

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**

**MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής**

**Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Τίτλος ΜΔΕ**

Ο κίνδυνος για κακοήθειες νεοπλασίες σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσος  
του εντέρου: μια μελέτη με ομάδα ελέγχου.

The risk for malignancies in patients with inflammatory bowel disease: a case control  
study.

Όνομα: Καλλιόπη Φωτεινογιαννοπούλου

Αρ. μητρώου: 7450492100039

Επάγγελμα: Επικουρική Επιμελήτρια Β, Γαστρεντερολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ,  
Ηράκλειο, Κρήτη

Επιβλέπων καθηγητής ΜΔΕ: Ιωάννης Κουτρομπάκης, Καθηγητής

Γαστρεντερολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Κρήτης

**ΑΘΗΝΑ 2023**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**

**MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής**

**Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Τίτλος ΜΔΕ**

Ο κίνδυνος για κακοήθειες νεοπλασίες σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσος του εντέρου: μια μελέτη με ομάδα ελέγχου.

The risk for malignancies in patients with inflammatory bowel disease: a case control study.

Όνομα: Καλλιόπη Φωτεινογιαννοπούλου

Αρ. μητρώου: 7450492100039

Επάγγελμα: Επικουρική Επιμελήτρια Β, Γαστρεντερολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ,

Ηράκλειο, Κρήτη

### **Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής**

- 1) Ιωάννης Κουτρομπάκης, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης.
- 2) Θεόδωρος Σεργεντάνης, Επίκουρος Καθηγητής Επιδημιολογίας – Μεθοδολογίας της Έρευνας Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Σχολή Δημόσιας Υγείας, ΠΑΔΑ.
- 3) Φλώρα Ζαγουρή, Παθολόγος Ογκολόγος, Καθηγήτρια Θεραπευτικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

## Πρόλογος και Ευχαριστίες

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε κατά την χειμερινή περίοδο του Ακαδημαϊκού Έτους 2022 - 2023, στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “ Κλινικές Μελέτες-Σχεδιασμός και εκτέλεση” του ΕΚΠΑ.

Η εργασία πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη του κ. Ιωάννη Κουτρομπάκη, Καθηγητή του Τμήματος Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, στην Γαστρεντερολογική κλινική του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ηρακλείου στην Κρήτη. Μέλη της εξεταστικής επιτροπής είναι ο κ. Θεόδωρος Σεργεντάνης, Επίκουρος Καθηγητής Επιδημιολογίας – Μεθοδολογίας της Έρευνας Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Σχολή Δημόσιας Υγείας, ΠΑΔΑ και η κ. Φλώρα Ζαγουρή, Παθολόγος Ογκολόγος, Καθηγήτρια Θεραπευτικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

Αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση των πιθανών αιτιολογικών παραγόντων που σχετίζονται με την ανάπτυξη κακοήθων νεοπλασμάτων σε ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Οφείλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες, προς τον επιβλέποντα της εργασίας, Καθηγητή κ. Ιωάννη Κουτρομπάκη, για την καθοδήγησή του, και την πολύτιμη βοήθεια που προσέφερε σε κάθε στάδιο της εργασίας μου αυτής αλλά και για την στήριξη που μου παρείχε κατά την διάρκεια όλων των ετών της ειδικότητας μου καθώς ήταν ο δάσκαλος που με μύησε στην τέχνη της Γαστρεντερολογίας και με ενέπνευσε να ασχοληθώ με το αντικείμενο των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου. Δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τις πολύτιμες συνεργάτιδες, συνάδελφους και φίλες μου Ελίνα Ορφανουδάκη και Ειρήνη Θεοδωράκη, που μαζί περπατήσαμε τον δύσκολο δρόμο της ειδικότητας της Γαστρεντερολογίας, για την διαρκή υποστήριξη τους. Ευχαριστώ θερμά την οικογένεια και τους φίλους μου για την κατανόηση που έδειξαν την περίοδο εκπόνησης της εργασίας μου. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τον σύντροφο μου Γιάννη Ρουσάκη και να του αφιερώσω την εργασία αυτή γιατί χάρη σε αυτόν βρήκα τη δύναμη να συνεχίσω.

## Πίνακας Περιεχομένων

<i>Πρόλογος και Ευχαριστίες</i> .....	4
<i>Συντομογραφίες</i> .....	6
<i>Περίληψη</i> .....	7
<i>Abstract</i> .....	8
<i>Εισαγωγή Γενικό Μέρος: Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου</i> .....	12
Κεφάλαιο 1: Ορισμός-Ιστορικά Στοιχεία .....	12
Κεφάλαιο 2: Επιδημιολογία .....	14
Κεφάλαιο 3: Γενετική .....	17
Κεφάλαιο 4: Παθογένεση .....	21
4.1 Μικροβίωμα και τα εντερικά παθογόνα .....	21
4.2 Διαταραχή του εντερικού φραγμού, της αυτοπεψίας και της ικανότητας αναγνώρισης των μικροβίων .....	25
4.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες .....	26
4.4 Διαταραχή στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος .....	29
Κεφάλαιο 5: Φυσική Πορεία .....	31
Κεφάλαιο 6: Ταξινόμηση .....	35
Κεφάλαιο 7: Διαγνωστική Προσέγγιση και παρακολούθηση .....	38
Κεφάλαιο 8: Θεραπευτική Αντιμετώπιση .....	48
Βιβλιογραφία .....	54
<i>Εισαγωγή Ειδικό Μέρος: Οι Κακοήθεις Νεοπλασίες στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου</i> .....	65
Καρκίνος Παχέος Εντέρου .....	65
Καρκίνος Λεπτού Εντέρου .....	68
Χολαγγειοκαρκίνωμα .....	68
Εξωεντερικές Κακοήθειες Συμπαγείς όγκοι .....	68
Αιματολογικές Κακοήθειες .....	68
Κακοήθειες που σχετίζονται με την θεραπεία .....	68
<i>Υλικά και Μέθοδος</i> .....	70
<i>Αποτελέσματα</i> .....	71
<i>Συζήτηση</i> .....	75
<i>Βιβλιογραφία</i> .....	78
<i>Παράρτημα</i> .....	80

## Συντομογραφίες

ΙΦΝΕ, Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου

ΕΚ, Ελκώδης Κολίτιδα

NC, Νόσος του Crohn

ΚΝ, Κακοήθεις Νεοπλασίες

anti-TNFs, anti-Tumor Necrosis Factors

OR, Odds Ratio

IBD, Inflammatory Bowel Disease

CD, Crohn's disease

UC, Ulcerative colitis

CA, Cancer

CRC, Colorectal Cancer

IMMs, Immunomodulators

AZA, Azathioprine

MTX, Methotrexate

CLL, Chronic Lymphocytic Leukemia

GIST, Gastrointestinal Stromal Tumor

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ) εμφανίζουν κακοήθεις νεοπλασίες (ΚΝ) έως και στο 30%. Οι ΚΝ αποτελούν την 2<sup>η</sup> αιτία θανάτου στις ΙΦΝΕ, μετά τα καρδιαγγειακά, όπως στον γενικό πληθυσμό.

**Σκοπός και Μέθοδος:** Η καταγραφή των ΚΝ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ από 06/2012-06/2022 της βάσης δεδομένων και η αντιστοίχιση αυτών με ασθενείς με ΙΦΝΕ χωρίς ΚΝ [1:3 ως προς την διάγνωση (νόσο Crohn NC και ελκώδη κολίτιδα ΕΚ), την ηλικία (+-5χρόνια) και το φύλο] ώστε να αναδειχτούν πιθανοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΚΝ.

**Αποτελέσματα:** Από τους 2.382 ΙΦΝΕ ασθενείς της βάσης δεδομένων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου και του Βενιζελείου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου 107 (4.5 %) διαγνώστηκαν ΚΝ κατά την παρακολούθηση της ΙΦΝΕ ενώ 22 (0.92 %) είχαν ΚΝ πριν τη διάγνωση ΙΦΝΕ. Στον Πίνακα 1 περιλαμβάνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, και δεδομένα θεραπείας, των ασθενών με και χωρίς ΚΝ και ΙΦΝΕ (107 με ΚΝ και 321 χωρίς). Από αυτούς με ΚΝ οι 49 (45.8%) ήταν γυναίκες, 54 (50.5%) είχαν NC, η διάμεση ηλικία διάγνωσης της ΚΝ ήταν τα 61 έτη (51.3-69.8) και η διάμεση διάρκεια ΙΦΝΕ ήταν 10 έτη (0-40). Τριάντα τρεις ασθενείς (30.8%) με ΚΝ-ΙΦΝΕ είχαν γνωστό οικογενειακό ιστορικό ΚΝ και 28 (26.1 %) ήταν ενεργοί καπνιστές ενώ 46 (42.9 %) πρώην καπνιστές. Αποκλειστικά μη ανοσοκατασταλτική αγωγή είχαν λάμβαναν οι 61 (57%), οι 38 (35.5%) είχαν εκτεθεί σε ανοσοκατασταλτικά κάποια στιγμή, οι 32 (29.9%) σε anti-TNFs, οι 20 (18.7%) σε άλλους βιολογικούς παράγοντες και τέλος μόνο 8 (7.5%) είχαν λάβει συνδυαστική θεραπεία. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΚΝ ήταν εξω-εντερικές, μόνο 12 (10.9 %) είχαν καρκίνο παχέος εντέρου και 11 (10.3 %) είχαν υποτροπή της ΚΝ ενώ 19 (17.8 %) απεβίωσαν εξαιτίας της. Στην μονοπαραγοντική ανάλυση η διάμεση διάρκεια ΙΦΝΕ (OR 0.96, CI 95%0.94- 0.99), ο φλεγμονώδης φαινότυπος στην NC (OR 0.46, CI 95% 0.23-0.93) και η θεραπεία με άλλους βιολογικούς παράγοντες (μη anti-TNFs) (OR 0.50, CI 95%0.29- 0.86) ήταν προστατευτικοί παράγοντες, ενώ η εντόπιση της NC στο παχύ έντερο (OR 3.24, CI 95% 1,49-7,04) βρέθηκε να είναι παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΚΝ (Πίνακας 1). Δεν βρέθηκε συσχέτιση με τα χαρακτηριστικά της ΙΦΝΕ, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό ΚΝ και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο ο φλεγμονώδης φαινότυπος της NC (OR 0.28, CI 95%0.09-0.58) ήταν προστατευτικός παράγοντας ενώ η εντόπιση στο παχύ έντερο παρέμεινε παράγοντας κινδύνου για ΚΝ (OR 4.8, CI 95% 1.81-12.79) (Πίνακας 2).

**Συμπεράσματα:** Τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και η χρήση ανοσοκατασταλτικής αγωγής δεν φάνηκε να σχετίζεται με την ανάπτυξη ΚΝ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Μόνο ο φαινότυπος και η εντόπιση της NC ίσως παίζει ρόλο.

## Abstract

**Background:** There is evidence that about 30% of the patients with inflammatory bowel disease (IBD) develop malignancies which constitute the second cause of death, after cardiovascular diseases, such as in general population.

**Methods:** The aim of this study was to investigate possible risk factors for development of malignancies in IBD patients followed in two tertiary centres. It was a retrospective analysis of prospectively recorded data in an established IBD registry for seven years (06/2012 to 12/2022). IBD patients with malignancies were compared with controls-IBD patients without malignancies [matching 1:3 according to sex, IBD diagnosis (Ulcerative Colitis; UC, Crohn's Disease; CD) and age ( $\pm 5$  years)] so as to elucidate possible risk factors for cancer (CA) development in these individuals.

**Results:** From a total of 2.382 IBD patients of the IBD registry in University Hospital and Benizelion General Hospital of Heraklion in Crete, 107 (4.5 %) were diagnosed with CAs during their follow-up whereas 22 (0.92 %) had a history of CA before IBD diagnosis. Demographic, clinical and therapeutic data for the total of 428 patients (107 with CA and 321 without CA) are presented in Table 1. Among patients with CA, 49 (45.8%) were females, 54 (50.5%) had CD, the median age of CA diagnosis was 61 years (51.3-69.8) and the median IBD duration was 10 years (0-40). Thirty-three (30.8 %) of the CA-IBD patients had known familial history of CA and 28 (26.1%) were active smokers whereas 46 (42.9 %) were ex-smokers. Thirty-eight patients (35.5%) were exposed to immunomodulators, 32 (29.9%) to anti-TNFs, 20 (18.7%) to other biologics and 8 (7.5%) to combination treatment. The majority of CA cases were extra-intestinal, only 12 (10.9%) had colorectal cancer (CRC) and 11 (10.3%) had a CA recurrence whereas 19 (17.8%) died from the CA. In the univariate analysis the median IBD duration (OR 0.96, CI 95% 0.94- 0.99), inflammatory phenotype in CD (OR 0.46, CI 95% 0.23-0.93) and treatment with other biologics (other than ant-TNFs) (OR 0.50, CI 95% 0.29- 0.86) were protective factors, whereas colonic location in CD (OR 3.24, CI 95% 1,49-7,04) found to be a risk factor for CA development (Table 1). No association with disease characteristics, smoking habits, family history of CA and extra intestinal manifestations was found. In the multivariate analysis only CD inflammatory phenotype (OR 0.28, CI 95% 0.09-0.58) was a protective factor whereas colonic location (OR 4.8, CI 95% 1.81-12.79) remained a risk factor for malignancies (Table 2).

**Conclusions:** The majority of the examined demographic and clinical characteristics including use of advanced medications are not associated with the development of malignancies in patients with IBD. Only CD phenotype and location maybe plays a role.



**Table 1.** Clinical and Demographic characteristics of the study population (N=428)

Patients, N	IBD Ca 107 (%)	IBD Controls 321 (%)	P
Median IBD duration (range, years)	10 (0-40)	13 (1-61)	0.0003
Active Smokers (N, %)	28 (26.2)	88 (27.4)	0.8954
Ex-Smokers (N, %)	46 (42)	129 (40.2)	0.7469
Median BMI (range)	26.4 (18.4-39.3)	26.6 (18-50.2)	0.7074
Family history of Ca (%)	33 (30.8)	91 (28.3)	0.7475
<b>CD phenotype</b>			
Inflammatory (%)	36 (33.6)	135 (42)	0.0279
Non-inflammatory (%)	18 (16.8)	27 (8.4)	0.2302
<b>CD Location</b>			
Ileal (%)	22 (20.5)	90 (28)	0.0684
Colonic (%)	15 (14)	18 (5.6)	0.0021
Ileo-colonic (%)	17 (15.9)	54 (16.8)	0.7340
Perianal (%)	7 (6.5)	18 (5.6)	0.5442
<b>UC Location</b>			
Proctitis (%)	7 (6.5)	21 (6.5)	0.5090
Left-sided UC (%)	23 (21.4)	65 (20.2)	0.9162
Extensive UC (%)	23 (21.5)	73 (22.8)	0.6462
IBD Surgeries (%)	11 (10.2)	29 (9)	0.7085
Extra-intestinal Manifestations (%)	33 (30.8)	113 (35.2)	0.2723
Non-immunosuppressive Treatment (%)	61 (57)	182 (56.6)	0.9741
IMMs (AZA, MTX) (%)	38 (35.5)	103 (32.1)	0.5005
Median duration of IMMs (months, range)	72 (3-252)	58 (1-300)	0.1445
Anti-TNFs (%)	32 (29.9)	86 (26.8)	0.7208
Median duration of anti-TNFs (months, range)	55 (2-268)	55 (0.5-228)	0.8038
Other Biologics (%)	20 (18.7)	39 (12.2)	0.7438
Median duration of other Biologics (months, range)	18 (4-32)	18 (0.5-56)	0.5979
Combination Treatment (%)	8 (7.5)	26 (8)	0.8455
Median duration of Combination Treatment (months, range)	24.5 (9-201)	53 (0.5-228)	0.4473

**Table 2.** Types of Malignancies (N= 110) in 107 Patients with IBD

Type of Malignancy	Cases of Malignancies (N= 110)
Colorectal Cancer	12
GIST	1
Cancer of Gastro-esophageal	1
Cholangiocarcinoma	2
Hepatocellular Carcinoma	1
Pancreatic Cancer	1
Breast Cancer	9
Ovarian Cancer	1
Endometrial Cancer	1
Vulvar Cancer	1
Neuroendocrinic Cancer	3
Lung Cancer	12
Kidney Cancer	3
Bladder Cancer	4
Prostate Cancer	17
Hepatic Lymphoma	1
Splenic Lymphoma	1
Thyroid Cancer	17
Solitary Fibrous Tumor	1
Non-Melanoma Skin Cancer	9
Melanoma	1
Lymphoma	4
Head and Neck Cancer	3
Multiple Myeloma	2
MDS	1
CLL	1

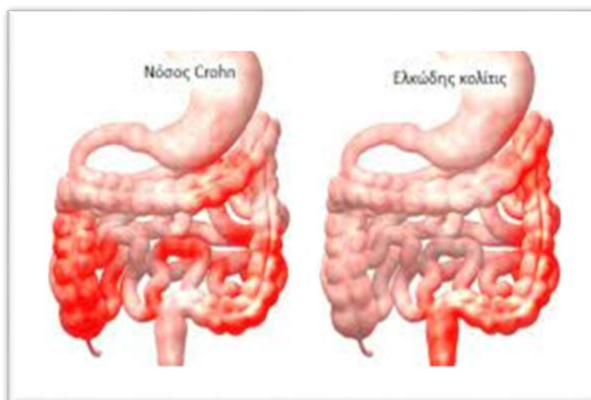
**Table 3.** Univariate and multivariate analysis. Risk factors for malignancies development in IBD patients

Risk factors	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Median Age of Ca diagnosis (range)	0.97 (0.95-0.98)	0.93		
Median IBD duration (range, years)	0.96 (0.94- 0.99)	0.003	0.95 (0.90-1.01)	0.08
Active Smokers (N, %)	0.97 (0.59- 1.59)	0.89		
Ex-Smokers (N, %)	1.08 (0.69-1.68)	0.75		
Median BMI (range)	0.99(0.95-1.04)	0.87		
Family history of Ca (%)	1.08 (0.67- 1.75)	0.75		
Inflammatory (%)	0.46 (0.23-0.93)	0.03	0.28 (0.09- 0.58)	<b>0.002</b>
Non-inflammatory (%)	1.83 (0.87- 3.83)	0.10		
Ileal (%)	0.55 (0.29 - 1.05)	0.07		
Colonic (%)	3.24 (1.49-7.04)	0.003	4.80 (1.81- 12.79)	<b>0.0017</b>
Ileo-colonic (%)	0.89 (0.45- 1.75)	0.73		
Perianal (%)	1.34 (0.52- 3.42)	0.54		
Proctitis (%)	1.35 (0.55- 3.32)	0.51		
Left-sided UC (%)	1.03 (0.55- 1.93)	0.92		
Extensive UC (%)	0.86 (0.46- 1.61)	0.65		
IBD Surgeries (%)	1.15 (0.55- 2.39)	0.71		
Extra-intestinal Manifestations (%)	0.77 (0.48- 1.23)	0.27		
Non-immunosuppressive Treatment (%)	1.01 (0.65- 1.57)	0.97		
IMMs (AZA, MTX) (%)	1.17 (0.74- 1.86)	0.50	1.00 (0.10-1.01)	0.25
Median duration of IMMs (months, range)	1.01 (1.00-1.01)	0.02		
Anti-TNFs (%)	1.09 (0.67- 1.78)	0.72		
Median duration of anti-TNFs (months, range)	1.00 (0.99- 1.01)	0.48		
Other Biologics (%)	0.50 (0.29- 0.86)	0.01	0.86 (0.37-1.97)	0.72
Median duration of other Biologics (months, range)	1.00 (0.99- 1.01)	0.36		
Combination Treatment (%)	1.24 (0.66- 2.31)	0.51		
Median duration of Combination Treatment (months, range)	0.99 (0.98- 1.01)	0.56		

# Εισαγωγή Γενικό Μέρος: Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου

## Κεφάλαιο 1: Ορισμός-Ιστορικά Στοιχεία

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνουν την Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ) και τη Νόσο του Crohn (NC) και είναι παθήσεις που διαδράμουν χρόνια πορεία με εξάρσεις και υφέσεις. Πρόκειται για μια χρόνια και υποτροπιάζουσα φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα που μπορεί να δημιουργήσει τελικά μόνιμες, μη αναστρέψιμες βλάβες, με καταστροφικές συνέπειες για τους ασθενείς. Η ΕΚ προσβάλλει μόνο το παχύ έντερο ενώ η NC μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα. Οι κλινικές εκδηλώσεις αφορούν πρωτίστως το έντερο και συνίστανται σε χρόνια διάρροια με ή χωρίς πρόσμιξη αίματος, κοιλιακό άλγος και πυρετό όμως είναι δυνατόν να προσβληθούν και άλλα συστήματα στα πλαίσια των εξω-εντερικών εκδηλώσεων στο 50% τουλάχιστον των ασθενών και τότε τα συμπτώματα αφορούν το σύστημα που πάσχει. Αρκετά συχνά προσβάλλεται το μυοσκελετικό σύστημα (αρθραλγίες, περιφερική αρθρίτιδα, σπονδυλαρθρίτιδα), οι οφθαλμοί (ιριδοκυκλίτιδα, ραγοειδίτιδα, ιρίτιδα), το δέρμα (οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα) κ.α. Μάλιστα στο 25% των περιπτώσεων είναι δυνατόν οι εξω-εντερικές εκδηλώσεις να προηγούνται των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Σε μικρό ποσοστό (5%) οι ασθενείς δεν είναι δυνατόν να καταταχθούν σε καμία από τις δύο ΙΦΝΕ (ΕΚ, NC) και τότε μιλάμε για αδιευκρίνιστη κολίτιδα.



Η ΕΚ περιγράφηκε πρώτη φορά το 1875 από δύο Άγγλους ιατρούς, τον Wilks και Moxon, που την ξεχώρισαν για πρώτη φορά από τη λοιμώδη διάρροια περιγράφοντας την περίπτωση μιας νεαρής ασθενούς η οποία εμφάνιζε φλεγμονή με έλκη στο παχύ έντερο ενώ παρουσίαζε διάρροιες με πρόσμιξη αίματος και τελικά απεβίωσε<sup>1</sup>. Μέχρι 1909, υπάρχουν αναφορές ότι τουλάχιστον 317 ασθενείς είχαν νοσηλευτεί σε διάφορα νοσοκομεία της Αγγλίας με φλεγμονή και εξελκώσεις του παχέος εντέρου, πολλοί από τους οποίους πέθαναν από σοβαρές επιπλοκές όπως διάτρηση, περιτονίτιδα, αιμορραγία, σήψη και πνευμονική εμβολή<sup>2</sup>. Αρχικά η αιτιολογία της ΕΚ είχε αποδοθεί στην διατροφή, σε αλλεργία και σε ψυχογενείς αιτίες. Η θεραπεία της περιλάμβανε αρχικά, το 1938, αντιβιοτικά υπαγορεύοντας έτσι πιθανή λοιμώδη συνιστώσα στην αιτιολογία της νόσου. Αργότερα όμως, το 1950, η

ανταπόκριση της νόσου στα κορτικοστεροειδή προσανατόλισε την αιτιολογία της ΕΚ προς έναν ανοσολογικό μηχανισμό<sup>3</sup>.

Σε ότι αφορά στην NC, ήδη από το 1612 αλλά και λίγο μετά το 1700, υπάρχουν αναφορές από νεκροτομικά ευρήματα<sup>4</sup>, νεαρών ενήλικων ασθενών με κοιλιακό άλγος, φλεγμονή στον τελικό ειλέο και λεμφαδενοπάθεια μεσεντερίου<sup>5-7</sup>. Το 1938 ο Colles από το Δουβλίνο περιέγραψε ουσιαστικά περιπτώσεις παιδιών με NC και διατηρούντα φαινότυπο νόσου με περιεδρικά συρίγγια<sup>8</sup>. Η νόσος τελικά ονομάστηκε νόσος του Crohn προς τιμήν του Νεοϋορκέζου γιατρού Burrill Crohn ο οποίος, το 1932, μαζί με τους συνεργάτες του, περιέγραψαν μια σειρά με τέτοιους ασθενείς<sup>9</sup> αλλά και αργότερα, το 1936, δημοσίευσαν 9 περιπτώσεις ασθενών με φλεγμονή στον τελικό

ειλέο και στο δεξιό κόλο<sup>10</sup> (Εικόνα 1). Η αιτιολογία της NC αρχικά είχε αποδοθεί σε λοιμώδεις παράγοντες, σε διαταραχή αγγειακής και λεμφαγγειακής κυκλοφορίας, ενώ αργότερα, το 1943, ο Tallroth ανέφερε την ύπαρξη πολλών ηωσινοφίλων σε βιοψίες και χαρακτήρισε τη νόσο ως «αλλεργική ειλεΐτιδα»<sup>11</sup>. Το 1938 ο Coffey είχε αναδείξει για τη NC ότι πρόκειται για μια χρόνια κοκκιωματώδη φλεγμονή που μπορεί να προκαλέσει στενώσεις στο λεπτό έντερο και συρίγγια<sup>12</sup>.



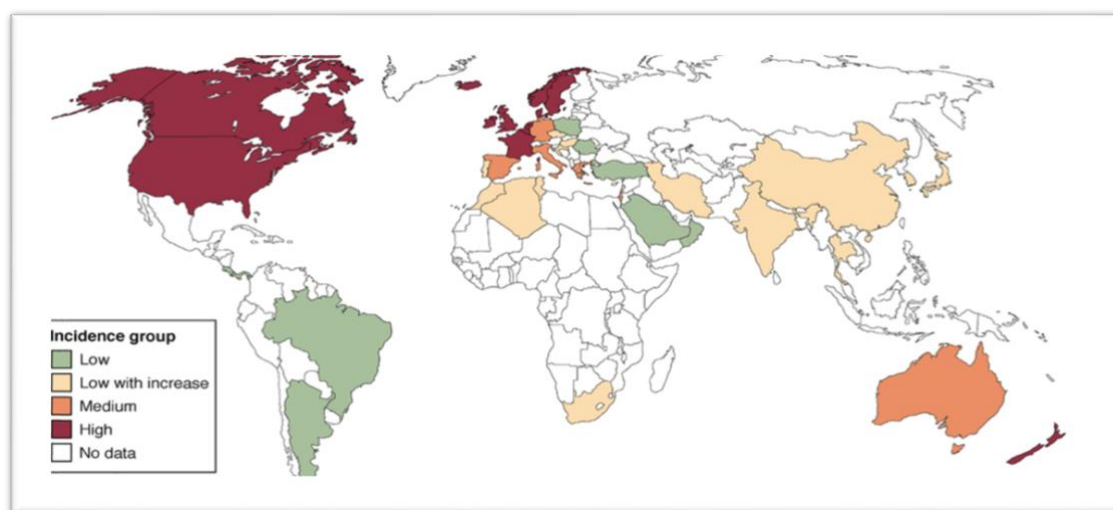
**Εικόνα 1.** Burrill B. Crohn (1884 - 1983) Νεοϋορκέζος Γαστρεντερολόγος που έδωσε το όνομα του στην NC

## Κεφάλαιο 2: Επιδημιολογία

Φαίνεται ότι οι ΙΦΝΕ είναι ένα πρόβλημα που αφορά αρκετούς ασθενείς σε παγκόσμιο επίπεδο μιας και περίπου 1,5 εκατομμύρια Αμερικανοί, 2,2 εκατομμύρια Ευρωπαίοι και αρκετοί ακόμα εκατοντάδες χιλιάδες στον υπόλοιπο κόσμο πάσχουν από ΙΦΝΕ<sup>13</sup>.

Σε ότι αφορά την ΕΚ, η ετήσια επίπτωση της κυμαίνεται από 0–19.2/100.000 στην Βόρεια Αμερική και από 0.6–24.3/100,000 στην Ευρώπη, ενώ ο συνολικός επιπολασμός της νόσου 37.5–248.6/100.000 και 4.9–505/100.000, αντίστοιχα<sup>14</sup>. Η επίπτωση της ΝC κυμαίνεται από 0–20.2/100,000 στην Βόρεια Αμερική και από 0.3–12.7/100.000 στην Ευρώπη με συνολικό επιπολασμό από 44–201/100.000 και 8–214/100.000, αντίστοιχα<sup>15</sup>. Η πλειοψηφία των μελετών επιπολασμού και των δύο νόσων, δείχνουν αυξητική τάση<sup>14</sup>. Γενικά η επίπτωση της ΕΚ είναι μεγαλύτερη από αυτήν της ΝC, εξαίρεση αποτελεί ο Καναδάς και συγκεκριμένες περιοχές της Ευρώπης. Από την άλλη στη Νέα Ζηλανδία σημειώνεται από τις πιο υψηλές επιπτώσεις της ΝC (16.5/100.000 πληθυσμού)<sup>16</sup>. Επιπλέον φαίνεται ότι η επίπτωση των ΙΦΝΕ είναι μεγαλύτερη στις αστικές περιοχές από ότι στις αγροτικές<sup>17</sup>.

Τυπικά, οι ΙΦΝΕ θεωρούνται «προνόμιο» των δυτικών και ανεπτυγμένων χωρών έναντι των αναπτυσσόμενων που είχαν χαμηλότερη επίπτωση και επιπολασμό των νόσων αυτών, παρ' όλα αυτά αυτό δείχνει να αλλάζει με βάση πιο πρόσφατα δεδομένα. Πλέον, δεν είναι τόσο σπάνιες οι ΙΦΝΕ σε χώρες όπως η Ιαπωνία, η Νότια Κορέα και το Χονγκ Κονγκ όπου παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης από το 1980 μέχρι το 2003<sup>18</sup>. Παρ' όλα αυτά, η επίπτωση της ΕΚ και της ΝC στην Ασία ήταν 0.76 και 0.54/100.000, αντίστοιχα, δηλαδή παραμένουν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τις χώρες της Δύσης<sup>19</sup>. Επιπλέον, αυτό που είναι γνωστό είναι ότι υπάρχει διαφορά σε σχέση με τον Βορά και τον Νότο στην επίπτωση της ΝC, με το Βορά να έχει υψηλότερη επίπτωση της νόσου<sup>20</sup>.



**Εικόνα 2.** Η επίπτωση των ΙΦΝΕ στον παγκόσμιο χάρτη: το κόκκινο αναπαριστά ετήσια επίπτωση  $> 10/10^5$ , το πορτοκαλί  $5-10/10^5$ , το πράσινο  $< 4/10^5$ , το κίτρινο χαμηλό επίπτωση που βαίνει αυξανόμενη. Απουσία χρώματος αντιστοιχεί σε απουσία δεδομένων<sup>15</sup>.

