



*Διατμηματικό Πρόγραμμα  
Μεταπτυχιακών Σπουδών*

**ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ**



**ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ  
ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ**

Υπό

**‘Αρτεμις Τσιλιγιάννη**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία  
υποβληθείσα για την εκπλήρωση των προϋποθέσεων απονομής  
του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Νοσηλευτική  
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

----- 2017 -----

© Αρτεμις τσιλιγιάννη



Διατμηματικό Πρόγραμμα  
Μεταπτυχιακών Σπουδών  
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ



**EXTERNAL EVENTS IN THE PERSONAL PUNISHMENT OF THE ENERGIES  
IN NORTHWEST GREECE**

**Artemis Tsiligianni**

Master Thesis presented to the University Ioannina School of Medicine as part of the requirements for the Master of Science Degree in Nursing Pathology.

----- 2017 -----

© Artemis Tsiligianni

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Επιβλέπων:** ΚΑΤΣΑΝΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

*Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας*

**Μέλη:** ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

*Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας*

ΧΡΗΣΤΟΥ ΛΕΩΝΙΔΑΣ

*Καθηγητής Παθολογίας*



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ-ΘΕΩΡΙΑ

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

##### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

##### ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	σελ. 8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	10
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	11
ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN	13
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ:	
1. Ανοσολογικοί μηχανισμοί	14
2. Γενετικοί μηχανισμοί	15
3. Λοιμώδεις παράγοντες	16
4. Ψυχοσωματικοί παράγοντες	16
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ	17
1. Τα ενδοσκόπια και η ασφάλεια της εξέτασης	17
2. Ενημέρωση του ασθενούς	18
3. Οι ανάγκες του πληθυσμού για ενδοσκόπηση	18
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	19
ΕΝΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕ ΒΙΝΤΕΟ-ΚΑΨΟΥΛΑ	21
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	22
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΕΙΣ/ΘΕΡΑΠΕΙΑ:	
1. Φαρμακευτική θεραπεία	23
2. Χειρουργική αντιμετώπιση	25
3. Διατροφική υποστήριξη ασθενών με ΙΦΠΕ	26

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ**

### **ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

#### **ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	28
ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΉΠΑΡ ΚΑΙ ΤΑ ΧΟΛΗΦΟΡΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	30
ΜΕ ΙΦΠΕ	
ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	45
ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	45
ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΟΦΘΑΛΜΟΥΣ	48
Η ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ	52
ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	
ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	57
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	58
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	59
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	59
ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	59
ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ	60
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	69

## **ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ- ΕΡΕΥΝΑ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ**

#### **ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Σελ.94

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ**

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σελ.98

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ**

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σελ.137

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Σελ.142

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Σελ.143

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ.Τσιάνο Επ. και τον κ.Χριστοδούλου Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας, που μου έδωσε την ευκαιρία να παρακολουθήσω το Μεταπτυχιακό <Νοσηλευτική Παθολογία> και να αποκτήσω περισσότερες γνώσεις σε αυτόν τον τομέα.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή γαστρεντερολογίας του Α.Ε.Ι. Ιωαννίνων κ. Κατσάνο Κ., οποίος ήταν ο άμεσος επιβλέπων της παρούσας εργασίας μου, για την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφερε έτσι ώστε να τελειοποιήσω την διπλωματική μου εργασία.



## ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ-ΘΕΩΡΙΑ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Παθήσεις των εντέρων (Ελκώδη κολίτιδα, Νόσο Crohn) είναι χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του πεπτικού σωλήνα άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζονται από ποικιλία εντερικών και εξωεντερικών εκδηλώσεων.

Επιδημιολογικές μελέτες υπαινίσσονται την παρουσία γενετικού παράγοντα και για τις δύο. Διάφοροι τόποι στα χρωμοσώματα 3, 7 και 12 έχουν συνδεθεί με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου γενικά, ενώ τόποι στα χρωμοσώματα 2 και 6 συνδέονται μόνο με την ελκώδη κολίτιδα. Σύνδεση γονιδίων στο χρωμόσωμα 16 έχει παρατηρηθεί μόνο στη νόσο του Crohn.

Η ταυτοποίηση των δύο παθήσεων γίνεται από τα μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά τους.

