



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ  
ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ**

**ΠΟΛΙΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ  
ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ**

**ΠΟΛΙΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».



Ημερομηνία αίτησης του κ. Πολίτη Δημήτριου: 3-2-2014

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 759<sup>α</sup>/14-2-2014

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Κατσάνος Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Χριστοδούλου Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 12-3-2014

*«Ενδοσκοπική μελέτη των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων στη Βορειοδυτική Ελλάδα»*

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ** 887<sup>α</sup>/12-3-2019

|                        |                                                                                           |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Γκλαντζούνης Γεώργιος  | Καθηγητής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων   |
| Τσιάνος Επαμεινώνδας   | Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων           |
| Χριστοδούλου Δημήτριος | Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων             |
| Κατσάνος Κωνσταντίνος  | Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Αλμπάνη Ελένη          | Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Πάτρας    |
| Βλάχος Κωνσταντίνος    | Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων        |
| Τίγκας Στυλιανός       | Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων     |

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 16-4-2019

Ιωάννινα 6-5-2019

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Άννα Μπατιστάτου**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Η Γραμματέας του Τμήματος

  
  
**MARIA ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**



Στην Αγγελική

Στον Ορφέα



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διενέργεια διδακτορικής διατριβής στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση για κάθε Γαστρεντερολόγο γιατί δίνει τη χαρά της προσέγγισης, έστω και κατά ένα μικρό σημείο, στη περαιτέρω κατανόηση των νοσημάτων αυτών και στην ελπίδα για μελλοντική ακόμα καλύτερη διαχείριση των ασθενών με τα χρόνια αυτά νοσήματα. Με την ολοκλήρωση της διατριβής, κατανοεί κανείς πόσοι άνθρωποι βοήθησαν, από διαφορετική θέση και με διαφορετικό τρόπο, στην ολοκλήρωση ενός πολύχρονου και απαιτητικού εγχειρήματος. Οι ακαδημαϊκές ευχαριστίες μπορούν παρά ελάχιστα να εκφράσουν την ευγνωμοσύνη μου για την βοήθειά τους.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε υπό την επίβλεψη του Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κ. Κατσάνου Κωνσταντίνου της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Η συμβολή του στην πραγματοποίηση αυτής της διατριβής δε περιορίστηκε μόνο στην σωστή καθοδήγηση και στην αμέριστη υποστήριξή του, αλλά ξεπερνώντας τα στενά όρια του επιβλέποντος καθηγητή με υποστήριξε και ηθικά και πνευματικά στις απαιτητικές στιγμές του εγχειρήματος αυτού, κάνοντας καίριες παρεμβάσεις και αφιερώνοντας πολύτιμο χρόνο στη προσπάθεια αυτή, δείχνοντας πάντα υπομονή και κατανόηση και για αυτό τον ευγνωμονώ βαθύτατα.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ξεχωριστά τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή Γαστρεντερολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Χριστοδούλου Δημήτριο, για τις πολύτιμες συμβουλές και τις επίκαιρες παρατηρήσεις του, μαζί με την παρότρυνση και την υποστήριξή του σε όλα τα στάδια της διατριβής, αλλά και αντίστοιχα

να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Τσιάνο Επαμεινώνδα, ο οποίος ήταν από τους πρώτους που εμπιστεύτηκε τις ικανότητές μου και μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ ερευνητικά με ένα ιδιαίτερα προκλητικό και απαιτητικό θέμα. Τους ευχαριστώ γιατί η συμβολή τους στην εκπόνηση της διατριβής ήταν καθοριστική.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κ. Μπαλταγιάννη Γεράσιμο και τον Διευθυντή ΕΣΥ Γαστρεντερολογίας κ. Τζαμπούρα Νικόλαο για τις συμβουλές τους αλλά και τα ερεθίσματα που μου έδωσαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής στα πλαίσια διενέργειας της ειδικότητας μου στη Γαστρεντερολογία, ωθώντας με έτσι να επεξεργαστώ το θέμα της διατριβής μου από μονοπάτια που δεν είχα φανταστεί.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να απευθύνω στον κ. Παπαμιχαήλ Κωνσταντίνο Research Fellow στο Beth Israel Deaconess Medical Center για την βοήθεια του στην στατιστική επεξεργασία και την ανάλυση των δεδομένων αλλά και στον αδελφικό φίλο και συνάδελφο καρδιολόγο κ. Κουλουρίδη Ιωάννη για τις συμβουλές του στην ανάπτυξη της μεθοδολογίας και τη σωστή διαχείριση των στατιστικών δεδομένων. Δε θα μπορούσα να παραλείψω το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της Α' Παθολογικής και της Γαστρεντερολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την άψογη συνεργασία και βοήθεια τους στη συλλογή των δεδομένων και στη γενικότερη θερμή υποστήριξη στην εργασία μου.

Ολοκληρώνοντας, οφείλω το πιο εγκάρδιο ευχαριστώ, στη σύζυγο μου Αγγελική για την ηθική υποστήριξη και την αμέριστη κατανόησή της σε όλη τη διάρκεια αυτού του εγχειρήματος, που μαζί με την αγάπη της και τις δικές της θυσίες πραγματοποιήθηκαν πολλές προσωπικές

επιτυχίες εκτός από αυτήν την διατριβή. Στους γονείς μου Σπυρίδων και Ανθούλα, οι οποίοι εκτός από την αμέριστη αγάπη τους, μου έδιναν πάντα την ελευθερία και τη στήριξη να ακολουθώ αυτό που αγαπώ και να μην τα παρατάω.



## Πίνακας Περιεχομένων

|                                                                                        |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Πρόλογος.....                                                                          | 1-3   |
| Περιεχόμενα.....                                                                       | 5-8   |
| Πίνακας συντμήσεων.....                                                                | 9-10  |
| <b>A. Γενικό Μέρος</b>                                                                 |       |
| <b>Κεφάλαιο 1ο Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου και αιτιολογικοί παράγοντες</b> |       |
| 1.1 Εισαγωγή .....                                                                     | 13-14 |
| 1.2 Επιδημιολογία.....                                                                 | 14-15 |
| 1.3 Αιτιοπαθογένεια.....                                                               | 15-25 |
| 1.3.1 Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες .....                                             | 16-18 |
| 1.3.2 Γενετικοί παράγοντες .....                                                       | 18-20 |
| 1.3.3 Ανοσολογικοί παράγοντες .....                                                    | 20-21 |
| 1.3.4 Ρόλος του μικροβιώματος .....                                                    | 21-22 |
| 1.3.5 Διαταραχή του επιθηλιακού φραγμού στην ΙΦΝΕ.....                                 | 22-23 |
| 1.3.6 Φυσική και επίκτητη ανοσία στην ΙΦΝΕ.....                                        | 23-25 |
| <b>Κεφάλαιο 2ο Κλινικά χαρακτηριστικά της ΙΦΝΕ, διάγνωση και ταξινόμηση</b>            |       |
| 2.1 Εισαγωγή.....                                                                      | 27    |
| 2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά και ταξινόμηση της ΕΚ.....                                  | 27-29 |
| 2.3 Κλινική πορεία της ΕΚ.....                                                         | 29-30 |
| 2.4 Συμπτωματολογία, κλινική πορεία και ταξινόμηση της ΝΚ.....                         | 31-33 |
| 2.5 Διαγνωστική προσέγγιση της ΙΦΝΕ.....                                               | 33-36 |
| 2.6 Εξωεντερικές εκδηλώσεις της ΙΦΝΕ.....                                              | 36-38 |
| <b>Κεφάλαιο 3ο Θεραπεία της ΙΦΝΕ</b>                                                   |       |
| 3.1 Θεραπεία της ΕΚ.....                                                               | 39-44 |

|                                                                                                             |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3.1.1 Επαγωγή της ύφεσης.....                                                                               | 40-42 |
| 3.1.2 Διατήρηση της ύφεσης.....                                                                             | 42-43 |
| 3.1.3 Χειρουργική αντιμετώπιση.....                                                                         | 43-44 |
| 3.2 Θεραπεία της NC.....                                                                                    | 44-47 |
| 3.2.1 Θεραπεία NC με εντόπιση τον τελικό ειλεό ήπιας βαρύτητας.....                                         | 44    |
| 3.2.2 Θεραπεία NC με εντόπιση στο τελικό ειλεό μέτριας και σοβαρής ενεργότητας ή/και NC παχέος εντέρου..... | 44-45 |
| 3.2.3 Θεραπεία NC ανώτερου πεπτικού και εκτεταμένη νόσο λεπτού εντέρου.....                                 | 45-46 |
| 3.2.4 Αντιμετώπιση επιπλοκών της NC.....                                                                    | 46-47 |

## **Κεφάλαιο 4ο Ενδοσκόπηση στην ΙΦΝΕ**

|                                                                                                   |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.1 Ρόλος της ενδοσκόπησης στη διάγνωση της ΙΦΝΕ.....                                             | 49-52 |
| 4.2 Ενδοσκόπηση και παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ.....                                            | 52-53 |
| 4.3 Χρησιμότητα ενδοσκόπησης στη διάκριση ΙΦΝΕ και άλλων μορφών κολίτιδας.....                    | 53-55 |
| 4.4 Χρήση της ενδοσκόπησης στην οξεία κολίτιδα από ΙΦΝΕ.....                                      | 55    |
| 4.5 Θεραπευτική ενδοσκόπηση στην ΙΦΝΕ.....                                                        | 55-56 |
| 4.6 Ενδοσκοπικά συστήματα αξιολόγησης ενεργότητας της ΙΦΝΕ.....                                   | 56-63 |
| 4.7 Ο ρόλος της ενδοσκόπησης για επιτήρηση της δυσπλασίας και ορθοκολικού καρκίνου στην ΙΦΝΕ..... | 63-69 |

## **Κεφάλαιο 5ο Οι ψευδοπολύποδες στην ΙΦΝΕ**

|                                                                |       |
|----------------------------------------------------------------|-------|
| 5.1 Ορισμοί και μηχανισμοί σχηματισμού.....                    | 71-72 |
| 5.2 Ιστολογία.....                                             | 72    |
| 5.3 Μορφολογία.....                                            | 73    |
| 5.4 Εντόπιση και κατανομή .....                                | 73-74 |
| 5.5 Επιπολασμός ψευδοπολυπόδων στην ΙΦΝΕ.....                  | 74    |
| 5.6 Ψευδοπολύποδες σε άλλες κλινικές οντότητες εκτός ΙΦΝΕ..... | 75    |

|                                                         |       |
|---------------------------------------------------------|-------|
| 5.7 Κλινική σημασία των ψευδοπολυπόδων.....             | 75-77 |
| 5.8 Διαχείριση ασθενών με ψευδοπολύποδες.....           | 77-78 |
| 5.9 Επιπλοκές ψευδοπολυπόδων και αντιμετώπισή τους..... | 78-79 |
| 5.10 Εικόνες ψευδοπολυπόδων.....                        | 80-81 |

## **B. Ειδικό μέρος**

### **Κεφάλαιο 6ο Σκοπός της μελέτης**

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| 6.1 Εισαγωγή.....           | 85-86 |
| 6.2 Σκοπός της μελέτης..... | 86    |

### **Κεφάλαιο 7ο Μεθοδολογία**

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| 7.1 Σχεδιασμός μελέτης.....       | 87-88 |
| 7.2 Υλικό-Πληθυσμιακό Δείγμα..... | 88    |

### **Κεφάλαιο 8ο Στατιστική ανάλυση**

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| Στατιστική ανάλυση..... | 89-90 |
|-------------------------|-------|

### **Κεφάλαιο 9ο Αποτελέσματα**

|                                                                             |         |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------|
| 9.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά.....                             | 91-92   |
| 9.2 Ανάγκη κλιμάκωσης θεραπείας.....                                        | 93-95   |
| 9.3 Ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας σε βιολογικό παράγοντα ή κολεκτομή..... | 96-98   |
| 9.4 Ανάγκη νοσηλείας σχετιζόμενης με τη δραστηριότητα της ΕΚ.....           | 99-101  |
| 9.5 Στένωση του εντερικού αυλού.....                                        | 102-103 |

### **Κεφάλαιο 10ο Συζήτηση**

|               |         |
|---------------|---------|
| Συζήτηση..... | 105-113 |
|---------------|---------|

### **Κεφάλαιο 11ο Συμπεράσματα**

|                   |     |
|-------------------|-----|
| Συμπεράσματα..... | 115 |
|-------------------|-----|

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| <b>Περίληψη</b> ..... | 117-118 |
|-----------------------|---------|

|                      |         |
|----------------------|---------|
| <b>Summary</b> ..... | 119-120 |
|----------------------|---------|

|                          |                |
|--------------------------|----------------|
| <b>Βιβλιογραφία.....</b> | <b>121-139</b> |
| <b>Παράρτημα.....</b>    | <b>140-141</b> |

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

5-ASA 5-aminosalicylic acid

6-MP 6-μερκαπτοπουρίνη

APC Argon Plasma Coagulation

ADA Adalimumab

ANA Antinuclear antibodies

aOR Adjusted odds ratio

ASCA Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies

CDAI Crohn disease activity index

CDEIS Crohn's disease endoscopic index of severity

CI Confidence interval

CMV Cytomegalovirus

CRP C-reactive protein

DALM Dysplasia associated lesion or mass

GOL Golimumab

HLA Human leukocyte antigen

HR Hazard ratio

IBS Irritable bowel syndrome

IFX Infliximab

IL Interleukin

IMM Immunomodulators, ανοσοτροποποιητικά

IPAA Ileal-pouch anal anastomosis

IQR Interquartile range MadCAM-1 Mucosal addressin cellular adhesion molecule-1

MRCP Magnetic retrograde cholangiopancreatography

|       |                                                    |
|-------|----------------------------------------------------|
| MTX   | Methotrexate                                       |
| NBI   | Narrow band imaging                                |
| NFkB  | Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer          |
| OmpC  | Escherichia coli outer membrane porin C            |
| pANCA | Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies |
| PRRs  | Pattern recognition receptors                      |
| SE    | Standard error                                     |
| TGFβ  | Transforming growth factor                         |
| TLR   | Toll-like receptors                                |
| TNF   | Tumor necrosis factor                              |
| VED   | Vedolizumab                                        |
| UCCIS | Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity  |
| UCEIS | Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity    |
| WBC   | White blood cells                                  |
| AZA   | Αζαθειοπρίνη                                       |
| EK    | Ελκώδη κολίτιδα                                    |
| ΙΦΝΕ  | Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου            |
| ΙΦΠΕ  | Ιδιοπαθής φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων            |
| ΚΣ    | Κορτικοστεροειδή                                   |
| ΜΣΑΦ  | Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα                |
| NC    | Νόσο του Crohn                                     |
| ΠΣΧ   | Πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα                |
| ΤΚΕ   | Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών                         |

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



# Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>

## Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου και αιτιολογικοί παράγοντες

### 1.1 Εισαγωγή

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) ή αλλιώς η ιδιοπαθής φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) αποτελεί χρόνια νόσημα με πολυπαραγοντική αιτιολογία που ακολουθεί πορεία με υφέσεις και εξάρσεις. Οι δύο κύριες μορφές της είναι η ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και η νόσο του Crohn (NC) [1], οι οποίες εμφανίζουν τόσο διακριτά χαρακτηριστικά όσο και κοινά σημεία. Το ενδιαφέρον για τα νοσήματα αυτά μεγαλώνει συνεχώς, επηρεάζοντας κυρίως νεαρές ηλικιακές ομάδες και η επίπτωσή τους βαίνει συνεχώς αυξανόμενη. Παρόλο την πρόοδο που έχει συντελεστεί στην κατανόηση της παθογένειας τους, η πλήρη αποκωδικοποίηση της αιτιολογίας τους και η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση δεν έχουν επιτευχθεί ακόμα [2].

Νεότερες θεραπείες βελτιώνουν την αντιμετώπισή τους και μειώνουν τις επιπλοκές τους. Η εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων άλλαξε ριζικά την πορεία των νοσημάτων αυτών, δημιουργώντας όμως την ανάγκη ταυτοποίησης ομάδων ασθενών που θα ωφεληθούν από τη χρήση και την πρόιμη χορήγηση τους, καθώς πρωτίστως μπορούν να υπάρξουν παρενέργειες από τη δράση τους αλλά και δευτερευόντως το αυξανόμενο οικονομικό κόστος από την μακροχρόνια χρήση τους δημιουργεί προβληματισμούς για το ποιες ομάδες ασθενών θα έχουν το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα [3].

Η ενδοσκόπηση σε αυτά τα νοσήματα παίζει κυρίαρχο ρόλο που συνεχώς εξελίσσεται.

Πέρα από την αναγκαιότητα της ενδοσκόπησης στη διάγνωση των νοσημάτων αυτών μέσω της αναγνώρισης των ενδοσκοπικών ευρημάτων που τα διακρίνουν αλλά και τη δυνατότητα λήψης βιοψιών για ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης, η ενδοσκόπηση είναι εξίσου σημαντική και στη παρακολούθηση των ασθενών με ΙΦΝΕ. Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί και η χρησιμότητά της στη δυνατότητα πρόγνωσης και λήψης θεραπευτικών αποφάσεων, μετά από αξιολόγηση των ενδοσκοπικών παραμέτρων [4].

Η ετερογένεια των ασθενών με ΙΦΝΕ αυξάνει την ανάγκη εύρεσης ξεχωριστών παραμέτρων που μπορούν να ταυτοποιήσουν ασθενείς με διακριτά χαρακτηριστικά που ωφελούνται από διαφορετικούς τύπους θεραπείας.

## 1.2 Επιδημιολογία

Πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία έχουν προσπαθήσει να περιγράψουν την επιδημιολογία της ΙΦΝΕ, παρουσιάζοντας συχνά μεγάλη ετερογένεια. Γεωγραφικά φαίνεται να υπάρχει διαφορά κατανομής ανάμεσα σε «βορρά και νότο» και μεταξύ «δύσης και ανατολής» και παραδοσιακά θεωρούνται νοσήματα των αναπτυγμένων χωρών [5]. Συγκεκριμένα η ΙΦΝΕ εμφανίζει μεγαλύτερο επιπολασμό και επίπτωση στη βόρεια Αμερική και στις χώρες της βόρειας Ευρώπης (Ηνωμένο Βασίλειο και στις σκανδιναβικές χώρες). Η ΕΚ εμφανίζει στη βόρεια Ευρώπη επιπολασμό που κυμαίνεται από  $21,4-243/10^5$  κατοίκους και επίπτωση  $1,5-20,3$  νέες περιπτώσεις/ $10^5$  κατοίκους ανά έτος, ενώ η ΝΚ επιπολασμό  $8,3-214/10^5$  κατοίκους και επίπτωση  $0,7-9,8$  νέες περιπτώσεις/ $10^5$  κατοίκους ανά έτος, αντίστοιχα [6,7]. Στη βόρεια Αμερική η ΕΚ παρουσιάζει επίπτωση  $3,1$  έως  $14,6$  νέες περιπτώσεις/ $10^5$  κατοίκους ανά έτος, ενώ η ΝΚ  $2,2$  έως  $14,3$  νέες περιπτώσεις/ $10^5$  κατοίκους ανά έτος, με τον επιπολασμό να κυμαίνεται για την ΕΚ στις  $37-246/10^5$  κατοίκους και  $26-199/10^5$  κατοίκους για την ΝΚ, αντίστοιχα [8,9]. Νεότερες

επιδημιολογικές μελέτες όμως επισημαίνουν ότι η επίπτωση σε αναπτυσσόμενες χώρες με προηγούμενα χαμηλά ποσοστά όπως στη Κίνα, στις χώρες της νοτιοανατολικής Ασίας και στις χώρες της νότιας Αμερικής, αυξάνεται και το επιδημιολογικό ‘χάσμα’ που υπήρχε παλαιότερα φαίνεται να μειώνεται [10].

Όσο αφορά τον ελλαδικό χώρο δεν υπάρχουν πολλά επιδημιολογικά δεδομένα και οι περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές είναι παλαιότερες. Για την βορειοδυτική Ελλάδα αρκετά παλαιότερη αναφορά ανέδειξε επίπτωση με αυξητική τάση για την ΕΚ με 4 νέες περιπτώσεις ανά έτος/ $10^5$  κατοίκους και πολύ χαμηλή επίπτωση για τη ΝΚ με 0,3 νέες περιπτώσεις ανά έτος/ $10^5$  κατοίκους [11].

Η ΕΚ και η ΝΚ αποτελούν χρόνια νοσήματα, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν μεγάλη νοσηρότητα. Παρόλα αυτά επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΙΦΝΕ δε παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό [12]. Η ΙΦΝΕ προσβάλλει κατά βάση νεαρές ηλικιακές ομάδες. Φαίνεται να υπάρχουν δύο ηλικιακές αιχμές μεγαλύτερου επιπολασμού. Η πρώτη και η μεγαλύτερη φαίνεται να είναι στην ηλικιακή ομάδα από 15-35 έτη ενώ μια μικρότερη είναι στην ηλικιακή ομάδα από 55-65 έτη. Βέβαια η διάγνωση της νόσου μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε ηλικία ακόμα και σε προχωρημένες ηλικίες [13].

Όσο αφορά το φύλο, φαίνεται ότι στην ΕΚ υπάρχει μια μικρή υπερίσχυση του ανδρικού φύλου (αναλογία ανδρών/γυναικών 1.1-1.2:1) ενώ αντίθετα στη ΝΚ φαίνεται να επικρατεί το γυναικείο φύλο (αναλογία γυναικών/ανδρών 1,2-1.8:1), με τα επιδημιολογικά αποτελέσματα να διαφέρουν συνολικά ανάλογα την μελέτη [14].

### 1.3 Αιτιοπαθογένεια

Η τρέχουσα αντίληψη για την αιτιοπαθογένεια της ΙΦΝΕ περιλαμβάνει την πολύπλοκη

αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων και συγκεκριμένα την αλληλεπίδραση ανάμεσα σε περιβαλλοντολογικούς, γενετικούς και ανοσολογικούς παράγοντες και τη μικροβιακή χλωρίδα. Σε μια απλοποιημένη εκδοχή η αιτιοπαθολογία της ΙΦΝΕ συνοψίζεται ως διαταραγμένη ανοσιακή απάντηση στο μικροβίωμα του εντέρου, σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση. Βέβαια η πολυπλοκότητα αυτών των παραγόντων και οι πολλαπλές αλληλεπιδράσεις τους, δημιουργούν διαφορετικό αποτέλεσμα σε κάθε ασθενή, συμπέρασμα που εξηγεί την ποικιλία στο φάσμα και των κλινικών εκδηλώσεων αλλά και στη ποικιλομορφία του φαινοτύπου των ασθενών με ΙΦΝΕ [15].

### 1.3.1 Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην αιτιοπαθολογία της ΙΦΝΕ και επίσης εξηγούν τη συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση των νοσημάτων αυτών. Αυτό αποδεικνύεται από τη μελέτη ομάδων ασθενών όπως Ασιατών και Λατινοαμερικάνων, οι οποίοι εμφάνισαν αυξημένη επίπτωση της νόσου μετά τη μετανάστευσή τους από περιοχές με χαμηλή επίπτωση της ΙΦΝΕ σε περιοχές με μεγαλύτερη. Μεταξύ αυτών των παραγόντων, κυρίαρχο ρόλο παίζουν το κάπνισμα, οι λοιμώδεις παράγοντες, η σκωληκοειδεκτομή, η χρήση ΜΣΑΦ, η χρήση αντισυλληπτικών κ.α [16].

Το κάπνισμα είναι από τους πιο καλά μελετημένους παράγοντες και προκαλεί έκπληξη η διαφορετική επίδραση που έχει ανάμεσα στην ΕΚ και στη ΝΚ. Στην ΕΚ φαίνεται να παίζει προστατευτικό ρόλο και μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι καπνιστές έχουν μικρότερη πιθανότητα να νοσήσουν από ΕΚ (OR 0.58, 95% CI: 0.45–0.75). Επίσης οι καπνιστές στην ΕΚ έχουν τη τάση να έχουν πιο ήπιας μορφής ΕΚ, ενώ σε πολλούς ασθενείς η ΕΚ εμφανίζεται με τη διακοπή του καπνίσματος. Αντίθετα στη ΝΚ το κάπνισμα φαίνεται να ευνοεί την εκδήλωση της νόσου, με τους

καπνιστές να έχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για εκδήλωση της NC σε σχέση με τους μη καπνιστές. Επιπλέον οι καπνιστές και οι πρώην καπνιστές έχουν πιο επιθετική νόσο με περισσότερες επιπλοκές. Η θεραπεία σε αυτή την ομάδα των ασθενών είναι λιγότερο αποτελεσματική και μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά υποτροπής [17].

Η σκωληκοειδεκτομή σε ηλικία προ των 20 ετών φαίνεται να παίζει προστατευτικό ρόλο για την εκδήλωση της ΕΚ. Μια μετα-ανάλυση έδειξε μειωμένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΕΚ κατά 69% (OR 0.31, 95% CI: 0.25-0.38). Δεν υπάρχει σαφή εξήγηση για αυτή τη συσχέτιση αλλά θεωρείται ότι η απουσία της σκωληκοειδούς απόφυσης ως μέρος του ανοσιακού συστήματος, μειώνει την υπέρμετρη ανοσιακή απάντηση στους ασθενείς με ΕΚ [18].

Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες όπως τα ΜΣΑΦ, τα αντισυλληπτικά δισκία και τα αντιβιοτικά έχουν κατά καιρούς συσχετιστεί με την εκδήλωση της ΙΦΝΕ, με τα επιδημιολογικά δεδομένα να είναι αρκετά ασθενή. Όσο αφορά τα ΜΣΑΦ φαίνεται να επηρεάζουν την έναρξη και τις υποτροπές στην ΕΚ κυρίως σε μια ομάδα ασθενών, με την επίδρασή τους να οφείλεται μάλλον σε ιδιοσυγκρασιακή απάντηση [19]. Για τα αντιβιοτικά τα δεδομένα είναι αρκετά αντικρουόμενα καθώς πολλές φορές χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων στα πλαίσια μικροβιακής λοίμωξης από το γαστρεντερικό σύστημα, ενώ εξαρχής τα συμπτώματα οφείλονται σε πρωτοεμφανιζόμενη ΙΦΝΕ. Μελέτες δείχνουν ότι η συχνή χρήση αντιβιοτικών σε παιδική ηλικία ευνοεί την εκδήλωση της ΙΦΝΕ μέσω του υποθετικού μηχανισμού της επίδρασης στο μικροβίωμα [20].

Τα αντισυλληπτικά δισκία φαίνεται να αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης της ΙΦΝΕ και μια μετα-ανάλυση έδειξε τριπλάσιο σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη NC [21]. Διάφοροι λοιμογόνι παράγοντες όπως η *Salmonella* spp, η *Shigella* spp, το *Mycobacterium avium* έχουν συσχετιστεί

με αυξημένο κίνδυνο για ΙΦΝΕ καθώς η αρχική λοίμωξη οδηγεί σε προαγωγή της ανοσολογικής απάντησης που στη συνέχεια διαιωνίζεται για διάφορους λόγους [22]. Διάφοροι άλλοι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες που έχουν κατά καιρούς μελετηθεί είναι ο βρεφικός θηλασμός, που φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο, η διατροφή με ζωικά λίπη και η αυξημένη κατανάλωση γαλακτοκομικών που φαίνεται να έχουν επιβαρυντικό ρόλο, οι περιγεννητικές λοιμώξεις, οι ψυχολογικοί παράγοντες όπως το άγχος και η κατάθλιψη, με επίδραση στην έναρξη και στην υποτροπή των νοσημάτων αυτών, και άλλοι πολλοί παράγοντες που όμως συμπερασματικά δεν έχει αναδειχθεί να έχουν σαφή αιτιολογική και επιδημιολογική σχέση με την εκδήλωση της ΙΦΝΕ [23, 24].

### 1.3.2 Γενετικοί παράγοντες

Η γνώση ότι η ΙΦΝΕ εκδηλώνεται σε άτομα με γενετική προδιάθεση άρχισε να ξεδιπλώνεται από επιδημιολογικές μελέτες που έδειξαν την αυξημένη επίπτωση της νόσου σε πρόσωπα με άμεση συγγενική σχέση και σε ομάδες ατόμων που ανήκουν στην ίδια οικογένεια, με τις πρώτες ισχυρές μελέτες που έδειξαν τη γενετική προδιάθεση να γίνονται από το 1988 [25]. Συγκεκριμένα το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για εκδήλωση της ΙΦΝΕ, με τους α' βαθμού συγγενείς να έχουν 5-23% αυξημένη πιθανότητα να νοσήσουν με ΙΦΝΕ. Επιμέρους στοιχεία δείχνουν ότι οι α' βαθμού συγγενείς ασθενή με ΕΚ έχουν 5.7-15% πιθανότητα να έχουν την ίδια ασθένεια και στους μονοζυγωτικούς διδύμους η πιθανότητα είναι 6-13%. Στη NC ο κίνδυνος είναι πιο υψηλός με το 35% των μονοζυγωτικών διδύμων να έχουν κίνδυνο να εκδηλώσουν NC και το 70% να εκδηλώσει γενικά ΙΦΝΕ, ενώ α' βαθμού συγγενής ασθενούς με NC έχει 20-50 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό να εκδηλώσει την ίδια νόσο. Επίσης υπάρχουν διάφορες εθνότητες με υψηλή επίπτωση της νόσου,

όπως οι η φυλή των Ashkenazi [26].

Οι μελέτες γενετικής διασύνδεσης έχουν αναδείξει περιοχές γενετικής προδιάθεσης για ΙΦΝΕ σε τουλάχιστον 17 χρωμοσώματα όπως στα χρωμοσώματα 1,3,4,5,6,7,10,12,14,16,17,18 και 19. Οι μελέτες αυτές είναι απαραίτητες για τη κατανόηση των εμπλεκόμενων γονιδίων καθώς χρειάζεται η αλληλεπίδραση αρκετών από αυτά για την εκδήλωση της νόσου, αναδεικνύοντας τους υπάρχοντες γενετικούς πολυμορφισμούς. Η πρώτη περιοχή με αλληλία που αναδείχθηκε με σημαντική διασύνδεση με ΙΦΝΕ ήταν στο χρωμόσωμα 16 το 1996 και ονομάστηκε IBD1 [27]. Αργότερα βρέθηκαν και άλλες περιοχές σε άλλα χρωμοσώματα με σημαντική διασύνδεση που ονομάστηκαν με διαδοχική σειρά IBD1-9. Κάποια από τα γονίδια είναι κοινά για την ΕΚ και τη ΝC και κάποια διαφορετικά. Το 2001 ταυτοποιήθηκε το πρώτο γονίδιο σχετιζόμενο με τη ΝC, το CARD15/NOD2 στη περιοχή IBD1. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που δρα ως ενδοκυττάριος υποδοχέας στα μονοκύτταρα για βακτηριακά προϊόντα, ο οποίος μεταδίδει σήμα που ενεργοποιεί την κυτταροκίνη NFκB και επάγει την αυτοφαγία στα δενδριτικά κύτταρα. Ανάλογα με την ύπαρξη ενός ή περισσότερων αλληλίων ο κίνδυνος αυξάνει από 2-40 φορές για εκδήλωση ΝC. Επιπλέον οι πολυμορφισμοί στο NOD2 σχετίζονται με εντόπιση της νόσου στο τελικό ειλέο και ανάπτυξη συριγγίων ή στενώσεων [28].

Άλλα γονίδια που έχουν μελετηθεί αφορούν το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (HLA) που αφορά τα Τ κύτταρα με κεντρικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση. Φαίνεται να παίζουν μεγαλύτερο ρόλο στην ΕΚ παρά στη ΝC, στην οποία περισσότερο εμπλέκονται στη μορφή της ΝC-κολίτιδα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ΕΚ σχετίζεται με τις περιοχές DR2 και DR9 του HLA-II γονιδίου ενώ για τη ΝC με τις περιοχές DR7 και DQ4, αντίστοιχα [29].

Άλλες γενετικές αναλύσεις έδειξαν σημαντική συσχέτιση με γονίδια που αφορούν τη διαφοροποίηση των Τ-κυττάρων μέσω κυτταροκινών. Από αυτά σημαντικοί είναι οι

πολυμορφισμοί (variants) που αφορούν τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης IL-23 (IL23R) με συσχέτιση με τη NC. Ενδεικτικά άλλα γονίδια σημαντικά με τη αυτοφαγία και σύνδεση με την ΙΦΝΕ είναι τα γονίδια IRGM και ATG16L1 [30].

Το 2012 μετα-ανάλυση από το IBD Genetics Consortium (IBDGC) που περιλάμβανε 75000 ασθενείς με ΙΦΝΕ, ταυτοποίησε 163 περιοχές διασύνδεσης και ~300 πιθανά εμπλεκόμενα γονίδια. Από τις 163 περιοχές, οι 110 συσχετίστηκαν με πιθανό κίνδυνο και για τους δύο υπότυπους της ΙΦΝΕ, οι 30 μόνο για NC και οι 23 μόνο για ΕΚ, με νεότερες μελέτες να αναδεικνύουν συνεχώς καινούριες περιοχές. Επίσης οι μέχρι τώρα αναγνωρισμένοι γενετικοί παράγοντες μπορούν να εξηγήσουν το γενετικό κίνδυνο για ανάπτυξη της ΙΦΝΕ στο ~20% των περιπτώσεων, με τη σημασία των επιγενετικών μηχανισμών να αποκτά όλο και περισσότερο ενδιαφέρον. Με αυτά γίνεται κατανοητό ότι η εξήγηση της κληρονομικότητας της ΙΦΝΕ είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και οι μέχρι τώρα ανακαλύψεις, αν και πολύ χρήσιμες στην κατανόηση της παθογένειας των νοσημάτων αυτών, δε μπορούν ακόμα να χρησιμοποιηθούν στη κλινική πράξη για πρόωμη διάγνωση [31].

### **1.3.3 Ανοσολογικοί παράγοντες**

Στη παθογένεια της ΙΦΝΕ συμβάλει η κατανόηση των μηχανισμών που έχουν να κάνουν με την διαταραγμένη ανοσολογική απάντηση. Σε υγιή άτομα τα μικρόβια που αποικίζουν το γαστρεντερικό σωλήνα, βρίσκονται σε συμβιωτική σχέση με το ξενιστή. Φυσιολογικά υπάρχουν πολλά επίπεδα άμυνας, ξεκινώντας από τον επιθηλιακό φραγμό και συνεχίζοντας με την εγγενή και επίκτητη ανοσία. Το ανοσοποιητικό σύστημα βρίσκεται σε κατάσταση αναμονής για την αντιμετώπιση μικροβίων που επηρεάζουν τον επιθηλιακό φραγμό και όταν αυτός επηρεαστεί υπάρχει ανοσιακή απάντηση αλλά μετά την αρχική φλεγμονή ενεργοποιούνται μηχανισμοί

αυτορρύθμισης, ώστε η φλεγμονή να μην διαιωνίζεται. Επιπρόσθετα το ανοσοποιητικό σύστημα δείχνει ανοχή σε διάφορα αντιγόνα μικροβιακά ή τροφικά. Αντίθετα, σε ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται να υπάρχει δυσβίωση και διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης στα μικρόβια αυτά, με τους μηχανισμούς της ανοσολογικής απάντησης να δυσλειτουργούν σε πολλά επίπεδα, με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση της νόσου [32].

### 1.3.4 Ρόλος του μικροβιώματος στην ΙΦΝΕ

Μελέτες έδειξαν ότι το μικροβίωμα, δηλαδή το σύνολο των μικροοργανισμών που ζουν στο έντερο, αποτελούνται από τέσσερα κυρίως βακτηριακά φύλα, τα Bacteroidetes, τα Firmicutes, τα Actinobacteria και τα Proteobacteria, που αποτελούνται κυρίως από αναερόβια είδη που φτάνουν μέχρι και τα 500 σε αριθμό και είναι αυξανόμενα σε συγκέντρωση στο άπω έντερο. Κάθε άτομο έχει διαφορετική χλωρίδα σε σημείο που για κάθε άνθρωπο η διαφορετικότητα του μικροβιώματος να έχει την έννοια του "αποτυπώματος". Φυσιολογικά μπορεί να υπάρξει παροδική διαταραχή της χλωρίδας για διάφορους λόγους, όπως η χρήση αντιβιοτικών, οι μικροβιακές λοιμώξεις και η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, αλλά με την παρέμβαση του ανοσοποιητικού συστήματος επανέρχεται ισορροπία στη συμβιωτική σχέση [33].