Country	Dates of studies (references)	Incidence (/10 <sup>5</sup> )	Prevalence (/10 <sup>5</sup> )	Country	Study dates (references)	Incidence (/10 <sup>5</sup> )	Prevalence (/10 <sup>5</sup> )
Japan	1974 <sup>99</sup>	0.08	5.8	Japan	1974 <sup>99</sup>	0.5	
	1991 <sup>100</sup>	0.5	21.2		1991 <sup>100</sup>	1.9	18.1
	2005 <sup>101</sup>				2005 <sup>101</sup>		
South Korea	1986–1990 <sup>102</sup>	0.5	11.2	South Korea	1986–1990 <sup>102</sup>	0.3	7.6
	2001–2005 <sup>102</sup>	1.3			2001–2005 <sup>102</sup>	3.1	31
Romania	2002–2003 <sup>27</sup>	0.5	8.3	Oman	1987–1994 <sup>122</sup>	1.4	
Croatia	1980–1989 <sup>103</sup>	0.7		Olmsted County, Minnesota	1940–1993 <sup>115</sup>	7.6	229
Zagreb	2000–2004 <sup>104</sup>	7.0			1991 <sup>115</sup>	8.8	214
Primorsko-Goranska					1990–2000 <sup>4</sup>		
Czech Republic	1999 <sup>105</sup>	1.5		Israel	1965–1994 <sup>123</sup>	3.5	44.6
South Africa	1980–1984 <sup>106</sup>	2.6 (White)		Israel (Galilee)	1967–1976 <sup>124</sup>	0.9	
		1.8 (Colored)		Beer Sheva	1971–1986	3.8	
		0.3 (Black)			1986	5.8	
Spain	1981–1988 <sup>107</sup>	1.6	19.8		1961–1985 <sup>125</sup>		
Navarra	2001–2003 <sup>108</sup>	5.9		Germany	1980–1984 <sup>126</sup>	2.4	
Northern Spain	2000–2002 <sup>33</sup>	7.5			1991–1995 <sup>126</sup>	3.0	
French West Indies	1997–1999 <sup>15</sup>	1.9			2004–2006 <sup>11</sup>	3.9	
Hungary	1977 <sup>109</sup>	0.4	52.9	Hungary	1977 <sup>109</sup>	1.7	142.6
	2001 <sup>109</sup>	4.7			2001 <sup>109</sup>	11.0	
Italy (8 cities)	1989–1992 <sup>110</sup>	2.3	40.0		2000 <sup>109</sup>		
Italy (Florence)	1978 <sup>111</sup>	1.9		South Africa	1980–1984 <sup>106</sup>	5.0 (White)	
	1992 <sup>111</sup>	3.4				1.9 (Colored)	
Finland (Helsinki)	1985 <sup>112</sup>	3.0				0.6 (Black)	21.4 (1989)
Greece (Crete)	1990–1994 <sup>113</sup>	3.3		Croatia	2000–2004 <sup>104</sup>	4.3	
Northern Greece	1983–2005 <sup>114</sup>	0.9		Primorsko-Goranska	1980–1989 <sup>103</sup>	1.5	
12 Southern European cities <sup>a</sup>	1991–1993 <sup>31</sup>	3.6		Zagreb	1989 <sup>103</sup>		
Olmsted County, Minnesota	1940–1993 <sup>115</sup>	5.8	133	Northern France	1988–2005 <sup>23</sup>	4.1	
	1990–2000 <sup>4</sup>	7.9	174	Italy (8 cities)	1989–1992 <sup>110</sup>	5.2	121.0
Denmark	1979–1987 <sup>116</sup>	4.1	54	Italy (Florence)	1990 <sup>111</sup>	3.8	
Copenhagen County	2003–2005 <sup>1</sup>	8.6	151		1992 <sup>111</sup>	9.6	
North Jutland	1978–1982 <sup>18</sup>	4.1 <sup>b</sup> ; 3.21		Canada	1977–1981 <sup>6</sup>	6.0	37.5
	1998–2002 <sup>18</sup>	10.7 <sup>b</sup> ; 8.5		Alberta	1981 <sup>6</sup>	19.5	169.7
Sweden				Nova Scotia	1998–2000 <sup>5</sup>	14.3	249
Orebro	1983–1987 <sup>117</sup>	6.7	146	Manitoba	1989–1994 <sup>7</sup>		
Stockholm	1955–1989 <sup>118</sup>	4.6		Sweden	1958 <sup>127</sup>	4.2	
Stockholm	1990–2001 <sup>119</sup>	8.3		Malmö	1982 <sup>127</sup>	9.4	
South Norway	1990–1993 <sup>120</sup>	5.8		The Netherlands	1991–1995 <sup>128</sup>	10.0	
Wales (Cardiff)	1986–1990 <sup>2</sup>	5.6		12 South European cities <sup>a</sup>	1991–1993 <sup>31</sup>	8.0	
	1996–2005 <sup>8</sup>	6.6		Spain	1981–1988 <sup>107</sup>	3.2	43.4
8 North European cities <sup>a</sup>	1991–1993 <sup>31</sup>	6.3		Navarra	1988 <sup>107</sup>	9.6	
Northern France	1988–2005 <sup>23</sup>	6.3		Northern Spain	2001–2003 <sup>108</sup>	9.1	
Germany	2004–2006 <sup>11</sup>	6.6			2000–2002 <sup>33</sup>		
Canada				8 North European cities <sup>a</sup>	1991–1993 <sup>31</sup>	11.4	
Alberta	1977–1981 <sup>6</sup>	10	44.4	Norway	1990–1993 <sup>129</sup>	13.6	
Manitoba	1989–1994 <sup>7</sup>	14.6	198.5	Denmark	2003–2005 <sup>1</sup>	13.4	294
British Columbia	1998–2000 <sup>5</sup>	8.8	161	Copenhagen	1978–1982 <sup>18</sup>	8.3 <sup>b</sup> ; 7.2	
Nova Scotia	1998–2000 <sup>5</sup>	20.2	319	North Jutland	1998–2002 <sup>18</sup>	17.0 <sup>b</sup> ; 16.7	
United Kingdom (Derby)	1951 <sup>121</sup>	0.7			2002 <sup>18</sup>		
	1985 <sup>121</sup>	6.7		New Zealand (Canterbury)	2004–2005 <sup>12</sup>	7.6	145.0
New Zealand (Canterbury)	2004–2005 <sup>12</sup>	16.5	155.2		2005 <sup>12</sup>		

NOTE. Colored refers to persons of a mixed origin.

<sup>a</sup>Multicenter European study that included 8 northern and 12 southern areas.

<sup>b</sup>Women; men.

NOTE. Colored refers to persons of a mixed origin.

<sup>a</sup>Multicenter European study that included 8 northern and 12 southern areas.

<sup>b</sup>Women; men.

### Πίνακας 1. Επίπτωση και επιπολασμός της Νόσου Crohn<sup>13</sup>

### Πίνακας 2. Επίπτωση και επιπολασμός της Ελκώδους Κολίτιδας<sup>13</sup>

Στην Ελλάδα, από παλαιότερες μελέτες, η επίπτωση των ΙΦΝΕ είναι περίπου 10/100.000 κατοίκους ετησίως. Τα στοιχεία έχουν προκύψει κυρίως από δεδομένα από την Κρήτη και την Ήπειρο. Αναλυτικότερα, για την ΕΚ ήταν 6.1–8.9/100.000 και για την ΝΚ 2.75–3.0/100.00, κάτι που σημαίνει ότι η Ελλάδα είναι μια χώρα με μέτρια επίπτωση ΙΦΝΕ. Η γενική εντύπωση όμως είναι, ότι η επίπτωση των ΙΦΝΕ στην Ελλάδα βαίνει αυξανόμενη με βάση τα δεδομένα της ΕΟΜΙΦΝΕ (Ελληνική Ομάδα Μελέτης Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου)<sup>21</sup>.

Επιπλέον, κάποιες αρχικές μελέτες που αφορούσαν μετανάστες υποστηρίζουν ότι η επίπτωση της ΕΚ σε Ινδούς μετανάστες πρώτης και δεύτερης γενιάς στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι ίδια με αυτή των Βρετανών και κατ' επέκταση υψηλότερη από την χώρα της καταγωγής τους<sup>22</sup>. Από την άλλη κάτι τέτοιο δεν ισχύει για την ΝC, το αντίθετο μάλιστα αναφέρθηκε χαμηλότερη επίπτωση στους μετανάστες σε σχέση με τους κατοίκους του Ηνωμένου Βασιλείου<sup>23</sup>. Μεταγενέστερες μελέτες όμως, από τη Σουηδία και την Αγγλία, υποστήριξαν ότι αυτή η αύξηση στην επίπτωση των ΙΦΝΕ αφορούσε μάλλον τους μετανάστες δεύτερης γενιάς και όχι τόσο της πρώτης γενιάς<sup>24</sup>. Τέλος, φαίνεται ότι η μεγαλύτερη ηλικία μετανάστευσης μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ, ενώ και ο φαινότυπος ίσως να είναι διακριτός καθώς και ηπιότερη η πορεία της νόσου αφού φαίνεται οι μετανάστες στο Ηνωμένο Βασίλειο να έχουν χαμηλότερα ποσοστά χειρουργείων<sup>22,23</sup>.

Σε ότι αφορά το φύλο, η ΕΚ εμφανίζεται πιο συχνά σε άνδρες (60%), ενώ η ΝC συχνότερα σε γυναίκες κατά 20-30%, ιδίως σε περιοχές υψηλού επιπολασμού, κάτι που αντιστρέφεται σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό<sup>16,25</sup>. Για τα παιδιά έχει διαπιστωθεί το αντίθετο, δηλαδή η ΝC είναι συχνότερη στα αγόρια και η ΕΚ στα κορίτσια<sup>26</sup>.

Σε σχέση με την ηλικία διάγνωσης, η ΝC διαγιγνώσκεται συνήθως στα 20-30 έτη ενώ η ΕΚ λίγο αργότερα δηλαδή στα 30-40 έτη, παρ' όλα αυτά φαίνεται από ορισμένες μελέτες να υπάρχει και μία δεύτερη ηλικιακή αιχμή στα 60-70 έτη<sup>26</sup>.

Εθνολογικά, οι Αφροαμερικανοί προσβάλλονται λιγότερο συχνά από ΙΦΝΕ σε σχέση με τους λευκούς και επιπλέον οι Αμερικανοί λατινικής ή ασιατικής καταγωγής ομοίως. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν δεδομένα, για τα τελευταία χρόνια, που υποστηρίζουν αύξηση της επίπτωσης των ΙΦΝΕ και σε αυτούς τους πληθυσμούς<sup>27</sup>. Τέλος αναφέρεται ιδιαίτερα υψηλός επιπολασμός ΙΦΝΕ στους εβραίους<sup>28,29</sup>.

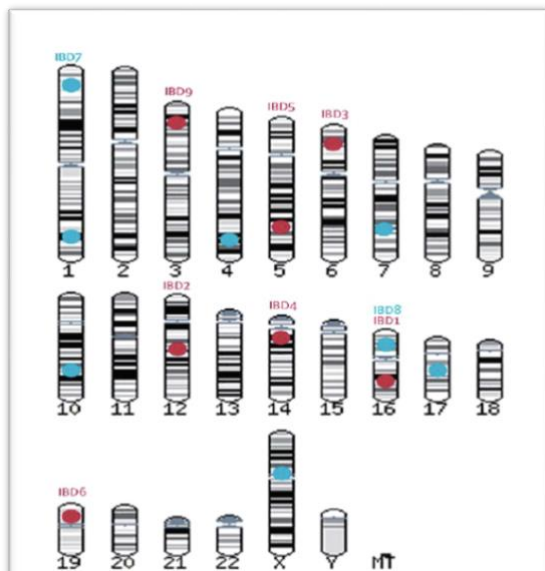


## Κεφάλαιο 3: Γενετική

Το οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ ήδη αναφέρθηκε για πρώτη φορά πολύ νωρίς, το 1930, σαν παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης της νόσου<sup>29</sup>. Ο κίνδυνος κάποιος, που έχει ένα πρώτου βαθμού συγγενή με Crohn, να εκδηλώσει ΙΦΝΕ είναι περίπου 5% για εκείνους με μη Εβραϊκή καταγωγή και 8% για αυτούς με Εβραϊκή καταγωγή. Αντίστοιχα, αυτός ο κίνδυνος στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας είναι 1,6% για τους Εβραϊκής καταγωγής και 5,2% για τους μη<sup>30</sup>. Όταν και οι δύο γονείς πάσχουν από ΙΦΝΕ τότε πραγματικά ο κίνδυνος για να εκδηλώσει ΙΦΝΕ ένα παιδί, πριν τα 30 του έτη, αυξάνεται σημαντικά και φτάνει το 30%<sup>31</sup>. Επίσης, από παλαιότερες μελέτες, φαίνεται να υπάρχει κάποιο παρόμοιο πρότυπο νόσου ανάμεσα στους ασθενείς της ίδιας οικογένειας με ποσοστά που φτάνουν έως 75–80%, 64% και 70% αντίστοιχα για το είδος της νόσου, το πάτερν και την παρουσία εξω-εντερικών εκδηλώσεων<sup>32</sup>.

Επιπλέον, το γενετικό υπόβαθρο των ΙΦΝΕ υποστηρίζεται και από τις μελέτες σε διδύμους και αυτό έγινε γνωστό αρκετά νωρίς. Οι πρώτες τέτοιες μελέτες δημοσιεύτηκαν το 1988<sup>33</sup>, ενώ ακολούθησαν και άλλες που έδειξαν ότι σε μονοζυγωτικούς διδύμους με NC η πιθανότητα και ο άλλος δίδυμος να έχει NC είναι 37,3% και για την ΕΚ 10% ενώ αντίστοιχα για τους διζυγωτικούς με NC 7% και με ΕΚ 3%, αναδεικνύοντας έτσι ότι η γενετική επιβάρυνση στις ΙΦΝΕ είναι σημαντικότερη στην NC από ότι στην ΕΚ<sup>34,35</sup>.

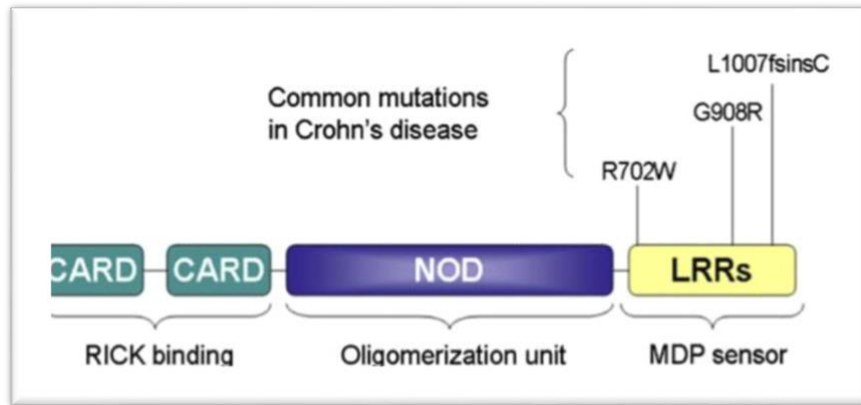
Μελέτες γενετικής έχουν συνδέσει συγκεκριμένες περιοχές σε διάφορα χρωμοσώματα με τις ΙΦΝΕ και μάλιστα περιοχές στα χρωμοσώματα 16, 12, 6, 14, 5, 19, 1, 16 και 3 έχουν ονομαστεί



**Εικόνα 3.** Καρυότυπος με γενετικές περιοχές ΙΦΝΕ.

Με κόκκινο οι επιβεβαιωμένες περιοχές, οι υπόλοιπες με μπλε<sup>37</sup>.

IBD1–9, αντίστοιχα (Εικόνα 3). Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια, έχουν προκύψει και άλλα γονίδια και περιοχές σε χρωμοσώματα από μελέτες αλληλουχίσης ολικού γονιδιώματος (Πίνακας 3)<sup>36</sup>. Ο Hugot πρώτη φορά το 1996 δημοσίευσε την συσχέτιση της NC με το χρωμόσωμα 16q ενώ λίγο αργότερα, ταυτοποίησε και το γονίδιο

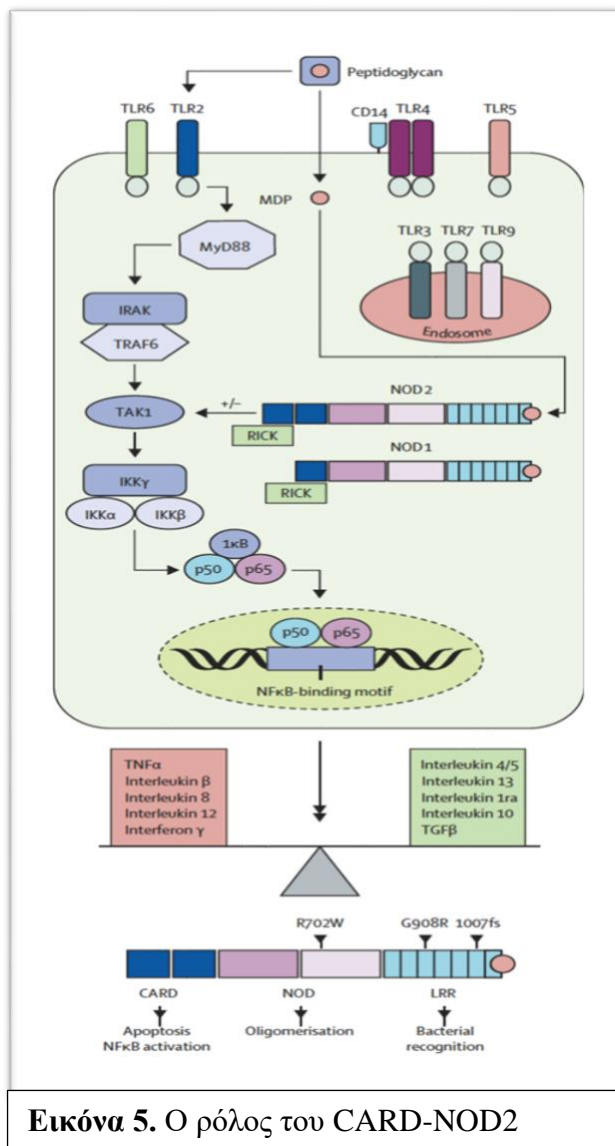


**Εικόνα 4.** Η δομή του NOD2 και οι 3 πιο συχνές μεταλλάξεις που σχετίζονται με NC. Τα νούμερα στις μεταλλάξεις αντιπροσωπεύουν τη θέση των αμινοξέων που έχουν υποστεί αλλαγή.  
CARD caspase activation recruitment domain, NOD nucleotide oligomerization domain, LRR, leucine rich repeats.

CARD15 (NOD2)<sup>38,39</sup>. Τα χρόνια που ακολούθησαν, έχουν βρεθεί 30 πολυμορφισμοί του γονιδίου που φαίνεται να σχετίζονται μόνο με τη NC, με τους συχνότερους να είναι οι ακόλουθοι Arg702Trp, Gly908Arg και Leu1007insC. Αυτοί οι τρεις πολυμορφισμοί ευθύνονται για το 82% των μεταλλαχθέντων αλληλίων<sup>40</sup> και βρίσκονται στην ίδια περιοχή LRR του NOD2<sup>41</sup> (Εικόνα 4).

Επιπλέον, η 1007fs σχετίζεται με στενωτικό φαινότυπο νόσου που σημαίνει ότι οι ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα σοβαρές και μη αναστρέψιμες επιπλοκές που τους οδηγούν στο χειρουργείο, ενώ οι R702W και G908R σχετίζονται με απελευθέρωση αυξημένων επιπέδων φλεγμονωδών κυτταροκινών μετά από φλεγμονώδη διέγερση δηλαδή μετά από αλληλεπίδραση με κάποιο παθογόνο<sup>41</sup>. Αναλυτικότερα, το γονίδιο

	Year published	Affected sibling pairs	Crohn's disease/ ulcerative colitis/mixed	Chromosomal regions of linkage
Hugot et al <sup>31</sup>	1996	112	112/0/0	16cen
Satsangi et al <sup>32</sup>	1996	186	81/64/41	12, 7q22, 3p21
Cho et al <sup>33</sup>	1998	151 (297 relative pairs)	97/18/36 (175/26/96)	16cen, 1p, 3q, 4q
Hampe et al <sup>34</sup>	1999	268	129/90/49	16cen, 10q, 1q, 6p, 12, x, 22, 4q
Ma et al <sup>35</sup>	1999	65	65/0/0	14q11, 17q21, 5q33
Durer et al <sup>36</sup>	2000	94	94/0/0	14q11
Rioux et al <sup>37</sup>	2000	183	116/20/47	19p13, 5q31, 3p, 6p
Williams et al <sup>38</sup>	2002	70 (187 relative pairs)	40/13/17 (105/29/53)	16cen, 11p, 6p21
Paavola-Sakki et al <sup>39</sup>	2003	138	72/19/47	11p12, 2p11, 12p13, 12q23, 19q13
Vermeire et al <sup>40</sup>	2004	149	129/0/20	14q11, Xq, 1q, 6q, 20p, 4q, 10q
Barmada et al <sup>41</sup>	2004	260	108/72/80	12, 6p, 6q, 8q, 15q, 22, 2q
Duerr et al <sup>42</sup>	2006	n/r	547/n/r	1p31



**Εικόνα 5.** Ο ρόλος του CARD-NOD2

αλληλεπίδραση με το ATG16L1. Επιπρόσθετα, το ATG16L1 (autophagy-related 16-like 1) διαδραματίζει ρόλο σε κάθε μορφή αυτοφαγίας και ανεξάρτητα από τα παραπάνω οι πολυμορφισμοί του γονιδίου αυτού σχετίζονται με την εκδήλωση NC<sup>42</sup>. Η αντικατάσταση T300A στο ATG16L1 αυξάνει την ευπάθεια της ATG16L1 πρωτεΐνης στην διασπαστική δράση της κασπάσης-3 και ουσιαστικά μειώνει τη δράση της<sup>43</sup>. Οι ασθενείς με NC που είναι ομοζυγώτες για την T300A υποκατάσταση στο ATG16L1 έχουν παθολογική λειτουργία των TLRs (toll-like receptors), μεμβρανικοί υποδοχείς που λειτουργούν σαν σύστημα ανίχνευσης παθογόνων, και παθολογική λειτουργία των Paneth κυττάρων<sup>43</sup>.

Υπάρχουν και άλλες μεταλλάξεις που έχουν βρεθεί να σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ [περιοχή στο χρωμόσωμα 10 με το γονίδιο DLG5 (Drosophila Discs Large Homolog 5), τα γονίδια στην IBD5 περιοχή (OCTN1 και OCTN2)]. Τέλος δεν θα μπορούσαν να μην αναφερθούν και τα γονίδια στο χρωμόσωμα 6, περιοχή IBD3, που κωδικοποιεί το μείζων σύστημα ιστοσυμβατότητας και γνωρίζουμε καλά ότι το HLA-DRB\*0103 έχει συσχετιστεί με επιθετική νόσο στην ΕΚ και ανάγκη για κολεκτομή ενώ με κολονική εντόπιση στην NC. Καλά εγκατεστημένη είναι και η γνώση ότι συγκεκριμένες εξω-

CARD15 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη NOD2, μέρος μιας ευρύτερης οικογένειας των Nod-like receptor (NLR), δηλαδή υποδοχέων που βρίσκονται στην κυτταροπλασματική πλευρά των κυττάρων και συνιστούν το ένα από τα δύο βασικά συστήματα ελέγχου- εντοπισμού μικροβιακών «εισβολέων». Ουσιαστικά αναγνωρίζει μικρά τμήματα πεπτιδογλυκάνης που βρίσκονται στο τοίχωμα gram<sup>-</sup> και gram<sup>+</sup> μικροβίων που ονομάζονται MDP (muramyl dipeptide). Η σύνδεση με το MDP καταλήγει στην ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB (Nuclear Factor κB, NF-κB) και τελικά στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-2<sup>41</sup> (Εικόνα 5)<sup>37</sup>.

Φαίνεται επίσης, ότι το NOD2 παίζει και κάποιο ρόλο στην αυτοφαγία καθώς μετά από την αναγνώριση του MDP από το NOD2 σχηματίζεται το «σύστημα της αυτοφαγίας» μετά από

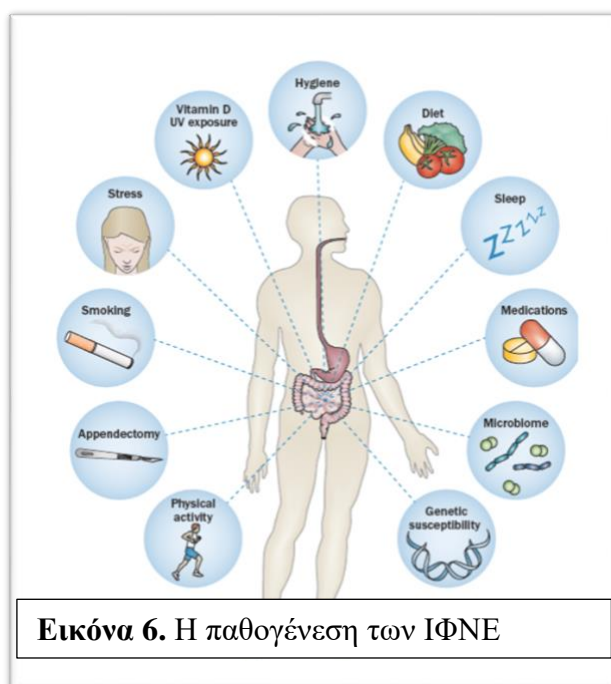
εντερικές εκδηλώσεις όπως η προσβολή του αξονικού σκελετού και η ραγοειδίτιδα σχετίζονται ισχυρά με το HLA-B27 και τα HLA-B35, HLAB44, HLA-DRB\*0103 αντίστοιχα<sup>44</sup>.

Παρόλο που αρκετοί διαθέτουν στο γονιδίωμα τους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ λίγοι τελικά μόνο εκδηλώνουν και νοσούν από ΙΦΝΕ. Είναι λοιπόν εμφανές ότι και άλλοι παράγοντες παίζουν ρόλο στην παθογένεση αυτών των πολύπλοκων νοσημάτων, όπως το μικροβίωμα, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και το ανοσοποιητικό σύστημα.

## Κεφάλαιο 4: Παθογένεση

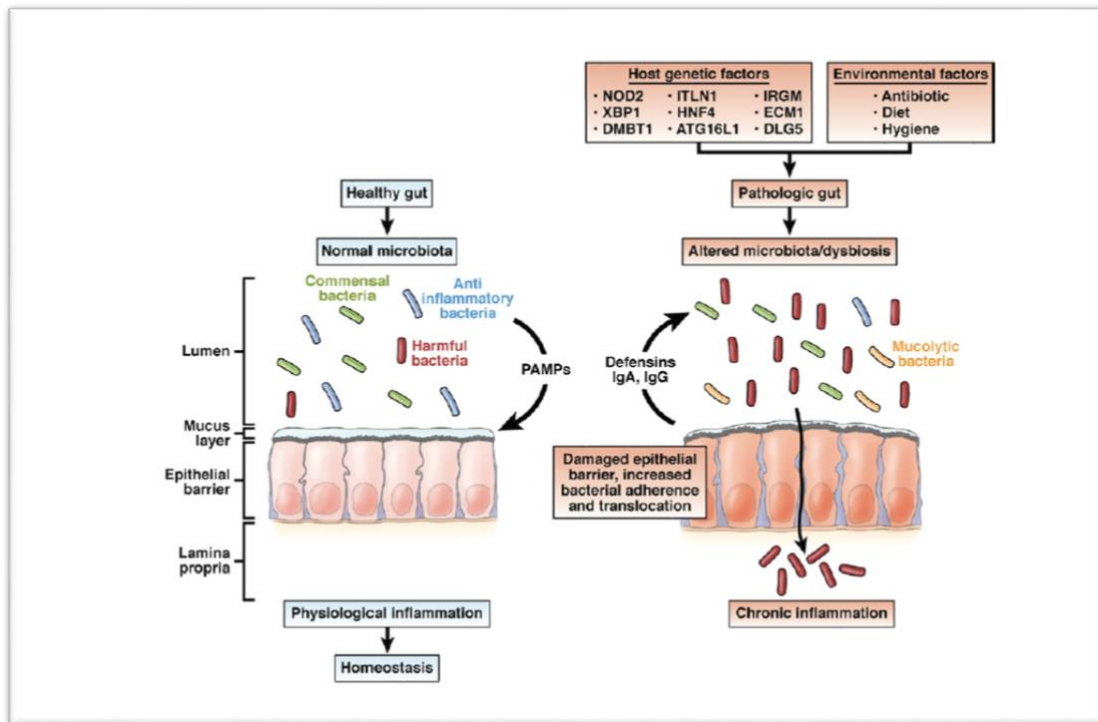
Οι ΙΦΝΕ είναι πολυπαραγοντικές παθήσεις, ως προς την παθογένεση τους, που εκδηλώνονται σε γενετικά προδιατεθειμένους ασθενείς όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο της γενετικής όμως πολύ σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και η αλληλεπίδραση πολλών άλλων παραγόντων όπως περιβαλλοντικών και λοιμογόνων που ως αποτέλεσμα έχουν την παθολογική διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του μικροβιώματος<sup>45</sup> (Εικόνα 6<sup>46</sup>).

### 4.1 Μικροβίωμα και τα εντερικά παθογόνα



Το μικροβίωμα του εντέρου είναι το σύνολο των μικροοργανισμών που υπάρχουν σε αυτό και μπορεί να είναι κοινά, συμβιωτικά ή παθογόνα. Ο αποικισμός του εντέρου λαμβάνει χώρα τα πρώτα 2-3 έτη της ζωής, καθώς το πεπτικό των νεογνών είναι στείρο μικροβίων κατά την γέννηση. Αρχικά ο αποικισμός γίνεται με αερόβια μικρόβια και ακολουθούν τα αναερόβια ενώ η διαδικασία επηρεάζεται από διάφορες συνθήκες όπως κολπικός τοκετός/καισαρική τομή,

θηλασμός/ή όχι, γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η υγιεινή. Το πλήθος των μικροβίων του μικροβιώματος είναι τέτοιο,  $10^{14}$ , που ξεπερνά κατά 10 φορές τον αριθμό των κυττάρων του ξενιστή και τα περιεχόμενα σε αυτό γονίδια είναι 100 φορές περισσότερα από αυτά του ανθρώπινου γονιδιώματος<sup>47</sup>. Μπορεί να εμπεριέχονται από 1000-5000 διαφορετικά είδη μικροβίων και η συντριπτική πλειοψηφία τους είναι Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria και Verrucomicrobia<sup>48</sup>. Το μικροβίωμα παίζει καθοριστικό ρόλο στην σωστή λειτουργία και ομοιοστάση του πεπτικού συστήματος. Μέσω πολλών μηχανισμών προστατεύει τον ξενιστή από εντερικές λοιμώξεις, για παράδειγμα μέσω ανταγωνισμού/αντίστασης του αποικισμού από παθογόνα ή μέσω παραγωγής των προϊόντων μεταβολισμού του [η παραγωγή transforming growth factor-TGFβ από στελέχη Clostridium ενισχύει την λειτουργία και τον αριθμό των T ρυθμιστικών κυττάρων (regulatory T-Treg)]<sup>49</sup> αλλά και σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (Εικόνα 7)<sup>50</sup>.

