτσι, στην αρχική πολυκεντρική μελέτη του infliximab στη συριγγοποιό NC, 13% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν πλήρη επούλωση των συριγγίων τους μετά από παρακολούθηση 18 εβδομάδων (3). Επίσης στην πολυκεντρική μελέτη του tacrolimus, 8% των ασθενών με εικονικό φάρμακο παρουσίασαν επούλωση του συριγγίου (4). Έτσι λοιπόν, με προσδοκώμενο ποσοστό επούλωσης μόνο 10% γίνεται φανερή η ανάγκη αποτελεσματικής θεραπευτικής παρέμβασης του προβλήματος.

Φάρμακα που δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της συριγγοποιού NC

Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι η χρήση των αμινοσαλικυλικών δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην επούλωση των συριγγίων (5).

Ένας γενικός στόχος της θεραπείας των ασθενών με NC είναι να περιορίζεται η έκθεσή τους στα κορτικοειδή. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ασθενείς με συριγγοποιό NC, όπου η χρήση τους φαίνεται να αυξάνει τις χειρουργικές επεμβάσεις (6,7).

Αντιβιοτικά

Ο ρόλος των αντιβιοτικών στη θεραπεία των ασθενών αυτών είναι διπτός: πρωτογενής θεραπεία για την σύγκλειση του συριγγίου ή/και επικουρική χρήση στην εφαρμογή άλλων θεραπευτικών σχημάτων με στόχο τη θεραπεία λοιμώξεων

ή αποστημάτων ως αποτέλεσμα των συριγγίων. Σε ορισμένες αρχικές μελέτες αμφισβητήθηκε η αποτελεσματικότητα της μετρονιδαζόλης στη NC, χωρίς να εξετασθεί η παράμετρος των συριγγίων (8,9). Αντίθετα σε μία ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με συριγγοποιό NC, 20 από τους 21 ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με μετρονιδαζόλη και 10 στους 18 πέτυχαν πλήρη επούλωση με θεραπεία συντήρησης (10). Παρόλα αυτά η υποτροπή των συριγγίων ήταν πολύ συχνή μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή του φαρμάκου. Η μετρονιδαζόλη είναι φάρμακο συχνά όχι καλά ανεκτό, προκαλώντας ναυτία, κόπωση και περιφερική νευροπάθεια σε δόσεις >750mg ημερησίως.

Σε άλλη μη ελεγχόμενη μελέτη, 10 ασθενείς με συριγγοποιό NC έλαβαν 1-1,5 gr σιπροφλοξασίνης ημερησίως και παρουσίασαν ανταπόκριση στο 70% μετά τριμηνιαία θεραπεία (11). Επίσης σε αναδρομική μελέτη, ο συνδυασμός σιπροφλοξασίνης και μετρονιδαζόλης σε 14 ασθενείς με περιπρωκτικά συριγγία οδήγησε σε επούλωση σε 3 ασθενείς και σε βελτίωση στο 85% αυτών (12). Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα αντιβιοτικά είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία των συριγγίων της NC, ιδίως των περιπρωκτικών, αλλά δεν επιτυγχάνουν πλήρη επούλωση σε ικανό ποσοστό και οι πιθανότητες υποτροπής είναι υψηλές, ιδιαίτερα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Αζαθειοπρίνη / 6-μερκαπτοπουρίνη

Σε διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς με NC που έλαβαν 6-MP πέτυχαν σύγκλειση των συριγγίων σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό από το εικονικό φάρμακο (31% έναντι 6%) (13). Σε μεταγενέστερη μετανάλυση με ενσωμάτωση πέντε μελετών, φάνηκε ότι 22 από τους 41 ασθενείς (54%) που έλαβαν AZA/6-MP έναντι 6 από 21 ασθενείς (21%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο, πέτυχαν σύγκλειση των συριγγίων (14). Με τη χορήγηση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, η πιθανότητα σύγκλεισης των συριγγίων γίνεται 4,44 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Καθώς η εμπειρία μας μεγαλώνει σχετικά με το δοσολογικό σχήμα αυτών των φαρμάκων, αναμένεται βελτίωση της αποτελεσματικότητάς τους στη θεραπεία των ασθενών με συριγγοποιό NC. Σε μία μη ελεγχόμενη προοπτική μελέτη, φάνηκε ότι η προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος ως προς τα επίπεδα της 6-θειογουανίνης στα ερυθροκύτταρα, βελτίωσε την κλινική απόκριση των ασθενών με συριγγοποιό NC (15). Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, η AZA και η 6-MP είναι αποτελεσματικά φάρμακα για την σύγκλειση των συριγγίων και τη διατήρηση της σύγκλεισης σε ικανό ποσοστό ασθενών. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών που έχουν έλλειψη της μεθυλοτρανσφεράσης της θειοπουρίνης μπορεί να εμφανίσουν λευκοπενία, γι αυτό χρειάζεται στενή παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων στην αρχή της χορήγησης. Άλλες πιθανές επιπλοκές είναι οξεία παγκρεατίτιδα (3%), αλλεργικές αντιδράσεις, φαρμακευτική ηπατίτιδα και ένας μικρός κίνδυνος για λέμφωμα (16,17).

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται ως φάρμακο τρίτης γραμμής σε ασθενείς που δεν ανέχονται καλά την αζαθειοπρίνη ή την 6-MP. Σε μια μικρή μελέτη 16 ασθενών με συριγγοποιό NC, 4 ασθενείς (25%) πέτυχαν πλήρη σύγκλειση των συριγγίων με τη μεθοτρεξάτη και 5 (31%) μερική σύγκλειση και βελτίωση (18). Σε μία άλλη μελέτη ο Schroder και συν χρησιμοποίησαν το infliximab (3 δόσεις) σαν γέφυρα με τη μεθοτρεξάτη (20mg/kg) σε 12 ασθενείς. Τέσσερεις (33%) ασθενείς παρουσίασαν πλήρη ενώ 3 (25%) μερική σύγκλειση (19).

Η τοξικότητα της μεθοτρεξάτης περιλαμβάνει: τερατογένεση, ηπατική ίνωση, πνευμονίτιδα, γαστρεντερικές διαταραχές. Με τα υπάρχοντα δεδομένα η μεθοτρεξάτη έχει ένδειξη σε ασθενείς, αλλεργικούς στην AZA, σε δόση 25 mg ανά εβδομάδα ή μικρότερη.

Κυκλοσπορίνη A

Σε μία μελέτη με ενδοφλέβια χρήση κυκλοσπορίνης σε δόση 4 mg/kg βάρους, 14 από τους 16 ασθενείς με συριγγοποιό NC ανταποκρίθηκαν (88%) (20). Πλήρους σύγκλιση των συριγγίων επιτεύχθηκε σε 7 ασθενείς (44%) και μερική βελτίωση σε άλλους 7 (44%). Άλλες μελέτες μη ελεγχόμενες, έδωσαν ανάλογα αποτελέσματα. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η ενδοφλέβια κυκλοσπορίνη είναι αποτελεσματική στη συριγγοποιό NC, αλλά σε υψηλές δόσεις η τοξικότητα δεν είναι αμελητέα. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν στην οξεία φάση κυκλοσπορίνη θα πρέπει να λάβουν ως θεραπεία συντήρησης κάποιοι από τους προηγούμενους ανασοκατασταλτικούς παράγοντες για διατήρηση της ύφεσης.

Tacrolimus

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη χρησιμοποίησε tacrolimus σε δόση 0,2 mg/kg βάρους ημερησίως σε από του στόματος χορήγηση ή εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με NC και περιπρωκτικά ή εντεροδερματικά συρίγγια. Το tacrolimus επέφερε βελτίωση της κατάστασης όχι όμως και πλήρη σύγκλιση των συριγγίων σε ασθενείς με περιπρωκτικά συρίγγια, ενώ δεν καταγράφηκε ουσιώδης βελτίωση στα εντεροδερματικά συρίγγια (4).

Infliximab

Η αποτελεσματικότητα του χιμαιρικού μονοκλωνικού αυτού αντισώματος κατά του TNFα έχει αποδειχθεί από μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Έτσι, ασθενείς που έλαβαν 3 αρχικές εγχύσεις του βιολογικού αυτού παράγοντα τις εβδομάδες 0,2 και 6 σε δόσεις 5 mg/kg ή 10 mg/kg πέτυχαν σύγκλιση των συριγγίων σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (46% με τα 5 mg/kg infliximab έναντι 13% με το εικονικό φάρμακο) (3). Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στις τρεις αρχικές εγχύσεις infliximab τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε έγχυση infliximab ανά 8 εβδομάδες, είτε εικονικό φάρμακο για 54 εβδομάδες (21). Οι ασθενείς που παρέμειναν σε περιοδική θεραπεία συντήρησης με infliximab είχαν υψηλότερα ποσοστά σύγκλισης των συριγγίων και μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης και παραμονής των συριγγίων σε σύγκλιση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιείται συνήθως περιλαμβάνει μία φάση φόρτισης με 5mg/kg στις βδομάδες 0,2 και 6 ενώ στη θεραπεία συντήρησης χορηγείται 5mg/kg κάθε 8 βδομάδες.

Προβλήματα παρουσιάζουν οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο φάρμακο ή αντοχή σε αυτό λόγω ανάπτυξης αυτοαντισωμάτων. Σπάνια το infliximab μπορεί να αναζωπυρώσει λανθάνουσα φυματίωση ή άλλες λοιμώξεις.

Adalimumab

Είναι το πρώτο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α. Έχει το πλεονέκτημα της υποδόριας χορήγησης ενώ οι ενδείξεις χορήγησής του είναι η επαγωγή και συντήρηση της ύφεσης ασθενών με μέτρια-σοβαρή NC. Η αποτελεσματικότητά του adalimumab στη συριγγοποιό NC αναφέρεται ως μείζον δευτερογενές τελικό στόχο της μελέτης CHARM.

Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν μετά τις δύο αρχικές δόσεις του φαρμάκου, η θεραπεία συντήρησης οδήγησε σε πλήρη σύγκλειση των συριγγίων στο 39% μετά από 56 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με 13% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (22). Το δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει αρχική δόση φόρτισης 160mg ή 80mg και κατόπιν 40-80mg ανά δύο εβδομάδες.

Βιβλιογραφία

1. Bressler B, et al. Review article: medical therapy for fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1283-1293
2. Schwartz DA, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80
3. Present DH, et al. Infliximab for the treatment of fistulae in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405
4. Sandborn WJ, 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
5. Feagan BG, et al. 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data, and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:376-8
6. Jones JH, et al. Corticosteroids and corticotrophin in the treatment of Crohn's disease. *Gut* 1966;11:865-80
7. Malchow H, et al. European cooperative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66
8. Ursing B, et al. Metronidazole for Crohn's disease. *Lancet* 1975;1:775-777
9. Sutherland L, et al. Double blind placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1071-1075
10. Bernstein LH, et al. Healing of perianal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1987;79:357-365
11. Turunen UM, et al. Long-term treatment of perianal or fistulous Crohn's disease with ciprofloxacin. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(Suppl.48): 144.
12. Solomon M, et al. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993;7:571-3
13. Present DH, et al. Treatment of Crohn's disease with 6 mercapturine. A long term randomized double blind study. *N Engl J Med* 1980; 302:981-987
14. Pearson DC, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease – a metanalysis. *Ann Int Med* 1995;123:132-142
15. Cuffari C, et al. Utilization of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimize azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001;48:642-6
16. Kandiel A, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5
17. Christodoulou DK, et al. A report on efficacy and safety of azathioprine in a group of inflammatory bowel disease patients in Northwest Greece. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1021-1024.
18. Muhadevan U, et al. The price of methotrexate in the treatment of refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112A:1031
19. Schroder O, et al. Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:295-301

20. Present DH, et al. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. Dig Dis Sci 1994;39:374-380
 21. Sands BE, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Eng J Med 2004;350:876-885
 22. Schwartz DA, et al. Induction, maintenance, and sustainability of the healing of draining fistulas in patients with Crohn's disease treated with adalimumab: results of the CHARM study. Am J Gastroenterol 2006;101(Suppl. to n9):S458
-

Περιπρωκτική νόσος του Crohn - Χειρουργική αντιμετώπιση

Σ. Μπαράτσας

Η ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

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

- I. Σημαντικό ποσοστό των εκδηλώσεων αυτών επουλώνονται αυτόματα
- II. Υψηλά είναι τα ποσοστά αποτυχίας μετά τη χειρουργική αντιμετώπισή τους, και
- III. Αρκετές περιπρωκτικές εκδηλώσεις της νόσου είναι ασυμπτωματικές.^{1,2}

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

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

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

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΕΔΡΙΚΗΣ Ν. ΤΟΥ CROHN

Η πρωκτική και περιπρωκτική νόσος του Crohn είναι δυνατόν να ταξινομηθεί α) ανάλογα με την ανατομική εντόπιση, β) την αιτιολογία της και γ) με τη συμπτωματολογία που αυτή προκαλεί.⁴⁻⁶

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

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

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

Ο χειρουργός πρέπει να υποψιάζεται τη νόσο του Crohn όταν οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ασυνήθη εντόπιση των εκδηλώσεων αυτών, όπως έκκεντρη, ανώδυνη Χειρουργός, Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής, Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ»

και με ευρεία βάση εμφάνιση ραγάδων. Ασυνήθεις περιπρωκτικές πτυχές οιδηματώδεις που παρουσιάζονται με “αυτιά ελέφαντα” ή εξελκώσεις. Συρίγγια με πολλαπλά εξωτερικά στόμια και ασυνήθη εντόπιση ή περιεδρικά τραύματα που δεν επουλώνονται.

Από τους ασθενείς αυτούς πρέπει να λαμβάνεται ένα λεπτομερές ιστορικό, να γίνεται πλήρης εξέταση του ΓΣ. Σωλήνα και να τείθεντε σε προγράμματα παρακολούθησης.

Η στρατηγική στη θεραπεία των περιεδρικών επιπλοκών της νόσου του Crohn πρέπει να κατευθύνεται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Το πιο σημαντικό σύμπτωμα είναι ο πόνος. Εάν ένα απόστημα δεν δύναται να διαγνωστεί εύκολα είτε διότι ο πόνος δεν επιτρέπει επαρκή εξέταση είτε για άλλους λόγους, τότε για τη διάγνωση τόσο των αποστημάτων όσο και των συριγγίων, που τις περισσότερες φορές στη νόσο του Crohn είναι συχνά σύνθετα (διακλαδούμενα), χρησιμεύουν οι εξής μέθοδοι: α) Εξέταση με Γενική Αναισθησία (EUA). Απλά συρίγγια μπορούν εύκολα να διαγν

σθούν, όμως στη νόσο του Crohn συχνά αυτά είναι σύνθετα με δευτεροπαθείς επεκτάσεις και διακλαδώσεις. Αδυναμία να εκτιμήσει κανείς την πολυπλοκότητα τέτοιων συριγγίων με την EUA έχει ως αποτέλεσμα ατελή θεραπεία και επομένως υψηλά ποσοστά υποτροπών.

β) Συριγγογραφία με έγχυση σκιαγραφικού στον συριγγώδη πόρο έχει αποδειχθεί αναξιόπιστος με ακρίβεια διάγνωσης μόνο 16%. Δίνει λίγες πληροφορίες για τη σχέση των πόρων με τους πρωκτικούς σφιγκτήρες.

γ) Η αξονική τομογραφία έχει αρκετά μειονεκτήματα. Η πυκνότητα του πρωτικού σφιγκτήρα, των ανελκτήρων, των ενεργών συριγγίων και των ινωδών στοιχείων είναι παρόμοια, έτσι είναι δύσκολος ο διαχωρισμός αυτών των στοιχείων. Η αξονική έχει αξία στην κατευθυνόμενη παροχέτευση βαθιών πυελικών αποστημάτων.

δ) Ο διορθικός υπέρρηχος αποδίδει με μεγάλη ευκρίνεια τον έσω και έξω πρωκτικό σφιγκτήρα. Μειονεκτεί στην ανάδειξη αποστημάτων του ευθυσιακού βόθρου και άνωθεν των ανελκτήρων. Ακόμη ένα ποσοστό ασθενών λόγω του πόνου που προκαλεί η κεφαλή δεν ανέχονται την εξέταση.

ε) Η μαγνητική τομογραφία έχει καθιερωθεί σαν η τεχνική για ανάδειξη των περιεδρικών συριγγίων και αποστημάτων στη νόσο του Crohn. Ο συνδυασμός μαγνητικής και διορθικού υπερηχογραφήματος μπορεί να δώσει ακρίβεια διάγνωσης που πλησιάζει το 100%. Η ορθοσκόπηση και η βιοψία εκ του βλεννογόνου πιθανόν να δείξει ανωμαλίες

ενδεικτικές της νόσου του Crohn. Αντίθετα ιστολογικές εξετάσεις εκ των περιεδρικών βλαβών (π.χ. δερματικών πτυχών) δεν είναι αξιόπιστες. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι και άλλες παθήσεις μπορεί να προκαλούν εμφάνιση περιπρωκτικών βλαβών με ασυνήθη χαρακτηριστικά όπως σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, μόλυνση με HIV, λευχαιμία, πολλαπλούν μύελωμα, T.B. & Ca πρωκτού.

ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΑ

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

Χαρακτηριστικό γνώρισμα αυτών είναι ο πόνος, που υποδηλεί ύπαρξη πύου υπό τάσιν. Υπάρχουν θεωρίες για τη δημιουργία των αποστημάτων: 1) η θεωρία του Hughes και 2) η κρυπτοαδενική θεωρία. Ο Hughes θεωρεί ότι τα αποστήματα

είναι δευτεροπαθείς επιπλοκές μιας πρωτοπαθούς βλάβης που είναι βαθιά (σηπλαιώδη έλκη) και ωφείλεται στην Crohn.⁸ Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι πύλη εισόδου των μικροβίων είναι οι αδένες στις κρύπτες του Morgagni, που ως γνωστόν περιβάλλονται από αθροίσεις λεμφικού ιστού. Η είσοδος των μικροβίων ευνοείται από τις διαρροϊκές κενώσεις της νόσου. Πρώτα δημιουργείται απόστημα μεταξύ έσω και έξω σφιγκτήρα και στη συνέχεια επεκτείνεται σε άλλες θέσεις: 1) περιεδρικά, 2) στο ευθυσιακό βόθρο, 3) διασφιγκτηριάκα και 4) οπισθοορθικά. Ένα απλό περιεδρικό απόστημα απλώς παροχετεύεται. Στα υποτροπιάζοντα ή στα πεταλοειδή αποστήματα γίνεται πλήρης παροχέτευση της οπισθοπρωκτικής χώρας. Η πλειονότητα των συγγραφέων δεν συνιστά ταυτόχρονη διατομή του συριγγώδους πόρου, αν και η τοποθέτηση βρόγχου (Seton) μπορεί να είναι ωφέλιμος. Στα βαθιά αποστήματα του ευθυσιακού βόθρου, στα οπισθοπρωκτικά και στα υπερσφιγκτηριάκα συνίσταται η τοποθέτηση μικρού καθετήρα τύπου Petzer για τη σωστή παροχέτευσή τους.⁹

ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΑ ΣΥΡΙΓΓΙΑ

Περιπρωκτικά συρίγγια παρατηρούνται στο 11-28% των ασθενών των ασθενών με νόσο του Crohn. Η αιτιολογία τους είναι η ίδια όπως και των αποστημάτων. Τα αποστήματα ανοίγουν είτε αυτόματα είτε χειρουργικά και δημιουργούνται τα συρίγγια με 2 στόμια, ένα εξωτερικό και ένα εσωτερικό.

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

Μετά τη χορήγηση infliximab στο εξωτερικό στόμιο σταματάει η εκροή περιεχομένου, όμως ο συριγγώδης πόρος επιμένει και εμφανίζει υπολειπόμενη φλεγμονή. Αυτό έχει σα συνέπεια την υποτροπή της νόσου και τη δημιουργία αποστημάτων. Η θεραπεία πριν την έναρξη της έγχυσης infliximab συνίσταται στην τοποθέτηση Seton (περιβρογχισμού) από το έξω δια των πόρων και του έσω στομίου.

Διάφοροι συγγραφείς παρατηρούν ότι πολλά συρίγγια δεν μπορούν να καταταγούν σε καμία από τις περιγραφόμενες κατηγορίες για αυτό πρόσθεσαν μια επιπλέον κατηγορία των συνθέτων (complex)¹⁰ συριγγίων με πολλαπλούς διακλαδιζόμενους πόρους.

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

Οι χειρουργικές τεχνικές περιλαμβάνουν τη συριγγοτομή, τον περιβρογχισμό του συριγγίου (Seton), τους πρωθητικούς κρημνούς, τις απολειπουργικές σtomίες και τέλος την ορθοπρωκτεκτομή.

ΧΑΜΗΛΑ ΣΥΡΙΓΓΙΑ

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

η χρήση χαλαρού βρόγχου (seton) ή εφαρμογή βλεννογονικού προωθητικού κρημνού.