Στα άτομα με ΙΦΝΕ υπάρχει "δυσβίωση" δηλαδή είτε ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών σε βάρος μη παθογόνων είτε μείωση των μη παθογόνων μικροβίων, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού άμυνας που δίνει το έναυσμα για την ανάπτυξη υπέρμετρου πληθυσμού παθογόνων μικροβίων. Σε ασθενείς με NC έχει βρεθεί μείωση της ποικιλομορφίας των φύλων Firmicutes και Bacteroidetes. Φαίνεται λοιπόν ότι η διαταραχή του μικροβιακού πληθυσμού οδηγεί σε υπέρμετρη ανοσολογική απάντηση αλλά και σε συνέχιση της δυσβίωσης, καθώς η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος δεν επιτρέπει

σε μη παθογόνα μικρόβια να επανέλθουν σε φυσιολογικό πληθυσμό, όπως συμβαίνει στα υγιή άτομα [34]. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και κυρίως με NC έχουν βρεθεί αντισώματα έναντι αντιγόνων όπως τα ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies ), και τα OmpC (Escherichia coli outer membrane porin C) σε ποσοστό έως και 50-60%. Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία αυτών και άλλων αντισωμάτων σχετίζεται με υψηλότερη επίπτωση σε στενώσεις και συρίγγια σε ασθενείς με NC [35].

Επιπλέον έχει φανεί από μοντέλα σε ποντίκια με γενετική προδιάθεση για εκδήλωση της νόσου, να είναι υγιή σε συνθήκες αποστείρωσης αλλά να παρουσιάζουν κολίτιδα με τον αποικισμό τους από μικρόβια, κάτι που υποδηλώνει ανοσολογική απάντηση ακόμα και σε μη παθογόνα μικρόβια, δηλαδή τα άτομα με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν διαταραχή της ανοσολογικής ανοχής που φυσιολογικά έχουν τα υγιή άτομα [36].

### 1.3.5 Διαταραχή του επιθηλιακού φραγμού στην ΙΦΝΕ

Ο επιθηλιακός φραγμός αποτελεί τη πρώτη γραμμή άμυνας στον εντερικό αυλό, ο οποίος αποτελείται από ένα στρώμα βλέννας, που εκκρίνεται από τα καλυκοειδή κύτταρα, και από τις στενές και ισχυρές συνδέσεις μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων. Επίσης τα κύτταρα Paneth εκκρίνουν μια σειρά από αντιμικροβιακά πεπτίδια, που συμβάλουν στην ισορροπία του μικροβιακού πληθυσμού. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπάρχει μείωση του στρώματος βλέννας, όπως έχει φανεί σε ασθενείς με ΕΚ με μείωση της σύνθεσης του υπότυπου mucin 2 αλλά αντίστοιχη μείωση υπάρχει και στους ασθενείς με NC, λόγω μείωσης του υπότυπου mucin 1, μέσω μειωμένης έκφρασης των υπεύθυνων γονιδίων [37].

Επιπλέον, η διαταραχή του φραγμού μέσω βλάβης των στενών συνδέσεων, που προκύπτει από τη μειωμένη έκφραση πρωτεϊνών όπως οι κλαυδίνες, οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα του

επιθηλίου, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τον όγκο των παθογόνων μικροβίων και αντιγόνων με τα οποία θα έρθει σε επαφή το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο δε μπορεί να τα διαχειριστεί ισορροπημένα [38]. Ελλείμματα του φραγμού έχουν διαπιστωθεί σε ασθενείς με μετάλλαξη του γονιδίου NOD2. Επίσης αρκετά γονίδια έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ΙΦΝΕ, μέσω των εκφραζόμενων πρωτεϊνών που αφορούν τον επιθηλιακό φραγμό, όπως τα CDH1, ECM1, LAMB1, MUC3A και MUC19. Δεν έχει ξεκαθαριστεί αν η διαταραχή της διαπερατότητας του επιθηλιακού φραγμού είναι το έναυσμα ή το αποτέλεσμα της ανοσολογικής απάντησης [39].

### 1.3.6 Φυσική και επίκτητη ανοσία στην ΙΦΝΕ

Στη φυσική ανοσία κεντρικό ρόλο παίζουν τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα που αποτελούν τις πρώτες γραμμές άμυνας για την αντιμετώπιση των παθογόνων. Η φυσική ανοσία ενεργοποιείται από την παρουσία αντιγόνων. Τα δενδριτικά κύτταρα και οι απολήξεις τους που καταλήγουν στον αυλό, μαζί με τα μακροφάγα που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη, αναγνωρίζουν διάφορα αντιγόνα και λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα Τ και Β λεμφοκύτταρα μέσω της επίκτητης ανοσίας. Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ τα δενδριτικά κύτταρα είναι αυξημένα και ενεργοποιημένα και κατέχουν ρόλο τόσο στην έναρξη όσο και στη διαίωση της φλεγμονής. Τα δενδριτικά κύτταρα εκφράζουν μια ποικιλία υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (PRRs - pattern recognition receptors) και ο ρόλος τους είναι να αναγνωρίζουν γρήγορα δομικά πρότυπα, όπως οι λιποσακχαρίτες, πεπτίδια και άλλα μόρια που σχετίζονται με παθογόνα μικρόβια [40]. Σε αυτούς τους υποδοχείς περιλαμβάνονται οι Toll-like receptors (TLR) και οι NOD-like receptors, με σημαντικό το NOD2. Στο φυσιολογικό βλεννογόνο κυρίως εκφράζονται οι υποδοχείς TLR3 και TLR5, ενώ οι υποδοχείς TLR2 και TLR4 απουσιάζουν κατά βάση. Αντιθέτως σε ασθενείς με ΙΦΝΕ οι TLR4 και TLR2 είναι

ενεργοποιημένοι. Η ενεργοποίηση των TLR οδηγεί στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB και άλλων μεταγραφικών παραγόντων που οδηγούν στο καταρράκτη της φλεγμονής [41,42].

Στα άτομα με ΙΦΝΕ υπάρχει διαταραχή της επίκτητης ανοσίας που ελέγχεται μέσω των T ρυθμιστικών κυττάρων αλλά και μέσω της έκφρασης προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών κυτταροκινών. Στην ΕΚ επικρατεί η Th2 απάντηση μέσω των T κυττάρων που παράγουν κυρίως τις IL-5 και IL-13. Στη ΝC επικρατεί κυρίως η Th1 απάντηση μέσω των κυτταροκινών IL-12, IL-23 και ιντερφερόνη  $\gamma$  και η Th17 απάντηση μέσω κυρίως των κυτταροκινών IL-17, IL-22, IL-23. Βέβαια η σημασία της Th17 και της IL-23 έχει αναδειχθεί σημαντική και στην ΕΚ τα τελευταία χρόνια. Επίσης και στους δύο υπότυπους, τα φυσικά ρυθμιστικά κύτταρα που εκκρίνουν την IL-10 και τον transforming growth factor (TGF $\beta$ ) καταστέλλονται σε μεγάλο βαθμό [43]. Στη συνέχεια αυξάνονται οι διάφορες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ο οποίος αποτελεί κυτταροκίνη κλειδί στο καταρράκτη της φλεγμονής [44]. Στη συνέχεια τα ενεργοποιημένα B κύτταρα και τα φονικά T κύτταρα, μέσω των μηχανισμών της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας, συμμετέχουν στη καταστροφή του βλεννογόνου.

Πέρα από τη διαταραχή στην ενεργοποίηση της φλεγμονής σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπάρχει και διαταραχή στη διαίωνιση της φλεγμονής, η οποία συντελείται λόγω της συνεχούς προσέλευσης φλεγμονωδών κυττάρων αλλά σε διαταραχή των μηχανισμών που καταστέλλουν τη φλεγμονή, όπως είναι η απόπτωση και η αυτοφαγία [45].

Η μετανάστευση των λεμφοκυττάρων από τη συστηματική κυκλοφορία γίνεται μέσω χημειοτακτικών ουσιών όπως η CXCL8 και επιπλέον αυξάνεται η έκφραση των προσκολλητικών μορίων όπως το mucosal addressin cellular adhesion molecule-1 (MadCAM-1), που μέσω της αλληλεπίδρασης με την ιντεργκρίνη  $\alpha 4\beta 7$ , επιτρέπουν τη μετανάστευση των λεμφοκυττάρων από

τα αγγεία στον εντερικό βλεννογόνο [46].

Φυσιολογικά η απόπτωση των κυττάρων περιλαμβάνει δύο μονοπάτια που ρυθμίζονται από την ενεργοποίηση του υποδοχέα Fas και στη συνέχεια με την ενεργοποίηση της κασπάσης 8 και της κασπάσης 3, ενδοκυτταριοί μηχανισμοί οδηγούν στη καταστροφή του κυττάρου. Επιπλέον, η κασπάση 3 μπορεί ξεχωριστά να ενεργοποιήσει πρωτεΐνες, όπως τη κασπάση 9, τον APAF-1 και το κυτταρόχρωμα C, διαδικασία που ελέγχεται από την οικογένεια bcl-2 πρωτεϊνών. Για τη NC η ελαττωματική απόπτωση των T κυττάρων οφείλεται στην έλλειψη εξισορρόπησης από την πρωτεΐνη Bcl-2, ενώ στην ΕΚ από την αυξημένη έκφραση της Fas πρωτεΐνης [47].

Συμπερασματικά η κατανόηση των ανοσολογικών μηχανισμών που διέπουν την ΙΦΝΕ έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών αλλά και στη μελέτη πιθανών θεραπευτικών μελλοντικών στόχων. Βέβαια από την άλλη μεριά, η παραδοχή της πολυπλοκότητας αυτών των μηχανισμών με την αλληλεπίδραση πολλών μορίων και η ύπαρξη πολλών πολυμορφισμών που διαφοροποιούν την ανοσολογική απάντηση από άτομο σε άτομο, εξηγεί και την ποικιλομορφία των εκδηλώσεων των ΙΦΝΕ στους ασθενείς αλλά και τη μη ανταπόκριση τους στη θεραπεία.



## **Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>**

### **Κλινικά χαρακτηριστικά της ΙΦΝΕ, διάγνωση και ταξινόμηση**

#### **2.1 Εισαγωγή**

Η ΕΚ και η ΝC μπορούν να εμφανιστούν με παρόμοια συμπτωματολογία ως ένα βαθμό και με συμπτώματα τα οποία αρκετές φορές μπορεί να μην είναι ειδικά της νόσου. Μεταξύ τους εμφανίζουν κάποιες διακριτές διαφορές, ενώ για τη διάγνωση τους δεν υπάρχει κάποιο παθογνωμικό στοιχείο. Η διάγνωση τίθεται με συνδυασμό του ιστορικού, των ενδοσκοπικών ευρημάτων, των βιοψιών, του εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου. Σε 5% των περιπτώσεων δε μπορεί να τεθεί η διάγνωση σαφώς για κάποια από τις δύο παθήσεις και οι ασθενείς ανήκουν στον υπότυπο της ακαθόριστης κολίτιδας (indeterminate colitis) [48].

#### **2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά και ταξινόμηση της ΕΚ**

Η ΕΚ είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή, με υφέσεις και εξάρσεις, που προσβάλλει σχεδόν πάντα το ορθό και μπορεί να επεκτείνεται και προς το υπόλοιπο παχύ έντερο. Η προσβολή του βλεννογόνου είναι συνεχής. Η συμπτωματολογία της νόσου περιλαμβάνει πλειάδα συμπτωμάτων διαφορετικής έντασης ή συχνότητας, ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, όπως τις βλεννοαιματηρές κενώσεις, τον αυξημένο αριθμό κενώσεων, τη πρόσμιξη αίματος στις κενώσεις, το τεινισμό, το κοιλιακό άλγος, μερικές φορές τη νυχτερινή αφύπνιση, τον πυρετό ή να υπάρχουν συμπτώματα από άλλα συστήματα λόγω εξωεντερικών εκδηλώσεων. Σε κάποιες περιπτώσεις εισβάλλει με θορυβώδη τρόπο με στοιχεία συστηματικής τοξικότητας [49].

Η ταξινόμηση της νόσου χρησιμοποιεί διάφορες παραμέτρους με σκοπό τη πρόγνωση της

φυσικής πορείας, την επιλογή της θεραπείας και την εκτίμηση του κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο. Η ταξινόμηση της ΕΚ γίνεται με κριτήριο την έκταση, την ηλικία και την βαρύτητα της νόσου. Για την κατηγοριοποίηση της ΕΚ με βάση την έκταση έχει επικρατήσει η ταξινόμηση κατά Montreal (**Πίνακας 1**) που χωρίζει την ΕΚ σε 3 κατηγορίες και συγκεκριμένα σε 1) E1: ορθίτιδα 2) E2: αριστερόπλευρη κολίτιδα 3) E3: εκτεταμένη κολίτιδα, ενώ σύμφωνα με την ηλικία χωρίζεται σε 3 κατηγορίες A1, A2 και A3 με τους νεότερους ασθενείς, που ανήκουν στην κατηγορία A1, να εμφανίζουν πιο επιθετική νόσο.

| <b>Πίνακας 1.</b> Ταξινόμηση της Ελκώδους κολίτιδας κατά Montreal |                                           |                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>E1</b>                                                         | <b>Ορθίτιδα</b>                           | Η φλεγμονή μπορεί να εκτείνεται μέχρι την ορθοσιγμοειδική καμπή                                                                                                              |
| <b>E2</b>                                                         | <b>Αριστερόπλευρη κολίτιδα</b>            | Η φλεγμονή μπορεί να εκτείνεται μέχρι την σπληνική καμπή                                                                                                                     |
| <b>E3</b>                                                         | <b>Εκτεταμένη κολίτιδα</b>                | Η φλεγμονή εκτείνεται κεντρικότερα της ηπατικής καμπής                                                                                                                       |
| <b>A1</b>                                                         | <b>Ηλικία διάγνωσης &lt;16 ετών</b>       |                                                                                                                                                                              |
| <b>A2</b>                                                         | <b>Ηλικία διάγνωσης από 16 ως 40 ετών</b> |                                                                                                                                                                              |
| <b>A3</b>                                                         | <b>Ηλικία διάγνωσης πάνω από 40 ετών</b>  |                                                                                                                                                                              |
| <b>S1</b>                                                         | <b>Ήπιας βαρύτητας</b>                    | 4 ή λιγότερες μαλακές κενώσεις, φυσιολογικοί δείκτες φλεγμονής                                                                                                               |
| <b>S2</b>                                                         | <b>Μέτριας βαρύτητας</b>                  | 4 ή περισσότερες μαλακές κενώσεις με ένα εκ των παρακάτω 1)σφύξεις $\leq 90$ /λεπτό 2)θερμοκρασία $\leq 37,5$ °C 3) αιμοσφαιρίνη $\geq 10,5$ gr/dl 4)TKE <30mm/ώρα           |
| <b>S3</b>                                                         | <b>Σοβαρής βαρύτητας</b>                  | 6 ή περισσότερες μαλάκες κενώσεις με πρόσμιξη αίματος και τουλάχιστον 1 εκ των παρακάτω 1)σφύξεις >90/λεπτό 2)θερμοκρασία >37,5 °C 3)αιμοσφαιρίνη <10,5gr/dl 4) TKE>30mm/ώρα |

Ξεχωριστό κριτήριο αποτελεί επίσης η ενεργότητα της νόσου ανάλογα με τον αριθμό των κενώσεων και την παρουσία ή όχι, συστηματικών σημείων τοξικότητας [50]. Όσο αφορά την σοβαρότητα της ενεργότητας της ΕΚ, ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι και τα κριτήρια κατά

Truelove και Witts [51] (**Πίνακας 2**), που είναι παρόμοια με τα κριτήρια που εμπεριέχονται στη ταξινόμηση του Montreal.

| <b>Πίνακας 2.</b> Τροποποιημένα κριτήρια Truelove & Witts για την ενεργότητα της ελκώδους κολίτιδας |       |                                 |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------|---------|
|                                                                                                     | Ήπια  | Μέτρια                          | Βαριά   |
| <b>Αιμορραγικές κενώσεις/24 ώρες</b>                                                                | <4    | 4-6 ή >6 αν ένα από τα παρακάτω | >6 και  |
| <b>Σφύξεις/λεπτό</b>                                                                                | <90   | ≤90                             | >90 ή   |
| <b>Θερμοκρασία (°C)</b>                                                                             | <37.5 | ≤37.8                           | >37.8 ή |
| <b>Αιμοσφαιρίνη (g/dl)</b>                                                                          | >11.5 | ≥10.5                           | <10.5 ή |
| <b>TKE (mm/h) ή</b>                                                                                 | <20 ή | ≤30 ή                           | >30 ή   |
| <b>CRP (mg/L)</b>                                                                                   | ΚΦ    | ≤30                             | >30     |

### 2.3 Κλινική πορεία της ΕΚ

Η κλινική πορεία της ΕΚ χαρακτηρίζεται από περιόδους εξάρσεων και υφέσεων. Κατά τη διάγνωση οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήπια προς μέτρια νόσο και <10% έχουν σοβαρή νόσο. Χωρίς θεραπεία το 90% των ασθενών παρουσιάζει διαλείπουσα ή υποτροπιάζουσα νόσο. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών η ενεργότητα της νόσου είναι συνεχής. Παράγοντες που δείχνουν πιο επιθετική πορεία, είναι το σύντομο χρονικό διάστημα από τη διάγνωση μέχρι τη πρώτη έξαρση (<2 έτη), ο πυρετός και η απώλεια ΣΒ κατά τη διάγνωση, η ανάγκη λήψης ΚΣ κατά τη διάγνωση, η μη επίτευξη ύφεσης κατά το πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση. Η επέκταση της ΕΚ μπορεί να συμβεί με τη πάροδο του χρόνου. Κατά τη διάγνωση στο 30-50% των ασθενών η νόσος είναι περιορισμένη στο ορθό ή μέχρι και το σιγμοειδές, 20-30% ασθενών έχουν αριστερόπλευρη κολίτιδα και περίπου 20% έχουν εκτεταμένη κολίτιδα. Η επέκταση της νόσου μπορεί να συμβεί σε 30-40% των ασθενών. Οι εξάρσεις που συνοδεύονται από επέκταση της φλεγμονής, συνήθως

χρειάζονται πιο ισχυρή φαρμακευτική αγωγή για την επίτευξη της ύφεσης συγκριτικά με εξάρσεις που εντοπίζονται ανατομικά στα ίδια όρια με προηγούμενα επεισόδια. Παλαιότερες μελέτες ανέφεραν κίνδυνο κολεκτομής 20-30% στα 10 έτη μετά τη διάγνωση, με τα ποσοστά να υποχωρούν στο 10% τα τελευταία έτη λόγω των νεότερων θεραπειών και την έγκαιρη αναγνώριση της κεραυνοβόλου κολίτιδας, με τον υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίζουν οι ασθενείς κατά το πρώτο έτος διάγνωσης και ασθενείς με νεαρότερη ηλικία διάγνωσης [52].

Η ύφεση της νόσου περιλαμβάνει διάφορους ορισμούς και συγκεκριμένα την κλινική ύφεση, με σχηματισμένες κενώσεις  $\leq 2$  την ημέρα, χωρίς πρόσμιξη αίματος, χωρίς τεινεσμό και κοιλιακό άλγος, με απουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων. Η ορολογική ύφεση περιλαμβάνει αρνητικούς εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής ενώ η ενδοσκοπική ύφεση περιλαμβάνει την επούλωση του βλεννογόνου.

Ως έξαρση νοείται η επανεμφάνιση των συμπτωμάτων με αύξηση του αριθμού των κενώσεων και αλλαγή της σύστασης τους με ή χωρίς πρόσμιξη αίματος που μπορεί να συνοδεύεται με κακουχία ή αύξηση των δεικτών φλεγμονής και αν διενεργηθεί ενδοσκόπηση υπάρχει φλεγμονή του βλεννογόνου. Κλινικώς, ο αριθμός των εξάρσεων και η σοβαρότητα αυτών, προσδιορίζει την ακολουθούμενη θεραπευτική αγωγή, με ασθενείς με εξάρσεις  $\geq 2$  έτος ή ανάγκη χορήγησης ΚΣ  $\geq 2$ /έτος, να θεωρούνται ότι έχουν συχνές υποτροπές και να χρήζουν εντατικοποίηση της θεραπείας. Επίσης ασθενείς με έξαρση έως 3 μήνες μετά το τέλος χορήγησης ΚΣ ή αποτυχίας μείωσης των ΚΣ  $< 10\text{mg}$ , έχουν ‘κορτικοεξαρτώμενη’ νόσο και χρήζουν αγωγής με αυξημένη ανοσοκαταστολή όπως και οι ασθενείς με κορτικοανθεκτική νόσο, δηλαδή ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε χορήγηση ΚΣ εντός 4 εβδομάδων [53].

## 2.4 Συμπτωματολογία, κλινική πορεία και ταξινόμηση της NC

Η NC μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, σε αντίθεση με την ΕΚ. Η πορεία της περιλαμβάνει επίσης περιόδους με υφέσεις και εξάρσεις, ενώ μέρος των συμπτωμάτων της αποτελεί συνέπεια των επιπλοκών της, όπως οι στενώσεις, οι οποίες είναι μη αναστρέψιμες με τη φαρμακευτική αγωγή λόγω του ινώδους δομικού στοιχείου τους.

Επιπλέον η συμπτωματολογία ποικίλλει ανάλογα με την εντόπιση της νόσου και περιλαμβάνει τις διαρροϊκές κενώσεις, το κοιλιακό άλγος, την απώλεια σωματικού βάρους, την κόπωση, το πυρετό, ενίοτε συνοδεύεται με πρόσμιξη αίματος στις κενώσεις αλλά λιγότερο συχνά συγκριτικά με την ΕΚ, ή μπορεί να υπάρχει και τεινεσμός. Οι διαρροϊκές κενώσεις είναι συχνά το πιο σύνηθες σύμπτωμα και είναι πιο έντονες και πιο μεγάλου όγκου, όταν υπάρχει προσβολή του τελικού ειλεού, ενώ αιμορραγικές κενώσεις ή τεινεσμός εμφανίζονται συνήθως με προσβολή του παχέος εντέρου. Το κοιλιακό άλγος είναι επίσης από τα πιο συνήθη συμπτώματα, με κωλικοειδή χαρακτήρα, και σχετίζεται συχνά με τη λήψη τροφής [54].

Η ταξινόμηση της νόσου περιλαμβάνει στοιχεία που αφορούν την έκταση της, την ηλικία εμφάνισης και την ύπαρξη ή μη επιπλοκών, στοιχεία που μπορούν να προβλέψουν πιο επιθετική συμπεριφορά της νόσου, ώστε να γίνει πρόωγη παρέμβαση με φαρμακευτική αγωγή. Η ταξινόμηση που έχει επικρατήσει είναι η κατά Montreal [55] (**Πίνακας 3**).

Αν και υπάρχουν διαφορές στα αποτελέσματα των μελετών, σε γενικές γραμμές το 1/3 των ασθενών παρουσιάζεται με ειλεοτυφλική νόσο, το 1/3 με ειλεοκολική νόσο και το υπόλοιπο 1/3, με προσβολή μόνο του παχέος εντέρου. Περιπρωκτική νόσο εμφανίζεται γύρω στο 25% των ασθενών ενώ συριγγοποιό νόσο κατά τη διάγνωση εμφανίζει το 15% των ασθενών. Η εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό είναι πιο σπάνια, ~4% των ασθενών [56]. Με τη πάροδο του χρόνου, ενώ η

εντόπιση τείνει να είναι σταθερή, η συμπεριφορά αλλάζει με προοδευτική συσσώρευση των βλαβών είτε προς B2 ή B3 κατά Montreal [57]. Ανάλογα με την έκταση της προσβολής, η νόσος θεωρείται εντοπισμένη, όταν προσβάλλεται <30cm εντερικός βλεννογόνος, όπως συμβαίνει σε ειλεοτυφλική εντόπιση και σε εκτεταμένη όταν η έκταση του πάσχοντος βλεννογόνου είναι >100cm.

| <b>Πίνακας 3.</b> Ταξινόμηση κατά Montreal της NC |           |                                                                         |
|---------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ηλικία διάγνωσης</b>                           | <b>A1</b> | <16 ετών                                                                |
|                                                   | <b>A2</b> | >17 και <40 ετών                                                        |
|                                                   | <b>A3</b> | >40 ετών                                                                |
| <b>Εντόπιση</b>                                   | <b>L1</b> | Στον τελικό ειλεό                                                       |
|                                                   | <b>L2</b> | Στο παχύ έντερο                                                         |
|                                                   | <b>L3</b> | Στον τελικό ειλεό και στο παχύ έντερο                                   |
|                                                   | <b>L4</b> | Εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό συνδυαστικά με τις προηγούμενες εντοπίσεις |
| <b>Συμπεριφορά</b>                                | <b>B1</b> | Μη στενωτική-μη συριγγοποιός                                            |
|                                                   | <b>B2</b> | Στενωτική                                                               |
|                                                   | <b>B3</b> | Διατιτραίνουσα ή συριγγοποιός                                           |
|                                                   | <b>P</b>  | Περιεδρική νόσος                                                        |

Για το καθορισμό της ενεργότητας της νόσου, έχει επικρατήσει το CDAI score που λαμβάνει υπόψιν παραμέτρους όπως ο αριθμός των μαλακών κενώσεων, το κοιλιακό άλγος, ο αιματοκρίτης, το σωματικό βάρος, η ψηλάφηση κοιλιακής μάζας, η χρήση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων, η παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων και η γενική κατάσταση του ασθενούς [58]. Όμως υπάρχει μεγάλη κριτική για τη χρησιμότητα του, καθώς είναι περιορισμένη στη καθημερινή

πράξη και χρησιμοποιείται κυρίως στις κλινικές μελέτες. Ενεργός NC θεωρείται ότι έχει ο ασθενής με  $CDAI > 220$ , ως ύφεση ορίζεται  $CDAI < 150$  και ανταπόκριση στην αγωγή μείωση του  $CDAI$  κατά 100 βαθμούς ή 80 βαθμούς σύμφωνα με κάποιες άλλες μελέτες. Η νόσος θεωρείται ήπιας βαρύτητας με  $CDAI 150-220$ , μέτριας με  $CDAI 220-450$  και σοβαρή με  $CDAI > 450$ . Κλινικώς, χωρίς να μπορεί να τεθεί σε στενά πλαίσια, η νόσος θεωρείται σοβαρή, όταν υπάρχει καχεξία, ή συστηματικά σημεία αφυδάτωσης και έντονο κοιλιακό άλγος λόγω αποφρακτικών συμπτωμάτων [59].

Δυσμενείς παράγοντες για επιθετική νόσο αποτελούν η νεαρή ηλικία διάγνωσης, η ανάγκη χορήγησης συστηματικών ΚΣ, η περιπρωκτική νόσος, η εκτεταμένη νόσος, τα βαθιά έλκη στην ενδοσκόπηση κ.α. [60]. Πληθυσμιακές μελέτες έδειξαν ότι τουλάχιστον 50% των ασθενών θα έχουν τουλάχιστον μία επιπλοκή της νόσου μέσα σε 20 έτη από τη διάγνωση και μόνο 10-20% των ασθενών θα έχουν νόσο σε ύφεση ή χωρίς εξέλιξη της σοβαρότητας. Σχεδόν το 50% των ασθενών μπορεί να χρειαστούν χειρουργική παρέμβαση στα 10 έτη από τη διάγνωση, ενώ νεότερα δεδομένα μειώνουν το σχετικό κίνδυνο σε 30%, λόγω της χρήσης των βιολογικών παραγόντων. Ο σχετικός κίνδυνος για δεύτερη χειρουργική εντερεκτομή μετά τη πρώτη είναι ~35% [61,62].

## 2.5 Διαγνωστική προσέγγιση της ΙΦΝΕ

Η ΙΦΝΕ λόγω της μεγάλης ετερογένειας συμπτωμάτων και κλινικών ευρημάτων που παρουσιάζουν, με τις δύο υπομορφές της την ΕΚ και τη NC, απαιτούν η διαγνωστική προσπέλαση να γίνει σε πολλά επίπεδα, που ξεκινάει με την ισχυρή κλινική υποψία και σε αρκετές περιπτώσεις απαιτεί και την επανάληψη εξετάσεων για να τεθεί η διάγνωση που ακολουθεί δια βίου τον ασθενή και απαιτεί και μακροχρόνια θεραπεία. Επίσης χρειάζονται να ληφθούν υπόψιν πολλά στοιχεία για την τελική διάγνωση καθώς τα νοσήματα αυτά δεν έχουν κάποιο παθογνωμικό στοιχείο και

ούτε έχουν θεσπιστεί συγκεκριμένα κριτήρια για τη διάγνωση. Τα τελευταία χρόνια η καλύτερη κατανόηση της ΙΦΝΕ μαζί με τα νεότερα δεδομένα επιτρέπουν την εμπειριστατωμένη και πιο γρήγορη διάγνωση. Παρόλα αυτά σε ένα ποσοστό 5% μπορεί να γίνει αλλαγή της διάγνωσης από NC σε ΕΚ κατά το 1<sup>ο</sup> έτος και σε ποσοστό 10% αλλαγή της διάγνωσης από NC σε ΕΚ στην πενταετία [63].

Ξεκινώντας από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, θα πρέπει να γίνει καταγραφή του αριθμού των κενώσεων του ασθενούς, αν υπάρχει αλλαγή στη σύσταση τους, η παρουσία ή μη αίματος και οι χαρακτήρες του κοιλιακού άλγους. Θα πρέπει να καταγραφούν τυχόν τροφικές αλλεργίες, ταξίδια στο εξωτερικό, το ιστορικό ή όχι καπνίσματος, το ιστορικό σκωληκοειδεκτομής, η χρήση ΜΣΑΦ, το οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ και το ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου. Η κλινική εξέταση θα πρέπει να εκτιμά τη θερμοκρασία, τις σφύξεις, την ύπαρξη κοιλιακής μάζας ή συριγγίων και τη γενικότερη θρέψη, μαζί με συμπτώματα από αλλά συστήματα εκτός γαστρεντερικού στα πλαίσια των εξωεντερικών εκδηλώσεων [50,64].

Η εργαστηριακή προσέγγιση περιλαμβάνει τους δείκτες φλεγμονής (CRP, TKE, WBC), την γενική αίματος, μαζί με βιοχημικό έλεγχο [65], ενώ πρέπει να διενεργούνται και εξετάσεις κοπράνων στα πλαίσια αναζήτησης λοιμωδών παραγόντων (π.χ Shigella, Campylobacter, C.difficile κ.α) στα πλαίσια της διαφορικής διάγνωσης αλλά και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης για το ενδεχόμενο επιλοίμωξης (CMV, C.Difficile) [66,67]. Η καλπροτεκτίνη και η λακτοφερίνη κοπράνων [68] είναι χρήσιμοι δείκτες τόσο για τη διάγνωση όσο και τη παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ. Επειδή τα συμπτώματα πολλές φορές μοιάζουν με εκείνα του IBS, καλπροτεκτίνη >250 μg/gr οδηγεί περισσότερο προς στην κατεύθυνση της ΙΦΝΕ γενικότερα [69]. Ορολογικοί δείκτες όπως τα pANCA (περιπυρηνικά αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα) και τα ANA (αντιπυρηνικά αντισώματα) βρίσκονται θετικά σε

ένα ποσοστό ασθενών με ΙΦΝΕ αλλά δε χρησιμεύουν στη διάγνωση καθώς μπορεί να υπάρχουν σε θετικούς τίτλους και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως τις αγγειίτιδες που με τη σειρά τους μπορούν να προσβάλλουν και το γαστρεντερικό σύστημα [70]. Τέλος έχουν εμφανιστεί τα τελευταία χρόνια γενετικοί δείκτες που χαρακτηρίζουν την ΙΦΝΕ, χωρίς όμως προς το παρόν να έχουν βρει τη θέση τους στους διαγνωστικούς αλγόριθμους.

Η ενδοσκόπηση αναμφίβολα είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της ΙΦΝΕ με ευρήματα που θα περιγραφούν εκτενώς σε επόμενο τμήμα. Τα αποτελέσματα των βιοψιών δίνουν χρήσιμες πληροφορίες και σε ορισμένες περιπτώσεις βοηθούν στη διαφορική διάγνωση της ΙΦΝΕ από άλλα νοσήματα αλλά και μεταξύ της ΕΚ και της ΝΚ, χωρίς όμως και αυτά να είναι παθογνωμικά [71]. Συνιστάται να λαμβάνονται δύο ιστοτεμάχια από κάθε τμήμα του παχέος εντέρου και δύο από τον τελικό ειλέο τουλάχιστον, και ξεχωριστά βιοψίες από σημεία φλεγμονής [72].

Στην ΕΚ παρατηρούνται διαταραχές της αρχιτεκτονικής των κρυπτών όπως η διακλάδωση, η ατροφία και η επιθηλιακή ανωμαλία. Επίσης παρατηρείται διαταραχή του επιθηλίου με τη μεταπλασία των κυττάρων Paneth και την μείωση της παραγόμενης βλέννας. Η ύπαρξη φλεγμονωδών στοιχείων χρησιμεύει για την εκτίμηση της χρονιότητας της νόσου, όπως συμβαίνει με την ύπαρξη μεγάλου αριθμού ουδετερόφιλων και με το σχηματισμό ενδοκρυπτικών αποστηματίων στην οξεία φάση αλλά αντιθέτως η χρόνια ενεργός φάση χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη πολλών πλασματοκυττάρων μαζί με λεμφοκύτταρα, ενώ η παρουσία εξελκώσεων βοηθάει στο προσδιορισμό της βαρύτητας της νόσου [73].

Στη ΝΚ μπορούν να υπάρξουν παρόμοια ευρήματα με την ΕΚ αλλά με ασυνεχή χαρακτήρα προσβολής και με λιγότερη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, ενώ χρήσιμη είναι, όταν υπάρχει, και η παθολογοανατομική εξέταση από εντερεκτομή με ανάδειξη διατοιχωματικής φλεγμονής, (με εξαίρεση τη διατοιχωματική προσβολή που μπορεί να παρατηρηθεί και σε

κεραυνοβόλο γαγγραινώδη ΕΚ) [74]. Ισχυρό κριτήριο αποτελεί και η ανεύρεση μη τυροποιημένων επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων που δεν σχετίζονται με τις κρύπτες, εύρημα όμως που δεν είναι σύνηθες, καθώς μπορεί να βρεθεί μόνο σε 30% των ασθενών με NC [75].

Οι απεικονιστικές μέθοδοι διαγνωστικά είναι πιο χρήσιμες στη NC. Στην ΕΚ η απλή ακτινογραφία κοιλίας και η αξονική κοιλίας χρησιμεύουν στη διάγνωση του τοξικού megacolon και στη διάτρηση σε κεραυνοβόλο ΕΚ [76]. Στη NC η απλή ακτινογραφία κοιλίας μπορεί να αναδείξει ειλεό ενώ πλέον τα τελευταία χρόνια η μαγνητική εντερογραφία, με το πλεονέκτημα της μη ιονίζουσας ακτινοβολίας σε σχέση με την αξονική εντερογραφία, δίνει πολλά στοιχεία για τη διάγνωση ή την παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ καθώς έχει την ικανότητα ανάδειξης συριγγίων, αποστημάτων, φλεγμονωδών ή όχι στενώσεων ή να δείξει τη ρυπαρότητα του μεσεντερικού λίπους μαζί με τη διόγκωση των αντίστοιχων λεμφαδένων [77]. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος στα πλαίσια έμπειρου χειριστή μαζί με νεότερες τεχνικές, όπως η χορήγηση φυσαλίδων ως μέσο ενίσχυσης και η τεχνική Doppler, μπορεί με χαμηλό κόστος και γρήγορα να δώσει αξιόπιστες πληροφορίες για τη κατανομή και την ύπαρξη φλεγμονής στο έντερο [78].

## 2.6 Εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ

Η ΙΦΝΕ αποτελούν συστηματικά νοσήματα και πολλές φορές συμπτώματα εμφανίζονται στους ασθενείς από άλλα συστήματα. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορούν να έχουν σχέση με την ενεργότητα της νόσου ενώ κάποιες άλλες ακολουθούν ανεξάρτητη πορεία από την κλινική πορεία της ΙΦΝΕ. Εμφανίζονται σε ποσοστό 35-50% των ασθενών, επηρεάζοντας σε σοβαρό βαθμό την ποιότητα ζωής τους. Οι ασθενείς με NC εμφανίζουν πιο συχνά συμπτώματα σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΚ και κυρίως αυτοί με προσβολή του παχέος εντέρου ή με ειλεοκολική νόσο. Συνήθως οι εκδηλώσεις αυτές, έπονται της διάγνωσης της ΙΦΝΕ, ενώ σε ποσοστό 15-25%

μπορούν να προηγηθούν αυτής. Οι συνηθέστερες εκδηλώσεις προέρχονται από το ερειστικό σύστημα, τους οφθαλμούς και το δέρμα, ενώ στη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί πλειάδα εκδηλώσεων που αναδεικνύουν τη σημασία της συνεργασίας των γαστρεντερολόγων με γιατρούς άλλων ειδικοτήτων [79].