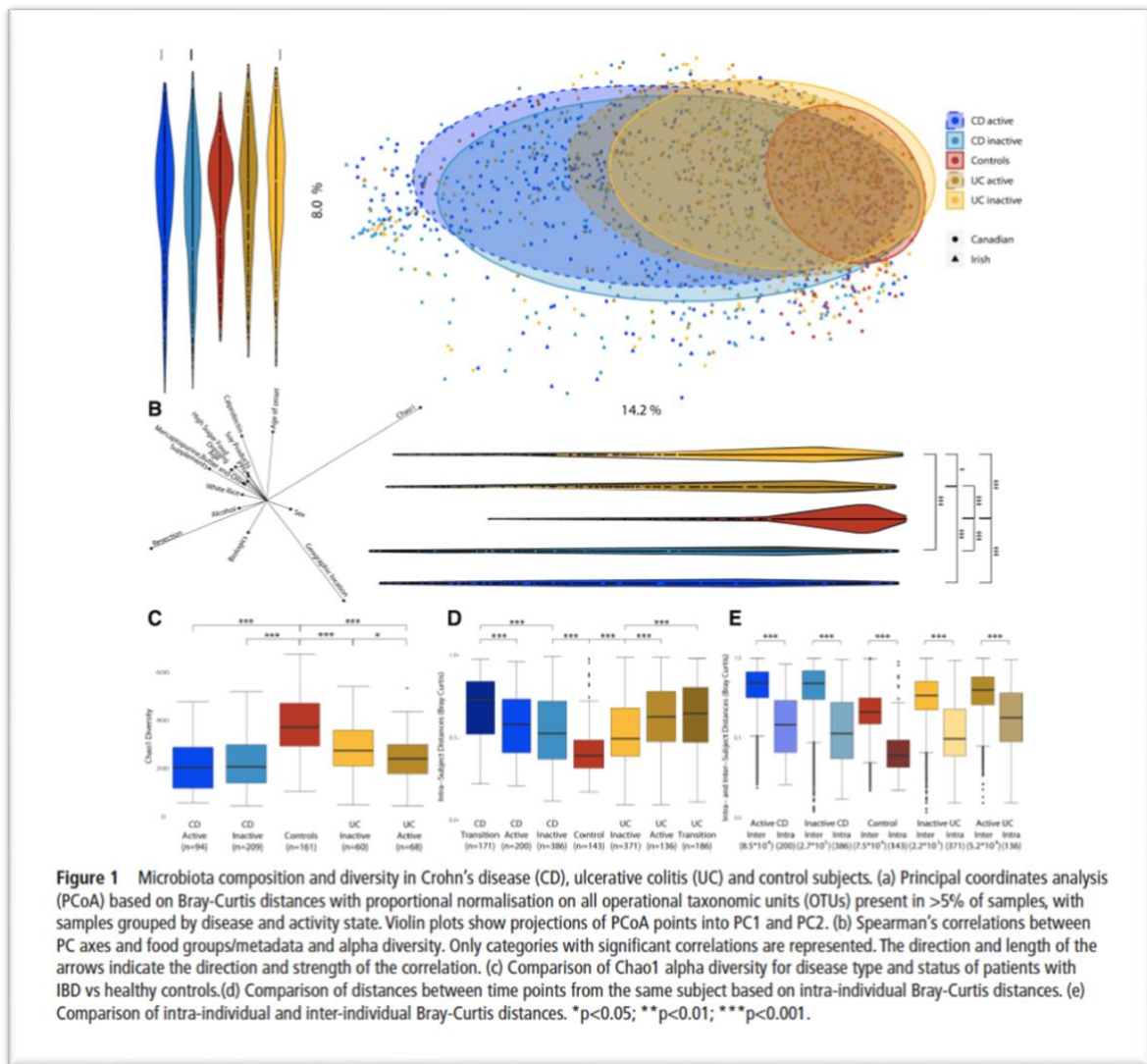


**Εικόνα 7.** Το μικροβίωμα και οι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην παθογένεση των ΙΦΝΕ

**Αριστερά:** σε υγιείς, τα αντι-φλεγμονώδη και συμβιωτικά μικρόβια που αλληλεπιδρούν με τον εντερικό βλεννογόνο ο οποίος αναγνωρίζοντας τα PAMPs (pathogen associated molecular pattern) που εκκρίνονται από τα μικρόβια εκκρίνει IgA, IgG και β-defensins εμποδίζοντας την προφλεγμονώδη δραστηριότητα των παθογόνων και διαμεσολαβεί την «ανοχή».

**Δεξιά:** σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, μη φυσιολογική αλληλεπίδραση επιθηλιακών κυττάρων και μικροβιώματος διαταράσσουν την ομοιόσταση οδηγώντας σε εντερική φλεγμονή<sup>50</sup>.

Η δυσβίωση, όπως αναφέρεται η διαταραχή του μικροβιώματος ως προς τον πληθυσμό των μικροβίων, το είδος και την εντόπιση είναι χαρακτηριστικό των ΙΦΝΕ<sup>51</sup> και μάλιστα έχει βρεθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ότι έχουν κατά 25% λιγότερο πλούσιο μικροβίωμα από ότι οι υγιείς<sup>52</sup>. Πιο αναλυτικά, υπάρχουν μελέτες που έδειξαν αυτές τις διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με ΕΚ, με ΝΚ και σε υγιή πληθυσμό (Εικόνα 8)<sup>53</sup>.



**Εικόνα 8.** Το μικροβίωμα και οι διαφορές σύστασης και ποικιλίας ανάμεσα σε ασθενείς με ΕΚ, ΝΚ και υγιείς<sup>52</sup>

Επιπλέον, έχουν καταγραφεί συγκεκριμένες αλλαγές στους πληθυσμούς των μικροβίων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι συνοψίζονται σε μια πρόσφατη ανασκόπηση (Πίνακας 4)<sup>54</sup>. Παρ' όλα αυτά, δεν είναι τελείως σαφές εάν η διαταραχή αυτή συμβάλλει στην ανάπτυξη της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή, αντίθετα, είναι μια συμβαλλει στην γένεση της χρόνιας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή είναι αποτέλεσμα της<sup>55</sup>, καθώς οι αιτίες για την διαταραχή του μικροβιώματος θα μπορούσαν να είναι πολλές [π.χ. διαταραχή της ρύθμισης της εγγενούς (innate) και της επίκτητης (adaptive) ανοσίας<sup>56</sup>, αποικισμός από βακτηριακά παθογόνα που προκαλούν αποδιοργάνωση της λειτουργίας του μικροβιώματος<sup>57</sup>]. Είναι γνωστό ότι, οι ασθενείς με ΙΦΝΕ (ιδιαίτερα αυτοί με ΝΚ) έχουν αντισώματα έναντι συγκεκριμένων μικροβιακών αντιγόνων, π.χ. *Saccharomyces cerevisiae* oligomannan [anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA)], *Escherichia coli* outer membrane porin C (OmpC) και *Pseudomonas fluorescens* I2 sequence. Αυτοί δε οι ασθενείς, με

θετικά αντισώματα έναντι πολλών μικροβιακών αντιγόνων, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν διατρητικό φαινότυπο NC (στενώσεις, διατρήσεις) και ως εκ τούτου επιθετικότερη νόσο και κίνδυνο για χειρουργεία στο λεπτό έντερο<sup>58</sup>. Τα ASCA συγκεκριμένα, ανευρίσκονται στο 50%-60% των ασθενών με NC, δεν είναι όμως σαφές πώς προκύπτουν αφού θα μπορούσαν να παράγονται και από άλλους επιτόπους επιφανείας από μικροοργανισμούς, όπως η *Candida albicans*<sup>59</sup>. Η υπόθεση πάντως ότι η αιτιολογία των ΙΦΝΕ βρίσκεται σε λοιμώδεις παράγοντες δεν κατάφερε να υποστηριχθεί.

Ακριβώς λόγω αυτής της ύπαρξης στο έντερο μεγάλου μικροβιακού φορτίου («καλής» μικροβιακής χλωρίδας και επιβλαβών παθογόνων), βασική αρχή της σωστής λειτουργίας του είναι η «ανοχή» (oral tolerance), δηλαδή η μη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι των αντιγόνων που προέρχονται μαζί με την τροφή

**Table 1. Changes in gut microbiota in IBD.**

Phylum	Class	Order	Family	Genus	Species				
Bacteroidete	Bacteroidetes UC↑ <sup>1</sup> , CD↑ <sup>1</sup>	Bacteroidales	Rikenellaceae UC↑ <sup>1</sup>						
			Bacteroidaceae	Bacteroides UC↑ <sup>1</sup>	<i>B. vulgatus</i> CD↓ <sup>4</sup> , <i>B. caccae</i> CD↓ <sup>4</sup>				
			Porphyromonadaceae	Odoribacter CD↓ <sup>2</sup> , IBD↓ <sup>2</sup> Parabacteroides CD↑ <sup>1</sup>					
			Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Lachnospiraceae	Roseburia UC↓ <sup>2</sup> , CD↓ <sup>3</sup> , IBD↓ <sup>2</sup>	<i>R. intestinalis</i> CD↓ <sup>4</sup>	
							Roseburia UC↓ <sup>2</sup> , CD↓ <sup>3</sup> , IBD↓ <sup>2</sup>	<i>R. hominis</i> UC↓ <sup>6</sup>	
							Lachnobacterium UC↑ <sup>1</sup>		
							Coprococcus	<i>C. comes</i> CD↓ <sup>4</sup>	
							Clostridiaceae CD↓ <sup>1</sup>	Clostridium UC↑ <sup>2</sup> , CD↑ <sup>2</sup>	<i>C. nexile</i> CD↓ <sup>4</sup> , <i>C. bolteae</i> CD↓ <sup>4</sup> <i>C. leptum</i> IBD↓ <sup>8</sup>
								Blautia	<i>B. hanseni</i> CD↓ <sup>4</sup> <i>B. coccooides</i> IBD↓ <sup>8</sup> <i>B. pullicecorum</i> IBD↓ <sup>10</sup>
					Ruminococcaceae CD↓ <sup>1,3</sup> CD↑ <sup>2</sup>	Ruminococcus CD↓ <sup>1</sup>	<i>R. gnavus</i> UC↑ <sup>3</sup> , <i>R. gnavus</i> CD↓ <sup>4</sup> , <i>R. torques</i> CD↓ <sup>4</sup>		
		Ruminococcaceae	Faecalibacterium CD↓ <sup>1,11</sup> , CD↑ <sup>2</sup> , UC↓ <sup>9</sup>	<i>F. prausnitzii</i> UC↓ <sup>3,6</sup> CD↓ <sup>4,5,8</sup>					
		Peptococcaceae CD↓ <sup>1</sup>	Phascolactobacterium UC↓ <sup>2</sup> , CD↓ <sup>3</sup>						
		Eubacteriaceae	Eubacterium	<i>E. rectale</i> UC↓ <sup>3</sup> , CD↓ <sup>4</sup>					
	Bacilli	Lactobacillales	Leuconostocaceae UC↓ <sup>3</sup>						
			Lactobacillaceae	Lactobacillus IBD↑ <sup>7</sup>					
		Gemellales	Gemellaceae	Gemella	<i>G. morbillorum</i> CD↑ <sup>4</sup>				
	Negativicutes	Selenomonadales	Veillonellaceae	Veillonella	<i>V. parvula</i> CD↑ <sup>4</sup>				
Actinobacteria CD↓ <sup>1</sup>	Actinobacteridae	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium CD↓ <sup>1</sup> , IBD↑ <sup>7</sup>	<i>B. bifidum</i> CD↓ <sup>4</sup> , <i>B. longum</i> CD↓ <sup>4</sup> , <i>B. adolescentis</i> CD↓ <sup>4</sup> , <i>B. dentum</i> CD↓ <sup>4</sup>				
Proteobacteria UC↑ <sup>1</sup> , CD↑ <sup>1</sup>	Gammaproteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae CD↑ <sup>1,2,4</sup>	Escherichia CD↑ <sup>2,11</sup>	<i>E. coli</i> UC↑ <sup>3</sup> , CD↑ <sup>4</sup> , IBD↑ <sup>8</sup>				
				Shigella CD↑ <sup>2,11</sup>					
		Pasteurellales	Pasteurellaceae CD↑ <sup>4</sup>	Hemophilus (spp.)	<i>H. parainfluenzae</i> CD↑ <sup>4</sup>				
	Betaproteobacteria	Neisseriales	Neisseriaceae	Eikenella	<i>E. corrodens</i> CD↑ <sup>4</sup>				
	Deltaproteobacteria	Desulfovibrionales	Desulfovibrionaceae	Bilophila	<i>B. wadsworthia</i> UC↓ <sup>3</sup>				
Fusobacteria	Fusobacteria	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae CD↑ <sup>4</sup>	Fusobacterium	<i>F. nucleatum</i> UC↑ <sup>3</sup> , CD↑ <sup>4</sup>				
Tenericutes CD↓ <sup>1,12</sup>	Mollicutes IBD↓ <sup>12</sup>	Anaeroplasmatales IBD↓ <sup>12</sup>	Anaeroplasmataceae IBD↓ <sup>12</sup>	Asteroleplasma IBD↓ <sup>12</sup>					
Tenericutes CD↓ <sup>1,12</sup>	Mollicutes IBD↓ <sup>12</sup>	Anaeroplasmatales IBD↓ <sup>12</sup>	Anaeroplasmataceae IBD↓ <sup>12</sup>	Asteroleplasma IBD↓ <sup>12</sup>					

**Πίνακας 4.** Οι αλλαγές στους πληθυσμούς του μικροβιώματος των ασθενών με ΙΦΝΕ<sup>53</sup>



από το στόμα, κάτι που θα συνέβαινε αν τα ίδια μικρόβιο έρχονταν σε επαφή με το ανοσοποιητικό σύστημα δια μέσου άλλης οδού<sup>60</sup>.

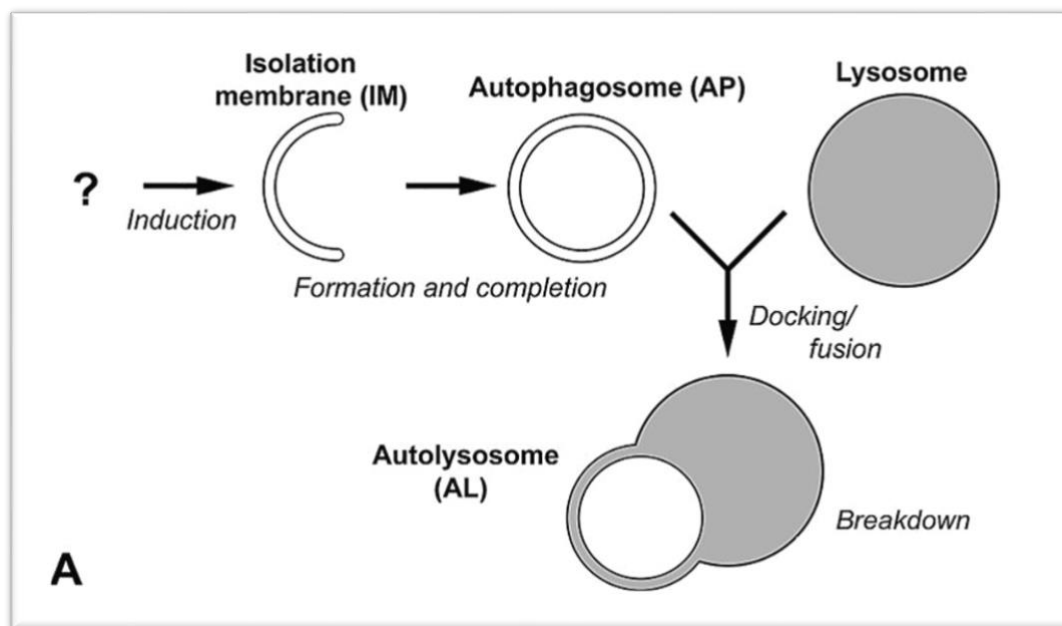
#### **4.2 Διαταραχή του εντερικού φραγμού, της αυτοπεψίας και της ικανότητας αναγνώρισης των μικροβίων**

Ο εντερικός βλεννογόνος λειτουργεί ως ένας φυσικός φραγμός, ανάμεσα στο εξωτερικό περιβάλλον και το ανοσοποιητικό σύστημα και συνιστά την πρώτη γραμμή άμυνας. Ο φραγμός αυτός ουσιαστικά είναι ένα μονόστιβο επιθήλιο κυττάρων «σφιχτά» τοποθετημένων το ένα δίπλα στο άλλο πάνω στην βασική μεμβράνη, που διατηρούν αυτή την πλάγια σύνδεση μεταξύ τους μέσω των «στενών συνδέσεων» (tight junctions) που απαρτίζονται κυρίως από πρωτεΐνες οκλουδίνης και κλαουδίνης – (occluding, claudin, junctional adhesion molecule και tricellulin)<sup>61</sup> ενώ η επιφάνεια του καλύπτεται από ένα στρώμα βλέννης πάνω στο οποίο βρίσκεται το μικροβίωμα, το οποίο με τη σειρά του επηρεάζει την σύσταση της βλέννης, διεγείρει την έκκριση της και μπορεί να αυξάνει το πάχος της<sup>62</sup>. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχει βρεθεί ότι υπάρχει διαταραχή στο στρώμα της βλέννης<sup>63</sup> καθώς επίσης και στη λειτουργία των tight junctions κάτι που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου και την αλλομετάθεση μικροοργανισμών με τελικό αποτέλεσμα την υπερδραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος και την χρόνια εντερική φλεγμονή. Αξίζει να σημειωθεί ότι διαταραχή της εντερικής διαπερατότητας προηγείται τουλάχιστον 3 χρόνια πριν την εκδήλωση της NC και συνιστά παράγοντα κινδύνου για NC σε ασυμπτωματικούς υγιείς<sup>64</sup>. Στο εντερικό επιθήλιο, στη βάση της εντερικής κρύπτης, επίσης υπάρχουν και τα κύτταρα Paneth τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της εγγενούς ανοσίας και παράγουν αντιμικροβιακές πρωτεΐνες, τις ντιφενσίνες β (Defensins β) οι οποίες αλληλεπιδρούν με τα βακτήρια και προκαλούν λύση των μεμβρανών τους<sup>65</sup>.

Η αυτοφαγία είναι μια διαδικασία, που διατηρήθηκε μέσα στην εξέλιξη από τους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, κατά την οποία συστατικά του κυτταροπλάσματος τους αποδομούνται μέσα σε λυσοσώματα<sup>66</sup>. Πιο συγκεκριμένα, όταν μιλάμε για την αυτοφαγία αναφερόμαστε πρακτικά στην μακροαυτοφαγία, η οποία συνιστά μια φυσιολογική απάντηση για να απομακρύνονται κατεστραμμένα οργανίδια και μικροοργανισμοί (εκλεκτική αυτοφαγία) ή απάντηση στην κυτταρική αποστέρωση θρεπτικών συστατικών με στόχο την ανακύκλωση τους και την προστασία του κυττάρου σε συνθήκες έλλειψης τους (μη-εκλεκτική αυτοφαγία)<sup>67</sup> (Εικόνα 9).

Μεταλλάξεις στο ATG16L1 γονίδιο (autophagy-related 16-like 1) έχουν ως αποτέλεσμα, όπως είδαμε και στο κεφάλαιο της γενετικής, τον μη σωστό σχηματισμό των πρόδρομων μορφών των αυτό-φαγοσωμάτων- συσκευών της αυτοφαγίας και ως εκ τούτου την μη αποδόμηση και απομάκρυνση των φλεγμοσωμάτων (inflammasomes) που δημιουργούνται μετά από την αναγνώριση ενός «εισβολέα» από τα δύο βασικά συστήματα αναγνώρισης [Nod-like receptor

(NLRs) και Toll-like receptors (TLRs)]. Η παραμονή αυτών των φλεγμοσωμάτων (inflammasomes) έχει ως τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση, μέσω της κασπάσης-1, της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και της ιντερλευκίνης-18 (IL-18)<sup>69</sup>. Επιπλέον, η αυτοφαγία φαίνεται να επηρεάζει και τον εντερικό φραγμό καθώς μόλις το 2015 έγινε γνωστό ότι ρυθμίζει- προκαλεί την λυσοσωματική αποδόμηση των tight junction πρωτεϊνών CLDN2 (Claudin 2) μειώνοντας την διαπερατότητα του<sup>70</sup>. Επιπλέον, το ενδοπλασματικό δίκτυο είναι υπεύθυνο για την αναδίπλωση και τον ποιοτικό έλεγχο των πρωτεϊνών. Διαταραχή στο ενδοπλασματικό δίκτυο που επηρεάζει



**Εικόνα 9.** Η διαδικασία της αυτοφαγίας <sup>68</sup>

την ομοιόσταση του μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση «λάθος» διπλωμένων πρωτεϊνών και στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο με συνεπακόλουθη πρόκλησης αντίδρασης-απάντησης «λάθος» διπλωμένων πρωτεϊνών (unfolded protein response-UPR), αυτοφαγίας ή απόπτωσης<sup>71</sup>. Η ενεργοποίηση διαδικασιών UPR τελικά ενεργοποιεί την αυτοφαγία και μειώνει το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου. Η σωστή λειτουργία πολλών κυττάρων, όπως των κυττάρων Paneth και των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου, εξαρτάται από την UPR.

Τέλος, το σύστημα της αναγνώρισης των μικροβίων μέσω των δύο συστημάτων αναγνώρισης έχει αναφερθεί και στο κομμάτι της γενετικής με τις πιο γνωστές μεταλλάξεις του NOD2 να σχετίζονται ισχυρά με την εκδήλωση NC. Τελικά τα 3 μονοπάτια αυτά, της αναγνώρισης των παθογόνων, της αυτοφαγίας και της UPR φαίνεται να σχετίζονται και να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με πολλούς τρόπους επηρεάζοντας το μικροβίωμα αλλά και κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου (π.χ. κύτταρα Paneth) (Εικόνα 10)<sup>72</sup>.

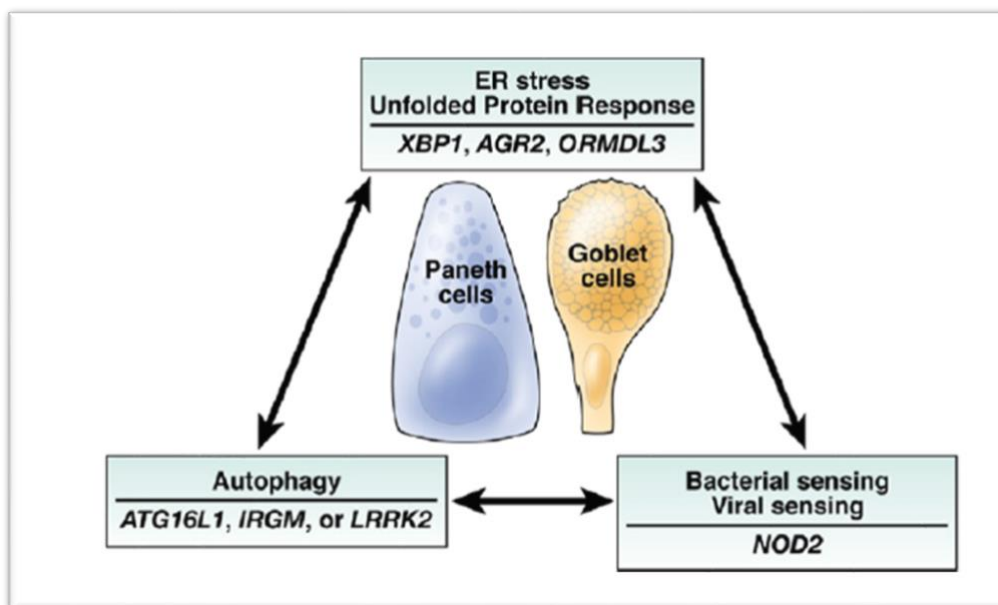
### 4.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με την εκδήλωση των ΙΦΝΕ, καθώς φαίνεται ότι από μόνη της η γενετική προδιάθεση δεν είναι αρκετή για να εξηγήσει πολύπλοκες νόσους όπως οι ΙΦΝΕ. Περιβαλλοντικοί παράγοντες για τους οποίους έχει γίνει πολύς λόγος είναι το κάπνισμα, η σκωληκοειδεκτομή, ο θηλασμός, η υγιεινή και η διαίτα.

### Κάπνισμα

Ο πρώτος που παρατήρησε την συσχέτιση του καπνίσματος με τις ΙΦΝΕ και συγκεκριμένα με την ελκώδη κολίτιδα ήταν ο Hatties που ανέδειξε την μικρότερη συχνότητα καπνιστών ανάμεσα σε αυτούς που έπασχαν από ΕΚ<sup>73</sup>. Η επίδραση του καπνίσματος στην ΕΚ έχει επιβεβαιωθεί και από προοπτικές μελέτες διακοπής καπνίσματος που έδειξαν αύξηση κινδύνου εκδήλωσης ΕΚ 3-5 έτη μετά την διακοπή<sup>74</sup> αλλά και από μελέτες έκθεσης παιδιών σε παθητικό κάπνισμα στα πρώτα χρόνια της ζωής τους<sup>75</sup>. Από την άλλη υπάρχει μια ξεκάθαρη επιβαρυντική συσχέτιση του καπνίσματος με την ΝC και αυτό αναφέρεται από πολλές μελέτες και μεταanalύσεις που μάλιστα δείχνουν έως και διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης ΝC στους καπνιστές<sup>76</sup>. Επιπλέον, υπάρχει και σχέση του καπνίσματος με την πορεία των ΙΦΝΕ και συγκεκριμένα ευνοϊκότερη και πιο ήπια πορεία με ανάγκη για λιγότερη ανοσοκατασταλτική θεραπεία και χειρουργεία για την ΕΚ και το αντίθετο, δηλαδή επιθετικότερη πορεία με επιπλοκές και ανάγκη για χειρουργεία στην ΝC<sup>77-79</sup>. Αρχικά η επίδραση του καπνίσματος στις ΙΦΝΕ είχε αποδοθεί στην νικοτίνη, παρ' όλα αυτά αυτό δεν επιβεβαιώθηκε καθώς φάνηκε ότι θεραπεία υποκατάστασης με νικοτίνη δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα στην ΕΚ ούτε και η από του στόματος χρήση καπνού στην ΝC<sup>80-81</sup>. Πολλές υποθέσεις υπάρχουν για το πως επηρεάζει ο καπνός τις ΙΦΝΕ κάποιες αναφέρουν ότι αλλάζει ο τόνος των λείων μυϊκών ινών και επηρεάζεται η λειτουργία του ενδοθηλίου λόγω της παραγωγής νιτρικού οξειδίου, ότι επηρεάζεται η βλέννη και το μικροβίωμα<sup>46</sup>.

### Σκωληκοειδεκτομή



**Εικόνα 10.** Η αλληλεπίδραση της UPR, της ομοιόστασης και της αναγνώρισης των βακτηρίων

Φαίνεται ότι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή, μετά από σκωληκοειδίτιδα, έχουν μικρότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΕΚ αλλά αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΝC<sup>82-83</sup>. Η σχέση βέβαια της ΝC με την σκωληκοειδεκτομή είναι πιο δύσκολο να μελετηθεί καθώς πολλές φορές το άλγος στο δεξιό λαγόνιο βόθρο πριν την διάγνωση της ΝC μπορεί να εκλαμβάνεται ως σκωληκοειδίτιδα. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι μετά την σκωληκοειδεκτομή υπάρχει αποτυχία του ανοσοποιητικού συστήματος να διαχειριστεί τα μικρόβια και να πετύχει ανοσολογική ανοχή.

### **Θηλασμός**

Τα δεδομένα για τον θηλασμό και τις ΙΦΝΕ είναι αντικρουόμενα, ωστόσο μια μετανάλυση υποστηρίζει ότι ο θηλασμός προστατεύει από την εκδήλωση ΙΦΝΕ μειώνοντας τον κίνδυνο στο μισό σχεδόν και για τις δύο νόσους<sup>84</sup>.

### **Υγιεινή**

Η υπόθεση της υγιεινής έχει αναφερθεί αρχικά από τον Strachan σε μία προσπάθεια να εξηγηθεί η αύξηση της επίπτωσης των αυτοάνοσων νοσημάτων στις ανεπτυγμένες χώρες<sup>85</sup>. Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία σαν μια πιθανή εξήγηση και για τις ΙΦΝΕ καθώς έχει βρεθεί ότι ο αριθμός των αδερφών, η μεγάλη οικογένεια, η κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος και η ζωή σε φάρμες με επαφή με ζώα σχετίζεται αντίστροφα με την εκδήλωση ΝC και ΕΚ<sup>86,87</sup>.

### **Δίαιτα**

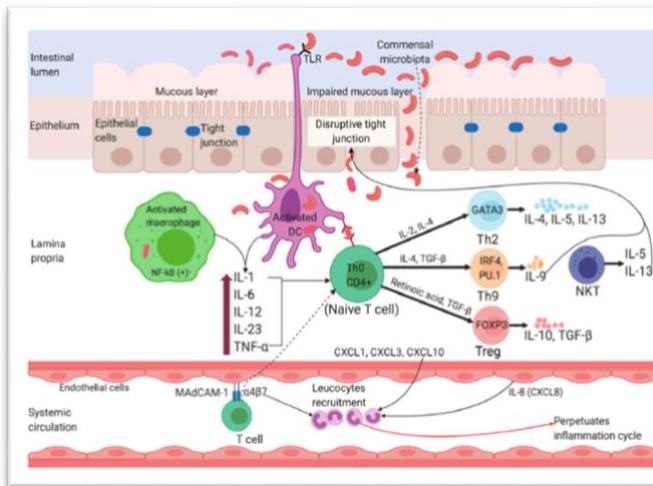
Το μακροθρεπτικό συστατικό που έχει συσχετιστεί αντίστροφα με την εκδήλωση των ΙΦΝΕ είναι οι φυτικές ίνες και μάλιστα έχει βρεθεί ότι επαρκής λήψη φυτικών ινών σε προοπτική μελέτη μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΝC κατά 40%<sup>88</sup>. Φαίνεται πως οι διαλυτές φυτικές ίνες μεταβολίζονται από τα βακτήρια του εντέρου σε χαμηλής αλύσου λιπαρά οξέα που εμποδίζουν την μεταγραφή των προφλεγμονωδών παραγόντων ενώ βοηθούν στην διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού.

### **Φάρμακα**

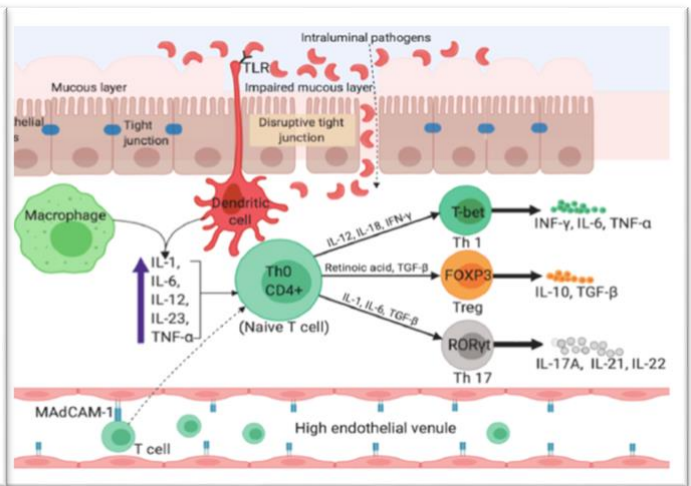
Τα φάρμακα που έχουν συσχετιστεί με τις ΙΦΝΕ είναι η ασπιρίνη, τα ΜΣΑΦ (Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη) και τα αντισυλληπτικά, ενώ τα ΜΣΑΦ έχουν ενοχοποιηθεί και για έξαρση τις νόσου στο 30% των χρηστών με γνωστή ΙΦΝΕ. Τα ΜΣΑΦ πιθανόν να ενοχοποιούνται μέσω της μη εκλεκτικής αναστολής του ενζύμου της κυκλοξυγενάσης 2 (COX)<sup>46</sup>.