Σε διάφορες σειρές αθροιστικά τα αποτελέσματα ήταν: επούλωση των συριγγίων 80%, ορθοπρωκτεκτομή στο 15%, που οφείλεται κυρίως στην πρόοδο της νόσου παρά στις μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ το ποσοστό ακράτειας ήταν 14%.¹¹⁻¹³

ΥΨΗΛΑ ΣΥΡΙΓΓΙΑ

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

Η χρήση βρόγχου (seton) με silastic ή nylon βοηθά την παροχέτευση δια του πόρου και την εξάλειψη του πόνου.¹⁴

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

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

Συνολικά το ποσοστό πρωκτεκτομής ανέρχεται στο 12%. Στο ίδιο ποσοστό κυμαίνεται και η ακράτεια.¹⁵

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

ΑΚΡΑΤΕΙΑ

Η ακράτεια σε ασθενείς με νόσο του Crohn είναι πολυπαραγοντική και είναι αποτέλεσμα προηγούμενων χειρουργικών χειρισμών, στην ύπαρξη διαρροϊκών κενώσεων και στην ακαμψία του ορθού, λόγω της προσβολής του από τη νόσο. Η πλειονότητα των ασθενών αυτών υποβάλλεται σε ορθεκτομή, ενώ σε μικρό αριθμό επιλεγμένων περιστατικών είναι δυνατή η σφιγκτηροπλαστική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Buchmann P, Keighley Mr, Allan RN, Thomson H, Alexander-Williams J. natural history of perianal Crohn's disease. Ten years Follow-up: a plea for conservatism. Am. J.Surg. 1980; 140:642-644.
- 2 Jeffern PJ, Ritchie J.K., Parkw A.G. treatment of hemorrhoids in patients with inflammatory bowel disease. Lancet 1977; 1:1084-1085.
- 3 Volkomir A.F. Luchtefeld M.A. Surgery for symptomatic hemorrhoids and Anal Fissures in Crohn's Disease. Dis. Colon Rectum. 1994; 37:760-765.
- 4 Buchmann P, Alexander-Williams J. Classification of perianal Crohn's disease. Clin. Gastroenterol. 1980; 9:323-330.
- 5 Hughes LE. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. J.R. Soc Med 1978; 71:644-651.

- 6 Spohn N. Surgical considerations of anorectal Crohn's disease. In surgery of inflammatory Bowel Disorders. Ed. Churchill and Livingston 1987, p.p. 184-189.
- 7 Williams J.G., Rothenberger D.A., Nemer F.D., et al. Fistula in ano in Crohn's disease: Results of aggressive treatment. Dis Colon Rectum 1991; 34:378-384.
- 8 Hughes L.E. Clinical classification of Perianal Crohn's Disease. Dis Colon Rectum 1992; 35:928-932.
- 9 Makowiec F., Jehle E.C., Becker H.D., Starlinger M., perianal Abscess in Crohn's Disease. Dis Colon Rectum 1997; 40:443-450.
- 10 Bayer I., Gordon M.A. Surgery for Symptomatic Hemorrhoids and Anal Fissures in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1994; 37:760-765
- 11 Bayer I., Gordon M.A. Surgery for Symptomatic Hemorrhoids and Anal Fissures in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1994; 37:760-765
- 12 Halme L., Sainio A.P., Factors Related to Frequency type and Outcome of Anal Fistulas in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1995; 38:55-59.
- 13 Scott H.J., Northover J.M.A. Evaluation of Surgery for Perianal Crohn's Fistula. Dis Colon Rectum 1996; 39:1039-1043.
- 14 Williams J.G., Rothenberger D.A., Nemer F.D., et al. Fistula in ano in Crohn's disease: Results of aggressive treatment. Dis Colon Rectum 1991; 34:378-384.
- 15 Ozuner G., Hull T.L., Cartmill J., Fozio V.W. Long-Term Analysis of the use of Transanal Advancement Flaps for complicated Anorectal/Vaginal Fistulas. Dis Colon Rectum 1996; 39:10-14.

Ασθενής 13 ετών με επιπλεγμένη v. Crohn Καρκέλης Σάββας

Πρόκειται για κορίτσι ηλικίας 13 ετών που εισάγεται στην κλινική λόγω υποτροπής νόσου Crohn. Η αρχική διάγνωση της ασθενούς είχε γίνει σε ηλικία 5 ετών λόγω αιμορραγικών κενώσεων. Η νόσος την τελευταία τριετία παρέμενε σε ύφεση υπό αγωγή με μεσαλαζίνη σε δόση 50 mg/kg και αζαθειοπρίνη σε δόση 2mg/kg. Στην παρούσα νοσηλεία η ασθενής προσήλθε για υδαρείς κενώσεις με πρόσμιξη βλέννης και αίματος, και διάχυτο κοιλιακό άλγος από 5ημέρου. Προοδευτικά εντός 3ημέρου το άλγος εντοπίσθηκε στο δεξιό λαγόνιο βόθρο και προστέθηκαν υψηλός πυρετός, έντονη έπείξη και καύσος κατά την ούρηση, μειωμένη αποβολή ούρων και εντός 12ώρου επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία, κεφαλαλγία και διπλωπία. Από τα απεικονιστικά ευρήματα διαπιστώθηκε σημαντικού βαθμού υδρονέφρωση άμφω (κυρίως όμως δεξιά), πάχυνση του τοιχώματος του παχέος εντέρου, ασαφopoίηση του σχήματος και των ορίων της ουροδόχου κύστεως, ικανού μεγέθους συλλογή στην ελάσσονα πύελο δεξιά παραουρητηρικά και σημαντικού βαθμού ασαφopoίηση του ενδο- και οπισθο-περιτοναϊκού λίπους, ενώ από την οφθαλμολογική εξέταση έντονο οίδημα οπτικών θηλών άμφω.

Με βάση τα ανωτέρω τι θεωρείται ότι είναι σωστό από τα παρακάτω:

- 1) αρχόμενη σηπτική καταπληξία της ασθενούς;
- 2) ύπαρξη ενδοπυελικού αποστήματος;
- 3) ανάπτυξη ουρινώματος;
- 4) ύπαρξη συριγγίου;
- 5) εμφάνιση κακοήθειας;

Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου σε Βρεφική Ηλικία Ιωάννα Παχούλα

ΜΙΧΑΗΛΙΔΟΥ ΕΛΕΝΗ 2

Νεογνό θήλυ τελειόμηνο γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό με βάρος γέννησης 3470 gr.

Σε ηλικία 16 ημερών νοσηλεύτηκε λόγω εμπύρετου, διαρροϊκών κενώσεων και μειωμένης πρόληψης τροφής οπότε και διαγνώστηκε μυκητιασική στοματίτις και μυκητίαση περιγεννητικής χώρας.

Σε ηλικία 30 ημερών νέα νοσηλεία στο τμήμα νεογνών του νοσοκομείου μας λόγω εμπύρετου και διαρροϊκών κενώσεων. Κατά την διάρκεια της νοσηλείας του την 48η ημέρα ζωής διαπιστώθηκε η εκροή κοπράνων από τον κόλπο. Η χειρουργική εκτίμηση και ο υποκλυσμός με γαστρογραφίνη ανέδειξαν ορθοκολπικό (ορθοπροδρομικό) συρίγγιο τύπου H.

Την 52η ημέρα ζωής προσπάθεια απολίνωσης του συριγγίου δια του κόλπου υπό γενική αναισθησία απέτυχε. Ακολούθησε διαχωριστική εγκαρσιοστομία δεξιά.

Σε ηλικία 8 μηνών γίνεται χειρουργική εκτομή συριγγίου.

1 έτους το παιδί παρουσιάζει περιεδρικό απόστημα και νοσηλεύεται στην χειρουργική κλινική του νοσοκομείου μας όπου γίνεταισχάση του αποστήματος το οποίο δεν επικοινωνεί με τον εντερικό αυλό.

Σε ηλικία 1,5 έτους νέα νοσηλεία σε παιδιατρική κλινική λόγω εμπύρετου, διαρροϊκών κενώσεων, πυοδερμίας και περιεδρικού αποστήματος όπου διαπιστώθηκε εργαστηριακά αλλεργία στο γάλα αγελάδος. Το παιδί παραπέμπετε σε χειρουργούς για την αντιμετώπιση του αποστήματος και για πρώτη φορά γίνεται ενδοσκόπηση από χειρουργό ενδοσκόπο.

Πιθανές διαγνώσεις

1. Απλό περιεδρικό συρίγγιο
2. Περιεδρικό συρίγγιο σε έδαφος ανοσοανεπάρκειας
3. Αλλεργική κολίτις + συρίγγιο
4. Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος
5. ΙΦΝΕ

Ασθενής με υποτροπή νόσου Crohn στην κύηση

Ευανθία Ζαμπέλη

Γαστρεντερολόγος

Επιμελήτρια Β', Γ.Ν.Αλεξάνδρα

Η νόσος Crohn προσβάλλει συνήθως ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο ρόλος του θεράποντος ιατρού είναι πολύ σημαντικός για την σωστή ενημέρωση και κατεύθυνση αυτών των ασθενών, που συχνά αποφασίζουν βασισμένοι σε λανθασμένη πληροφόρηση ή/και παρεξηγήσεις.

Θα παρουσιάσουμε την περίπτωση μίας γυναίκας με νόσο Crohn (NC) που εκδήλωσε έξαρση κατά τη διάρκεια της πρώτης εγκυμοσύνης της.

Πρόκειται για μία 35-χρονη έγγαμη ασθενή που εργάζεται ως ιδιωτική υπάλληλος. Η διάγνωση της NC ετέθη προ 4 ετών. Η εντόπιση ήταν στην ειλεοτυφλική

περιοχή και η βαρύτητα εκτιμήθηκε ως μέτρια. Η αρχική αντιμετώπιση αφορούσε στη χορήγηση βουδεσονίδης (9 mg) με την οποία επιτεύχθηκε ύφεση. Η χορήγηση συνεχίστηκε με σταδιακή μείωση της δόσης σε 3 mg επί 1 έτος και εν συνεχεία διακόπη. Η ασθενής παρέμεινε σε ύφεση 6 μήνες μετά τη διακοπή της βουδεσονίδης. Αργότερα η νόσος υποτροπίασε και αυτή τη φορά η αντιμετώπιση περιέλαβε στεροειδή σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη (AZA), που κρίθηκε αναγκαία ως θεραπεία συντήρησης. Περί τα 2 έτη μετά, η πορεία ήταν άριστη, αλλά ετέθη το ζήτημα της τεκνοποίησης και η ασθενής εξέφρασε τους φόβους της σε σχέση τόσο με την ίδια τη νόσο όσο και με την φαρμακευτική αγωγή.

1ο ερώτημα: θα μπορέσω να κάνω παιδιά;

- 1. Η πιθανότητα σύλληψης εξαρτάται από την ενεργότητα της νόσου**
- 2. Οι ασθενείς με NC έχουν μειωμένη αναπαραγωγική ικανότητα**
- 3. Η πιθανότητα σύλληψης εξαρτάται από τα φάρμακα που παίρνει η ασθενής κατά την επίμαχη περίοδο**
- 4. Λόγω κληρονομικότητας της νόσου συνιστάται η αποφυγή μεγαλεπήβολων σχεδιασμών...**

Η γονιμότητα των ασθενών με NC είναι συγκρίσιμη με αυτήν του γενικού πληθυσμού εφόσον η νόσος είναι σε ύφεση. Η μείωση της γονιμότητας όταν η νόσος είναι ενεργός φαίνεται να σχετίζεται με συμμετοχή των σαλπίγγων στην φλεγμονή, με προηγηθέντα χειρουργεία και με την παρουσία περιπρωκτικής νόσου. Περίπου 25% των ασθενών με NC κυοφορούν μετά τη διάγνωση.

Η παρατήρηση ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν γενικά λιγότερα παιδιά σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό φαίνεται να σχετίζεται με επιλογή τους και όχι με μειωμένη γονιμότητα.

Ο φόβος της κληρονομικότητας είναι ένα άλλο μεγάλο ζήτημα. Υπάρχει σαφώς γενετική προδιάθεση και ιδιαίτερος για τη NC. Ο κίνδυνος να αναπτύξει τη νόσο το παιδί μίας μητέρας που πάσχει είναι 2-13 φορές υψηλότερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά η πιθανότητα να μην αναπτύξει ποτέ τη νόσο είναι σημαντικά μεγαλύτερη και αυτό είναι κάτι που οφείλουμε να επισημαίνουμε στους ασθενείς μας.

Κατά αυτόν τον τρόπο ήμασταν υποστηρικτικοί σε σχέση με την απόφαση της ασθενούς μας να γίνει μητέρα. Μάλιστα, τονίσαμε την αναγκαιότητα να παραμείνει σε αγωγή με AZA, καθώς ο πιο σημαντικός παράγοντας για την ομαλή πορεία και την καλή έκβαση την κύησης είναι η ύφεση της νόσου.

2ο ερώτημα: τι συμβουλευέτε την ασθενή σχετικά με τη διακοπή της AZA;

- 1. Μπορούμε να επιχειρήσουμε διακοπή με τον κίνδυνο να υποτροπιάσει η νόσος**
- 2. Μπορούμε να διακόψουμε αντικαθιστώντας την AZA με μεσαλαζίνη**
- 3. Μπορούμε να διακόψουμε αρκεί να εξασφαλιστεί αντισύλληψη**
- 4. Δεν είναι καλή στιγμή για τη διακοπή, αφού η νόσος είναι σε ύφεση επί 2ετία και επίκειται εγκυμοσύνη**

Σύμφωνα και με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ECCO παροτρύνεται η συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής στην κύηση καθώς ο κίνδυνος από την ενεργότητα της νόσου είναι υψηλότερος του κινδύνου των ανεπιθύμητων παρενεργειών των εκάστοτε φαρμάκων.

Πράγματι η ασθενής μας έμεινε έγκυος λίγους μήνες αργότερα και ενώ παρέμενε σε ύφεση υπό AZA. Κατά τη διάρκεια της κύησης η νόσος ακολουθεί το σχήμα με το οποίο η ασθενής 'μπαίνει' στην κύηση. Αν η νόσος είναι ενεργός, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων θα παραμείνει ενεργός. Αν είναι σε ύφεση ο κίνδυνος υποτροπής αφορά το 1/3 των ασθενών. Υπάρχουν κάποιες αναφορές περί της 'ευεργετικής' επίδρασης της κύησης στη NC : φαίνεται ότι όσο αυξάνεται ο αριθμός των κυήσεων για μία ασθενή τόσο μειώνεται ο αριθμός των χειρουργείων. Επίσης η πιθανότητα υποτροπής είναι μικρότερη κατά τη διάρκεια του έτους μετά την κύηση. Επιστρέφοντας στην περίπτωση της ασθενούς μας και ενώ ήταν καλά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, την 14^η εβδομάδα εκδήλωσε διάρροιες με συνοδό δεκατική πυρετική κίνηση και κοιλιακό άλγος. Αντικειμενικά διαπιστώθηκε ευαισθησία στην ψηλάφηση του δεξιού λαγόνιου βόθρου.

3ο ερώτημα: τι θα κάνετε; (διαγνωστική προσπάθεια)

1. Εξετάσεις κοπράνων, αίματος (ιδίως φλεγμονώδεις δείκτες) και ούρων
2. Υπερηχογράφημα κοιλίας και γυναικολογική εξέταση/υπερηχογράφημα κύησης
3. Κολοσκόπηση
4. Τίποτα από τα παραπάνω, είναι σαφές ότι πρόκειται για υποτροπή της Crohn
5. Επιλογές 1+2

Η ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο με κοινή απόφαση του γαστρεντερολόγου και του γυναικολόγου. Ο έλεγχος κοπράνων, ούρων, αίματος δεν πιστοποίησε λοιμώδες αίτιο. Επίσης ο υπερηχογραφικός έλεγχος δεν ανέδειξε μείζονα παθολογία παρά μόνο την εντύπωση πάχυνσης του εντέρου αντίστοιχα προς την ειλεοτυφλική περιοχή.

4ο ερώτημα: τι θα κάνετε; (θεραπευτικά)

1. Ενυδάτωση και στέρηση τροφής, δεν θέλετε να 'φορτώσετε' την ασθενή με φάρμακα
2. Έναρξη πρεδνιζολόνης IV
3. Έναρξη πρεδνιζολόνης IV και αύξηση της δόσης της AZA σε 3mg/kg
4. Έναρξη infliximab
5. Έναρξη μεθοτρεξάτης
6. Συζήτηση του ενδεχόμενου χειρουργικής εκτομής

Στο σημείο αυτό πρέπει να πούμε ότι ο οργανισμός FDA έχει καταρτίσει λίστα με τις κατηγορίες ασφάλειας των φαρμάκων κατά την κύηση (A-X), όπου η κατηγορία A αντιστοιχεί σε απόλυτα ασφαλές φάρμακο και η κατηγορία X σε απόλυτα αντενδεικνυόμενο φάρμακο. Τα περισσότερα διαθέσιμα φάρμακα αντιμετώπισης της NC ανήκουν στις κατηγορίες B-D. Τα κάτωθι αντενδείκνυνται απολύτως: μεθοτρεξάτη, θαλιδομίδη, τετρακυκλίνες και σουλφοναμίδες. Κατά τα άλλα, στον πίνακα 1 απεικονίζεται η λίστα με τις υπάρχουσες συστάσεις ασφάλειας:

Πίνακας 1

ΑΣΦΑΛΗ

5-ASA

Αντιβιοτικά

Βιολογικοί παράγοντες

Κορτικοειδή

ΠΙΘΑΝΩΣ ΑΣΦΑΛΗ

Βουδεσονιδη

Θειοπουρίνες

Κινολόνες

Κυκλοσπορίνη/τακρόλιμους

Τα σχόλια σχετικά με τις επιλογές της αγωγής στην περίπτωση της ανωτέρω ασθενούς είναι τα κάτωθι:

Η επιλογή της παραμονής σε AZA κατά την περίοδο της σύλληψης αλλά και κατά την κύηση ήταν μονόδρομος καθώς χάρη στην AZA η ασθενής παρέμενε σε ύφεση κατά την τελευταία 2 ετία. Η ανενεργός νόσος είναι το απόλυτο ζητούμενο με το ενδεχόμενο κόστος της χορήγησης φαρμάκων, που δεν στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η επιλογή της μεθοτρεξάτης παρότι δεν θα ήταν λάθος σε οιαδήποτε άλλη περίπτωση, στην κύηση αντενδείκνυται λόγω τερατογόνου δράσης.

Η επιλογή του βιολογικού παράγοντα ως φαρμάκου δεύτερης γραμμής, επίσης δεν θα ήταν λάθος καθώς είναι φάρμακο κατηγορίας Β. Παρόλα αυτά και σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ECCO συνιστάται η αποφυγή του κατά το τελευταίο τρίμηνο. Τα αντισώματα της μητέρας διέρχονται τον πλακούντα μετά το μέσο του δεύτερου τριμήνου και οι υψηλότερες συγκεντρώσεις παρατηρούνται κατά το τρίτο τρίμηνο. Ίσως να υπάρχει 'εμπλοκή' σε περίπτωση λοίμωξης στο νεογνό και ενώ διατηρούνται επίπεδα φαρμάκου στο αίμα του. Τέλος, η επιλογή της αγωγής στην οποία είχε ανταποκριθεί η ασθενής στο παρελθόν (στεροειδή σε συνδυασμό με αύξηση της δόσης της AZA) επίσης είναι δικαιωμένη, ιδίως επειδή, αν είναι αποτελεσματική, αφενός προφυλάσσει την ασθενή από την έκθεση σε έναν νέο παράγοντα και αφετέρου αυτός ο ίδιος παράγοντας παραμένει στη φαρέτρα μας ως θεραπεία 'διάσωσης'.

Ένα τελευταίο σχόλιο αφορά το χειρουργείο, που αποτελεί πάντα μία 'ζωντανή' επιλογή με προφανή όμως προβλήματα κατά τη διάρκεια της κύησης. Γενικά τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από case reports στη βιβλιογραφία. Ο κίνδυνος αποβολής ή θνησιγενούς εμβρύου κυμαίνεται από 18-40%. Παρά τα δυσμενή αυτά στοιχεία η επέμβαση κρίνεται προτιμότερη σε σχέση με την ενεργότητα της νόσου ως προς την έκβαση της κύησης.

5ο ερώτημα: ποια είναι τα προβλήματα που μπορεί να προκύψουν λόγω της έξαρσης;

- 1. Αυξάνεται ο κίνδυνος προωρότητας και λιποβαρών νεογνών**
- 2. Αυξάνεται ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών**
- 3. Αυξάνεται ο κίνδυνος αποβολής και θνησιγενών εμβρύων**
- 4. Το μόνο πρόβλημα είναι ότι θα γίνει αναγκαστικά καισαρική τομή**

Γενικά η έκβαση της κύησης εξαρτάται από την ενεργότητα της NC. Οι γυναίκες που κυοφορούν έχουν αυξημένο κίνδυνο να γεννήσουν πρόωρα ή να γεννήσουν λιποβαρή μωρά. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για εκείνες που δεν είναι σε ύφεση κατά τη σύλληψη. Συνεπώς, εκτός από τη φροντίδα ως προς την εξασφάλιση της ύφεσης, είναι αναγκαία και η στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου σε αυτές τις υψηλού κινδύνου κυήσεις.

Η ασθενής μας ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με στεροειδή. Ακολούθησε κατά τα συνήθη η προοδευτική διακοπή τους. Η ασθενής συνέχισε να λαμβάνει την υψηλότερη δόση AZA. Επέλεξε την καισαρική, παρά τις παραινήσεις των γιατρών για φυσιολογικό τοκετό και γέννησε ένα υγιές αγοράκι.

Η επιλογή του φυσιολογικού τοκετού σε σχέση με την καισαρική εξαρτάται κυρίως από τις γυναικολογικές ενδείξεις. Μόνο στην περίπτωση περιπρωκτικής νόσου η σύσταση για καισαρική είναι ισχυρή. Σε άλλες περιπτώσεις η επιλογή εξατομικεύεται, αλλά γενικά ο φυσιολογικός τοκετός επιτρέπεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Το τελευταίο ζήτημα που ανέκυψε αφορούσε τον θηλασμό:

6ο ερώτημα: επιτρέπεται να θηλάσει;

1. Καλύτερα να το αποφύγει γιατί μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση της νόσου
2. Καλύτερα να το αποφύγει λόγω της λήψης AZA
3. Δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος
4. Να θηλάσει, αλλά εξασφαλίζοντας χρονική απόσταση από τη λήψη της AZA

Στον πίνακα 2 παρατίθενται οι λίστες με τα φάρμακα, ανάλογα με την ασφάλεια χορήγησής τους κατά τον θηλασμό.