Οι εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα, εκτός από τις αρθραλγίες που είναι αρκετά συνηθισμένες, περιλαμβάνουν τις περιφερικού και κεντρικού τύπου αρθροπάθειες. Στις κεντρικού τύπου αρθροπάθειες συγκαταλέγονται η ιερολαγονίτιδα και πιο σπάνια η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, στην οποία μπορεί να βρίσκεται θετικό και το HLA-B27. Η περιφερική αρθροπάθεια περιλαμβάνει την τύπου I που αποτελεί ολιγοαρθροπάθεια και ακολουθεί την ενεργότητα της νόσου και την τύπου II που προσβάλλει πολλές, μικρές και συμμετρικές αρθρώσεις και ακολουθεί ανεξάρτητη από την ενεργότητα της νόσου πορεία [80]. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορούν να παρουσιάσουν μεταβολική οστική νόσο και έχουν υψηλό κίνδυνο για οστεοπενία. Στη παθογένεια αυτής εμπλέκονται τόσο οι κυτταροκίνες από τη χρόνια φλεγμονή όσο και οι παρενέργειες από τη χρήση ΚΣ [81].

Από το δέρμα η συνηθέστερη εκδήλωση αποτελεί το οζώδες ερύθημα, που είναι επώδυνα υποδόρια οζίδια ποικίλης διαμέτρου κυρίως στα κάτω άκρα και σχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου και αντιμετωπίζονται με εντατικοποίηση της θεραπείας. Το οζώδες ερύθημα εμφανίζεται και σε άλλα νοσήματα εκτός από ΙΦΝΕ. Το πυώδες γαγγραινόδερμα αποτελεί πιο σπάνια εκδήλωση και εμφανίζεται ως φλύκταινες που εξελίσσονται σε εξελκώσεις σε περιοχές που σχετίζονται με τραυματισμούς (παθήργια). Η αντιμετώπιση του είναι δύσκολη και χρειάζεται τη λήψη κορτικοστεροειδών ή τοπικής αλοιφής με tacrolimus ή ακόμα και χορήγηση antiTNF- $\alpha$  παραγόντων [82].

Πολύ συχνή είναι και η εμφάνιση της επισκληρίτιδας, που εμφανίζεται ως υπεραιμία του

σκληρού χιτώνα και μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να υπάρχει αίσθημα κνησμού και υποχωρεί με την ενστάλαξη κολλυρίου ΚΣ. Πιο σοβαρή εκδήλωση είναι η ραγοειδίτιδα, που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης καθώς μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση και αντιμετωπίζεται με ΚΣ ή antiTNF- $\alpha$  παράγοντες και παρουσιάζεται με κεφαλαλγία, φωτοφοβία και διαταραχή της όρασης [83]. Η ΠΣΧ εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με ΕΚ σε σχέση με ΝC και η διάγνωση της τίθεται μετά από τη διενέργεια μαγνητικής χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (MRCP). Η υποψία για ΠΣΧ πρέπει να τίθεται σε κάθε ασθενή με ΙΦΝΕ που παρουσιάζει χολόσταση [84].

Η αναιμία στους ασθενείς με ΙΦΝΕ αποτελεί συχνό εύρημα και για πολλούς συγγραφείς θεωρείται ως η πιο συχνή εξωεντερική εκδήλωση. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και για τη παθογένεια της εμπλέκονται οι μηχανισμοί της χρόνιας φλεγμονής και η δυσασπορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Πολλές φορές η από του στόματος θεραπεία είναι αναποτελεσματική και χρειάζεται ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου [85].

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

### Θεραπεία της ΙΦΝΕ

#### 3.1 Θεραπεία της ΕΚ

Η θεραπεία στην ΕΚ έχει πολλαπλούς στόχους και περιλαμβάνει διαδοχικά την προαγωγή και τη διατήρηση της ύφεσης, με τη θεραπεία συντήρησης να μη περιέχει ΚΣ, τη βελτίωση της ποιότητας των ασθενών μέσω της ύφεσης της κλινικής συμπτωματολογίας και των εξωεντερικών εκδηλώσεων, την αποφυγή της κολεκτομής, τη μείωση του ορθοκολικού καρκίνου και την μακροχρόνια επούλωση του βλεννογόνου. Στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας κριτήριο αποτελεί η ενεργότητα της νόσου, η έκτασης της, η συχνότητα υποτροπών, η αποτυχία σε προηγούμενες θεραπείες και οι τυχόν παρενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή ενώ σε κάποιες επιλογές, όπως στο τρόπο χορήγησης, προτεραιότητα έχουν και οι επιθυμίες του ασθενούς [86].

Η θεραπεία περιλαμβάνει κυρίως τα αμινοσαλκυλικά (5-ASA) με κυριότερο εκπρόσωπο τη μεσαλαζίνη, τα κορτικοστεροειδή (ΚΣ), τα ανοσοτροποποιητικά όπως η αζαθειοπρίνη (AZA) και η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP), οι antiTNF- $\alpha$  παράγοντες όπως το infliximab (IFX), το adalimumab (ADA) και το golimumab (GOL) [87], και οι αναστολείς ιντεργκρίνης  $\alpha 4\beta 7$ , δηλαδή το vedolizumab (VED) [88,89]. Η δοσολογία χορήγησης από του στόματος για τη πρεδνιζολόνη είναι 0.5-1 mg/kg. Η δοσολογία για την AZA είναι 2-2.5mg/kg και για την 6-MP 1.5mg/kg. Το IFX χορηγείται ενδοφλέβια σε δοσολογία 5mg/kg σε 0,2 και 6 εβδομάδες και στη συνέχεια χορήγηση κάθε 8 εβδομάδες, το ADA υποδόρια σε δοσολογία 160mg στην εβδομάδα 0, 80mg στις 2 εβδομάδες και στη συνέχεια 40mg κάθε 2 εβδομάδες. Το GOL χορηγείται επίσης υποδόρια σε δοσολογία 200mg υποδόρια την εβδομάδα 0, 100mg την εβδομάδα 2 και στη συνέχεια 100mg

κάθε 2 εβδομάδες. Το VED χορηγείται ενδοφλέβια σε δοσολογία 300mg την εβδομάδα 0 και εβδομάδα 2 και στη συνέχεια 300mg κάθε 12 εβδομάδες. Για την χορήγηση βιολογικών παραγόντων υπάρχουν σαφείς αντενδείξεις όπως η ενεργός φυματίωση, ενώ πριν την χορήγηση τους χρειάζεται να γίνεται συγκεκριμένος έλεγχος, όπως έλεγχος για ιογενείς ηπατίτιδες ή λανθάνουσα φυματίωση [88].

### 3.1.1 Επαγωγή της ύφεσης

#### *Ήπια και μέτρια νόσος*

Τα 5-ASA είναι η πρώτη γραμμή θεραπεία για ήπια προς μέτρια ενεργό ΕΚ. Η ήπια προς μέτρια πρωκτίτιδα θεραπεύεται καλύτερα με υπόθετα 5-ASA σε δοσολογία 1 gr, που είναι πιο αποτελεσματικά από την τοπική θεραπεία με υποκλυσμούς είτε 5-ASA είτε ΚΣ [90]. Σε ήπια προς μέτρια αριστερή κολίτιδα δίνεται θεραπεία με τοπικούς υποκλυσμούς 5-ASA και προσθήκη, αν χρειαστεί, από του στόματος 5-ASA [91]. Η συνδυασμένη θεραπεία υπερτερεί της μονοθεραπείας [92]. Στην εκτεταμένη κολίτιδα δίνεται πάντα από του στόματος θεραπεία με 5-ASA. Η βέλτιστη δοσολογία για την επαγωγή της ύφεσης με 5-ASA είναι >2.4gr. Οι ασθενείς με αρκετά συμπτώματα και αυτοί με προηγούμενη χορήγηση ΚΣ, φαίνεται να ωφελούνται με μεγαλύτερες δόσεις 5-ASA μέχρι και 4.8gr. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα των 5-ASA είναι εμφανές σε 2-4 εβδομάδες [93].

Αν δεν υπάρχει γρήγορη βελτίωση, η χορήγηση ΚΣ από του στόματος είναι αναγκαία. Παρόλο που το 70% των ασθενών απαντούν στη χορήγηση ΚΣ, το 22% των ασθενών έχουν κορτικοεξαρτώμενη νόσο το πρώτο χρόνο θεραπείας, και περίπου το 50% μπορεί να έχει ύφεση της νόσου χωρίς ΚΣ. Ασθενείς με κορτικοεξαρτώμενη νόσο και ασθενείς με συχνές υποτροπές λαμβάνουν AZA ή 6-MP. Ασθενείς με μέτρια νόσο που δεν απαντούν στη συμβατική θεραπεία

λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες δηλαδή antiTNF-a ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με AZA και εναλλακτικά χορήγηση αντι-ιντεγκρινών [88]. Η συνδυασμένη θεραπεία IFX με AZA είναι πιο αποτελεσματική από την μονοθεραπεία με IFX [94].

### *Σοβαρή ενεργός ΕΚ*

Στη σοβαρή ενεργό ΕΚ πρέπει να γίνεται εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο για την χορήγηση ενδοφλέβιων ΚΣ λόγω του υψηλού κινδύνου για κολεκτομή. Ασθενείς με σοβαρή κολίτιδα είναι αυτοί με σημεία συστηματικής τοξικότητας, σύμφωνα με τα κριτήρια Truelove και Witts ή με τα κριτήρια της ταξινόμησης κατά Montreal. Δεν είναι απαραίτητο να υπάρχουν όλα τα κριτήρια για να θεωρηθεί η νόσος ως βαριά αλλά αρκεί αριθμός βλεννοαιματηρών κενώσεων  $\geq 6$ /ημέρα με ένα επιπρόσθετο κριτήριο [95]. Στους ασθενείς γίνεται έλεγχος για επιλοίμωξη από C.difficile ή από CMV, που μπορεί να είναι αιτίες αποτυχίας της θεραπείας. Εκτός από την χορήγηση ΚΣ, οι ασθενείς λαμβάνουν ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους για την αποφυγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων και απαγορεύεται η χορήγηση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στη χορήγηση ενδοφλέβιων ΚΣ είναι 70% [96].

Οι ασθενείς με σοβαρή ΕΚ χρειάζονται στενή επιτήρηση, ώστε να αναγνωριστούν έγκαιρα αυτοί που δεν ανταποκρίνονται στα ΚΣ και να χορηγηθούν θεραπείες διάσωσης, που μειώνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να βρίσκονται από νωρίς και υπό χειρουργική επιτήρηση καθώς η κεραυνοβόλος εξέλιξη θα χρειαστεί άμεση χειρουργική αντιμετώπιση [97]. Η πιθανότητα κολεκτομής αυξάνεται με τη παρουσία βαθιών εξελκώσεων στην ενδοσκόπηση. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την αποτυχία ανταπόκρισης στα ΚΣ είναι ο συνεχιζόμενος αριθμός διαρροϊκών κενώσεων, η παρουσία αίματος στις κενώσεις και η

διατήρηση της CRP σε υψηλά επίπεδα μετά από 3 ημέρες εντατικής χορήγησης ΚΣ με τον άμεσο κίνδυνο για κολεκτομή να φτάνει το 85% αν επιμείνουν τα συμπτώματα [98].

Αν δεν υπάρχει βελτίωση μετά την χορήγηση ΚΣ στις 3-5 ημέρες από την εισαγωγή του ασθενούς, συνιστάται η χορήγηση θεραπείας διάσωσης. Το IFX, η κυκλοσπορίνη και το χειρουργείο αποτελούν τις θεραπευτικές επιλογές. Η κυκλοσπορίνη και το tacrolimus έχουν υψηλή βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα με ανταπόκριση που κυμαίνεται από 60-80%. Η χρήση τους όμως περιορίζεται από το υψηλό ποσοστό παρενεργειών και από την αποτυχία μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας για την αποφυγή της κολεκτομής [99]. Η κυκλοσπορίνη αρχικά δίνεται ενδοφλέβια σε δοσολογία 2-4mg/kg και το tacrolimus από το στόμα σε δοσολογία 0.1-0.2mg/kg. Εξίσου αποτελεσματικό είναι και το IFX με ποσοστά ανταπόκρισης έως 70% και ποσοστά ύφεσης έως 40%. Μεταξύ των δύο επιλογών το IFX θεωρείται πιο ελκυστική επιλογή, καθώς εμφανίζει λιγότερες επιπλοκές, δύναται να συνεχιστεί ως αγωγή συντήρησης και παρουσιάζει την ίδια αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τις άλλες επιλογές [100].

### 3.1.2 Διατήρηση της ύφεσης

Οι περισσότεροι ασθενείς μπορούν παραμείνουν σε ύφεση μόνο με θεραπεία με 5-ASA σε ένα ικανό ποσοστό. Στην ορθίτιδα και στην αριστερή κολίτιδα, η τοπική θεραπεία είναι ικανή να διατηρήσει την ύφεση ενώ στην εκτεταμένη κολίτιδα χρειάζεται και η από του στόματος θεραπεία με 5-ASA [101]. Τα ΚΣ δεν αποτελούν επιλογή για διατήρηση της ύφεσης στην ΙΦΝΕ. Σε ασθενείς με συχνές υποτροπές, με κορτικοεξαρτώμενη νόσο ή σε ασθενείς που πήραν κυκλοσπορίνη, η θεραπεία συντήρησης γίνεται με AZA ή με βιολογικό παράγοντα [88,102]. Προς το παρόν δεν έχει αναδειχθεί η υπεροχή κάποιου βιολογικού παράγοντα έναντι άλλου, αλλά δεν

έχουν γίνει μελέτες σύγκρισης head to head. Ασθενείς που πέτυχαν την ύφεση με τη χορήγηση βιολογικού παράγοντα συνεχίζουν τη θεραπεία συντήρησης με τον παράγοντα αυτό [103].

### 3.1.3 Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική αντιμετώπιση στην ΕΚ εφαρμόζεται σε περιπτώσεις επείγουσες όπως σε κεραυνοβόλο ΕΚ ή σε ακατάσχετη αιμορραγία, σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας στη φαρμακευτική αγωγή ή σε περιπτώσεις δυσπλασίας/ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου [104]. Σε παλαιότερες μελέτες η χειρουργική παρέμβαση λόγω αναποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής έφτανε έως 20-30% [105] αλλά νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι είναι μικρότερη καθώς οι νεότερες θεραπείες είναι πιο αποτελεσματικές [87].

Σε επείγουσα βάση η χειρουργική παρέμβαση είναι η υφολική κολεκτομή και η προσωρινή ειλεοστομία με διατήρηση της ληκύθου και αποκατάσταση αργότερα, καθώς η ολική κολεκτομή σε αυτές τις περιπτώσεις ελλοχεύει τον κίνδυνο της σήψης και των αποστημάτων. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις η θεραπεία εκλογής αποτελεί η ολική κολεκτομή με ειλεοπρωκτική αναστόμωση και δημιουργία νεοληκύθου (IPAA: ileal-pouch anal anastomosis). Στο σχηματισμό της νεοληκύθου ο παραμένων βλεννογόνος δε πρέπει να ξεπερνάει τα 2εκ μεταξύ της αναστόμωσης και της οδοντωτής γραμμής, ενώ σε περιπτώσεις καρκίνου ή δυσπλασίας, η αναστόμωση πρέπει να γίνεται επί της οδοντωτής γραμμής. Η μόνιμη ειλεοστομία γίνεται όταν αποτύχουν οι υπόλοιπες παρεμβάσεις, σε περιπτώσεις ανθεκτικής ληκυθίτιδας ή σε επιλογή του ασθενούς [106]. Η χορήγηση ΚΣ σε δοσολογία  $\geq 20\text{mg}$  πρεδνιζολόνης σε μεγάλο διάστημα προεγχειρητικά φαίνεται να αυξάνει τις επιπλοκές, ενώ η χορήγηση θειοπουρινών δε φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο [107]. Το IFX ενώ αρχικά είχε φανεί ότι αυξάνει τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις [108], εν τέλει αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σαφώς από μεγάλες μελέτες [109]. Στις μακροχρόνιες επιπλοκές

της IPAA περιλαμβάνονται οι αναστοματικές στενώσεις (8-14% στα 10έτη), η ληκυθίτιδα (50% στα 10 έτη), η απόφραξη του λεπτού εντέρου (έως 30% στα 10 έτη) [110,111], ο αυξημένος κίνδυνος για σεξουαλική δυσλειτουργία και η υπογονιμότητα στις γυναίκες [112].

### **3.2 Θεραπεία της NC**

Οι στόχοι στη θεραπεία της NC περιλαμβάνουν την επαγωγή και τη διατήρηση της ύφεσης χωρίς τη χρήση ΚΣ, την αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου όπως οι στενώσεις και τα συρίγγια, τη μείωση της πιθανότητας για χειρουργική παρέμβαση και νοσοκομειακή περίθαλψη, τη πρόιμη παρέμβαση για την αποφυγή των επιπλοκών, τη βλεννογονική επούλωση κατά το δυνατόν και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Για την επιλογή και την αλλαγή της θεραπείας λαμβάνονται υπόψιν διάφοροι παράγοντες, οι οποίοι περιλαμβάνουν την ενεργότητα και την έκταση της νόσου, την ύπαρξη επιπλοκών και εξωεντερικών εκδηλώσεων, την ανταπόκριση ή αποτυχία σε προηγούμενες θεραπείες και την ύπαρξη δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, κάτι που σημαίνει τελικώς την εξατομίκευση της θεραπείας [54].

#### **3.2.1 Θεραπεία NC με εντόπιση τον τελικό ειλεό ήπιας βαρύτητας**

Αν η NC είναι ήπιας ενεργότητας χορηγείται βουδεσονίδη σε δοσολογία 9mg άπαξ ή σε διαιρεμένες δόσεις για την επαγωγή της ύφεσης. Σε απουσία συμπτωματολογίας είναι αποδεκτή και η στρατηγική της μη χορήγησης ειδικής αγωγής με στενή παρακολούθηση του ασθενούς [113].

#### **3.2.2 Θεραπεία NC με εντόπιση στο τελικό ειλεό μέτριας και σοβαρής ενεργότητας ή/και NC παχέος εντέρου**

Με μεγάλη ενεργότητα της νόσου στο τελικό ειλεό ή και με εντόπιση της νόσου στο παχύ

έντερο η επαγωγή της ύφεσης μπορεί να γίνει με τη χρήση ΚΣ, με τη χρήση antiTNF- $\alpha$  παραγόντων όπως το IFX και το ADA, με τη χρήση του VEZ, όλα σε δοσολογία αντίστοιχη της ΕΚ και σε αποτυχία αγωγής με τους υπόλοιπους βιολογικούς παράγοντες, υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης του ustekinumab, το οποίο αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της υπομονάδας p40 της IL-12 και IL-23 [114]. Η διατήρηση της ύφεσης δεν περιλαμβάνει τη χορήγηση ΚΣ. Για τη θεραπεία συντήρησης αν αυτή επετεύχθη με βιολογικούς παράγοντες, συνεχίζεται ο ίδιος βιολογικός παράγοντας ενώ αν η ύφεση επετεύχθη με ΚΣ υπάρχει η δυνατότητα επιλογής με χορήγηση είτε AZA είτε MTX (σε δοσολογία 25mg/εβδομάδα για 8-12 εβδομάδες και στη συνέχεια 15mg/εβδομάδα κατά προτίμηση υποδορίως) ή να γίνει χορήγηση βιολογικού παράγοντα [115].

Τα προηγούμενα χρόνια υπήρχε η αντίληψη της προοδευτικής κλιμάκωσης της θεραπείας, δηλαδή μετά τη χρήση των κορτικοστεροειδών, ακολουθούσαν οι θειοπουρίνες στο θεραπευτικό μονοπάτι και τελευταίοι οι βιολογικοί παράγοντες. Όμως ως επί το πλείστον, το τελευταίο διάστημα η αρχική εντατικοποίηση της θεραπείας ακόμα και με τη χρήση βιολογικών παραγόντων γίνεται με κριτήριο την αποτελεσματικότερη θεραπεία και την αποφυγή δομικών αλλοιώσεων από τη ΝC, με κριτήριο προγνωστικούς παράγοντες για δυσμενή πορεία [116].

### **3.2.3 Θεραπεία NC ανώτερου πεπτικού και εκτεταμένη νόσο λεπτού εντέρου**

Η ΝC με εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό, συνδυάζεται σχεδόν πάντα και με εντόπιση στο κατώτερο πεπτικό, οπότε η βάση της θεραπείας υπαγορεύεται με βάση τα ευρήματα εκεί. Η χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων με ή χωρίς τη χορήγηση ΚΣ κρίνεται επαρκής. Βέβαια οι ασθενείς με ΝC ανώτερου πεπτικού θεωρούνται ότι και λόγω αυξημένης έκτασης της νόσου έχουν πιο επιθετική νόσο και η πρόιμη χορήγηση βιολογικών παραγόντων μπορεί να κριθεί

σκόπιμη [117]. Αντίστοιχα σε εκτεταμένη νόσο λεπτού εντέρου, οι ασθενείς μπορεί να έχουν και αυτοί πιο επιθετική νόσο και πρέπει να λαμβάνουν ΚΣ από του στόματος για την επαγωγή της ύφεσης και στη συνέχεια να λαμβάνουν θειοπουρίνες ή βιολογικούς παράγοντες [59].

### 3.2.4 Αντιμετώπιση επιπλοκών της NC

Η περιεδρική νόσος και τα συρίγγια απαιτούν πολλές φορές τη συνεργασία γιατρών πολλών ειδικοτήτων. Σημαντικό είναι να γίνει όσο το δυνατόν καλύτερη χαρτογράφηση των συριγγίων και της πορείας που ακολουθούν. Η αντιμετώπιση αλλάζει σημαντικά αν τα συρίγγια είναι απλά ή σύνθετα ανάλογα την ανατομική τους σχέση με τους σφιγκτήρες και αν συνοδεύονται με νόσο στο ορθό ή με αποστήματα. Για τα ενδοκοιλιακά συρίγγια, η μαγνητική ή η αξονική εντερογραφία είναι οι προτιμώμενες εξετάσεις απεικόνισης, ενώ για την περιεδρική νόσο η χαρτογράφηση γίνεται είτε μέσω χειρουργικής εξέτασης υπό γενική αναισθησία, με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας πυέλου ή με διορθικό υπερηχογράφημα [118].

Η αντιμετώπιση των συριγγίων περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιβιοτικών κυρίως σιπροφλοξασίνης ή μετρονιδαζόλης είτε συνδυαστικά μεταξύ τους είτε συγχρηγούμενα με άλλες θεραπείες. Επί αποτυχίας χορηγούνται είτε θειοπουρίνες είτε anti TNF-a παράγοντες. Οι anti TNF-a παράγοντες έχουν μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας στη σύγκλειση των συριγγίων από τις θειοπουρίνες και πιο γρήγορο ρυθμό επούλωσης [119]. Επίσης απαραίτητο είναι πριν τη χορήγηση ανοσοκαταστολής, ο έλεγχος για ύπαρξη αποστημάτων και η παροχέτευση τους για αποφυγή οποιοδήποτε σηπτικών επιπλοκών [120]. Η τοποθέτηση setons συνδυαστικά με τη χορήγηση anti TNF-a παραγόντων, έχουν υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας στην αντιμετώπιση των σύνθετων περιεδρικών συριγγίων [121], ενώ υπάρχουν και πολλές άλλες μέθοδοι θεραπείας όπως η συριγγοτομή σε απλά συρίγγια, οι ενδοορθικοί βλεννογονικοί κρημνοί, η ‘κόλλα’ ινικής κ.α [122].

Η χειρουργική παρέμβαση είναι πολύτιμη και σε άλλες περιπτώσεις εκτός από την αντιμετώπιση των συρριγγίων/αποστημάτων. Διενεργείται για την αντιμετώπιση των στενώσεων που έχουν δημιουργηθεί, έχοντας ως κυρίαρχο συστατικό το ινώδες στοιχείο. Το χειρουργείο ως θεραπεία στοχεύει στην συμπτωματική αντιμετώπιση και δεν αποτελεί θεραπεία της νόσου. Η πιο συνηθισμένη παρέμβαση είναι η δεξιά ημικολεκτομή για αντιμετώπιση στενώσεων του τελικού ειλεού, με προτιμητέα τεχνική την ευρεία πλαγιοπλάγια αναστόμωση [123].

Σημαντικό στοιχείο αποτελεί η αναγνώριση των ασθενών με παράγοντες κινδύνου για υποτροπή όπως οι καπνιστές, ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης εκτομής εντέρου, ασθενείς με περιπρωκτική νόσο, με εκτεταμένη εκτομή λεπτού εντέρου, με νεαρή ηλικία διάγνωσης, με ανεύρεση κοκκιωμάτων στη βιοψία εντέρου, με διατιτραίνουσα νόσος και με ενδοσκοπικά ευρήματα υποτροπής της νόσου [124]. Οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν θεραπεία με θειοπουρίνες ή με anti TNF-α παράγοντες ως προφυλακτική θεραπεία, όταν έχουν τουλάχιστον ένα παράγοντα υποτροπής, ενώ συνδυαστικά μπορούν να λάβουν και θεραπεία με μετρονιδαζόλη. Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορεί να χορηγηθεί μεσαλαζίνη ή και καθόλου θεραπεία [124,125]. Εναλλακτικές μέθοδοι αντιμετώπισης των στενώσεων, όταν τηρούνται οι κατάλληλες προϋποθέσεις είναι η ενδοσκοπική διαστολή ή πλαστική των στενώσεων (stricturoplasty) [126].

Σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσο του τελικού ειλεού και παρουσία ινώδους στενώσεως, η πρόιμη χειρουργική εκτομή αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική επιλογή καθώς θεωρείται ότι αφαιρείται άμεσα το φορτίο φλεγμονής και το ποσοστό υποτροπής είναι χαμηλό όταν δεν υπάρχουν άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες όπως π.χ. το κάπνισμα [127].



## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>

### Ενδοσκόπηση στην ΙΦΝΕ

#### 4.1 Ρόλος της ενδοσκόπησης στη διάγνωση στην ΙΦΝΕ

Η ενδοσκόπηση πρέπει να πραγματοποιείται σε οποιοδήποτε ασθενή υπάρχει κλινική υποψία για ΙΦΝΕ και συγκεκριμένα η ειλεοκολονοσκόπηση θεωρείται εξέταση εκλογής. Η ΕΚ και η ΝC παρουσιάζουν κάποια διακριτά ενδοσκοπικά ευρήματα. Συγκεκριμένα στην ΕΚ υπάρχει φλεγμονή του βλεννογόνου κατά συνέχεια ιστού, ξεκινώντας από το ορθό, και τα ενδοσκοπικά ευρήματα ποικίλλουν από ανεύρεση ήπιου οιδήματος του βλεννογόνου, απουσία διαγραφής των αγγείων, κοκκίωση του βλεννογόνου, παρουσία εξιδρώματος και εξελκώσεις (**Πίνακας 4**), χωρίς κάποιο από αυτά να είναι ειδικό για τον χαρακτηρισμό της ΙΦΝΕ [128]. Στα παιδιά έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί το ορθό να είναι ελεύθερο προσβολής (rectal sparing), εύρημα που μπορεί να μπερδέψει τους γιατρούς ως προς τη διάγνωση της ΕΚ [129]. Το όριο που ο φλεγμαίνων βλεννογόνος δίνει τη θέση του στον υγιή είναι ξεκάθαρο, δίνοντας τη δυνατότητα της χαρτογράφησης της νόσου όσο αφορά την έκταση της [130]. Άλλο ένα ξεχωριστό ενδοσκοπικό εύρημα σε ασθενείς με ΕΚ είναι η διακριτή φλεγμονή του τυφλού (caecal patch) που παρατηρείται σε ασθενείς με αριστερόπλευρη κολίτιδα, εύρημα που μπορεί να προκαλέσει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με τη ΝC [131].

Αντίθετα στη ΝC η φλεγμονή στην ενδοσκόπηση είναι τμηματική, που σημαίνει ότι περιοχές υγιούς βλεννογόνου μπορούν να εναλλάσσονται με περιοχές με φλεγμονή. Στη ΝC οι εξελκώσεις συνήθως είναι πιο βαθιές και επιμήκεις και μπορούν να δώσουν εικόνα ‘δίκην

πλακόστρωτου'. Άλλες πιθανές βλάβες που μπορούν να παρατηρηθούν κατά την ενδοσκόπηση σε ασθενείς με NC είναι στενώσεις και στόμια συριγγίων [132].

| <b>Πίνακας 4.</b> Ορολογία ευρημάτων στην ενδοσκόπηση στα ΙΦΝΕ |                                                                             |                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Εύρημα</b>                                                  | <b>Περιγραφή</b>                                                            | <b>Διαβάθμιση</b>                                                                                                                           |
| <b>Απώλεια διαγραφής αγγείων</b>                               | Απουσία διαγραφής της πορείας των υποβλεννογόνιων τριχοειδών                | Από τμηματική έως πλήρη απουσία                                                                                                             |
| <b>Ερύθημα</b>                                                 | Ερυθρότητα του βλεννογόνου                                                  | Από τμηματική έως διάχυτη ερυθρότητα                                                                                                        |
| <b>Κοκκίωση</b>                                                | Πρότυπο βλεννογόνου που δημιουργείται από δικτυωτές αντανακλάσεις του φωτός |                                                                                                                                             |
| <b>Ευθρυπτότητα βλεννογόνου</b>                                | Τριχοειδική αιμορραγία πριν ή μετά το πέραςμα του ενδοσκοπίου               | Αιμορραγία που δημιουργείται από την επαφή με το ενδοσκόπιο ή αυτόματη αιμορραγία                                                           |
| <b>Διάβρωση</b>                                                | Απώλεια συνέχειας βλεννογόνου <3mm                                          | Από εστιακή ως διάχυτες                                                                                                                     |
| <b>Αφθώδες έλκος</b>                                           | Κεντρική λευκή περιοχή με ερυθρά άλω                                        | Από λίγες ως πολλαπλές                                                                                                                      |
| <b>Έλκος</b>                                                   | Διάσπαση του βλεννογόνου >5mm                                               | Με κριτήριο τη διάμετρο: <5mm, 5-20mm, >20mm<br><br>Με κριτήριο το βάθος: επιφανειακό ή βαθύ<br><br>Με κριτήριο τον αριθμό: μονό ή πολλαπλά |
| <b>Στένωση</b>                                                 | Περιορισμός της διαμέτρου του αυλού                                         | Με βάση τη διάμετρο του ενδοσκοπίου και τη δυνατότητα διάβασης πέραν της στένωσης, με στοιχεία εξέλκωσης ή όχι πέριξ αυτής                  |
| <b>Ψευδοπολύποδες</b>                                          | Πολυποειδή εμφάνιση του βλεννογόνου                                         | Με κριτήριο τον αριθμό, το μέγεθος και την κατανομή                                                                                         |

Ο έλεγχος του τελικού ειλεού είναι απαραίτητος κατά την ενδοσκόπηση για τον έλεγχο στοιχείων φλεγμονής που μπορούν να υπάρχουν λόγω της NC. Σε αντίθεση η ΕΚ επειδή

προσβάλλει μόνο το παχύ έντερο, η φλεγμονή περιορίζεται μόνο σε αυτό το τμήμα και η κατανομή της μπορεί να χρησιμεύει σαν διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο ανάμεσα στις δύο παθήσεις [133]. Εξαίρεση σε αυτή τη διαπίστωση αποτελεί το γεγονός ότι σε ασθενείς με πανκολίτιδα σε ποσοστό ως και 20% μπορεί να βρεθεί συνέχιση της φλεγμονής και στα πρώτα εκατοστά του τελικού ειλεού (backwash ileitis) [134].

Η ενδοσκόπηση σε συνδυασμό με άλλα διαγνωστικά μέσα (π.χ. βιοψίες) μπορεί να διαφοροδιαγνώσει την ΕΚ από τη ΝΚ στο 85% των περιπτώσεων. Σε μια προοπτική μελέτη 350 ασθενών με ΙΦΝΕ και διάστημα παρακολούθησης 22 μηνών η αρχική ενδοσκόπηση σε συνδυασμό με τις βιοψίες, είχαν ακρίβεια στην αρχική διάγνωση μεταξύ ΕΚ και ΝΚ σε ποσοστό 89% ενώ η αρχική διάγνωση άλλαξε στο 4% των ασθενών [135].

Σε ασθενείς με ΝΚ, που μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, χρησιμότητα παρουσιάζουν για διαγνωστικούς λόγους η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού και η ασύρματη βιντεοκάψουλα του λεπτού εντέρου [136]. Συγκεκριμένα η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού διενεργείται όταν υπάρχουν συμπτώματα για τη διερεύνηση πιθανής εντόπισης της νόσου στο ανώτερο πεπτικό. Προς το παρόν δε συστήνεται η διενέργεια γαστροσκόπησης σε όλους τους ασθενείς με νέα διάγνωση ΝΚ [137].

Όσο αφορά τη βιντεοκάψουλα του λεπτού εντέρου σε μια περιορισμένη ομάδα ασθενών μπορεί να οδηγήσει σε διάγνωση ΝΚ όταν η ειλεοκολονοσκόπηση είναι αρνητική και συμβαίνει όταν η νόσος είναι εντοπισμένη στο εγγύς λεπτό έντερο. Ως διαγνωστικό μέσο, η χρησιμότητά της επάγεται από τη δυνατότητα ανεύρεσης πρώιμων σημείων φλεγμονής του βλεννογόνου και τη δυνατότητα έγκαιρης θεραπευτικής παρέμβασης σε σύγκριση με τη μαγνητική εντερογραφία, στην οποία αναδεικνύονται τοιχωματικές βλάβες [138]. Η διαγνωστική αξία της κάψουλας για τη διάγνωση της ΝΚ αυξάνεται όταν διενεργείται σε ασθενείς που πέρα από κλινικά συμπτώματα

όπως κοιλιακό άλγος και διάρροιες, εμφανίζουν αντικειμενικά ευρήματα, όπως αυξημένους δείκτες φλεγμονής, αυξημένη καλπροτεκτίνη κοπράνων ή εμφανίζουν εξωεντερικές εκδηλώσεις. Τα αρνητικά ευρήματα στη κάψουλα λεπτού εντέρου έχουν υψηλή προγνωστική αξία για την απουσία NC στο λεπτό έντερο [139]. Ως αντένδειξη στη διενέργεια κάψουλας λεπτού εντέρου αποτελεί η υποψία ύπαρξης στενώσεων στο λεπτό έντερο που μπορούν να οδηγήσουν σε κατακράτηση της κάψουλας. Για αυτό το λόγο συστήνεται να έχει προηγηθεί η διενέργεια μαγνητικής εντερογραφίας ή η χορήγηση κάψουλας βατότητας [140].

Η ενδοσκόπηση αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο για τη διάγνωση της ΙΦΝΕ γιατί δίνει τη δυνατότητα λήψης βιοψιών, ώστε να γίνει τεκμηρίωση της φλεγμονής και σε ιστολογικό επίπεδο. Συστήνεται η λήψη τουλάχιστον 2 τεμαχίων από τα 5 ξεχωριστά σημεία του παχέος εντέρου (τυφλό, ανιόν, εγκάρσιο, σιγμοειδές, ορθό) και από το τελικό ειλεό, από τα σημεία με τη μεγαλύτερη φλεγμονή, αλλά και από σημεία υγιούς βλεννογόνου, με ξεχωριστή σήμανση στα δοχεία, ώστε ο παθολογοανατόμος να έχει τις περισσότερες δυνατές πληροφορίες [89].