#### 4.4 Διαταραχή στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος

Εκτός από τις διαταραχές που μέχρι τώρα περιγράφηκαν και φαίνεται να παίζουν ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ, όπως η διαταραχή του μικροβιώματος, της βλέννης, του εντερικού φραγμού που προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας, της αυτοφαγίας, και διάφορων περιβαλλοντικών παραγόντων υπάρχει και διαταραχή στα κύτταρα της αντιγονοπαρουσίασης (μακροφάγα και δενδριτικά) και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και της ρύθμισης της ομοιόστασης της φλεγμονής (T-βοηθητικά, T-ρυθμιστικά -Tregs) (Εικόνες 11 και 12). Στην ΕΚ τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα στο χόριο, δηλαδή τα δενδριτικά κύτταρα μέσω του συστήματος αναγνώρισης TLR (Toll-like receptors, TLR2 & TLR4) και τα μακροφάγα ενεργοποιούνται από μη παθογόνα μικρόβια. Αυτά με την σειρά τους προκαλούν την διαφοροποίηση των CD4+ «παρθένων» κυττάρων (T-παίνε, Th0) προς υποκατηγορίες T-βοηθητικών κυττάρων (T helper) όπως Th2, Th9,



Εικόνα 11. Παθογένεση ΕΚ<sup>89</sup>



Εικόνα 12. Παθογένεση ΝΚ<sup>89</sup>

και T ρυθμιστικά κύτταρα (Treg). Υπερπαράγονται οι Th2 σχετιζόμενες κυτταροκίνες όπως οι IL-5 και IL-13, και ο κύριος μεταφραστικός παράγοντας της Th2 GATA (GATA3). Η ΕΚ είναι λοιπόν μια Th-2 διαμεσολαβούμενη ανοσολογική διαταραχή αλλά με χαμηλή παραγωγή IL-4. Από την άλλη τα υψηλά επίπεδα των μορίων προσκόλλησης-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1) στο ενδοθήλιο των αγγείων προκαλούν την συγκέντρωση των λεμφοκυττάρων και την συνέχιση της φλεγμονής. Τέλος το MAdCAM-1 φαίνεται να είναι εξίσου παρών στο βλεννογόνο και στην ΕΚ και στην ΝΚ, ωστόσο βρίσκεται σε αφθονία στις βαθύτερες στιβάδες του εντέρου στους ασθενείς με ΝΚ και ίσως αυτό εξηγεί την πιο διατοχωματική επέκταση της φλεγμονής στην ΝΚ.

Από την άλλη μεριά η ΝΚ είναι μία Th1 διαμεσολαβούμενη ανοσολογική διαταραχή στην οποία υπάρχουν αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η ιντερφερόνη-γ (Interferon-gamma, IFN-γ) και η ιντερλευκίνη 17A/IL-17A (που παράγονται αντίστοιχα από τα Th1 και Th17 κύτταρα). Η ιντερλευκίνες 6 και 23 (IL-6, IL-23) και ο transforming growth factor-beta (TGF-β) που παράγονται από τα

κύτταρα της εγγενούς ανοσίας και τα αντιγονοπαρουσιαστικά επηρεάζουν το μονοπάτι της IL-17. Η αυξημένη έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων (π.χ. STAT4 και T-bet) και των υποδοχέων των κυτταροκινών (π.χ. IL-12Rβ2) προκαλούν την διαφοροποίηση των κυττάρων Th1. Η IL-12 που προέρχεται από το ενεργοποιημένα αντιγονοπαρουσιαστικά ενεργοποιεί της Th1 τον κύριο μεταγραφικό παράγοντα T-bet, ενώ η έκφραση της IL-23 από τα δενδριτικά κύτταρα του ειλεού ενεργοποιεί την παραγωγή της IL-17 . Ως εκ τούτου η NC είναι μία διαταραχή που διαμεσολαβείται κυρίως από το Th-1 και Th17 μονοπάτι<sup>89</sup>.

## Κεφάλαιο 5: Φυσική Πορεία

Η ΕΚ και η ΝΚ είναι παθήσεις που διαδράμουν χρόνια πορεία και περίοδοι έξαρσης και ύφεσης διαδέχονται η μία την άλλη. Τα συχνότερα συμπτώματα τους είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, πολλές φορές με πρόσμιξη αίματος, και η απώλεια βάρους. Η ΕΚ και η ΝΚ παρουσιάζουν πολλά κοινά σημεία αλλά και πολλές διαφορές με κύρια αυτή της εντόπισης, καθώς η ΕΚ εντοπίζεται μόνο στο παχύ έντερο, προκαλεί φλεγμονή του βλεννογόνου που επεκτείνεται πιο επιφανειακά ενώ από την άλλη η ΝΚ μπορεί να προσβάλει δυνητικά οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα και προκαλεί πιο διατοίχωματική φλεγμονή. Ως εκ τούτου, παρά τις ομοιότητες τους οι δύο παθήσεις αυτές μπορεί να έχουν διαφορετική εξέλιξη και επιπλοκές στην πορεία του χρόνου αρά διαφορετική κλινική πορεία. Η καλύτερη κατανόηση της φυσικής ιστορίας τους και της κλινικής πορείας τους θα βοηθήσει να διαχωρίσουμε τους ασθενείς με καλή από αυτούς με πτωχή πρόγνωση.

### Ελκώδης κολίτιδα

Τη στιγμή τη διάγνωσης το 1/3 των ασθενών έχει ορθίτιδα, το 1/3 αριστερή ΕΚ, δηλαδή η φλεγμονή εντοπίζεται από το ορθό έως την σπληνική καμπή, και το υπόλοιπο 1/3 εκτεταμένη ΕΚ, δηλαδή η φλεγμονή επεκτείνεται και εγγύτερα της σπληνικής καμπής<sup>13</sup>. Η ΕΚ γενικά προκαλεί συνεχείς βλάβες στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου ενώ στην περίπτωση της εκτεταμένης ΕΚ υπάρχει η πιθανότητα να πάσχει και ο τελικός ειλεός- αυτό που ονομάζουμε παλίνδρομη ειλείτιδα, με τις βλάβες όμως να μην είναι βαριές και χωρίς την δημιουργία στενώσεων ή συριγγίων κάτι που είναι χαρακτηριστικό της ΝΚ. Το ορθό πάσχει πάντα στους ενήλικες με ΕΚ, αν και μερικές φορές μόνο σε ιστολογικό επίπεδο, κάτι που δεν ισχύει για τα παιδιά<sup>90</sup>. Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης, μέσα σε 20 χρόνια, μπορεί η νόσος να επεκταθεί εγγύτερα και στο 50% των περιπτώσεων οι ασθενείς έχουν εκτεταμένη ΕΚ<sup>91</sup>. Γενικά οι βλάβες στην ΕΚ είναι πιο επιφανειακές ενώ τα βαθιά έλκη συναντώνται μόνο στην βαριά ΕΚ κάτι που κάνει τον ασθενή υποψήφιο για κολεκτομή, σε περίπτωση που αποτύχει η θεραπεία διάσωσης.

Η κλινική πορεία της ΕΚ μπορεί να κυμαίνεται από πολύ ήπια έως πολύ βαριά και υπάρχουν περίοδοι εξάρσεων και υφέσεων ενώ σε κάποιο ποσοστό οι ασθενείς έχουν συνεχώς ενεργή νόσο. Οι εξάρσεις μπορεί να είναι ήπιες ή και σημαντικά βαρύτερες με ανάγκη για νοσηλεία και χορήγηση ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών ή και θεραπείας διάσωσης (π.χ. infliximab, κυκλοσπορίνη). Από μία μεγάλη Ευρωπαϊκή μελέτη φάνηκε ότι το 72% των ασθενών με ΕΚ ήταν σε ύφεση 1 χρόνο μετά την διάγνωση<sup>92</sup>. Εξω-εντερικές εκδηλώσεις εμφανίζει περίπου το 30% των ασθενών με ΕΚ. Σε παλαιότερες μελέτες όπως αυτή από την Δανία, πριν την έλευση των βιολογικών παραγόντων, ο 10ετής κίνδυνος για κολεκτομή ήταν 24%<sup>93</sup>. Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν μείωση του 10ετούς κινδύνου στο 10-13%<sup>94</sup>.

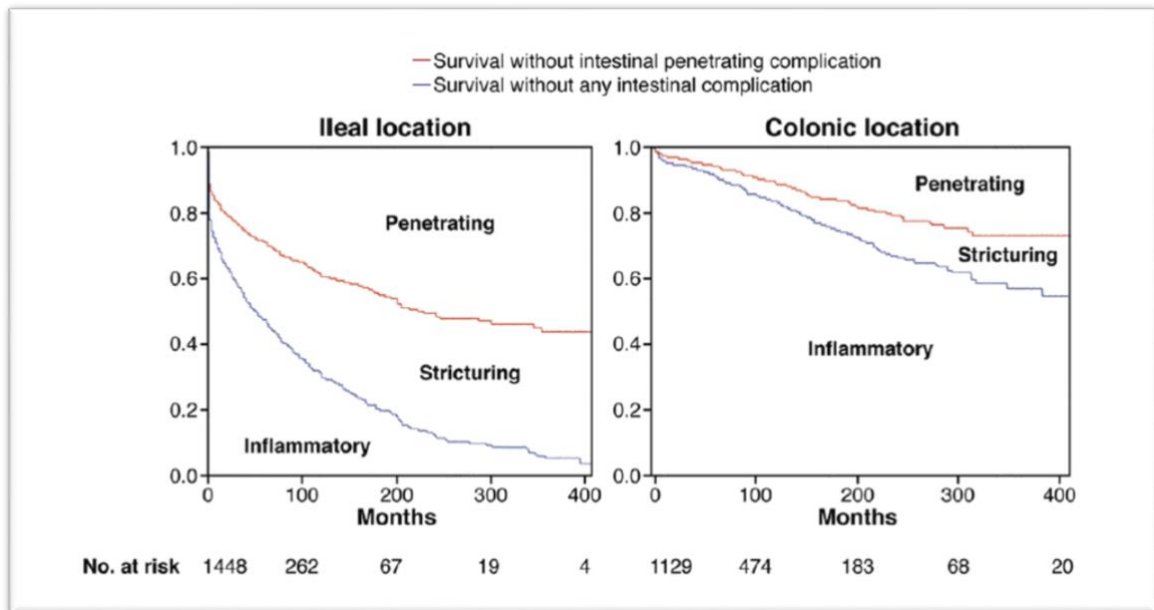
Η συνολική θνητότητα φαίνεται να μην είναι μεγαλύτερη στην ΕΚ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ή ακόμα και μικρότερη σε μερικές περιπτώσεις<sup>95</sup>, κάτι που θα

μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι η συχνότητα του καπνίσματος είναι χαμηλή στους ασθενείς με ΕΚ οπότε και αποφεύγονται κάποιοι σχετιζόμενοι με τον κάπνισμα θάνατοι. Εξετάζοντας όμως κάποιες υποκατηγορίες ασθενών με ΕΚ π.χ. αυτούς με πρόσφατη διάγνωση ή εκτεταμένη νόσο θα δούμε ότι υπάρχει ελαφρά αυξημένη θνητότητα, η οποία σχετίζεται ως επί το πλείστον με περιεγχειρητικές της κολεκτομής επιπλοκές<sup>96</sup>.

## **Νόσος του Crohn**

Στη ΝC μπορεί να πάσχει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα από το στόμα μέχρι των πρωκτό όμως η συνήθως πάσχει ο τελικός ειλεός. Κατά την διάγνωση το 1/3 των ασθενών έχουν νόσο λεπτού και παχέος εντέρου, το 1/3 νόσο εντοπισμένη αποκλειστικά στο λεπτό έντερο και τέλος το υπόλοιπο 1/3 νόσο μόνο στο παχύ έντερο ενώ σε ποσοστό 10% συμμετέχει και το ανώτερο πεπτικό. Η ΝC είναι πιο σταθερή, σε ότι αφορά στην εντόπιση, σε σχέση με την ΕΚ και μόνο το 20% των ασθενών με εντοπισμένη νόσο (λεπτού ή παχέος) αναπτύσσουν ειλεοκολική νόσο τελικά<sup>13</sup>. Ο φαινότυπος και η συμπεριφορά της ΝC μπορεί να είναι φλεγμονώδης, στενωτικός ή διατρητικός, ωστόσο αυτό είναι μια δυναμική κατάσταση που μπορεί μέσα στα χρόνια της παρακολούθησης να αλλάξει. Πιο αναλυτικά, ενώ το 25-40% των ασθενών έχουν στενωτικό ή διατρητικό φαινότυπο κατά την διάγνωση<sup>97</sup>, τελικά σε 10-20 χρόνια το ποσοστό αυτών φτάνει στο 50%<sup>98</sup>. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι οι ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με βιολογικούς παράγοντες έχουν χαμηλά ποσοστά μετατροπής της νόσου σε στενωτικό-διατρητικό φαινότυπο<sup>99</sup>. Από την άλλη φαίνεται ότι και άλλοι παράγοντες παίζουν ρόλο όπως η ηλικία αφού έχει βρεθεί ότι 30% των ενηλίκων αναπτύσσουν στενωτικό - διατρητικό φαινότυπο ενώ 50% των παιδιών παρόλο που αυτά λάμβαναν και συχνότερα ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή θεραπεία με βιολογικά φάρμακα<sup>100</sup>. Ο κίνδυνος εμφάνισης συριγγίων είναι 20% τον πρώτο χρόνο της διάγνωσης και φτάνει το 50% μετά από 20 χρόνια. Η πλειοψηφία των συριγγίων, το 54%, είναι περιεδρικά συρίγγια και μετά το 24% εντεροεντερικά, το 9% ορθοκολπικά, και το 13% άλλα (π.χ. εντερο-δερματικά), ενώ είναι γνωστό ότι η θεραπεία τους είναι πιο δύσκολη και πολλές φορές υπάρχει αναγκαιότητα για χειρουργικές παρεμβάσεις (π.χ. τοποθέτηση setons, παροχέτευση κ.α.)<sup>101</sup>. Η εξέλιξη της ΝC σχετίζεται με την εντόπιση, καθώς εντόπιση στο λεπτό έντερο σχετίζεται με επιπλοκές (απόστημα, συρίγγια, στενώσεις) τα πρώτα χρόνια μετά την διάγνωση ενώ η εντόπιση στο παχύ έντερο μπορεί να παραμένει ανεπίπλεκτη ή φλεγμονώδης για πολλά χρόνια (Εικόνα 13)<sup>102</sup>.





**Εικόνα 13.** Ο κίνδυνος ανάπτυξης διατρητικών και στενωτικών επιπλοκών ανάλογα με την εντόπιση την NC

Από Ευρωπαϊκά δεδομένα φαίνεται ότι το 75% των ασθενών είναι σε ύφεση στο τέλος του πρώτου χρόνου μετά την διάγνωση<sup>92</sup>. Γενικά υπάρχουν περίοδοι έξαρσης και ύφεσης των συμπτωμάτων ενώ ένα 10-15% έχουν συνεχώς ενεργότητα νόσου<sup>103</sup>. Ο κίνδυνος για χειρουργική αντιμετώπιση των μη αναστρέψιμων επιπλοκών της NC φαίνεται να μειώνεται τα τελευταία χρόνια και από Ευρωπαϊκές μελέτες έχει βρεθεί ότι το ρίσκο για χειρουργείο το 1962-1987 ήταν 35% ενώ για αυτούς που διαγνώστηκαν το 2003-2004 ήταν 12%<sup>104</sup>. Παρ' όλα αυτά, το 30-40% των ασθενών με NC υπολογίζεται ότι θα χειρουργηθεί<sup>105</sup> και μάλιστα 30% αυτών που χειρουργούνται διατρέχουν κίνδυνο δεύτερης χειρουργικής επέμβασης στα επόμενα 10 χρόνια<sup>101</sup>. Κάθε χρόνο χειρουργείται το 3-5% των ασθενών και ένας ασθενής χειρουργείται κάθε 15-20 χρόνια<sup>106</sup>. Η NC υποτροπιάζει σχεδόν πάντα εγγύτερα της αναστόμωσης και μόνο λιγότερο από το 5% των ασθενών έχουν φυσιολογική ενδοσκόπηση 10 χρόνια μετά την χειρουργική θεραπεία. Η εντόπιση στο παχύ έντερο τείνει να προκαλεί περισσότερα συμπτώματα και περισσότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις σε σχέση με την εντόπιση στο λεπτό που μπορεί να παραμένει λανθάνουσα για πολλά χρόνια. Τα συμπτώματα στην NC δεν έχουν τόσο καλή σχέση με την ενεργότητα, όπως στην ΕΚ, και μπορεί διατρητικές επιπλοκές να εξελίσσονται και να παραμένουν ασυμπτωματικές για πολλά χρόνια ενώ από την άλλη μεριά η φλεγμονώδης ειλειτίδα να δημιουργεί συχνά κοιλιακό άλγος. Ένα άλλο πρόβλημα είναι η ανθεκτική περιεδρική νόσος που μπορεί να υπαγορεύσει την ανάγκη, λόγω χρόνιας ενεργότητας, σε ένα έως και 10% των ασθενών την μόνιμη στομία<sup>107</sup>.

Η συνολική θνητότητα στη NC είναι λίγο μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, αυτό προκύπτει από δεδομένα αρκετών Ευρωπαϊκών και Αμερικάνικων

μελετών ενώ υπάρχουν και μελέτες με αντικρουόμενα δεδομένα. Οι περισσότεροι θάνατοι, 25-50%, είναι σχετιζόμενοι με την NC (μετεγχειρητικές επιπλοκές κ.α.) ενώ μεγάλο μέρος οφείλεται και στο κάπνισμα, μία συνήθεια αρκετά συχνή ανάμεσα στους ασθενείς με NC<sup>108</sup>. Μία μετανάλυση έδειξε ότι η θνητότητα ανάμεσα στους ασθενείς με NC είναι κατά 34% μεγαλύτερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, με την μεγάλη όμως πλειοψηφία των μελετών να είναι πριν την ευρεία χρήση των βιολογικών θεραπειών<sup>109</sup>. Πιο πρόσφατα δεδομένα, από την Δανία, παρ' όλα αυτά επιβεβαίωσαν αυτό το εύρημα με 50% υψηλότερη θνητότητα ακόμα και την περίοδο 1982-2010<sup>110</sup>.

## Κεφάλαιο 6: Ταξινόμηση

Έχουν προταθεί κατά διαστήματα διάφορα συστήματα ταξινόμησης των ΙΦΝΕ, αναλόγως με τις παραμέτρους που λαμβάνουν υπόψιν άλλα είναι κλινικά σκορ, άλλα σκορ ενεργότητας, ενδοσκοπικά, απεικονιστικά ακόμα και ιστολογικά. Ωστόσο όλα σχεδόν τα συστήματα υπόκεινται σε συγκεκριμένους περιορισμούς λόγω της ετερογένειας που υπάρχει στις ΙΦΝΕ, της υποκειμενικής κρίσης και της μεταβλητότητας που πολλές φορές παρουσιάζουν οι ΙΦΝΕ στην πορεία του χρόνου και τελικά βρίσκουν εφαρμογή περισσότερο σε κλινικές μελέτες παρά στην καθημερινή κλινική πρακτική.

### Ελκώδης Κολίτιδα

Στην ΕΚ η ταξινόμηση, με βάση την εντόπιση της νόσου, περιλαμβάνει την Montreal ταξινόμηση της Βιέννης (Πίνακας 5). Με βάση την ενεργότητα της νόσου υπάρχουν πολλά άλλα σκορ με το πιο παλιό τα κριτήρια Truelove-Witts το 1955, από τους Truelove και Witts που δημιούργησαν (Πίνακας 6). Υπάρχουν και άλλα όπως ο Lichtiger δείκτης (Modified Trulove and Witts Severity Index) το 1990, ο Seo το 1992, CAI ή Rachmilewitz, SCCAI το 1998, η βελτίωση με βάση τα συμπτώματα του

**Table 2** Montreal classification of extent of ulcerative colitis (UC)

Extent	Anatomy
E1 Ulcerative proctitis	Involvement limited to the rectum (that is, proximal extent of inflammation is distal to the rectosigmoid junction)
E2 Left sided UC (distal UC)	Involvement limited to a proportion of the colorectum distal to the splenic flexure
E3 Extensive UC (pancolitis)	Involvement extends proximal to the splenic flexure

**Πίνακας 5.** Montreal classification της ΕΚ<sup>111</sup>

ασθενούς (Improvement Based on Individual Symptom Scores) το 2002, και ο ορισμός της ύφεσης από τον ασθενή (patient-defined remission) το 2005. Άλλα σκορ που βασίζονται μόνο την ενδοσκοπική εικόνα (το Baron σκορ το 1964, το ενδοσκοπικό

	Mild	Moderate	Severe
Bloody stools per day	< 4	4-6	> 6
Pulse	< 90 bpm	≤ 90 bpm	> 90 bpm
Temperature	< 37.5 °C	≤ 37.8 °C	> 37.8 °C
Hemoglobin	> 11.5 gm/dL	≥ 10.5 gm/dL	< 10.5 gm/dL
ESR	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h
CRP	Normal	≤ 30 mg/dL	> 30 mg/dL

**Πίνακας 6.** Τα κριτήρια Truelove-Witts στην ΕΚ<sup>112</sup>

Mayo score) είτε σκορ που περιλαμβάνουν συνδυασμό των δύο δηλαδή ενεργότητας και ενδοσκοπικών ευρημάτων (το Powell-Tuck Index 1978, το Mayo Score 1987, ο Sutherland δείκτης το 1987, ο Rachmilewitz δείκτης in 1988, the Physician Global Assessment/Sigmoidoscopic δείκτης in 1993, the Investigators Global Evaluation/Sigmoidoscopic Inflammation Grade Score in 1998 και το UCCS/Modified Baron Score το 2005).

Scoring system for assessment of ulcerative colitis activity	
Stool frequency	0 = Normal number of stools for this patient 1 = 1–2 stools more than normal 2 = 3–4 stools more than normal 3 = 5 or more stools more than normal
Rectal bleeding <sup>a</sup>	0 = No blood seen 1 = Streaks of blood with stool less than half of the time 2 = Obvious blood with stool most of the time 3 = Blood alone passed
Findings of flexible sigmoidoscopy	0 = Normal or inactive disease 1 = Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability) 2 = Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions) 3 = Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)
Physician's global assessment <sup>b</sup>	0 = Normal 1 = Mild disease 2 = Moderate disease 3 = Severe disease

**Πίνακας 7.** Mayo score στην ΕΚ<sup>112</sup>

Από αυτά, το πιο δημοφιλές και ευρέως χρησιμοποιούμενο στην κλινική πρακτική είναι το Mayo Score (Πίνακας 7). Το 2012 αναπτύχθηκε το UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), ένα ενδοσκοπικό σκορ σε μια προσπάθεια για μικρότερη απόκλιση-υποκειμενικότητα των ενδοσκοπικών βλαβών, που βασίστηκε στο αγγειακό πατερν, την αιμορραγία και τις διαβρώσεις και έλκη του βλεννογόνου<sup>112</sup>.

### **Νόσος του Crohn**

Στη ΝC, η ταξινόμηση έχει κυρίως σαν βάση το φαινότυπο της νόσου (ταξινόμηση της Ρώμης το 1991, ταξινόμηση της Βιέννης το 1998 και μεταγενέστερη τροποποίηση αυτής κατά Montreal<sup>4</sup>) (Πίνακας 8).

Δείκτες με βάση την ενεργότητα της νόσου (CDAI σκορ, Harvey Bradshaw δείκτης), ενώ υπάρχουν και δείκτες για την περιεδρική νόσο (PDAI) και με βάση τα ενδοσκοπικά ευρήματα (CDEIS, SES-CD και Rutgeerts σκορ για την μετεγχειρητική ΝC). Τέλος, διάφορα άλλα σκορ που αφορούν την ιστολογική εικόνα και απεικονιστικά όπως είναι το sMARIA (simplified magnetic resonance enterography

(MRe) index) που είναι σκορ μαγνητικής εντερογραφίας το οποίο μάλιστα έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με το SES-CD score και με τους βιοδείκτες<sup>113</sup>.

	Vienna	Montreal
Age at diagnosis	A1 below 40 y A2 above 40 y	A1 below 16 y A2 between 17 and 40 y A3 above 40 y
Location	L1 ileal L2 colonic L3 ileocolonic L4 upper	L1 ileal L2 colonic L3 ileocolonic L4 isolated upper disease*
Behaviour	B1 non-stricturing, non-penetrating B2 stricturing B3 penetrating	B1 non-stricturing, non-penetrating B2 stricturing B3 penetrating p perianal disease modifier†

\*L4 is a modifier that can be added to L1-L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.  
†'p' is added to B1-B3 when concomitant perianal disease is present.

**Πίνακας 8.** Montreal classification στην NC<sup>111</sup>

## Κεφάλαιο 7: Διαγνωστική Προσέγγιση και παρακολούθηση

Η διαγνωστική προσέγγιση των ΙΦΝΕ είναι δύσκολη και πολλές φορές αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό καθώς υπάρχει μεγάλη ετερογένεια ενώ επιπλέον, ούτε για την ΕΚ ούτε για την ΝC, υπάρχει μία παθογνωμονική εξέταση. Η διάγνωση των ΙΦΝΕ ως εκ τούτου στηρίζεται στο συνδυασμό του ιστορικού του ασθενούς και των συμπτωμάτων του, των εργαστηριακών εξετάσεων, των ενδοσκοπικών, απεικονιστικών και ιστολογικών ευρημάτων (Πίνακας 9).

Diagnostic features of ulcerative colitis.	
	Feature
Clinical features (symptoms should be present for at least 4 weeks)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diarrhoea</li><li>• Gross or occult rectal bleeding</li><li>• Abdominal pain with or around time of defecation</li><li>• Exclusion of intestinal infection (enteric pathogens, e.g. <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>E coli 0157:H7</i>, <i>Clostridium difficile</i>)</li></ul>
Laboratory features	<ul style="list-style-type: none"><li>• Iron deficiency anaemia</li><li>• Thrombocytosis</li><li>• Hypalbuminemia</li><li>• Autoantibodies (GAB, atypical or perinuclear ANCA)</li></ul>
Endoscopic features	<ul style="list-style-type: none"><li>• Elevated faecal calprotectin</li><li>• Diffuse, continuous involvement of the mucosa starting at the rectum and extending continuously proximally to a variable extent</li><li>• Loss of visible vascular pattern</li><li>• Loss of haustral folds</li><li>• Mucosal erosions and mucosal friability (bleeding when touched by endoscope) or spontaneous bleeding and ulceration</li><li>• Oedematous, erythematous appearance of the mucosa</li><li>• Pseudopolyps with long-standing UC</li><li>• Mucopurulent exudates</li></ul>
Histological features	<ul style="list-style-type: none"><li>• Increased mononuclear inflammation in the lamina propria (plasmacytosis)</li><li>• Mucin depletion</li><li>• Goblet cell depletion</li><li>• Crypt distortion, branching and atrophy</li><li>• Crypt abscesses</li></ul>

Πίνακας 9. Διάγνωση ΕΚ<sup>116</sup>

### Ελκώδης Κολίτιδα

#### Κλινικό ιστορικό

Η φλεγμονή στην ΕΚ περιορίζεται μόνο στο παχύ έντερο και λόγω αυτού τα συμπτώματα είναι λιγότερο ετερογενή σε σχέση με αυτά της ΝC, παρ' όλα αυτά υπάρχει μεγάλο εύρος ως της της κλινικές εκδηλώσεις καθώς είναι αντίστοιχα της έκτασης προσβολής<sup>117</sup>. Η ΕΚ προσβάλλει κατά κανόνα το ορθό και επεκτείνεται εγγύτερα με συνεχή τρόπο, μέχρι την σπληνική καμπή ή και μετά από αυτήν της περιγράφει και σύστημα ταξινόμησης Montreal<sup>117</sup>. Τα συμπτώματα συνήθως υπάρχουν

για εβδομάδες ή μήνες πριν την διάγνωση της νόσου κάτι που στην NC μπορεί να διαρκέσει έως και χρόνια.

Το κύριο σύμπτωμα είναι η διάρροια, της φορές μεταγευματική και νυκτερινή, με πρόσμιξη βλέννης ή και αίματος, κάποιες φορές με το χαρακτηριστικό της επιτακτικότητας. Η προσβολή του ορθού προκαλεί πολλαπλές κενώσεις μικρού όγκου με αποβολή βλέννης και μάλιστα μερικοί ασθενείς μπορεί να αποβάλλουν μόνο μικρή ποσότητα βλέννης και αίματος. Αντιθέτως η πιο εκτεταμένη προσβολή, εγγύτερα δηλαδή, προκαλεί με μεγαλύτερου όγκου κενώσεις και η πρόσμιξη αίματος σχετίζεται με την έκταση προσβολής από τη νόσο. Η αιματηρή διάρροια είναι πολύ συχνή στην ΕΚ, της σε ποσοστό 10% η αιμορραγία είναι σοβαρή και στο 1-3% μπορεί να είναι μαζική και να απαιτηθεί ακόμα και χειρουργική παρέμβαση<sup>119</sup>. Η κεραυνοβόλος κολίτιδα ή το τοξικό megacolon εμφανίζεται στο 15% των ασθενών και είναι ένδειξη για επείγουσα κολεκτομή. Άλλο πολύ συχνό σύμπτωμα είναι ο τεινεσμός, δηλαδή η επώδυνη έπειξη της αφόδευση, και το κοιλιακό άλγος. Υπάρχουν και άλλα συμπτώματα της ο πυρετός, η κόπωση, η απώλεια βάρους, η αναιμία αλλά και άλλα που μπορεί να συνυπάρχουν στα πλαίσια των εξω-εντερικών εκδηλώσεων. Μπορούν της να αναπτυχθούν στενώσεις στο παχύ έντερο στο 5-10% και πρέπει να υπάρχει υψηλή υποψία για πιθανή κακοήθεια<sup>120</sup>.

Οι εξω-εντερικές εκδηλώσεις είναι λιγότερο συχνές σε σχέση με την NC, αφορούν το 50% των ασθενών με ΕΚ και μπορεί ακόμα να προηγούνται της διάγνωσης της ΕΚ έως και στο 25% των περιπτώσεων. Οι εξω-εντερικές εκδηλώσεις συχνότερα αφορούν της αρθρώσεις της π.χ. αξονική ή περιφερική αρθροπάθεια, της οφθαλμούς της π.χ. επισκληρίτιδα, ιρίτιδα, ιριδοκυκλιτιδα, το δέρμα της π.χ. οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα κ.α. αλλά και άλλα συστήματα<sup>121</sup> (Πίνακας 10).

Άλλα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν είναι το οικογενειακό ιστορικό που είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο νόσησης, το ιστορικό καπνίσματος ή διακοπής

Site	Manifestations	Incidence (%)
Dermatologic	Erythema nodosum	2-34
	Pyoderma gangrenosum	10
		1-12
Rheumatologic	Peripheral arthritis	5-20
	Spondylitis	1-26
	Symmetric sacroiliitis	<10
Ocular	Conjunctivitis	0.3-5
	Uveitis	
	Iritis episcleritis	
Hepatobiliary	Primary sclerosing cholangitis	2-5
	Autoimmune hepatitis	
	Hepatic steatosis	
	Cholelithiasis	
Renal	Nephrolithiasis	6-23
	Obstructive uropathy	
Cardiovascular	Hypercoagulable state (deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke)	—
	Endocarditis	
	Myocarditis	
	Pleuropericarditis	
Bone	Osteoporosis	—
	Osteomalacia	

**Πίνακας 10.** Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις στις ΙΦΝΕ<sup>122</sup>

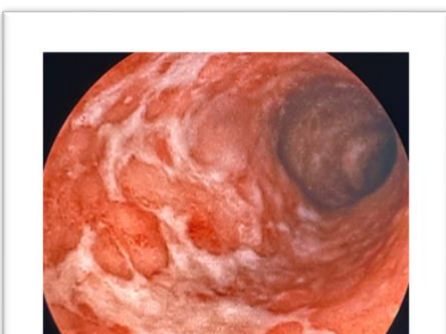
του καθώς το κάπνισμα ασκεί προστατευτική δράση, το ιστορικό σκωληκοειδεκτομής, η χρήση φαρμάκων της π.χ. ΜΣΑΦ και μια πρόσφατη λοιμώδης γαστρεντερίτιδα που μπορεί να πυροδοτήσουν την ΕΚ.