Πίνακας 2

ΑΣΦΑΛΗ

Σουλφασαλαζίνη

Μεσαλαζίνη

Κορτικοειδή

ΠΙΘΑΝΩΣ ΑΣΦΑΛΗ

Βουδεσονίδη

Θειοπουρίνες

Βιολογικοί παράγοντες

Ολσαλαζίνη

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ

Μεθοτρεξάτη

Θαλιδομίδη

Κυκλοσπορίνη

Διφenoξυλάτη

Σιπροφλοξασίνη

Μετρονιδαζόλη

Λοπεραμίδη

Η συμβουλή στην ασθενή μας ήταν να αποφύγει τον θηλασμό, γιατί γνωρίζουμε πως μικρές ποσότητες AZA ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχει απόλυτη αντένδειξη, αλλά σε αυτή τη φάση η απόφαση ελήφθη κατόπιν συζήτησης με την μητέρα. Τα δεδομένα ορισμένων σειρών που συνδέουν τον θηλασμό με έξαρση της νόσου φαίνεται ότι οφείλονται σε διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής μετά τον τοκετό και όχι στον ίδιο τον θηλασμό.

Συμπερασματικά, η κύηση είναι μία ευαίσθητη και ειδική περίοδος για την ασθενή με νόσο Crohn. Όπως σε όλες τις περιπτώσεις η προσέγγισή μας θα πρέπει να είναι υποστηρικτική, αλλά και εμπειριστατωμένη. Επίσης, επειδή δεν υπάρχουν πάντα ξεκάθαρα δεδομένα, οι επιλογές συνήθως εξατομικεύονται και σε αυτήν την διαδικασία η ασθενής δικαιούται και πρέπει να συμμετέχει.

Η κεντρική ιδέα είναι οι ασθενείς με νόσο Crohn να τεκνοποιούν κατά τη χρονική περίοδο που η νόσος είναι σε ύφεση. Η κυριότερη παράμετρος από την οποία εξαρτάται η έκβαση της κύησης είναι η ενεργότητα της νόσου.

Τα περισσότερα διαθέσιμα φάρμακα για τη νόσο δεν αντενδείκνυνται κατά την κύηση. Η θεραπεία πρέπει να είναι αρκούντως επιθετική, ώστε άμεσα να επιτυγχάνεται ο αναγκαίος στόχος, που είναι η ύφεση της νόσου.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. ECCO guidelines, Hamburg 2009
2. ECCO consensus on Crohn's disease, Gut 2006
3. Mountifield R et al, Inflamm Bowel Dis. 2009
4. Dubinsky M et al, Inflamm Bowel Dis. 2008
5. Riis L et al, Am J Gastroenterol. 2006
6. Agret F et al, Aliment Pharmacol Ther. 2005
7. Katz JA et al, Inflamm Bowel Dis. 2006
8. Norgard B et al, Gut 2003
9. Diav-Citrin O et al, Gut 1998

10. O'Donnell S et al, Aliment Pharmacol Ther. 2008
11. Kane S et al, J Clin Gastroenterol. 2009
12. Nguyen GC et al, Clin Gastroenterol Hepatol. 2009
13. Homar V et al, Neonatology 2008
14. Beaulieu DB et al, Inflamm Bowel Dis. 2009
15. Reddy D et al, Am J Gastroenterol. 2008
16. Simpson PW et al, Am J Gastroenterol. 2008
17. Mottet C et al, Digestion 2007
18. Angelucci E et al, Inflamm Bowel Dis. 2008
19. Mahadevan U, Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007
20. Moffatt DC et al, Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007
21. Friedman S, Am J Gastroenterol. 2007
22. Norgard B et al, Am J Gastroenterol. 2007
23. Sonntag B et al, Inflamm Bowel Dis. 2007
24. Marri SR et al, Inflamm Bowel Dis. 2007
25. Cornish J et al, Gut 2007
26. de Boer NK et al, Am J Gastroenterol. 2006
27. Mahadevan U et al, Aliment Pharmacol Ther. 2005
28. Moskovitz DN et al, Am J Gastroenterol. 2004

Ασθενής με Κεραυνοβόλο Ελκώδη Κολίτιδα Ανθεκτική στη Χορήγηση Κορτικοειδών Μπάμιας Γεώργιος

Περίπτωση. Γυναίκα, 18 ετών, προσέρχεται στο Γαστρεντερολογικό ΤΕΙ λόγω βλεννοαιματηρών κενώσεων από 7ημέρου. Η ασθενής αναφέρει περίπου 10 κενώσεις την ημέρα και 2-3 κενώσεις που την ξυπνάνε τη νύχτα. Σε όλες τις κενώσεις υπάρχει πρόσμιξη αίματος και μερικές φορές μόνο αίμα. Υπάρχει κοιλιακός πόνος μέτριας έντασης. Συχνά νιώθει την ανάγκη να «τρέξει» στην τουαλέτα και αναφέρει αρκετά επεισόδια ακράτειας.

Η ασθενής αναφέρει αύξηση του αριθμού και πιο μαλακή σύσταση των κενώσεων τους τελευταίους δύο μήνες, γεγονός στο οποίο δεν έδωσε σημασία λόγω καλής γενικής κατάστασης. Παρ' όλα αυτά έχασε 3 κιλά στο διάστημα αυτό.

Τελικά ζήτησε ιατρική βοήθεια γιατί την ανησυχεί το ορατό αίμα στις κενώσεις, ενώ πλέον έχει πρόβλημα να παρακολουθήσει τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες λόγω του μεγάλου αριθμού των κενώσεων. Παράλληλα, τις 3 τελευταίες ημέρες παρατηρεί και πυρετό που έφτασε μέχρι 38,7 AC χωρίς ρίγος.

Η ασθενής κάπνιζε μέχρι προ 6μήνου οπότε και διέκοψε. Παίρνει συχνά ΜΣΑΦ λόγω ημικρανίας και δυσμηνόρροιας.

Στην κλινική εξέταση η ασθενής φαίνεται πάσχουσα και είναι ωχρή, ο βλεννογόνος του στόματος είναι ξηρός με παρουσία αφθών (τις οποίες η ασθενής λέει ότι βλέπει πολύ συχνά). Ο Δείκτης Μάζας Σώματος είναι 19 (βάρους 52 κιλά, ύψος 165 εκ.). Η ΑΠ είναι 110/70, οι σφύξεις 80/λεπτό και η θερμοκρασία 38 AC. Η εξέταση της κοιλιάς αναδεικνύει φυσιολογικούς εντερικούς ήχους και ήπια ευαισθησία στον αρ. λαγόνιο βόθρο. Η δακτυλική εξέταση δείχνει παρουσία ζωηρού ερυθρού αίματος στο ορθό.

Η ασθενής φέρει μαζί της εξετάσεις αίματος:

Hb: 9.5 g/l, MCV: 65 fl, Λευκά: 12.000/κκx, Αιμοπετάλια: 580.000/κκx
TKE: 50 mm, CRP: 80 mg/L

Na: 145 meq/L, K: 3.5 meq/L, Κρεατινίνη: 0.7 mg/dl, ολικά λευκώματα: 6.7 g/L, Λευκωματίνη: 3.2 g/L, ALT, AST, ALP, γ-GT: φυσιολογικές τιμές.

Η α/α κοιλίας σε όρθια και ύπια θέση δείχνει παρουσία κοπράνων μόνο στο δεξιό κόλον χωρίς διάταση εγκάρσιου ή υδραερικά επίπεδα σε έλικες λεπτού εντέρου.

Ο θεράπων ιατρός προχωρά σε κολονοσκόπηση χωρίς προετοιμασία. Σημειώνει φλεγμονή του βλεννογόνου του π. εντέρου με ερύθημα, οίδημα (απουσία διαγραφής υποβλεννογόνων αγγείων), κοκκίωση, ευθρυπτότητα (αιμορραγία κατά την πλήξη με το ενδοσκόπιο και αυτόματη αιμορραγία) και εκτεταμένη επικάλυψη του βλεννογόνου από βλεννοπυώδες εξίδρωμα. Οι βλάβες αρχίζουν αμέσως μετά την οδοντωτή γραμμή και επεκτείνονται κατά συνέχεια σε όλο τον βλεννογόνο. Μετά την είσοδο του οργάνου στο εγκάρσιο κόλον (όπου επίσης ο βλεννογόνος πάσχει συνολικά) ο ασθενής διαμαρτύρεται για έντονη δυσανεξία και ο ιατρός διακόπτει την εξέταση χωρίς να προσεγγιστεί η ΔΚΚ. Ο ιατρός παίρνει από 4 βιοψίες από το κατίον, το σιγμοειδές, και το ορθό.

ΕΡΩΤΗΣΗ Α. Ο θεράπων ιατρός υποψιάζεται ότι η ασθενής έχει ελκώδη κολίτιδα αλλά ανησυχεί για το ενδεχόμενο εντερικής λοίμωξης. Τι θα συνιστούσατε στην παρούσα φάση;

1. Επανάληψη της κολονοσκόπησης μετά από πλήρη προετοιμασία ώστε να διαπιστωθεί αν η φλεγμονή αφορά και το δεξιό κόλον
2. Να δοθεί αντιμικροβιακή αγωγή για 7-10 ημέρες και επί μη βελτίωσης να εισαχθεί στο Νοσοκομείο για διερεύνηση άλλων αιτίων κολίτιδας
3. Να σταλούν καλλιέργειες κοπράνων για κοινά παθογόνα και παρασιτολογικές αλλά όχι εξέταση για τοξίνη A/B *Cl. difficile* διότι η ασθενής δεν έχει λάβει αντιβιοτικά και δεν ανευρέθηκαν ψευδομεμβράνες στην κολονοσκόπηση
4. Εισαγωγή στο νοσοκομείο και άμεση έναρξη θεραπείας για Ελκώδη Κολίτιδα αφού ληφθούν οι απαραίτητες εξετάσεις κοπράνων για αποκλεισμό λοιμωδών αιτίων
5. Να σταλεί λακτοφερίνη κοπράνων που θα επιβεβαιώσει την ύπαρξη φλεγμονώδους νόσου του εντερικού βλεννογόνου

Η διαφορική διάγνωση της οξείας αιμορραγικής κολίτιδας περιλαμβάνει κυρίως λοιμώδη αίτια (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Entamoeba*, *Cl. Difficile*), την Ελκώδη κολίτιδα, τη νόσο του Crohn, την ισχαιμική κολίτιδα, και την επίδραση τοξικών παραγόντων όπως τα ΜΣΑΦ. Το ιστορικό και η ενδοσκοπική εικόνα επιτρέπουν συνήθως τον αποκλεισμό των δύο τελευταίων. Σε μια αιμορραγική διάρροια οξείας έναρξης, επομένως, η βασική διαγνωστική προσέγγιση στρέφεται στην διάκριση μεταξύ λοιμώδους διάρροιας και πρώτης εκδήλωσης ΙΦΝΕ. Τα ακόλουθα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

- Η ενδοσκοπική εικόνα δεν είναι παθογνωμονική για καμιά από τις δύο παθήσεις
- Η αύξηση των δεικτών φλεγμονής στον ορό χαρακτηρίζει τόσο την λοιμώδη κολίτιδα όσο και την ΙΦΝΕ και δεν βοηθά στην διαφορική διάγνωση
- Η παρουσία στα κόπρανα πολυμορφοπυρήνων η/και παραγώγων τους όπως λακτοφερίνης και καλπροτεκτίνης αυξάνει και στις δύο περιπτώσεις και επίσης δεν βοηθά στην διαφορική διάγνωση
- Ο αποκλεισμός λοιμωδών παραγόντων θα πρέπει να είναι σχολαστικός. Θα πρέπει να στέλνονται 2 καλλιέργειες κοπράνων για κοινά παθογόνα και 3 παρασιτολογικές με άμεση εξέταση διαρροϊκών κοπράνων

- Πολύτιμη στην διαφορική διάγνωση είναι η ανεύρεση στοιχείων χρονιότητας από το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Για παράδειγμα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ της αιμορραγικής διάρροιας προηγείται συνήθως ένα διάστημα με προοδευτική αύξηση του αριθμού και ρευστοποίησης της σύστασης των κοπράνων. Επίσης η παρουσία ηλεκτροδακτυλίας, αναστολής της ανάπτυξης σε εφήβους, υποθρεψίας, υπόχρωμης ή μακροκυτταρικής αναιμίας και υποαλβουμιναιμίας συνηγορούν υπέρ της παρουσίας ΙΦΝΕ και όχι λοιμώδους αιτίου.

- Η ιστολογική εξέταση δειγμάτων από το π. Εντέρου συμβάλλει καθοριστικά στη δ.δ. μεταξύ λοιμώδους κολίτιδας και ΙΦΝΕ. Πολλά ιστολογικά ευρήματα είναι κοινά στη λοιμώδη κολίτιδα και την ΙΦΝΕ όπως η φλεγμονώδης διήθηση στο χόριο, η παρουσία κρυπτικών αποστημάτων και κρυπτίτιδας. Αντίθετα αναζητώνται σημεία χρονιότητας όπως η παρουσία λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων και η καταστροφή της αρχιτεκτονικής του βλεννογόνου. Σε παλαιότερη Σκανδιναβική μελέτη σε ασθενείς με οξείας έναρξης διάρροια μόνο η ιστολογική εξέταση και η ένδειξη χρονιότητας από το ιστορικό βοηθούσαν στην διαφορική διάγνωση μεταξύ κ/α αρνητικής λοιμώδους διάρροιας και ΙΦΝΕ.

- Η αναβολή της έναρξης θεραπείας για την ΙΦΝΕ σε αναμονή αποτελεσμάτων των μικροβολογικών εξετάσεων δεν δικαιολογείται ιδίως αν πρόκειται για περίπτωση βαριάς κολίτιδας.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στην σχέση της ΙΦΝΕ με την λοίμωξη από *Cl. difficile*. Έχει σήμερα αποδειχτεί ότι η τελευταία αποτελεί παράγοντα έκλυσης υποτροπής της ΙΦΝΕ και ανιχνεύεται σε ποσοστό 5% των ασθενών με ΙΦΝΕ, ενώ παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης της λοίμωξης παγκοσμίως η οποία είναι πιο μεγάλη σε άτομα με ΙΦΝΕ. Προσοχή χρειάζεται γιατί: α. Συχνά (40%) δεν έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών; β. Συνήθως δεν υπάρχει ιστορικό νοσηλείας σε νοσοκομείο; γ. Η ενδοσκοπική εικόνα είναι άτυπη και συχνά δεν περιλαμβάνει ψευδομεμβράνες; και δ. Απαιτούνται πολλαπλές εξετάσεις κοπράνων (≥ 3) για την ανίχνευση τοξίνης A/B και επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Περίπτωση. Η ασθενής εισάγεται στο Νοκομείο. Στις καλλιέργειες κοπράνων (δύο) δεν αναπτύσσονται κοινά παθογόνα. Οι παρασιτολογικές (τρεις) είναι αρνητικές για αυγά και παράσιτα. Η μικροσκοπική κοπράνων δείχνει άφθονα πυοσφαίρια. Η εξέταση για τοξίνη A του *Cl. Difficile* είναι αρνητική σε 2 δείγματα. Η ιστολογική έκθεση αναφέρει διήθηση του χορίου με φλεγμονώδη κύτταρα οξείας (πολυμορφοπύρρηνα) όσο και χρόνιας (λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα) φλεγμονής. Υπάρχουν πολλά πλασματοκύτταρα πάνω από την βασική μεμβράνη. Η αρχιτεκτονική του βλεννογόνου είναι κατεστραμμένη με ανωμαλία των κρυπών και βλεννοπενία. Επίσης παρατηρούνται αθροίσεις λεμφοκυττάρων. Τίθεται η διάγνωση της οξείας ελκώδους πανκολίτιδας.

ΕΡΩΤΗΣΗ Β. Ποια θεραπεία προτείνετε;

1. 5-ASA σε υψηλές δόσεις από το στόμα (>4 gm/ημέρα) και τοπικά (1 υποκλυσμό κάθε βράδυ).
2. Κορτικοστεροειδή από του στόματος σε δόση 1 mg/kg βάρους και τοπική θεραπεία (υποκλυσμοί με 5-ASA)
3. Παρεντερικά κορτικοστεροειδή σε δόση 1 mg/kg βάρους (ισοδύναμο πρεδνιζολόνης, μέχρι 60 mg) και τοπικά 5-ASA
4. Παρεντερικά κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με αντιβιοτικά και συστηματικά 5-ASA
5. Κυκλοσπορίνη ενδοφλεβίως σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

Η αρχική θεραπεία ασθενούς με ελκώδη κολίτιδα καθορίζεται από την έκταση της προσβολής του π. Εντέρου και της κλινικής βαρύτητας. Η έκταση της ελκώδη κολίτιδα θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την ταξινόμηση του Montreal ως πρωκτίτις (περιφερικά της ορθοσιγμοειδικής καμπής), αριστερή κολίτις (περιφερικά της σπληνικής καμπής) και εκτεταμένη (κεντρικά της σπληνικής καμπής). Η θεραπευτική σημασία της ταξινόμησης αυτής είναι ότι για τις δύο πρώτες κατηγορίες η αρχική θεραπεία μπορεί να είναι τοπική με υπόθετα και κλύσματα, ενώ στην δεύτερη απαιτείται συστηματική θεραπεία. Πρέπει να σημειωθεί ότι σε βαριά προσβολή κολίτιδας δεν πρέπει να γίνονται επιμονες προσπάθειες κολονοσκόπησης με σκοπό να ενδοσκοπηθεί όλο το π. Έντερο αλλά να γίνεται προσεκτική και συντηρητική προσπάθεια καθορισμού αν πρόκειται για νόσο που είναι εγγύς της σπληνικής καμπής και εκτίμηση της βαρύτητας των βλαβών. Η πιο συχνή αιτία τοξικού megacolon είναι η εμφύσηση αέρα σε προσπάθεια κολονοσκόπησης.

Ο δεύτερος παράγοντας που καθορίζει την θεραπευτική προσέγγιση είναι η βαρύτητα της προσβολής. Για τον προσδιορισμό της βαρύτητας έχουν περιγραφεί πολλά συστήματα μερικά εκ των οποίων απαιτούν και καταγραφή της ενδοσκοπικής εικόνας. Πρέπει κανείς να γνωρίζει ωστόσο ότι τα συστήματα ταξινόμησης έχουν κυρίως εφαρμογή σε κλινικές μελέτες όπου βοηθούν στην μεθοδολογία. Το πιο γνωστό σύστημα και το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο στην κλινική πράξη είναι αυτό των Truelove and Witts. Σύμφωνα με αυτό η βαριά προσβολή χαρακτηρίζεται από ≥ 6 αιμορραγικές κενώσεις/ημέρα μαζί με τουλάχιστον ένα σημείο συστηματικής τοξικότητας (σφύξεις >90 /λεπτό, θερμοκρασία $>37.8^{\circ}\text{C}$, αιμοσφαιρίνη <10.5 g/dl, TKE >30 mm ή CRP >30 mg/L) και ενδοσκοπική επιβεβαίωση της κολίτιδας. Παρόμοια κριτήρια χρησιμοποιεί και το σύστημα του Montreal (≥ 6 κενώσεις/ημέρα με αίμα, σφύξεις >90 /λεπτό, θερμοκρασία $>37.8^{\circ}\text{C}$, αιμοσφαιρίνη <10.5 g/dl, TKE >30 mm). Τέλος το Mayo score περιλαμβάνει κλινικούς και ενδοσκοπικούς δείκτες (συχνότητα κενώσεων, αίμα στις κενώσεις, ευθρυπτότητα βλεννογόνου, γενική εκτίμηση ιατρού) και καθορίζει την βαριά προσβολή ως την παρουσία τουλάχιστον 5 κενώσεων την ημέρα με παρουσία αίματος στην πλειοψηφία αυτών, αυτόματη αιμορραγία του βλεννογόνου στην ενδοσκόπηση και εκτίμηση της κατάστασης ως βαριάς.

Με βάση τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη ν. Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα η βαριά προσβολή Ελκώδους Κολίτιδας οποιασδήποτε έκτασης πρέπει να εισάγεται στο νοσοκομείο και να ξεκινά εντατική θεραπεία. Η τελευταία αφορά κυρίως την χορήγηση κορτικοστεροειδών ενδοφλεβίως σε δόση 1 mg/kg σωματικού βάρους έως δόσης 60 mg ισοδύναμου πρεδνιζολόνης. Μεγαλύτερες δόσεις δεν προσθέτουν αποτελεσματικότητα. Δόσεις μικρότερες των 40 mg δεν έχουν ισοδύναμο αποτέλεσμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται. Παράλληλα με την χορήγηση των κορτικοστεροειδών απαιτείται συστηματική παρακολούθηση του ασθενή και υποστηρικτική αγωγή. Η τελευταία περιλαμβάνει:

- Αναπλήρωση των απωλειών υγρών και ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του καλίου και του μαγνησίου, ένδεια των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε τοξικό megacolon.
- Διατροφική υποστήριξη αν και δεν είναι σαφές ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος για αυτό. Η εντερική διατροφή έχει πολλαπλά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την παρεντερική και θα πρέπει να προτιμάται εφ' όσον είναι εφικτή. Η λεγόμενη «ανάπαυση του εντέρου» δεν έχει βρεθεί ποτέ να αλλάζει την πρόγνωση.

- Μεταγγίσεις ερυθρών για διατήρηση της αιμοσφαιρίνης πάνω από 10 g/dl
- Δεν έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση αντιβιοτικών αλλάζει την φυσική ιστορία της προσβολής.
- Δεν είναι σαφές αν η τοπική θεραπεία έχει αποτέλεσμα στην οξεία βαριά προσβολή. Ωστόσο επειδή βοηθά στην συμπτωματική ανακούφιση (τεινέσμος, αιμορραγία) καλό είναι να δίνεται εφ' όσον είναι ανεκτή.
- Η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής συνιστάται από πολλούς. Η βάση για αυτό είναι ότι η βαριά ελκώδης κολίτιδα αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης.

Με βάση τα παραπάνω θεραπευτικά μέτρα και την έγκαιρη εφαρμογή κολεκτομής σε μη ανταποκρινόμενα άτομα η θνητότητα της βαριάς ελκώδους κολίτιδας έχει μειωθεί από 75% την δεκαετία του 30 σε < 2% στα περισσότερα κέντρα σήμερα.