## **4.2 Ενδοσκόπηση και παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ**

Η χρησιμότητα της ενδοσκόπησης δεν εξαντλείται μόνο στη διάγνωση των ασθενών με ΙΦΝΕ. Εξίσου σημαντικός είναι και ο ρόλος της στην παρακολούθηση των ασθενών. Συγκεκριμένα σε ποσοστό 4-10% των ασθενών η επαναληπτική ενδοσκόπηση θα οδηγήσει σε αλλαγή της διάγνωσης από NC σε ΕΚ και αντίστροφα [141]. Όμως σε ~7% των ασθενών με ΙΦΝΕ η ενδοσκόπηση και οι βιοψίες μπορεί να μην οδηγήσουν σε σαφή διάγνωση και να παραμείνουν στον υπότυπο της αταξινόμητης κολίτιδας [142]. Η ενδοσκόπηση αποτελεί σημαντικό εργαλείο για την παρακολούθηση των ασθενών καθώς χρησιμεύει για τον έλεγχο της αξιολόγησης της ενεργότητας της νόσου, τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή και τον έλεγχο

για τη επιβεβαίωση της υποτροπής της νόσου. Αυτό σημαίνει ότι πλέον η ενδοσκόπηση αποτελεί τμήμα του θεραπευτικού αλγόριθμου καθώς μπορεί να προηγηθεί προ της αλλαγής της φαρμακευτικής αγωγής, καθώς τα ενδοσκοπικά ευρήματα μπορούν να διαφέρουν με τη κλινική συμπτωματολογία [128].

Η ενδοσκόπηση παίζει πρωταρχικό ρόλο στην αξιολόγηση της υποτροπής και την αναδιαμόρφωση της θεραπείας σε ασθενείς με NC που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση. Συστήνεται η διενέργεια ειλεοκολονοσκόπησης 6-12 μήνες μετά το χειρουργείο για αξιολόγηση του βλεννογόνου στην περιοχή της αναστόμωσης. Η ενδοσκοπική υποτροπή προηγείται της κλινικής υποτροπής και για αυτό το λόγο η αξιολόγηση των ενδοσκοπικών βλαβών και της σοβαρότητας τους υπαγορεύει τη θεραπευτική αντιμετώπιση, ώστε να αποφευχθεί η εκ νέου κλινική υποτροπή [143]. Δεδομένα ασθενών που υπεβλήθησαν σε εκτομή της ειλεοτυφλικής περιοχής δείχνουν υποτροπή της νόσου σε ποσοστό 65-90% σε 12 μήνες και σε ποσοστό 80-100% 3 έτη μετά το χειρουργείο, αντίστοιχα. Η αξιολόγηση γίνεται με τη χρήση του Rutgeerts score [144]. Ασθενείς με i2 score θεωρούνται υψηλού κινδύνου για υποτροπή στην περιοχή της αναστόμωσης και χρειάζεται εντατικοποίηση της θεραπείας που λαμβάνουν είτε με προσθήκη αζαθειοπρίνης, αν δεν λάμβαναν κάποια αγωγή, είτε με την προσθήκη anti-TNF, αν ήταν ήδη σε θεραπευτική αγωγή [145].

### **4.3 Χρησιμότητα ενδοσκόπησης στη διάκριση ΙΦΝΕ και άλλων μορφών κολίτιδας**

Ασθενείς με διαφορετικής αιτιολογίας κολίτιδα εκτός από ΙΦΝΕ παρουσιάζουν παρόμοια ενδοσκοπικά ευρήματα μεταξύ τους. Η διαφοροδιάγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις περιλαμβάνει την λοιμώδη κολίτιδα, την ισχαιμική, τη φαρμακευτική κολίτιδα, την κολίτιδα από ακτινοβολία

κ.α. Δυστυχώς παρόλο το αναλυτικό ιστορικό, τα ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα, σε αρκετές περιπτώσεις η ενδοσκόπηση δεν είναι αρκετή για να διακρίνει τις εντερικές λοιμώξεις από την ΙΦΝΕ. Συγκεκριμένα οι λοιμώξεις από *Salmonella* spp., *Shigella* spp και *Campylobacter* spp., μπορούν να εμφανίσουν παρόμοια ευρήματα με την ΕΚ, ενώ οι λοιμώξεις από *Yersinia* spp. ή κυτταρομεγαλοϊό μπορούν να προσομοιάζουν με ΝC [146].

Σε ενδημικές περιοχές με φυματίωση, αντίστοιχη δυσκολία συναντάται στη διάκριση της λοιμώδους κολίτιδας από φυματίωση με τη ΝC. Υπάρχουν κάποια χαρακτηριστικά που μπορούν να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση, όπως η εντόπιση, αφού η φυματίωση προσβάλλει την περιοχή της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και το εγγύς κόλον, η μορφολογία των ελκών, που στη ΝC είναι επιμήκη και μπορούν διαμορφώσουν εικόνα ‘δίκην πλακόστρωτου’, τα αφθοειδή έλκη που ανευρίσκονται στη ΝC και η οζώδης διαμόρφωση του βλεννογόνου που δημιουργεί η φυματίωση. Τίποτα όμως από τα παραπάνω δε θεωρείται παθογνωμικό συγκεκριμένης οντότητας, αλλά χρησιμεύουν ως βοηθητικά στη διάγνωση είτε της μίας είτε της άλλης πάθησης [147].

Άλλη μία ξεχωριστή κλινική οντότητα που αξίζει προσοχής και αναγνώρισης σε σύγκριση με την ΙΦΝΕ, είναι η τμηματική κολίτιδα που εμφανίζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με εκκολπώματα, μια οντότητα που αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Η διάκριση με τη ΝC μπορεί να γίνει με τη διαπίστωση ότι η φλεγμονή περιορίζεται γύρω από τα στόμια των εκκολπωμάτων, σε τμήματα του παχέος που έχουν μόνο εκκολπώματα, δηλαδή συχνότερα στο σιγμοειδές, και ότι ο βλεννογόνος ανάμεσα από τα εκκολπώματα είναι υγιής [148].

Συμπερασματικά η βελτίωση των ενδοσκοπίων με τη χρήση υψηλής ευκρίνειας ενδοσκοπίων (high definition endoscopy) και η χρήση εικονικής χρωμοενδοσκόπησης, είναι ικανές να διαφοροδιαγνώσουν την ΙΦΝΕ από άλλες μορφές κολίτιδας ως ένα βαθμό και ο κλινικός

γιατρός πρέπει να αξιολογήσει και άλλα στοιχεία όπως το ιστορικό και τον παρακλινικό έλεγχο για να οδηγηθεί στη σωστή διάγνωση [149].

#### **4.4 Χρήση της ενδοσκόπησης στην οξεία κολίτιδα από ΙΦΝΕ**

Σε ασθενή με ΙΦΝΕ που παρουσιάζεται με οξεία σοβαρή κολίτιδα, η ενδοσκόπηση είναι πολύτιμη για την εκτίμηση της σοβαρότητας της προσβολής του βλεννογόνου. Συγκεκριμένα η περιορισμένη ενδοσκόπηση και η λήψη βιοψιών καθορίζει με μεγάλη ακρίβεια το μέγεθος της προσβολής, βοηθώντας τον κλινικό γιατρό να πάρει άμεσα και γρήγορα θεραπευτικές αποφάσεις που θα βελτιώσουν την κλινική έκβαση [150]. Πολλές φορές τα κλινικά χαρακτηριστικά ή εργαστηριακοί δείκτες μπορεί να μη συμβαδίζουν σε σοβαρότητα με τα ενδοσκοπικά ευρήματα.

Στην ΕΚ η παρουσία εκτεταμένων και βαθιών εξελκώσεων στην ενδοσκόπηση κατά την εισαγωγή του ασθενούς, συνδυάζεται με αυξημένη πιθανότητα κολεκτομής [151]. Αποφυγή αυτής της δυσάρεστης έκβασης μπορεί να γίνει με τη γρήγορη χρήση βιολογικών παραγόντων ή κυκλοσπορίνης ως θεραπεία διάσωσης [152]. Επίσης ο συνδυασμός ενδοσκόπησης και λήψης βιοψιών μπορεί να αναδείξει επιλοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό ή από *C.difficile*, που οδηγούν είτε σε σοβαρή έξαρση είτε σε αποτυχία της θεραπείας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και αντίστοιχα η θεραπεία αυτών των λοιμώξεων οδηγεί σε ύφεση [153]. Η ενδοσκόπηση σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται ασφαλής αρκεί να γίνεται με ελάχιστη εμφύσηση αέρα και να μη γίνεται προώθηση του οργάνου σε μεγάλο βάθος [154].

#### **4.5 Θεραπευτική ενδοσκόπηση στην ΙΦΝΕ**

Η ενδοσκόπηση μπορεί να έχει θεραπευτικό ρόλο στην αντιμετώπιση των στενώσεων στη ΝΚ και να αποτελεί εναλλακτικό τρόπο αντιμετώπισης, εκτός από τη χειρουργική επέμβαση. Η

αντιμετώπιση γίνεται με διαστολή των στενώσεων με τη χρήση μπαλονιού. Η χρήση μπαλονιού είναι πιο αποτελεσματική σε κοντές στενώσεις (μήκος <4cm) και στις αναστομωτικές στενώσεις. Απαραίτητο είναι πριν την αντιμετώπιση, να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κακοήθειας με τη λήψη βιοψιών [155].

Το ποσοστό επιτυχίας της ενδοσκοπικής διαστολής ανέρχεται σε 86 με 93%, ενώ το ποσοστό της κλινικής επιτυχίας, που σημαίνει την υποχώρηση των αποφρακτικών συμπτωμάτων, ανέρχεται σε ποσοστό 64-70%, με τα δεδομένα αυτά όμως να προέρχονται από αναδρομικές σειρές ασθενών. Το ποσοστό υποτροπής των στενώσεων και η αναγκαιότητα επαναδιαστολής είναι αρκετά υψηλό και ανέρχεται σε 20% μετά από ένα έτος από την αρχική διαστολή και σε 50% στα 5 έτη, αντίστοιχα. Η ενδοσκοπική διαστολή θεωρείται αρκετά ασφαλής, με την πιθανότητα μείζονων επιπλοκών όπως η αιμορραγία και η διάτρηση να ανέρχεται σε 2% [155,156]. Το μέγεθος του μπαλονιού σχετίζεται με την πιθανότητα ύπαρξης επιπλοκών και συγκεκριμένα αυξάνονται αρκετά με τη χρήση μπαλονιών >25mm. Σε διάφορες μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί η τοπική ένεση κορτικοστεροειδών και η συμπληρωματική θεραπεία με IFX, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα επαναστένωσης, με τα αποτελέσματα να είναι αντικρουόμενα [157].

Στην ΕΚ η θεραπευτική ενδοσκόπηση είναι επίσης αρκετά αποτελεσματική για την αντιμετώπιση μετεγχειρητικών στενώσεων στην ειλεοπρωκτική αναστόμωση, μετά από ολική κολεκτομή [158].

#### **4.6 Ενδοσκοπικά συστήματα αξιολόγησης ενεργότητας της ΙΦΝΕ**

Η ανάγκη για πιο αντικειμενική αξιολόγηση της ενεργότητας και της ενδοσκοπικής δραστηριότητας της ΙΦΝΕ οδήγησε στην ανάπτυξη ενδοσκοπικών σκορ με βαθμονόμηση των ευρημάτων. Στον **πίνακα 5** παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των σκορ που διαχρονικά έχουν

αναπτυχθεί για την ΕΚ. Η πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης της ενδοσκοπικής δραστηριότητας της ΙΦΝΕ έγινε από τους Truelove και Witts το 1955 κατά τη διάρκεια μιας μελέτης για τη χρήση της κορτιζόνης για τη θεραπεία της ΕΚ. Η εμφάνιση του βλεννογόνου διαχωρίστηκε σε τρεις κατηγορίες 1) φυσιολογικός ή με ελαφρά υπεραιμία 2) βελτιωμένος 3) χωρίς μεταβολή ή επιδείνωσης της ενδοσκοπικής εικόνας. Παρόλα αυτά αυτή η ταξινόμηση δε διέθετε καλά χαρακτηρισμένες ενδοσκοπικές παραμέτρους [51].

Το 1964 ο Baron και οι συνεργάτες του ερεύνησαν την εμφάνιση του βλεννογόνου σε 60 ασθενείς με ΕΚ χρησιμοποιώντας την άκαμπτη ορθοσιγμοειδοσκόπηση. Η δραστηριότητα της ΕΚ μετρήθηκε με μια κλίμακα από 0-3, βασισμένη κυρίως στη σοβαρότητα της αιμορραγίας. Σημαντικό σε αυτή την μελέτη ήταν η διάκριση μεταξύ της ήπιας και μέτριας ενεργού νόσου με βάση την ευθρυπτότητα βλεννογόνου, που σήμαινε την αιμορραγία του βλεννογόνου με την ελαφρά επαφή με το ενδοσκόπιο. Η ενδοσκοπική ύφεση ορίστηκε σαν σκορ <1. Σε αυτή την κλίμακα δεν αξιολογήθηκε η παρουσία εξελκώσεων και επίσης το Baron score δεν έχει επίσημα πιστοποιηθεί [159]. Το 2005 σε μια μελέτη αποτελεσματικότητας της αντιντεγκρίνης α4β7 παρουσιάστηκε το τροποποιημένο Baron score με κλίμακα από 0-4, με αξιολόγηση αυτή τη φορά περισσότερων παραμέτρων όπως το αγγειακό πρότυπο, η κοκκίωση του βλεννογόνου, η υπεραιμία, η ευθρυπτότητα, η αιμορραγία και η παρουσία εξελκώσεων. Η ενδοσκοπική ύφεση ορίστηκε ως σκορ 0 και η ενδοσκοπική βελτίωση ως μείωση 2 βαθμών από την ενδοσκόπηση αναφοράς [160].

Η κλίμακα Powell-Tuck ή αλλιώς κλίμακα St.Mark, βαθμονόμησε τη σοβαρότητα της φλεγμονής με μια κλίμακα από 0-2, έχοντας και εδώ ως βασικό κριτήριο την αιμορραγία του βλεννογόνου [161]. Η κλίμακα του Sutherland αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια μιας μελέτης για εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των υποκλυσμών μεσαλαζίνης στη θεραπεία της ΕΚ. Για

πρώτη φορά υπάρχουν τρεις διαφορετικές παράμετροι για αξιολόγηση 1) η ευθρυπτότητα του βλεννογόνου 2) η παρουσία εξιδρώματος 3) η αυτόματη αιμορραγία [162].

| Πίνακας 5 Χαρακτηριστικά των ενδοσκοπικών score στη ΕΚ |                                                                                    |                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Όνομα                                                  | Ενδοσκοπικοί Παράμετροι                                                            | Χαρακτηριστικά                                                                                                                                                               |
| <i>Baron score</i>                                     | Αγγειακό δίκτυο, ευθρυπτότητα, αιμορραγία                                          | Εύκολο στον υπολογισμό, δεν εκτιμά την παρουσία ελκών, μη καλή συμφωνία μεταξύ παρατηρητών                                                                                   |
| <i>Powell-Tuck index (St. Mark's Index)</i>            | Αιμορραγία                                                                         | Εκτιμά μόνο την αιμορραγία, μεγάλη υποκειμενικότητα                                                                                                                          |
| <i>Sutherland Index</i>                                | Ευθρυπτότητα, εξίδρωμα, αυτόματη αιμορραγία                                        | Δεν εκτιμά έλκη, όχι ακριβές για ήπια ή μέτρια ευθρυπτότητα                                                                                                                  |
| <i>Mayo endoscopic score</i>                           | Ερυθρότητα, αγγειακό δίκτυο, ευθρυπτότητα, έλκη, αιμορραγία                        | Εύκολο στον υπολογισμό, χρησιμοποιούμενο σε κλινικές μελέτες                                                                                                                 |
| <i>Modified Baron Score</i>                            | Αγγειακό δίκτυο, κοκκίωση, ευθρυπτότητα, έλκη, αιμορραγία                          | Εύκολο στον υπολογισμό, χρησιμοποιούμενο σε κλινικές μελέτες, δε κάνει διάκριση ανάμεσα σε επιφανειακές και βαθιές εξελκώσεις                                                |
| <i>Rachmilewitz Index</i>                              | Αγγειακό δίκτυο, κοκκίωση, βλεννογονική βλάβη (διαβρώσεις, έλκη, εξίδρωμα, βλέννη) | Εύκολο στον υπολογισμό, μεγάλη υποκειμενικότητα στον υπολογισμό της βλεννογονικής βλάβης                                                                                     |
| <i>UCEIS</i>                                           | Αγγειακό δίκτυο, αιμορραγία, διαβρώσεις, έλκη                                      | Μεγάλη ακρίβεια στην εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου καθώς αναπτύχθηκε με αυστηρή μεθοδολογία<br><br>Χαμηλός βαθμός συμφωνίας για τη φυσιολογική εμφάνιση του βλεννογόνου |
| <i>UCCIS</i>                                           | Αγγειακό δίκτυο, κοκκίωση, έλκη, αιμορραγία, ευθρυπτότητα                          | Ακριβές, εύκολο στη χρήση, επικυρωμένο με αυστηρή μεθοδολογία, αναπτύχθηκε από ένα κέντρο, χρειάζεται πιο εκτεταμένη πιστοποίηση                                             |

Το ενδοσκοπικό Mayo σκορ αναπτύχθηκε το 1987 κατά τη μελέτη αποτελεσματικότητας χορήγησης μεσαλαζίνης για τη θεραπεία της ενεργούς ΕΚ. Η κλίμακα περιέχει 4 βαθμίδες από 0-3 με τις εξής περιγραφόμενες διαβαθμίσεις 1) φυσιολογικός βλεννογόνος 2) ήπιο ερύθημα και ήπια απουσία διαγραφής αγγείων 3) ερύθημα, ευθρυπτότητα και διαβρώσεις βλεννογόνου 4) εξελκώσεις και αυτόματη αιμορραγία του βλεννογόνου. Το ενδοσκοπικό Mayo σκορ είναι το πιο

συχνά χρησιμοποιούμενο σκορ αξιολόγησης σε κλινικές μελέτες. Η ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως σκορ 0-1 ενώ ενδοσκοπική επούλωση ορίζεται ως σκορ 0 [163]. Η ανάγκη χρήσης ενός αξιόπιστου εργαλείου για την αξιολόγηση της ενεργότητας της ΕΚ, οδήγησε στην ανάπτυξη του UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity). Το UCEIS περιλαμβάνει την αξιολόγηση 3 παραμέτρων 1) το αγγειακό πρότυπο 2) την αιμορραγία 3) τις διαβρώσεις και εξελκώσεις με ξεχωριστή βαθμονόμηση της κάθε παραμέτρου, ώστε η περιγραφή να είναι πιο αξιόπιστη. Σε αυτή την κλίμακα δεν περιλαμβάνεται η αξιολόγηση της ευθρυπτότητας του βλεννογόνου [164].

Το πιο πρόσφατο σκορ είναι το UCCIS (Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity). Περιλαμβάνει τη αξιολόγηση 6 παραμέτρων και συγκεκριμένα το αγγειακό πρότυπο, την κοκκίωση του βλεννογόνου, τη παρουσία εξελκώσεων και αιμορραγίας, την εκτίμηση της ενδοσκοπικής σοβαρότητας με ορισμένη κλίμακα από 0-4 και την εκτίμηση της σοβαρότητας της ΕΚ σε έκταση ανά 10εκ παχέος εντέρου [165].

Στη NC υπάρχουν 2 σκορ που είναι επικυρωμένα για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου και ένα για την εκτίμηση της υποτροπής μετά το χειρουργείο (**Πίνακας 6**). Το πρώτο είναι το CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity), που αναπτύχθηκε εκτιμώντας τις παραμέτρους όπως η παρουσία εξελκώσεων, η επιφάνεια του αυλού που επηρεάζεται είτε από φλεγμονή είτε από έλκη και η παρουσία στενώσεων. Η παρουσία βαθιών εξελκώσεων αποτελεί από μόνη της δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για τη παρουσία υποτροπιαζόντων συριγγίων και τη διενέργεια κολεκτομής κατά τη διάρκεια της κλινικής πορείας, σε σύγκριση πάντα με ασθενείς που δεν έχουν βαθιές εξελκώσεις στην ενδοσκόπηση [166].

Στη προσπάθεια να απλοποιηθεί το CDEIS, αναπτύχθηκε το δεύτερο διαθέσιμο σκορ εκτίμησης ενεργότητας της νόσου, το SES-CD (Simple endoscopic score for Crohn's disease). Το

SES-CD εξετάζει τις ίδιες παραμέτρους με το CDEIS με διαδικασία απλοποίησης του υπολογισμού της κλίμακας και με ικανή συσχέτιση μεταξύ τους. Αυτό δίνει τη δυνατότητα της μετατροπής του SES-CD σε CDEIS μέσω του ακόλουθου απλού μαθηματικού τύπου  $CDEIS = 0.76 * SES-CD + 0.29$ . Μειονέκτημα και των δύο σκορ αποτελεί το γεγονός ότι μέχρι στιγμής δεν έχουν οριστεί οι τιμές που δηλώνουν την επούλωση του βλεννογόνου [167].

| Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των χρησιμοποιούμενων ενδοσκοπικών scores στη NC |                                                                                                  |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ονομασία                                                                   | Παράμετροι που αξιολογούνται                                                                     | Εφαρμογή                                                                       | Χαρακτηριστικά                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Rutgeerts' score</b>                                                    | Αφθώδη έλκη, αφθώδης ειλεΐτιδα, έλκη, φλεγμονή, στένωση                                          | Μετεγχειρητικά μόνο για την εκτίμηση της περιοχής μετά από ειλεοτυφλική εκτομή | <u>Πλεονεκτήματα:</u><br>Αρκετά διαδεδομένο στη χρήση.<br>Εύκολη εφαρμογή<br><br><u>Αδυναμίες:</u><br>Μη επίσημη επικύρωση                                                                                                                                                                   |
| <b>CDEIS</b>                                                               | Έλκη και μέγεθος ελκών, επιφάνεια εντέρου που καταλαμβάνουν τα έλκη, στενώσεις εξελκωμένες ή όχι | Αξιολόγηση της ενεργότητας στη NC                                              | <u>Πλεονεκτήματα:</u><br>Επικυρωμένο και χρήση σε πολλές κλινικές μελέτες<br>Καλή προγνωστική αξία<br>Χρήσιμο για αξιολόγηση μεταβολών στην ενεργότητα<br><br><u>Αδυναμίες:</u><br>Σύνθετο,<br>Όχι κατάλληλο για χρήση στην καθημερινότητα                                                   |
| <b>SES-CD</b>                                                              | Μέγεθος ελκών, επιφάνεια εντέρου που καταλαμβάνουν τα έλκη, είδος στενώσεων                      | Αξιολόγηση της ενεργότητας στη NC                                              | <u>Πλεονεκτήματα:</u><br>Επικυρωμένο και χρήση σε πολλές κλινικές μελέτες<br>Καλή προγνωστική αξία<br>Χρήσιμο για αξιολόγηση μεταβολών στην ενεργότητα της νόσου<br>Λιγότερο σύνθετο σε σύγκριση με CDEIS<br><br><u>Αδυναμίες:</u><br>Σύνθετο<br>Όχι κατάλληλο για χρήση στην καθημερινότητα |

Η εντατική προσπάθεια ανάπτυξης ενδοσκοπικών σκορ για την εκτίμηση της δραστηριότητας των ΙΦΝΕ προέρχεται από την ανάγκη ποσοτικοποίησης των ευρημάτων στην ενδοσκόπηση, με όσο γίνεται πιο αντικειμενικό τρόπο και επίσης από την ανάγκη ορισμού της ενδοσκοπικής ύφεσης, ώστε να γίνονται οι κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις (**Πίνακας 7**). Ως στόχος τα τελευταία χρόνια προβάλλει όλο και περισσότερο η βλεννογονική επούλωση, καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι η βλεννογονική επούλωση σχετίζεται με καλύτερη κλινική πορεία. Συγκεκριμένα στην ΕΚ η βλεννογονική επούλωση σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο κλινικής υποτροπής, νοσοκομειακής περίθαλψης, κολεκτομής και μικρότερου κινδύνου ανάπτυξης δυσπλασίας και ορθοκολικού καρκίνου.

Παλαιότερα δεδομένα πριν την ανάπτυξη των βιολογικών παραγόντων είχαν ήδη αναδείξει την σημασία της βλεννογονικής επούλωσης. Συγκεκριμένα ασθενείς που πέτυχαν επούλωση του βλεννογόνου στο ένα έτος είχαν χαμηλότερο κίνδυνο κολεκτομής στα πέντε έτη (risk ratio 0.22,  $p = 0.02$ ) [168]. Αντίστοιχα στις μελέτες ACT1 και 2, οι ασθενείς που πέτυχαν βλεννογονική επούλωση με τη χορήγηση infliximab τη βδομάδα 8, είχαν μικρότερο κίνδυνο κολεκτομής στο 1<sup>ο</sup> χρόνο θεραπείας σε σύγκριση με τους ασθενείς με ενδοσκοπική φλεγμονή. Στις μελέτες αυτές η βλεννογονική επούλωση ορίστηκε ως Mayo score 0-1 [169]. Αντίθετα η φλεγμονή στην ενδοσκόπηση συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας με σχετικό κίνδυνο 2.5 ( $p = 0.001$ ) [170]. Επιπλέον η παρουσία σοβαρών ενδοσκοπικών βλαβών όπως εκτεταμένα μεγάλα έλκη, σχετίστηκε με αποτυχία στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε σοβαρές κολίτιδες (σχετικός κίνδυνος 2.32,  $p = 0.007$ ) [171].

Στην NC η βλεννογονική επούλωση συσχετίζεται με αυξημένο χρονικό διάστημα βραχυχρόνιας ύφεσης, μείωση της ανάγκης για νοσοκομειακή περίθαλψη και της ανάγκης για χειρουργική αντιμετώπιση. Όμως μέχρι να οριστούν σαφώς τα κριτήρια για βλεννογονική

επούλωση, προς το παρόν αυτή μπορεί να θεωρηθεί είτε όταν απουσιάζουν οι εξελκώσεις στην ενδοσκόπηση είτε όταν το CDEIS ή το SES-CD σκορ είναι 0 [172].

Πολλά δεδομένα προέρχονται από τις μελέτες χορήγησης βιολογικών παραγόντων. Σε υπομελέτη της ACCENT-1, ασθενείς που πέτυχαν βλεννογονική επούλωση με τη χορήγηση infliximab, είχαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα χωρίς υποτροπή και λιγότερες επιπλοκές από τη νόσο [173]. Επίσης στη μελέτη SONIC ασθενείς με βλεννογονική επούλωση που ορίστηκε ως απουσία εξελκώσεων στην 26<sup>η</sup> εβδομάδα, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή την εβδομάδα 50 [174]. Αντίστοιχα στη μελέτη EXTEND η απουσία εξελκώσεων και CDAI σκορ <150 τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα χορήγησης adalimumab σχετίστηκε τη 52<sup>η</sup> εβδομάδα με καλύτερη ποιότητα ζωής και τάση για λιγότερη ανάγκη για χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου [175]. Βέβαια στη NC υπάρχουν αρκετές δυσκολίες στα πλαίσια ορισμού της βλεννογονικής επούλωσης καθώς η NC μπορεί να προσβάλει όλο το τοίχωμα του βλεννογόνου και προς το παρόν δεν έχουν επικυρωθεί τα cut-off επίπεδα στα σκορ CDEIS και SES-CD που να ορίζουν τη βλεννογονική επούλωση και αυτό παραμένει αντικείμενο προς περαιτέρω μελέτη.

| <b>Πίνακας 7.</b> Χαρακτηριστικά των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων ενδοσκοπικών score για την αξιολόγηση των βλαβών στην ΙΦΝΕ |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ονομασία                                                                                                                    | Παράμετρος/Διαβάθμιση                                                                                                                                                                                                                                   | Εξήγηση                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                              |
| Mayo endoscopic sub score                                                                                                   | Mayo 0<br>Mayo 1<br>Mayo 2<br><br>Mayo 3                                                                                                                                                                                                                | Φυσιολογικός ή επουλωμένος βλεννογόνος<br>Ερυθρότητα, μη εμφανές αγγειακό δίκτυο<br>Διαβρώσεις, ευθρυπτότητα, απουσία διαγραφής αγγείων,<br>προκλητή αιμορραγία<br>Αυτόματη αιμορραγία, έλκη                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                              |
| UCEIS                                                                                                                       | Αγγειακό πρότυπο<br>0<br>1<br>2<br>Αιμορραγία<br>0<br>1<br>2<br>3<br>Διαβρώσεις και έλκη<br>0<br>1<br>2<br>3                                                                                                                                            | Φυσιολογικό<br>Ελαφρώς μη επισημαινόμενο<br>Μη επισημαινόμενο<br><br>Καθόλου<br>Ήπια<br>Μέτρια<br>Σοβαρή<br><br>Καθόλου<br>Άφθες<br>Επιφανειακά έλκη<br>Βαθιά έλκη                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                              |
| Rutgeerts' score                                                                                                            | i0<br>i1<br>i2<br><br>i3<br>i4                                                                                                                                                                                                                          | Καμία βλάβη στο νεοτελικό ειλεό<br><5 αφθοειδή έλκη<br>>5 αφθοειδή έλκη με φυσιολογικό ανάμεσα βλεννογόνο, ή<br>έλκη <1εκ περιορισμένα στην αναστόμωση<br>Διάχυτη αφθώδη ειλείτιδα με φλεγμαίμων βλεννογόνο<br>Διάχυτη φλεγμονή με έλκη ή στένωση                                                                            |                                                                                                                                                                                              |
| CDEIS                                                                                                                       | Βαθιά έλκη<br>Επιφανειακά έλκη<br>Επιφάνεια εντέρου που<br>προσβάλλει η νόσος<br>Επιφάνεια εντέρου που<br>προσβάλλει η νόσος<br>Εξεγκωμένη στένωση<br>Μη εξεγκωμένη στένωση                                                                             | Απόντα 0 βαθμοί<br>Απόντα 0 βαθμοί<br>Βαθμοί 0-10 (ως το αποτέλεσμα οπτικής αναγνώρισης ενός<br>ολόκληρου τμήματος<br>Βαθμοί 0-10 (ως το αποτέλεσμα οπτικής αναγνώρισης ενός<br>ολόκληρου τμήματος<br>Παρόντα 12 βαθμοί<br>Παρόντα 6 βαθμοί<br>Παρούσα 3 βαθμοί<br>Παρούσα 3 βαθμοί<br>Απούσα 0 βαθμοί<br>Απούσα 0 βαθμοί    |                                                                                                                                                                                              |
| SES CD                                                                                                                      | Παρουσία και μέγεθος<br>ελκών<br><br>Έκταση εντερικής<br>επιφάνειας με έλκη<br><br>Έκταση εντερικής<br>επιφάνειας με οποιαδήποτε<br>βλεννογονική βλάβη<br><br>Παρουσία και είδος<br>στενώσεων<br><br>Στένωση/εις, με αδυναμία<br>διόδου του ενδοσκοπίου | Κανένα έλκος<br>Αφθώδη έλκη< 0.5 εκ.<br>Μεγαλύτερα έλκη (0.5-2εκ.)<br>Πολύ μεγάλα έλκη >2 εκ.3<br>0%<br><10%<br>10-30%<br>>30%<br>0%<br><50%<br>50-75%<br>>75%<br>Καμία στένωση<br>Μονήρης στένωση,<br>διαμέσου της οποίας<br>διέρχεται το ενδοσκόπιο<br>Πολλαπλές στενώσεις,<br>διαμέσου των οποίων<br>διέρχεται ενδοσκόπιο | 0 βαθμοί<br>1 βαθμοί<br>2 βαθμοί<br>3 βαθμοί<br>0 βαθμοί<br>1 βαθμοί<br>2 βαθμοί<br>3 βαθμοί<br>0 βαθμοί<br>1 βαθμοί<br>2 βαθμοί<br>3 βαθμοί<br>0 βαθμοί<br>1 βαθμοί<br>2 βαθμοί<br>3 βαθμοί |

#### 4.7 Ο ρόλος της ενδοσκόπησης για επιτήρηση της δυσπλασίας και ορθοκολικού καρκίνου στην ΙΦΝΕ

Οι ασθενείς με μακροχρόνια νόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Παλαιότερη μεταανάλυση έδειξε ότι η συνολική επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου σε ασθενείς με ΕΚ είναι 3.7% [176]. Αντίστοιχα σουηδική πληθυσμιακή μελέτη ανέδειξε αναλογία επίπτωσης 5.7 (95% CI: 4.6–7.0) [177]. Νεότερες μελέτες όμως φαίνεται να δείχνουν μειωμένο κίνδυνο είτε λόγω της αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης της φλεγμονής είτε λόγω στατιστικών αδυναμιών στις παλαιότερες έρευνες [178]. Δύο νεότερες πληθυσμιακές μελέτες κατεβάζουν την αναλογία επίπτωσης του ορθοκολικού καρκίνου σε 2.3 (95%CI: 2.0–2.6) [179] και 2.75 (95%CI: 1.91–3.97) [180], αντίστοιχα. Επίσης, πιο πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε ότι η ΕΚ αυξάνει το κίνδυνο για ορθοκολικό καρκίνο κατά 2.4 φορές [181].

Η NC παρουσιάζει αντίστοιχο κίνδυνο με την ΕΚ, όταν πρόκειται για φλεγμονή που επηρεάζει το παχύ έντερο, ενώ για NC που εντοπίζεται στο τελικό ειλεό, ο κίνδυνος για ορθοκολικό καρκίνο είναι αντίστοιχος με το γενικό πληθυσμό [182].

Έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένοι παράγοντες που αυξάνουν το σχετικό κίνδυνο για ορθοκολικό καρκίνο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η διάρκεια νόσου παρουσιάζει σημαντικό συσσωρευτικό κίνδυνο τόσο σε ΕΚ όσο και σε NC με φλεγμονή στο παχύ έντερο. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι ο κίνδυνος αυξάνει μετά τα 10 έτη νόσου. Παλαιότερη μεταανάλυση έδειξε συσσωρευτικό κίνδυνο καρκίνου για την ΕΚ 2% στα 10 έτη νόσου, 8% στα 20 έτη και 18% στα 30 έτη. Η μέση διάρκεια νόσου κατά τη διάγνωση του καρκίνου ήταν 16.3 έτη (95%CI: 15.0–17.6) [176]. Και σε αυτή τη περίπτωση νεότερες μελέτες μειώνουν τον αντίστοιχο κίνδυνο. Σε ουγγρική πληθυσμιακή μελέτη ο συσσωρευτικός κίνδυνος ήταν 0.6% στα 10 έτη νόσου, 5.4% στα

20 έτη και 7.5% στα 30 έτη [183]. Ο Rutter et al [184] ανέφερε μέση διάρκεια νόσου κατά τη διάγνωση του καρκίνου τα 23.5 έτη. Συνολικά, η μέση ετήσια επίπτωση του καρκίνου στην ΕΚ φαίνεται να είναι σχετικά χαμηλή 0.06–0.20% και ο συσσωρευτικός κίνδυνος στα 30 έτη να είναι 2%.

Οι διαφορές αυτές ανέδειξαν την ετερογένεια του πληθυσμού των ασθενών με ΕΚ και έχουν αναγνωριστεί και άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο, εκτός από τη διάρκεια της νόσου. Η έκταση της νόσου αποτελεί ένα από αυτούς και στη ΕΚ οι ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα αντιμετωπίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο, οι ασθενείς με αριστερόπλευρη κολίτιδα ενδιάμεσο κίνδυνο και οι ασθενείς με ορθίτιδα έχουν τον ίδιο κίνδυνο με το γενικό πληθυσμό. Αντίστοιχα στη ΝΚ όσο μεγαλύτερη είναι η έκταση της φλεγμονής που επηρεάζει το παχύ έντερο, τόσο αυξάνεται αντίστοιχα ο κίνδυνος για καρκίνο όπως κατά αναλογία με την ΕΚ [184].

Η ΠΣΧ αποτελεί επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο. Μετα-ανάλυση ανέδειξε σχετικό κίνδυνο σε ασθενείς με ΕΚ και ΠΣΧ 4.09 (95%CI: 2.89–5.76) συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς με ΕΚ [185]. Επιπλέον, ο ορθοκολικός καρκίνος σε ασθενείς με ΕΚ και ΠΣΧ εμφανίζεται νωρίς στη πορεία νόσου. Σαφείς εξηγήσεις για αυτό τον αυξημένο κίνδυνο δεν υπάρχουν καθώς η φλεγμονή του εντέρου στους ασθενείς με ΕΚ και ΠΣΧ είναι κατά κανόνα ηπιότερη. Θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν αυτή τη παρατήρηση περιλαμβάνουν τη τοξική δράση των χολικών αλάτων και τη κοινή γενετική προδιάθεση ανάμεσα σε ΠΣΧ και τον ορθοκολικό καρκίνο [186].