### Εργαστηριακές εξετάσεις

Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει το βασικό αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο καθώς και CRP και ΤΚΕ. Θα πρέπει πάντοτε να αποκλείεται ο λοιμώδης παράγοντας συμπεριλαμβανομένων παρασίτων και του *Clostridium difficile*, ειδικά το τελευταίο σε ανθεκτικές υποτροπές ή όταν υπάρχει ιστορικό λήψης αντιβιοτικών εντός 3μήνου<sup>123</sup>. Η γενική αίματος μπορεί να δείχνει λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση και αναιμία. Η καλπροτεκτίνη κοπράνων, μια πρωτεΐνη ουδετεροφίλων, είναι μία πολύ ευαίσθητη εξέταση αλλά όχι ειδική για της ΙΦΝΕ, καθώς αυξάνεται σε λοιμώξεις, κακοήθειες κ.τ.λ<sup>124</sup>. και φαίνεται να έχει καλύτερη συσχέτιση με την ΕΚ παρά με τη ΝC. Έχει καλή συσχέτιση της με την ενδοσκοπική εικόνα των ΙΦΝΕ<sup>125</sup>. Ως της το όριο της καλπροτεκτίνης, από μια πρόσφατη μετανάλυση, φαίνεται ότι τιμή >150 μg/g έχει προταθεί να είναι συμβατή με οργανική νόσο και να μπορεί να την ξεχωρίσει από της λειτουργικές διαταραχές<sup>126</sup>. Είναι της χρήσιμη στη διάγνωση αλλά ίσως περισσότερο στην παρακολούθηση των ΙΦΝΕ αφού η αύξηση της μπορεί να προμηνύει κλινική έξαρση και ίσως ανάγκη για ενδοσκόπηση και εντατικοποίηση της θεραπείας. Αναφορικά με της ορολογικούς δείκτες, τα pANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), συνήθως ανευρίσκονται στο 65% των ασθενών με ΕΚ και σε λιγότερο από 10% των ασθενών με ΝC. Αυτά μαζί με τα ASCA (anti-saccharomyces cerevisiae antibodies) μπορεί να έχουν κάποια αξία στη διάγνωση, συμπληρωματικά, αλλά δεν είναι δυνατόν να είναι χρήσιμοι στη διάγνωση ρουτίνας, και είναι αναποτελεσματικοί στο διαχωρισμό Crohn's κολίτιδας από ΕΚ<sup>127</sup>.

### Ενδοσκοπικά ευρήματα

Η ενδοσκοπική εικόνα στην ΕΚ είναι χαρακτηριστική και η προσβολή του βλεννογόνου είναι συνεχής και συμμετρική, ενώ αρχίζει πάντα από το ορθό. Μπορεί να υπάρχει άφθονη παραγωγή βλέννας. Στην ήπια νόσο, το αγγειακό δίκτυο του βλεννογόνου δεν είναι ορατό. Ο βλεννογόμος έχει «σαγρέ» εμφάνιση με κατάργηση της φυσιολογικής αντανάκλασης του φωτός και επιπλέον υπάρχει ερύθημα, ευθρυπτότητα, οίδημα, πάχυνση και άμβλυνση των μνηοειδών εντομών. Σε πιο βαριά



**Εικόνα 14.** Ενδοσκοπική εικόνα ΕΚ

προσβολή υπάρχει βλεννοπυώδες επίχρισμα, διάχυτο ερύθημα, έντονο οίδημα των πτυχών, αιμορραγική διαπότιση και εξελκώσεις, που μπορεί να είναι μικροεξελκώσεις έως και ευμεγέθη έλκη ή ακόμα και βαθιά οξέα έλκη (Εικόνα 14). Επιπλέον, στο 5% των ασθενών χωρίς να υπάρχει φλεγμονή στο δεξιό κόλον υπάρχει φλεγμονή περισκωληκοειδικά, ενδοσκοπικό εύρημα με αβέβαιη σημασία. Στην περίπτωση της εκτεταμένης κολίτιδας, σε ποσοστό 20-25% υπάρχει και η παλίνδρομη



ειλεΐτιδα δηλαδή ερύθημα στον τελικό ειλεό που όμως διαφοροποιείται από την NC καθώς απουσιάζουν οι σοβαρές βλάβες π.χ. έλκη, κάτι όμως που σηματοδοτεί βαρύτερη φλεγμονή και αυξημένη πιθανότητα για κολεκτομή<sup>128</sup>. Η ενδοσκοπική εικόνα στη φάση της ύφεσης παρατηρείται βλεννογονική επούλωση, εξαφάνιση των ελκών και επαναεπιθηλιοποίηση ενώ στην περίπτωση της μακράς σε διάρκεια νόσου έχουμε την παρουσία φλεγμονωδών ψευδοπολυπόδων, που οφείλονται στην αναγέννηση του επιθηλίου μεταξύ των ελκών. Σε μακρά νόσο παρατηρούνται της στενώσεις (οι οποίες οφείλονται σε εστιακή μυϊκή υπερτροφία και σύσπαση) και εικόνα μολυβδοσωλήνα<sup>128</sup>. Τέλος, οι στενώσεις στο παχύ έντερο στην ΕΚ θα πρέπει να διερευνώνται διεξοδικά καθώς μπορεί να υποκρύπτεται καρκίνος.

### **Ιστολογικά ευρήματα**

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά στις ΙΦΝΕ επηρεάζονται από την διάρκεια της νόσου και οι αρχικές βιοψίες στα αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να μην έχουν τα βασικά χαρακτηριστικά των ΙΦΝΕ<sup>129</sup>.

Το πρώτο χαρακτηριστικό στην ΕΚ είναι η βασική πλασματοκυττάρωση, δηλαδή η παρουσία πλασματοκυττάρων μεταξύ της βάσης των κρυπτών και της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας, που εμφανίζεται στο 38% των ασθενών μέσα σε 2 εβδομάδες. Αυτό το χαρακτηριστικό βοηθάει στην διαφοροδιάγνωση της ΕΚ από την λοιμώδη κολίτιδα αλλά όχι ανάμεσα στις δύο ΙΦΝΕ. Επίσης χαρακτηριστικό είναι τα ουδετερόφιλα που διηθούν το επιθήλιο των κρυπτών προκαλώντας κρυπτίτιδα ενώ η παρουσία τους μέσα στον αυλό της κρύπτης ονομάζεται κρυπτικό αποστημάτιο. Επιπλέον, υπάρχει διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και μπορεί να συνυπάρχουν επιφανειακές εξελκώσεις. Στην κεραυνοβόλο μορφή της νόσου, τα έλκη είναι βαθιά και διατοιχωματικά. Άλλα χαρακτηριστικά είναι η βλεννοπενεία δηλαδή η μείωση του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων και η ομοιόμορφη ενδοβλεννογόνια κατανομή των φλεγμονωδών στοιχείων (πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα) που σπάνια διηθούν τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Τέλος μπορεί να υπάρχει αγγειακή διάταση και συμφόρηση.

Η ύφεση χαρακτηρίζεται από μείωση της αγγειακής διάτασης, εξαφάνιση των οξέων φλεγμονωδών στοιχείων και των κρυπτικών αποστημάτων. Υπάρχει αναγέννηση του επιθηλίου και αύξηση του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων. Τα κύτταρα της φλεγμονής μειώνονται σε αριθμό και συγκεντρώνονται εστιακά. Η φάση ύφεσης χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής των κρυπτών (μείωση στην

πυκνότητα τους και διακλάδωση και μείωση του ύψους τους) και παρουσία μεταπλάσεως (τύπου Paneth ή ψευδοπυλωρικού τύπου). Τα φλεγμονώδη στοιχεία αποτελούνται κυρίως από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, τα οποία είναι κατά λίγο αυξημένα. Μπορεί να υπάρχουν της φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες και υπερπλασία των ενδοκρινικών κυττάρων. Τέλος, έλεγχος για CMV πρέπει να διενεργείται στις περιπτώσεις ασθενών με ανθεκτική στην ανοσοκατασταλτική

θεραπεία ή στα κορτικοστεροειδή ΕΚ<sup>130</sup>. Συνοπτικά και συγκριτικά τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ΕΚ σε σχέση με την ΝC (Πίνακας 11).

	Ulcerative colitis	Crohn's disease
Crypt architectural irregularity	Diffuse (continuous)	Focal (discontinuous)
Chronic inflammation	Diffuse(continuous)	Focal (discontinuous)
Patchiness	Decrease proximally	Variable
Localization	Uncommon	Common
	Superficial	Transmural
	Transmucosal	
	Sometimes in submucosa	
Serositis	Absent except in fulminant colitis	Present
Lymphoid aggregates	Frequent in mucosa, submucosa	Common, transmural
Granulomas	Absent, except with ruptured crypts	Present
Acute inflammation	Diffuse (continuous)	Focal (discontinuous)
Crypt epithelial polymorphs	Diffuse (continuous)	Focal (discontinuous)
Crypt abscesses	Common	Uncommon
Mucin depletion	Present, pronounced	Uncommon, mild
Neuronal hyperplasia	Rare	Common
Muscular hypertrophy	Absent	Present
Paneth cell metaplasia	Present	Uncommon
Pyloric gland metaplasia	Rare	Present

**Πίνακας 11.** Ιστολογικές διαφορές μεταξύ ΕΚ και ΝC<sup>130</sup>

## Νόσος του Crohn

### Κλινικό ιστορικό

Η φλεγμονή στην ΝC μπορεί να αφορά οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού από το στόμα έως τον πρωκτό και μάλιστα στη ΝC μπορεί να υπάρχουν συρίγγια περιεδρικά ή άλλα ως εκ τούτου μεγάλη ετερογένεια συμπτωμάτων. Η κλασσική τριάδα των συμπτωμάτων είναι το κοιλιακό άλγος, η υδαρής διάρροια, η απώλεια βάρους, η κόπωση ή και το εμπύρετο<sup>131</sup>. Το κοιλιακό άλγος μπορεί να επιμένει για πολλά χρόνια ακόμα και πριν την διάγνωση και να έχει κωλικοειδή χαρακτήρα που να ανακουφίζεται με την κένωση. Πολλές φορές ο πόνος είναι στο δεξιό λαγόνιο βόθρο καθώς η πιο συχνή εντόπιση της ΝC είναι ο τελικός ειλεός. Η διάρροια συνήθως είναι υδαρής και καμιά φορά μπορεί να περιέχει πρόσμιξη αίματος όταν υπάρχει προσβολή του παχέος εντέρου μάλιστα σπάνια σε ποσοστό 1-2% μπορεί να λάβει την μορφή της σοβαρής αιμορραγίας<sup>132,133</sup>. Σε ότι αφορά την απώλεια βάρους μπορεί να είναι σημαντική μέχρι την στιγμή της διάγνωσης και αυτό έχει πολλές αιτίες π.χ. χρόνια διάρροια, δυσαπορρόφηση, ανορεξία ή ακόμα και σιτοφοβία.

Τα εντερικά συρίγγια απαντώνται στο 20-40% των ασθενών και μπορεί να αφορούν οποιοδήποτε γειτονική δομή όπως στην περίπτωση των εντερο-σπλαγγνικών (οργανικών) συριγγίων που αποτελούν μόνο το 3% των συριγγίων π.χ. την ουροδόχο κύστη, τον κόλπο κ.τ.λ. δίνοντας και τα αντίστοιχα συμπτώματα πνευματουρία και έξοδο κοπράνων από τον κόλπο αντίστοιχα<sup>134</sup>. Ωστόσο, τα συχνότερα συρίγγια είναι τα εντεροεντερικά που ενώ τις περισσότερες φορές παραμένουν ασυμπτωματικά, κάποιες φορές συμμετέχουν στην απώλεια βάρους προκαλώντας δυσαπορρόφηση.

Άλλη κατηγορία συριγγίων είναι τα εντεροδερματικά συρίγγια που προκαλούν εκροή εντερικού περιεχομένου από το δέρμα κυρίως της κοιλιακής χώρας. Άλλες πάλι φορές οι διατηρητικές επιπλοκές της νόσου εκδηλώνονται είτε ως ενδοκοιλιακοί φλέγμονες είτε ως ενδοκοιλιακά αποστήματα με ώριμο τοίχωμα προκαλώντας εμπύρετο με συνοδό κοιλιακό άλγος και ευαισθησία της περιοχής<sup>135</sup>.

Άλλη μια κλινική εκδήλωση της NC είναι τα αποφρακτικά συμπτώματα που συμβαίνουν όταν ο στενωτικός φαινότυπος της νόσου εκδηλώνεται. Οι ασθενείς μπορεί να εκδηλώνουν συμπτώματα ατελούς ή πλήρους ειλεού με κοιλιακό άλγος και έμετους στην περίπτωση των στενώσεων του λεπτού εντέρου όπως και κλινικά συμπτώματα από στενώσεις που μπορεί να αναπτύσσονται στο παχύ έντερο ή σπανιότερα και στο ανώτερο πεπτικό.

Την στιγμή της διάγνωσης μόνο το 15% έχει περιεδρική νόσο, που συνίσταται σε περιεδρικά συρίγγια, αποστήματα και ραγάδες. Τελικά η περιεδρική νόσος κατά την πορεία της νόσου αφορά περίπου το 1/3 των ασθενών. Η περιεδρική νόσος φαίνεται να σχετίζεται με την εντόπιση στο παχύ έντερο και ιδιαίτερα με την ενεργότητα της νόσου στο ορθό. Στην Montreal ταξινόμηση εκφράζεται με το γράμμα (p) και μπαίνει ως ένα ξεχωριστό χαρακτηριστικό. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παραπονιούνται για άλγος στην έδρα, εμπύρετο ή εκροή πύου και αίματος από την πόρο του συριγγίου ή από την αυτόματη παροχέτευση ενός αποστήματος<sup>136</sup>. Τέλος, ισχύει το ίδιο με τις εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως και στην ΕΚ, αφορούν σχεδόν τους μισούς ασθενείς και τα συμπτώματα εξαρτώνται από το σύστημα που πάσχει<sup>122</sup>.

### **Εργαστηριακές εξετάσεις**

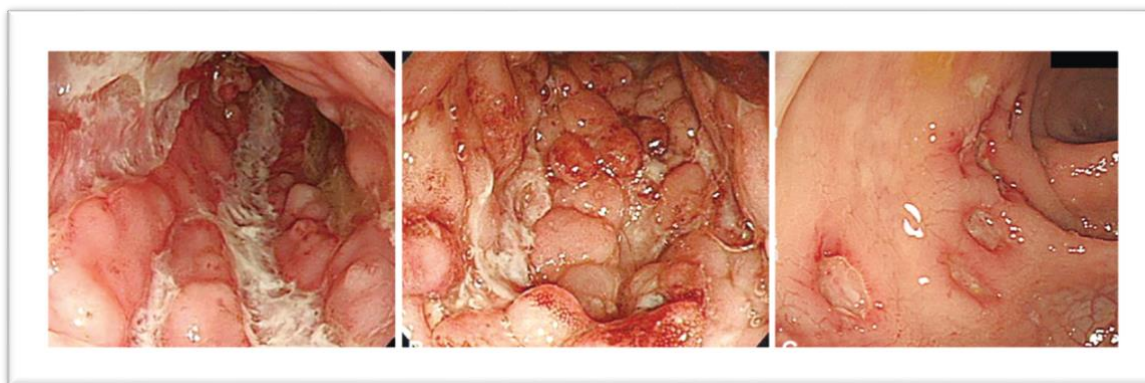
Ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος όπως και στην ΕΚ περιλαμβάνει την γενική αίματος, τον πλήρη βιοχημικό έλεγχο και την μέτρηση των δεικτών φλεγμονής όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ). Η αναιμία και η θρομβοκυτάρωση αποτελούν τα πιο συχνά ευρήματα στη γενική αίματος. Η CRP του αίματος έχει καλύτερη συσχέτιση με την NC από ότι με την ΕΚ δεδομένου ότι η φλεγμονή είναι πιο διατοίχωματική και επιπλέον άλλος λόγος αύξησης της είναι οι διατηρητικές επιπλοκές που την χαρακτηρίζουν. Από τους δείκτες φλεγμονής στα κόπρανα η καλπροτεκτίνη κοπράνων φαίνεται να σχετίζεται ισχυρά με την εντερική φλεγμονή αλλά καλύτερα με τη νόσο του παχέος εντέρου, και έχει θετική προγνωστική αξία 85-90% στη διάκριση μεταξύ ΙΦΕΝ και συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου<sup>124-126</sup>. Φαίνεται πάντως ότι ίσως τέτοιοι δείκτες έχουν μεγαλύτερη διακριτικότητα στην πρόβλεψη της υποτροπής παρά στην αρχική διάγνωση της νόσου. Θα πρέπει και εδώ να αποκλείονται οι επιλοιμώξεις π.χ. *Clostridium difficile*. Ορολογικοί δείκτες μπορεί να έχουν κάποια αξία στη διάγνωση, συμπληρωματικά, αλλά η ακρίβεια των καλύτερων από της διαθέσιμους δείκτες (ASCA & ANCA) είναι τέτοια που είναι αδύνατο να είναι χρήσιμοι στη διάγνωση ρουτίνας, και είναι αναποτελεσματικοί στο διαχωρισμό Crohn's κολίτιδας από ΕΚ<sup>127</sup>.

### **Ενδοσκοπικά ευρήματα**

Η ειλεοκολονοσκόπηση είναι η εξέταση που πρέπει να πραγματοποιείται για την διάγνωση της NC, δηλαδή ο καθετηριασμός του τελικού ειλεού και η λήψη βιοψιών

, όταν αυτό είναι δυνατόν. Οι βιοψίες που πρέπει να λαμβάνονται είναι 2 τουλάχιστον από κάθε τμήμα του εντέρου.

Οι ενδοσκοπικές βλάβες στη NC είναι συνήθως ασυνεχείς, παρεμβάλλεται δηλαδή φυσιολογικός βλεννογόνος ενδιάμεσα (skip lesions). Αρχικά μπορεί να υπάρχει μόνο ερύθημα, οίδημα, και ευθρυπτότητα. Χαρακτηριστικό ενδοσκοπικό εύρημα είναι τα αφθώδη έλκη και εξελκώσεις. Τα έλκη μπορεί να είναι γραμμοειδή, ακανόνιστα, μικρά, μεγάλα, βαθιά ή και συρρέοντα. Η οζώδης διαμόρφωση του βλεννογόνου μεταξύ των επιμηκών και εγκάρσιων βαθιών ελκών δίνει τη χαρακτηριστική εικόνα του «πλακόστρωτου». Σε νόσο με μακρά διαδρομή μπορεί να παρατηρηθούν φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες σπανιότερα όμως από ότι στην ΕΚ και στενώσεις λόγω της ίνωσης του τοιχώματος που προκαλούν συχνά αποφρακτικά φαινόμενα. Στη διαιτηραίνουσα μορφή της νόσου μπορεί να αναγνωριστούν στόμια συριγγίων. Στον τελικό ειλέο η προσβολή είναι συνήθως πιο διάχυτη. Ο βλεννογόνος ελέγχεται οίδηματώδης και ερυθματώδης, με κηλιδώδη αιμορραγικά στίγματα, έλκη και εικόνα πλακόστρωτου<sup>137</sup>.



**Εικόνα 15.** Ενδοσκοπική εικόνα NC, **A)** Επιμήκη βαθιά έλκη, **B)** Εικόνα λιθόστρωτου με οζώδη διαμόρφωση, **Γ)** Αφθώδη έλκη<sup>137</sup>.

Ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού πραγματοποιείται μόνο επί ενδείξεων και συμβατής κλινικής συμπτωματολογίας στους ενήλικες ενώ στα παιδιά, λόγω της συχνότητας της προσβολής του ανώτερου πεπτικού, πάντα. Τα ευρήματα μπορεί να είναι συμβατά με αφθώδη ή και με μεγαλύτερα έλκη ενώ σπανιότερα και στενώσεις<sup>138</sup>.

Η ενδοσκοπική κάψουλα έχει θέση σε περίπτωση πιθανής NC με αρνητική γαστροσκόπηση και κολονοσκόπηση αλλά το μειονέκτημα της είναι η χαμηλή ειδικότητα. Η ενδοσκόπηση του λεπτού εντέρου με διπλό μπαλόνι (Double balloon enteroscopy, DBE) έχει της υψηλότερη ευαισθησία στην ανάδειξη των βλαβών του λεπτού εντέρου σε σχέση με την CTE και την MRE, της είναι επεμβατική μέθοδος με περισσότερες επιπλοκές από την ενδοσκοπική κάψουλα.

#### **Απεικονιστικά ευρήματα**

Στην περίπτωση της πρόσφατης διάγνωσης της NC θα πρέπει να εξετάζεται πάντα το λεπτό έντερο και να γίνεται χαρτογράφηση της νόσου με μία από της διαθέσιμες τεχνικές (U/S εντέρου, MRE-μαγνητική εντερογραφία, CTE- αξονική εντερογραφία ή και SB3-ενδοσκοπική κάψουλα λεπτού εντέρου) εκτιμώντας φυσικά

στην περίπτωση της κάψουλας τον κίνδυνο κατακράτησης αν υπάρχουν εγκατεστημένες στενώσεις και βέβαια αναλόγως και την εμπειρία του κέντρου. Επίσης το 50% των ασθενών με NC μπορεί να έχουν φυσιολογική κολonosκόπηση και αυτό αναδεικνύει την αξία της απεικόνισης στην διάγνωση της NC<sup>138</sup>.

Η MRE καθώς και η CTE είναι και οι δύο αποδεκτές για την χαρτογράφηση της νόσου κατά την διάγνωση αλλά και κατά την παρακολούθηση και πρέπει να επαναλαμβάνονται επί ενδείξεων όταν τα κλινικά συμπτώματα του ασθενούς δεν δικαιολογούνται από την ενδοσκοπική εικόνα, δηλαδή κατά περίπτωση. Έχουν και οι δύο καλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανάδειξη των διατρητικών και στενωτικών επιπλοκών της NC και μάλιστα η ευαισθησία και η ειδικότητα τους ήταν 87% (95% CI, 78%–92%) και 91% (95% CI, 84%–95%) αντίστοιχα για την CTE και 86% (95% CI, 79%–91%) και 93% (95% CI, 84%–97%) αντίστοιχα για την MRE. Φυσικά η κάθε μέθοδος έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα όπως π.χ. CTE έχει τον κίνδυνο της έκθεσης σε ακτινοβολία κάτι το οποίο δεν ισχύει για την MRE αλλά από την άλλη η MRE έχει τον περιορισμό του μιας εξέτασης που γίνεται σε κλειστό χώρο και φυσικά η επιλογή ανάμεσα στις δύο γίνεται και με βάση την διαθεσιμότητα της μίας ή της άλλης αλλά και με βάση την εμπειρία του κάθε κέντρου<sup>139</sup>.

Η MRI (Magnetic Resonance Imaging- Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού) περιναίου είναι η εξέταση εκλογής για την ανάδειξη περιεδρικής νόσου με υψηλή ευαισθησία 97% και ειδικότητα 96% στη διάγνωση περιεδρικών συριγγίων και πρέπει να διενεργείται επί συμπτωμάτων μόνο οποιαδήποτε στιγμή κατά την διάγνωση είτε κατά την παρακολούθηση<sup>140</sup>.

Η απλή CT (Computed Tomography-Αξονική Τομογραφία) συνήθως δεν δίνει τόσο ακριβείς πληροφορίες για το λεπτό έντερο και κυρίως διενεργείται σε επείγουσα βάση για να αποκλείσει επιπλοκές της νόσου όπως ενδοκοιλιακούς φλέγμονες και αποστήματα ή ακόμα σοβαρότερες επιπλοκές όπως η διάτρηση.

Ο εντερικός υπέρηχος ειδικά με τη χρήση ενισχυτικής ουσίας και της τεχνικής Doppler, τα τελευταία χρόνια, έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται κυρίως στην παρακολούθηση της NC και στην εκτίμηση της φλεγμονής του εντέρου με καλή ευαισθησία 89% και ειδικότητα 94.3%, αλλά υστερεί κάπως στην εκτίμηση των απώτερων βλαβών<sup>141</sup>. Συγκριτικές μελέτες με MRE έδειξαν καλή συσχέτιση του υπερήχου με την MRE στο να ανιχνεύει τις βλάβες της NC με εξαίρεση φυσικά τα συρίγγια<sup>142</sup>.

### **Ιστολογικά ευρήματα<sup>130</sup>**

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά για τη διάγνωση της NC περιλαμβάνουν την εστιακή χρόνια φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα που μπορεί να μην κατανέμονται μόνο επιφανειακά αλλά να επεκτείνονται και στον υποβλενογόνιο. Επιπλέον, η εστιακή διαταραχή των κρυπών σε τουλάχιστον >10% των κρυπών και τα επιθηλιοειδή κοκκιώματα (συνάθροιση επιθηλιοειδών ιστοκυττάρων στο χόριο, μη σχετιζόμενα με την βλάβη των κρυπών και χωρίς νεκρώσεις) είναι αλλά δύο ιστολογικά ευρήματα συμβατά με NC. Η εντερική φυματώση αλλά και άλλες λοιμώξεις που σχετίζονται με την ανεύρεση κοκκιωμάτων θα πρέπει να αποκλείονται και να διαφοροδιαγιγνώσκονται από την NC ιδιαίτερα όταν η τελευταία πρόκειται να θεραπευτεί με βιολογικούς παράγοντες. Τα ίδια κριτήρια με την προσθήκη της διαταραχής της αρχιτεκτονικής των θηλών, χρησιμοποιούνται και για την ανάλυση των βιοψιών από τον τελικό ειλεό. Βασιζόμενοι στα παραπάνω κριτήρια επιτυγχάνεται ευαισθησία και ειδικότητα >50% και μέτρια της καλής επαναληψιμότητα, με ποσοστό συμφωνίας τουλάχιστον 80%. Για δείγματα βιοψιών από ενδοσκοπήσεις είναι ασαφές πόσα κριτήρια πρέπει να είναι παρόντα για να τεκμηριωθεί η NC. Σε ότι έχει να κάνει με χειρουργικά πρσκεύασματα επί απουσίας κοκκιωμάτων, απαιτούνται 3 κριτήρια, ή –επί παρουσίας κοκκιωματος- ένα κριτήριο επιπλέον. Επίσης, ιστολογικά χαρακτηριστικά που ανευρίσκονται στη NC είναι αυξημένα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα, εστιακή χρόνια φλεγμονή χωρίς ατροφία των κρυπών, εστιακή κρυπτίτιδα, αφθοειδή έλκη, δυσανάλογη υποβλενογόνια φλεγμονή, υπερπλασία νευρικών ινών και εγγύτερη θέση εξελκώσεων και διαταραχή της αρχιτεκτονικής<sup>130</sup>.

**Table 3**  
**Endoscopic findings in inflammatory bowel disease**

	<b>UC</b>	<b>CD</b>
Location	Colon: distal to proximal Isolated periappendiceal: 5% Relative rectal sparing: 10%–15% Backwash ileitis Patchy appearance: 33%–44%	±Colon ±Ileum Can be discontinuous: skip lesions
Mucosa	Loss of vascularity Erythema Mucosal granularity Friability Erosions Ulcers Pseudopolyps	Loss of vascularity Erythema Mucosal granularity Friability Erosions Ulcers Pseudopolyps Aphthous ulcers Cobblestoning
Biopsy	Crypt abscess Crypt branching Crypt shortening Thickened muscularis Mucin depletion Paneth cell metaplasia Increased lamina propria cellularity Basal plasmacytosis Basal lymphoid aggregates Lamina propria eosinophils	Granulomas: 33% Fibrosis Neural hyperplasia Normal mucin Inflammation extending into submucosa

**Πίνακας 12.** Τα ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΕΚ και NC<sup>122</sup>

## Παρακολούθηση γνωστής ΙΦΝΕ<sup>138</sup>

Η παρακολούθηση των ΙΦΝΕ γίνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα με βάση την ενεργότητα της νόσου ή όχι και με βάση την αγωγή συντήρησης που λαμβάνει ο ασθενής. Έτσι της ασθενής που είναι σε ύφεση παρακολουθείται σε πιο αραιά διαστήματα που υπογορεύονται από την αγωγή συντήρησης π.χ. οι ασθενείς υπό σαλικυλικά και μη ανοσοκατασταλτική αγωγή παρακολουθούνται σε εξωτερική βάση ανά 6μηνο με εργαστηριακό έλεγχο, γενική αίματος και πλήρη βιοχημικό έλεγχο και δείκτες φλεγμονής CRP και ΤΚΕ και καλπροτεκτίνη κοπράνων όπου αυτή είναι διαθέσιμη. Η σειριακή αύξηση της καλπροτεκτίνης κοπράνων έχει θέση στην παρακολούθηση καθώς 2 αυξημένες μετρήσεις καλπροτεκτίνης ανά 3μήνο θα μπορούσαν να προμηνύουν κλινική έξαρση και αυτό να υπαγορεύει την ανάγκη να ενδοσκοπήσουμε τον ασθενή ώστε σε περίπτωση ενδοσκοπικής ενεργότητας να αναπροσαρμόσουμε την αγωγή του προλαμβάνοντας έτσι μια κλινική έξαρση της νόσου. Το διάστημα της παρακολούθησης, από την άλλη, μπορεί να είναι μικρότερο δηλαδή ανά 3μηνο στην περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει αγωγή με ανοσοκατασταλτικά είτε με βιολογικούς παράγοντες και ο έλεγχος περιλαμβάνει τις ίδιες εξετάσεις αίματος και κοπράνων. Τέλος, στην περίπτωση που ο ασθενής είναι σε έξαρση συμπληρωματικά στον προαναφερθέντα έλεγχο θα πρέπει να προστίθεται και έλεγχος με καλλιέργειες κοπράνων και ειδικά πρέπει να αποκλείεται η επιλοίμωξη με *Cl.Difficile* και CMV.

Ο ενδοσκοπικός έλεγχος, με ειλεοκολonosκόπηση, γίνεται κάθε 2-3 χρόνια αδρά, ωστόσο υπάρχουν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ECCO ασθενείς οι οποίοι μπορούν να ελέγχονται σε αραιότερα διαστήματα π.χ. ασθενείς με ΕΚ και βαθιά κλινική και ενδοσκοπική ύφεση ή ασθενείς με μη εκτεταμένη ΕΚ. Ενώ υπάρχουν και ασθενείς που θα πρέπει να ελέγχονται σε ετήσια βάση λόγω της αυξημένης πιθανότητας για ανάπτυξη δυσπλασίας και κακοήθειας στο παχύ έντερο π.χ. ασθενείς με PSC-πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα ή ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου σε 1<sup>ο</sup> βαθμού συγγενή πριν τα 50 έτη ή σε ασθενείς με εκτεταμένη ΕΚ ή με συνεχόμενη ενεργότητα. Στους συμπτωματικούς ασθενείς ο ενδοσκοπικός έλεγχος λαμβάνει χώρα την στιγμή της έξαρσης και ο σκοπός είναι η εκτίμηση της βαρύτητας των βλαβών ώστε να αναπροσαρμοστεί η θεραπεία κατάλληλα.