Περίπτωση Η ασθενής τίθεται σε αγωγή με i.v. πρεδνιζολόνη 50 mg (25 x 2). Επίσης δίδονται υποκλυσμοί Salofalk 4g κάθε βράδυ. Παράλληλα δίδεται εντερική διαίτα και αρχίζει χορήγηση ηπαρίνης. Η ασθενής τίθεται σε εντατική παρακολούθηση. Η πορεία της νόσου έχει ως εξής:

1^ο 24ωρο: 12 κενώσεις με αίμα, πυρετός έως 37.8AC, CRP=90, Hb=9.7 g/dL

2^ο 24ωρο: 12 κενώσεις με αίμα, πυρετός έως 37.4AC, Hb=9.2 g/dL. Η ασθενής μεταγγίζεται με 2 μονάδες ερυθρών.

3^ο 24ωρο: 9 κενώσεις με αίμα, πυρετός έως 37.4AC, CRP=70, Hb=9.8 g/dL, Ro κοιλίας χωρίς διάταση π. Εντέρου, χωρίς υδραερικά επίπεδα.

4^ο 24ωρο: 9 κενώσεις με αίμα, απύρετη, Hb=9.5 g/dL

5^ο 24ωρο: 8 κενώσεις με αίμα, πυρετός έως 37.4, CRP=70, Hb=9 g/dL. Μετάγγιση με 2 μονάδες ερυθρών

ΕΡΩΤΗΣΗ Γ. Ο θεράπων ιατρός επανεκτιμά την κατάσταση της ασθενούς. Ποιά είναι η άποψή σας για την πορεία της νόσου;

1. Η πιθανότητα κακής έκβασης (κολεκτομής) είναι μικρή γιατί έχει μειωθεί σαφώς ο αριθμός των κενώσεων
2. Η πιθανότητα κακής έκβασης (κολεκτομής) είναι μικρή γιατί δεν υπάρχει διάταση του π. Εντέρου στην ακτινογραφία κοιλίας
3. Η πιθανότητα κακής έκβασης (κολεκτομής) είναι μεγάλη γιατί η αναιμία της ασθενούς επιμένει
4. Η πιθανότητα κακής έκβασης (κολεκτομής) είναι μεγάλη γιατί την 3^η μέρα νοσηλείας είχε >8 κενώσεις και CRP> 45
5. Είναι νωρίς να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της αγωγής

Παρά την σαφή βελτίωση της πρόγνωσης στην βαριά ελκώδη κολίτιδα ένα ποσοστό 20-30% θα οδηγηθεί σε κολεκτομή στην οξεία φάση παρά την εντατική αγωγή. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό να αναγνωρίζονται προγνωστικοί παράγοντες που ταυτοποιούν την ομάδα αυτή των ασθενών που δεν θα πάει καλά ώστε να αναζητηθούν εναλλακτικές λύσεις έγκαιρα. Είναι αποδεδειγμένο ότι η καθυστέρηση στη λήψη αποφάσεων και η παραμονή στο εντατικό σχήμα όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση επιβαρύνει πολύ την πρόγνωση του ασθενούς. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται όχι αργότερα από την 5-7 ημέρα μετά την έναρξη της

εντατικής αγωγής. Διάφοροι προγνωστικοί δείκτες κακής έκβασης έχουν προταθεί και περιλαμβάνουν κλινικές (αριθμός κενώσεων, θερμοκρασία) βιοχημικές (ΤΚΕ, CRP, αλβουμίνη ορού, pH) και ακτινολογικές (διάταση κόλου, βλεννογονικές νησίδες) παραμέτρους. Μερικοί από τους δείκτες αναφέρονται στη συνέχεια:

- Αριθμός κενώσεων > 12/ημέρα την 2^η ημέρα ° πιθανότητα κολεκτομής 55%.
- Αριθμός κενώσεων > 8/ημέρα την 3^η ημέρα ° πιθανότητα κολεκτομής 85%.
- Αριθμός κενώσεων > 4/ημέρα και CRP > 25 mg/L την 3^η ημέρα ° πιθανότητα κολεκτομής 75%.
- ΤΚΕ>75 και θερμοκρασία>38AC στην εισαγωγή ° πιθανότητα κολεκτομής αυξημένη κατά 5-9%
- Αδυναμία ελάττωσης αριθμού κενώσεων κατά 40% την 5 μέρα ° αποτυχία εντατικής αγωγής.
- Διάταση π. Εντέρου>5.5 εκατοστά στην α/α κοιλίας ° πιθανότητα κολεκτομής 75%
- Νησίδες βλεννογονου στην α/α κοιλίας ° πιθανότητα κολεκτομής 75%
- Είλεός (≥3 υδραερικά επίπεδα λ. Εντέρου στην α/α κοιλίας ° πιθανότητα κολεκτομής 73%
- Αριθμός κενώσεων, Διάταση π. Εντέρου, αλβουμίνη <30g/l ° πιθανότητα κολεκτομής 73%

ΕΡΩΤΗΣΗ Δ. Με βάση την αυξημένη πιθανότητα κολεκτομής τι συνιστάτε;

1. Καμιά καθυστέρηση και άμεση κολεκτομή
2. Αύξηση της δόσης των κορτικοστεροειδών
3. Κυκλοσπορίνη παρεντερικά
4. Κυκλοσπορίνη από του στόματος
5. Infliximab 5 mg/kg*

Από τη στιγμή που καθοριστεί ότι δεν υπάρχει ανταπόκριση στην εντατική αγωγή με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή δύο λύσεις υπάρχουν για τον ασθενή με βαριά προσβολή ελκώδους κολίτιδα: η άμεση κολεκτομή ή η χορήγηση θεραπείας διάσωσης. Στην τελευταία ανήκουν οι αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, tacrolimus) και το infliximab. Η χορήγηση κυκλοσπορίνης ενδοφλεβίως έχει δείξει ότι: α. πιθανά μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρώτη θεραπεία σε βαριά ελκώδη κολίτιδα όπου είναι εξίσου αποτελεσματική με την ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών; και β. οδηγεί σε αποφυγή της άμεσης κολεκτομής σε ποσοστό >50% των ασθενών που δεν απαντούν στην χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg/kg Σ.Β. που έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την δόση των 4 mg/kg Σ.Β. Η χρήση της κυκλοσπορίνης συνδυάζεται με πολλές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπέρταση, νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα) και δεν είναι δημοφιλές φάρμακο, ιδιαίτερα στην Ευρώπη. Για το λόγο αυτό απαιτείται παρακολούθηση των επιπέδων στο αίμα (100-200 ng/ml ή 700 ng/ml peak 2 ώρες μετά τη δόση). Σε περίπτωση ανταπόκρισης στην ενδοφλέβια κυκλοσπορίνη θα πρέπει να συνεχιστεί η χορήγηση από το στόμα. Το tacrolimus είναι αναστολέας της κυκλοσπορίνης με καλύτερη ανοσοτροποποιητική δράση και καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την κυκλοσπορίνη. Μικρές μελέτες έχουν δείξει ότι πιθανά έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη νκυκλοσπορίνη στην βαριά ελκώδη κολίτιδα. Τα επίπεδα πρέπει να παρακολουθούνται στο αίμα (10-15 ng/ml).

Η χρήση του infliximab σαν θεραπεία διάσωσης στην βαριά ελκώδη κολίτιδα έχει μελετηθεί μόνο σε μικρές μελέτες. Μια Σκανδιναβική μελέτη έδειξε ότι μία έγχυση infliximab 5 mg/kg Σ.Β. απέτρεψε την άμεση κολεκτομή (3 μήνες) σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό ασθενών σε σχέση με placebo. Διάφορες μικρότερες μελέτες σειρών ασθενών δείχνουν ποσοστά καλής έκβασης (αποφυγή κολεκτομής) που κυμαίνονται από 20-75%. Ετσι προς το παρόν δεν είναι σαφές ποια ακριβώς είναι η θέση του infliximab στη θεραπεία της βαριάς ελκώδους κολίτιδας. Το infliximab έχει λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με την κυκλοσπορίνη και οι περισσότεροι γιατροί το προτιμούν. Από την άλλη πλευρά και το infliximab μπορεί να έχει σοβαρές παρενέργειες που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν. Ο έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις πρέπει να γίνεται με λεπτομέρεια και σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες πριν από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της κυκλοσπορίνης με αυτή του infliximab για στην βαριά ελκώδη κολίτιδα δεν έχει γίνει ποτέ σε τυχαioποιημένη μελέτη.

Περίπτωση. Στην ασθενή χορηγείται μία δόση infliximab 5 mg/kg*. Ο αριθμός των κενώσεων μειώνεται προοδευτικά σε 4 ανά ημέρα με σπάνια εμφάνιση αιματηρής πρόσμιξης. Η ασθενής παραμένει απύρετη. Οι εργαστηριακές εξετάσεις την 15^η μέρα νοσηλείας είναι: CRP=8, TKE=26, Hb=10.5 g/L

ΕΡΩΤΗΣΗ Ε. Η ασθενής ανταποκρίθηκε αρχικά στην θεραπεία με μια δόση infliximab. Τι συνιστάτε τώρα στην ασθενή?

1. Να μην δοθεί καμιά άλλη θεραπεία γιατί μία δόση infliximab είναι αρκετή για την συγκεκριμένη ένδειξη.
2. Να δοθεί η κλασσική δόση εφόδου (0-2-6 εβδομάδες) και μετά να διακοπεί το infliximab.
3. Να δοθεί η κλασσική δόση εφόδου και μετά να συνεχιστεί το infliximab ανά 8 εβδομάδες
4. Να δοθεί το infliximab σε μία δόση και να αρχίσει ταυτόχρονη χορήγηση αζαθειοπρίνης σαν θεραπεία συντήρησης.

Με την εφαρμογή της εντατικής παρεντερικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή και των θεραπειών διάσωσης το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με βαριά ελκώδη κολίτιδα θα αποφύγει την κολεκτομή στην οξεία φάση. Η μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών αυτών δεν είναι απολύτως κατανοητή και κυρίως δεν είναι γνωστό πόσο οι παραπάνω θεραπείες την βελτιώνουν. Ένα άλλο ζήτημα είναι η θεραπεία συντήρησης που θα πρέπει να ακολουθηθεί μετά την οξεία φάση και την αρχική χορήγηση της θεραπείας διάσωσης.

Η αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης στην μακροχρόνια αποφυγή της κολεκτομής δεν είναι γνωστή αλλά δεν φαίνεται να είναι ικανοποιητική. Επιπλέον η κυκλοσπορίνη είναι ένα πολύ τοξικό φάρμακο και η χορήγησή της πάνω απ' ό,τι 6 μήνες δεν συνιστάται. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι σε άτομα που απαντούν στην κυκλοσπορίνη θα πρέπει να αρχίζει γρηγορά η συγχορήγηση αζαθειοπρίνης ή 6-MP. Με την προσέγγιση αυτή η πιθανότητα κολεκτομής στο μεσοπρόθεσμο διάστημα μετά την βαριά προσβολή (1-2 χρόνια) μειώνεται σημαντικά. Πράγματι, ασθενείς που απάντησαν αρχικά στη χορήγηση κυκλοσπορίνης σαν θεραπεία διάσωσης υποβλήθηκαν σε κολεκτομή σε ποσοστά μεταξύ 45-81% εάν δε άρχισαν θεραπεία συντήρησης με αζαθειοπρίνης ή 6-MP. Αντίθετα, όταν συγχορηγήθηκε ανοσοτροποποιητική θεραπεία συντήρησης τα ποσοστά κολεκτομής μειώθηκαν δραματικά σε 20-22%.

Για το infliximab τα δεδομένα είναι ακόμη πιο λίγα. Κατ' αρχήν δεν είναι σαφές αν η αρχική δόση εφόδου πρέπει να είναι μόνο μια δόση 5 mg/kg ή αν πρέπει να δίνεται το κλασσικό σχήμα με τις τρεις δόσεις (0-2-6 εβδομάδες). Μια μόνο Ιταλική μελέτη έχει παρουσιάσει δεδομένα και φαίνεται ότι άτομα που πήραν περισσότερες από μία δόσεις είχαν καλύτερη βραχυπρόσθεσμη ανταπόκριση. Ένα δεύτερο ερώτημα αφορά την μακροχρόνια αποτελεσματικότητα των σχημάτων εφόδου με άλλα λόγια αν η αρχική ανταπόκριση μεταφράζεται και σε μακροχρόνια αποφυγή της κολεκτομής. Σε μια μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών 80% ασθενών με βαριά ελκώδη κολίτιδα ανθεκτική στην εντατική θεραπεία ανταποκρίθηκε στους 6 μήνες. Οι μισοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε κολεκτομή στους 12 μήνες. Σε άλλη μελέτη όπου χορηγήθηκαν 1-3 εγχύσεις infliximab 58/70 ασθενείς δεν είχαν υποβληθεί σε κολεκτομή σε ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 23 μηνών.

Τέλος, ένα ακόμη ερώτημα αφορά την θεραπεία συντήρησης μετά από ύφεση ως αποτέλεσμα θεραπείας διάσωσης με infliximab. Λίγα δεδομένα υπάρχουν. Οι επιλογές είναι: α. να συνεχιστεί η χορήγηση infliximab ανα 8 εβδομάδες. Η τακτική αυτή ακολουθήθηκε στις μελέτες ACT1/2 και το συμπέρασμα ήταν ότι συνιστάται η χορήγηση infliximab σαν θεραπεία συντήρησης. Ωστόσο οι μελέτες αυτές δεν αφορούσαν αποκλειστικά ασθενείς με βαριά ελκώδη κολίτιδα και θεραπεία σε νοσοκομείο; β. Να δοθεί αζαθειοπρίνη ή 6-MP ως θεραπεία συντήρησης. Αυτό είναι επιλογή μόνο σε ασθενείς που δεν έπαιρναν πριν αζαθειοπρίνη διότι σε αυτήτην υποομάδα η πιθανότητα αποφυγής της κολεκτομής είναι σημαντικά μειωμένη. Αντίθετα ασθενείς που δεν έπαιρναν πριν ανοσοκατασταλτικά η εισαγωγή τους μετά την δόση εφόδου του infliximab φαίνεται να οδηγεί σε καλύτερη μακροπρόθεσμη πρόγνωση.

Προς την παρόν δεν μπορούν να δοθούν οδηγίες σχετικά με την καλύτερη θεραπεία συντήρησης μετά από ύφεση λόγω χορήγησης infliximab σε ασθενείς με βαριά ελκώδη κολίτιδα.

Περίπτωση. Στην ασθενή χορηγήθηκαν 3 δόσεις infliximab 5 mg/kg* σύμφωνα με το κλασσικό σχήμα εφόδου. Παράλληλα άρχισε και θεραπεία με αζαθειοπρίνη 2.5 mg/kg* ΒΣ. Η ασθενής στην παρούσα φάση είναι σε κλινική ύφεση χωρίς να έχει αποκατασταθεί πλήρως ο αριθμός και η σύσταση των κενώσεων.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

- Jakobovits SL, and SPL, Travis. Management of acute severe colitis. *British Medical Bulletin* 2006; 75 and 76: 131-144.
- Kohn A. et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:747-756
- Freeman HJ. Recent developments on the role of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14: 2794-2796
- European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Parts 1-3. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:1-92
- Aratari A. et al. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era *Digestive and Liver Disease* 2008 40 821-826.
- Caprilli R. Current management of severe ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4:92-101.
- Willert RP, Lawrance IC. Use of infliximab in the prevention and delay of colectomy in severe steroid dependant and refractory ulcerative colitis *World J Gastroenterol* 2008;14: 2544-2549.

- Van Assche G. et al. Treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5508-5511
- Blomberg B and G Järnerot Clinical Evaluation and Management of Acute Severe Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2000;6:214-227
- Järnerot G. et al. Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-1811.
- Rutgeerts P, et al. Infliximab in induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
- Van Assche G, et al. Randomized, double-blind comparison of 4mg/kg versus 2mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.

Το Infliximab ως Αιτιολογική Θεραπεία της Ελκώδους Κολίτιδας

Κουντουράς Ιωάννης

Παθολόγος-Γαστρεντερολόγος, Καθηγητής Α.Π.Θ.

Η πρόσφατη έρευνα εστιάζεται κατά κύριο λόγο στους γενετικούς, μικροβιακούς και ανοσοπαθογενετικούς μηχανισμούς που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ).

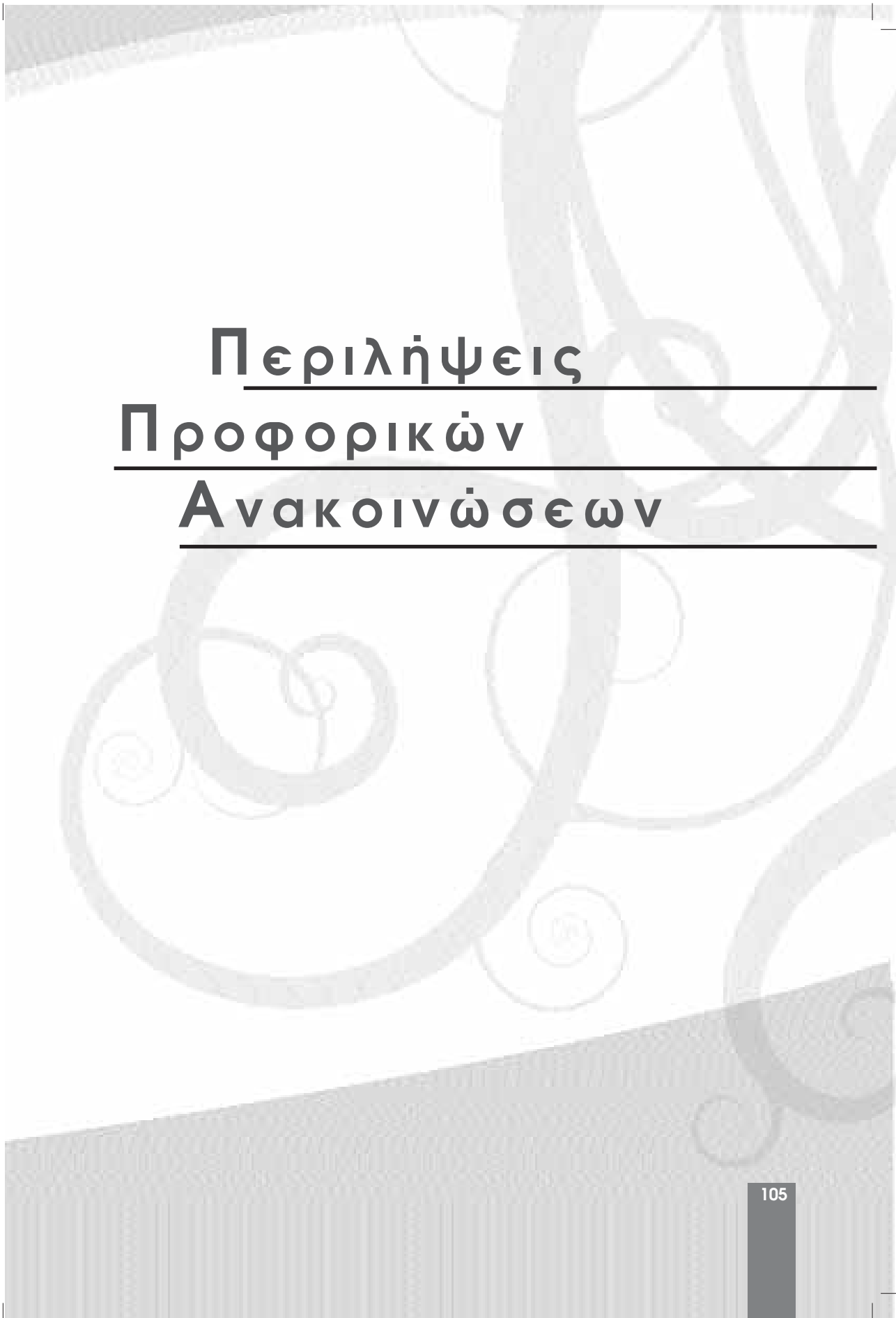
Βλάβη του βλεννογονικού φραγμού συμβάλλει στην ανάπτυξη της νόσου. Στη συνάφεια αυτή, μεταλλάξεις του γονιδίου MDR1 σχετίζεται με μειωμένη έκφραση της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (λειτουργεί ως βλεννογονικός φραγμός έναντι ξένων εισβολέων) στο εντερικό επιθήλιο και αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως ΕΚ. Επίσης, στην ΕΚ παρατηρείται αυξημένη απόπτωση του επιθηλίου, η δε μειωμένη λειτουργία του βλεννογονικού φραγμού προκαλούμενη από έκθεση του επιθηλίου στο μεταβολικό στρες και *E. coli* αυξάνει με TNF-α. Επιπλέον, εκφυλισμένα κύτταρα Paneth (φυσιολογικά παράγουν αντιμικροβιακά πεπτίδια φυσικής ανοσίας (defensins)) σε ΕΚ εκλύουν TNF-α που εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό των εντερικών κυττάρων μέσω ενεργοποίησης του NF-κΒ με δυνητική ογκογόνο δράση. Αντίθετα, η θεραπεία με infliximab αποκαθιστά τη λειτουργία του βλεννογονικού φραγμού στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) μειώνοντας την απόπτωση του επιθηλίου.

Η διαταραχή ισορροπίας των υποπληθυσμών Th1/Th2 των Τ-λεμφοκυττάρων (ΤLs) φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ_ η ΕΚ συνήθως χαρακτηρίζεται ως Th2-σχετιζόμενη νόσος (με παραγωγή Th2-κυτταροκινών όπως IL-4,5), ενώ η νόσος Crohn's χαρακτηρίζεται ως Th1-σχετιζόμενη νόσος (με παραγωγή Th1-κυτταροκινών όπως IL-2, IFN-γ, TNF-α). Εντούτοις, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν την παρουσία Th1-απόκρισης με αυξημένο TNF-α στον βλεννογόνο, πλάσμα και κόπρανα πολλών ασθενών με ΕΚ, υποδηλώνοντας τον επιπρόσθετο ρόλο του TNF-α στην παθογένεση και της ΕΚ. Επίσης, σε πειραματικό μοντέλο ΕΚ (tamarin), τα πειραματόζωα αναπτύσσουν αυτόματα ΕΚ και εκδηλώνουν επιπλοκές όμοιες με την ανθρώπινη ΕΚ όπως καρκίνο παχέος εντέρου και σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Έχει δείχθει η παρουσία αυξημένων επιπέδων TNF-α στα κόπρανα των ζώων, η δε θεραπεία με CDP 571 (χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α) προκαλεί ταχεία κλινική και ιστολογική βελτίωση της νόσου.