Το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί και αυτό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου. Πληθυσμιακές μελέτες αλλά και μελέτες σύγκρισης έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο 2-3 φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα το θετικό

οικογενειακό ιστορικό για ορθοκολικό καρκίνο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ συσχετίστηκε με αυξημένο σχετικό κίνδυνο 2.5 φορές (95%CI: 1.4–4.4), που αυξανόταν σε 9.2 (95%CI: 3.7–23), όταν υπήρχε 1<sup>ο</sup> βαθμού συγγενής με ορθοκολικό καρκίνο πριν την ηλικία των 50 [187].

Η νεαρή ηλικία διάγνωσης μπορεί να είναι ανεξάρτητος παράγοντα ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου, με τα δεδομένα να είναι αντικρουόμενα. Στις νεαρότερες ηλικίες οι ΙΦΝΕ τείνουν και να έχουν πιο επιθετική πορεία και μεγαλύτερη φλεγμονή, που σε συνδυασμό με τη μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, δύο επιβεβαιωμένους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες, φαίνεται να ενισχύουν αυτή την υπόθεση, με τα δεδομένα όμως να προέρχονται από παλαιότερες αναδρομικές μελέτες [181]. Όμως στη μελέτη του Rutter διάρκειας 30 ετών [188], τα αποτελέσματα ήταν αντίθετα, με τους ασθενείς που ανέπτυξαν ορθοκολικό καρκίνο να έχουν μεγαλύτερη μέση ηλικία διάγνωσης από τους υπόλοιπους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Η ενδοσκόπηση ως μέσο επιτήρησης στην ΙΦΝΕ έχει ως σκοπό είτε την αναγνώριση προκαρκινικών βλαβών με τη μορφή δυσπλασίας είτε την έγκαιρη διάγνωση του ορθοκολικού καρκίνου σε πρώιμο στάδιο και πιθανώς τη καλύτερη έκβαση [189]. Σε μελέτη σύγκρισης, οι ασθενείς που ήταν σε παρακολούθηση βρέθηκε να έχουν καλύτερη 5-ετή έκβαση σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς παρακολούθηση, με ποσοστό επιβίωσης 100% και 74% για τις δύο ομάδες αντίστοιχα ( $p=0.042$ ). Επίσης ο ορθοκολικός καρκίνος στην ομάδα παρακολούθησης βρισκόταν σε πρωιμότερη μορφή ( $p=0.004$ ) [190].

Ως ηλικία έναρξης της επιτήρησης έχει οριστεί τα 8 έτη από τη διάγνωση της νόσου. Από το πρόγραμμα επιτήρησης εξαιρούνται οι ασθενείς με ΕΚ και πρωκτίτιδα και οι ασθενείς με NC που προσβάλλει μόνο ένα τμήμα του παχέος εντέρου [128]. Τα πλαίσια επανελέγχου όμως διαφέρουν, ανάλογα με τους ατομικούς παράγοντες κινδύνου που υπάρχουν. Αυτό σημαίνει ότι μετά τη κολονοσκόπηση αναφοράς, ασθενείς με ΙΦΝΕ που παρουσιάζουν στένωση ή δυσπλασία

μέσα σε 5 έτη, με ΠΣΧ, με εκτεταμένη κολίτιδα με ενεργό σοβαρή φλεγμονή ή με οικογενειακό ιστορικό ορθοκολικού καρκίνου σε α' βαθμού συγγενή πριν τα 50 έτη, πρέπει να υποβάλλονται ετησίως σε κολονοσκόπηση. Ενδιαμέσου κινδύνου θεωρούνται οι ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα με ήπια φλεγμονή, με ψευδοπολύποδες ή με θετικό οικογενειακό ιστορικό για ορθοκολικό καρκίνο μετά τα 50 έτη που πρέπει να υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση κάθε 2-3 έτη. Στους υπόλοιπους ασθενείς χωρίς σημεία υψηλού κινδύνου η επιτήρηση γίνεται κάθε 5 έτη [191].

Η ενδοσκόπηση επιτήρησης είναι επιθυμητό να γίνεται σε περιόδους ύφεσης, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι θα πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που δε επιτυγχάνουν τον έλεγχο της νόσου. Ευνόητο είναι το γεγονός ότι όπως και στο γενικό πληθυσμό, για να είναι καλύτερη η επιτήρηση χρειάζεται καλός καθαρισμός του εντέρου, επαρκής και σχολαστική επιτήρηση του βλεννογόνου μέσω αυξημένου χρόνου απόσυρσης του οργάνου και κατά το δυνατόν χρήση νεότερων ενδοσκοπίων με δυνατότητα υψηλής ανάλυσης. Η τήρηση αυτών των προϋποθέσεων έχει φανεί ότι αυξάνει το ποσοστό ανεύρεσης της δυσπλασίας [133].

Η χρήση της χρωμοενδοσκόπησης αυξάνει τη δυνατότητα ανεύρεσης της δυσπλασίας, εξαλείφοντας ουσιαστικά την ανάγκη λήψης τυχαίων βιοψιών, τεχνική που πέρα από δαπανηρή και χρονοβόρα μπορεί να μην είναι και αποτελεσματική. Αντίθετα η λήψη βιοψιών γίνεται κατευθυνόμενα σε ύποπτες βλάβες [192]. Για τη χρωμοενδοσκόπηση γίνεται ψεκασμός του βλεννογόνου με indigo carmine ή methylene blue. Μεταανάλυση 6 μελετών που περιλάμβαναν 1277 ασθενείς, έδειξε ότι η ανεύρεση δυσπλασίας συγκριτικά μεταξύ χρωμοενδοσκόπησης και συμβατικής ενδοσκόπησης ήταν 7% υπέρ της πρώτης. Όμως η απόλυτη διαφορά σε ανεύρεση βλαβών με κατευθυνόμενες βιοψίες και στην ανεύρεση επίπεδων βλαβών ήταν 44% (95%CI: 28.6–59.1) και 27% (95%CI: 11.2–41.9) αντίστοιχα υπέρ της χρωμοενδοσκόπησης [193]. Επίσης

η χρωμοενδοσκόπηση δίνει τη δυνατότητα της οπτικής διάκρισης μεταξύ νεοπλαστικών και μη νεοπλαστικών αλλοιώσεων. Σε μια άλλη μετα-ανάλυση η διαγνωστική ακρίβεια της χρωμοενδοσκόπησης στη διάκριση της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας συγκριτικά με το βιοπτικό υλικό, έδειξε ευαισθησία 83.3% και ειδικότητα 91.3% [194].

Η τεχνολογική ανάπτυξη νεότερων τεχνικών όπως το NBI (Narrow Band Imaging), παρόλο πολλά υποσχόμενες για την αντικατάσταση της χρωμοενδοσκόπησης, προς το παρόν δεν έχουν δείξει πειστικά δεδομένα ανωτερότητας και μέχρι στιγμής δε δύναται να προταθούν ως μέσο επιτήρησης. Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες που περιλάμβαναν 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γενιάς ενδοσκόπια με NBI δεν έδειξαν ανωτερότητα έναντι της συμβατικής με άσπρο φως ενδοσκόπησης [195]. Εξελιγμένες τεχνικές όπως η ενδομικροσκόπηση, που δίνει τη δυνατότητα της εκτεταμένης ανάλυσης του βλεννογόνου ως ‘εικονική’ βιοψία, απέχουν αρκετά ακόμα από τη μαζική εφαρμογή, πέρα από χρήση σε ερευνητικά πρωτόκολλα [196].

Η διάγνωση της ύπαρξης δυσπλασίας στο βλεννογόνο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι καθοριστικής σημασίας για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων που μπορεί να έχουν μεγάλο αντίκτυπο στις ζωές των ασθενών. Σε αυτό το στοιχείο ο καθορισμός του βαθμού δυσπλασίας αποτελεί ένα κομβικό σημείο, με τη διάκριση μεταξύ χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης δυσπλασίας να αλλάζει εξ ολοκλήρου τους θεραπευτικούς χειρισμούς και να συστήνεται για την επιβεβαίωση της υψηλόβαθμης δυσπλασίας ο έλεγχος από δύο παθολογοανατόμους [197].

Η ανεύρεση στην ενδοσκόπηση ορατής βλάβης με δυσπλασία περιγράφεται σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Paris. Παλαιότερα αυτές οι βλάβες περιγράφονταν με τον όρο DALM (dysplasia associated lesion or mass), όρος που τείνει να εγκαταλειφθεί καθώς δημιουργεί σύγχυση και δεν επιτρέπει τη συνεννόηση μεταξύ των ενδοσκόπων. Η αντιμετώπιση της βλάβης θα εξαρτηθεί με το αν δύναται να αφαιρεθεί ενδοσκοπικά. Αν αφαιρεθεί, πρέπει να ληφθούν

βιοψίες και από τον παρακείμενο βλεννογόνο για έλεγχο δυσπλασίας γύρω από τα όρια εκτομής. Στη περίπτωση που αφαιρεθεί βλάβη με δυσπλασία αλλά στο παρακείμενο βλεννογόνο δεν υπάρχει δυσπλασία, γίνεται εντατική παρακολούθηση με λήψη βιοψιών κατά προτίμηση με τη χρήση χρωμοενδοσκόπησης ανά 3 μήνες για το πρώτο έτος και μετά ετησίως [133].

Χειρουργική αντιμετώπιση με πρωκτοκολεκτομή συνίσταται στις περιπτώσεις που η βλάβη δε μπορεί να αφαιρεθεί ή σε τυχαίες βιοψίες στο βλεννογόνο ανευρίσκεται υψηλόβαθμη δυσπλασία. Ο λόγος είναι ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης σύγχρονης ή μετάχρονης νεοπλασίας είναι υψηλός, αλλά πλέον με τα νεότερα ενδοσκόπια και αυτή η τακτική αρχίζει να αναθεωρείται [198]. Προτείνεται τελευταία ο προσεκτικός έλεγχος σε κέντρα αναφοράς με χρωμοενδοσκόπηση και υψηλής ευκρίνειας ενδοσκόπια [199]. Η αντιμετώπιση χαμηλόβαθμης δυσπλασίας στη λήψη βιοψιών αποτελεί επίσης σημείο αντικρουόμενων απόψεων για το βέλτιστο χειρισμό. Η καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση προς το παρόν αποτελεί και σε αυτή την περίπτωση ο επανέλεγχος με χρήση χρωμοενδοσκόπησης και ενδοσκόπια υψηλής ανάλυσης για τον έλεγχο ύπαρξης περιεγραμμένης βλάβης. Φαίνεται ότι με τα νεότερης γενιάς ενδοσκόπια, βλάβες που δεν ήταν ορατές με τα συμβατικά ενδοσκόπια λευκού φωτός, μπορούν τελικά να βρεθούν και τείνει να ισχύει η άποψη ότι η δυσπλασία πάντα μπορεί να γίνει ορατή [200]. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν ότι αν βρεθεί χαμηλόβαθμη δυσπλασία σε διαφορετικά σημεία σε τυχαίο έλεγχο με βιοψίες, αυτό είναι ένδειξη για πρωκτοκολεκτομή ενώ άλλοι προτείνουν τη στενή παρακολούθηση με χρωμοενδοσκόπηση [201].



## Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>

### Οι ψευδοπολύποδες στην ΙΦΝΕ

#### 5.1 Ορισμοί και μηχανισμοί σχηματισμού

Οι ψευδοπολύποδες σχηματίζονται ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων κύκλων φλεγμονής και αναγέννησης του εξελκωμένου επιθηλίου [202]. Στη διεθνή βιβλιογραφία εμφανίζονται διάφοροι όροι για να τους περιγράψουν και συγκεκριμένα έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί οι όροι ψευδοπολύποδες (pseudopolyps) [203], φλεγμονώδεις πολύποδες (inflammatory polyps) [204], μεταφλεγμονώδεις πολύποδες (post-inflammatory polyps) [205] και φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες (inflammatory pseudopolyps) [206], δημιουργώντας συχνά σύγχυση. Η τάση αυτή προέκυψε στη βιβλιογραφία από την ανάγκη να διαχωριστούν οι ψευδοπολύποδες από τους 'αληθείς' πολύποδες του εντέρου, δηλαδή κατά βάση από τους αδενωματώδεις πολύποδες. Ο όρος 'ψευδοπολύποδες' εμφανίζεται ως ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος για να περιγράψει αυτή την οντότητα [207].

Η διεργασία σχηματισμού των ψευδοπολυπόδων ακολουθεί ξεχωριστά βήματα που περιλαμβάνει αρχικά την επιβίωση άθικτων νησιδίων επιθηλίου ανάμεσα από εξελκώσεις που δημιουργούνται σε σοβαρά επεισόδια έξαρσης της ΙΦΝΕ. Η εξέλκωση που δημιουργείται διασπά το βλεννογόνο μυϊκό χιτώνα με συνέπεια οι νησίδες του υγιούς παρακείμενου βλεννογόνου που παραμένει, να συμπεριφέρονται ως χαλαρές γλωσσίδες που δίνουν την εντύπωση πολύποδα. Από αυτήν την οπτική, αυτές οι νησίδες αποτελούν τους 'γνήσιους' ψευδοπολύποδες [208]. Με τη συνέχεια της φλεγμονώδους διεργασίας και τη διήθηση του υποβλεννογόνιου χιτώνα από

φλεγμονώδη κύτταρα, σε ορισμένες περιοχές μπορεί να σχηματιστεί κοκκιώδης ιστός, που επίσης δίνει την εντύπωση πολύποδα. Στη συνέχεια κατά τη λύση της φλεγμονής υπάρχει αποκατάσταση της συνέχειας του επιθηλίου, που όμως κατά την αναγεννητική αυτή διαδικασία και την εκτεταμένη επαναεπιθηλιοποίηση μπορούν να σχηματιστούν οι μεταφλεγμονώδεις πολύποδες που παίρνουν το σχήμα τους από τις περισταλτικές κινήσεις του εντέρου και τη ροή των κοπράνων [209]. Συμπερασματικά με βάση τη φάση της φλεγμονής οι ψευδοπολύποδες μπορούν να διαχωριστούν σε 3 ξεχωριστές κατηγορίες 1) τους ψευδοπολύποδες 2) τους φλεγμονώδεις πολύποδες 3) τους μεταφλεγμονώδεις πολύποδες.

## 5.2 Ιστολογία

Η ιστολογική ανάλυση των ψευδοπολυπόδων αποκαλύπτει τις διεργασίες της φλεγμονής που μπορούν να συμβαίνουν σε οξεία και χρόνια μορφή στο τοίχωμα του εντέρου και τις περισσότερες φορές αυτό να γίνεται παράλληλα και ταυτόχρονα σε διαφορετικά σημεία. Για αυτό το λόγο μπορούν να βρεθούν διαφορετικές μορφές ψευδοπολυπόδων στον ίδιο ασθενή, καθώς σε ένα τμήμα εντέρου μπορεί να υπάρχει έντονη φλεγμονή και σε άλλο επούλωση. Όπως προαναφέρθηκε η πρώτη κατηγορία ψευδοπολυπόδων αποτελείται από υγιή ή απλά οιδηματικό βλεννογόνο [210]. Η δεύτερη κατηγορία αποτελείται πρωτευόντως από ένα πυκνό μείγμα φλεγμονωδών στοιχείων όπως λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μαστοκύτταρα (κύτταρα χρόνιας φλεγμονής αλλά και δευτερευόντως από ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα, κύτταρα οξείας φλεγμονής). Η τρίτη κατηγορία αποτελείται από κυλινδρικό επιθήλιο, βλεννογόνο μυϊκό χιτώνα και ο υποβλεννογόσιος χιτώνας περιλαμβάνει ένα στρώμα συνδετικού ιστού και αγγεία [211].

### 5.3 Μορφολογία

Οι ψευδοπολύποδες ποικίλλουν σε μορφολογία και σε αριθμό και μπορούν να είναι επίπεδοι, έμμισχοι και άμισχοι [Εικόνα 1]. Το μέγεθος τους συνήθως είναι μικρότερο του 1.5 εκατοστού, ενώ όταν ξεπερνούν αυτό το μέγεθος αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως γιγάντιοι (giants) [Εικόνα 2] [203]. Κάποιοι ψευδοπολύποδες εμφανίζουν ιδιαίτερη μορφολογία όπως οι νηματοειδείς (filiform) [Εικόνα 3] [212], οι οποίοι μοιάζουν με το μίσχο ενός πολύποδα χωρίς τη κεφαλή, και οι γεφυροποιοί (bridged) [Εικόνα 4], οι οποίοι ουσιαστικά συνδέουν τα απέναντι τοιχώματα του αυλού [213].

### 5.4 Εντόπιση και κατανομή

Οι ψευδοπολύποδες βρίσκονται πιο συχνά στο παχύ έντερο γιατί αυτό προσβάλλεται με φλεγμονή τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝΚ. Στα τμήματα του παχέος εντέρου που οι ψευδοπολύποδες εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα κατά σειρά είναι στο εγκάρσιο, στο κατión, στο σιγμοειδές, ενώ το ορθό αποτελεί τη τοποθεσία με τη μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης των ψευδοπολυπόδων [214]. Παρόλα αυτά επειδή η ΝΚ μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, σε αντίθεση με τη ΕΚ, υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για εμφάνιση ψευδοπολυπόδων στον οισοφάγο [215], στο στομάχι [216], στο λεπτό έντερο [217] και περισσότερο στον τελικό ειλέο [218], ενώ υπάρχουν και σπάνιες αναφορές για εμφάνιση ψευδοπολυπόδων ακόμα και σε νεολήκυθο [219] ή και σε παραρρινίους κόλπους [220]. Όσο αφορά την κατανομή τους, δεν υπάρχει κάποιο μοτίβο αφού μπορεί να βρεθούν μεμονωμένα ή και σε διάφορα τμήματα κατά μήκος του παχέος εντέρου.

Παλαιότερα είχε προταθεί η κατηγοριοποίηση τους με βάση την κατανομή και το μέγεθος

τους στις ακόλουθες κατηγορίες 1) Εντοπισμένοι ψευδοπολύποδες, όταν είναι αρκετοί σε συγκεκριμένο τμήμα του εντέρου και μικρότεροι από 1,5εκ. 2) Εντοπισμένοι γιγάντιοι ψευδοπολύποδες, όταν είτε υπάρχει τουλάχιστον ένας >1.5εκ ή αρκετοί μικρότεροι δημιουργούν ένα συνονθύλευμα που ξεπερνάει το 1.5εκ. [Εικόνα 5] 3) Γενικευμένη ψευδοπολυποδίαση, όταν υπάρχουν πολλοί ψευδοπολύποδες με διάχυτη κατανομή 4) Νηματοειδείς ψευδοπολύποδες όταν υπάρχουν στο τοίχωμα του εντέρου μόνο αυτοί οι ψευδοπολύποδες με την ξεχωριστή αυτή μορφολογία [221].

## 5.5 Επιπολασμός ψευδοπολυπόδων στην ΙΦΝΕ

Οι ψευδοπολύποδες ανευρίσκονται σχετικά συχνά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Συνήθως οι ψευδοπολύποδες εμφανίζονται πιο συχνά σε ασθενείς με ΕΚ σε σχέση με τους ασθενείς με ΝC, με κάποιες βιβλιογραφικές αναφορές να αναφέρουν διπλάσιο επιπολασμό [222]. Οι περισσότερες μελέτες για ψευδοπολύποδες αφορούν ασθενείς με ΕΚ, οι οποίες αναφέρουν ποσοστά επιπολασμού από 4-74% [223,224]. Αυτό το μεγάλο εύρος διακύμανσης μπορεί εύκολα να εξηγηθεί από την μεγάλη ετερογένεια στις ομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν. Στις περισσότερες μελέτες πάντως ο επιπολασμός κυμαίνεται ανάμεσα από 10-30% [225].

Ο επιπολασμός των ψευδοπολυπόδων είναι παρόμοιος και στα δύο φύλα, με τις ηλικιακές ομάδες από 20-40 ετών να εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά. Επίσης δεν υπάρχει συσχέτιση της αύξησης του επιπολασμού με την διάρκεια νόσου. Συγκεκριμένα οι Jalan et al [210] ανέφεραν ότι το 33% των ασθενών που εμφάνισαν ψευδοπολύποδες, είχαν διάρκεια νόσου λιγότερο από 5 μήνες και οι De Dombal et al [214] ανέφεραν ότι σε μια ομάδα 208 ασθενών με ΕΚ, ψευδοπολύποδες εμφανίστηκαν σε ποσοστό 8.8% με την πρώτη έξαρση.

## 5.6 Ψευδοπολύποδες σε άλλες κλινικές οντότητες εκτός ΙΦΝΕ

Αν και οι ψευδοπολύποδες είναι συχνό εύρημα στην ΙΦΝΕ, η παρουσία τους δεν αποτελεί παθογνωμικό εύρημα και δεν μπορούν να χρησιμεύσουν ως ξεχωριστό διαγνωστικό κριτήριο για την ΙΦΝΕ. Σχηματίζονται ως αποτέλεσμα φλεγμονής του βλεννογόνου και αυτό συνεπάγεται ότι μπορούν να ανευρεθούν και σε άλλες φλεγμονώδεις διεργασίες που προσβάλλουν το γαστρεντερικό σωλήνα.

Συγκεκριμένα μπορούν να βρεθούν και σε προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος από φυματίωση [226] ενώ άλλες πιο σπάνιες κλινικές παθήσεις που μπορούν να συνδυαστούν με ψευδοπολύποδες είναι η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα [227], η σχιστοσωμίαση [228], η λοίμωξη με κυτταρομεγαλοϊό [229], η αμοιβαδική κολίτιδα [230], η εκκολπωματίτιδα [231], η ισχαιμική κολίτιδα [232], η σαρκοείδωση [233], η νεκρωτική εντεροκολίτιδα σε νεογνά [234], η κολίτιδα από αντинеοπλασματικούς παράγοντες όπως το ipilimumab [235] κ.α.

## 5.7 Κλινική σημασία των ψευδοπολυπόδων

Η παρουσία των ψευδοπολυπόδων σε ασθενή με ΙΦΝΕ υποδηλώνει έμμεσα την προϋπαρξη εναλλασσόμενων επεισοδίων φλεγμονής με επαναεπιθηλιοποίηση του βλεννογόνου. Ενδείξεις ότι ο σχηματισμός τους επηρεάζεται από το σοβαρό βαθμό φλεγμονής αποτελούν τα στοιχεία ότι αυξάνεται ο αριθμός τους και η συχνότητα εμφάνισης τους με την έκταση και τις βαριές εξάρσεις της νόσου. Σε μια σημαντική μελέτη των χαρακτηριστικών των ψευδοπολυπόδων, οι De dombal et al [214], σε μια σειρά 465 ασθενών, έδειξαν ότι 20% των ασθενών με πανκολίτιδα είχαν και ψευδοπολύποδες και επίσης σε ποσοστό 38% των ασθενών με ψευδοπολύποδες υπήρχε τουλάχιστον μία σοβαρή έξαρση της νόσου που χρειαζόταν τη χορήγηση

κορτικοστεροειδών. Επιπλέον σε μια παλαιότερη μελέτη το 1956, το 57.1 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή λόγω κεραυνοβόλου ΕΚ, παρουσίαζαν ψευδοπολύποδες σε νεκροτομικό υλικό [236]. Αντίστοιχες μελέτες επιβεβαίωσαν αυτά τα δεδομένα, καθώς οι Teague et al [237] παρουσίασαν υψηλό επιπολασμό ψευδοπολυπόδων (41%) σε ασθενείς με πανκολίτιδα και οι Jalan et al [210] ανέφεραν επιπολασμό ψευδοπολυπόδων 31% σε ασθενείς με σοβαρή ΕΚ. Βέβαια η ανεύρεση τους στην ενδοσκόπηση δεν χαρακτηρίζει κάποια συγκεκριμένη φάση της ΙΦΝΕ καθώς βρίσκονται τόσο σε περιόδους έξαρσης αλλά και σε περιόδους ύφεσης της νόσου.

Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν ξεχωριστά προγνωστικά κριτήρια για την εμφάνιση ψευδοπολυπόδων. Σε μια σπάνια βιβλιογραφική αναφορά οι Babic et al [238] βρήκαν ότι τα ανεβασμένα επίπεδα δύο εκ των τριών ακόλουθων παραμέτρων i) της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ii) του πεπτιδίου C4 και iii) του προκολλαγόνου III πεπτιδίου, συσχετίστηκε με θετική προγνωστική αξία 90% για το σχηματισμό ψευδοπολυπόδων.

Οι ψευδοπολύποδες έχουν συνδεθεί με την ταυτόχρονη παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων και συγκεκριμένα με τη μορφή της αρθροπάθειας [210]. Επίσης οι ασθενείς με ψευδοπολύποδες εμφανίζουν σχετικά αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ορθοκολικού καρκίνου σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Συγκεκριμένα η ύπαρξη ψευδοπολυπόδων στην ενδοσκόπηση διπλασιάζει σχεδόν τον κίνδυνο για ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου [239,240]. Βάση αυτής της παρατήρησης η BSG προτείνει η ενδοσκόπηση επιτήρησης να επαναλαμβάνεται κάθε 3 χρόνια [191], το ίδρυμα ECCO κάθε 2 με 3 έτη [128], ενώ η ASGE κάθε 1-3 έτη [133].

Η συνδετική σχέση μεταξύ ψευδοπολυπόδων και ορθοκολικού καρκίνου δεν είναι ξεκάθαρη. Μπορεί αρχικά να υπήρχαν αναφορές για δυνατότητα κακοήθους εξαλλαγής των ψευδοπολυπόδων [208], όμως μετέπειτα μελέτες ξεκαθάρισαν ότι δεν υπόκεινται σε διαδικασία δυσπλασίας και εξαλλαγής, όπως αντίθετα μπορεί να γίνει με τους αδενωματώδεις πολύποδες

[210]. Σπάνιες βιβλιογραφικές αναφορές για την ύπαρξη καρκινώματος *in situ* και υψηλόβαθμης δυσπλασίας σε γιγάντιους ψευδοπολύποδες δεν είναι αρκετές για να αμφισβητήσουν την καλοήθεια τους [241,242].

Η πιθανή εξήγηση για τον αυξημένο κίνδυνο μεταξύ ορθοκολικού καρκίνου και των ψευδοπολυπόδων, αποτελεί το γεγονός ότι σε αμφοτέρους αυξάνεται η επίπτωση όταν υπάρχουν παράμετροι που υποδηλώνουν αυξημένη βαρύτητα της νόσου, όπως η έκταση της νόσου και η ύπαρξη δραστηριότητας της νόσου για μακρύ χρονικό διάστημα [243]. Συμπληρωματικά άλλη μία πιθανή εξήγηση για τη συσχέτιση των ψευδοπολυπόδων με τον ορθοκολικό καρκίνο αποτελεί η παραδοχή ότι η παρουσία τους, ειδικά σε μεγάλους αριθμούς, εμποδίζει τη σωστή ενδοσκοπική επιτήρηση και δε μπορεί να γίνει ενδελεχής έλεγχος του βλεννογόνου [239]. Βέβαια νεότερες μελέτες, έστω και αναδρομικού χαρακτήρα, τείνουν να αμφισβητήσουν τη συσχέτιση του αυξημένου κινδύνου των ψευδοπολυπόδων με ορθοκολικό καρκίνο και προτείνουν να επιμηκυνθούν τα όρια επιτήρησης, χωρίς όμως αυτό να έχει ακόμα ενσωματωθεί στις επίσημες οδηγίες [244, 245].

## **5.8 Διαχείριση ασθενών με ψευδοπολύποδες**

Παρόλο που οι ψευδοπολύποδες έχουν περιγραφεί εκτενώς στην βιβλιογραφία σαν οντότητα, ερωτηματικά παραμένουν για τη βέλτιστη διαχείριση των ασθενών με ψευδοπολύποδες. Η οπτική παρατήρηση τους είναι αρκετή στις περισσότερες των περιπτώσεων για τη σαφή ταυτοποίησή τους. Αυτό σημαίνει ότι αν ο ενδοσκόπος αναγνωρίσει ένα μόρφωμα που προβάλλει στον αυλό ως ψευδοπολύποδα, δε χρειάζεται ούτε να τον αφαιρέσει ούτε να λάβει βιοψίες για να επιβεβαιώσει τη φύση του. Αυτό προϋποθέτει τον ενδελεχή έλεγχο της επιφάνειά του. Χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν τη ταυτότητα ενός ψευδοπολύποδα περιλαμβάνουν την

ανεύρεσή του σε περιοχή υπάρχουσας ή προηγούμενης φλεγμονής, τον αριθμός τους (συνήθως ανευρίσκονται αρκετοί) και την επιφάνεια του (λεία επιφάνεια, σαφή όρια, δυνατότητα αφαίρεσης, εξίδρωμα στην επιφάνεια) [246]. Αυτά τα χαρακτηριστικά στις περισσότερες των περιπτώσεων αρκούν για να διαφοροδιαγνώσουν ένα ψευδοπολύποδα από ένα αδένωμα ή μια οζώδη περιοχή βλεννογόνου με δυσπλασία στους ασθενείς με ΙΦΝΕ [247] **[Εικόνα 6]**.

Δυσκολίες υπάρχουν όταν οι ψευδοπολύποδες είναι πολυάριθμοι ή μεγάλοι σε μέγεθος ή σε περιοχή με μεγάλη φλεγμονή και καθιστούν απαιτητική την ενδοσκοπική παρατήρηση [248] **[Εικόνα 7]**. Η χρωμοενδοσκόπηση μπορεί να αποτελέσει σύμμαχο καθώς οι ψευδοπολύποδες παρουσιάζουν επιφανειακό πρότυπο II κατά την ταξινόμηση του Kudo, ως μη νεοπλασματικοί πολύποδες [249]. Η μεγεθυντική ενδοσκόπηση μπορεί να δώσει παραπάνω πληροφορίες αν υπάρχει αμφιβολία στη ταυτοποίηση ενός ψευδοπολύποδα [250] **[Εικόνα 8]** αλλά η αποτελεσματικότητα της πέφτει όταν υπάρχει φλεγμονή [248]. Σε κάθε περίπτωση αν υπάρχει αμφιβολία, συνίσταται είτε η λήψη πολλαπλών βιοψιών είτε η αφαίρεση του ψευδοπολύποδα, για γίνει ιστοπαθολογική διάγνωση [251].

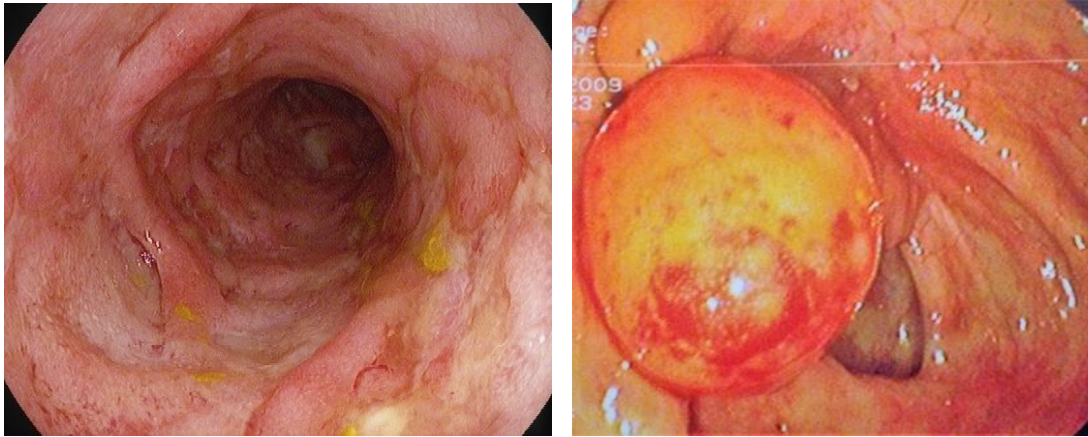
## 5.9 Επιπλοκές ψευδοπολυπόδων και αντιμετώπιση τους

Σε σπάνιες περιπτώσεις οι ψευδοπολύποδες μπορούν να προκαλέσουν επιπλοκές που χρήζουν ειδικής μεταχείρισης, όπως φαρμακευτικής ή ενδοσκοπικής ή χειρουργικής. Οι περισσότερες αναφορές σχετικά με αυτό το θέμα αφορούν τους γιγάντιους ψευδοπολύποδες, οι οποίοι λόγω μεγέθους προκαλούν μηχανικής αιτιολογίας επιπλοκές, όπως εγκολεασμό ή απόφραξη του εντέρου. Σε μια ανασκόπηση 78 ασθενών με γιγάντιους ψευδοπολύποδες, 15% των ασθενών εμφάνισαν απόφραξη και 3% εγκολεασμό. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αντιμετώπιση είναι κατά βάση χειρουργική με εκτομή του πάσχοντος εντέρου. Σε ασθενείς με NC και εντόπιση

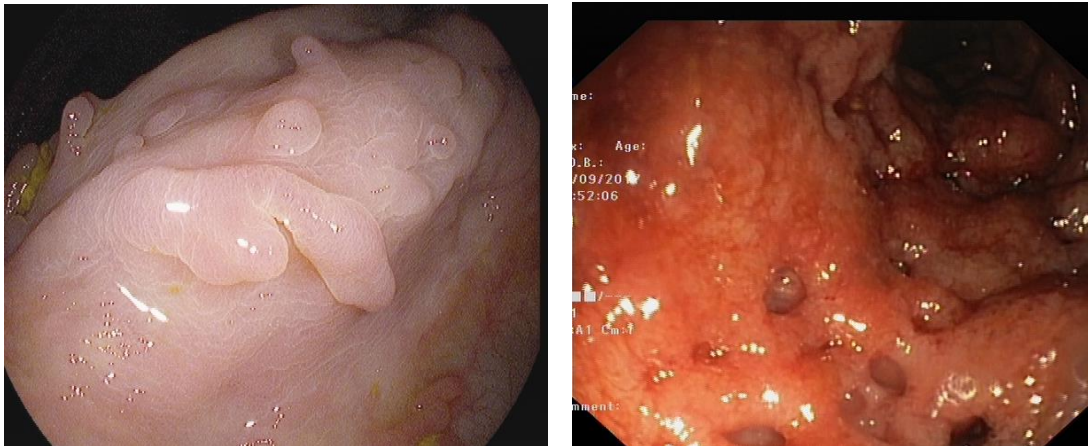
των ψευδοπολυπόδων στο λεπτό έντερο ή στον οισοφάγο, φαινόμενα όπως η δυσφαγία ή η απόφραξη, μπορούν να συμβούν με ψευδοπολύποδες με σχετικά μικρό μέγεθος [205,252].

Επιπλέον υπάρχουν αναφορές για απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σωλήνα [253] ή για σιδηροπενική αναιμία λόγω εξέλκωσης ψευδοπολυπόδων [254]. Η αντιμετώπιση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι κατά βάση ενδοσκοπική είτε με αφαίρεση με πολυπεκτομή ή με τη χρήση μεταλλικών clip και έγχυσης διαλύματος με πρόσμιξη αδρεναλίνης [255,256], ενώ έχει αναφερθεί και επιτυχή αντιμετώπιση με τη χρήση APC [257]. Βέβαια σε καταστάσεις που πολυάριθμοι ψευδοπολύποδες καταλαμβάνουν μεγάλη επιφάνεια και προκαλούν συμπτώματα, η αντιμετώπιση μπορεί να είναι φαρμακευτική με εντατικοποίηση της θεραπείας [258] και πάνω σε αυτό έχουν αναφερθεί η επιτυχής προσθήκη αζαθειοπρίνης [259] ή βιολογικού παράγοντα για μείωση του αριθμού και υποστροφή του μεγέθους τους [260]. Οι χειρουργικές επεμβάσεις χρησιμοποιούνται ως μέσο ύστατης αντιμετώπισης για τον έλεγχο είτε της αιμορραγίας είτε της απώλειας μεγάλου όγκου πρωτεΐνης από τις εξελκωμένες επιφάνειες πολλαπλών ψευδοπολυπόδων [261].