Η MRE έχει θέση στην παρακολούθηση της NC και σκοπό έχει να βρει υποτροπή της νόσου και τις επιλοκές της, στενώσεις και συρίγγια ενώ αντιθέτως δεν είναι η κατάλληλη εξέταση να αναδείξει τα πρώτα και ήπια φλεγμονώδη στοιχεία της νόσου όπως τα αφθώδη έλκη. Στους συμπτωματικούς ασθενείς την ζητάμε όταν τα συμπτώματα του ασθενούς δεν δικαιολογούνται από τα ευρήματα του ενδοσκοπικού ελέγχου.

Ο εντερικός υπέρηχος φαίνεται να είναι μια κατάλληλη εξέταση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της NC και επιπλέον είναι εύκολη, φτηνή, και διαθέσιμη εξέταση.

## Κεφάλαιο 8: Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η θεραπευτική απόφαση της ΙΦΝΕ έχει ιδιαίτερα βαρύνουσα σημασία καθώς μπορεί η έγκαιρη και σωστή θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να παίξει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της πορείας της νόσου ώστε να αποφευχθούν η κολεκτομή στην ΕΚ και οι μη αναστρέψιμες– διατηρητικές και στενωτικές επιπλοκές που οδηγούν σε ανάγκη για χειρουργεία στην ΝC. Οι γενικές οδηγίες της θεραπευτικής της ΙΦΝΕ περιγράφονται της αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) του 2022 για την ΕΚ<sup>114</sup> και του 2019 για την ΝC<sup>115</sup>, αλλά πάντα η τελική επιλογή πρέπει να εξατομικεύεται.

### Ελκώδης Κολίτιδα

Για την λήψη σωστής θεραπευτικής απόφασης στην ΕΚ πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν αρχικά η εντόπιση της νόσου (ορθίτιδα, αριστερή ΕΚ, εκτεταμένη), η ενεργότητα, η πορεία της νόσου (συχνές υποτροπές, προηγούμενες θεραπείες και παρενέργειες της, εξω-εντερικές εκδηλώσεις) αλλά και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (ηλικία, φύλο, συνοσηρότητες κ.α.). Η επιλογή της θεραπείας πάντα εξατομικεύεται με βάση της ανάγκες και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς ενώ θα πρέπει να συνεκτιμάται και η γνώμη του.

### Θεραπεία επαγωγής της ύφεσης:

#### ➤ Σε ήπια ή μέτρια ενεργό ΕΚ:

- **Ορθίτιδα:** τα υπόθετα Μεσαλαζίνης 1 gr ημερησίως είναι η θεραπεία εκλογής για ήπια ή μέτρια ενεργό ορθίτιδα, και φαίνεται να υπερέχουν σε σχέση με της υποκλυσμούς μεσαλαζίνης ενώ της περισσότερες φορές είναι και καλύτερα ανεκτά. Εναλλακτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν υποκλυσμοί με αφρό βουδεσονίδης. Ο συνδυασμός μεσαλαζίνης τοπικά και από του στόματος ή με τοπικά στεροειδή μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία. Η από του στόματος αγωγή με μεσαλαζίνη μόνο φαίνεται να μην είναι τόσο αποτελεσματική.
- **Αριστερή ΕΚ:** η συνδυαστική χορήγηση 5-αμινοσαλικυλικων σε δόση τουλάχιστον 2gr από του στόματος ημερησίως μαζί με τοπική αγωγή φαίνεται να υπερέχει σε σχέση με τη μονοθεραπεία από του στόματος. Η μέγιστη δράση της ασκείται της 14 μέρες, ενώ από την 10<sup>η</sup> μέρα συνήθως εξαφανίζεται το αίμα από της κενώσεις. Τα τοπικά στεροειδή έχουν θέση στη θεραπεία της ΑΡ ΕΚ, ωστόσο η τοπική μεσαλαζίνη υπερέχει. Η MMX (Multi Matrix) βουδεσονίδη 9mg ημερησίως, που επιτρέπει την εκλεκτική και διαβαθμισμένη απελευθέρωση της βουδεσονίδης κατά μήκος του παχέος εντέρου, μπορεί να είναι αποτελεσματική της και τα υπόλοιπα συστηματικά στεροειδή, σε περίπτωση αποτυχίας των αμινοσαλικυλικών. Τέλος δεν προτείνεται η θεραπεία επαγωγής της ύφεσης με αζαθειοπρίνη λόγω της αργής έναρξης δράσης της.



- **Εκτεταμένη ΕΚ:** ο συνδυασμός των 5-αμινοσαλικυλικά από το στόματος >2gr και τοπικά από το ορθό μπορεί να είναι το πρώτο θεραπευτική βήμα, ωστόσο κάποιες φορές απαιτείται η χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών είτε από το στόμα σε ασθενείς που η διαχείριση γίνεται εξωνοσοκομειακά είτε ενδοφλέβια σε της που χρήζουν εισαγωγής και νοσηλείας. Η αζαθειοπρίνη και εδώ δεν έχει θέση στην επαγωγή της ύφεσης.

➤ **Σε μέτρια ή βαριά ΕΚ:**

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή κατέχουν της πρώτη θέση σε της της ασθενείς και μάλιστα όταν πληρούνται τα κριτήρια βαρύτητας θα πρέπει να λαμβάνονται ενδοφλέβια και ο ασθενής να νοσηλεύεται. Με βάση τα κριτήρια Truelove & Witts :  $\geq 6$  αιματηρές διάρροιες/ημέρα, σημεία συστηματικής τοξικότητας (ταχυκαρδία  $>90$  ΣΦ/min, εμπύρετο  $>37,8^{\circ}$  C, αιμοσφαιρίνη  $<10,5$  g/dl ή ΤΚΕ $>30$  mm/h) η έξαρση της ΕΚ θεωρείται βαριά και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ενδονοσοκομειακά. Πρέπει να χορηγείται 60mg μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως η οποία πρέπει να μειώνεται σταδιακά και να διακόπτεται το πολύ σε 3 μήνες.

- **ΕΚ με ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία ή μη ανοχή σε αυτήν:** υπάρχουν πολλά φάρμακα που μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε αυτήν την περίπτωση της οι anti-TNFs (anti-Tumor Necrosis Factors) (Infliximab, Adalimumab και Golimumab) σαν μονοθεραπεία ή μαζί με Αζαθειοπρίνη συνδυασμός που φαίνεται να έχει τα καλύτερα αποτελέσματα και να πετυχαίνει υψηλότερα επίπεδα φαρμάκου καθώς προστατεύει από την παραγωγή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου, ιδιαίτερα του Infliximab. Τα τελευταία χρόνια είναι διαθέσιμα φάρμακα με της μηχανισμούς δράσης της π.χ. το Vedolizumab που ανήκει της αντι-ιντεγκρίνες, το Ustekinumab που είναι αντι-ιντερλευκίνη 12/23 και τέλος σαν 2<sup>ης</sup> γραμμής μετά από αποτυχία της anti-TNFs το Tofacitinib εκπρόσωπος της οικογένειας των μικρών μορίων-Jak αναστολέας, όλα πλέον διαθέσιμα και κατάλληλα για την επίτευξη της ύφεσης στην ΕΚ.
- **Ανθεκτική στα ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή βαριά ΕΚ:** Η ανταπόκριση στα ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή αξιολογείται την 3<sup>η</sup> ημέρα (αξιολογούνται ο αριθμός των κενώσεων $<3$ , η CRP και η ακτινογραφία κοιλία). Επί αποτυχίας, χορηγείται θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής/θεραπεία διάσωσης δηλαδή infliximab, κυκλοσπορίνη είτε tacrolimus. Πρακτικά, στην Ελλάδα τα περισσότερα κέντρα χρησιμοποιούν το infliximab και μόνο περιορισμένη εμπειρία υπάρχει με τα άλλα δύο. Επί αποτυχίας, μη βελτίωσης εντός 4-7 ημερών, το επόμενο βήμα είναι χειρουργική θεραπεία με κολεκτομή.
- **Κορτικοεξαρτώμενη ΕΚ:** η περίπτωση που η ΕΚ ενώ αρχικά ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή υποτροπιάζει είτε κατά το tapering κάτω από 10mg/μέρα είτε εντός 3 μηνών από την διακοπή της. Τότε θέση στη θεραπεία έχουν τα ανοσοκατασταλτικά της η αζαθειοπρίνη, ως φάρμακο εκλογής για την διατήρηση της ύφεσης χωρίς την συνεχή λήψη κορτικοστεροειδών.

**Θεραπεία συντήρησης της ύφεσης:** ο βασικός στόχος της θεραπείας συντήρησης είναι η διατήρηση της κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης καθώς και η βλεννογονική επούλωση χωρίς να είναι απαραίτητα η χρήση κορτικοστεροειδών. Για την επιλογή της θεραπείας συντήρησης ουσιαστικά πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η έκταση της νόσου αλλά και το πως επηρεάζεται η θεραπεία επαγωγής της ύφεσης.

➤ **Σε ήπια ή μέτρια ΕΚ:**

- **Ορθίτιδα και ΕΚ που έχει απαντήσει στα 5-ASA:** Τα από του στόματος 5-αμινοσαλικυλικό οξύ τουλάχιστον 3gr/ημέρα, είναι η 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία συντήρησης, σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε 5-ASA ή κορτικοστεροειδή (από το στόμα ή το ορθό). Τα τοπικά 5-ASA, υπόθετα μεσαλαζίνης του 1gr ή υποκλυσμοί με μεσαλαζίνη των 4gr, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ορθίτιδα και στην αριστερή ΕΚ ως συντήρηση στην περίπτωση που ο ασθενής την ανέχεται καλά ακόμα και καθημερινά αλλά και με συχνότητα που μπορεί να μην ξεπερνά της 2 φορές την εβδομάδα. Ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός 5-ASA από το στόμα και το ορθό.
- **Κορτικοεξαρτώμενη ΕΚ ή ΕΚ που απάντησε σε κορτικοστεροειδή:** Η αζαθειοπρίνη/μερκαπτοπουρίνη είναι το πρώτο φάρμακο για διατήρηση της ύφεσης ασθενείς με συχνές υποτροπές που απαιτούν συχνή χορήγηση κορτικοστεροειδών ενώ βρίσκονται υπό αγωγή με βέλτιστη δόση 5-ASA ή αν εκδηλώσουν δυσανεξία σε αυτά, ή είναι κορτικοεξαρτώμενοι.

➤ **Σε μέτρια ή βαριά ΕΚ και όταν η ύφεση έγινε με μη συμβατικά φάρμακα:**

Για της ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε Infliximab, Adalimumab, Golimumab συνιστάται η συνέχιση του ίδιου φαρμάκου για συντήρηση, ενώ συγχορήγηση του Infliximab με ανοσοκατασταλτικό (αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη) για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών, φαίνεται να μειώνει την ανοσογονικότητα. Στην περίπτωση που η επαγωγή της ύφεσης έχει γίνει με κάποιο από τα νεότερα φάρμακα της το Vedolizumab, Tofacitinib ή Ustekinumab συνιστάται ομοίως συνέχιση με το ίδιο φάρμακο. Το Vedolizumab από μελέτες έχει φανεί ότι υπερτερεί στην θεραπεία της ΕΚ σε σχέση με το Adalimumab. Η επιλογή του φαρμακευτικού παράγοντα γενικά είναι tailor-made δηλαδή εξατομικευμένη με βάση την ηλικία του ασθενούς, της πιθανές συνοσηρότητες και πολλά άλλα χαρακτηριστικά καθώς της και της επιθυμίας του. Κάνοντας ένα αδρό περίγραμμα της θεραπευτικής επιλογής φαίνεται ότι το Vedolizumab και το Ustekinumab έχουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας ως της της λοιμώξεις και της κακοήθειες και της φορές αποτελούν θεραπευτική επιλογή για δύσκολους πληθυσμούς της οι ηλικιωμένοι ή ασθενείς με ιστορικό κακοηθειών. Σε ότι αφορά την μακροχρόνια χορήγηση 5-αμινοσαλικυλικών υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι σε δόση > 2gr/ημέρα μειώνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου ΠΕ, οπότε η χορήγηση της μπορεί να διατηρείται. Δεν υπάρχει επίσημη σύσταση για τη διάρκεια της θεραπείας με αζαθειοπρίνη, βιολογικούς παράγοντες ή της της νεότερες θεραπείες, αν και είναι γνωστό ότι μπορούν να χορηγηθούν επί μακρόν, ενώ η διακοπή της σχετίζεται με

υψηλά ποσοστά υποτροπής μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη διακοπή. Τελευταία έχουν έρθει στο φως μελέτες που μιλούν για πιθανή απεντατικοποίηση της αγωγής.

### **Χειρουργική αντιμετώπιση**

Η κολεκτομή διενεργείται στην οξεία φάση δηλαδή σε επείγουσα βάση για την οξεία βαριά ΕΚ και πιο προγραμματισμένα είτε σε περιπτώσεις χρόνιας ενεργού κολίτιδας μη ανταποκρινόμενης στη φαρμακευτική αγωγή είτε σε περίπτωση μη ορατής υψηλόβαθμης δυσπλασίας ή καρκίνου παχέος εντέρου.

- **Σε επείγουσα κολεκτομή:** το ορθό διατηρείται.
- **Σε προγραμματισμένη κολεκτομή:**
  - **Ολική πρωκτοκολεκτομή με ειλεο-πρωκτική αναστόμωση με νεολήκυθο IPAA (Peal Pouch Anal Anastomosis):** Είναι η προτεινόμενη χειρουργική θεραπεία. Κατά τη δημιουργία νεοληκύθου, το μέγιστο μήκος βλεννογόνου μεταξύ της οδοντωτής γραμμής και της αναστόμωσης, δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 2 εκ.
  - **Ειλεο-ορθική αναστόμωση:** θα πρέπει να διενεργείται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, π.χ. για λόγους γονιμότητας της γυναίκας.
  - **Ειλεοστομία:** είναι μία επιλογή όταν δεν υπάρχει η δυνατότητα να γίνει ειλεο-πρωκτική αναστόμωση με νεολήκυθο, ή όταν η τελευταία αποτυγχάνει για λόγους της πλην της ληκυθίτιδας, ή όταν είναι επιθυμία του ασθενούς.

### **Νόσος του Crohn**

Της και στην ΕΚ έτσι και στη ΝC είναι πολλά αυτά που πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν για το σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Καταρχήν πρέπει να συνυπολογίζεται η εντόπιση της νόσου, η ενεργότητα, η συμπεριφορά της καθώς δημιουργεί και της αντίστοιχες διατηρητικές ή στενωτικές επιπλοκές, οι εξωεντερικές εκδηλώσεις και βέβαια τελικά η απόφαση είναι εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη στον κάθε ασθενή και τα συνοδά προβλήματα του.

#### **Θεραπεία επαγωγής της ύφεσης:**

- **Σε ήπια ή μέτρια ΝC:** στην περίπτωση της ήπιας και μέτριας ΝC με εντόπιση στον τελικό ειλέο ή/και το ανιόν κόλον προτείνεται η χορήγηση της από του στόματος βουδεσονίδης 9mg για 8 εβδομάδες με συνακόλουθο tapering μειώνοντας 3mg ανά 8 εβδομάδες. Η δράση της βουδεσονίδης είναι τοπική και για το λόγο αυτό έχει καλύτερο προφίλ ασφάλειας και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τα συστηματικά κορτικοστεροειδή. Τα 5-αμινοσαλικυλικά από την άλλη φαίνεται να μην έχουν θέση στην θεραπεία της ΝC, με βάση της κατευθυντήριες οδηγίες, παρά μόνο στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής και αυτό υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Τα αντιβιοτικά της δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται παρά μόνο για την θεραπεία των διατηρητικών και σηπτικών επιπλοκών της νόσου.
- **Σε μέτρια ή βαριά ΝC:** τα συστηματικά κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματικά και συγκεκριμένα η ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη 48 mg/ημέρα με σταδιακή μείωση ανά εβδομάδα αρχικά στα 32 mg και μετά στα 24 mg, 20 mg, 16 mg και 12

mg, είτε πρεδνιζολόνη από το στόμα σε δόση 0.50-0.75 mg/kg σωματικού βάρους με μέγιστη δόση τα 60 mg και μείωση κατά 5 mg/εβδομάδα.

Σε ότι αφορά τα ανοσοκατασταλτικά δηλαδή την αζαθειοπρίνη/μερκαπτοπουρίνη δεν προτείνεται σαν θεραπεία επαγωγής της ύφεσης λόγω της αργής έναρξης δράσης της, ενώ για την μεθοτρεξάτη υπάρχουν λίγες μελέτες και δεν μπορεί να υποστηριχθεί σύσταση παρ'όλα αυτά η χορήγηση της παρεντερικά σε δόση 25mg/εβδομάδα φαίνεται να αποτελεί εναλλακτική επιλογή σε κορτικοεξαρτώμενους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψιν τον περιορισμό της τερατογόνου δράσης.

Θέση της έχουν οι anti-TNF παράγοντες (Infliximab, Adalimumab και Certolizumab pegol), με το τελευταίο να μην είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα, ενώ προτείνεται η συνδυαστική θεραπεία μαζί με Αζαθειοπρίνη περισσότερο για το πρόβλημα της ανοσογονικότητας παρά για την ίδια την αποτελεσματικότητα της.

Το Vedolizumab και το Ustekinumab προτείνονται μετά από αποτυχία στην συμβατική θεραπεία ή της anti-TNFs.

- **Σε συριγγοποιό νόσο:** θέση έχει η θεραπεία με anti-TNFs και μάλιστα τα καλύτερα αποτελέσματα έχει η συνδυαστική θεραπεία με Infliximab και Αζαθειοπρίνη και στην περίπτωση των περιεδρικών συριγγίων τα αντιβιοτικά και η τοποθέτηση setons. Σε ότι αφορά τα υπόλοιπα συρίγγια εντεροδερματικά και εντερο-οργανικά ενδοσκοπικά παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στη θεραπεία και τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι χαμηλότερα κάνοντας την χειρουργική θεραπεία της φορές επιβεβλημένη.

**Θεραπεία συντήρησης της ύφεσης:** έχει ως στόχο την διατήρηση της κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης χωρίς την χρήση κορτικοστεροειδών και την βλεννογονική επούλωση, της στην ΕΚ. Λαμβάνεται υπόψιν ο τρόπος επαγωγής της ύφεσης και οι προηγούμενες θεραπείες. Τα 5-αμινοσαλικυλικά δεν συστήνονται και σε αυτήν την περίπτωση.

- **Σε κορτικοεξαρτώμενη ΝΚ:** η Αζαθειοπρίνη μπορεί να δοθεί σε δόση 1,0-2,5 mg/kg της και η Μεθοτρεξάτη παρεντερικά σε δόση 25mg/εβδομάδα και δεν συστήνεται η διακοπή της καθώς αυτό συνοδεύεται από υποτροπή της νόσου.
- **Σε ΝΚ που η επαγωγή της ύφεσης έγινε με φάρμακα πλην συμβατικών:** στην περίπτωση αυτή προτείνεται η συνέχιση της αγωγής με την οποία επετεύχθει η επαγωγή της ύφεσης, δηλαδή anti-TNFs, Vedolizumab και Ustekinumab. Το χρονικό διάστημα της θεραπείας συντήρησης δεν προσδιορίζεται και πιθανή διακοπή έχει ως αποτέλεσμα την υποτροπή των συμπτωμάτων, αυτό που μπορεί να επιχειρηθεί είναι η αποκλιμάκωση της θεραπείας με διακοπή του ανοσοκατασταλτικού (Αζαθειοπρίνης ή Μεθοτρεξάτης) σε της που έχουν πετύχει τη μακροχρόνια ύφεση με συνδυαστική θεραπεία.

## **Χειρουργική αντιμετώπιση**

Η χειρουργική αντιμετώπιση στη NC επιφυλάσσεται όταν εμφανίζονται οι επιπλοκές της νόσου, δηλαδή είτε τα συρίγγια (περιεδρικά ή ενδοσκοιλιακά) είτε στενώσεις είτε ενδοκοιλιακά αποστήματα.

- Τα σύνθετα περιεδρικά συρίγγια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τοποθέτηση setons και αντιβιοτικά αλλά είναι διαθέσιμες της διάφορες χειρουργικές τεχνικές της και νέες θεραπείες (π.χ. αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων λιπώδους ιστού κ.α.).
- Η ανθεκτική στην φαρμακευτική και χειρουργική θεραπεία περιεδρική νόσος μπορεί να αντιμετωπιστεί με παρακαμπτήρια στομία.
- Ενδοκοιλιακό απόστημα, που είναι προσβάσιμο, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά και διαδερμική παροχέτευση, ακολουθούμενη από την κατάλληλη θεραπεία με φάρμακα και επί αποτυχίας με χειρουργική εκτομή.
- Προεγχειρητικά πρέπει να γίνεται εκτίμηση και υποστήριξη της θρέψης με εντερική ή παρεντερική σίτιση ενώ στην περίπτωση που χορηγείται πρεδνιζολόνη 20mg ή περισσότερο για 6 εβδομάδες είναι παράγοντας κινδύνου για μετεγχειρητικές επιπλοκές και στην περίπτωση που δεν μπορούν να μειωθούν τότε ίσως θέση έχει η προσωρινή δημιουργία στομίας και η χειρουργική προσέγγιση 2 δύο σταδίων.
- Οι στενώσεις στο λεπτό έντερο που προκαλούν απόφραξη θα πρέπει να χειρουργείται.
- Οι μικρές στενώσεις μήκους έως 5εκ στον τελικό ειλεό θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν είτε με χειρουργείο είτε με ενδοσκοπική διαστολή, αναλόγως με την εμπειρία στο κέντρο και την προτίμηση του ασθενούς.
- Η πλαστική των στενώσεων είναι μία ασφαλής εναλλακτική επιλογή στην εκτομή της μεγάλου μήκους νήστιδας/ειλεού.
- Η λαπαροσκοπική προσέγγιση είναι η χειρουργική μέθοδος εκλογής αλλά εξαρτάται και από την εμπειρία στο κέντρο.
- Η λαπαροσκοπική εκτομή της εντοπισμένης μη στενωτικής νόσου (<40εκ) τελικού ειλεού και τυφλού είναι μια εναλλακτική της χορήγησης Infliximab.
- Η αναστόμωση που προτιμάται στην περίπτωση χειρουργική του λεπτού εντέρου είναι η πλαγίο-πλάγια καθώς έχει συσχετιστεί με λιγότερες επιπλοκές σε σχέση με την τελικό-τελική.
- Επί εντοπισμένης κολίτιδας, προτιμάται η εκτομή μόνο του προσβεβλημένου τμήματος.
- Η πρωκτο-κολεκτομή με δημιουργία νεοληκύθου θα μπορούσε να εφαρμοστεί επιλεκτικά σε ασθενείς με Crohn's κολίτιδα χωρίς ιστορικό περιεδρικής νόσου, λαμβάνοντας υπόψιν το υψηλό ποσοστό της αποτυχίας του pouch.

## Βιβλιογραφία

1. Wilks S, Moxon W. Lectures on Pathological Anatomy. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia Lindsay and Blakiston, 1875
2. Cameron HC, Rippman CH. Statistics of ulcerative colitis from London hospitals. Proc R Soc Med, 1909;2:100
3. Kirsner JB, Palmer WL. Effects of corticotropin (ACTH) in chronic ulcerative colitis. JAMA, 1951;147:541
4. Fabry W. Ex scirrho et ulcere cancioso in intestino cocco exorta iliaca passio. In Opera, observation LXI, Centuriae I. Frankfort: 31 J.L. Dufour, 1682:49 cited by Fielding JF. Crohn's disease and Dalziel's syndrome. J Clin Gastroent, 1988;10:279
5. Morgagni GB. The seats and causes of disease investigated by anatomy. In: Johnson and Payne, eds. Five Books Containing a Great Variety of Dissections with Remarks (Translated from the Latin of John Baptist Morgagni by Benjamin Alexander). In Three Volumes. London: A Millar and T Cadell, 1769
6. Combe C, Saunders H. A singular case of stricture and thickening of ileum. Med Tran. Of Roy. Coll. Physicians London, 1813;4:16
7. Abercrombie J. Pathological and practical researches of the stomach. The intestinal tract, and other viscera: Edinburgh: Waugh and Innes, 1828
8. Colles A. Practical observations upon certain diseases of intestines, colon and rectum. Dublin Hosp Reports, 1830;5:131
9. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. JAMA, 1932;99:1323
10. Crohn BB, Rosenak BD. A combined form of ileitis and colitis. JAMA, 1936;106:1
11. Tallroth A. Regional enteritis with special reference to its etiology and pathogenesis. Acta Chir Scand, 1943;88:407
12. Coffey RJ. Pathologic manifestations of regional enteritis. Mayo Clin Proc, 1938;13:541
13. Cosnes, J. *et al.* Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140,1785–1794 (2011)
14. Molodecky, N. A. *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 142,46–54.e42(2012)
15. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1424–1429.
16. Geary RB, Richardson A, Frampton CM, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. Inflamm Bowel Dis 2006;12:936–943.

17. Loftus, E. V. Jr. *Et al.* Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 46, 336–343 (2000)
18. Thia, K. T. *et al.* An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 3167–3182 (2008).
19. Ng, S. C. *et al.* Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia–Pacific Crohn’s and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 145, 158–165.e2 (2013)
20. Nerich, V. *et al.* Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm. Bowel Dis.* 12, 218–226 (2006)
21. ECCO Country Member Profiles: Greece. [https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-news/ecco-country-member-profiles/item/ecco-country-member-profiles-greece-2.html?category\\_id=545](https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-news/ecco-country-member-profiles/item/ecco-country-member-profiles-greece-2.html?category_id=545)
22. Probert, C. S. *et al.* Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut* 33, 687–693 (1992)
23. Probert, C. S. *et al.* Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn’s disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut* 34, 1547–1551 (1993)
24. Li, X. *et al.* Risk of inflammatory bowel disease in first- and second-generation immigrants in Sweden: a nationwide follow-up study. *Inflamm. Bowel Dis.* 17, 1784–1791 (2011)
25. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, *et al.* The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1559–1568.
26. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, *et al.* Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988–1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:49–55.
27. Birkenfeld S, Zvidi I, Hazazi R, *et al.* The prevalence of ulcerative colitis in Israel: a twenty-year survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:743–746.
28. Zvidi I, Hazazi R, Birkenfeld S, *et al.* The prevalence of Crohn’s disease in Israel: a 20-year survey. *Dig Dis Sci* 2009;54:848–852.
29. Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 525–39.
30. Yang, H. *et al.* Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 34, 517–524 (1993)
31. Halme, L. *et al.* Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 12, 3668–3672 (2006)
32. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738–41.

33. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29: 990–96.
34. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312: 95–96.
35. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1075–81.
36. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet* 2006; 367: 1271–84.
37. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007 May 12;369(9573):1627-40. Doi: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8. PMID: 17499605.
38. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*. 1996 Feb 29;379(6568):821-3. Doi: 10.1038/379821a0. PMID: 8587604.
39. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of CARD15 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
40. Lesage S, Zouali H, Cezard JP et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 845-857.
41. Yamamoto S, Ma X. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. *Microbes Infect*. 2009 Oct;11(12):912-8. Doi: 10.1016/j.micinf.2009.06.005. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19573617; PMCID: PMC2924159.
42. J. G. Magalhaes, M. T. Sorbara, S. E. Girardin, and D. J. Philpott, "What is new with Nods?," *Current Opinion in Immunology*, vol. 23, no. 1, pp. 29–34, 2011.
43. L. J. Cohen, J. H. Cho, D. Gevers, and H. Chu, "Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe- Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases," *Gastroenterology*, vol. 156, no. 8, pp. 2174–2189, 2019.
44. Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun*. 2005 Dec;6(8):637-45. Doi: 10.1038/sj.gene.6364257. PMID: 16107869.
45. Carrière J, Darfeuille-Michaud A, Nguyen HTT. Infectious etiopathogenesis of crohn's disease. *World J Gastroenterol*. [Internet] 2014;20:12102–12117.
46. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;12(4):205-17. Doi: 10.1038/nrgastro.2015.34. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25732745.



47. M. Saleh and C. O. Elson, "Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota dialog," *Immunity*, vol. 34, no. 3, pp. 293–302, 2011.
48. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473: 174-180
49. M. Saleh and C. O. Elson, "Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota dialog," *Immunity*, vol. 34, no. 3, pp. 293–302, 2011.
50. Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1720-28. Doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.054. PMID: 21530738.
51. Lynch SV, Pedersen O. 2016. The human intestinal microbiome in health and disease. *New Eng. J. Med.* 375: 2369-2379.
52. Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, Pichai MV, Zoetendal EG, Salonen A, et al. 2015. Fecal microbiota in pediatric inflammatory bowel disease and its relation to inflammation. *Am. J. Gastroenterol.* 110: 921-930.
53. Clooney AG, Eckenberger J, Laserna-Mendieta E, et al. *Gut* Epubahead of print: [please include Day Month Year].doi:10.1136/gutjnl-2020-321106
54. Yu S, Sun Y, Shao X, Zhou Y, Yu Y, Kuai X, Zhou C. Leaky Gut in IBD: Intestinal Barrier-Gut Microbiota Interaction. *J Microbiol Biotechnol.* 2022 Jul 28;32(7):825-834. Doi: 10.4014/jmb.2203.03022. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35791076; PMCID: PMC9628915.
55. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003;52:237–242.
56. Garrett WS, Lord GM, Punit S, et al. Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. *Cell* 2007;131:33–45.
57. Lepage P, Colombet J, Marteau P, et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role for bacteriophages? *Gut* 2008;57:424–425.
58. Mow WS, Vasilias EA, Lin YC, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:414–424.
59. Standaert-Vitse A, Jouault T, Vandewalle P, et al. *Candida albicans* is an immunogen for anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody markers of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:1764–1775.
60. Kraus TA, Mayer L. Oral tolerance and infl 57matory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 692–96
61. Das I, Png CW, Oancea I, Hasnain SZ, Lourie R, Proctor M, et al. 2013. Glucocorticoids alleviate intestinal ER stress by enhancing protein folding and degradation of misfolded proteins. *J. Exp. Med.* 210: 1201-1216.