Υπάρχει όμως ένας αριθμός παραγόντων που υποδηλώνει ότι η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn ίσως να είναι συναφή νοσήματα:

- Έχουν κοινά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά
- Προσβάλλουν συχνά άτομα της ίδιας οικογένειας
- Έχουν κοινές εξωεντερικές εκδηλώσεις (οζώδες ερύθημα, αρθρίτιδα, σκληρυντική χολαγγειίτιδα κ.α.)

- Και οι δυο νόσοι απαντούν σε άτομα με παθολογική ανοσολογική απάντηση (παρατεταμένη ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος του εντέρου έναντι ενός ειδικού ή μη ειδικού αντιγόνου)

Υπάρχουν όμως και σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο νόσων:

- Η ελκώδη κολίτιδα προσβάλλει το παχύ έντερο ενώ η νόσος του Crohn τον τελικό ειλεό και το δεξιό κόλον.
- Η προσβολή του εντέρου στη νόσο του Crohn είναι συνήθως ασυνεχής (κατά τόπους) ενώ στην ελκώδη κολίτιδα είναι συνεχής.
- Η ελκώδη προσβάλλει τον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα με εμφανή διάχυτα επιφανειακά έλκη ενώ η νόσος του Crohn προσβάλλει όλους τους χιτώνες του παχέος εντέρου με εμφανή γραμμοειδή έλκη και εγκάρσια (εικόνα λιθόστρωτου).
- Η ανάπτυξη καρκίνου είναι συχνή στην ελκώδη κολίτιδα με περιπρωκτικές αλλοιώσεις στο 25% ενώ στην νόσο του Crohn είναι ασυνήθης η ανάπτυξη καρκίνου, με περιπρωκτικές αλλοιώσεις στο 80%
- Οι στενώσεις κατά κανόνα είναι κακοήθεις στην ελκώδη κολίτιδα ενώ στην νόσο του Crohn είναι καλοήθεις.
- Μετά την κολεκτομή, η υποτροπή είναι σπάνια στην ελκώδη κολίτιδα ενώ στην νόσο Crohn η υποτροπή είναι συχνή (70%).

### **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Η συχνότητα εμφάνισης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων, έχει αυξηθεί σε παγκόσμια κλίμακα.

Περιοχές με υψηλή επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας και νόσο του Crohn είναι η Αγγλία, η Βόρεια Ευρώπη, οι ΗΠΑ και η Αυστραλία. Στις βιομηχανοποιημένες χώρες της Δύσης η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας κυμαίνεται από 3-15 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους το χρόνο και ο επιπολασμός από 50-80 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού το χρόνο αντίστοιχα. Ενώ η νόσος του Crohn κυμαίνεται γύρω στις 5 νέες περιπτώσεις

ανά 100.000 πληθυσμού το χρόνο και ο επιπολασμός φτάνει στις 50 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού αντίστοιχα.

Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 1.000.000 άτομα πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα ή νόσος του Crohn. Ειδικότερα, η συχνότητα της ελκώδης κολίτιδας υπολογίζεται σε 6/100.000 κατοίκους ανά έτος, ενώ η νόσος Crohn σε 2/100.000 κατοίκους με αυξητικές τάσεις. Θετικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση ( Ε.Κ ή Ν.Κ ) είναι δυνατόν να υπάρχει στο 17% των ασθενών.

Προσβάλλουν κατά κανόνα εφήβους και νέους ενήλικες ηλικίας 15-25 κυρίως, αλλά παρουσιάζουν όμως και μια δεύτερη αύξηση της συχνότητάς τους μεταξύ 55 έως 65 ετών.

Μεταξύ των γενετικών κληρονομούμενων παραγόντων που εκδηλώνονται με πολλούς τρόπους στο καρκίνωμα αυτό, είναι η μετάλλαξη των ογκογονιδίων K-Ras, c-myc καθώς και του κατασταλτικού γονιδίου p53, απώλεια του APC γονιδίου στο χρωμόσωμα 17 και του DCC γονιδίου στο χρωμόσωμα 18.

Ακόμα, έχει βρεθεί ότι μετανάστες από χώρες με χαμηλή επίπτωση καρκινώματος παχέος εντέρου, όταν βρεθούν σε χώρες με υψηλή επίπτωση, υπόκεινται στους ίδιους κινδύνους με εκείνους που υπάρχουν στις χώρες αυτές, εφόσον ακολουθούν τον ίδιο τρόπο ζωής και διατροφής.