Η χορήγηση infliximab σε ασθενείς με ΕΚ δείχνει θετική απόκριση σε ποσοστά 39 έως 100% και ύφεση της νόσου σε ποσοστά 25 έως 88%. Ειδικότερα, το infliximab φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικό σε μέτρια-σοβαρή κορτιζονοεξαρτώμενη ΕΚ, επιτρέπει τη μείωση-διακοπή κορτικοειδών (από τη 8η εβδομάδα), προκαλεί επούλωση του βλεννογόνου και βελτιώνει τον δείκτη HRQOL. Οι μηχανισμοί δράσεως του infliximab περιλαμβάνουν: εξουδετέρωση του TNF, αναστολή εκκρίσεως ευ-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-6, IL-8, ICAM-1, IFN-γ, λύση των παραγόντων TNF-α ανοσοκυττάρων και απόπτωση των ενεργοποιημένων μακροφάγων και Tls.

Η πρόσφατη ανακάλυψη του IL-23/IL-17- μεσολαβούμενου φλεγμονώδους άξονα έχει πρόδηλη επίπτωση στη διαλεύκανση της TL-μεσολαβούμενης παθογενέσεως της ΙΦΝΕ και την εφαρμογή νέων θεραπευτικών στρατηγικών στην αντιμετώπιση της νόσου. Θεωρητικά, το infliximab πιθανόν να παρεμβαίνει στον IL-23/IL-17 μεσολαβούμενο φλεγμονώδη άξονα.

Όσον αφορά την αποπτωτική λειτουργία, μελέτες δείχνουν την παρουσία μεινεκτικής αποπτώσεως (αυτόματης και Fas-επαγόμενης) των ουδεροφίλων στην ΕΚ, η οποία οδηγεί σε εμμονή της φλεγμονώδους διεργασίας με πιθανή ογκογόνο δράση. Επίσης, τα ενεργοποιημένα Tls προκαλούν απόπτωση του εντερικού επιθηλίου (μέσω συνδέσεως του FasL των Tls με τον Fas υποδοχέα που εκφράζει το εντερικό επιθήλιο) οδηγώντας σε σοβαρή εντερική φλεγμονή που παρατηρείται στους ασθενείς με ΕΚ. Το infliximab προκαλεί την αναφερθείσα απόπτωση των ενεργοποιημένων Tls και αναστέλλει την έκκριση της χημειοκίνης IL-8 και ICAM-1, ελέγχοντας τη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων σε εστίες φλεγμονής στην ΙΦΝΕ. Κατά συνέπεια, το infliximab πιθανόν να εξασκεί ρόλο χημειοπροφύλαξης τουλάχιστον έναντι του σχετιζόμενου με τη νόσο καρκίνου παχέος εντέρου επειδή, εκτός από την απόπτωση των ενεργοποιημένων Tls του χορίου, αναστέλλει τις NFκΒ-σχετιζόμενες φλεγμονώδεις οδούς, μειώνει την έκφραση της κυκλοοξυγενάσης -2 και προσταγλανδίνης E2 (in vitro) και μειώνει το οξειδωτικό στρες (δρα ως αντιοξειδωτικό). Επιπλέον, επειδή η μη ελεγχόμενη εντερική φλεγμονή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου, η θεραπεία με infliximab ελέγχει τη φλεγμονή και προκαλεί παρατεταμένη ύφεση της νόσου. Εντούτοις, απαιτούνται μελλοντικές μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών για τη διαλεύκανση των δυνητικών αυτών δράσεων του παράγοντος αλλά και για τον έλεγχο της ασφάλειας χορηγήσεώς του.



Περίληψεις Προφορικών Ανακοινώσεων

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ ΓΙΑ ΤΑ ΕΤΗ 1981-2007

Χ. Ζώης,, Κ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλου, Γ. Μπαλταγιάννης, Ν. Τζαμπούρας, Α. Παπαθανασόπουλος, Β. Θεόπιστος, Κ. Μασαλάς****, Α. Κογεβίνας****, Μ. Παπαδόπουλος*, Σ. Γεωργίου**, Α. Βλαχόπουλος****, Α. Γερμανόπουλος****, Δ. Κουρτέσας***, Σ. Κατσαρός****, Ν. Μοναστηριώτης****, Ν. Κώστας***, Κ. Κίστης****, Σ. Φίλης****, Θ. Πασάς****, Ε.Β. Τσιάνος

1^η Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων *Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν Χατζηκώστα, ** Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν Πρέβεζας ***Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν. Άρτας ****Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν. Κέρκυρας και η Γαστρεντερολογική Ομάδα Βορειοδυτικής Ελλάδας

Σκοπός: Η αναδρομική επιδημιολογική μελέτη της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των Εντέρων (ΙΦΠΕ) στη Βορειοδυτική (ΒΔ) Ελλάδα (Νομούς Ιωαννίνων, Θεσπρωτίας, Πρέβεζας, Άρτας, Κέρκυρας, Λευκάδας) για τα έτη 1981-2007.

Υλικό και Μέθοδος: Η ΒΔ Ελλάδα έχει 6 Νοσοκομεία και 19 ειδικευμένους Γαστρεντερολόγους. Για κάθε ασθενή με ΙΦΠΕ συμπληρώθηκε μια επιδημιολογική κάρτα.

Αποτελέσματα: Συγκεντρώθηκαν τα στοιχεία από 910 ασθενείς (558 άνδρες) με ΙΦΠΕ (654 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και 154 ασθενείς με νόσο του Crohn (NC)) καθώς και από 102 ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα (ΑΔ). Εκτός ΒΔ Ελλάδας διαμένουν 63 ασθενείς (6,92%). Ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών καταγράφηκε στους νομούς Ιωαννίνων και Κέρκυρας. Καταγράφηκαν 11 θάνατοι (1,2%) και 7 περιπτώσεις (0,77%) ολικής κολεκτομής. Η αναλογία ΕΚ/NC είναι 4,2/1. Οι ηλικίες από 40-60 έτη εμφανίζουν τον υψηλότερο επιπολασμό της πάθησης. Οι συχνότητες εντόπισης της ΕΚ είναι: αριστερή κολίτιδα 67,3%, ολική κολίτιδα 17,2% και πρωκτίτιδα 15,5%. Αντίστοιχα, για τη NC: τελικός ειλεός 40,3%, τελικός ειλεός και παχύ έντερο 35,8%, μόνο παχύ έντερο 23,9%. Καταγράφηκαν 24 ασθενείς με δυσπλασία (2,63%) καθώς και 20 ασθενείς με νεοπλασία (2,2%) από τους οποίους οι 7 είχαν εντερική νεοπλασία (ένας ασθενής με δύο νεοπλασίες) και οι 13 εξωεντερική.

Συμπεράσματα: Η αύξηση της επίπτωσης της ΙΦΠΕ στη ΒΔ Ελλάδα οφείλεται στην αύξηση και των 3 μορφών της (ΕΚ, NC, ΑΔ), καθώς και στη χαμηλή θνητότητα. Το χάσμα ΕΚ-NC μειώνεται συνεχώς, ενώ οι άνδρες υπερέχουν αριθμητικά. Στην ΕΚ επικρατεί η αριστερή κολίτιδα, ενώ στη NC η εντόπιση στον τελικό ειλεό.

ΚΛΑΣΜΑ ΟΜΠΕΣΤΑΤΙΝΗΣ / ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ – ΝΕΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

Ε. Αλεξανδρίδης¹, Γ. Κουκλάκης², Α. Ζησιμόπουλος³, Ν. Λυρατζόπουλος²,
Ε. Εφραιμίδου², Ι. Κάτσος¹, Κ. Μανωλάς²

1.Γαστρεντερολογική-Ογκολογική Κλινική, «Θεαγένειο»

Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης.

2. Α Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Αλεξανδρούπολης

3. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Σκοπός: Να καθορισθούν τα επίπεδα της Γκρελίνης και Ομπεστατίνης καθώς και το κλάσμα τους στους ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις νόσους του Εντέρου.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Μετρήθηκαν τα επίπεδα γρελίνης και ομπεστατίνης του ορού σε 53 ασθενείς με ΙΦΝΕ (31 ασθενείς με νόσο του Crohn και 22 με ελκώδη κολίτιδα) με την μέθοδο της ραδιοανοσοδιάχυσης (RIA). Τα επίπεδα των 2 ορμονών και το κλάσμα τους συσχετίσθηκαν με την νόσο (Ν. Crohn ή ελκώδη κολίτιδα), την ενεργότητα της νόσου, τη θέση προσβολής του εντέρου και της φαρμακευτικής αγωγής.

Αποτελέσματα: Η μέση τιμή της γκρελίνης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ενεργό νόσο (402.4 ± 462.6 pg/mL) σε σχέση με τους ασθενείς σε ύφεση (148.2 ± 59.6 pg/mL) $p\text{-value}=0.0290$, $\alpha=0.05$, ενώ η τιμή της ομπεστατίνης δεν είχε στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες (217.4 ± 59.8 pg/mL σε ασθενείς με ενεργό νόσο και 189.0 ± 46.8 pg/mL σε ασθενείς με ύφεση. Το κλάσμα ομπεστατίνης /γκρελίνης στους ασθενείς με ενεργό νόσο είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς με ενεργό νόσο (0.8 ± 0.3) σε σχέση με τους ασθενείς σε ύφεση (1.4 ± 0.3) $p\text{-value}<0.001$, $\alpha=0.05$. Οι ασθενείς με κλάσμα μικρότερο της μονάδας έχουν 63,75 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από ενεργό νόσο σε σχέση με τους ασθενείς με κλάσμα μεγαλύτερο της μονάδας (80.95% vs 6.25%)

Συμπέρασμα: Η γκρελίνη και η ομπεστατίνη φαίνεται πως συμμετέχουν στην παθολογία των ΙΦΝΕ και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες ενεργότητας.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΚΑΙ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ
ADALIMUMAB ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ
ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Ι. Φούσκας, Γ. Μαλγαρινός, Χρύσα Μάλλη, Α. Γκίκας,
Π. Χαιρακάκης, Μ. Μυλωνάκη, Φ. Γεωργόπουλος, Β. Παντερής
*Κέντρο Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Εντερικής Νόσου, Γαστρεντερολογικό
Τμήμα Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»*

Σκοπός: Η περιγραφή των αποτελεσμάτων της χορήγησης του μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του Παράγοντος Νέκρωσης του Όγκου Adalimumab (Humira) σε ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn (NC), ενός Κέντρου Αναφοράς για την Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντερική Νόσο στη χώρα μας.

Ασθενείς-Μέθοδοι: Εικοσι-επτά ασθενείς (15 άνδρες, 12 γυναίκες, ηλικίας 44.6+/-16.6 ετών) με μετρίως ενεργό NC υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υποδόρια ένεση adalimumab 160mg την εβδομάδα 0, 80mg την εβδομάδα 2 και ακολούθως 40mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Εκτιμήθηκε η πρόκληση κλινικής ύφεσης (CDAI score $\leq$ 150 points), και κλινικής ανταπόκρισης (μείωση του CDAI) $\geq$ 70 points. Εκτιμήθηκε επίσης η ανοχή στο φάρμακο μέσω προσεκτικής καταγραφής όλων των σοβαρών ή ήπιων παρενεργειών. Καπνιστές ήταν 9 ασθενείς διακόψαντες 6 και μη καπνιστές 12 ασθενείς. Θετικό κληρονομικό ιστορικό για ΙΦΕΝ ανέφεραν 5 ασθενείς. Η εντόπιση ήταν Λεπτό έντερο 6, παχύ 4 και λεπτό και παχύ ταυτόχρονα 17 ασθενείς. Φλεγμονώδη τύπο της νόσου είχαν 15 ασθενείς, συριγγώδη 5 και στενωτικό 7 ασθενείς. Η διάρκεια της νόσου ήταν 11.4+/-8.2 χρόνια. Ιστορικό χειρουργικής επέμβασης υπήρχε σε 12 ασθενείς (44%). Οι ενδείξεις θεραπείας με adalimumab ήταν δυσανεξία ή μη ανταπόκριση στο Infliximab ή azathioprine σε 11 ασθενείς και μη ανταπόκριση στη συμβατική αγωγή σε 16 ασθενείς. Η διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου ήταν 7.3+/-5.8 μήνες και ο συνολικός αριθμός ενέσεων ήταν 476.

Αποτελέσματα: Οξεία φάση: Ύφεση της νόσου παρατηρήθηκε σε 14 ασθενείς (51.8%) και μερική ανταπόκριση σε 8 (29.6%) ασθενείς. Μη ανταπόκριση ή επιδείνωση παρατηρήθηκε σε 5 ασθενείς (18.5%). Δύο ασθενείς απεβίωσαν εξ αιτίας παραγόντων μη σχετιζόμενων με τη λήψη του φαρμάκου. Ασθενείς με βραχεία διάρκεια νόσου είχαν καλύτερη ανταπόκριση συγκρινόμενοι με την ομάδα των ασθενών με μακρά διάρκεια νόσου. Ακόμη ασθενείς με ύπαρξη εξωεντερικών εκδηλώσεων είχαν καλύτερη ανταπόκριση συγκρινόμενοι με ασθενείς χωρίς εξωεντερικές εκδηλώσεις.

Θεραπεία συντήρησης: Είκοσι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με το adalimumab ως θεραπεία συντήρησης για 9+/-5.3 μήνες. Διατήρηση ύφεσης παρατηρήθηκε σε 14 ασθενείς (70%). Μερική ανταπόκριση σε 4(20%), υποτροπή σε 1(5%) και θάνατος σε 1(5%) ασθενή.

Παρενέργειες: Δεν παρατηρήθηκαν αντιδράσεις άμεσης ή επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας. Λοιμώξεις κυρίως αναπνευστικού παρατηρήθηκαν σε 6 ασθενείς (2 σοβαρή λοίμωξη), εντερική απόφραξη σε 2, ενδοκοιλιακό απόστημα σε 2 και ανάπτυξη αντιπυρηνικών αντισωμάτων σε 5(18.5%) ασθενείς.

Συμπέρασμα: Το Adalimumab επιφέρει ευνοϊκά κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μετρίως ενεργό NC. Επί πλέον είναι πολύ καλά ανεκτό ακόμη και σε ασθενείς που διέκοψαν την χρήση Infliximab ή αζαθειοπρίνης λόγω παρενεργειών ή απώλειας της αποτελεσματικότητας.

004

Η ΚΑΛΠΡΟΤΕΚΤΙΝΗ ΚΟΠΡΑΝΩΝ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΥΦΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κ. Παπαμιχαήλ, Χ. Καρακόιδας, Α. Σμυρνίδης, Ε. Αρχαύλης, Σ. Κοιλάκου, Γ. Αγάλος, Ι. Θεοδωρόπουλος, Δ. Τζιβράς, Α. Χρησιδου, Γ.Ι. Μάντζαρης
Α΄ Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Εισαγωγή: Οι βιολογικές θεραπείες (ΒΘ) επιφέρουν κλινική και ενδοσκοπική ύφεση σε ασθενείς με νόσο του Crohn (NC) που δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλες θεραπείες. Επειδή η θεραπευτική ανταπόκριση δε συμβαδίζει συχνά με

το δείκτη κλινικής δραστηριότητας (CDAI) ενώ επαναλαμβανόμενες ενδοσκοπήσεις δεν είναι αποδεκτές από τους ασθενείς διερευνάται αν μη επεμβατικοί δείκτες υποκαθιστούν αποτελεσματικά την ενδοσκόπηση στην εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Σκοπός: Να συσχετισθεί η κλινική και ενδοσκοπική δραστηριότητα της NC με την καλπροτεκτίνη κοπράνων (KK) και δείκτες φλεγμονής (CRP, TKE) πριν και μετά τη λήψη ΒΘ.

Υλικό-Μέθοδοι: Ασθενείς με φλεγμονώδη ή/και συριγγική NC που πληρούν τις εγκεκριμένες ενδείξεις και τα πρωτόκολλα ασφάλειας της NC. Η κλινική δραστηριότητα της NC μετρήθηκε με το CDAI και η ενδοσκοπική με το CDEIS. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, μέτρηση CDAI, TKE, CRP, KK και ενδοσκοπικό έλεγχο σε οξεία φάση (πριν τη ΒΘ) και σε ύφεση (4-6 μήνες μετά από χορήγηση ΒΘ). Η KK μετρήθηκε με ανοσοχρωματογραφική ημιποσοτική ταχεία μέθοδο (PreventID® Cal Detect, Preventis) και τιμές >15 µg/g θεωρήθηκαν παθολογικές.

Αποτελέσματα: Ελέγχθηκαν προοπτικά 43 ασθενείς (27 γυναίκες, μέσης ηλικίας 28,5 ετών (εύρος 18-55), σε infliximab (IFX) (n=33) ή adalimumab (ADA) (n=10, αλλεργικοί ή με απώλεια ανταπόκρισης στο IFX)) με τελική ειλεΐτιδα (10), κολίτιδα (10) ή ειλεοκολίτιδα (23) και περιεδρική νόσο (9). Ο πίνακας δείχνει τις μέσες τιμές (ΜΤ) (εύρος) των CDAI, CDEIS, TKE, CRP, KK πριν και μετά θεραπεία.

Παράμετρος	CDAI (ΜΤ, εύρος)	CDEIS (ΜΤ, εύρος)	TKE (ΜΤ, εύρος)	CRP (ΜΤ, εύρος)	KK (ΜΤ, εύρος)
Προ θεραπείας	240 (185- 325)	12 (8-14)	39 (28- 65)	7.9 (2,5- 21)	1.8 (1-2)
Μετά θεραπεία	65 (15- 180)	1.0 (0-1.8)	15 (5-45)	0.65 (0.2- 1)	0.3 (0-1)
Φυσιολογικά όρια	Υφεση: <15 0	Χωρίς έλκη: 0	<20 mm/h	<0.5 mg/ml	<15 µg/g=0 15- 60µg/g=1 >60µg/g=2

Συνολικά, 20/23 σε IFX και 6/10 σε ADA είχαν πλήρη κλινική και ενδοσκοπική ύφεση. Υπήρξε μεγάλη στατιστική συσχέτιση πριν και μετά θεραπεία μεταξύ CDEIS και KK και μικρότερη (αλλά στατιστικώς σημαντική) μεταξύ CDEIS και CRP ορού αλλά όχι μεταξύ CDAI και KK ή CRP μετά τη θεραπεία. Ασθενείς με πλήρη επούλωση του βλεννογόνου είχαν φυσιολογική CRP και KK. Ασθενείς με μερική επούλωση είχαν φυσιολογική CRP αλλά παθολογική KK. Ασθενείς με CDAI>150 αλλά CDEIS 0 είχαν φυσιολογική KK.

Συμπεράσματα: Η καλπροτεκτίνη κοπράνων είναι έξοχος δείκτης της ενδοσκοπικής δραστηριότητας της νόσου και μπορεί να επιλεγεί αντί της ενδοσκόπησης για την διαχρονική εκτίμηση της πραγματικής κλινικής ανταπόκρισης και της ενδοσκοπικής ύφεσης με ΒΘ.

ΣΠΑΝΙΟΤΗΤΑ ΑΝΑΓΚΗΣ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Μ. Μαλιούκη, Ε. Ιγνατιάδου*, Κ. Κατσάνος**, Δ. Χριστοδούλου**, Ι. Βάγιας**, Α. Μπέκα, Π. Στάμου, Β. Τσακίρης, Μ. Φατούρος*, Ε.Β.Τσιάνος**

*Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Νοσηλευτική-Παθολογία» Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων *Χειρουργική Κλινική & **Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Α΄ Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων*

Σκοπός: Η παρουσίαση της εμπειρίας μας σχετικά με την ανάγκη μείζονος χειρουργικής παρέμβασης κατά την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων (ΙΦΠΕ) (Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ), νόσος Crohn (ΝΚ)) οι οποίοι παρακολουθούνται και αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά από το κέντρο μας.

Υλικό-Μέθοδοι: Αναδρομική μελέτη των πρακτικών όλων των γενικών χειρουργείων του Νοσοκομείου μας (1990-2008) και του αρχείου ασθενών με ΙΦΠΕ της Μονάδας μας. Μελετήθηκαν 26019 πρακτικά χειρουργείων και 482 ηλεκτρονικοί φάκελοι ασθενών με ΙΦΠΕ.

Αποτελέσματα: Καταγράφηκαν 24 μείζονα χειρουργεία σε 19 ασθενείς (10 με ΕΚ και 9 με ΝΚ, 13 γυναίκες και 6 άνδρες) μέσης ηλικίας 49 ετών (εύρος 21-86 έτη). Ο αριθμός των χειρουργικών επεμβάσεων ανά ασθενή κυμαινόταν από 1-4 και 7/24(29%) χειρουργεία ήταν έκτακτα. Οι ενδείξεις των χειρουργείων ήταν ανθεκτική νόσος (7), περιπρωκτική νόσος (5), αιμορραγία (2), περιτονίτιδα (2) και ειλεός (3). Οι χειρουργικές επεμβάσεις περιελάμβαναν στενοπλαστική, τμηματική κολεκτομή με ειλεοκολική αναστόμωση, ολική κολεκτομή με ειλεοπρωκτική αναστόμωση ή τελική ειλεοστομία, παροχέτευση περιεδρικών αποστημάτων, τοποθέτηση setons, εκτομή ή ανακατασκευή νεοληκύθου και ερευνητική λαπαροτομία.