62. Bergstrom KS, Xia L. 2013. Mucin-type O-glycans and their roles in intestinal homeostasis. *Glycobiology* 23: 1026-1037.
63. Vetrano S, Ploplis VA, Sala E, Sandoval-Cooper M, Donahue DL, Correale C, et al. 2011. Unexpected role of anticoagulant protein C in controlling epithelial barrier integrity and intestinal inflammation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 108: 19830-19835
64. Turpin W, Lee SH, Raygoza Garay JA, Madsen KL, Meddings JB, Bedrani L, et al. 2020. Increased intestinal permeability is associated with later development of Crohn's disease. *Gastroenterology* 159: 2092-2100.e2095.
65. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 238–50.
66. Nguyen HTT, Lapaquette P, Bringer M-A, et al. Autophagy and crohn's disease. *J Innate Immun.* [Internet] 2013;5:434–443. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/345129>
67. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008;132:27–42.
68. Juhasz G, Neufeld TP. Autophagy: a forty-year search for a missing membrane source. *PloS Biol.* 2006 Feb;4(2):e36. Doi: 10.1371/journal.pbio.0040036. Epub 2006 Feb 14. PMID: 16464128; PMCID: PMC1363699.
69. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:229-65. Doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132715. PMID: 19302040.
70. Nighot PK, Hu C-A-A, Ma TY. Autophagy enhances intestinal epithelial tight junction barrier function by targeting claudin-2 protein degradation. *J Biol Chem* [Internet]. 2015;290:7234–7246. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616664>
71. Senft D, Ronai ZA. UPR, autophagy, and mitochondria crosstalk underlies the ER stress response. *Trends Biochem Sci.* [Internet] 2015;40:141–148.
72. Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011 May;140(6):1738-47. Doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.048. PMID: 21530740; PMCID: PMC4592160.
73. Harries, A. D., Baird, A. & Rhodes, J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 284, 706 (1982).
74. Higuchi, L. M. *et al.* A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 1399–1406 (2012).
75. Mahid, S. S. *et al.* Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 13, 431–438 (2007).

76. Mahid, S. S. *et al.* Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 81, 1462–1471 (2006)
77. Cosnes, J. *et al.* Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2,41–48 (2004).
78. Cosnes, J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm. Bowel Dis.* 14 (Suppl. 2)S14–S15 (2008).
79. Cosnes, J. *et al.* Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 110,424–431 (1996)
80. Birrenbach, T. & Bocker, U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm. Bowel Dis.* 10, 848–859 (2004).
81. Persson, P. G., Hellers, G. & Ahlbom, A. Use of oral moist snuff and inflammatory bowel disease. *Int. J. Epidemiol.* 22, 1101–1103 (1993).
82. Andersson, R. E. *et al.* Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 344,808–814(2001)
83. Andersson, R.E. *et al.* Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 124,40–46 (2003).
84. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1342–52.
85. Strachan, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299, 1259–1260 (1989).
86. Radon, K. *et al.* Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics* 120, 354–361 (2007)
87. Van Kruiningen, H. J. *et al.* Environmental factors in familial Crohn's disease in Belgium. *Inflamm. Bowel Dis.* 11,360–365 (2005).
88. Ananthakrishnan, A. N. *et al.* A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 145,970–977 (2013)
89. Yeshi K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. *J Clin Med.* 2020 Apr 28;9(5):1273. Doi: 10.3390/jcm9051273. PMID: 32354192; PMCID: PMC7288008.
90. Joo M, Odze RD. Rectal sparing and skip lesions in ulcerative colitis: a comparative study of endoscopic and histologic findings in patients who underwent proctocolectomy. *Am J Surg Pathol* 2010;34:689 – 696.

91. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260–266
92. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):36–46. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000436277.13917.c4>.
93. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3–11. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90054-X](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90054-X).
94. Vester-Andersen MK, Prosberg MV, Jess T, et al. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):705–14. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.45>.
95. Jess T, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940–2004. *Gut*. 2006;55(9):1248–54. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.079350>.
96. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1576–82. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2003.09.036>.
97. Ng SC, Leung WK, Shi HY, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease from 1981 to 2014. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1954–60. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000846>.
98. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1430–8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.09.002>.
99. Lo B, Vester-Andersen MK, Vind I, et al. Changes in disease behaviour and location in patients with Crohn's disease after seven years of follow-up: a Danish population-based inception cohort. *J Crohn's Colitis*. 2017; <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx138>.
100. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013;45(2):89–94. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.09.005>.
101. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875–80. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32362>.

102. Cosnes J. Crohn's disease phenotype, prognosis, and long-term complications: what to expect? *Acta Gastroenterol Belg.* 2008 Jul-Sep;71(3):303-7. PMID: 19198576.
103. 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.
104. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):481–9. <https://doi.org/10.1002/ibd.20036>.
105. Ferrari L, Krane MK, Fichera A. Inflammatory bowel disease surgery in the biologic era. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(5):363–70. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i5.363>.
106. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237–241
107. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, et al. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005;241:796–802.
108. Jess T, Winther KV, Munkholm P, et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122:1808–1814.
109. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(3):599–613. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31827f27ae>.
110. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(1):43–8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.026>.
111. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006 Jun;55(6):749-53. Doi: 10.1136/gut.2005.082909. PMID: 16698746; PMCID: PMC1856208.
112. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):671-688. Doi: 10.1016/j.gtc.2020.08.003. Epub 2020 Sep 23. PMID: 33121688; PMCID: PMC7510557.
113. Roseira J, Ventosa AR, de Sousa HT, Brito J. The new simplified MARIA score applies beyond clinical trials: A suitable clinical practice tool for Crohn's disease that parallels a simple endoscopic index and fecal calprotectin. *United European*

Gastroenterol J. 2020 Dec;8(10):1208-1216. Doi: 10.1177/2050640620943089. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32664824; PMCID: PMC7724527.

114. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):2-17. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919.
115. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4-22. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180. PMID: 31711158.
116. Conrad K, et al, Diagnosis and classification of ulcerative colitis, *Autoimmun Rev* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.028>
117. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An update on inflammatory bowel disease. *PrimCare* 2017;14:673–92.
118. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53
119. Becker JM. Surgical management of ulcerative colitis. In: MacDermott RP, Stenson WF, editors. *Inflammatory bowel disease*. New York: Elsevier; 1992.p. 599.
120. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, et al. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum. *Br MedJ* 1966;1:1442.
121. Kalliopi Foteinogiannopoulou, Ioannis Koutroubakis, *Current Gastroenterology, Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*, Neon editions, 2022
122. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019 Dec;99(6):1051-1062. Doi: 10.1016/j.suc.2019.08.001. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31676047.

123. Gomollón F, Dignass A, Annese V, *et al.*; ECCO. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;**11**:3–25.
124. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, *et al.* Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;**11**:1085–91.
125. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, *et al.* Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;**15**:1190–8.
126. Lozoya Angulo ME, de Las Heras Gómez I, Martínez Villanueva M, Noguera Velasco JA, Avilés Plaza F. Faecal calprotectin, a useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol* 2017;**40**:125–31
127. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem* 2006;**52**:171–81
128. Daniel Jacobs J, Lee S. Endoscopy for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. Endoscopy – Novel Techniques and Recent Advancements [Internet]. 2019 Mar 6; Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.79657>
129. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S *et al.* for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidencebased consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J. Crohns Colitis* 2008; **2**:1–23.
130. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borrallho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R; European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;**7**(10):827-51. Doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23870728.
131. Sawczenk A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;**88**:995–1000.
132. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;**68**:627.
133. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, *et al.* Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol* 1985;**7**:1.
134. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, *et al.* The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;**122**:875.

135. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777–82
136. Tozer PJ, Whelan K, Phillips RKS, et al. Etiology of Perianal Crohn's disease: role of genetic, microbiological, and immunological factors. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1591–8
137. Lee JM, Lee KM. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc.* 2016 Jul;49(4):370-5. Doi: 10.5946/ce.2016.090. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27484813; PMCID: PMC4977735
138. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019 Feb 1;13(2):144-164. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113. PMID: 30137275.
139. Liu W, Liu J, Xiao W, et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of CT and MRI for the evaluation of small bowel Crohn disease. *Acad Radiol* 2017;24(10):1216–25
140. Sahni V, Ahmad R. Which method is best for imaging of perianal fistula? *Abdom Imaging* 2008;33:26–30.
141. Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, et al. Bowel ultrasonography in the management of Crohn's disease. A review with recommendations of an international panel of experts. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1168–83.
142. Castiglione F, Mainenti PP, De Palma GD, et al. Noninvasive diagnosis of small bowel Crohn's disease: direct comparison of bowel sonography and magnetic resonance enterography. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:991–8.



## **Εισαγωγή Ειδικό Μέρος: Οι Κακοήθεις Νεοπλασίες στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου**

Οι κακοήθεις νεοπλασίες (ΚΝ) στους ασθενείς με ΙΦΝΕ αποτελούν την δεύτερη αιτία θανάτου, μετά τα καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως και στον γενικό πληθυσμό<sup>1</sup>. Υπολογίζεται ότι ένα 30% των ασθενών με ΙΦΝΕ θα διαγνωστούν με κάποια ΚΝ κατά την διάρκεια της παρακολούθησης της βασικής της νόσου<sup>2</sup>. Υπάρχουν αναφορές ότι ο κίνδυνος για ΚΝ είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ από ότι στον γενικό πληθυσμό. Από την άλλη πιο πρόσφατα Ευρωπαϊκά δεδομένα, από μια πολυκεντρική μελέτη με αρκετά μεγάλο διάστημα 15ετούς παρακολούθησης, υποστηρίζουν ότι ο συνολικός επιπολασμός των κακοηθειών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι 9,1% και φαίνεται να μην διαφέρει από αυτόν του γενικού πληθυσμού<sup>3</sup>.

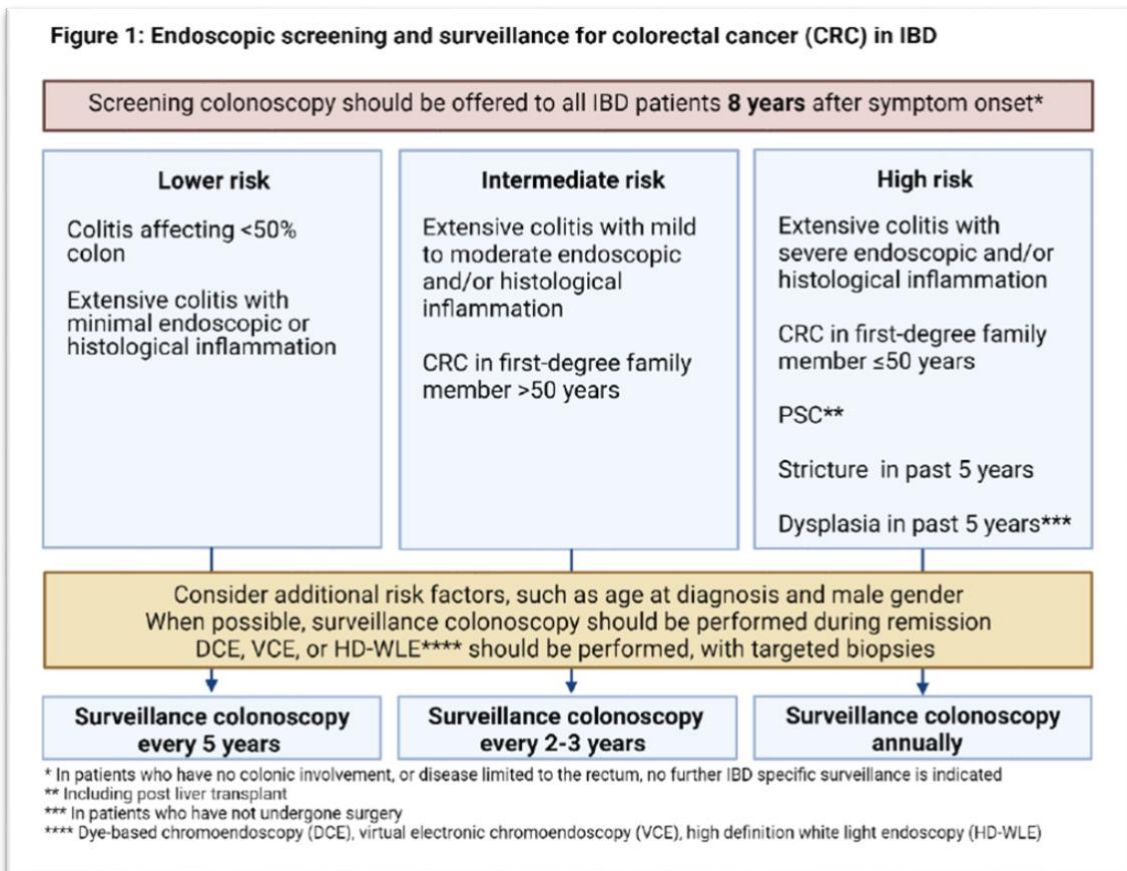
Ο κίνδυνος για καρκίνο του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχει υπολογιστεί ότι είναι κατά 1,7 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό<sup>4</sup> και αυτό έχει να κάνει με τη χρόνια φλεγμονή. Ωστόσο, φαίνεται ότι της ο κίνδυνος μειώνεται τα τελευταία χρόνια με την επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου να φθίνει και αυτό ίσως αποδίδεται στα νεότερης τεχνολογίας και καλύτερης ευκρίνειας κολονοσκόπια, καλύτερο πρόγραμμα επιτήρησης και στην εφαρμογή κατευθυντήριων οδηγιών για την διαχείριση της δυσπλασίας του παχέος εντέρου<sup>2,4,5</sup>. Από την άλλη υπάρχουν δεδομένα από μελέτες για αυξημένο κίνδυνο για συγκεκριμένες εξωεντερικές κακοήθειες<sup>6,7</sup> κάτι που θα μπορούσε είτε να αποδοθεί στην χρόνια φλεγμονώδη διεργασία είτε στην ανοσοκατασταλτική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς για το βασικό της νόσημα.

Φαίνεται λοιπόν, ότι η σχέση που έχει κάθε κακοήθης νεοπλασία με την ελκώδη κολίτιδα και την νόσο του Crohn είναι είτε διαφορετική είτε ίδια κατά περίπτωση. Πρόσφατα αναθεωρήθηκαν από την ECCO οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2015 για της κακοήθεις νεοπλασίες και της ΙΦΝΕ<sup>8</sup>:

### **Καρκίνος Παχέος Εντέρου**

Σε ότι αφορά τον καρκίνο του παχέος εντέρου (ΚΠΕ), παρά το γεγονός ότι πρόσφατες μελέτες δείχνουν να μειώνεται ο κίνδυνος ΚΠΕ την τελευταία 20ετία, ο κίνδυνος παραμένει διπλάσιος ή λίγο παραπάνω στους ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Επίσης, ο ΚΠΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και χειρότερη 5ετή επιβίωση σε σχέση με τους σποραδικούς ΚΠΕ. Φαίνεται επίσης, ο κίνδυνος αυτός να αυξάνεται σημαντικά όταν η εντόπιση της νόσου είναι στο παχύ έντερο, για την ΝC, όταν η κολίτιδα είναι εκτεταμένη και με ενεργότητα ενώ είναι χαμηλός στην αριστερή ΕΚ και καθόλου αυξημένος στην ορθίτιδα, στην περίπτωση της ΕΚ, και μετά τα 8-10 έτη από την διάγνωση της νόσου. Επιπλέον παράγοντες κινδύνου είναι η ανεύρεση υψηλόβαθμης δυσπλασίας στην βιοψία ή στένωσης στην κολονοσκόπηση, το άρρεν φύλο, η νεαρή ηλικία διάγνωσης της ΕΚ, η ύπαρξη 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενούς με ΚΠΕ σε ηλικία <50 ετών, η ύπαρξη ψευδοπολυπόδων και η συνύπαρξη πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολλαγγειίτιδας (PSC-primary

sclerosing cholangitis) ως εξωεντερική εκδήλωση και μάλιστα ο κίνδυνος αυτός δεν παύει ούτε μετά την μεταμόσχευση ήπατος. Η επιτήρηση πρέπει ξεκινά μετά τα 8 έτη



**Εικόνα 16.** Επιτήρηση ασθενών με ΙΦΝΕ για ΚΠΕ

χαρακτηριστικά εντάσσονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου και θα πρέπει να επιτηρούνται στενά με κολonosκόπηση ετησίως. Οι υπόλοιποι ασθενείς με ενδιάμεσο ρίσκο θα πρέπει να υποβάλλονται σε κολonosκόπηση ανά 2-3 έτη π.χ. ασθενείς με εκτεταμένη ΕΚ και ήπια ή μέτρια ενεργότητα και τέλος ανά 5ετία αυτοί με χαμηλό ρίσκο π.χ. ασθενείς με αριστερή ΕΚ ή εκτεταμένη ΕΚ χωρίς ενεργότητα. Αξιοσημείωτο ότι δεν χρειάζεται επιτήρηση διαφορετική από τον γενικό πληθυσμό για ασθενείς με ορθίτιδα ή ΝC με εντόπιση στο λεπτό έντερο (Εικόνα 16). Η κολonosκόπηση ιδανικά θα πρέπει να διενεργείται σε περιόδους ύφεσης και να εφαρμόζεται χρωμοενδοσκόπηση, είτε με συμβατικά μέσα (χρωστικές π.χ. Blue de methylene, Indigo Carmine) είτε με τα νέες τεχνολογίας ενδοσκόπια (NBI κ.α.) και να λαμβάνονται στοχευμένες βιοψίες. Σε αντίθετη περίπτωση ή σε ασθενείς υψηλού ρίσκου θα πρέπει να λαμβάνονται δειγματοληπτικά τυχαίες βιοψίες (από τα 4 τεταρτημόρια κάθε 10εκ ξεκινώντας από το τυφλό και τουλάχιστον 32). Η διαχείριση της δυσπλασίας στις ΙΦΝΕ είναι περίπλοκη αλλά αδρά οι δυσπλαστικές βλάβες διακρίνονται σε ορατές και μη ορατές. Οι ορατές δυσπλαστικές βλάβες κατατάσσονται σε αυτές που μπορούν

ενδοσκοπικά να θεραπευτούν ή όχι, οπότε ανάλογα εφαρμόζεται είτε ενδοσκοπική (EMR, ESD) ή χειρουργική θεραπεία (Πίνακες 13 και 14).

Visible vs Invisible *	
<b>Site</b>	
<b>Size</b>	<2 cm favours endoscopic resection EMR or ESD can be considered for larger lesions
<b>Shape</b>	Polypoid (Modified Paris 1p or 1s) vs Non Polypoid (IIa, IIb, IIc) Borders (distinct vs indistinct)
<b>Surface</b>	Kudo or FACILE (Frankfurt Advanced Chromoendoscopic IBD lesions)
<b>Surroundings</b>	Mucosal activity, other lesions in surrounding area, submucosal fibrosis
<b>HGD</b>	High-grade dysplasia
<b>LGD</b>	Low-grade dysplasia
<b>Indefinite dysplasia</b>	Unclassified atypia **

\* When invisible dysplasia is detected from biopsies, the patient should be referred for a repeat colonoscopy with DCE or VCE with targeted and random biopsies, by an expert endoscopist, with the aim of unmasking dysplastic lesion  
\*\* consider referral to expert GI histopathologist

**Πίνακας 13.** Τα 5 S-κατάταξη δυσπλασίας στις ΙΦΝΕ

Endoscopic features	Therapeutic management	Follow up
Polypoid lesion OR Non-polypoid lesion ≤2 cm without stigmata of invasive cancer or fibrosis and distinctive border	Endoscopic en-bloc resection (EMR, ESD, Hybrid ESD) Undertaken by expert endoscopist	Close surveillance with DCE or VCE + targeted biopsies HGD: 3 months for the first year then annually Non-polypoid LGD: 6 months for the first year then annually Polypoid <1 cm or pedunculated LGD: 12 months
Non-polypoid large lesion >2 cm without stigmata of invasive cancer or fibrosis and distinctive border	Endoscopic en-bloc resection (ESD) by expert endoscopist Surgery as an alternative to endoscopic resection	Intense surveillance with DCE or VCE + targeted and random biopsies Every 3-6 months for the first year and then annually
Unresectable large lesion (indistinctive borders), invasive cancer	Surgery	
Invisible dysplasia on random biopsies	Confirmation by second pathologist Repeat surveillance colonoscopy with DCE +random and targeted biopsies by an expert endoscopist	Unmasked visible dysplasia: as above Persistent unifocal invisible LGD: consider intensive DCE surveillance follow up Persistent unifocal invisible HGD: consider colectomy
Indefinite dysplasia	Confirmation by second pathologist Optimise therapy and control inflammation Repeat surveillance colonoscopy with DCE or VCE +random and targeted biopsies in quiescent disease	Annual surveillance colonoscopy
Multifocal dysplasia LGD or HGD	Surgery In select cases of colonic lesions with discrete borders, en-block endoscopic resection can be considered following MDT discussion	Surgery should be performed in the majority of patients with multifocal LGD or HGD If endoscopic resection is undertaken, surveillance should be performed every 3 months for the first year then annual
Sporadic adenoma in IBD	Endoscopic en-bloc resection	Surveillance colonoscopy as per post-polypectomy guidelines

**Πίνακας 14.** Διαχείριση δυσπλασίας στις ΙΦΝΕ

## **Καρκίνος Λεπτού Εντέρου**

Οι ΚΝ του λεπτού εντέρου είναι σπάνιες, παρ' όλα αυτά οι ασθενείς με NC και εντόπιση στο λεπτό έντερο αντιμετωπίζουν 10πλάσιο κίνδυνο, ιδιαίτερα αυτοί με στενώσεις. Η πλειοψηφία είναι αδενοκαρκίνωμα και οι υπόλοιπες ΚΝ του λεπτού εντέρου νευροενδοκρινείς όγκοι και σαρκώματα. Η συνήθης εντόπιση είναι η νήστιδα ή ο ειλέος σε ασθενείς με NC, δηλαδή σε έδαφος χρόνιας φλεγμονής, αντίθετα από τον γενικό πληθυσμό που είναι το 12δάκτυλο. Η διάγνωση γίνεται με απεικονιστικά μέσα δηλαδή αξονική ή μαγνητική εντερογραφία.

### **Χολαγγειοκαρκίνωμα**

Το χολαγγειοκαρκίνωμα είναι μια καταστροφική κακοήθεια με υψηλή θνητότητα και δυσμενή πρόγνωση. Φαίνεται ότι οι ασθενείς με PSC αντιμετωπίζουν 400 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και διαγιγνώσκεται στο 10% των ασθενών με PSC μέσα σε 10 χρόνια. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η συνύπαρξη με ΙΦΝΕ, συχνότερα με ΕΚ, το άρρεν φύλο και η ηλικία. Μάλιστα αρκετές φορές η διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος γίνεται μέσα στην πρώτο χρόνο της διάγνωσης της PSC. Η επιτήρηση θα πρέπει να είναι τουλάχιστον ετήσια και γίνεται με MRCP-μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία για την πρώιμη ανίχνευση κυρίαρχων στενώσεων επί των οποίων αναπτύσσεται η κακοήθεια, U/S-υπέρηχο άνω κοιλίας για τον καρκίνο της χοληδόχου κύστης και καρκινικούς δείκτες, συγκεκριμένα το Ca19-9 με τους γνωστούς περιορισμούς.

### **Εξωεντερικές Κακοήθειες Συμπαγείς όγκοι**

Σε ότι αφορά τις εξωεντερικές μη αιματολογικές κακοήθειες, φαίνεται οι ασθενείς με ΙΦΝΕ να έχουν κατά λίγο αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (incidence rate ratio [IRR]: 1.43; 95% CI: 1.26–1.63) και UC [IRR: 1.15; 95% CI: 1.02–1.31]. Αναλυτικότερα οι ασθενείς με NC και ΕΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο για μη-μελανωτικό καρκίνο δέρματος [NC, IRR: 2.22; 95% CI: 1.41–3.48 και ΕΚ, 1.38; 95% CI: 1.12–1.71] και καρκίνο ήπατος χοληφόρων [NC, IRR: 2.31; 95% CI: 1.25–4.28 και ΕΚ, 2.05; 95% CI: 1.52–2.76]. Επιπλέον, οι ασθενείς με NC έχουν αυξημένο κίνδυνο αιματολογικών κακοηθειών [IRR: 2.40; 95% CI: 1.81–3.18] και καρκίνο πνεύμονα [IRR: 1.53; 95% CI: 1.23–1.91]. Ενώ υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν και κίνδυνο για καρκίνο προστάτη, νεφρού, στόματος και λάρυγγα. Γενικά από μεταanalύσεις φαίνεται ότι ο αυξημένος κίνδυνος για εξωεντερικές κακοήθειες δεν μπορεί να αποδοθεί στην ανοσοκατασταλτική αγωγή, αλλά μάλλον στην ύπαρξη της ΙΦΝΕ κάθε αυτής.

### **Αιματολογικές Κακοήθειες**

Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος για αιματολογικές κακοήθειες στις ΙΦΝΕ ωστόσο δεν είναι τελείως ξεκάθαρο ότι αυτές οφείλονται στην ΙΦΝΕ είτε στην θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά για την NC (IRR: 2.40; 95% CI: 1.81–3.18) αλλά και για την ΕΚ.

### **Κακοήθειες που σχετίζονται με την θεραπεία**

#### **Θειοπουρίνες**

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θειοπουρίνες έχουν αυξημένο κίνδυνο για λεμφοϋπερπλαστικές και μυελοϋπερπλαστικές κακοήθειες. Τα περισσότερα λεμφώματα είναι Β-λεμφώματα που σχετίζονται με τον EBV (Epstein Barr Virus) και συμβαίνουν σε οροαρνητικούς EBV ασθενείς. Άλλες πιο σπάνιες αιματολογικές κακοήθειες είναι το λέμφωμα μετά από μονοπυρήνωση που συμβαίνει σε οροαρνητικούς για τον EBV επίσης, νέους άνδρες <35 ετών, μετά από οξεία λοίμωξη και το μη EBV σχετιζόμενο ηπατοσπληνικό λέμφωμα που συμβαίνει σε νέους άνδρες που βρίσκονται υπό συνδυαστική ανοσοκατασταλτική αγωγή για πάνω από 2 έτη. Επιπλέον ο κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς >65 ετών.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν αύξηση κινδύνου συνολικά για ΚΝ με συμπαγείς όγκους, εκτός από τους μη μελανωτικούς καρκίνους του δέρματος και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

### Anti-TNFs

Δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συνολικά για κακοήθειες με τους anti-TNFs, παρ' όλα αυτά ο κίνδυνος για λεμφώματα και μελανωτικούς καρκίνους δέρματος ίσως να είναι αυξημένος.

### Συνδυαστική θεραπεία με anti-TNF και Ανοσοκατασταλτικά

Δεν υπάρχει επιπλέον κίνδυνος για κακοήθειες συμπαγών οργάνων ούτε καρκίνους δέρματος στους ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν έναν από τα δύο, είτε anti-TNF είτε ανοσοκατασταλτικά.

Υπάρχει όμως επιπλέον κίνδυνος για αιματολογικές κακοήθειες και ηπατοσπληνικό λέμφωμα στους ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία. Πρέπει σε αυτήν την περίπτωση να λαμβάνεται υπόψιν το status του EBV και η ηλικία του ασθενούς και να αποφεύγεται η μακροχρόνια χορήγηση της θεραπείας συνδυασμού σε νεαρούς άνδρες EBV (-) καθώς και σε ηλικιωμένους.

Table 2: Cancer risk associated with conventional and advanced IBD therapies

Drug	Cancer	Evidence Level	Additional Considerations
Thiopurines	Lymphoproliferative Myeloproliferative NMSC Cervical	EL1 EL3 EL2 EL4	EBV exposure Age Gender Cervical Ca risk not replicated in all cohorts
TNF antagonist	Lymphoma Melanoma	EL2 EL2	Risk not replicated in other cohorts
TNF antagonist with thiopurines	Lymphoma	EL2	Risk increased compared with both unexposed populations and monotherapy
Vedolizumab	None	EL4	Limited duration of follow up
Ustekinumab	None	EL4	Limited duration of follow up in IBD; data from non-IBD indications with lower doses
JAK inhibitors	All except NMSC	EL4	In high-risk RA population only Not replicated in IBD
Methotrexate	NMSC	EL5	Risk not replicated in other cohorts

\*Shading denotes that risk was not observed in all studies

### Πίνακας 15. Κακοήθειες σχετιζόμενες με την θεραπεία των ΙΦΝΕ

## **Vedolizumab-Ustekinumab-Tofacitinib**

Δεν υπάρχουν δεδομένα για αύξηση κινδύνου συνολικά για κακοήθειες νεοπλασίες με τις σχετικά πιο νέες θεραπείες για τις ΙΦΝΕ, ωστόσο λείπουν τα μακροχρόνια δεδομένα.

Συμπερασματικά, οι ειδικοί ιατροί που παρακολουθούν ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται ότι χρειάζεται αρκετά συχνά, με δεδομένη τη συχνότητα εμφάνισης κακοηθειών και του αυξημένου κινδύνου για ΚΝ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, να έρθουν αντιμέτωποι με την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση της κακοήθειας αρχικά και με τη σωστή διαχείριση τους στη συνέχεια. Απαιτείται, για το λόγο αυτό, υψηλός βαθμός υποψίας και εγρήγορση για την έγκαιρη διάγνωση και μετά κατάλληλη διαχείριση τουλάχιστον ως της το θέμα της τροποποίησης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, η οποία μπορεί να συμβάλλει άλλοτε σε άλλο βαθμό. Όλα αυτά συνιστούν μια πρόκληση, η οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται από μια διεπιστημονική ομάδα που θα πρέπει να περιλαμβάνει και τον ογκολόγο και φυσικά η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται κατά περίπτωση.

## **Υλικά και Μέθοδος**

Η παρούσα μελέτη είναι μια αναδρομική, μελέτη παρατήρησης στην οποία συμμετείχαν τα δύο μεγαλύτερα κέντρα που ασχολούνται με τις ΙΦΝΕ, δηλαδή η Γαστρεντερολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου και η Γαστρεντερολογική κλινική του Βενιζελείου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου στην Κρήτη. Έλαβε χώρα τον Φεβρουάριο του 2023, κατόπιν αίτησης και άδειας από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας και το επιστημονικό συμβούλιο του ΠαΓΝΗ αριθμό πρωτοκόλλου 29060 που κατατέθηκε στις 29/12/2022. Τα δύο αυτά κέντρα είναι κέντρα αναφοράς για την Ελκώδη Κολίτιδα και την Νόσο του Crohn στην Κρήτη και η πλειοψηφία των ασθενών με ΙΦΝΕ παραπέμπονται σε αυτά, ενώ ελάχιστοι ασθενείς με ήπια νόσο παρακολουθούνται από το Γενικό Νοσοκομείο Χανίων και ακόμα λιγότεροι από ιδιώτες Γαστρεντερολόγους ανά την Κρήτη. Υπάρχει ηλεκτρονική βάση καταγραφής και παρακολούθησης των ασθενών αυτών (IBD database), ίδια και στα δύο νοσοκομεία, τα τελευταία 10 χρόνια. Τέλος, στη βάση δεδομένων καταγράφονται προοπτικά τα στοιχεία των προγραμματισμένων επισκέψεων των ασθενών στα ιατρεία ΙΦΝΕ των δύο νοσοκομείων και αυτό γίνεται κατόπιν συγκατάθεσης κατά την έναρξη της παρακολούθησης στο πρώτο ραντεβού (Consented database) και εφεξής.