Επίσης είναι γνωστή η συσχέτιση αδενώματος-καρκινώματος στην νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα.

Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου κινδυνεύουν 3 φορές περισσότερο, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Οι ΙΦΠΕ προσβάλλουν εξίσου και τα δύο φύλα. Στις γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκε ότι κατά την εγκυμοσύνη ή μετά τον τοκετό υπάρχει έξαρση της νόσου σε ποσοστό 30% όταν η νόσος βρισκόταν σε ύφεση και περίπου 60% όταν ήταν σε αυτές εν ενεργεία πριν την εγκυμοσύνη. Αυτόματη αποβολή του εμβρύου επέρχεται σε 10% περίπου των γυναικών που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα.

## **ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ**

Η πρώτη περιγραφή της νόσου και η διάκρισή της από τις μικροβιακές κολίτιδες έγινε το 1859 από τον Samuel Wilks στο Guy's Hospital του Λονδίνου. Το 1909 οι sir Arthur Hurst και Hwkins περιέγραψαν λεπτομερώς τη νόσο και τη φυσική της πορεία.

Η ελκώδη κολίτιδα είναι χρόνια ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο που ξεκινά με προσβολή του ορθού και συνεχίζει και στο κόλον σε ποικίλη έκταση. Όταν περιορίζεται στο ορθό ονομάζεται ελκωτική πρωκτίτιδα και στους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς, το 75-90% δεν προσβάλλει το υπόλοιπο παχύ έντερο. Συνήθως η νόσος περιορίζεται στο ορθό και στο ορθοσιγμοειδές στο 40-50% των περιπτώσεων, στο 30-40% προσβάλλει το αριστερό κόλον και στο 20% όλο το παχύ έντερο. Η προσβολή του ορθού αφορά το 99% των περιπτώσεων.

Οι ήπιες ενδοσκοπικές αλλοιώσεις συνίστανται σε οιδηματώδη, υπεραίμικο βλεννογόνο. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις υπάρχουν και μικροσκοπικά έλκη, τα οποία γίνονται μεγάλα και βαθιά με προεξέχοντα χείλη που επεκτείνονται στο χόριο. Μερικές φορές τα έλκη αυτά είναι επιμήκη και επεκτείνονται κατά μήκος των κολικών ταινιών. Όταν η νόσος είναι σε ύφεση, ο βλεννογόνος μπορεί να είναι φυσιολογικός ή ατροφικός. Σε μεγάλη διάρκεια ελκώδη κολίτιδα η άναρχη αναγέννηση του βλεννογόνου αποτελεί αιτία ανάπτυξης ψευδοπολυπόδων.

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων συνήθως συμβαδίζει με τη βαρύτητα και την έκταση της νόσου. Μερικοί όμως ασθενείς με ενεργό νόσο είναι σχεδόν ασυμπτωματικοί.

Όταν η ελκώδη κολίτιδα είναι σε οξεία φάση εμφανίζονται συστηματικά συμπτώματα όπως : πυρετός, απώλεια βάρους, ανορεξία, έμετοι, οιδήματα, από υπολευκωματιναιμία, βαριά αναιμία και σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Σε χρόνια νόσο παρατηρείται προοδευτικά βράχυνση και στένωση του κόλον που οφείλεται σε βλάβη των μυϊκών στιβάδων. Σε πολύ βαριά νόσο επέρχεται οξεία διάταση του εντέρου, με βαθιά έλκη και ελάχιστες νησίδες βλεννογόνου ( τοξικό μεγάλο ).

Συνήθως εκδηλώνεται με αιμορραγικές διαρροϊκές κενώσεις, διατρέχοντας κατά κανόνα χρόνια πορεία με υφέσεις και εξάρσεις. Στους ασθενείς αυτούς υπάρχει διαταραχή της κινητικότητας του παχέος εντέρου.

Επιπλέον η ελκώδη κολίτιδα χαρακτηρίζεται από ποικιλία εξωεντερικών εκδηλώσεων όπως: δέρμα, οφθαλμοί, αρθρώσεις, ήπαρ, καρδιά.

Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι η ελκώδη κολίτιδα σε αντίθεση με τη νόσο Crohn, είναι πιο συχνή στους μη καπνιστές. Ο κίνδυνος αυτός είναι ιδιαίτερα υψηλός σε καπνιστές που έχουν διακόψει πρόσφατα το κάπνισμα. Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στο γεγονός ότι ο καπνός βελτιώνει την παραγωγή της βλέννας από το επιθήλιο του κόλον, η οποία είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με ελκώδη.

Περιοχές με υψηλή επίπτωση της νόσου είναι η Αγγλία, η Βορειοδυτική Ευρώπη, η Βόρεια Αμερική και η Αυστραλία.

### **ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN**

Το 1923 οι Crohn, Ginsberg και Oppenheimer περιέγραψαν μία νόσο άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζονταν από χρόνια διατοιχωματική φλεγμονή, κοκκιώματα, συρίγγια και αποστήματα και εντοπίζονταν κυρίως στον τελικό ειλέο, στο παχύ έντερο και την ορθοπρωκτική περιοχή.

Τα συμπτώματα είναι πυρετός, διάρροια, κολικοειδές κοιλιακό άλγος και απώλεια βάρους. Η προσβολή των εντέρων γίνεται εστιακά. Σε ένα ποσοστό 60% περίπου των αρρώστων ανευρίσκονται πολλαπλά κοκκιώματα, ιδίως στον υποβλεννογόνο, που η παρουσία τους, χαρακτηρίζει την νόσο. Το τοίχωμα του εντέρου γίνεται παχύ και ακολουθεί ίνωση, ακαμψία, στένωση του εντέρου και έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη διατοιχωματικής φλεγμονής. Αποτέλεσμα της φλεγμονής αυτής είναι η δημιουργία πρωκτικών και περιπρωκτικών παθήσεων όπως αποστήματα, συρίγγια.

Όταν υπάρχει προσβολή του παχέος εντέρου η αιμορραγία από το ορθό είναι λιγότερο συχνό σύμπτωμα απ'ότι στην ελκώδη. Είναι όμως πιο έκδηλα ο πυρετός και το κοιλιακό άλγος. Το κοιλιακό άλγος επιδεινώνεται με τη λήψη τροφής και βελτιώνεται σε νηστεία.

Όταν η νόσος προσβάλλει το λεπτό έντερο τότε συνυπάρχουν συμπτώματα δυσαπορρόφησης. Στους ασθενείς αυτούς συνυπάρχει διαταραχή του μεταβολισμού των χολικών αλάτων και αυξημένη απορρόφηση από το παχύ έντερο οξαλικών αλάτων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία χολολιθίασης ή νεφρολιθίασης αντίστοιχα.

Συχνές είναι οι εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου. Οι ασθενείς, μπορεί να εμφανίσουν υποθρεψία, υπολευκωματιναιμία, σιδηροπενική ή μεγαλοβλαστική αναιμία, αρθρίτιδα.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι οι βιομηχανικές βορειοδυτικές Ευρωπαϊκές χώρες, η βόρεια Αμερική καθώς και η Αυστραλία.

## **ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

Η αιτιολογία και οι ακριβείς σχέσεις αυτών των παθήσεων παραμένουν άγνωστοι. Όμως κατά διαστήματα έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι μηχανισμοί ή παράγοντες των παθήσεων αυτών.

### **1. Ανοσολογικοί μηχανισμοί**

Ανοσοβιολογικοί παράγοντες θεωρείται ότι ενέχονται στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και η αρχική αιτία αποδίδεται σε ανοσολογική ανεπάρκεια του βλεννογόνου.

Απόρροια της ανεπάρκειας αυτής είναι η ελάττωση της αμυντικής του ικανότητας με προαγωγή της φλεγμονής τοπικώς, η οποία εν συνέχεια αποτελεί ερέθισμα για αυξημένη συστηματική ανοσολογική ανταπόκριση που οδηγεί σε βλάβη του εντέρου. Η Νόσο Crohn με αυτοάνοσο χαρακτήρα, έχει αυξημένη συχνότητα των HLA φαινοτύπων B27 και B44.