### 5.10 Εικόνες ψευδοπολύποδων



**Εικόνα 1:** Αρκετοί ψευδοπολύποδες διαφόρων μορφών και σχημάτων στο σιγμοειδές, σε ασθενή με έξαρση ελκώδους κολίτιδας **Εικόνα 2:** ‘Γιγάντιος’ ψευδοπολύποδας ~2.5εκ στο ανιόν σε ασθενή με νόσο του Crohn

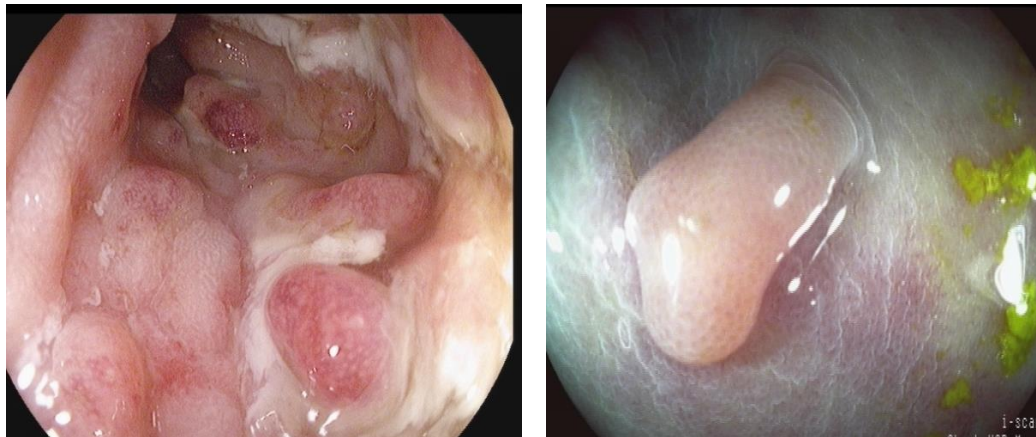


**Εικόνα 3:** Νηματοειδείς ψευδοπολύποδες στο κατιόν κόλον σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα

**Εικόνα 4:** Πολλοί ‘ψευδοπολύποδες σε ασθενή με νόσο Crohn με προσβολή του παχέος εντέρου, που ενώνονται μεταξύ τους



**Εικόνα 5:** Πολλαπλοί ψευδοπολύποδες συγκεντρωμένοι, που συνενώνονται και σχηματίζουν ένα ‘γιγάντιο’ ψευδοπολύποδα στο εγκάρδιο σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα **Εικόνα 6:** Ψευδοπολύποδες σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα σε ύφεση. Η οπτική παρατήρηση είναι αρκετή για την αναγνώριση του ψευδοπολύποδα



**Εικόνα 7:** Πολλοί ψευδοπολύποδες στο σιγμοειδές σε ασθενή με έξαρση ελκώδους κολίτιδας. Η επίτηρηση για δυσπλασία σε βλεννογόνο με έξαρση είναι ιδιαίτερα απαιτητική και μπορεί να απαιτεί τη λήψη πολλαπλών βιοψιών

**Εικόνα 8:** Virtual χρωμοενδοσκόπηση και μεγέθυνση σε ψευδοπολύποδα που δείχνει πρότυπο II κατά Kudo



## **Β.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup>

### Σκοπός της μελέτης

#### 6.1 Εισαγωγή

Η ΙΦΝΕ είναι χρόνιο φλεγμονώδες νόσημα με προσβολή του εντέρου, που χαρακτηρίζεται από περιόδους εξάρσεων και υφέσεων. Η ΕΚ και η NC αποτελούν τις δύο ξεχωριστές οντότητες που αποτελούν την ΙΦΝΕ και παρόλο που εμφανίζουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά στις εκδηλώσεις και στην αιτιοπαθογένεια, έχουν και διακριτές διαφορές. Επιπλέον και οι ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια ως πληθυσμός και μπορούν να ταξινομηθούν σε διαφορετικές κατηγορίες ανάλογα με την έκταση, την εντόπιση και την ενεργότητα της νόσου. Αυτή η διαπίστωση οδηγεί στην ανάγκη να ταυτοποιηθούν ξεχωριστοί παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε πιο επιθετική νόσο ή σε νόσο με περισσότερες επιπλοκές, ώστε με την έγκαιρη και πιο εντατική θεραπευτική παρέμβαση να αλλάξει η φυσική πορεία της νόσου και να υπάρχει βελτίωση της κλινικής πορείας [262].

Η ενδοσκόπηση στους ασθενείς αυτούς αποτελεί βασικό εργαλείο και ο ρόλος της τα τελευταία χρόνια πέρα από τη διάγνωση έχει μετατοπιστεί στην παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Η ενδοσκόπηση μπορεί να δώσει ακριβείς πληροφορίες για την ενεργότητα της νόσου και με συγκεκριμένες παραμέτρους μπορούν να αναγνωρίζονται ασθενείς με διαφορές ανάμεσα στα κλινικά και ενδοσκοπικά ευρήματα, που ωφελούνται από τη πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση, καθώς μειώνονται οι υποτροπές και οι επιπλοκές στη συνέχεια της κλινικής πορείας [263].

Οι ψευδοπολύποδες αποτελούν ένα ξεχωριστό ενδοσκοπικό εύρημα και εμφανίζονται σε μια μεγάλη υποομάδα ασθενών με ΙΦΝΕ σε ένα ποσοστό 10-30%. Οι ψευδοπολύποδες

σχηματίζονται στο τοίχωμα του εντέρου μετά από εναλλασσόμενους κύκλους φλεγμονής και επούλωσης του βλεννογόνου. Η παρουσία τους δε χαρακτηρίζει συγκεκριμένη περίοδο της νόσου καθώς αναγνωρίζονται στην ενδοσκόπηση τόσο σε περιόδους εξάρσεων όσο και σε περιόδους ύφεσης. Για αυτό το λόγο παρόλο που αποτελούν συχνό εύρημα, δεν περιλαμβάνονται στις ενδοσκοπικές κλίμακες ενεργότητας της νόσου [243].

## 6.2 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός αυτής της έρευνας ήταν η μελέτη των ασθενών με ΕΚ και ψευδοπολύποδες, όσο αφορά την κλινική έκβαση σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς με ΕΚ και πιο συγκεκριμένα τη διερεύνηση της σχέσης του ευρήματος των ψευδοπολυπόδων στην ενδοσκόπηση με ανάγκη ή μη για πιο εντατική θεραπεία, με την ανάγκη ή μη γρήγορης κλιμάκωσης της θεραπείας και με αυξημένη πιθανότητα ή όχι νοσηλείας των ασθενών. Παράλληλα μέσω των επιδημιολογικών δεδομένων έγινε σύγκριση των ασθενών αυτών με ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες για να διερευνηθεί η πιθανή ύπαρξη διαφορών σε επιδημιολογικά χαρακτηριστικά. Δευτερευόντως στα πλαίσια της ενδοσκοπικής μελέτης, διερευνήθηκε αφενός η σχέση των ψευδοπολυπόδων με τις ενδοσκοπικές κλίμακες ενεργότητας της νόσου όπως το ενδοσκοπικό Mayo score, αφετέρου το ενδεχόμενο πιθανής συνύπαρξης των ψευδοπολυπόδων με το ενδοσκοπικό εύρημα της στένωσης του εντερικού αυλού. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπήρξε η μελέτη της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με ψευδοπολύποδες όσο αφορά τη χρήση βιολογικών θεραπειών, που θα μπορούσε έμμεσα να υποδηλώνει αυξημένο φορτίο νόσου σε αυτή την ομάδα ασθενών.

## Κεφάλαιο 7<sup>ο</sup>

### Μεθοδολογία

#### 7.1 Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για μονοκεντρική αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε στη Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, το οποίο αποτελεί κέντρο αναφοράς για την αντιμετώπιση και παρακολούθηση των ασθενών με ΙΦΝΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος ήταν η ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας, η κλιμάκωση της θεραπείας με χρήση βιολογικών παραγόντων ή κολεκτομή και η ανάγκη νοσηλείας σχετιζόμενης με την ΕΚ σε ασθενείς με ΕΚ με ή χωρίς ψευδοπολύποδες. Ως κλιμάκωση θεραπείας ορίστηκε οποιαδήποτε διαφοροποίηση στη θεραπεία μεταξύ του χρονικού διαστήματος που μεσολάβησε ανάμεσα στη πρώτη κολονοσκόπηση με ή χωρίς ψευδοπολύποδες και το τέλος της παρακολούθησης των ασθενών, με την ακόλουθη κατηγοριοποίηση :

α) από καμία θεραπεία ή τη θεραπεία συντήρησης με 5-αμινοσαλικυλικά (5-ASA) στη χρήση είτε ανοσοτροποποιητικών (IMM), που περιλαμβάνουν την αζαθειοπρίνη, την 6-μερκατοπτουρίνη και την μεθοτρεξάτη, είτε στη χορήγηση βιολογικής θεραπείας, που περιλαμβάνει τη χρήση anti-TNF- $\alpha$  παραγόντων και το vedolizumab, είτε στη διενέργεια κολεκτομής

β) από τη χορήγηση ανοσοτροποποιητικών σε χορήγηση βιολογικών παραγόντων ή τη διενέργεια κολεκτομής

γ) από τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων στη διενέργεια κολεκτομής

Ως νοσηλεία σχετιζόμενη με την ΕΚ ορίστηκε οποιαδήποτε νοσηλεία προέκυψε στα πλαίσια ενεργότητας της νόσου και σε νοσηλεία που αφορούσε την αντιμετώπιση της νόσου στα πλαίσια εξάρσεων. Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κολεκτομή στα πλαίσια μη ελέγχου της ΕΚ και μη ανταπόκρισης στην φαρμακευτική αγωγή και όχι στα πλαίσια εμφάνισης δυσπλασίας ή ορθοκολικού καρκίνου.

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο ενδιαφέροντος αποτέλεσε η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της συνύπαρξης των ψευδοπολυπόδων με στένωση του εντερικού αυλού.

## 7.2 Υλικό-Πληθυσμιακό Δείγμα

Ασθενείς με διάγνωση ΕΚ και παρακολούθηση από τον Ιανουάριο του 2000 έως και τον Ιούνιο 2017 ήταν υποψήφιοι για ένταξη στη μελέτη. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ελλιπή κλινική παρακολούθηση, τα ελλιπή στοιχεία για τη φαρμακευτική αγωγή τους και τα ελλιπή ενδοσκοπικά δεδομένα. Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς με ακαθόριστη κολίτιδα και ασθενείς που η διάγνωση τους άλλαξε από ΕΚ σε NC. Για ανάλυση συμπεριελήφθησαν δεδομένα από τις ενδοσκοπήσεις, όταν αφορούσαν ενδοσκοπήσεις που γινόταν στα πλαίσια ελέγχου της ενεργότητας της νόσου και όχι στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στη πρώτη ανήκαν ασθενείς με ψευδοπολύποδες και στη δεύτερη χωρίς ψευδοπολύποδες. Το κριτήριο των ψευδοπολυπόδων ήταν η σαφή αναγνώριση τους σε ενδοσκόπηση κατώτερου πεπτικού και επί αμφιβολίας, η ιστολογική αναγνώριση τους σε βιοψτικό υλικό.

## Κεφάλαιο 8<sup>ο</sup>

### Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με στόχο την παρουσίαση των τιμών της διάμεσης τιμής με το αντίστοιχο διατεταρτημοριακό εύρος (interquartile range-IQR) για τις συνεχείς μεταβλητές και τη παρουσίαση των τιμών σε συχνότητα και ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές. Στη συνέχεια έγινε σύγκριση των κατηγορικών και συνεχών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων με την εφαρμογή του Fisher exact test για τις κατηγορικές μεταβλητές και του chi-square και Mann-Whitney U-test για τις συνεχείς μεταβλητές, αντίστοιχα.

Η επίδραση των ψευδοπολυπόδων στη συσσωρευτική πιθανότητα κλιμάκωσης της θεραπείας, στη κλιμάκωση της θεραπείας σε βιολογικούς παράγοντες ή στη διενέργεια κολεκτομής και στη πιθανότητα νοσηλείας σχετιζόμενης με την ΕΚ, αξιολογήθηκε με τη χρήση μοντέλων επιβίωσης (time-to-event). Οι καμπύλες Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκαν για να αναδείξουν τις καμπύλες συσσωρευτικής επίδρασης, συγκρινόμενο με το log-rank test.

Επίσης πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις παλινδρόμησης κινδύνου Cox (proportional hazards regression analyses Cox) για τον προσδιορισμό των ανεξάρτητων επιδράσεων των μεταβλητών που σχετίζονται με την κλιμάκωση της θεραπείας, την κλιμάκωση της θεραπείας σε βιολογικούς παράγοντες ή τη χειρουργική επέμβαση και τη νοσηλεία που σχετίζεται με ΕΚ. Επίσης, διεξήχθη μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση μεταβλητών δυαδικής λογιστικής παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό των ανεξάρτητων επιδράσεων των μεταβλητών για πιθανή συσχέτιση με την ύπαρξη στένωσης του εντέρου.

Οι μεταβλητές περιλάμβαναν το φύλο, την ηλικία κατά τη διάγνωση, την εκτεταμένη κολίτιδα, το κάπνισμα, τη χρήση κορτικοστεροειδών κατά τη διάγνωση, το ενδοσκοπικό Mayo score στη διάγνωση και τους ψευδοπολύποδες. Μόνο οι μεταβλητές με τιμή  $p < 0,1$  κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση εισήχθησαν σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο επιλογής Wald Backward. Οι αναλύσεις περιγραφικής στατιστικής και τα μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα έγιναν χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα SPSS έκδοση 23.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) και GraphPad Prism έκδοση 5.03 για Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

## Κεφάλαιο 9<sup>ο</sup>

### Αποτελέσματα

#### 9.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Συνολικά 83 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη από τους αρχικώς 155 ασθενείς με ΕΚ των οποίων τα ιατρικά αρχεία ελέγχθηκαν αρχικά για πιθανή είσοδο στη μελέτη. Οι λόγοι που οι υπόλοιποι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη, ήταν τα ελλιπή ενδοσκοπικά και κλινικά δεδομένα κατά την παρακολούθηση. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν τα 2.8 έτη (IQR: 1.1-4.9). Συγκεκριμένα για τους ασθενείς με ψευδοπολύποδες το μέσο διάστημα παρακολούθησης ήταν τα 3.4 έτη (IQR: 1.3-9.3) και για τους ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες τα 2.6 έτη (IQR: 1.1-4.4), χωρίς στατιστική διαφορά ( $p=0.341$ ),

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών παρουσιάζονται στον **πίνακα 8**

**Πίνακας 8:** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συγκρινόμενων ομάδων ασθενών

| <b>Πίνακας 8.</b>                            |               |                                       |                                          |                |
|----------------------------------------------|---------------|---------------------------------------|------------------------------------------|----------------|
|                                              | <b>Σύνολο</b> | <b>Ασθενείς με<br/>ψευδοπολύποδες</b> | <b>Ασθενείς χωρίς<br/>ψευδοπολύποδες</b> | <b>p value</b> |
| N                                            | 83            | 25                                    | 58                                       |                |
| Άρρεν φύλο, (%)                              | 46 (55)       | 16 (64)                               | 28 (48)                                  | 0.343          |
| Μέση ηλικία διάγνωσης (IQR), σε έτη          | 41 (27-61)    | 40 (27-62)                            | 43 (27-61)                               | 0.846          |
| Εκτεταμένη κολίτιδα, (%)                     | 37 (45)       | 17 (68)                               | 20 (34)                                  | <b>0.013</b>   |
| Ιστορικό καπνίσματος (%)                     | 44 (53)       | 15 (60)                               | 29 (50)                                  | 0.476          |
| ΚΣ στη διάγνωση (%)                          | 31 (37)       | 7 (28)                                | 24(41)                                   | 0.325          |
| Ενδοσκοπικό Mayo score στην<br>διάγνωση, (%) |               |                                       |                                          | 0.435          |
| 0                                            | 0 (0)         | 0 (0)                                 | 0 (0)                                    |                |
| 1                                            | 12 (14)       | 3 (12)                                | 9 (16)                                   |                |
| 2                                            | 49 (59)       | 13 (52)                               | 36 (62)                                  |                |
| 3                                            | 22 (27)       | 9 (36)                                | 13 (22)                                  |                |

**ΚΣ:** κορτικοστεροειδή

**IQR:** interquartile range, διατεταρτημοριακό εύρος

## 9.2 Ανάγκη κλιμάκωσης θεραπείας

Συνολικά σε 37 ασθενείς (45%) υπήρξε ανάγκη για κλιμάκωση της θεραπείας. Στα επιμέρους αποτελέσματα στην ομάδα των ασθενών με ψευδοπολύποδες η κλιμάκωση της θεραπείας έγινε σε 17 ασθενείς (68%). Στους ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες η κλιμάκωση της θεραπείας έγινε σε 20 ασθενείς (34%). **Πίνακας 9**

Η πιθανότητα κλιμάκωσης της θεραπείας ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών με ψευδοπολύποδες, συγκρινόμενοι πάντα με τους ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες (Log-rank  $p=0.011$ ). Η αθροιστική πιθανότητα για κλιμάκωση της θεραπείας κατά το πρώτο έτος της κλινικής πορείας στους ασθενείς με ψευδοπολύποδες ήταν 44.5% (standard error: 0.1) ενώ αντίθετα ήταν πιο χαμηλή στους ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες 21.9% (SE: 0.057). Η παρουσία των ψευδοπολυπόδων ήταν η μόνη μεταβλητή που σχετίστηκε με ανεξάρτητο τρόπο με την ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας στο υπό μελέτη πληθυσμιακό δείγμα. (HR 2.3, 95%CI: 1.2-4.3,  $p=0.014$ ) [Σχεδιάγραμμα 1].

**Πίνακας 9:** Μεταβλητές που μελετήθηκαν σε σχέση με την ανάγκη κλιμάκωσης  
θεραπείας ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες ασθενών

| <b>Πίνακας 9.</b>                       |                            |           |               |                              |           |              |
|-----------------------------------------|----------------------------|-----------|---------------|------------------------------|-----------|--------------|
|                                         | <b>Univariate analysis</b> |           |               | <b>Multivariate analysis</b> |           |              |
| <b>Μεταβλητές</b>                       | <b>p</b>                   | <b>HR</b> | <b>95% CI</b> | <b>p</b>                     | <b>HR</b> | <b>95%CI</b> |
| Εκτεταμένη κολίτιδα                     | 0.059                      | 1.9       | 0.9-3.6       |                              |           |              |
| Άρρεν φύλο                              | 0.240                      | 0.7       | 0.3-1.3       |                              |           |              |
| Ηλικία διάγνωσης                        | 0.533                      | 0.99      | 0.98-1.01     |                              |           |              |
| ΚΣ στη διάγνωση                         | 0.452                      | 1.3       | 0.7-2.5       |                              |           |              |
| Κάπνισμα                                | 0.813                      | 1.1       | 0.6-2.1       |                              |           |              |
| Ενδοσκοπικό Mayo score στην<br>διάγνωση | 0.666                      | 1.1       | 0.7-1.9       |                              |           |              |
| Ψευδοπολύποδες                          | <b>0.011</b>               | 2.3       | 1.2-4.3       | <b>0.014</b>                 | 2.3       | 1.2-4.3      |

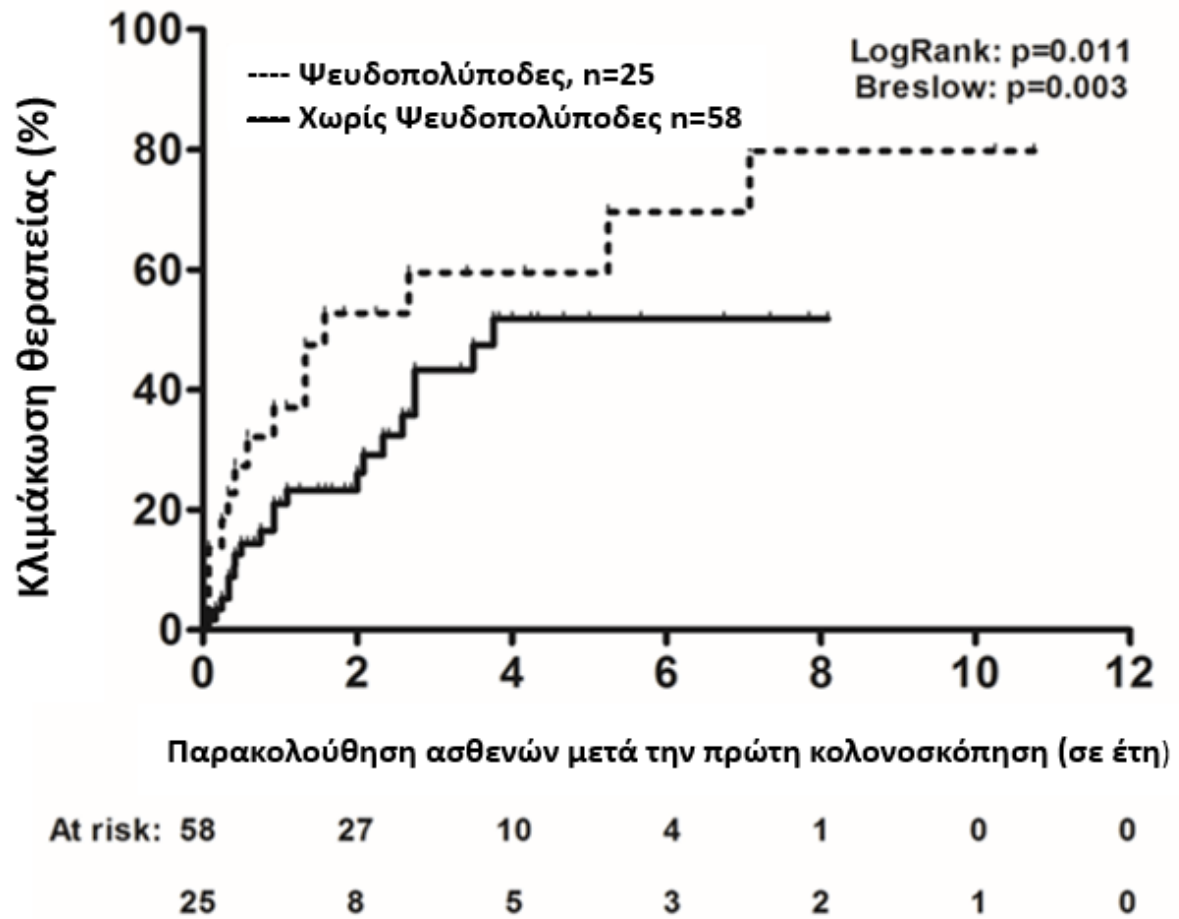
**ΚΣ:** κορτικοστεροειδή

**CI:** Confidence interval, διάστημα εμπιστοσύνης

**HR:** Hazard ratio, πιθανότητα κινδύνου

**Univariate analysis:** Μονοπαραγοντική ανάλυση

**Multivariate analysis:** Πολυπαραγοντική ανάλυση



## Σχεδιάγραμμα 1

Καμπύλη Kaplan-Meier συσσωρευτικής πιθανότητας κλιμάκωσης της θεραπείας σε ασθενείς με ψευδοπολύποδες (διακεκομμένη γραμμή) και σε ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες (συνεχόμενη γραμμή)

### 9.3 Ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας σε βιολογικό παράγοντα ή κολεκτομή

Στην υποανάλυση της μελέτης που αφορούσε την ανάγκη κλιμάκωσης σε βιολογική θεραπεία ή σε κολεκτομή, συνολικά αυτό έγινε σε 13 (16%) από τους συνολικά 81 ασθενείς, καθώς ήδη 2 ασθενείς έλαβαν βιολογική θεραπεία απευθείας μετά τη διάγνωση και παρέμειναν σε αυτή. Όσο αφορά τα επιμέρους αποτελέσματα, στην ομάδα των ψευδοπολυπόδων 8 ασθενείς (35%) κατέληξαν σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες και 1 με κολεκτομή  $n=1$  (6%). Στην ομάδα των ασθενών χωρίς ψευδοπολύποδες τα αντίστοιχα αποτελέσματα ήταν 3 ασθενείς (5.3%) που χρειάστηκαν να λάβουν βιολογικούς παράγοντες και 1 ασθενής που υποβλήθηκε σε κολεκτομή (1.8%). **Πίνακας 10**

Η πιθανότητα κλιμάκωσης της θεραπείας σε βιολογική θεραπεία ή κολεκτομή ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών με ψευδοπολύποδες, συγκρινόμενοι πάντα με τους ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες (Log-rank  $p=0.001$ ). Η αθροιστική πιθανότητα για κλιμάκωση σε βιολογική θεραπεία ή χειρουργική αντιμετώπιση κατά το πρώτο έτος της κλινικής πορείας στους ασθενείς με ψευδοπολύποδες ήταν 25.1% (SE: 0.098) ενώ αντίθετα ήταν πιο χαμηλή στους ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες 6.5% (SE: 0.037). Η παρουσία των ψευδοπολυπόδων ήταν η μόνη μεταβλητή που σχετίστηκε με ανεξάρτητο τρόπο με την ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας στο υπό μελέτη πληθυσμιακό δείγμα (HR 6.3, 95%CI: 1.9-20.7,  $p=0.002$ ) [Σχεδιάγραμμα 2]

**Πίνακας 10:** Μεταβλητές που μελετήθηκαν σε σχέση με την ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας σε βιολογικούς παράγοντες ή σε κολεκτομή ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες ασθενών

| <b>Πίνακας 10.</b>                   |                            |           |               |                              |            |                 |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------|---------------|------------------------------|------------|-----------------|
|                                      | <b>Univariate analysis</b> |           |               | <b>Multivariate analysis</b> |            |                 |
| <b>Μεταβλητές</b>                    | <b>p</b>                   | <b>HR</b> | <b>95% CI</b> | <b>p</b>                     | <b>HR</b>  | <b>95%CI</b>    |
| Εκτεταμένη κολίτιδα                  | 0.054                      | 3.2       | 0.98-10.4     |                              |            |                 |
| Άρρεν φύλο                           | 0.159                      | 0.4       | 0.1-1.4       |                              |            |                 |
| Ηλικία διάγνωσης                     | 0.658                      | 0.99      | 0.96-1.02     |                              |            |                 |
| ΚΣ στη διάγνωση                      | 0.521                      | 1.4       | 0.5-4.3       |                              |            |                 |
| Κάπνισμα                             | 0.791                      | 0.9       | 0.3-2.6       |                              |            |                 |
| Ενδοσκοπικό Mayo score στην διάγνωση | 0.941                      | 1         | 0.4-2.4       |                              |            |                 |
| Ψευδοπολύποδες                       | <b>0.001</b>               | 6.3       | 1.9-20.7      | <b>0.002</b>                 | <b>6.3</b> | <b>1.9-20.7</b> |

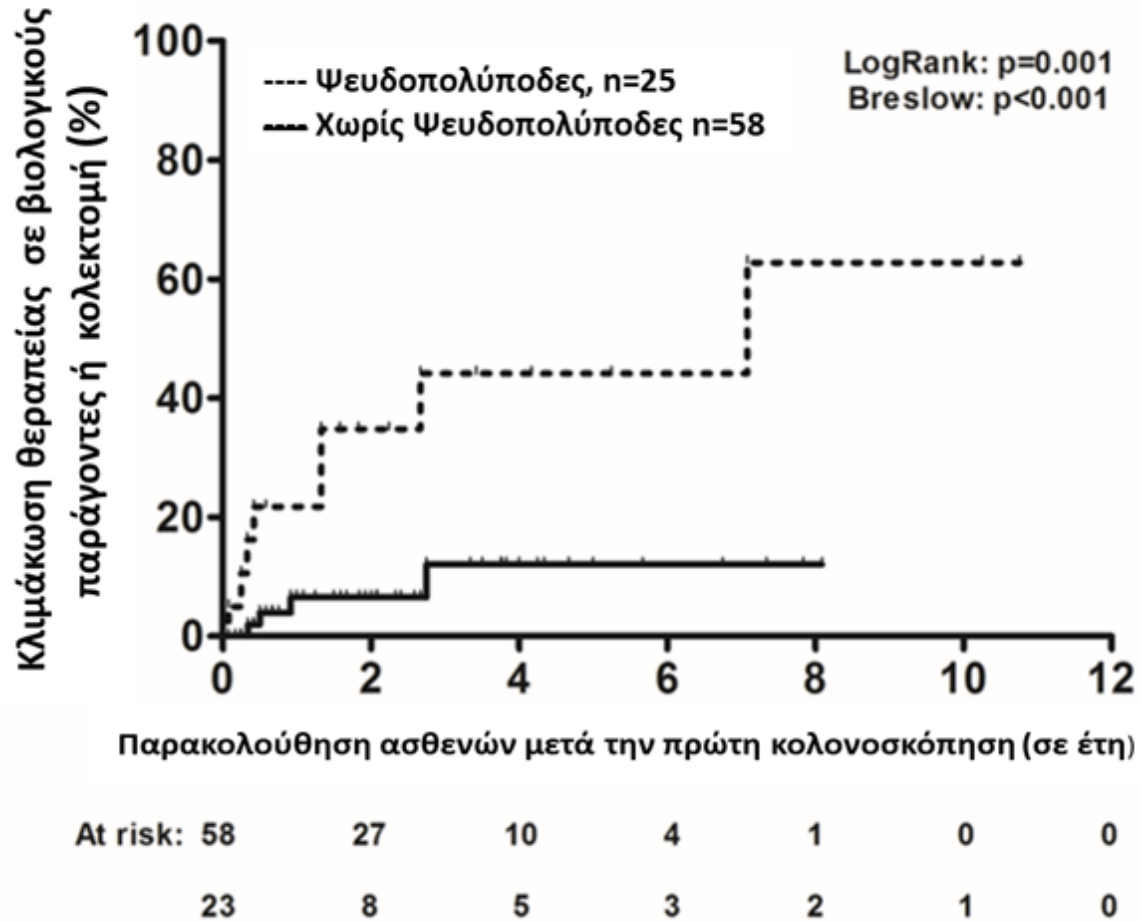
**ΚΣ:** κορτικοστεροειδή

**CI:** Confidence interval, διάστημα εμπιστοσύνης

**HR:** Hazard ratio, πιθανότητα κινδύνου

**Univariate analysis:** Μονοπαραγοντική ανάλυση

**Multivariate analysis:** Πολυπαραγοντική ανάλυση



## Σχεδιάγραμμα 2

Καμπύλη Kaplan-Meier συσσωρευτικής πιθανότητας κλιμάκωσης της θεραπείας σε βιολογικούς παράγοντες ή κολεκτομή σε ασθενείς με ψευδοπολύποδες (διακεκομμένη γραμμή) και σε ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες (συνεχόμενη γραμμή)

#### 9.4 Ανάγκη νοσηλείας σχετιζόμενης με τη δραστηριότητα της ΕΚ

Στη μελέτη της ανάγκης για νοσηλεία σχετιζόμενης με ΕΚ, συνολικά κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 41 (49%) ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία νοσηλεία σχετιζόμενη με την ενεργότητα της νόσου. Στα επιμέρους αποτελέσματα στην ομάδα των ασθενών με ψευδοπολύποδες υπήρξαν 14 ασθενείς (56%) και αντίστοιχα στην ομάδα χωρίς ψευδοπολύποδες υπήρξαν 27 ασθενείς (47%). **Πίνακας 11**

Η πιθανότητα για νοσηλεία ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια (Log-rank  $p=0.428$ ). Η αθροιστική πιθανότητα για νοσηλεία σχετιζόμενη με την ενεργότητα της ΕΚ κατά το πρώτο έτος της κλινικής πορείας στους ασθενείς με ψευδοπολύποδες ήταν 32.5% (SE: 0.095) και στους ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες ήταν αντίστοιχα 27.5% (SE: 0.061). Η εκτεταμένη κολίτιδα ήταν η μόνη μεταβλητή που σχετίστηκε με ανεξάρτητο τρόπο με την ανάγκη νοσηλείας στο υπό μελέτη πληθυσμιακό δείγμα. (HR 1.9, 95%CI : 1.1-3.6,  $p=0.040$ ). Αντίθετα η παρουσία των ψευδοπολυπόδων δε σχετίστηκε με αυξημένη ανάγκη νοσηλείας ( $p=0.434$ ).