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να καταγραφούν οι κακοήθειες νεοπλασίες (ΚΝ) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ώστε καταρχήν να προσδιοριστεί η συχνότητα των ΚΝ σε της και κατά δεύτερον οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΚΝ π.χ. ο πιθανός ρόλος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και τέλος να καταγραφεί η θεραπεία των ΚΝ της ασθενείς με ΙΦΝΕ. Για το λόγο αυτό ανασκοπηθούν αναδρομικά τα δεδομένα των ασθενών με ΙΦΝΕ στα δύο νοσοκομεία και καταγράφηκαν κλινικά, δημογραφικά

χαρακτηριστικά και δεδομένα θεραπείας των ασθενών. Καταγράφηκαν οι ασθενείς με επιβεβαιωμένες ΚΝ και ΙΦΝΕ και έγινε αντιστοίχιση αυτών με ασθενείς με ΙΦΝΕ χωρίς ΚΝ, που συνιστά την ομάδα ελέγχου, με συγκεκριμένη αναλογία [1:3 και η αντιστοίχιση έγινε ως της την διάγνωση (NC και EK), την ηλικία (+-5χρόνια) και το φύλο] ώστε να αναδειχτούν πιθανοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΚΝ. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΙΦΝΕ, ηλικίας >18ετών με επαρκή δεδομένα ενώ αποκλείστηκαν α που διαγνώστηκαν με ΚΝ πριν την διάγνωση με ΙΦΝΕ και όσοι είχαν ελλιπή δεδομένα παρακολούθησης (< 2 επισκέψεις). Η καταγραφή της ΚΝ στην βάση δεδομένων γινόταν μετά από διάγνωση της ΚΝ από τον θεράποντα γαστρεντερολόγο συνήθως ή μετά από αυτοαναφορά από τον ασθενή στις περιπτώσεις που η διάγνωση γινόταν από άλλον ιατρό. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΚΝ έγινε με αναζήτηση-ανασκόπηση της ιστολογικής έκθεσης.

Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν είτε ως μέσες τιμές με τυπικές αποκλίσεις (mean±SD) για της συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή είτε ως διάμεσες τιμές με το αντίστοιχο εύρος (median , range) για μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονικές κατανομές. Τα δεδομένα των δύο ομάδων, ασθενείς της οποιούς υπήρχε σύμβαμα ΚΝ και ασθενείς χωρίς ΚΝ -ομάδα ελέγχου (δηλαδή ασθενείς με ΙΦΝΕ και ΚΝ & ασθενείς με ΙΦΝΕ χωρίς ΚΝ) αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το  $\chi^2$  (chi-squared analysis) για τις ποιοτικές μεταβλητές και το Mann-Whitney Wilcoxon test για τις αριθμητικές συνεχείς μη κανονικές μεταβλητές (μη παραμετρικές μεταβλητές). Η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν το σύμβαμα της ΚΝ και η μονοπαραγοντική ανάλυση έγινε με λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression analysis, με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας <.1, P <.05). Οι στατιστικά σημαντικές ανεξάρτητες μεταβλητές συμπεριλήφθηκαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

## **Αποτελέσματα**

Ανασκοπήθηκε η βάση δεδομένων και των δυο νοσοκομείων , του ΠαΓΝΗ και του Βενιζελείου νοσοκομείου, η οποία στο σύνολο της περιλαμβάνει 2.382 ασθενείς με ΙΦΝΕ. Προέκυψε ότι 107 ασθενείς (4.5 %) με ΙΦΝΕ διαγνώστηκαν με κάποια ΚΝ κατά την διάρκεια της παρακολούθησης της βασικής τους νόσου, ΙΦΝΕ, ενώ υπήρχαν και 22 (0.92 %) που είχαν στο ιστορικό τους κάποια ΚΝ πριν τη διάγνωση ΙΦΝΕ, οι οποίοι και αποκλείστηκαν.

Στον Πίνακα 1 περιλαμβάνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, και δεδομένα θεραπείας για την ΙΦΝΕ, των ασθενών με και χωρίς ΚΝ και ΙΦΝΕ (107 με ΚΝ και 321 χωρίς ΚΝ). Από αυτούς με ΚΝ οι 49 (45.8%) ήταν γυναίκες, 54 (50.5%) είχαν NC, η διάμεση ηλικία διάγνωσης της ΚΝ ήταν τα 61 έτη (51.3-69.8) και η διάμεση διάρκεια ΙΦΝΕ ήταν 10 έτη (0-40). Τριάντα τρεις ασθενείς (30.8%) με ΚΝ-ΙΦΝΕ είχαν γνωστό θετικό οικογενειακό ιστορικό με κάποια ΚΝ και 28 (26.1%) ήταν ενεργοί καπνιστές ενώ 46 (42.9%) ήταν πρώην καπνιστές. Το διάμεσο BMI τους ήταν 26.4 (18.4-39.3). Εξωεντερικές εκδηλώσεις είχαν 33 (30.8%) ασθενείς και χειρουργεία για την ΙΦΝΕ είχαν οι 11 (10.2%). Φλεγμονώδη φαινότυπο NC είχαν

οι 36 (33.6%) και μη φλεγμονώδη φαινότυπο οι 18 (16.8%) ασθενείς ενώ ως προς την εντόπιση οι 22 (20.5%) είχαν νόσο λεπτού εντέρου, οι 15 (14%) νόσο παχέος και οι 17 (15.9%) νόσο λεπτού και παχέος εντέρου. Από του ασθενείς με ΕΚ 7 (6.5%) είχαν ορθίτιδα, οι 23 (21.5%) αριστερή ΕΚ και οι 23 (21.5%) εκτεταμένη ΕΚ. Ως προς τα δεδομένα θεραπείας για την βασική τους νόσο, αποκλειστικά μη ανοσοκατασταλτική αγωγή είχαν λάμβαναν οι 61 (57%), οι 38 (35.5%) είχαν εκτεθεί σε ανοσοκατασταλτικά κάποια στιγμή, οι 32 (29.9%) είχαν έκθεση σε anti-TNFs, οι 20 (18.7%) σε άλλους βιολογικούς παράγοντες και τέλος μόνο 8 ασθενείς (7.5%) είχαν λάβει συνδυαστική θεραπεία (στην πλειοψηφία τους anti-TNF και ανοσοκατασταλτικά δηλαδή Αζαθειοπρίνη/6-MP ή πιο σπάνια Μεθοτρεξάτη). Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχαν αξιοσημείωτες διαφορές ανάμεσα στα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων εκτός από το ότι η ομάδα με τις ΚΝ είχε λιγότερο συχνά φλεγμονώδη φαινότυπο NC και συχνότερα μη-φλεγμονώδη και συχνότερη εντόπιση νόσου στο παχύ έντερο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ως προς τα δεδομένα της θεραπείας δεν υπήρχαν αξιοσημείωτες διαφορές.

Συνολικά διαγνώστηκαν 110 ΚΝ στους 107 ασθενείς με ΙΦΝΕ καθώς 3 ασθενείς διαγνώστηκαν με δύο ΚΝ. Οι ΚΝ στην πλειοψηφία τους ήταν εξωεντερικές κακοήθειες 98 (89.1 %) και μόνο 12 (10.9 %) ήταν καρκίνος παχέος εντέρου (Πίνακας 2). Από τις εξωεντερικές κακοήθειες, οι πιο συχνές ήταν 17 (15.5%) καρκίνοι προστάτη και 17 (15.5%) καρκίνοι θυρεοειδούς, 12 (10.9%) καρκίνοι πνεύμονα και τέλος 9 (8.1%) ήταν καρκίνοι μαστού και 9 (8.1%) μη μελανωτικοί καρκίνοι δέρματος. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΚΝ 102 (95 %) έλαβαν θεραπεία για αυτήν και πιο αναλυτικά οι 78 (72.9 %) χειρουργήθηκαν, οι 41 (38.3 %) έλαβαν χημειοθεραπεία και 24 (22.4 %) έλαβαν ακτινοθεραπεία. Στους 36 ασθενείς (33.6 %) υπήρξε ανάγκη για τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής για την ΙΦΝΕ. Τέλος 11 ασθενείς (10.3 %) παρουσίασαν υποτροπή της ΚΝ και τελικά 19 (17.8 %) απεβίωσαν εξαιτίας της ΚΝ.

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση η διάμεση διάρκεια ΙΦΝΕ (OR 0.96, CI 95% 0.94- 0.99), ο φλεγμονώδης φαινότυπος στην NC (OR 0.46, CI 95% 0.23-0.93) και η θεραπεία με άλλους βιολογικούς παράγοντες (μη anti-TNFs) (OR 0.50, CI 95% 0.29-0.86) βρέθηκαν να είναι προστατευτικοί παράγοντες, ενώ η εντόπιση της NC στο παχύ έντερο (OR 3.24, CI 95% 1,49-7,04) βρέθηκε να είναι παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΚΝ (Πίνακας 2). Δεν βρέθηκε συσχέτιση με τα χαρακτηριστικά της ΙΦΝΕ, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό ΚΝ και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο ο φλεγμονώδης φαινότυπος της NC (OR 0.28, CI 95% 0.09-0.58) ήταν προστατευτικός παράγοντας ενώ η εντόπιση στο παχύ έντερο παρέμεινε παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΚΝ (OR 4.8, CI 95% 1.81-12.79) (Πίνακας 3).



**Πίνακας 1.** Κλινικά, δημογραφικά και δεδομένα θεραπείας ασθενών με ΚΝ και χωρίς ΚΝ

Patients, N	IBD Ca 107 (%)	IBD Controls 321 (%)	P
Median IBD duration (range, years)	10 (0-40)	13 (1-61)	0.0003
Active Smokers (N, %)	28 (26.2)	88 (27.4)	0.8954
Ex-Smokers (N, %)	46 (42)	129 (40.2)	0.7469
Median BMI (range)	26.4 (18.4-39.3)	26.6 (18-50.2)	0.7074
Family history of Ca (%)	33 (30.8)	91 (28.3)	0.7475
<b>CD phenotype</b>			
Inflammatory (%)	36 (33.6)	135 (42)	0.0279
Non-inflammatory (%)	18 (16.8)	27 (8.4)	0.2302
<b>CD Location</b>			
Peal (%)	22 (20.5)	90 (28)	0.0684
Colonic (%)	15 (14)	18 (5.6)	0.0021
Proximal (%)	17 (15.9)	54 (16.8)	0.7340
Perianal (%)	7 (6.5)	18 (5.6)	0.5442
<b>UC Location</b>			
Proctitis (%)	7 (6.5)	21 (6.5)	0.5090
Left-sided UC (%)	23 (21.5)	65 (20.2)	0.9162
Extensive UC (%)	23 (21.5)	73 (22.8)	0.6462
IBD Surgeries (%)	11 (10.2)	29 (9)	0.7085
Extra-intestinal Manifestations (%)	33 (30.8)	113 (35.2)	0.2723
Non-immunosuppressive Treatment (%)	61 (57)	182 (56.6)	0.9741
IMMs (AZA, MTX) (%)	38 (35.5)	103 (32.1)	0.5005
Median duration of IMMs (months, range)	72 (3-252)	58 (1-300)	0.1445
Anti-TNFs (%)	32 (29.9)	86 (26.8)	0.7208
Median duration of anti-TNFs (months, range)	55 (2-268)	55 (0.5-228)	0.8038
Other Biologics (%)	20 (18.7)	39 (12.2)	0.7438
Median duration of other Biologics (months, range)	18 (4-32)	18 (0.5-56)	0.5979
Combination Treatment (%)	8 (7.5)	26 (8)	0.8455
Median duration of Combination Treatment (months, range)	24.5 (9-201)	53 (0.5-228)	0.4473

**Πίνακας 2.** Οι κακοήθειες νεοπλασίες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (N=110 σε 107 ασθενείς).

Είδος ΚΝ	Περιπτώσεις ΚΝ (N= 110)
Καρκίνος Παχέος Εντέρου	12
GIST	1

Γαστρο-οισοφαγικής συμβολής	1
Χολαγγειοκαρκίνωμα	2
Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα	1
Καρκίνος Παγκρέατος	1
Καρκίνος Μαστού	9
Καρκίνος Ωθηκών	1
Καρκίνος Ενδομητρίου	1
Καρκίνος Αδοίου	1
Νευροενδοκρινείς όγκοι	3
Καρκίνος Πνεύμονα	12
Καρκίνος Νεφρού	3
Καρκίνος Ουροδόχου Κύστης	4
Καρκίνος Προστάτη	17
Ηπατικό Λέμφωμα	1
Σπληνικό Λέμφωμα	1
Καρκίνος Θυρεοειδούς	17
Μονήρης Ινώδης Όγκος	1
Μη Μελανωτικός Καρκίνος Δέρματος	9
Μελάνωμα	1
Λέμφωμα	4
Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου	3
Πολλαπλό Μυέλωμα	2
Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο	1
ΧΑΛ	1

**Πίνακας 3.** Μονοπαραγοντική και Πολυπαραγοντική ανάλυση. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΚΝ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Risk factors	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Median Age of Ca diagnosis (range)	0.97 (0.95-0.98)	0.93		
Median IBD duration (range, years)	0.96 (0.94- 0.99)	0.003	0.95 (0.90-1.01)	0.08
Active Smokers (N, %)	0.97 (0.59- 1.59)	0.89		
Ex-Smokers (N, %)	1.08 (0.69-1.68)	0.75		
Median BMI (range)	0.99(0.95-1.04)	0.87		
Family history of Ca (%)	1.08 (0.67- 1.75)	0.75		
Inflammatory (%)	0.46 (0.23-0.93)	0.03	0.28 (0.09- 0.58)	<b>0.002</b>
Non-inflammatory (%)	1.83 (0.87- 3.83)	0.10		

Peal (%)	0.55 (0.29 - 1.05)	0.07		
Colonic (%)	3.24 (1.49-7.04)	0.003	4.80 (1.81- 12.79)	<b>0.0017</b>
Pleo-colonic (%)	0.89 (0.45- 1.75)	0.73		
Perianal (%)	1.34 (0.52- 3.42)	0.54		
Proctitis (%)	1.35 (0.55- 3.32)	0.51		
Left-sided UC (%)	1.03 (0.55- 1.93)	0.92		
Extensive UC (%)	0.86 (0.46- 1.61)	0.65		
IBD Surgeries (%)	1.15 (0.55- 2.39)	0.71		
Extra-intestinal Manifestations (%)	0.77 (0.48- 1.23)	0.27		
Non-immunosuppressive Treatment (%)	1.01 (0.65- 1.57)	0.97		
IMMs (AZA, MTX) (%)	1.17 (0.74- 1.86)	0.50	1.00 (0.10-1.01)	0.25
Median duration of IMMs (months, range)	1.01 (1.00-1.01)	0.02		
Anti-TNFs (%)	1.09 (0.67- 1.78)	0.72		
Median duration of anti-TNFs (months, range)	1.00 (0.99- 1.01)	0.48		
Other Biologics (%)	0.50 (0.29- 0.86)	0.01	0.86 (0.37-1.97)	0.72
Median duration of other Biologics (months, range)	1.00 (0.99- 1.01)	0.36		
Combination Treatment (%)	1.24 (0.66- 2.31)	0.51		
Median duration of Combination Treatment (months, range)	0.99 (0.98- 1.01)	0.56		

## Συζήτηση

Η εκτίμηση του κινδύνου για την εκδήλωση κακοηθών νεοπλασιών στους ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν είναι εύκολη. Σύμφωνα με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, οι κακοήθειες νεοπλασίες αποτελούν την δεύτερη αιτία θανάτου στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, μετά τα καρδιαγγειακά, όπως στο γενικό πληθυσμό και περίπου το 30% των ασθενών με ΙΦΝΕ θα διαγνωστεί κάποια στιγμή, στη διάρκεια της παρακολούθησης τους, με μία τουλάχιστον κακοήθεια.

Η συχνότητα εμφάνισης κακοηθών νεοπλασιών ήταν 4.6% ενώ στην πλειοψηφία τους, στο 89.1%, ήταν εξωεντερικές κακοήθειες και το 10.9% ήταν καρκίνος του παχέος εντέρου. Τα ευρήματά μας είναι σύμφωνα με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας καθώς αναφέρεται συχνότητα εξωεντερικών κακοηθειών περίπου έως 5.5% ενώ στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου η συχνότητα του είναι περίπου 2% κάπως μικρότερος σε σχέση με το 10.9% που βρέθηκε στην παρούσα

μελέτη<sup>8</sup>. Αυτό θα μπορούσε πιθανά να εξηγηθεί από το γεγονός ότι στα δύο αυτά νοσοκομεία που είναι κέντρα αναφοράς παραπέμπονται οι ασθενείς με δύσκολη και βαριά ΙΦΝΕ που μπορεί να παρουσιάζουν ανθεκτική στη θεραπεία νόσο και επίμονη ενεργότητα κάτι που ξέρουμε ότι έχει σχέση με την εκδήλωση δυσπλασίας στο παχύ έντερο και τελικά καρκίνου. Επιπλέον, τα δεδομένα μας είναι αναδρομικά δεδομένα που ενώ καταγράφηκαν την τελευταία 10ετία περιλαμβάνουν και συμβάματα καρκίνων παλαιότερων ετών, ενώ τα τελευταία χρόνια έχουμε στη διάθεση μας καλύτερα ενδοσκόπια νέας τεχνολογίας και υψηλής ευκρίνειας και νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση της δυσπλασίας στους ασθενείς με ΙΦΝΕ οπότε η συχνότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου βαίνει μειούμενη<sup>2,8</sup>. Οι ασθενείς που εκδήλωσαν καρκίνο του παχέος εντέρου 12 (10.9%) στην συντριπτική τους πλειοψηφία ήταν ασθενείς με ΕΚ ένα εύρημα που είναι και αυτό σε συμφωνία με την βιβλιογραφία καθώς ο κίνδυνος για καρκίνο παχέος εντέρου είναι σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με ΕΚ από ότι στους ασθενείς με ΝΚ<sup>8</sup>.

Σε ότι έχει να κάνει με τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης των κακοήθων νεοπλασιών και παρά τον μικρό αριθμό συμβαμάτων που υπήρξαν στην μελέτη μας δεν βρέθηκε συσχέτιση με τα χαρακτηριστικά της ΙΦΝΕ, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό ΚΝ και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις. Σε ότι αφορά στα χαρακτηριστικά της ΙΦΝΕ, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, για την ΝΚ μόνο ο φλεγμονώδης φαινότυπος (OR 0.28, CI 95% 0.09-0.58) ήταν προστατευτικός παράγοντας ενώ η εντόπιση στο παχύ έντερο παρέμεινε παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΚΝ (OR 4.8, CI 95% 1.81-12.79). Ενώ ενθαρρυντικό είναι το γεγονός ότι δεν βρέθηκε συσχέτιση των κακοήθων νεοπλασιών με την λήψη ανοσοκατασταλτικής και βιολογικής θεραπείας. Τα ευρήματα μας ως προς τους παράγοντες κινδύνου για τις κακοήθειες νεοπλασίες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι σύμφωνα με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, καθώς το ελαφρά αυξημένο ρίσκο για εκδήλωση εξωεντερικών κακοήθων στις ΙΦΝΕ δεν έχει αποδοθεί στην ανοσοκατασταλτική αγωγή αλλά περισσότερο στην αυτή καθ' αυτή την ΙΦΝΕ<sup>8,9</sup>. Επιπλέον, σε ότι αφορά τα επιμέρους χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών, υπάρχουν μελέτες που εξετάζοντας τους παράγοντες κινδύνου έχουν βρει συσχέτιση με τον φαινότυπο της ΙΦΝΕ και συγκεκριμένα στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο για εντερικές και εξωεντερικές κακοήθειες στην διατρητική Crohn και την εκτεταμένη ΕΚ<sup>9-12</sup>.

Σε ότι αφορά τις αιματολογικές κακοήθειες αυτό δεν είναι σίγουρο και υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα μιας που είναι γνωστή η σχέση της αζαθειοπρίνης

και των anti-TNFs με τα λεμφώματα και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα<sup>8</sup>. Ωστόσο στην μελέτη μας λόγω μικρού αριθμού αιματολογικών κακοηθειών δεν ήταν δυνατό να αναδειχθεί κάποια σχέση με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Είναι πολύ πιθανόν λοιπόν ότι οι θεράποντες ιατροί των ασθενών με ΙΦΝΕ θα έρθουν αντιμέτωποι με αυτό το πρόβλημα, και θα πρέπει να υπάρχει υψηλού βαθμού υποψία για την έγκαιρη διάγνωση ώστε να αποφευχθούν και τη σωστή περαιτέρω ογκολογική διαχείριση. Στην περίπτωση της λήψης ανοσοκατασταλτικής αγωγής (ανοσοτροποποιητικά, βιολογικά φάρμακα ή νεότερα μόρια) αυτή, κατά περίπτωση, αφενός θα πρέπει να τροποποιείται και αφετέρου να εξετάζεται η συνεισφορά της στην εκδήλωση της κακοήθειας.

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς, αρχικά πρόκειται για μια μελέτη με σχετικά μικρό αριθμό κακοηθών νεοπλασιών για να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για τους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, τα δύο αυτά νοσοκομεία είναι κέντρα αναφοράς όπου παραπέμπονται ασθενείς με βαρύτερη νόσο. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ασθενείς με ελλιπή δεδομένα παρακολούθησης και η καταγραφή κάποιων κακοηθών νεοπλασιών θα μπορούσε να παραλείπεται ιδιαίτερα για τις μη σημαντικές κακοήθειες νεοπλασίες π.χ. μη μελανωτικός καρκίνος δέρματος. Τέλος κάποια σημαντικά δεδομένα που επηρεάζουν σημαντικά τον κίνδυνο για κακοήθειες δεν είναι διαθέσιμα π.χ. ποσοτικοποίηση του καπνίσματος σε πακετο-χρόνια όπως και άλλα σημαντικά στοιχεία π.χ. οικογενειακό ιστορικό κακοηθών νεοπλασιών στηρίζεται στην ανάκληση δεδομένων από τους ασθενείς. Οπότε η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να γίνει με προσοχή και ίσως απαιτείται μια μεγαλύτερη πολυκεντρική μελέτη στην Ελλάδα ώστε να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα για την συχνότητα και τους παράγοντες κινδύνου των κακοηθών νεοπλασιών στους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Από την άλλη μεριά η μελέτη μας είναι μια μελέτη με ομάδα ελέγχου, τα δεδομένα αντλήθηκαν από βάση δεδομένων που συμπληρώνεται προοπτικά σε κάθε επίσκεψη των ασθενών στα ειδικά ιατρεία ΙΦΝΕ των δύο μεγάλων νοσοκομείων της Κρήτης που διαχειρίζονται σχεδόν το σύνολο των ΙΦΝΕ ασθενών και είναι η πρώτη προσπάθεια καταγραφής των κακοηθών νεοπλασιών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ στην Κρήτη.

## Βιβλιογραφία

1. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;**19**:789–799.
2. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology.* 2012;**143**:375–81.e1; quiz e13.
3. Katsanos KH, Tatsioni A, Pedersen N, Shuhaibar M, Ramirez VH, Politi P, Rombrechts E, Pierik M, Clofent J, Beltrami M, Bodini P, Freitas J, Mouzas I, Fornaciari G, Moum B, Lakatos PL, Vermeire S, Langholz E, Odes S, Morain CO, Stockbrügger R, Munkholm P, Tsianos EV. Cancer in inflammatory bowel disease 15 years after diagnosis in a population-based European Collaborative follow-up study. *J Crohns Colitis.* 2011;**5**:430–442.
4. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;**19**:789–799
5. Loo SY, Vutcovici M, Bitton A, Lakatos PL, Azoulay L, Suissa S, Brassard P. Risk of Malignant Cancers in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2019;**13**:1302–1310
6. Taborelli M, Sozzi M, Del Zotto S, Toffolutti F, Montico M, Zanier L, Serraino D. Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study in northeastern Italy. *PloS One.* 2020;**15**:e0235142.
7. van den Heuvel TR, Wintjens DS, Jeurig SF, Wassink MH, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE, Sanduleanu S, Hameeteman WH, Zeegers MP, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. Inflammatory bowel disease, cancer and medication: Cancer risk in the Dutch population-based IBDSL cohort. *Int J Cancer.* 2016;**139**:1270–1280.
8. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Sulais EA, Axelrad JE, Balendran K, Burisch J, de Ridder L, Derikx L, Ellul P, Greuter T, Iacucci M, Di Jiang C, Kapizioni C, Karmiris K, Kirchgessner J, Laharie D, Lobatón Ortega T, Molnár T, Noor NM, Rao R, Saibeni S, Scharl M, Vavricka SR, Raine T. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis.* 2022 Dec 18;jjac187. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac187. Epub ahead of print. PMID: 36528797.
9. Biancone L, Armuzzi A, Scribano ML, Castiglione F, D'Incà R, Orlando A, Papi C, Daperno M, Vecchi M, Riegler G, Fries W, Alvisi P, Meucci G, Mocchiario F, Rogai F, Festa S, Guidi L, Testa A, Spina L, Renna S, Viola A, Patturelli M, Di Mitri R, Frankovic I, Calabrese E, Petruzzello C, De Cristofaro E, Sena G, Ruffa A, Neri B, Rossi A. Cancer Risk in Inflammatory Bowel Disease: A 6-Year Prospective

Multicenter Nested Case-Control IG-IBD Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Feb 11;26(3):450-459. doi: 10.1093/ibd/izz155. PMID: 31498388.

10. Biancone L, Zuzzi S, Ranieri M, et al. Fistulizing pattern in Crohn's disease and pancolitis in ulcerative colitis are independent risk factors for cancer: a singlecenter cohort study. *J Crohns Colitis.* 2012;6:578–587.
11. Biancone L, Armuzzi A, Scribano ML, et al; Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel disease phenotype as risk factor for cancer in a prospective multicentre nested case-control IG-IBD study. *J Crohns Colitis.* 2016;10:913–924.



## The frequency and risk factors for malignancies in patients with inflammatory bowel disease in Crete : a case control study

Foteinogiannopoulou K<sup>1</sup>, Nikolaou P<sup>2</sup>, Mala A<sup>3</sup>, Theodoraki E<sup>1</sup>, Orfanoudaki E<sup>1</sup>, Theodoropoulou A<sup>2</sup>, Karmiris K<sup>2</sup>, Koutroubakis I<sup>1</sup>  
Departments of Gastroenterology, <sup>1</sup>University Hospital Heraklion, <sup>2</sup>Venizeleio General Hospital, <sup>3</sup>Medical Oncology Department, University Hospital of Heraklion, Crete, Greece

### Background

- There is evidence that about 30% of the patients with inflammatory bowel disease (IBD) develop malignancies.
- Malignancies constitute the 2<sup>nd</sup> cause of death, after cardiovascular diseases, such as in general population.

### Results

Patients, N	CD Ca		UC Ca		Univariate Analysis	
	54	CD Controls 162	53	UC Controls 159		P
Risks Factors OR (95% CI)						
Median Age of Ca diagnosis (range)	60 (51-69)	66 (56-72)	65 (51.7-70)	69 (56-76)	0.97 (0.95-0.98)	0.93
Males/Females (N, %)	25(46.3)/29 (53.7)	75(46.3)/87 (53.7)	33(62.3)/20(37.7)	99(62.3)/60 (37.7)		
Median IBD duration (range, years)	8 (2-16)	12.5 (9-17)	12 (3.75-23.25)	16 (10-25)	0.96 (0.94-0.99)	0.003
Active Smokers (N, %)	20 (37)	53 (33.1)	8 (15.7)	35 (22.3)	0.97 (0.59-1.59)	0.89
Ex-Smokers (N, %)	20 (37)	54 (33.3)	26 (49)	75 (47.1)	1.08 (0.69-1.68)	0.75
Median BMI (range)	26.3 (23.05-28.25)	27 (23.4-31.2)	26.85 (24.7-30.1)	26 (23.25-29.8)	0.99 (0.95-1.04)	0.87
Family history of Ca (%)	18 (33.3)	45 (27.7)	15 (28.3)	46 (28.9)	1.08 (0.67-1.75)	0.75
CD phenotype						
Inflammatory (%)	35 (64.8)	129 (79.6)			0.46 (0.23-0.93)	0.03
Non-inflammatory (%)	14 (25.9)	27 (16.7)			1.83 (0.87-3.83)	0.10
CD Location						
Ileal (%)	22 (40.7)	90 (55.5)			0.55 (0.29-1.05)	0.07
Colonic (%)	15 (27.8)	18 (11.2)			3.24 (1.49-7.04)	0.003
Ileo-colonic (%)	17 (31.5)	54 (33.3)			0.89 (0.45-1.75)	0.73
Perianal (%)	7 (12.9)	18 (11.1)			1.34 (0.52-3.42)	0.54
UC Location						
Proctitis (%)			8 (15.09)	18 (11.3)	1.35 (0.55-3.32)	0.51
Left-sided UC (%)			23 (43.4)	65 (40.9)	1.03 (0.55-1.93)	0.92
Extensive UC (%)			23 (43.4)	73 (45.9)	0.86 (0.46-1.61)	0.65
IBD Surgeries (%)	8 (14.8)	24 (14.8)	3 (5.6)	5 (3.1)	1.15 (0.55-2.39)	0.71
Extra-intestinal Manifestations (%)	23 (42.6)	78 (48.1)	10 (18.9)	35 (22)	0.77 (0.48-1.23)	0.27

### Methods

- The aim of this study was to investigate the prevalence and risk factors for malignancies in IBD patients followed in two tertiary centers.
- It was a retrospective analysis of prospectively recorded data in an established IBD registry for 10 years (from 06/2012 to 06/2022). IBD patients with malignancies were compared with controls-IBD patients without malignancies [matching 1:3 according to sex, IBD diagnosis (Ulcerative Colitis; UC, Crohn's Disease; CD) and age ( $\pm 5$  years)] so as to elucidate possible risk factors for cancer (CA) development in these individuals.

Patients, N	CD Ca		UC Ca		Univariate Analysis	
	54	CD Controls 162	53	UC Controls 159		P
Risks Factors OR (95% CI)						
Non-immunosuppressive Treatment (%)	21 (38.9)	66 (40.7)	40 (75.5)	116 (72.9)	1.01 (0.65-1.57)	0.97
IMMs (AZA, MTX) (%)	20 (37)	24 (14.8)	9 (17)	5 (3.1)	1.17 (0.74-1.86)	0.50
Median duration of IMMs (mos, range)	51.5 (18.5-83.5)	54.5 (18-92)	32 (22.7-34)	50 (16-88)	1.01 (1.00-1.01)	0.02
Anti-TNFs (%)	24 (44.4)	61 (37.7)	8 (15.1)	25 (15.7)	1.09 (0.67-1.78)	0.72
Median duration of anti-TNFs (mos, range)	25 (24-73)	78 (24-133)	96 (53.3-127.5)	55 (34.3-69.8)	1.00 (0.99-1.01)	0.48
Other Biologics (%)	17 (31.4)	68 (41.9)	3 (5.6)	34 (21.4)	0.50 (0.29-0.86)	0.01
Median duration of other Biologics (mos, range)	45.5 (24-84)	55 (17.5-97.5)	96 (64.5-131.2)	38.5 (12-84)	1.00 (0.99-1.01)	0.36
Combo Treatment (%)	13 (24)	30 (18.5)	3 (5.7)	10 (6.3)	1.24 (0.66-2.31)	0.51
Median duration of Combo Treatment (mos, range)	24 (13.7-77.2)	49 (22-119)	42 (25.5-82.5)	55 (6.7-84.7)	0.99 (0.98-1.01)	0.56

Risk factors	Odds ratio	95% CI	P
IBD duration	0.95	0.90-1.01	0.08
CD inflammatory phenotype	0.28	0.09-0.58	0.002
CD location colitis	4.80	1.81-12.79	0.0017
Duration of IMMs	1.00	0.10-1.01	0.25
Biologics	0.86	0.37-1.97	0.72

### Conclusions

- The frequency of malignancy in IBD patients in Crete is 4.5%. It seems that in CD disease phenotype is associated with the development of malignancies.
- Non association with the used medications was found.