Συμπεράσματα: Η ανάγκη μείζονος χειρουργικής αντιμετώπισης στους ασθενείς με ΙΦΠΕ που παρακολουθούνται στο κέντρο μας είναι σπάνια (19/482 ασθενείς, 3.9% ή 24/26019, 0.09% του συνόλου των γενικών χειρουργείων). Η σπανιότητα αυτή υποστηρίζει την συνήθως ήπια κλινική συμπεριφορά της ΙΦΠΕ στην περιοχή μας.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΙΟΓΕΝΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Κ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλου, Β. Θεόπιστος, Χ. Ζώης, Ι. Βάγιας, Ε.Β. Τσιάνος

Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Α΄ Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Σκοπός: Η παρουσίαση της εμπειρίας κατά την παρακολούθηση ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων (ΙΦΠΕ) (Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ), νόσος Crohn (ΝΚ)) οι οποίοι πάσχουν από χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β (HBV) ή C (HCV).

Υλικό-Μέθοδοι: Αναδρομική μελέτη του ηλεκτρονικού μας αρχείου. Μελετήθηκαν 482 φάκελοι ασθενών και ευρέθησαν 10 ασθενείς (9 άνδρες) με χρόνια HBV και 4 ασθενείς (3 άνδρες) με χρόνια HCV λοίμωξη.

Αποτελέσματα: Παρουσιάζονται τα δεδομένα και η πορεία των 14 ασθενών.

Φύλο/ Ηλικία	ΙΦΠΕ/ εντόπιση	Έτη ΙΦΠΕ /Ηπ στίπιδας	Θεραπεία ΙΦΠΕ	Ηπ στίπιδας/ θεραπεία	Πορεία νόσων
A/48	EK/AP	18/27	5-ΑΣΑ	HBV/-	Υφεση
Θ/42	EK/AP	3/15	IFX-AZA	HBV/ΛΑΜ	Υφεση- HBV-DNA(+)
A/47	NK/Λ+Π	2/2*	AZA-KOP	HBV/ΛΑΜ	Καρκινοειδές- απεβίωσε
A/40	EK/ΠΑΝ	3/3*	5-ΑΣΑ	HBV/ΛΑΜ	Υφεση
A/58	EK/AP	8/4	5-ΑΣΑ-AZA	HBV/ΛΑΜΑ DEFOVIR	Υφεση
A/48	EK/ΠΑΝ	24/30	5-ΑΣΑ-AZA	HBV/ΛΑΜ	Υφεση- HBV-DNA(+)
A/85	EK/AP	7/17	5-ΑΣΑ	HBV/ΛΑΜ	Υφεση-HBV-DNA(+)
Θ/37	EK/ΠΑΝ	23/18	5-ΑΣΑ	HBV/IFN	Υφεση
A/52	EK/AP	13/13*	5-ΑΣΑ	HBV/ -	Υφεση
A/48	EK/ΠΑΝ	4/14	IFX-AZA	HBV/ΛΑΜ	Υφεση- τρανσαμινάσες
A/53	EK/ΠΑΝ	2/2*	IFX	HCV/-	Υφεση- τρανσαμινάσες
A/85	EK/AP	8/2	AZA-KOP	HCV/-	Ηπάτωμα -απεβίωσε
A/80	EK/ΠΑΝ	32/17	-	HCV/-	Υφεση- ελεοσταμία
A/84	EK/AP	20/24	5-ΑΣΑ	HCV/-	Υφεση- τρανσαμινάσες

A=άνδρας, AP=αριστερά, Λ+Π=λεπού+παχέος, ΠΑΝ=πανκολίτιδα, *=ταυτόχρονη διάγνωση, 5-ΑΣΑ=5-αμινοσαλικυλικά, IFX=Infliximab, AZA=αζαθειοπρίνη, KOP=κορτικοειδή, ΛΑΜ=λαμβουονίνη, IFN=ιντερφερόνη.

Συμπεράσματα: Ο επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας Β και C στους ασθενείς μας είναι 2.9% (14/482) και πλειοψηφούν οι άντρες (12/14, 85%). Στο 28% των ασθενών (4/14) η διάγνωση της ηπατικής νόσου έγινε κατά τη διερεύνηση της ΙΦΠΕ.



Περίληψεις

Αναρτημένων

Ανακοινώσεων

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΕΞΑΡΣΗ ΝΟΣΟΥ CROHN ΣΤΗ ΠΦΥ

Κ. Παπαδημητρίου¹, Δ. Διακονικόλα², Ν. Κάπης¹, Α. Σκύρλας¹, Σ. Χαραμής²
ΠΠΙ Μεγίστης¹, Γ.Ν Ρόδου²

Σκοπός: Η διερεύνηση της ασφαλούς παρακολούθησης οροθετικού ασθενούς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΦΝΕ) στο ακριτικό ΠΠΙ Μεγίστης.

Υλικό και μέθοδος: Οροθετικός ασθενής 41 ετών με πρωτοδιγνωσμένη HIV λοίμωξη προ επταετίας και ευρισκόμενος σε στάδιο A1-CD4 962mm² προσέρχεται στο ιατρείο με βλεννοαιματηρές κενώσεις και κοιλιακό άλγος. Από το ιστορικό προκύπτει, ότι ακολούθησαν συχνά επεισόδια εξάρσεων της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΦΝΕ), υφιεμένων με λήψη πρεδνιζολόνης και μεσαλαζίνης, ενώ στο ιστορικό προσετέθησαν αρθραλγίες, οζώδες ερύθημα, πυρετός, περιπρωκτικό απόστημα και συρρίγγιο. Κατά το διάστημα αυτό δεν έλαβε συστηματικά αντιρετροϊκή αγωγή και παρουσίασε σταδιακή πτώση των CD4 στα 260mm². Υπεβλήθη σε εγκαρσιοστομία προ πενταετίας και ιστολογικά διαπιστώθηκε εικόνα συμβατή με νόσο CRHON, ενώ παράλληλα έγινε έναρξη τριπλής αντιρετροϊκής αγωγής.

Αποτελέσματα: Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου(ΦΝΕ) σπάνια απαντάται σε σχέση με HIV λοίμωξη, κυρίως ως νόσος CROHN ή ελκώδη κολίτιδα και ελάχιστες βιβλιογραφικές αναφορές υπάρχουν με τη μορφή <case report>. Η χρησιμοποίηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για αντιμετώπιση ΦΝΕ καθώς και οι ελάχιστες αναφορές ύφεσης μετά από εκδήλωση HIV/AIDS και προοδευτική μείωση του αριθμού CD4 εμφανίζουν την HIV λοίμωξη ως φυσικό μοντέλο για την ύφεση της ΦΝΕ. Όμως, σποραδικές αναφορές εμφάνισης de novo ΦΝΕ σε προϋπάρχουσα HIV λοίμωξη ή ταυτόχρονης διαπίστωσης ΦΝΕ και HIV λοίμωξης, καθώς και διαπίστωση ίδιου πληθυσμού CD4 στη βασική μεμβράνη του εντέρου πασχόντων από ΦΝΕ και υγιών εθελοντών (με in situ υβριδισμό και ανοσοφθορισμό) ανατρέπουν την αρχική παραδοχή. Απαιτείται προοπτική μελέτη για τυχόν αλληλεπίδραση σε συνύπαρξη δύο νοσημάτων ανοσολογικής αρχής στη φυσική εξέλιξη και πορεία τους.

Συμπεράσματα: Η συνετή διαρκής συνεργασία και επικοινωνία των ακριτικών ΠΠΙ με τους εξειδικευμένους ιατρούς τριτοβάθμιας Φροντίδας, όπως και η συνεχής επιστημονική εκπαίδευση και εξοικείωση των Γενικών Ιατρών σε θέματα ειδικών λοιμώξεων και επιμελούς αντικειμενικής εξέτασης (ακόμα και χωρίς τη χρήση εξειδικευμένου εργαστηρίου), αποτρέπουν τις άσκοπες και δαπανηρές μετακινήσεις των ασθενών, που παρακολουθούνται χρονίως από τριτοβάθμια νοσοκομεία.

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ, ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ Ν. Crohn

Α. Σαπουντζής¹, Α. Χρόνης¹, Μ. Μαρζιγιέ¹, Α. Ψηλοπαναγιώτη²,

Ε. Πολυζογοπούλου³, Γ. Πάνος³, Β. Νικολοπούλου¹

Γαστρεντερολογική Κλινική ΠΓΝ Πατρών¹, Παθολογική Κλινική ΠΓΝ Πατρών², Παθολογική Κλινική, Τμήμα Λοιμώξεων ΠΓΝ Πατρών³

Εισαγωγή: Η μερκαπτοπουρίνη (6-MP), χρησιμοποιείται στη θεραπεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΝΕ). Κατά τη χορήγησή της θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν παρενέργειες οι οποίες ενίοτε είναι σοβαρές.

Σκοπός: Η περιγραφή περίπτωσης ασθενούς με νόσο Crohn σε ύφεση, με λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV).

Περιγραφή περιστατικού: Ασθενής 23 ετών προσήλθε, λόγω υψηλής πυρετικής κίνησης από τετραμέρου χωρίς ρίγος. Από το ατομικό ιστορικό ο ασθενής πάσχει από ν. Crohn εντοπιζόμενη στον τελικό ειλεό, με παρουσία εντεροδερματικού συριγγίου από 1,5 έτους. Αναφέρει έναρξη θεραπείας με 6-MP, η οποία χρονολογείται από 6μήνου. Ο ασθενής παρουσίαζε όψη πάσχοντως, με εμφανή καταβολή και αδυναμία. Από την κλινική εξέταση δεν διαπιστώθηκαν σημεία έξαρσης της νόσου. Εργαστηριακός έλεγχος: WBC 2,2 K/μL (φ.τ:4-11 K/L), Hct: 37,7% (φ.τ:36,0-52,0%), Hb:13,5g/dl (φ.τ: 11,8-17,0g/dl), PLT: 85 K/μL (φ.τ:150-400K/μL), TKE: 64 (φ.τ:0-10), INR: 1,33, PTT: 38,5sec, (φ.τ:24,0-36,0), CRP: 10,4 mg/dL (φ.τ:<0,80). Ο απεικονιστικός έλεγχος κατά την εισαγωγή ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του παρουσίασε συνεχή υψηλό πυρετό και προοδευτική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Στα πλαίσια της διερεύνησης του εμπυρέτου και με την υποψία λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) στάλθηκε έλεγχος αντιγόνων του ιού (PP65) ο οποίος απέβη θετικός και χορηγήθηκε κατάλληλη αντίική αγωγή.

Συμπέρασμα: Η χορήγηση 6-MP στη θεραπεία των ΙΦΝΕ, αυξάνει την πιθανότητα λοίμωξης. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις ατόμων με διεγνωσμένη ν.Crohn, με ταυτόχρονη προσβολή από CMV τα οποία παρουσίασαν ταυτόχρονη έξαρση της νόσου. Η περίπτωση ατόμου με ν.Crohn σε ύφεση και λοίμωξη από CMV χωρίς ταυτόχρονη έξαρση της νόσου είναι σπάνια.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΓΛΙΑΔΙΝΗΣ, ΕΝΔΟΜΥΙΟΥ ΚΑΙ ΙΣΤΙΚΗΣ ΤΡΑΝΣΓΛΟΥΤΑΜΙΝΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ INFlixIMAB

Κ. Παπαμιχαήλ¹, Α. Σμυρνίδης¹, Α. Τσιρογιάννη², Φ. Καραδήμα², Σ. Μπάλλας³,

Ι. Θεοδωρόπουλος¹, Ε. Αρχαύλης¹, Χ. Καρακόιδας¹, Γ. Αγάλος¹, Δ. Τσιβράς¹,

Α. Αρχιμανδρίτης³, Γ. Ι. Μάντζαρης¹

¹Α' Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΝΑ Ευαγγελισμός, ²Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας ΓΝΑ Ευαγγελισμός, ³Β' Προπαιδευτική Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

Εισαγωγή: Η νόσος του Crohn (NC) και η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) συνδυάζονται συχνά με αυτοάνοσα και ιδιοπαθή νοσήματα μεταξύ των οποίων και η κοιλιοκάκη (Κ),

στην οποία ανιχνεύονται αντισώματα έναντι γλιαδίνης (AGA), ενδομυϊού (EMA) και ιστικής τρανσγλουταμίνωσης (αντι-tTG). Ασθενείς με K φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για ανάπτυξη ΕΚ και ενδεχομένως ΝC σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ τα δεδομένα για ανάπτυξη K σε ασθενείς με ΕΚ ή ΝC είναι αντικρουόμενα. Η βιολογική θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες επιφέρουν και διατηρούν την ύφεση στην ΝC και την ΕΚ αλλά διεγείρουν ενίοτε την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και εκδηλώσεων αυτοανοσίας, των οποίων η κλινική σημασία παραμένει αδιευκρίνιστη.

Σκοπός: Η ανίχνευση EMA, AGA και αντι-tTG σε ασθενείς με ΙΦNE, που λαμβάνουν χρονίως infliximab (IFX).

Υλικό-Μέθοδοι: Ελέγχθηκαν προοπτικά 60 ασθενείς με ΝC (31 γυναίκες, μέσης ηλικίας 35,2 έτη (εύρος 18-59), 30 (50%), σε IFX (αριθμός εγχύσεων 4-37, ΜΟ 20,3)) και 42 με ΕΚ (20 γυναίκες, μέσης ηλικίας 36,1 έτη (εύρος 18-63), 20 (47,6%) σε IFX (αριθμός εγχύσεων 4-18, ΜΟ 10,1)), χωρίς προηγούμενο ιστορικό κοιλιοκάκης και με αρνητικά EMA, AGA και αντι-tTG κατά την διάγνωση. Τα EMA, AGA και αντι-tTG προσδιορίστηκαν με έμμεσο ανοσοφθορισμό κάθε 6 μήνες, για 2 χρόνια και ως θετικό αποτέλεσμα θεωρήθηκε τίτλος αντισωμάτων >1/40.

Αποτελέσματα: Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ ασθενών με ΙΦNE που έλαβαν ή όχι ΒΘ. Ουδείς ασθενής θετικοποίησε τα EMA, AGA ή/και τα αντι-tTG στα 2 έτη της παρακολούθησης, ανεξάρτητα από το αν ελάμβανε ΒΘ ή όχι.

Συμπεράσματα: Η χρόνια χορήγηση IFX δεν φαίνεται να διεγείρει το σχηματισμό των EMA, AGA και αντι-tTG σε ασθενείς με ΙΦNE.

P04

ΑΥΤΟΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΑΓΧΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ΕΚ)

Π. Χέρας, Α. Χατζόπουλος, Κ. Κρητικός, Β. Ξουραφάς, Μ. Μαντζιώρος
Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Μελέτης Ψυχοσωματικών Προβλημάτων

Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν να διερευνηθεί η αυτοεπάρκεια και το άγχος σε ασθενείς με ΕΚ.

Ασθενείς και Μέθοδος: Στην παρούσα μελέτη έλαβαν μέρος 32 ασθενείς με ΕΚ. Οι ασθενείς συμπλήρωσαν α) το ερωτηματολόγιο αυτοαποτελεσματικότητας και β) το ερωτηματολόγιο άγχους του Spielberger. Το ερωτηματολόγιο αυτοαποτελεσματικότητας εκτιμάει το βαθμό που αυξήθηκε η προσδοκία αυτοεπάρκειας και την ικανότητα του ατόμου να χειριστεί νέα και δύσκολα θέματα. Αποτελείται από 10 ερωτήσεις με βαθμολόγηση από το 1 (καθόλου αληθές) έως το 4 (=πολύ αληθές). Το ερωτηματολόγιο άγχους του Spielberger, περιλαμβάνει δύο φύλλα αξιολόγησης 20 φράσεων το καθένα, η βαθμολόγηση των οποίων κυμαίνεται από το 1(καθόλου) έως το 4 (πάρα πολύ). Το ένα φύλλο αξιολογεί το άγχος ως κατάσταση που βιώνει το άτομο τη δεδομένη χρονική στιγμή (state anxiety), και το άλλο αξιολογεί το άγχος ως χαρακτηριστικό (trait anxiety) της προσωπικότητας του ατόμου.

Αποτελέσματα: Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ της αυτοαποτελεσματικότητας των ασθενών με τους παράγοντες φύλο ($p=0,042$), γενική κλινική κατάσταση ($p=0,001$) και τέλος με τις υποκατηγορίες συναισθηματικότητας

($r=-0,305$, $p=0,002$), ευεξία με ανησυχία ($r=-0,465$, $p<0,0005$), και αυτοαποδοκιμασίας ($r=-0,645$, $p<0,0005$). Η πολυπαραγοντική ανάλυση με εξαρτημένη μεταβλητή την αυτοαποτελεσματικότητα, έδειξε ότι η ηλικία ($B=-0,12$, $p=0,005$), η γενική κατάσταση ($B=-2,88$, $p=0,041$) και το φύλο ($B=-2,192$, $p=0,077$), η ευεξία με ανησυχία ($B=-0,35$, $p=0,0005$) και η αυτοαποδοκιμασία ($B=-0,31$, $p=0,002$) είναι οι ισχυρότεροι παράγοντες επίδρασης στην αυτοαποτελεσματικότητα των ασθενών.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα αυτά είναι ουσιαστικά για τη σύσταση κλινικών στρατηγικών στην αξιολόγηση αλλά και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΕΚ και στην αναγνώριση του πιθανού συνδέσμου μεταξύ της αυτοαποτελεσματικότητας και των επιπέδων του άγχους.

P05

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ΕΚ)

Π. Χέρας, Α. Χατζόπουλος, Κ. Κρητικός, Β. Ξουραφάς, Μ. Μαντζιώρος
Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Μελέτης Ψυχοσωματικών Προβλημάτων

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η καταγραφή του συχνού φαινομένου της διακοπής της ψυχοθεραπείας σε ασθενείς με ΕΚ, όπως και μια κατ' αρχήν περιγραφή των προβλημάτων που οδηγούν στις πρόωρες διακοπές της ψυχοθεραπείας. Επιπρόσθετα, σκοπός της μελέτης είναι και η ανάδειξη των πλεονεκτημάτων που συνεπάγεται η ολοκλήρωση μιας ψυχοθεραπευτικής παρέμβασης σε ΕΚ.

Ασθενείς και Μέθοδος: Τη χρονική περίοδο από 01/01/2006 έως 31/12/2008 μελετήθηκαν 31 ασθενείς με ΕΚ και ποικίλα ψυχοθεραπευτικά αιτήματα. Κύρια αιτία προσέλευσης των ασθενών ήταν τα προβλήματα που προκύπτουν από την εμφάνιση της ΕΚ, που σε επίπεδο ψυχιατρικής νοσολογίας μπορούν να πάρουν διαγνώσεις όπως καταθλιπτικά συμπτώματα, δυσθυμία, μείζων κατάθλιψη, δυσχέρειες προσαρμογής, διαταραχή προσαρμογής, προβλήματα με το οικογενειακό περιβάλλον.

Αποτελέσματα: Εκ των 31 ασθενών οι 17 ολοκλήρωσαν την ψυχοθεραπεία τους. Ως ολοκλήρωση θεωρείται το ότι μετά από ένα αριθμό συνεδριών τουλάχιστον 10, υπήρξε μια περίοδος αποχαιρετισμού-ολοκλήρωσης της ψυχοθεραπείας που συμφωνήθηκε από κοινού μεταξύ ασθενούς και ψυχοθεραπευτού. Οι 4 ασθενείς συνεχίζουν τις ψυχοθεραπευτικές συνεδρίες και οι 10 διέκοψαν τις συνεδρίες. Οι λόγοι της διακοπής είναι οι δυσχέρειες μετακίνησης, οι αντιρρήσεις των συγγενών για τη χρησιμότητα των συνεδριών, η απόρριψη της Ψυχοθεραπείας ως μη χρήσιμης, η μη ανάπτυξη της ψυχοθεραπευτικής σχέσης.

Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί και το γεγονός ότι εκ των 17 ασθενών, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τις ψυχοθεραπευτικές συνεδρίες οι 9 (52,94%) επί του συνόλου των ολοκληρωσάντων την ψυχοθεραπεία επέστρεψαν στις καθημερινές δραστηριότητές τους.

Συμπεράσματα: Μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΕΚ διακόπτει την ψυχοθεραπεία, την οποία αρχίζει με ποικίλα ψυχοθεραπευτικά αιτήματα. Τα αίτια της διακοπής αποτελούν θέμα προς περαιτέρω διερεύνηση. Οι ασθενείς που ολοκληρώνουν την ψυχοθεραπεία τους προσαρμόζονται καλύτερα και κυρίως σε μεγάλο ποσοστό επιστρέφουν στις δραστηριότητές τους, γεγονός με ιδιαίτερη σημασία για την οικονομία της υγείας.

ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΨΥΧΟΠΙΕΣΤΙΚΑ ΓΕΓΟΝΟΤΑ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ)

Π. Χέρας, Α. Χατζόπουλος, Κ. Κρητικός, Β. Ξουραφάς, Μ. Μαντζιώρος
Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Μελέτης Ψυχοσωματικών Προβλημάτων

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η διερεύνηση της ψυχικής σφαίρας ασθενών με ΙΦΕΝ.

Ασθενείς και Μέθοδος: Μελετήθηκαν 28 ασθενείς με ΙΦΕΝ (21 με ελκώδη κολίτιδα και 7 με νόσο Crohn) από το έτος 2004 έως και το 2008. Οι ασθενείς συμπλήρωσαν δομημένο ανώνυμο ερωτηματολόγιο 20 ερωτήσεων σχετικά με την προσωπικότητα και τα ψυχοπιεστικά γεγονότα ζωής πριν την εμφάνιση της νόσου.

Αποτελέσματα: Η ανάλυση των δεδομένων της μελέτης μας ανέδειξε ότι η ΙΦΕΝ εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα με τα εξής χαρακτηριστικά προσωπικότητας α) μη εκδηλούμενη επιθετικότητα, β) καταπίεση αρνητικών συναισθημάτων (θυμός και φόβος), γ) τάση για κυριαρχικότητα, δ) αδύναμο εγώ. Από τα ψυχοπιεστικά γεγονότα ζωής, μεγαλύτερη επίδραση φάνηκε να έχουν, σε ποσοστό 60,7% (17 ασθενείς), αυτά που συνδέονται με κάποια απώλεια, όπως θάνατος, χωρισμός, απώλεια θέσεως ισχύος.