**[Σχεδιάγραμμα 3]**

**Πίνακας 11:** Μεταβλητές που μελετήθηκαν σε σχέση με την ανάγκη νοσηλείας σχετιζόμενης με την ΕΚ ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες ασθενών

| <b>Πίνακας 11.</b>                   |                            |           |              |                              |           |              |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------|--------------|------------------------------|-----------|--------------|
|                                      | <b>Univariate analysis</b> |           |              | <b>Multivariate analysis</b> |           |              |
| <b>Μεταβλητές</b>                    | <b>p</b>                   | <b>HR</b> | <b>95%CI</b> | <b>p</b>                     | <b>HR</b> | <b>95%CI</b> |
| Εκτεταμένη κολίτιδα                  | <b>0.035</b>               | 1.9       | 1.1-3.6      | <b>0.040</b>                 | 1.9       | 1.1-3.6      |
| Άρρεν φύλο                           | 0.788                      | 1.1       | 0.6-2        |                              |           |              |
| Ηλικία διάγνωσης                     | 0.411                      | 1         | 0.99-1.02    |                              |           |              |
| ΚΣ στη διάγνωση                      | 0.055                      | 1.8       | 0.99-3.4     |                              |           |              |
| Κάπνισμα                             | 0.232                      | 1,5       | 0.8-2.8      |                              |           |              |
| Ενδοσκοπικό Mayo score στην διάγνωση | 0.226                      | 1.4       | 0.8-2.3      |                              |           |              |
| Ψευδοπολύποδες                       | 0.434                      | 1.3       | 0.7-2.5      |                              |           |              |

**ΕΚ:** ελκώδη κολίτιδα

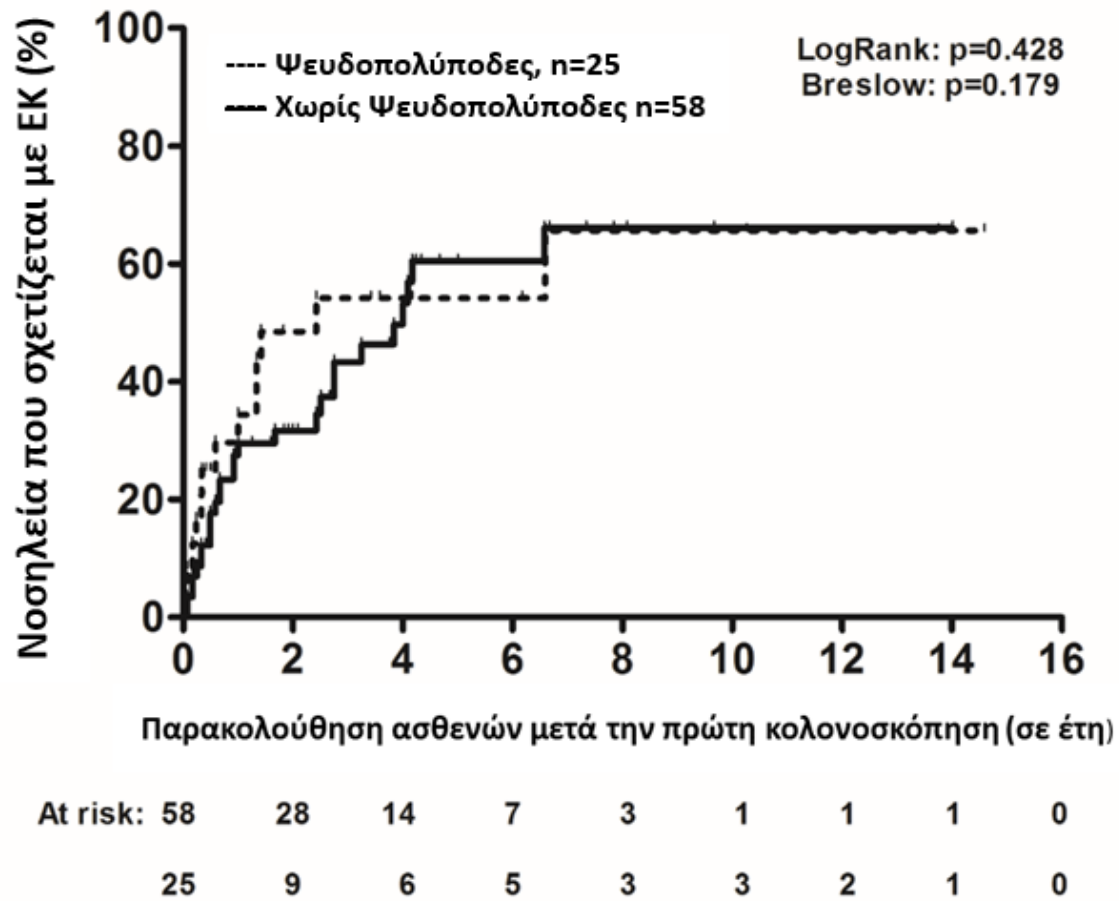
**ΚΣ:** κορτικοστεροειδή

**CI:** Confidence interval, διάστημα εμπιστοσύνης

**HR:** Hazard ratio, πιθανότητα κινδύνου

**Univariate analysis:** Μονοπαραγοντική ανάλυση

**Multivariate analysis:** Πολυπαραγοντική ανάλυση



### Σχεδιάγραμμα 3

Καμπύλη Kaplan-Meier συσσωρευτικής πιθανότητας νοσηλείας σχετιζόμενης με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) σε ασθενείς με ψευδοπολύποδες (διακεκομμένη γραμμή) και σε ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες (συνεχόμενη γραμμή)

### 9.5 Στένωση του εντερικού αυλού

Συνολικά 8 ασθενείς (9.6%) παρουσίασαν στένωση του εντερικού αυλού κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Από αυτούς οι 5 ασθενείς ήταν στην ομάδα των ψευδοπολυπόδων (20%) και 3 ασθενείς ήταν στην ομάδα των ασθενών χωρίς ψευδοπολύποδες (5.3%). Η στατιστική ανάλυση με μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε οριακή στατιστική συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης των ψευδοπολυπόδων και της συνύπαρξης με στένωση του εντερικού αυλού κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών (OR 4.6, 95%CI: 1-21,  $p=0.050$ ). Η διενέργεια πολυπαραγοντικής ανάλυσης δεν ήταν εφικτή καθώς καμία άλλη μεταβλητή δε σχετίστηκε με την ύπαρξη στένωσης του εντερικού αυλού με τιμή  $p < 0.1$ . **Πίνακας 12**

**Πίνακας 12:** Μεταβλητές που μελετήθηκαν για την πιθανή συσχέτιση παραγόντων με τη παρουσία στένωσης του εντερικού αυλού ανάμεσα στις δύο συγκρινόμενες ομάδες ασθενών

| <b>Πίνακας 12.</b>                   |                            |            |              |                              |           |              |
|--------------------------------------|----------------------------|------------|--------------|------------------------------|-----------|--------------|
|                                      | <b>Univariate analysis</b> |            |              | <b>Multivariate analysis</b> |           |              |
| <b>Μεταβλητές</b>                    | <b>p</b>                   | <b>OR</b>  | <b>95%CI</b> | <b>p</b>                     | <b>OR</b> | <b>95%CI</b> |
| Εκτεταμένη κολίτιδα                  | 0.293                      |            |              |                              |           |              |
| Άρρεν φύλο                           | 0.746                      |            |              |                              |           |              |
| Ηλικία διάγνωσης                     | 0.302                      |            |              |                              |           |              |
| ΚΣ στη διάγνωση                      | 0.993                      |            |              |                              |           |              |
| Κάπνισμα                             | 0.574                      |            |              |                              |           |              |
| Ενδοσκοπικό Mayo score στην διάγνωση | 0.541                      |            |              |                              |           |              |
| Ψευδοπολύποδες                       | <b>0.050</b>               | <b>4.6</b> | <b>1-21</b>  |                              |           |              |

**ΚΣ:** κορτικοστεροειδή

**CI:** Confidence interval, διάστημα εμπιστοσύνης

**HR:** Hazard ratio, πιθανότητα κινδύνου

**Univariate analysis:** Μονοπαραγοντική ανάλυση

**Multivariate analysis:** Πολυπαραγοντική ανάλυση



## Κεφάλαιο 10<sup>ο</sup>

### Συζήτηση

Ο ρόλος των ψευδοπολυπόδων ως δείκτης βαρύτερης κλινικής πορείας και πιο επιθετικής νόσου παραμένει αβέβαιος, παρόλο που για το σχηματισμό τους προηγείται έντονο επεισόδιο φλεγμονής και εξέλκωσης του βλεννογόνου [211]. Αυτό συμβαίνει καθώς η αυξημένη έντασης φλεγμονή που δημιουργείται αποτελεί ένα ‘στιγμιότυπο’ στην όλη κλινική πορεία του ασθενή και δε μπορεί να γίνει ασφαλή εκτίμηση για την περαιτέρω εξέλιξη της ενεργότητας της νόσου, αφού αρκετοί ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν στην θεραπεία επαγωγής της ύφεσης και να έχουν μια πορεία νόσου χωρίς ιδιαίτερες εξάρσεις [56].

Στα τελευταία χρόνια οι μελέτες έδειξαν ότι εκτός από την ενεργότητα της ΙΦΝΕ που μπορεί να εκτιμηθεί αποσπασματικά στις ενδοσκοπήσεις, μεγαλύτερη σημασία έχει η εκτίμηση του φλεγμονώδους φορτίου που μπορεί να έχει κάθε ασθενής [264]. Το φορτίο αυτό, όσο μεγαλύτερο είναι οδηγεί σε περισσότερες και μεγαλύτερες επιπλοκές είτε λόγω της διαρκούς ενεργότητας της νόσου είτε λόγω της αυξημένης ανάγκης νοσηλειών και την αυξημένη ανάγκη χορήγησης ισχυρότερης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας που εν τέλει επηρεάζει και τη ποιότητα ζωής των ασθενών [265]. Η συγκεκριμένη διαπίστωση γίνεται περισσότερο κατανοητή στη NC, όπου η καθυστέρηση στην κλιμάκωση της θεραπείας και η αδυναμία αναγνώρισης της ήπιας άλλα συνεχούς δραστηριότητας της φλεγμονής οδηγεί σε τοιχωματικές και μη αναστρέψιμες βλάβες, όπως οι στενώσεις, που καταλήγουν συνολικά σε μια πιο επιπλεγμένη κλινική πορεία [266].

Η ΕΚ θεωρείται προς το παρόν ότι επηρεάζει μόνο το βλεννογόνο και δε προκαλεί τοιχωματικές βλάβες. Παρόλα αυτά το τελευταίο διάστημα πληθαίνουν οι αναφορές ότι η ΕΚ

ως ένα βαθμό θα πρέπει να θεωρείται εν μέρει και αυτή τοιχωματική νόσος, γιατί μπορεί να προκαλέσει δομικές αλλαγές στο τοίχωμα του εντέρου και θα πρέπει να υπάρχει και στην ΕΚ η έννοια της έγκαιρης παρέμβασης με εντατικοποίηση της θεραπείας σε ορισμένους ασθενείς. Ως παράδειγμα για αυτές τις τοιχωματικές αλλοιώσεις αναφέρεται η υπερτροφία του μυϊκού χιτώνα και η απώλεια των κολικών κυψελών που παρατηρείται σε ασθενείς με μακρόχρονη ΕΚ και μπορούν να δώσουν την εικόνα ‘‘δίκην μολυβδοσωλήνα’’, που σημαίνει ότι το εντερικό τοίχωμα χάνει τη φυσιολογική του πτύχωση και τη ομαλή κινητικότητα του [267].

Στα πλαίσια αυτής της λογικής δημιουργήθηκε η έννοια του ‘‘παράθυρου ευκαιρίας’’, που σημαίνει ότι η έγκαιρη και πρώιμη σχετικά παρέμβαση με τη χρήση ιδιαίτερα των βιολογικών παραγόντων, μπορεί να αποτρέψει μια βαρύτερη κλινική πορεία, στρατηγική που εκδηλώνεται θεραπευτικά με το δόγμα ‘top-down strategy’ [116]. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη μέχρι πρόσφατα τακτική της σταδιακής κλιμάκωσης της θεραπείας με τη μορφή της θεραπευτικής πυραμίδας, που στο επόμενο στάδιο της θεραπείας μετέβαιναν οι ασθενείς που αποτύγχαναν να πετύχουν ύφεση με πιο ήπιες θεραπείες [268].

Ασφαλώς αυτή η τακτική δεν μπορεί να εφαρμοστεί καθολικά σε όλους τους ασθενείς για πολλούς λόγους που έχουν να κάνουν και με τις παρενέργειες της θεραπείας αλλά και με οικονομοτεχνικούς λόγους, καθώς οι νεότερες θεραπείες είναι αυξημένου κόστους. Συνεπώς είναι επιτακτική η αναγνώριση συγκεκριμένων υποομάδων ασθενών με ΙΦΝΕ που παρουσιάζουν διακριτά χαρακτηριστικά για πιο επιθετική και ενεργή νόσο και θα έχουν αυξημένη ωφέλεια από τη πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση [269]. Αυτά τα χαρακτηριστικά μπορεί να είναι είτε φαινοτυπικά είτε να αποτελούν διακριτές ενδοσκοπικές ή εργαστηριακές παραμέτρους και πολλές φορές μπορεί να είναι διαφορετικά τόσο για τη ΝΚ όσο και την ΕΚ αλλά και διαφορετικά ανάμεσα και στους ασθενείς με το ίδιο νόσημα, καταδεικνύοντας εμφανώς για άλλη μια φορά την μεγάλη

ετερογένεια των ασθενών που πάσχουν από ΙΦΝΕ [270]. Αυτό αντανακλάται και στις πολλές ταξινομήσεις και κατηγοριοποιήσεις που χρησιμοποιούνται για να χαρακτηρίσουν ένα ασθενή με ΙΦΝΕ, στη προσπάθεια να δωθούν μέσα από αυτή την ταυτοποίηση περισσότερες πληροφορίες για την πορεία της νόσου και τη τελική βελτίωση της κλινικής έκβασης [271].

Στα πλαίσια αυτής της προσπάθειας αναγνώρισης διακριτών χαρακτηριστικών που να υποδηλώνουν μεγαλύτερο φορτίο νόσου, η μελέτη αυτή είχε ως στόχο τη διερεύνηση της ύπαρξης των ψευδοπολυπόδων στην ενδοσκόπηση ως μια καινούρια παράμετρο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά στα ενδοσκοπικά σκορ ως ξεχωριστή οντότητα βαρύνουσας σημασίας για πιο ενεργή νόσο. Ο μέχρι τώρα ρόλος τους εξαντλούνταν ως παράγοντα κινδύνου για μέτρια αυξημένο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου και μέχρι στιγμής αποτελούν μόνο κριτήριο για αυξημένης συχνότητας ενδοσκοπική επιτήρηση, παρόλο που οι ίδιοι ως οντότητες έχει αποδειχθεί ότι δεν αποτελούν προκαρκινικές αλλοιώσεις, χωρίς να έχουν παρουσιάσει άλλη εμφανή συσχέτιση με αυξημένο φορτίο νόσου [243].

Στη μελέτη αυτή η πιθανή συσχέτιση των ψευδοπολυπόδων με αυξημένο φορτίο νόσου εξετάστηκε με έμμεσο τρόπο μελετώντας δύο ξεχωριστές κλινικές εκβάσεις. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν δύο αποτελέσματα κλινικής έκβασης, η ανάγκη αυξημένης χορήγησης ανοσοκαταστολής και η ανάγκη για περισσότερες νοσηλείες [272]. Η επιλογή αυτή έγινε για να μελετηθούν τα αποτελέσματα της κλινικής πορείας των ασθενών με ψευδοπολύποδες, καθώς δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για την έκβαση της νόσου αυτής της υποομάδας ασθενών την εποχή των βιολογικών παραγόντων. Το ξεχωριστό χαρακτηριστικό τους σε σχέση με τις άλλες παραμέτρους που είναι ενταγμένες στα ενδοσκοπικά σκορ, είναι το γεγονός ότι ανευρίσκονται στην ενδοσκόπηση και σε περιόδους ύφεσης και σε περιόδους κλινικής έξαρσης, ενώ αντιθέτως ενδοσκοπικές παράμετροι όπως οι εξελκώσεις ή η παρουσία αιμορραγίας χαρακτηρίζουν φάσεις

έξαρσης της νόσου [273].

Η επιλογή στο να μελετηθούν οι ασθενείς μόνο με ΕΚ και ψευδοπολύποδες και όχι ασθενείς με ΝC, έγινε στη προσπάθεια να διερευνηθεί πιο αποτελεσματικά η σχέση των ψευδοπολύποδων με πιθανή κλιμάκωση της θεραπείας και ανάγκη χρήσης βιολογικών παραγόντων για την ύφεση της νόσου. Στη ΝC θα ήταν πιο πολύπλοκο να γίνει αυτή η διερεύνηση και θα μπορούσε να οδηγήσει σε μη ασφαλή συμπεράσματα για συγκεκριμένους λόγους.

Πρωτίστως γιατί στη ΝC η ανάγκη για κλιμάκωση της θεραπείας δεν έχει να κάνει μόνο με την ανάγκη της ύφεσης της συμπτωματολογίας από το έντερο αλλά υπάρχουν και ειδικές ενδείξεις, όπως τα περιπρωκτικά συρίγγια ή άλλη ένδειξη είναι η κλιμάκωση της θεραπείας μετά το χειρουργείο για διατήρηση της ύφεσης, όπου οι βιολογικές θεραπείες σε σχέση με άλλες προτιμώνται γιατί έχουν καλύτερα αποτελέσματα [274,275]. Αντίθετα στην ΕΚ η επιλογή θεραπείας έχει να κάνει κυρίως με την προσπάθεια ελέγχου της ενεργότητας της νόσου και συνηθώς η στρατηγική που ακολουθείται είναι η σταδιακή κλιμάκωση προς τη χορήγηση των βιολογικών παραγόντων ('step up strategy') [276].

Δευτερευόντως γιατί στη ΝC η μελέτη της ανάγκης για νοσηλεία σε σχέση με τους ψευδοπολύποδες είναι πιο δύσκολο να πραγματοποιηθεί, καθώς στη ΝC υπάρχουν περισσότερες επιπλοκές, οι οποίες μπορεί να είναι ανεξάρτητες από την ενεργότητα της νόσου, αλλά όμως παρόλα αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε επανειλημμένες νοσηλείες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ύπαρξη μικρής στένωσης στο τελικό ειλεό που μπορεί όμως να οδηγήσει σε αποφρακτικά φαινόμενα και να δημιουργήσει την ανάγκη για περισσότερες νοσηλείες συγκριτικά με άλλον ασθενή με ΝC [277]. Στην ΕΚ κατά κανόνα οι νοσηλείες σχετίζονται με την ενεργότητα, με τη συμπτωματολογία και με τη μη ύφεση της νόσου .

Στη μελέτη αυτή, τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι οι ψευδοπολύποδες σχετίστηκαν ως

ανεξάρτητος παράγοντας με την ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας στην ΕΚ, δείχνοντας τελικά ότι οι ασθενείς με ψευδοπολύποδες αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο συνολικά φλεγμονώδες φορτίο, που χρήζει πιο εντατικής θεραπείας. Αυτό το συμπέρασμα ενισχύεται από την επιβεβαίωση που προέκυψε στην υποανάλυση των δεδομένων, ότι ασθενείς με ψευδοπολύποδες είχαν μεγαλύτερη ανάγκη για κλιμάκωση της θεραπείας σε βιολογικούς παράγοντες ή για κολεκτομή προς έλεγχο της νόσου. Στη σύγκριση μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ψευδοπολύποδες δε παρατηρήθηκαν διαφορές όσο αφορά τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, εκτός από το ότι οι παρούσα των ψευδοπολυπόδων ήταν αυξημένη σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα ( $p=0.013$ ). Το εύρημα αυτό ήταν αναμενόμενο καθώς έχει αποδειχθεί ότι οι ψευδοπολύποδες εμφανίζονται πιο συχνά σε εκτεταμένη νόσο [210,245], δίνοντας με αυτό τον έμμεσο τρόπο αξιοπιστία στα εν γένει αποτελέσματα της έρευνας για τη σημασία των ψευδοπολυπόδων ως προγνωστικό παράγοντα για την σοβαρότητα της νόσου.

Σημαντικό ήταν το γεγονός ότι δε φάνηκε διαφορά στην ανάλυση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών όσο αφορά και το ενδοσκοπικό Mayo score. Στην ομάδα των ασθενών με ψευδοπολύποδες μπορεί να ήταν ελαφρώς μεγαλύτερο συγκριτικά με την ομάδα χωρίς ψευδοπολύποδες αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Το αποτέλεσμα αυτό οδηγεί σε συγκεκριμένα συμπεράσματα. Αρχικά επιβεβαιώνει την γνώση ότι οι ψευδοπολύποδες δεν αφορούν μια συγκεκριμένη φάση της ΕΚ, αλλά πλέον η επιβεβαίωση έρχεται μέσα από αξιόπιστη κλίμακα αξιολόγησης της ενδοσκοπικής δραστηριότητας της ΕΚ, όπως είναι το endoscopic Mayo score. Επιπρόσθετα φαίνεται ότι τα ενδοσκοπικά σκορ που χρησιμοποιούνται στην ΕΚ, όπως το Mayo score και το UCEIS, παρόλη τη χρησιμότητα τους στην αναγνώριση των υψηλού κινδύνου ασθενών για πιο επιθετική πορεία νόσου, μέσα από τα πλεονεκτήματα αλλά και τις αδυναμίες τους, φαίνεται ότι χρειάζονται συμπληρωματικές παράμετρους που να αυξήσουν τη δύναμη τους

και να εφαρμοστούν με μεγαλύτερη επιτυχία και σε άλλες υποομάδες ασθενών, ειδικά στην αρχή της παρακολούθησης [278]. Αυτή η εντύπωση φαίνεται να ενισχύεται από τα αποτελέσματά που δείχνουν ότι τουλάχιστον για τους μισούς ασθενείς με ψευδοπολύποδες η κλιμάκωση της θεραπείας, ειδικά στο σκέλος των βιολογικών παραγόντων έγινε σχετικά νωρίς στη κλινική παρακολούθηση, δηλαδή στα πρώτα δύο έτη.

Υπάρχουν ενδείξεις λοιπόν από αυτά τα πρώτα προκαταρκτικά αποτελέσματα ότι η καταγραφή των ψευδοπολυπόδων θα μπορούσε να αποτελέσει ένα συμπληρωματικό στοιχείο των ενδοσκοπικών σκορ, σχετιζόμενο με συγκεκριμένη κλινική έκβαση, όπως τη χρήση των βιολογικών παραγόντων πέρα από άλλες γνωστές παραμέτρους που προδιαθέτουν σε επιθετική πορεία στην ΕΚ, όπως η αυξημένη έκταση της ΕΚ, τα βαθιά έλκη στην ενδοσκόπηση, τη χορήγηση ΚΣ, τη νεαρή ηλικία διάγνωσης κ.α. [279]. Αρχικά οι ψευδοπολύποδες είχαν εξεταστεί ως πιθανή παράμετρο αξιολόγησης κατά τη διαδικασία ανάπτυξης του CDEIS. Όμως δε συμπεριελήφθησαν στο τελικό σκορ καθώς δε φάνηκε να αλλάζουν την εκτίμηση του ενδοσκόπου για την ενεργότητα της νόσου [166]. Βέβαια οι μελέτες αυτές ήταν πριν την εποχή της χορήγησης των βιολογικών παραγόντων και πριν την αλλαγή της θεραπευτικής φιλοσοφίας προς την κατεύθυνση treat to target [280].

Δεν υπάρχουν πολλές πρόσφατες μελέτες που να διερευνούν την κλινική πορεία και έκβαση σε ασθενείς με ψευδοπολύποδες. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη με μια μεγάλη σειρά με ασθενείς με ψευδοπολύποδες, συνολικά 462 ασθενείς [245]. Στη μελέτη αυτή πρωταρχικό σημείο έρευνας ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης των ψευδοπολυπόδων με τον ορθοκολικό καρκίνο, η οποία ήταν αρνητική. Όσο αφορά την κλινική έκβαση τα αποτελέσματα ως ένα βαθμό παρουσιάζουν ομοιότητα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Και σε αυτή τη μελέτη η παρουσία των ψευδοπολυπόδων συσχετίστηκε με αυξημένο

κίνδυνο για διενέργεια κολεκτομής ( $p=0.01$ ). Επίσης οι ψευδοπολύποδες συσχετίστηκαν με πιο σοβαρή φλεγμονή (adjusted odds ratio [aOR], 1.32; 95% CI:1.13–1.55). Επιπλέον οι ασθενείς με ψευδοπολύποδες ελάμβαναν σε υψηλότερο ποσοστό βιολογικούς παράγοντες συγκριτικά με την ομάδα ασθενών χωρίς ψευδοπολύποδες (27% έναντι 17.5%) και όσο αφορά τη λήψη αζαθειοπρίνης τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 57.4% έναντι 42.4%.

Στη μελέτη μας δευτερεύον εύρημα ήταν η οριακή συσχέτιση των ασθενών με ψευδοπολύποδες με τη παρουσία εντερικής στένωσης στην ενδοσκόπηση. Πιθανή εξήγηση για αυτό το αποτέλεσμα θα μπορούσε να αποτελέσει το επιχείρημα ότι η σύνδεση αυτή προκύπτει από το κοινό πιθανώς μηχανισμό της υπέρμετρης επούλωσης και επαναεπιθηλοποίησης του βλεννογόνου, που μπορεί να οδηγήσει εκτός από το σχηματισμό ψευδοπολυπόδων και σε σχηματισμό στενώσεων. Το εύρημα αυτό δίνει ένα ακόμα επιπρόσθετο στοιχείο για στενή ενδοσκοπική επιτήρηση των ασθενών με ψευδοπολύποδες, πλέον του γνωστού αυξημένου κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο [239]. Ως γνωστόν η παρουσία εντερικής στένωσης αποτελεί στις μέχρι τώρα οδηγίες επιτήρησης από μόνη της ένα ενδοσκοπικό εύρημα που κατατάσσει τους ασθενείς σε κατηγορία υψηλού ρίσκου και οδηγεί σε ενδοσκοπική επιτήρηση ετησίως [128]. Για την οριακή στατιστική συσχέτιση ως πιθανότερη εξήγηση αποτελεί το σχετικά μικρό δείγμα του εξεταζόμενου πληθυσμού, που αποτελεί αδυναμία της μελέτης και μπορεί να επηρεάζει τη δύναμη των αποτελεσμάτων.

Όσο αφορά το άλλο κλινικό σημείο έκβασης που δείχνει μεγάλο φορτίο νόσου, δηλαδή την ανάγκη για νοσηλεία σχετιζόμενη με την ενεργότητα της νόσου, η παρουσία των ψευδοπολυπόδων δε σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα σε αυτή την ομάδα ασθενών. Το αποτέλεσμα αυτό σε πρώτη ανάγνωση φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση με τη προηγούμενη διαπίστωση της αυξημένης ανάγκης για κλιμάκωση της θεραπείας. Πιθανές εξηγήσεις για αυτό το

εύρημα περιλαμβάνουν είτε την αδυναμία της μελέτης λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων είτε το σχετικά μικρό συνολικό διάστημα παρακολούθησης που δεν επιτρέπει την ασφαλή διεξαγωγή αποτελεσμάτων για αυτό το σημείο έρευνας.

Μια άλλη λιγότερο πιθανή εξήγηση είναι ότι η γρήγορη κλιμάκωση στην θεραπεία των ασθενών αυτών και ειδικότερα με τη χρήση βιολογικών παραγόντων οδήγησε στην ύφεση της νόσου που με τη σειρά της απέτρεψε την ανάγκη για νοσηλεία [281] και ότι οι ασθενείς με ψευδοπολύποδες αποτελούν ένα πληθυσμό με ευνοϊκή ανταπόκριση στις βιολογικές θεραπείες [282]. Αν αυτή η θεώρηση επιβεβαιωθεί και με άλλες μελέτες, θα μπορούσε να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ψευδοπολύποδες αποτελούν μια υποομάδα ασθενών στους οποίους η χρήση βιολογικών παραγόντων είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και θα πρέπει να προτιμάται για την καλύτερη διαχείριση της νόσου. Φυσικά η αξιολόγηση αυτής της θεώρησης απαιτεί πιο μακρόχρονο διάστημα παρακολούθησης για την αξιολόγησή αυτού του κλινικού σημείου έκβασης.

Στη υπομελέτη για την ανάγκη νοσηλείας λόγω ενεργότητας της ΕΚ, ο μόνος παράγοντας που σχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένη ανάγκη νοσηλείας ήταν η εκτεταμένη κολίτιδα. Το συμπέρασμα αυτό δεν προκαλεί έκπληξη καθώς είναι γνωστό ότι είναι μια παράμετρος που συνδέεται με αυξημένη ενεργότητα της νόσου και πιο επιθετική κλινική πορεία νόσου εκτός του ότι συνδέεται και με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δυσπλασίας και καρκίνο. Για αυτό αποτελεί σημαντική παράμετρο ταξινόμησης της νόσου, που πρέπει να προσδιορίζεται με την ενδοσκόπηση, ώστε να επιλέγεται η κατάλληλη θεραπευτική επιλογή και το ανάλογο διάστημα επιτήρησης [283].

Η μελέτη παρουσιάζει και συγκεκριμένους περιορισμούς και πιθανά σφάλματα επιλογής. Στις αδυναμίες της μελέτης περιλαμβάνεται η αναδρομική φύση της αλλά και ότι έχει ως βάση

την εμπειρία ενός μόνο κέντρου. Όπως προαναφέρθηκε ένας άλλος περιορισμός είναι το σχετικά μικρό δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού, που ως επί το πλείστον ήταν συνέπεια του σχετικά υψηλού ποσοστού αποτυχίας εισόδου των ασθενών στη μελέτη κατά τη διαδικασία διαλογής των ασθενών. Το αποτέλεσμα αυτό προέκυψε λόγω των πιο αυστηρών κριτηρίων, ώστε για όσους ασθενείς παρέμεναν στη μελέτη να υπήρχαν διαθέσιμες όλες οι δυνατοί παράμετροι προς αξιολόγηση και να μην υπάρχουν ελλείψεις στις πληροφορίες τόσο τις ενδοσκοπικές όσο και τις κλινικές, στοιχείο που δίνει από την άλλη πλευρά δύναμη και αξιοπιστία στη μελέτη.

Επίσης σφάλματα επιλογής μπορεί να προέκυψαν από το γεγονός ότι οι το κέντρο μας αποτελεί σημείο αναφοράς για ασθενείς με ΙΦΝΕ στη βορειοδυτική Ελλάδα, που σημαίνει ότι ίσως περιπτώσεις ασθενών με πιο σοβαρή και ανθεκτική νόσο να περιλαμβάνονται στον υπό μελέτη πληθυσμό συγκριτικά με τους ασθενείς με ΙΦΝΕ που αντιμετωπίζουν οι γαστρεντερολόγοι στη καθημερινή κλινική πράξη.



## Κεφάλαιο 11<sup>ο</sup>

### Συμπεράσματα

Στη μελέτη αυτή φάνηκαν οι πρώτες προκαταρτικές ενδείξεις ότι οι ασθενείς με ΕΚ και ψευδοπολύποδες στην ενδοσκόπηση αποτελούν πιθανότατα μια υποομάδα ασθενών με ΙΦΝΕ με αυξημένο φορτίο νόσου που σχετίζεται με ανάγκη μεγαλύτερης κλιμάκωσης της θεραπείας για την επίτευξη της ύφεσης της νόσου. Αυτή η κλιμάκωση θεραπείας περιλαμβάνει σε μεγάλο βαθμό τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων. Βεβαίως μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, πολυκεντρικές και με προοπτικό χαρακτήρα χρειάζονται για να επιβεβαιώσουν τα δεδομένα μας. Αν επιβεβαιωθούν τα ευρήματά αυτά, οι ψευδοπολύποδες μελλοντικά θα μπορούσαν να ενσωματωθούν στα ενδοσκοπικά σκορ παρακολούθησης και ταξινόμησης της νόσου για καλύτερη και αποτελεσματικότερη διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ.



## Περίληψη

**Σκοπός:** Οι ψευδοπολύποδες στην ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) παρατηρούνται ως αποτέλεσμα προηγούμενων σοβαρών επεισοδίων φλεγμονής και εξελκώσεων του βλεννογόνου. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της κλινικής πορείας των ασθενών με ΕΚ συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες.

**Μέθοδοι:** Διεεργήθηκε αναδρομική μονοκεντρική μελέτη. Στη μελέτη υποψήφιοι προς ένταξη ήταν ασθενείς με διαγνωσμένη ΕΚ που παρακολουθούνταν από τη Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική κλινική του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων με διαθέσιμα ενδοσκοπικά δεδομένα και κλινικά δεδομένα από το 2000 έως και τον Ιούνιο του 2017. Ασθενείς με ατελή ιατρικά / ενδοσκοπικά δεδομένα ή διακοπτόμενη παρακολούθηση αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Τα πρωταρχικά σημεία έρευνας περιλάμβαναν την ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας, την ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας με χρήση βιολογικών παραγόντων ή τη διενέργεια κολεκτομής και τη μελέτη της ανάγκης για νοσηλεία που σχετιζόταν με τη δραστηριότητα της ΕΚ. Ως δευτερέων καταληκτικό σημείο έρευνας ήταν η διερεύνηση της σχέσης των ψευδοπολυπόδων με την ύπαρξη στένωσης του εντερικού αυλού.

**Αποτελέσματα:** Συνολικά 83 ασθενείς με ΕΚ συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Από αυτούς οι 25, (30%) ήταν ασθενείς με ψευδοπολύποδες. Η συνολική μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν τα 2.8 έτη (διατεταρτημοριακό εύρος 1.1-4.9). Η πολυπαραγοντική παλινδρομική ανάλυση κατά Cox προσδιόρισε την παρουσία των ψευδοπολυπόδων ως τη μόνη μεταβλητή που σχετίστηκε ανεξάρτητα με την ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας (HR 2.3, 95%CI: 1.2-4.3,  $p = 0.014$ ) και ειδικότερα σε κλιμάκωση της θεραπείας σε βιολογικούς παράγοντες ή χειρουργική

επέμβαση (HR 6.3, 95%CI: 1.9-20.7,  $p = 0.002$ ). Η παρουσία των ψευδοπολυπόδων σχετίστηκε οριακά με τη συνύπαρξη με εντερική στένωση στην ενδοσκόπηση (OR 4.6, 95%CI: 1-21,  $p = 0.05$ ). Οι ψευδοπολύποδες δε σχετίστηκαν με αυξημένη ανάγκη νοσηλείας ( $p = 0.434$ ), παρά μόνο η εκτεταμένη κολίτιδα (HR 1.9, 95%CI 1.1-3.6,  $p = 0.040$ )

**Συμπεράσματα:** Αυτή η αναδρομική μονοκεντρική μελέτη παρέχει τις πρώτες προκαταρκτικές ενδείξεις ότι οι ασθενείς με ΕΚ και ψευδοπολύποδες μπορεί να αντιπροσωπεύουν έναν υποπληθυσμό με υψηλότερο φορτίο φλεγμονής και αυξημένη ανάγκη για γενικότερη κλιμάκωση της θεραπείας και ειδικότερα ανάγκη για κλιμάκωση της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες ή κολεκτομή σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ψευδοπολύποδες. Μεγάλες, προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες χρειάζονται βεβαίως για την επιβεβαίωση αυτών των δεδομένων.

## Summary

**Background:** Pseudopolyps in ulcerative colitis (UC) are considered as indicators of previous episodes of severe inflammation and ulceration of the mucosa. The aim of the study was to investigate the long-term outcomes of patients treated for UC, with or without pseudopolyps.

**Methods:** This was a retrospective single-center study. Consecutive patients with UC and available endoscopic data from 2000 until 2017 were eligible for the study and were followed until June 2017. Patients with incomplete medical/endoscopic charts or interrupted follow up were excluded from the study. Primary outcomes included time to treatment escalation, treatment escalation to biological agents or surgery, and UC-related hospitalization. Secondary outcome included the association of pseudopolyps with bowel stenosis.

**Results:** Eighty-three UC patients were included in the study, of whom 25 (30%) had pseudopolyps. The median duration of follow up was 2.8 years (interquartile range: 1.1-4.9). Multiple Cox regression analysis identified the presence of pseudopolyps as the only variable independently associated with treatment escalation (hazard ratio [HR] 2.3, 95% confidence interval [CI] 1.2-4.3;  $p=0.014$ ) and escalation to biological agents or surgery (HR 6.3, 95%CI 1.9-20.7;  $p=0.002$ ). The presence of pseudopolyps was marginally associated with bowel stenosis during follow up (OR 4.6; 95%CI: 1-21;  $p=0.050$ ). Only extensive colitis was associated with increased need for UC-related hospitalization (HR 1.9; 95%CI: 1.1-3.6,  $p=0.040$ ) and not the pseudopolyps ( $p=0.434$ ).

**Conclusion:** This retrospective single-center study provides the first preliminary evidence that patients with UC and pseudopolyps may represent a subpopulation with a higher inflammatory

burden and a greater need for treatment escalation, including to biological agents or surgery. Large, prospective multicenter studies are certainly warranted to confirm these findings.

## Βιβλιογραφία

1. Molodecky, N.A., et al., *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review*. Gastroenterology, 2012. **142**(1): p. 46-54 e42; quiz e30.
2. Kaplan, G.G., *The global burden of IBD: from 2015 to 2025*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. **12**(12): p. 720-7.
3. Park, K.T. and D. Bass, *Inflammatory bowel disease-attributable costs and cost-effective strategies in the United States: a review*. Inflamm Bowel Dis, 2011. **17**(7): p. 1603-9.
4. Tharian, B., N. George, and U. Navaneethan, *Endoscopy in the Diagnosis and Management of Complications of Inflammatory Bowel Disease*. Inflamm Bowel Dis, 2016. **22**(5): p. 1184-97.
5. Ananthakrishnan, A.N., *Epidemiology and risk factors for IBD*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. **12**(4): p. 205-17.
6. Rubin, G.P., et al., *Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population*. Aliment Pharmacol Ther, 2000. **14**(12): p. 1553-9.
7. Jacobsen, B.A., et al., *Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006. **18**(6): p. 601-6.
8. Loftus, C.G., et al., *Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000*. Inflamm Bowel Dis, 2007. **13**(3): p. 254-61.
9. Ng, S.C., et al., *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. Lancet, 2018. **390**(10114): p. 2769-2778.
10. Yang, S.K., *How Does the Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease Differ between East and West? A Korean Perspective*. Inflamm Intest Dis, 2017. **2**(2): p. 95-101.
11. Tsianos, E.V., et al., *Incidence of inflammatory bowel disease in north west Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common*. Gut, 1994. **35**(3): p. 369-72.
12. Card, T., R. Hubbard, and R.F. Logan, *Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study*. Gastroenterology, 2003. **125**(6): p. 1583-90.
13. Ruel, J., et al., *IBD across the age spectrum: is it the same disease?* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014. **11**(2): p. 88-98.
14. Loftus, E.V., Jr. and W.J. Sandborn, *Epidemiology of inflammatory bowel disease*. Gastroenterol Clin North Am, 2002. **31**(1): p. 1-20.
15. Leone, V., E.B. Chang, and S. Devkota, *Diet, microbes, and host genetics: the perfect storm in inflammatory bowel diseases*. J Gastroenterol, 2013. **48**(3): p. 315-21.

16. van der Sloot, K.W.J., et al., *Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved*. Inflamm Bowel Dis, 2017. **23**(9): p. 1499-1509.
17. Cabre, E. and E. Domenech, *Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(29): p. 3814-22.
18. Bolin, T.D., et al., *Appendicectomy as a therapy for ulcerative proctitis*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(10): p. 2476-82.
19. Kvasnovsky, C.L., U. Aujla, and I. Bjarnason, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease*. Scand J Gastroenterol, 2015. **50**(3): p. 255-63.
20. Hviid, A., H. Svanstrom, and M. Frisch, *Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood*. Gut, 2011. **60**(1): p. 49-54.
21. Cornish, J.A., et al., *The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(9): p. 2394-400.
22. Garcia Rodriguez, L.A., A. Ruigomez, and J. Panes, *Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2006. **130**(6): p. 1588-94.
23. Amre, D.K., et al., *Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(9): p. 2016-25.
24. Lerebours, E., et al., *Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(1): p. 122-31.
25. Tysk, C., et al., *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**(7): p. 990-6.
26. Santos, M.P.C., C. Gomes, and J. Torres, *Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease*. Ann Gastroenterol, 2018. **31**(1): p. 14-23.
27. Hugot, J.P., et al., *Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16*. Nature, 1996. **379**(6568): p. 821-3.
28. Bonen, D.K. and J.H. Cho, *The genetics of inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2003. **124**(2): p. 521-36.
29. Muro, M., R. Lopez-Hernandez, and A. Mrowiec, *Immunogenetic biomarkers in inflammatory bowel diseases: role of the IBD3 region*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(41): p. 15037-48.
30. Fuyuno, Y., et al., *Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population*. J Gastroenterol, 2016. **51**(7): p. 672-81.
31. Jostins, L., et al., *Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease*. Nature, 2012. **491**(7422): p. 119-24.

32. Park, J.H., et al., *IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules*. Autoimmun Rev, 2017. **16**(4): p. 416-426.
33. Vich Vila, A., et al., *Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome*. Sci Transl Med, 2018. **10**(472).
34. Cerf-Bensussan, N. and V. Gaboriau-Routhiau, *The immune system and the gut microbiota: friends or foes?* Nat Rev Immunol, 2010. **10**(10): p. 735-44.
35. Mokrowiecka, A., et al., *Clinical utility of serological markers in inflammatory bowel disease*. Hepatogastroenterology, 2009. **56**(89): p. 162-6.
36. Mizoguchi, A., et al., *Genetically engineered mouse models for studying inflammatory bowel disease*. J Pathol, 2016. **238**(2): p. 205-19.
37. Martini, E., et al., *Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease*. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017. **4**(1): p. 33-46.
38. Zeissig, S., et al., *Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease*. Gut, 2007. **56**(1): p. 61-72.
39. Yu, L.C., *Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis*. J Biomed Sci, 2018. **25**(1): p. 79.
40. Geremia, A., et al., *Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(1): p. 3-10.
41. Rakoff-Nahoum, S., et al., *Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis*. Cell, 2004. **118**(2): p. 229-41.
42. Cooney, R., et al., *NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation*. Nat Med, 2010. **16**(1): p. 90-7.
43. Neurath, M.F., *Cytokines in inflammatory bowel disease*. Nat Rev Immunol, 2014. **14**(5): p. 329-42.
44. Papadakis, K.A. and S.R. Targan, *Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors*. Gastroenterology, 2000. **119**(4): p. 1148-57.
45. Scharl, M. and G. Rogler, *Inflammatory bowel disease: dysfunction of autophagy?* Dig Dis, 2012. **30 Suppl 3**: p. 12-9.
46. Perez-Jeldres, T., et al., *Cell Trafficking Interference in Inflammatory Bowel Disease: Therapeutic Interventions Based on Basic Pathogenesis Concepts*. Inflamm Bowel Dis, 2018.
47. Iida, T., K. Onodera, and H. Nakase, *Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(11): p. 1944-1953.

48. Maaser, C., et al., *ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2018.
49. Ungaro, R., et al., *Ulcerative colitis*. Lancet, 2017. **389**(10080): p. 1756-1770.
50. Magro, F., et al., *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders*. J Crohns Colitis, 2017. **11**(6): p. 649-670.
51. Truelove, S.C. and L.J. Witts, *Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial*. Br Med J, 1955. **2**(4947): p. 1041-8.
52. Ordas, I., et al., *Ulcerative colitis*. Lancet, 2012. **380**(9853): p. 1606-19.
53. Dignass, A., et al., *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis*. J Crohns Colitis, 2012. **6**(10): p. 965-90.
54. Lichtenstein, G.R., et al., *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults*. Am J Gastroenterol, 2018. **113**(4): p. 481-517.
55. Silverberg, M.S., et al., *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*. Can J Gastroenterol, 2005. **19 Suppl A**: p. 5A-36A.
56. Solberg, I.C., 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): p. 1430-8.
57. Peyrin-Biroulet, L., et al., *The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(2): p. 289-97.
58. Best, W.R., et al., *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study*. Gastroenterology, 1976. **70**(3): p. 439-44.
59. Van Assche, G., et al., *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis*. J Crohns Colitis, 2010. **4**(1): p. 7-27.
60. Cerqueira, R.M. and P.M. Lago, *Clinical factors predictive of Crohn's disease complications and surgery*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013. **25**(2): p. 129-34.
61. Duricova, D., et al., *The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017. **29**(2): p. 125-134.
62. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004)*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(11): p. 1693-701.
63. Nikolaus, S. and S. Schreiber, *Diagnostics of inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2007. **133**(5): p. 1670-89.

64. Collins, P. and J. Rhodes, *Ulcerative colitis: diagnosis and management*. BMJ, 2006. **333**(7563): p. 340-3.
65. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, *Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?* Gut, 2006. **55**(3): p. 426-31.
66. Tontini, G.E., et al., *Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(1): p. 21-46.
67. Gecse, K.B. and S. Vermeire, *Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018. **3**(9): p. 644-653.
68. Klimczak, K., et al., *The diagnostic usefulness of fecal lactoferrin in the assessment of Crohn's disease activity*. Eur J Intern Med, 2015. **26**(8): p. 623-7.
69. Langhorst, J., et al., *Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(1): p. 162-9.
70. Peeters, M., et al., *Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(3): p. 730-4.
71. Feakins, R.M., *Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems*. Histopathology, 2014. **64**(3): p. 317-35.
72. McHugh, J.B., H.D. Appelman, and B.J. McKenna, *The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(5): p. 1084-9.
73. Tanaka, M., et al., *Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis*. Scand J Gastroenterol, 1999. **34**(1): p. 55-67.
74. Magro, F., et al., *European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(10): p. 827-51.
75. Feakins, R.M. and G. British Society of, *Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines*. J Clin Pathol, 2013. **66**(12): p. 1005-26.
76. Duigenan, S. and M.S. Gee, *Imaging of pediatric patients with inflammatory bowel disease*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **199**(4): p. 907-15.
77. Panes, J., et al., *Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(7): p. 556-85.
78. Strobel, D., R.S. Goertz, and T. Bernatik, *Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(27): p. 3192-7.

79. Harbord, M., et al., *The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2016. **10**(3): p. 239-54.
80. Rudwaleit, M., et al., *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 777-83.
81. Reinshagen, M., *Osteoporosis in inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis, 2008. **2**(3): p. 202-7.
82. Timani, S. and D.F. Mutasim, *Skin manifestations of inflammatory bowel disease*. Clin Dermatol, 2008. **26**(3): p. 265-73.
83. Mintz, R., et al., *Ocular manifestations of inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2004. **10**(2): p. 135-9.
84. Palmela, C., et al., *Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features*. Gut Liver, 2018. **12**(1): p. 17-29.
85. Dignass, A.U., et al., *European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases*. J Crohns Colitis, 2015. **9**(3): p. 211-22.
86. Dignass, A., et al., *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management*. J Crohns Colitis, 2012. **6**(10): p. 991-1030.
87. Argollo, M.C., et al., *The impact of biologics in surgical outcomes in ulcerative colitis*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2018. **32-33**: p. 79-87.
88. Harbord, M., et al., *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management*. J Crohns Colitis, 2017. **11**(7): p. 769-784.
89. Mowat, C., et al., *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*. Gut, 2011. **60**(5): p. 571-607.
90. Marshall, J.K., et al., *Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD004115.
91. Ford, A.C., et al., *Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(2): p. 167-76; author reply 177.
92. Marteau, P., et al., *Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study*. Gut, 2005. **54**(7): p. 960-5.
93. Wang, Y., et al., *Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **4**: p. CD000543.

94. Cote-Daigneault, J., et al., *Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data?* United European Gastroenterol J, 2015. **3**(5): p. 419-28.
95. Travis, S., J. Satsangi, and M. Lemann, *Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers.* Gut, 2011. **60**(1): p. 3-9.
96. Van Assche, G., S. Vermeire, and P. Rutgeerts, *Management of acute severe ulcerative colitis.* Gut, 2011. **60**(1): p. 130-3.
97. Falcone, R.A., Jr., L.G. Lewis, and B.W. Warner, *Predicting the need for colectomy in pediatric patients with ulcerative colitis.* J Gastrointest Surg, 2000. **4**(2): p. 201-6.
98. Travis, S.P., et al., *Predicting outcome in severe ulcerative colitis.* Gut, 1996. **38**(6): p. 905-10.
99. Caprilli, R., A. Viscido, and G. Latella, *Current management of severe ulcerative colitis.* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007. **4**(2): p. 92-101.
100. Farkas, K., T. Molnar, and Z. Szepes, *Ability of different rescue therapies to save the bowel in acute, severe, steroid-refractory ulcerative colitis.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2014. **8**(6): p. 695-702.
101. Ardizzone, S., et al., *Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis.* Gut, 2006. **55**(1): p. 47-53.
102. Fraser, A.G., T.R. Orchard, and D.P. Jewell, *The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review.* Gut, 2002. **50**(4): p. 485-9.
103. Matsuoka, K., et al., *Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease.* J Gastroenterol, 2018. **53**(3): p. 305-353.
104. Bohl, J.L. and K. Sobba, *Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis.* Surg Clin North Am, 2015. **95**(6): p. 1211-32, vi.
105. Leijonmarck, C.E., P.G. Persson, and G. Hellers, *Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study.* Gut, 1990. **31**(3): p. 329-33.
106. Cohen, J.L., et al., *Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis.* Dis Colon Rectum, 2005. **48**(11): p. 1997-2009.
107. Aberra, F.N., et al., *Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients.* Gastroenterology, 2003. **125**(2): p. 320-7.
108. Mor, I.J., et al., *Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy.* Dis Colon Rectum, 2008. **51**(8): p. 1202-7; discussion 1207-10.
109. Gainsbury, M.L., et al., *Preoperative infliximab is not associated with an increased risk of short-term postoperative complications after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis.* J Gastrointest Surg, 2011. **15**(3): p. 397-403.

110. Ferrari, L., M.K. Krane, and A. Fichera, *Inflammatory bowel disease surgery in the biologic era*. World J Gastrointest Surg, 2016. **8**(5): p. 363-70.
111. Shawki, S., et al., *What are the outcomes of reoperative restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis surgery?* Dis Colon Rectum, 2009. **52**(5): p. 884-90.
112. Waljee, A., et al., *Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis*. Gut, 2006. **55**(11): p. 1575-80.
113. Talley, N.J., et al., *An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2011. **106 Suppl 1**: p. S2-25; quiz S26.
114. Gomollon, F., et al., *3rd 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**(1): p. 3-25.
115. Biancone, L., et al., *Review article: maintenance treatment of Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **17 Suppl 2**: p. 31-7.
116. Danese, S., et al., *Catching the therapeutic window of opportunity in early Crohn's disease*. Curr Drug Targets, 2014. **15**(11): p. 1056-63.
117. Mayberry, J.F., et al., *NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **37**(2): p. 195-203.
118. Botti, F., et al., *Imaging techniques and combined medical and surgical treatment of perianal Crohn's disease*. J Ultrasound, 2015. **18**(1): p. 19-35.
119. Rutgeerts, P., *Review article: treatment of perianal fistulizing Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **20 Suppl 4**: p. 106-10.
120. de Groof, E.J., et al., *Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management*. Dig Dis, 2014. **32 Suppl 1**: p. 103-9.
121. Adegbola, S.O., et al., *Medical and surgical management of perianal Crohn's disease*. Ann Gastroenterol, 2018. **31**(2): p. 129-139.
122. de Parades, V., et al., *Seton drainage and fibrin glue injection for complex anal fistulas*. Colorectal Dis, 2010. **12**(5): p. 459-63.
123. Rieder, F., et al., *Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review*. Gut, 2013. **62**(7): p. 1072-84.
124. Nguyen, G.C., et al., *American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection*. Gastroenterology, 2017. **152**(1): p. 271-275.
125. van Loo, E.S., et al., *Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease*. J Crohns Colitis, 2012. **6**(6): p. 637-46.

126. Chan, W.P.W., F. Mourad, and R.W. Leong, *Crohn's disease associated strictures*. J Gastroenterol Hepatol, 2018. **33**(5): p. 998-1008.
127. Spinelli, A., et al., *Intestinal fibrosis in Crohn's disease: medical treatment or surgery?* Curr Drug Targets, 2010. **11**(2): p. 242-8.
128. Annese, V., et al., *European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(12): p. 982-1018.
129. Rajwal, S.R., et al., *Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004. **38**(1): p. 66-9.
130. Manes, G., et al., *Appropriateness and diagnostic yield of colonoscopy in the management of patients with ulcerative colitis: a prospective study in an open access endoscopy service*. Inflamm Bowel Dis, 2008. **14**(8): p. 1133-8.
131. Matsumoto, T., et al., *Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis*. Gastrointest Endosc, 2002. **55**(2): p. 180-5.
132. Feuerstein, J.D. and A.S. Cheifetz, *Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management*. Mayo Clin Proc, 2017. **92**(7): p. 1088-1103.
133. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice, C., et al., *The role of endoscopy in inflammatory bowel disease*. Gastrointest Endosc, 2015. **81**(5): p. 1101-21 e1-13.
134. Haskell, H., et al., *Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(11): p. 1472-81.
135. Pera, A., et al., *Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score*. Gastroenterology, 1987. **92**(1): p. 181-5.
136. Annunziata, M.L., et al., *Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up*. Dig Dis Sci, 2012. **57**(6): p. 1618-23.
137. Chan, G., D.S. Fefferman, and R.J. Farrell, *Endoscopic assessment of inflammatory bowel disease: colonoscopy/esophagogastroduodenoscopy*. Gastroenterol Clin North Am, 2012. **41**(2): p. 271-90.
138. Dionisio, P.M., et al., *Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(6): p. 1240-8; quiz 1249.
139. Goran, L., et al., *Capsule endoscopy: Current status and role in Crohn's disease*. World J Gastrointest Endosc, 2018. **10**(9): p. 184-192.
140. Enns, R.A., et al., *Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy*. Gastroenterology, 2017. **152**(3): p. 497-514.

141. Henriksen, M., et al., *Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study)*. Scand J Gastroenterol, 2006. **41**(9): p. 1037-43.
142. Burisch, J., et al., *Disease course of inflammatory bowel disease unclassified in a European population-based inception cohort - an Epi-IBD study*. J Gastroenterol Hepatol, 2018.
143. Olaison, G., K. Smedh, and R. Sjodahl, *Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms*. Gut, 1992. **33**(3): p. 331-5.
144. Rutgeerts, P., et al., *Predictability of the postoperative course of Crohn's disease*. Gastroenterology, 1990. **99**(4): p. 956-63.
145. Allocca, M., et al., *Effectiveness of Mesalazine, Thiopurines and Tumour Necrosis Factor Antagonists in Preventing Post-Operative Crohn's Disease Recurrence in a Real-Life Setting*. Digestion, 2017. **96**(3): p. 166-172.
146. Tedesco, F.J., et al., *Infectious colitis endoscopically simulating inflammatory bowel disease: a prospective evaluation*. Gastrointest Endosc, 1983. **29**(3): p. 195-7.
147. Lee, Y.J., et al., *Analysis of colonoscopic findings in the differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease*. Endoscopy, 2006. **38**(6): p. 592-7.
148. Cassieri, C., et al., *How to Differentiate Segmental Colitis Associated With Diverticulosis and Inflammatory Bowel Diseases*. J Clin Gastroenterol, 2016. **50 Suppl 1**: p. S36-8.
149. Iacucci, M., et al., *Advanced endoscopic techniques in the assessment of inflammatory bowel disease: new technology, new era*. Gut, 2018.
150. Alemayehu, G. and G. Jarnerot, *Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making*. Am J Gastroenterol, 1991. **86**(2): p. 187-90.
151. Regueiro, M., et al., *Physician assessment of ulcerative colitis activity correlates poorly with endoscopic disease activity*. Inflamm Bowel Dis, 2011. **17**(4): p. 1008-14.
152. Aratari, A., et al., *Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era*. Dig Liver Dis, 2008. **40**(10): p. 821-6.
153. Rahier, J.F., et al., *European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis, 2009. **3**(2): p. 47-91.
154. Carbonnel, F., et al., *Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity*. Dig Dis Sci, 1994. **39**(7): p. 1550-7.
155. Hassan, C., et al., *Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26**(11-12): p. 1457-64.

156. Sunada, K., et al., *Long-term Outcomes in Patients with Small Intestinal Strictures Secondary to Crohn's Disease After Double-balloon Endoscopy-assisted Balloon Dilation*. *Inflamm Bowel Dis*, 2016. **22**(2): p. 380-6.
157. Bessissow, T., et al., *Endoscopic management of Crohn's strictures*. *World J Gastroenterol*, 2018. **24**(17): p. 1859-1867.
158. Fumery, M., et al., *Efficacy and Safety of Endoscopic Balloon Dilatation of Ileoanal Pouch Strictures*. *Inflamm Bowel Dis*, 2018. **24**(6): p. 1316-1320.
159. Baron, J.H., A.M. Connell, and J.E. Lennard-Jones, *Variation between Observers in Describing Mucosal Appearances in Proctocolitis*. *Br Med J*, 1964. **1**(5375): p. 89-92.
160. Feagan, B.G., et al., *Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(24): p. 2499-507.
161. Powell-Tuck, J., R.L. Bown, and J.E. Lennard-Jones, *A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis*. *Scand J Gastroenterol*, 1978. **13**(7): p. 833-7.
162. Sutherland, L.R., et al., *5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis*. *Gastroenterology*, 1987. **92**(6): p. 1894-8.
163. Schroeder, K.W., W.J. Tremaine, and D.M. Ilstrup, *Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study*. *N Engl J Med*, 1987. **317**(26): p. 1625-9.
164. Travis, S.P., et al., *Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity*. *Gastroenterology*, 2013. **145**(5): p. 987-95.
165. Samuel, S., et al., *Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. **11**(1): p. 49-54 e1.
166. Mary, J.Y. and R. Modigliani, *Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut*, 1989. **30**(7): p. 983-9.
167. Daperno, M., et al., *Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD*. *Gastrointest Endosc*, 2004. **60**(4): p. 505-12.
168. Froslic, K.F., et al., *Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort*. *Gastroenterology*, 2007. **133**(2): p. 412-22.
169. Colombel, J.F., et al., *Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 2011. **141**(4): p. 1194-201.
170. Rutter, M., et al., *Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(2): p. 451-9.

171. Carbonnel, F., et al., *Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2000. **14**(3): p. 273-9.
172. De Cruz, P., et al., *Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review*. Inflamm Bowel Dis, 2013. **19**(2): p. 429-44.
173. Hanauer, S.B., et al., *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial*. Lancet, 2002. **359**(9317): p. 1541-9.
174. Ferrante, M., et al., *Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC*. Gastroenterology, 2013. **145**(5): p. 978-986 e5.
175. Rutgeerts, P., et al., *Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial*. Gastroenterology, 2012. **142**(5): p. 1102-1111 e2.
176. Eaden, J.A., K.R. Abrams, and J.F. Mayberry, *The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis*. Gut, 2001. **48**(4): p. 526-35.
177. Ekblom, A., et al., *Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study*. N Engl J Med, 1990. **323**(18): p. 1228-33.
178. Jess, T., et al., *Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years*. Gastroenterology, 2012. **143**(2): p. 375-81 e1; quiz e13-4.
179. Soderlund, S., et al., *Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1561-7; quiz 1818-9.
180. Bernstein, C.N., et al., *Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study*. Cancer, 2001. **91**(4): p. 854-62.
181. Jess, T., C. Rungoe, and L. Peyrin-Biroulet, *Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(6): p. 639-45.
182. Friedman, S., et al., *Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(9): p. 993-8; quiz 953-4.
183. Lakatos, L., et al., *Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study*. Inflamm Bowel Dis, 2006. **12**(3): p. 205-11.
184. Itzkowitz, S.H., et al., *Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2005. **11**(3): p. 314-21.
185. Soetikno, R.M., et al., *Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis*. Gastrointest Endosc, 2002. **56**(1): p. 48-54.
186. Torres, J., et al., *Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(5): p. 497-508.

187. Askling, J., et al., *Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2001. **120**(6): p. 1356-62.
188. Rutter, M.D., et al., *Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis*. Gastroenterology, 2006. **130**(4): p. 1030-8.
189. Collins, P.D., et al., *Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): p. CD000279.
190. Lutgens, M.W., et al., *Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease*. Br J Cancer, 2009. **101**(10): p. 1671-5.
191. Cairns, S.R., et al., *Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002)*. Gut, 2010. **59**(5): p. 666-89.
192. Sengupta, N., E. Yee, and J.D. Feuerstein, *Colorectal Cancer Screening in Inflammatory Bowel Disease*. Dig Dis Sci, 2016. **61**(4): p. 980-9.
193. Subramanian, V., et al., *Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **33**(3): p. 304-12.
194. Wu, L., et al., *The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials*. Colorectal Dis, 2012. **14**(4): p. 416-20.
195. Ignjatovic, A., et al., *Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(6): p. 885-90.
196. Wallace, M.B., et al., *The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **31**(5): p. 548-52.
197. Odze, R.D., et al., *Variability in the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis by dynamic telepathology*. Oncol Rep, 2006. **16**(5): p. 1123-9.
198. Ibraheim, H., et al., *Curriculum review: colorectal cancer surveillance and management of dysplasia in IBD*. Frontline Gastroenterol, 2018. **9**(4): p. 271-277.
199. Mark-Christensen, A., S. Laurberg, and N. Haboubi, *Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: Historical Review, Critical Histopathological Analysis, and Clinical Implications*. Inflamm Bowel Dis, 2018.
200. Soetikno, R., et al., *Paradigm Shift in the Surveillance and Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease (West)*. Dig Endosc, 2016. **28**(3): p. 266-73.
201. Laine, L., et al., *SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease*. Gastrointest Endosc, 2015. **81**(3): p. 489-501 e26.
202. Lumb, G., *Pathology of ulcerative colitis*. Gastroenterology, 1961. **40**: p. 290-8.

203. Hinrichs, H.R. and H. Goldman, *Localized giant pseudopolyps of the colon*. JAMA, 1968. **205**(4): p. 248-9.
204. Kelly, J.K. and S. Gabos, *The pathogenesis of inflammatory polyps*. Dis Colon Rectum, 1987. **30**(4): p. 251-4.
205. Maggs, J.R., et al., *Obstructing giant post-inflammatory polyposis in ulcerative colitis: Case report and review of the literature*. J Crohns Colitis, 2008. **2**(2): p. 170-80.
206. Riddell, R.H., et al., *Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications*. Hum Pathol, 1983. **14**(11): p. 931-68.
207. Kovalcik, P.J. and T.R. Szydlowski, *Localized giant pseudopolyposis of the colon in ulcerative colitis*. Dis Colon Rectum, 1980. **23**(4): p. 268-70.
208. Goldgraber, M.B., *Pseudopolyps in ulcerative colitis*. Dis Colon Rectum, 1965. **8**(5): p. 355-63.
209. Kelly, J.K., et al., *Giant and symptomatic inflammatory polyps of the colon in idiopathic inflammatory bowel disease*. Am J Surg Pathol, 1986. **10**(6): p. 420-8.
210. Jalan, K.N., et al., *Pseudopolyposis in ulcerative colitis*. Lancet, 1969. **2**(7620): p. 555-9.
211. Buck, J.L., A.H. Dachman, and L.H. Sobin, *Polypoid and pseudopolypoid manifestations of inflammatory bowel disease*. Radiographics, 1991. **11**(2): p. 293-304.
212. Lim, Y.J., J.H. Choi, and C.H. Yang, *What is the Clinical Relevance of Filiform Polyposis?* Gut Liver, 2012. **6**(4): p. 524-6.
213. Van Moerkercke, W., et al., *Severe bridging fibrosis of the colon in a man with inflammatory bowel disease*. Endoscopy, 2007. **39 Suppl 1**: p. E294.
214. De Dombal, F.T., et al., *Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum*. Br Med J, 1966. **1**(5501): p. 1442-7.
215. De Felice, K.M., D.A. Katzka, and L.E. Raffals, *Crohn's Disease of the Esophagus: Clinical Features and Treatment Outcomes in the Biologic Era*. Inflamm Bowel Dis, 2015. **21**(9): p. 2106-13.
216. Zegel, H.G. and I. Laufer, *Filiform polyposis*. Radiology, 1978. **127**(3): p. 615-9.
217. Chang, D.K., et al., *Double balloon endoscopy in small intestinal Crohn's disease and other inflammatory diseases such as cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE)*. Gastrointest Endosc, 2007. **66**(3 Suppl): p. S96-8.
218. Kahn, E. and F. Daum, *Pseudopolyps of the small intestine in Crohn's disease*. Hum Pathol, 1984. **15**(1): p. 84-6.

219. Shen, B., et al., *Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(1): p. 93-101.
220. Ernst, A., et al., *[Polypoid pansinusitis in an unusual, extra-intestinal manifestation of Crohn disease]*. HNO, 1993. **41**(1): p. 33-6.
221. Freeman, A.H., et al., *Pseudopolyposis in Crohn's disease*. Br J Radiol, 1978. **51**(610): p. 782-7.
222. Margulis, A.R., et al., *The overlapping spectrum of ulcerative and granulomatous colitis: a roentgenographic-pathologic study*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1971. **113**(2): p. 325-34.
223. Chawla, L.S., et al., *Course and prognosis of ulcerative colitis*. J Indian Med Assoc, 1990. **88**(6): p. 159-60.
224. Bockus, H.L., et al., *Life history of nonspecific ulcerative colitis: relation of prognosis to anatomical and clinical varieties*. Gastroenterologia, 1956. **86**(5): p. 549-81.
225. Sheikholeslami, M.R., R.F. Schaefer, and P. Mukunyadzi, *Diffuse giant inflammatory polyposis: a challenging clinicopathologic diagnosis*. Arch Pathol Lab Med, 2004. **128**(11): p. 1286-8.
226. Heng, J.S., et al., *Filiform Polyposis Secondary to Colonic Tuberculosis Presenting as Acute Colonic Intussusception*. Case Rep Surg, 2015. **2015**: p. 578263.
227. Chehade, M., et al., *Multiple exudative ulcers and pseudopolyps in allergic eosinophilic gastroenteritis that responded to dietary therapy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007. **45**(3): p. 354-7.
228. Nebel, O.T., et al., *Schistosomal disease of the colon: a reversible form of polyposis*. Gastroenterology, 1974. **67**(5): p. 939-43.
229. Agaimy, A., et al., *Cytomegalovirus infection presenting as isolated inflammatory polyps of the gastrointestinal tract*. Pathology, 2011. **43**(5): p. 440-6.
230. Berkowitz, D. and L.H. Bernstein, *Colonic pseudopolyps in association with amebic colitis*. Gastroenterology, 1975. **68**(4 Pt 1): p. 786-9.
231. Kim, H.S., K.Y. Lee, and Y.W. Kim, *Filiform polyposis associated with sigmoid diverticulitis in a patient without inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis, 2010. **4**(6): p. 671-3.
232. Levine, D.S., et al., *Inflammatory polyposis two years after ischemic colon injury*. Dig Dis Sci, 1986. **31**(10): p. 1159-67.
233. Veitch, A.M. and I. Badger, *Sarcoidosis presenting as colonic polyposis: report of a case*. Dis Colon Rectum, 2004. **47**(6): p. 937-9.
234. Iofel, E., et al., *Inflammatory polyps after necrotizing enterocolitis*. J Pediatr Surg, 2000. **35**(8): p. 1246-7.

235. Mitchell, K.A., et al., *Ipilimumab-induced perforating colitis*. J Clin Gastroenterol, 2013. **47**(9): p. 781-5.
236. Bacon, H.E., et al., *Non-specific ulcerative colitis, with reference to mortality, morbidity, complications and long-term survivals following colectomy*. Am J Surg, 1956. **92**(5): p. 688-95.
237. Teague, R.H. and A.E. Read, *Polyposis in ulcerative colitis*. Gut, 1975. **16**(10): p. 792-5.
238. Babic, Z., et al., *Elevated serum values of procollagen III peptide (PIIIP) in patients with ulcerative colitis who will develop pseudopolyps*. World J Gastroenterol, 2003. **9**(3): p. 619-21.
239. Velayos, F.S., et al., *Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study*. Gastroenterology, 2006. **130**(7): p. 1941-9.
240. Baars, J.E., et al., *The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(2): p. 319-28.
241. Dukes, C.E., *The surgical pathology of ulcerative colitis*. Ann R Coll Surg Engl, 1954. **14**(6): p. 389-400.
242. Kusunoki, M., et al., *Occult cancer in localized giant pseudopolypsis*. Am J Gastroenterol, 1992. **87**(3): p. 379-81.
243. Politis, D.S., et al., *Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough?* World J Gastroenterol, 2017. **23**(9): p. 1541-1551.
244. Choi, C.R., et al., *Cumulative burden of inflammation predicts colorectal neoplasia risk in ulcerative colitis: a large single-centre study*. Gut, 2017.
245. Mahmoud, R., et al., *No Association Between Pseudopolyps and Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases*. Gastroenterology, 2018.
246. Thia, K.T., et al., *Measurement of disease activity in ulcerative colitis: interobserver agreement and predictors of severity*. Inflamm Bowel Dis, 2011. **17**(6): p. 1257-64.
247. Farraye, F.A., et al., *Variability in the diagnosis and management of adenoma-like and non-adenoma-like dysplasia-associated lesions or masses in inflammatory bowel disease: an Internet-based study*. Gastrointest Endosc, 2007. **66**(3): p. 519-29.
248. Bernstein, C.N., *The color of dysplasia in ulcerative colitis*. Gastroenterology, 2003. **124**(4): p. 1135-8.
249. Kudo, S., et al., *Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy*. Gastrointest Endosc, 1996. **44**(1): p. 8-14.
250. Koinuma, K., et al., *Localized giant inflammatory polyposis of the cecum associated with distal ulcerative colitis*. J Gastroenterol, 2003. **38**(9): p. 880-3.

251. Itzkowitz, S.H. and N. Harpaz, *Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1634-48.
252. Gheorghe, C., et al., *Long esophageal stricture in Crohn's disease: a case report*. Hepatogastroenterology, 1998. **45**(21): p. 738-41.
253. Marks, R.D. and I.C. Roberts-Thomson, *Gastrointestinal: colonic pseudopolyposis*. J Gastroenterol Hepatol, 2000. **15**(2): p. 213.
254. Manning, R.J. and C. Lewis, Jr., *Inflammatory ileal polyps in Crohn's disease presenting as refractory iron deficiency anemia*. Gastrointest Endosc, 1986. **32**(2): p. 122.
255. Rutter, M., et al., *Endoscopic snare polypectomy for bleeding postinflammatory polyps*. Endoscopy, 2003. **35**(9): p. 788-90.
256. Corless, J.K., et al., *Giant ileal inflammatory polyps in Crohn's disease*. Gastrointest Endosc, 1984. **30**(6): p. 352-4.
257. Attar, A., et al., *Endoscopic argon plasma coagulation for the treatment of hemorrhagic pseudopolyps in colonic Crohn's disease*. Endoscopy, 2007. **39 Suppl 1**: p. E249.
258. Pilichos, C., et al., *Topical budesonide for treating giant rectal pseudopolypsis*. Anticancer Res, 2005. **25**(4): p. 2961-4.
259. Choi, Y.S., et al., *Regression of giant pseudopolyps in inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis, 2012. **6**(2): p. 240-3.
260. Liatsos, C., et al., *Inflammatory polypoid mass treated with Infliximab in a Crohn's disease patient*. J Crohns Colitis, 2010. **4**(6): p. 707-8.
261. Biondi, A., et al., *Giant inflammatory polyposis as the first manifestation of inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(9): p. 2359-60.
262. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(9): p. 1324-38.
263. Christensen, B. and D.T. Rubin, *Understanding Endoscopic Disease Activity in IBD: How to Incorporate It into Practice*. Curr Gastroenterol Rep, 2016. **18**(1): p. 5.
264. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(3): p. 348-354 e17.
265. Colombel, J.F., N. Narula, and L. Peyrin-Biroulet, *Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases*. Gastroenterology, 2017. **152**(2): p. 351-361 e5.
266. Pariente, B., et al., *Development of the Lemann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease*. Gastroenterology, 2015. **148**(1): p. 52-63 e3.

267. Torres, J., et al., *Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence*. Inflamm Bowel Dis, 2012. **18**(7): p. 1356-63.
268. D'Haens, G.R., *Top-down therapy for IBD: rationale and requisite evidence*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010. **7**(2): p. 86-92.
269. D'Haens, G.R., et al., *The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response?* The American Journal Of Gastroenterology, 2010. **106**: p. 199.
270. Darr, U. and N. Khan, *Treat to Target in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Review of Literature*. Curr Treat Options Gastroenterol, 2017. **15**(1): p. 116-125.
271. Bilsborough, J., S.R. Targan, and S.B. Snapper, *Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease: Current and Future*. The American Journal Of Gastroenterology Supplements, 2016. **3**: p. 27.
272. Rocchi, A., et al., *Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review*. Can J Gastroenterol, 2012. **26**(11): p. 811-7.
273. Mohammed Vashist, N., et al., *Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **1**: p. CD011450.
274. Marzo, M., et al., *Management of perianal fistulas in Crohn's disease: an up-to-date review*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(5): p. 1394-403.
275. Strong, S., et al., *Clinical Practice Guideline for the Surgical Management of Crohn's Disease*. Dis Colon Rectum, 2015. **58**(11): p. 1021-36.
276. Kirchgesner, J., et al., *Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **45**(1): p. 37-49.
277. Lichtenstein, G.R., et al., *Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(1): p. 91-6.
278. Pagnini, C., et al., *Endoscopic scores for inflammatory bowel disease in the era of 'mucosal healing': Old problem, new perspectives*. Dig Liver Dis, 2016. **48**(7): p. 703-8.
279. Dassopoulos, T., et al., *Ulcerative Colitis Care Pathway*. Gastroenterology, 2015. **149**(1): p. 238-45.
280. Bouguen, G., et al., *Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(6): p. 1042-50 e2.
281. Reinisch, W., et al., *Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus*. J Crohns Colitis, 2012. **6**(2): p. 248-58.

282. Lopetuso, L.R., et al., *Can We Predict the Efficacy of Anti-TNF-alpha Agents?* Int J Mol Sci, 2017. **18**(9).
283. Monstad, I., et al., *Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies.* Ann Gastroenterol, 2014. **27**(2): p. 95-104.

## Παράρτημα

Στα πλαίσια εκπόνησης της διατριβής αυτής έγινε η συγγραφή των ακόλουθων :

### Δημοσιευμένες εργασίες σε επιστημονικά περιοδικά

1. Politis DS, Katsanos KH, Koulouridis I, Tsianos EV, Christodoulou DK (2017)

Pseudopolyps in Inflammatory Bowel Diseases – A lot yet to Explore About  
J Autoimmune Disord Vol 3:43

2. Politis DS, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK (2017)

Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough?  
World J Gastroenterol. 2017 Mar 7;23(9):1541-1551. doi: 10.3748/wjg.v23.i9.1541

3 Politis DS, Papamichael K., Katsanos KH, Koulouridis I, Mavromati D, Tsianos EV,  
Christodoulou DK (2019)

Presence of pseudopolyps in ulcerative colitis is associated with higher risk for treatment  
escalation  
Ann Gastroenterol. 2019; 32 (2): 168-173

### **Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια**

D. S. Politis, K. H. Katsanos, K. Papamichael, M. Choukour, J. Tua, A. Skamnelos, V. Theopistos, A. Kavvadias, D. Balomenos, G. Baltayiannis, N. Tzabouras, E. V. Tsianos, L. Peyrin-Biroulet, P. Ellul, D. K. Christodoulou

«P204 Phenotypic and treatment characteristics of IBD patients with pseudopolyps in the era of biological treatments. Endoscopic characteristics of pseudopolyps are associated with the use of biological treatment: A multi-centre retrospective study»

Poster presented at 13th Congress of ECCO (2017)

### **Ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια**

Δ. Πολίτης, Κ. Κατσάνος, Α. Σκαμνέλος, Ι. Μητσέλος, Δ. Χριστοδούλου

«Επίπτωση ψευδοπολυπόδων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα»

Ανακοίνωση στο 15ο Πανελλήνιο συνέδριο Ι.Φ.Ν.Ε (2016)

Πολίτης Δ., Κατσάνος Κ., Σκαμνέλος Α., Μπαλωμένος Δ., Θεόπιστος Β., Τσιάνος Ε., Χριστοδούλου Δ.

«Αυξημένος κίνδυνος επιπολασμού πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδος σε ασθενείς με ψευδοπολύποδες και ΙΦΝΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα»

Ανακοίνωση στο 16ο Πανελλήνιο συνέδριο Ι.Φ.Ν.Ε(2017)

Πολίτης Δ., Κατσάνος Κ., Κουλουρίδης Ι., Μητσέλος Ι., Τσιάνος Ε., Χριστοδούλου Δ.

«Η παρουσία ψευδοπολυπόδων σε ασθενείς με Ελκώδη κολίτιδα σχετίζεται με αυξημένη χρήση ανοσοκαταστολής για τη διατήρηση της ύφεσης»

Ανακοίνωση στο 37ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας (2017)