Συμπεράσματα: Οι μελέτες για την προσωπικότητα του ασθενούς παρουσιάζουν σημαντικά μεθοδολογικά προβλήματα. Επίσης, δεν είναι σαφές, εάν η εμφάνιση της ΙΦΕΝ αποδίδεται σε αυτά τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας ή οι άνθρωποι - με αυτόν τον τύπο προσωπικότητας - υιοθετούν συνήθειες και τρόπους κοινωνικής συμπεριφοράς, που εκθέτουν το άτομο σε ανοσολογικά νοσήματα. Όσον αφορά στις μελέτες για τη σημασία των ψυχοπιεστικών γεγονότων της ζωής, αυτές δεν στερούνται μεθοδολογικών προβλημάτων. Απαιτείται όμως περισσότερη έρευνα, ώστε αυτές οι συσχετίσεις να αποτελέσουν αιτιολογικές σχέσεις και να αποκαλυφθεί ο παθογενετικός μηχανισμός.

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗΣ ΣΕ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΘΕΙΟΠΟΥΡΙΝΙΚΗ ΜΕΘΥΛ-ΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗ (TRMT)

Κ. Τερζής, Γ. Σακίζλής, Ε. Χιωτακάκου, Δ. Καραγιάννης
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Εισαγωγή: Η χορήγηση αζαθειοπρίνης κατέχει εξέχουσα θέση στη θεραπεία των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ). Σημαντικός όμως αριθμός των ασθενών οδηγείται σε διακοπή ή μείωση της δόσης της αζαθειοπρίνης λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ή απώλειας της ανταπόκρισης.

Σκοπός: Η διερεύνηση της τοξικότητας της αζαθειοπρίνης σε συσχέτιση με τον πολυμορφισμό του γονιδίου της θειοπουρινικής μεθυλ-τρανσφεράσης (TRMT) και της ενζυμικής δραστηριότητας.

Υλικό-Μέθοδοι: Ο προσδιορισμός του γονιδίου του TPMT έγινε με τη μέθοδο PCR όπου ανιχνεύονται οι εξής τύποι: TPMT1 (φυσιολογικό αλληλίο) και οι πολυμορφισμοί (TPMT2,TPMT3A,TPMT3B,TPMT3C) ενώ ο προσδιορισμός της δραστηριότητας του ενζύμου TPMT έγινε με ELISA (χαμηλή δραστηριότητα <5,5 units, μέτρια=5,6-15,5 units και υψηλή δραστηριότητα >15,6 units).

Αποτελέσματα: Σε σύνολο 36 ασθενών που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη για θεραπεία ΙΦΝΕ οι 8 παρουσίασαν τις εξής ανεπιθύμητες ενέργειες: παγκρεατίτιδα (n=4), αύξηση ηπατικών ενζύμων (n=2), γαστρεντερικές διαταραχές (n=1), λευκοπενία (n=1). Οι 5 από αυτούς είχαν υψηλή ενζυμική δραστηριότητα, ο 1 ασθενής είχε μέτρια ενώ οι 2 είχαν χαμηλή (από τους οποίους ο 1 παρουσίασε την λευκοπενία). Αξιοσημείωτο είναι ότι και οι 8 ασθενείς παρουσίασαν τα φυσιολογικά αλληλία (TPMT1) κατά τον έλεγχο του γονότυπου χωρίς την παρουσία μεταλλάξεων.

Συμπέρασμα: Ο προσδιορισμός φυσιολογικού γονότυπου κατά τον έλεγχο του γονιδίου του TPMT δεν αποκλείει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ ίσως η χαμηλή ενζυμική δραστηριότητα να συσχετίζεται με πιο σοβαρές παρενέργειες.

P08

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ADALIMUMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN

Ο. Χριστοπούλου, Φ. Σαμανταρά, Χ. Ταλουμτζής, Θ. Μάρης, Α. Ηλίας, Δ. Καπετάνος, Α. Αυγερινός, Π. Ξιάρχος, Γ. Κητής
Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΝ Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»

Εισαγωγή: Ο ανθρώπινος anti-TNF παράγοντας Adalimumab είναι μια νέα σχετικά θεραπεία για την αντιμετώπιση της νόσου του Crohn.

Σκοπός: Η εμπειρία της κλινικής μας από την χορήγηση του Adalimumab σε ασθενείς με νόσο Crohn.

Ασθενείς- Μέθοδοι: Το διάστημα Ιούνιος 2008- Φεβρουάριος 2009 20 ασθενείς (Α: 10 Γ: 10, φάσμα 18-68) με κορτικοεξαρτώμενη νόσο του Crohn έλαβαν αγωγή με Adalimumab. Η τοπογραφία της νόσου ήταν:τελική ειλεΐτις:3, ειλεοκολίτις:16, Crohn κολίτις:1. Σε 8 ασθενείς το φάρμακο χορηγήθηκε λόγω απώλειας της ανταπόκρισης, αλλεργίας στο Infliximab. Έξ ασθενείς είχαν συριγγοποιητική περιπρωκτική νόσο. Το φάρμακο χορηγήθηκε υποδόρια σε δόση 160 mg στην εβδομάδα 0, 80 mg στην εβδομάδα 2 και στη συνέχεια 40 mg κάθε 2 εβδομάδες. Σε έναν ασθενή μειώθηκαν τα μεσοδιαστήματα χορήγησης των 40 mg κάθε εβδομάδα λόγω μη ανταπόκρισης στην προηγούμενη τακτική χορήγηση. Σε δύο ασθενείς μειώθηκαν τα μεσοδιαστήματα χορήγησης των 40 mg κάθε εβδομάδα για 3 μήνες λόγω υποτροπής της νόσου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία χαρακτηριζόταν ως ύφεση με εξαφάνιση της συμπτωματολογίας ή/και της εκροής των συριγγίων, ή ως απάντηση με ελάττωση των συμπτωμάτων και/ή μείωση της εκροής των συριγγίων.

Αποτελέσματα:Ο συνολικός αριθμός των εγχύσεων ανήλθε σε 443 (ΜΟ: 22,15/ασθενή, φάσμα (4-48). Μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών 9,1 μήνες (2-18). Ύφεση παρουσίασαν 13 ασθενείς (65 %), απάντηση στην αγωγή 6 (30%) και 1 ασθενής (5 %) διέκοψε λόγω μη ανταπόκρισης της νόσου.

Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες. Από τους 6 ασθενείς με συριγγοποιητική νόσο 4 (66 %) εμφάνισαν ύφεση, 1 (17 %) απάντηση και 1 (17%) διέκοψε. Σε κανέναν ασθενή δεν χρειάστηκε χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου.

Συμπέρασμα: Η χορήγηση του Adalimumab σε ασθενείς με νόσο του CROHN είναι αποτελεσματική και απόλυτα ασφαλής.

P09

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ADALIMUMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Κ. Τερζής, Γ. Σακίζλής, Ε. Χιωτακάκου, Α. Ρισβάνη, Χ. Σπηλιάδη,

Δ. Καραγιάννης

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Εισαγωγή: Οι βιολογικοί παράγοντες κατέχουν πλέον, σημαντική θέση στη θεραπεία της νόσου του Crohn τα τελευταία έτη. Το adalimumab είναι μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα, έναντι του TNF-α.

Σκοπός: Η μελέτη και παρουσίαση των αποτελεσμάτων της χορήγησης adalimumab σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Υλικό – Μέθοδοι: Σε 15 ασθενείς έγινε χορήγηση adalimumab. Διάμεση περίοδος παρακολούθησης 12,7 (21,4-2,6) μήνες. Οι παράμετροι οι οποίοι μελετήθηκαν είναι:

1. Η ανταπόκριση των ασθενών με βάση το δείκτη αξιολόγησης CDAI.
2. Ο χρόνος ανταπόκρισης.
3. Η επίπτωση στην έκβαση της νόσου σχετικά με τις προηγούμενες θεραπείες.

- Από τους 15 ασθενείς οι 5 είχαν λάβει άλλο βιολογικό παράγοντα.
- Από αυτούς, οι 3 διέκοψαν τον άλλο βιολογικό παράγοντα λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ενώ οι 2 λόγω απώλειας της ανταπόκρισης.

Αποτελέσματα

- Από το σύνολο των 15 ασθενών οι 13 παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση της νόσου με το δείκτη αξιολόγησης CDAI (<150).
- 1 ασθενής παρουσίασε ανεπιθύμητη ενέργεια (έρπητα ζωστήρα), όπου έγινε προσωρινή διακοπή της χορήγησης adalimumab.
- Από τους 10 ασθενείς που δεν τους χορηγήθηκε ποτέ άλλος βιολογικός παράγοντας οι 9 παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση.
- Οι 2 ασθενείς που δεν παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση στο adalimumab, ο 1 είχε παρουσιάσει ύφεση της νόσου με άλλον βιολογικό παράγοντα αρχικά, αλλά διέκοψε στη συνέχεια λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ενώ ο άλλος δεν είχε λάβει άλλον παράγοντα.
- Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν ύφεση της νόσου από την 6^η εβδομάδα.

Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματα της χορήγησης adalimumab, δείχνουν καλή ανοχή και ικανοποιητική ανταπόκριση του φαρμάκου, ακόμα και στους ασθενείς που διέκοψαν τους άλλους βιολογικούς παράγοντες λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή απώλειας στην ανταπόκριση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΑΚΡΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ, ΠΛΟΥΣΙΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟ ΑΥΞΗΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ-ΒΗΤΑ (TGF- β), ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕΣΑΛΑΜΙΝΗΣ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Α. Σταματάκη, Β. Καραγιάννη, Γ. Μαλγαρινός
*Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας,
 «Άγιος Παντελεήμων»*

Εισαγωγή: Η διαιτητική παρέμβαση με πολυμερική διαίτα, πλούσια σε μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα-βήτα (TGF- β 2) έχει ως αποτέλεσμα σχετικώς ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ηπίως έως μετρίως ενεργό νόσο Crohn. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικώς με την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης αυτής ως θεραπείας συντήρησης.

Σκοπός: Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της χορήγησης της ειδικής ανοσοτροποποιητικής διαίτας (Modulen IBD) πλούσιας σε TGF- β 2 σε ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn στους οποίους είχε προηγουμένως επιτευχθεί ύφεση της νόσου με αυτά ομάδα ασθενών που έλαβε ως θεραπεία συντήρησης μεσαλαμίνη από του στόματος.

Ασθενείς – Μέθοδοι: Ογδόντα-τρεις ασθενείς έλαβαν από του στόματος δύο γεύματα (2X50 g) Modulen IBD επί πλέον των δύο κανονικών γευμάτων ημερησίως (43 ασθενείς) ή μεσαλαμίνη (800 mg τρεις φορές ημερησίως) (40 ασθενείς), για 6 μήνες. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν τον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα από την έναρξη της θεραπευτικής παρέμβασης. Η υποτροπή καθορίστηκε ως Crohn's Disease Activity Index >150. Ποικίλες ανθρωπομετρικές παράμετροι και ορολογικοί προσδιορισμοί στους οποίους περιλαμβάνονταν ΤΚΕ, CRP, αιμοπετάλια, αλβουμίνη, βιταμίνη B₁₂ και φυλλικό οξύ, διενεργήθηκαν στην αρχή και σε διαστήματα 1, 3, και 6 μηνών μετά την έναρξη της θεραπευτικής παρέμβασης.

Αποτελέσματα: Από τους 83 ασθενείς που αρχικώς περιελήφθησαν στη μελέτη, 76 (91.5%), (36 στην ομάδα του Modulen και 30 στην ομάδα της μεσαλαμίνης) συμπλήρωσαν την μελέτη. Εικοσιπέντε ασθενείς από την ομάδα του Modulen (69%) εξακολούθησαν να παραμένουν σε ύφεση μετά 6 μήνες συγκριτικώς με 18(60%) της ομάδος της μεσαλαμίνης (μη σημαντικές διαφορές). Μεταξύ αυτών που υποτροπίασαν ο μέσος χρόνος υποτροπής ήταν 98 ημέρες στην ομάδα της μεσαλαμίνης συγκριτικώς με 123 της ομάδος του Modulen (μη σημαντικές διαφορές).

Συμπέρασμα: Η θεραπεία συντήρησης με ανοσοτροποποιητική διαίτα (Modulen-IBD) μειώνει τον ρυθμό υποτροπής της νόσου Crohn σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικώς με την μεσαλαμίνη αν και όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

ΟΞΕΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΣ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΩΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΡΙΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης¹, Γ. Μαλγαρινός¹, Ε. Μερίκας¹, Γ. Πέρος²
*Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας¹,
 Δ' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα²*

Εισαγωγή: Η οξεία ιδιοπαθής παγκρεατίτις αντιπροσωπεύει σπάνια εξωεντερική εκδήλωση της νόσου του Crohn, εμφανιζόμενη μετά την διάγνωση της εντερικής νόσου. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η παρουσίαση των κλινικοεπιδημιολογικών χαρακτηριστικών και της πορείας της νόσου τριών περιπτώσεων ασθενών με νόσο Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας μήνες έως έτη πριν την επιβεβαίωση της εντερικής νόσου.

Χαρακτηριστικά των περιπτώσεων: Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από νόσο Crohn. Σε όλους τους ασθενείς εκτεταμένη διαγνωστική έρευνα απέτυχε να καταδείξει δευτερογενές αίτιο στο οποίο να μπορεί να αποδοθεί η εμφάνιση της παγκρεατίτιδας. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών ήσαν η νεαρή ηλικία, ο ήπιος έως μέτριος βαθμός βαρύτητας της παγκρεατίτιδας και η ταυτόχρονη εντόπιση της νόσου στο λεπτό και παχύ έντερο στις δύο από τις τρεις περιπτώσεις. Δεν υπήρξε προτίμηση προς το άρρεν ή θήλυ φύλο. Η πορεία της παγκρεατίτιδας ήταν ευνοϊκή σε όλες τις περιπτώσεις. Στη διάρκεια της παρακολούθησης η οποία κυμάνθηκε από 2 έως 8 χρόνια, δεν παρατηρήθηκε υποτροπή της παγκρεατίτιδας.

Συμπέρασμα: Η περιγραφή αυτή υποστηρίζει την άποψη ότι η οξεία παγκρεατίτις ως εξωεντερική εκδήλωση μπορεί να προηγηθεί της διαγνώσεως της νόσου του Crohn. Οι γαστρεντερολόγοι θα πρέπει να είναι ενήμεροι αυτής της πιθανότητας όταν αντιμετωπίζουν νεαρό ασθενή με εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα οξείας ιδιοπαθούς παγκρεατίτιδας και να ερευνούν προς την πιθανότητα να υπόκειται νόσος Crohn.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER, ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ CROHN ΣΤΟΝ ΙΔΙΟ ΑΣΘΕΝΗ: ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης¹, Ελ-Φελλάχ Νάντια², Ι. Φούσκας¹, Φ. Φωστήρα³,
 Γ. Τερζούδη³, Σ. Πίνης²
*Γαστρεντερολογικό¹ και Β' Χειρουργικό² Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας,
 Ινστιτούτο Ραδιοϊσοτόπων και Ραδιοδιαγνωστικών προϊόντων³ Εθνικό Κέντρο
 Ερευνών «Δημόκριτος», Αθήνα*

Εισαγωγή: Το σύνδρομο Turner (ανωμαλίες του Χ-χρωμοσώματος) συνοδεύεται από διαταραχές στον σωματικό φαινότυπο με κύρια χαρακτηριστικά το βραχύ ανάστημα, τη δυσγενεσία και ανεπάρκεια των ωοθηκών και την δευτερογενή σεξουαλική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτοανόσων νοσημάτων όπως θυρεοειδίτιδα Hashimoto.

Περιγραφή περιπτώσεως: Η ασθενής, Αλβανικής καταγωγής, ηλικίας σήμερα 24 ετών διεκομίσθη στο τμήμα μας από επαρχιακό νοσοκομείο με σκοπό την αντιμετώπιση ενδοκοιλιακού αποστήματος και εντεροδερματικών συριγγίων. Η νόσος άρχεται τον Μάιο του 2008 όταν εισήλθε στο επαρχιακό νοσοκομείο με οξύ κοιλιακό άλγος, εμέτους και πυρετό. Υπεβλήθη σε ερευνητική λαπαροτομία και σκωληκοειδεκτομή με διάγνωση πιθανής οξείας σκωληκοειδίτιδος. Ακολούθησαν επανειλημμένες εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω κοιλιακού άλγους και εμέτων χωρίς να υπάρξει διάγνωση. Στο νοσοκομείο μας εισήχθη με σκοπό την οριστική διάγνωση και αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου. Σε ηλικία 14 ετών ετέθη η διάγνωση του συνδρόμου Turner λόγω χαμηλού αναστήματος και απουσίας δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου. Χορηγήθηκαν αρχικώς οιστρογόνα και ακολούθως προγεστερόνη. Το 2001 ετέθη η διάγνωση της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδος (Hashimoto) για την οποία λαμβάνει συνεχώς Thyroton, καθώς και βιταμίνη D λόγω οστεοπόρωσης. Από διαιτίας αναφέρει υποτροπιάζουσες ωτίτιδες. Η ασθενής δεν καπνίζει. Αντικειμενικώς: Χαμηλό ανάστημα (136cm) και σωματικό βάρος 35Kg. Σχετική μικρογναθία και θολωτή υπερώα. Κλινικώς ευθυρεοειδική. Η μελέτη της ασθενούς περιέλαβε κολονοσκόπηση και ειλεοσκόπηση, ιστολογικές λεπτού και παχέος εντέρου, διάβαση λεπτού εντέρου με βάριο, αξονική τομογραφία κοιλίας, υπερηχογράφημα δεξιού λαγονίου βόθρου και μαγνητική εντερόκλυση. Το σύνολο των ευρημάτων ήταν συμβατό με νόσο Crohn τελικού ειλεού συνοδευόμενη από εντεροδερματικά συρίγγια. Η χρωμοσωμιακή ανωμαλία επιβεβαιώθηκε με κυτταρογενετική μελέτη στο Κέντρο Ερευνών «Δημόκριτος» (καρυότυπος 45X0). Η αγωγή με Infliximab (Remicade) (χημειρικό αντίσωμα έναντι του παράγοντος νέκρωσης του όγκου (αντι-TNF-α)) είχε ως αποτέλεσμα την ταχύτατη -εντός ωρών!!- βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων με διακοπή της παροχής των συριγγίων, εξαφάνιση του κοιλιακού άλγους και σημαντικότερη βελτίωση της γενικής κατάστασης. Η βελτίωση συνεχίστηκε με την δεύτερη και τρίτη δόση του φαρμάκου, όντας τη στιγμή αυτή σε θεραπεία συντηρήσεως. Δεν υπάρχουν σημεία ενεργού νόσου Crohn 3 μήνες μετά την διάγνωση.

Συμπέρασμα: Η νόσος Crohn μπορεί να επιπλέξει σύνδρομο Turner. Η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (Infliximab) μπορεί να επιφέρει θεαματική βελτίωση των συμπτωμάτων.

P13

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΗ ΨΥΧΩΣΙΚΗ ΣΥΝΔΡΟΜΗ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΝΟΣΟΥ CROHN ΣΕ ΝΕΑΡΑ ΑΣΘΕΝΗ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης¹, Γ. Μαλγαρινός¹, Χρύσα Μάλλη¹, Ι. Φούσκας¹,

Κ. Βαγιανός², Κ. Ρόντος³

Γαστρεντερολογικό¹, Α΄ Χειρουργικό², και Ψυχιατρικό³,

Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας

Εισαγωγή: Ψυχωσικές εκδηλώσεις ως πρώτη κλινική εκδήλωση ασθενών με νόσο Crohn δεν έχει μέχρι τούδε περιγραφεί.

Σκοπός: Η περιγραφή ασθενούς η οποία εισήλθε για πρώτη φορά στο νοσοκομείο με εικόνα ψύχωσης και αυτοκτονικές τάσεις συνοδευόμενες από χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο η οποία απεδείχθη ότι έπασχε από νόσο Crohn

λεπτού εντέρου. Περιγραφή περιπτώσεως: Πρόκειται για νεαρά ασθενή ηλικίας 21 ετών η οποία εισήλθε εκτάκτως στην Ψυχιατρική κλινική του νοσοκομείου μας με κλινική εικόνα σοβαρής ψυχιατρικής νόσου (ψύχωση) και ιδέες αυτοκτονίας. Μετά την αρχική φαρμακευτική αντιμετώπιση του σοβαρού ψυχιατρικού νοσήματος μετεφέρθη στην κλινική μας με σκοπό την διερεύνηση και αντιμετώπιση χρόνιου διαρροϊκού συνδρόμου. Τα συμπτώματα εμφανίσθηκαν 6-7 μήνες προηγουμένως με χρόνια διάρροια συνοδευόμενη από μετεωρισμό κοιλίας, έντονο κοιλιακό άλγος, βορβορυγμούς, χαμηλή πυρετική κίνηση και απώλεια βάρους. Αντικειμενικώς η ασθενής εμφάνιζε πλήρη αρνητισμό στην παροχή οποιασδήποτε πληροφορίας σχετικώς με την κλινική της κατάσταση και το ιστορικό της νόσου της, ενώ εκδήλωνε επίμονες αυτοκτονικές τάσεις που απαιτούσαν την επί 24ώρου βάσεως παρακολούθησή της. Ο κλινικοεργαστηριακός της έλεγχος προσανατόλιζε προς την πιθανότητα υπάρξεως φλεγμονώδους εντεροπάθειας, αν και τόσο η κολονοσκόπηση όσο και η ειλεοσκόπηση και τα συνοδά ιστολογικά ευρήματα δεν ήσαν εντόνως συνηγορητικά. Η πορεία της νόσου στη διάρκεια της πολυήμερης νοσηλείας της υπήρξε βαρεία με έντονο κοιλιακό άλγος και κοιλιακή διάταση η οποία κατέστησε αναγκαία της διενέργεια ερευνητικής λαπαροτομίας. Κατά την επέμβαση διαπιστώθηκε σημαντική διάταση των ελίκων του ειλεού και τμήματος της νήστιδος λόγω της υπάρξεως δύο στενωπικών περιοχών εκτάσεως μεγαλύτερης των 8 εκατοστών οι οποίες σχεδόν απέφρασαν τον αυλό. Διενεργήθηκε τμηματική εντερεκτομή και τελικο-τελική αναστόμωση. Η μετεγχειρητική πορεία της νόσου υπήρξε ομαλή. Η ασθενής εξήλθε του νοσοκομείου απαλλαγμένη πλήρως από την ψυχωσική συνδρομή. Εννέα μήνες μετά εμφανίζει κλινικοεργαστηριακή υποτροπή της νόσου. Αντιμετωπίζεται με χορήγηση βιολογικού παράγοντος (Adalimumab, Humira) τα κλινικά αποτελέσματα της χορήγησης του οποίου δεν είναι ακόμη διαθέσιμα.

Συμπέρασμα: Η αινιγματική και πολύπλοκη νόσος Crohn μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή στην ψυχιατρική κλινική μεγάλου νοσοκομείου εφημερίας με εικόνα ψύχωσης ως πρώτη εκδήλωση η οποία αποκαθίσταται πλήρως με την κατάλληλη αγωγή.

P14

ΒΑΡΕΙΑ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΨΩΡΙΑΣΗ ΩΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΩΣ ΝΟΣΟΥ CROHN ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Ι. Φούσκας, Χ. Μάλλη, Γ. Μαλγαρινός
Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας

Εισαγωγή: Η ψωρίαση ως εξωεντερική εκδήλωση της νόσου του Crohn είναι σπάνια. Θεωρείται ότι ακολουθεί την διάγνωση της εντερικής νόσου.

Σκοπός: Η περιγραφή περιπτώσεως ασθενούς με βαρεία δερματική ψωρίαση η οποία προηγήθηκε της διαγνώσεως της εντερικής νόσου για 15 έτη.

Περιγραφή περιπτώσεως: Πρόκειται για γυναίκα ασθενή ηλικίας 65 ετών η οποία διεκομίσθη στο τμήμα επείγοντων του νοσοκομείου μας λόγω αναφερόμενης εκπτώσεως της μυϊκής ισχύος του αριστερού ημίσεως του σώματος με συνοδό καταβολή δυνάμεων. Στο ατομικό της αναμνηστικό αναφέρεται πρόσφατη νοσηλεία για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και εκτεταμένη δερματική

ψωρίαση καταλαμβάνουσα πλέον του 30% της ολικής επιφάνειας του σώματος, χρονολογούμενη από 15ετίας και για την οποία λαμβάνει κατά καιρούς με κορτικοειδή και βιολογικούς παράγοντες (Raptiva injections ανά εβδομάδα). Από 15ετίας επίσης αναφέρει χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο με αυξομειούμενη βαρύτητα το οποίο όμως επιδεινώθηκε τις τελευταίες εβδομάδες. Το ήπιο εγκεφαλικό επεισόδιο αντιμετωπίστηκε συμπτωματικά και η ασθενής παρέπέμφθη στη κλινική μας για περαιτέρω διερεύνηση του διαρροϊκού συνδρόμου. Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος που ακολούθησε έθεσε με μεγάλη πιθανότητα τη διάγνωση νόσου Crohn του παχέος εντέρου (ενδοσκοπικές, ιστολογικές και απεικονιστικές ενδείξεις). Η ασθενής διέκοψε την χρήση του Raptiva και τέθηκε σε αγωγή με anti-TNF-alpha μονοκλωνικό αντίσωμα (Adalimumab – Humira). Το αποτέλεσμα ήταν θεαματικό, όσον αφορά στην ψωρίαση αλλά και ικανοποιητικό, όσον αφορά στην εντεροπάθεια. Η ασθενής βρίσκεται σε αγωγή με τον βιολογικό παράγοντα ήδη για τρεις μήνες με ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα.

Συμπέρασμα: Δερματική ψωρίαση μπορεί να προηγείται της διαγνώσεως της νόσου του Crohn. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι αυτής της πιθανότητας αφού η αντιφλεγμονώδης ή/και ανοσοκατασταλτική αγωγή για την δερματοπάθεια μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα από τον πεπτικό σωλήνα καθυστερώντας έτσι την τελική διάγνωση.

P15

ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ(ΙΦΝΕ) ΠΕΡΙΟΔΟΥ (2001-2008) ΣΤΑ ΔΩΔΕΚΑΝΗΣΑ

N. Παπαντωνίου¹, M. Τζουβαλά², Σ. Καραταπάνης³, M. Κορνελάκης⁴, I. Υψηλάντης⁵, Δ. Γεωργατζής⁴, Στ. Μακαρούνας⁵, Φ. Λίσγος⁶, Γ. Μανώλακας⁴, K. Κατσιμπρής⁵, I. Στουραϊτης⁷

1. Γαστρεντερολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Euromedica Δωδεκανήσου, 2. ΕΑ' Γαστρεντερολόγος, Νοσοκομείο Δυτικής Απτικής «Αγία Βαρβάρα» 3. Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Π., 4. Γενικός Ιατρός, 5. Παθολόγος, 6. ΕΑ' Παθολόγος, Α' Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Π., 7. Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος Γ.Ν.Π.

Σκοπός: Είναι επιδημιολογική μελέτη των ΙΦΝΕ στα Δωδεκάνησα. της τάσης επίπτωσης των, για να εκτιμηθούν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου αυτής της γεωγραφικής περιοχής.

Υλικό και Μέθοδος: Είναι αναδρομική μελέτη σε αρχεία ασθενών από την Δωδεκάνησο που νοσηλεύθηκαν στο γαστρεντερολογικό τμήμα και στις παθολογικές κλινικές του Γ.Ν.Π ή εξετάσθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του Γ.Ν.Π. καθώς και στα Κέντρα Υγείας Αρχαγγέλου και Έμπωνας.

Εξετάσθηκαν 167 φάκελοι ασθενών που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια (συμπτώματα, καλλιέργειες και παρασιτολογικές κοπράνων, ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα). Αποκλείσθηκαν όσοι δεν είχαν τεκμηριωμένη ιστολογική 25(4,97%), αλλοδαποί 24(14,37%), εκείνοι από άλλα μέρη της Ελλάδας 5(2,9%), και οι αδιευκρίνιστες 15(8,98%) κολίτιδες μέχρις ότου η πορεία της νόσου επιτρέψει την ταξινόμηση των. Τελικά στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 98 ασθενείς, 66 με ΕΚ και 32 με ΝΚ. Μελετήθηκαν: φύλο, ηλικία, εντόπιση νόσου.

Αποτελέσματα: ΕΚ είχαν 66 ασθενείς, 36 άνδρες και 30 γυναίκες, μέσος όρος ηλικίας ανδρών: 51,58 έτη και γυναικών: 48,4 έτη. Εντόπιση: 32 (48,48%) είχαν πρωκτίτιδα-ορθίτιδα, 19 (28,78%) στο αρ.κόλον και 15 (22,72%) πανκολίτιδα. Στην ΕΚ δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση του φύλου με την εντόπιση της νόσου. ΝC είχαν 32 ασθενείς, 15 άνδρες και 17 γυναίκες, μέσος όρος ηλικίας ανδρών 53,26 έτη και γυναικών 52,4 έτη. Εντόπιση: 16 (50%) τελική ειλειπίδα, 7 (21,85%) νόσο παχέος εντέρου και 9(28,1%) νόσο λεπτού και παχέος εντέρου. Από τους 16 ασθενείς με ΝC που είχαν τελική ειλειπίδα 12 ήταν γυναίκες.

Συμπεράσματα: Η ΕΚ εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα από τη ΝC στη περιοχή μας. Η ΕΚ εμφανίζεται συχνότερα σε άνδρες και περισσότερο στην περιοχή του ορθοσιγμοειδούς. Σε ΝC, ενώ συνολικά δεν φαίνεται διαφορά ως προς το φύλο, στην τελική ειλειπίδα προσβάλλονται συχνότερα οι γυναίκες.

Ευρετήριο Συγγραφέων

Όνομα

Αγάλος Γ.Ο04, Ρ03
 Αλεξανδρίδης Ε.Ο02
 Αρχαύλης Ε.Ο04, Ρ03
 Αρχιμανδρίτης Α.Ρ03
 Αυγερινός Α.Ρ08
 Βαγιανός Κ.Ρ13
 Βάγιας Ι.Ο05, Ο06
 Βλαχόπουλος Α.Ο01
 Γερμανόπουλος Α.Ο01
 Γεωργατζής Δ.Ρ15
 Γεωργίου Σ.Ο01
 Γεωργόπουλος Φ.Ο03
 Γκίκας Α.Ο03
 Διακονικόλα Δ.Ρ01
 Εφραιμίδου Ε.Ο02
 Ζησιμόπουλος Α.Ο02
 Ζώης Χ.Ο01, Ο06
 Ηλίας Α.Ρ08
 Θεοδωρόπουλος Ι.Ο04, Ρ03
 Θεόπιστος Β.Ο01, Ο06
 Ιγνατιάδου Ε.Ο05
 Καπετάνος Δ.Ρ08
 Καραγιάννη Β.Ρ10
 Καραγιάννης Δ.Ρ07, Ρ09
 Καραδήμα Φ.Ρ03
 Καρακόιδας Χ.Ο04, Ρ03
 Καραταπάνης Σ.Ρ15
 Κατσάνος Κ.Ο01, Ο05, Ο06
 Κατσαρός Σ.Ο01
 Κατσιμπρής Κ.Ρ15
 Κάτσος Ι.Ο02
 Κάπης Ν.Ρ01
 Κητής Γ.Ρ08

Αριθμός Εργασίας

Κίτσης Κ.Ο01
 Κογεβίνας Α.Ο01
 Κοιλάκου Σ.Ο04
 Κορνελάκης Μ.Ρ15
 Κουκλάκης Γ.Ο02
 Κουρτέσας Δ.Ο01
 Κρητικός Κ.Ρ04, Ρ05, Ρ06
 Κώστας Ν.Ο01
 Λίσκος Φ.Ρ15
 Λυρατζόπουλος Ν.Ο02
 Μακαρούνας ΣΤ.Ρ15
 Μαλγαρινός Γ. Ο03, Ρ10, Ρ11, Ρ13, Ρ14
 Μαλιούκη Μ.Ο05
 Μάλλη Χ.Ο03, Ρ13, Ρ14
 Μάντζαρης Γ.Ι.Ο04, Ρ03
 Μαντζιώρας Μ.Ρ04, Ρ05, Ρ06
 Μανώλακας Γ.Ρ15
 Μανωλάς Κ.Ο02
 Μαρζιγιέ Μ.Ρ02
 Μάρης Θ.Ρ08
 Μασαλάς Κ.Ο01
 Μερίκας Ε.Ρ11
 Μοναστηριώτης Ν.Ο01
 Μπάλλας Σ.Ρ03
 Μπαλταγιάννης Γ.Ο01
 Μπέκα Α.Ο05
 Μυλωνάκη Μ.Ο03
 Νάντια Ελ-Φελλάχ.Ρ12
 Νικολοπούλου Β.Ρ02
 Ξιάρχος Π.Ρ08
 Ξουραφάς Β.Ρ04, Ρ05, Ρ06
 Πάνος Γ.Ρ02
 Παντερής Β.Ο03

Παπαδημητρίου Κ.	P01	Χαραμής Σ.	P01
Παπαδόπουλος Μ.	O01	Χατζόπουλος Α.	P04, P05, P06
Παπαθανασόπουλος Α.	O01	Χέρας Π.	P04, P05, P06
Παπαμιχαήλ Κ.	O04, P03	Χιωτακάκου Ε.	P07, P09
Παπαντωνίου Ν.	P15	Χρηστίδου Α.	O04
Πασάς Θ.	O01	Χριστοδούλου Δ.	O01, O05, O06
Πέρος Γ.	P11	Χριστοπούλου Ο.	P08
Πίνης Ι.	P12	Χρόνης Α.	P02
Πολυζογοπούλου Ε.	P02	Ψηλοπαναγιώτη Α.	P02
Ρισβάνη Α.	P09		
Ρόντος Κ.	P13		
Σακιζλής Γ.	P07, P09		
Σαμανταρά Φ.	P08		
Σαπουντζής Α.	P02		
Σκύρλας Α.	P01		
Σμυρνίδης Α.	O04, P03		
Σπηλιάδη Χ.	P09		
Σταματάκη Α.	P10		
Στάμου Π.	O05		
Στουραϊτης Ι.	P15		
Ταλουμτζής Χ.	P08		
Τερζής Κ.	P07, P09		
Τερζούδη Γ.	P12		
Τζαμπούρας Ν.	O01		
Τζουβαλά Μ.	P15		
Τριανταφυλλίδης Ι.	O03, P10, P11, P12, P13, P14		
Τσακίρης Β.	O05		
Τσιάνος Β.Ε.	O01, O05, O06		
Τσιβράς Δ.	O04, P03		
Τσιρογιάννη Α.	P03		
Υψηλάντης Ι.	P15		
Φίλης Σ.	O01		
Φούσκας Ι.	O03, P12, P13, P14		
Φωστήρα Φ.	P12		
Χαιρακάκης Π.	O03		

Salofalk® Granu-Stix

Γαστροανθεκτικά κοκκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

1000 mg



Κάθε φακελλίσκος περιέχει
1000mg mesalazine.

U.K. HAI K PHARMA GmbH



Winkelweg 26
70061 Fellbach
Germany

ΠΡΙΝ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΘΕΙΤΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

 **Galenica a.e.**
<http://www.galenica.gr>

Αθήνα: Ελευθερίου 4, 115 81 Κηφισιά, Τηλ.: 210 5281700
Θεσσαλονίκη: Κουντουριώτου & Φασανού 2, Τηλ.: 2310 542685

Επιστημονικό Τμήμα: Τηλ.: 210 5281731
Τμήμα Φαρμακοπαγρύπνησης: Τηλ.: 210 5281805

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΓΟΠΝ

Απελευθερώστε τους από την 1^η ημέρα!



Nexium®
esomeprazole
... και ξενοιάστε

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: NEXIUM® γαστροπροστακτικό δισκία 20 mg, NEXIUM γαστροπροστακτικό δισκία 40 mg. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε δισκίο περιέχει: 20 mg ή 40 mg esomeprazole (ως trihydrate). Για το έλδος βλέπε λήμμα 5.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Γαστροπροστακτικό δισκίο 20 mg. Ανοξιδό ροζ, χρωματισ, επιμήκη, εγκοπή, επικαλυμμένο με υμένιο λεπτό, χρησιμοποιεί με την ετικέτη 20 mg στη μία πλευρά και στην άλλη 40 mg. Ροζ, επιμήκη, εγκοπή, επικαλυμμένο με υμένιο λεπτό, χρησιμοποιεί με την ετικέτη 40 mg στη μία πλευρά και στην άλλη. **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Για άτομα Nexium: ενδείκνυται για: (1) θεραπεία από γαστρο-επιστροφή παλινδρομήση, (2) θεραπεία της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας από γαστρο-επιστροφή παλινδρομήση, (3) μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπής σε ασθενείς στους οποίους οι βλάβες από την οισοφαγίτιδα έχουν επισκευαστεί, (4) αντιμετώπιση συμπτωμάτων γαστρο-οισοφαγικής παλινδρομήσης. Σε συνδυασμό με το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα αντιβιοτικών για την εκρίζωση του *Helicobacter pylori* του πυλωρού και την... (5) επώδυνη και διακεκομμένη έλκος που σχετίζεται με το *Helicobacter pylori* του πυλωρού και την... (6) επώδυνη και διακεκομμένη έλκος που σχετίζεται με το *Helicobacter pylori* του πυλωρού. Σε ασθενείς που απαιτείται συντήρηση: θεραπεία με Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ). Επώδυνη γαστρικών ελκών που σχετίζονται με τη χρήση Μη στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων. Πρόληψη γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών που σχετίζονται με τη χρήση ΜΣΑΦ σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο θανατηφόρας έλκους. Θεραπεία του Συνδρόμου Zollinger-Ellison. **4.3 Αντενδείξεις:** Γνωστή υπερευαισθησία στην esomeprazole, υποκαταστάτες βενζιμιδαζόλης ή σε κάποιο άλλο από τα συστατικά του φαρμάκου. Η esomeprazole είναι ένας από τους ΠΡΟΓΕΝΕΤΕΣ και οι άλλοι ΠΡΟΓΕΝΕΤΕΣ δεν πρέπει να συγχρησιμοποιούνται με απόληψη (βλέπε λήμμα 4.5). **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Παρουσία επιπλοκών συμπτωμάτων (π.χ. σημαντική μη επιβεβαιωμένη απώλεια βάρους, επαναλαμβανόμενα έμετοι, διάρροια, αιματώδης ή μελανός και σε περίπτωση υποψίας ή παρουσίας γαστρικού έλκους. Σε πρώτο στάδιο να αποκλειστεί η ύπαρξη κακοήθειας, πριν η θεραπεία με Nexium μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα, καθυστερώντας έτσι τη διάγνωση. Ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία (ιδίαιτερα όσοι ακολουθούν θεραπεία για πάνω από ένα χρόνο) πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Ασθενείς που βρίσκονται σε κατ' επιλογήν θεραπεία θα πρέπει να συμβουλευθούν να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους αν εμφανιστεί αλλαγή στους χαρακτηρισμούς των συμπτωμάτων τους. Όταν συνταγογραφείται επιμετροπρίλη για κατ' επιλογήν θεραπεία, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επιπτώσεις των αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα, λόγω της επίδρασης των συγκοινωνούντων στο πλάσμα της επιμετροπρίλης. Βλέπε λήμμα 4.5. Όταν συνταγογραφείται επιμετροπρίλη για την εκρίζωση του *Helicobacter pylori* του πυλωρού, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανές αλληλεπιδράσεις για όλα τα συστατικά του αντιβιοτικού θεραπευτικού σχήματος. Η κλαριθρομίνη είναι ένας ισχυρός ανασταλτής του CYP3A4 και γι' αυτό τα λόγω πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αντενδείξεις και οι αλληλεπιδράσεις της κλαριθρομίνης όταν χρησιμοποιείται το πρώτο θεραπευτικό σχήμα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 όπως η αμοξικίνη. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σουκράλη. Ασθενείς με απόλυτη κληρονομική προβλήση δυσανεξίας στη σουκράλη, διαταραχές της γλυκόζης-γαλακτόσης ή ανεπάρκειας σακχαρώδους απορρόφησης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν διαπιστωθεί ή υπάρχει υποψία συσχέτισης τους με την esomeprazole από ως κλινικές μελέτες. Κάτω απ' αυτές δεν έχει βρεθεί ότι είναι δόσο-εξαρτημένη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με την συχνότητα (συχνότητα: >1/100, <1/10, συχνότητα: <1/1000, <1/10.000, <1/100.000, πολύ σπάνια: <1/10.000). Διαταραχές ανοσοποιητικού και λεμφικού συστήματος: Σπάνιας, Λευκοπενία, Θρομβοπενία. Πολύ σπάνιας, Ακροκυανωσία, πανκυτοπενία. Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος: Σπάνιας: Αντιδράσεις υπεραιμικής ή/και πυρετός, συγγενή και αυτοάνοσες αντιδράσεις/καταστάσεις (shock) Μεταβιβάσιμη διαταραχή και διαταραχές όρασης: Σπάνιας: Περικαρδιακό οίδημα, Σπάνιας: Υπονατρίαια, Φλεγμονώδης διαταραχή: Σπάνιας: Αλβινία, Σπάνιας: Διγλωσσία, σύγχυση, κατάπληξη, Πόνο σπάνιας: Επιδερμική φουσκάλλωση, Διαταραχές νεφρικού συστήματος: Σπάνιας: Κεφαλαλγία, Σπάνιας: Σόλη, παραρριζοειδής, ισχιαλγία, Σπάνιας: Διαταραχές της γεύσης, Διαταραχές των οστών: Σπάνιας, Οσφυϊκός πόρος, Διαταραχές του αίτος και του λεμφικού: Σπάνιας: Τύφλος, Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, του μεταβολισμού και της διατροφικής χάρης, Σπάνιας: Βρογχόσπασμος, Γαστροεντερικές διαταραχές: Σπάνιας: Καούρα, έλκος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, ναυτία/έμετος, Σπάνιας: Ήπιος πόνος, Σπάνιας: Σπυρριμώδη, γαστροεντερική καταιγιστική, Διαταραχές ήπιος γαστρίτιδας: Σπάνιας: Αίτηση των ηπαιτικών ενζύμων, Σπάνιας: Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο, Πολύ σπάνιας: Ηπατική ανεπάρκεια, κυκλοφορική σε ασθενείς με προδιάθεση ηπιαστή νόσο, Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Σπάνιας: Δερματίτις, κνίδα, εξάνθημα, κνίδα, Σπάνιας: Μυκητιασική φανεομυκητίαση, Πολύ σπάνιας: Πολύσπορη κνίδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών, Σπάνιας: Αρθροπάθεια, μυαλγία, Πολύ σπάνιας: Μυϊκή αδυναμία, Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: Πολύ σπάνιας: Λιμφοκτωρία νεφρική Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος και των ματιών: Σπάνιας: Γνωστική απώλεια, Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης: Σπάνιας: Αίθριος κόπωση, αιμωγή οπίσθιας. Για περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, παρακαλούμε να απευθύνεστε στην εταιρεία AstraZeneca.

AstraZeneca
Βιοτεχνολογία 4 & Απορροή, 151 75 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ: 210 68 71 800, fax: 210 68 99 195,
mhl παραγγέλλει 210 55 56 970-72, fax: 210 55 56 973
www.astrazeneca.gr