Επίσης σημαντική συμμετοχή στη δημιουργία και διαίωνιση της φλεγμονής του εντέρου έχει η δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματός του, που εκφράζεται μέσω των επιθηλιακών κυττάρων του, με δυσανάλογο

πολλαπλασιασμό των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων από ότι των T κατασταλτικών, ενώ στο φυσιολογικό έντερο συμβαίνει ακριβώς το αντίθετο.

Επίσης έχει βρεθεί ο ορός αρρώστων με ελκωτική κολίτιδα περιέχει αντισώματα που αντιδρούν με αντιγόνα των βλεννοεκκριτικών επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου (αντικολονικά αντισώματα). Η συχνότητα τέτοιων αντιδράσεων ποικίλλει από 15% με έμμεσο ανοσοφθορισμό μέχρι 90% με αιμοσυγκόλληση. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και σε αρρώστους με νόσο του Crohn. Με τη μέθοδο της αιμοσυγκόλλησης τα αντικολονικά αντισώματα ανήκουν κυρίως στην τάξη M των ανοσοσφαιρινών (IgM). Ο υψηλός τίτλος αντικολονικών αντισωμάτων σε υγιείς γυναίκες που είχαν πρώτου βαθμού συγγένεια με αρρώστους με ελκωτική κολίτιδα υποδηλώνει κάποια γενετική προδιάθεση της νόσου. Η παρουσία και οι τίτλοι των αντικολονικών αντισωμάτων δεν συσχετίζονται με την ηλικία ή το φύλο του αρρώστου. Επίσης δεν υπάρχει συσχέτιση με οικογενειακό ιστορικό τέτοιων παθήσεων ούτε με τη θέση, δραστηριότητα, έκταση ή διάρκεια της νόσου. Τα αντισώματα αυτά είναι κυτταροτοξικά, *in vitro*, για τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου. Τέλος έχουν ανιχνευθεί και σε υγιή άτομα.

Κυκλοφορόντα ανοσοσυμπλέγματα έχουν βρεθεί σε μερικούς αρρώστους με ελκωτική κολίτιδα και νόσο του Crohn. Η αντιγονική τους σύσταση είναι άγνωστη. Τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά ανιχνεύονται σε αρρώστους με νόσο του Crohn μετά από επιτυχή αφαίρεση του εντέρου.

## **2. Γενετικοί μηχανισμοί**

Η ελκωτική κολίτιδα και η νόσος του Crohn δεν αποτελούν κλασικές γενετικές νόσους. Παρόλα αυτά όμως έχουν αναφερθεί πολλαπλές οικογενείς περιπτώσεις σε ποσοστό από 15% μέχρι 40% , σε αρρώστους με “μη ειδική” φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων. Επίσης η αυξημένη συχνότητα των παθήσεων αυτών μεταξύ ατόμων της Ιουδαϊκής φυλής και η αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ενοχοποιούν γενετικά προκαθορισμένους μηχανισμούς.

Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA) παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια των “μη ειδικών” φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου. Για παράδειγμα σε μια εργασία όπου μελετήθηκαν 109 άρρωστοι, βρέθηκε

αυξημένη συχνότητα του αντιγόνου HLA-A<sub>11</sub> μεταξύ των 58 αρρώστων με ελκωτική κολίτιδα ενώ στους 51 αρρώστους με νόσο του Crohn βρέθηκε αυξημένη η συχνότητα του αντιγόνου HLA-B<sub>18</sub>. Επίσης σε αρρώστους με τέτοιες παθήσεις και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα βρέθηκε αυξημένη συχνότητα, μέχρι 50%, του αντιγόνου HLA-B<sub>27</sub>. Στους αρρώστους που δεν είχαν B<sub>27</sub> βρέθηκε το αντιγόνο HLA-Bw<sub>16</sub>. Επίσης αναφέρεται ότι ο συνδυασμός των αντιγόνων B<sub>12</sub>, CW<sub>5</sub>, DR<sub>7</sub> είναι συχνότερος σε αρρώστους με νόσο του Crohn.

### 3. Λοιμώδεις παράγοντες

Οι συχνότερες εμφάνισης της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn δεν σχετίζονται ευθέως με αυτή των λοιμωδών δυσεντεριών. Παρόλα αυτά όμως οι μικροβιακές λοιμώξεις παραμένουν μια πιθανή αιτία για τους εξής λόγους:

- Υπάρχουν φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων που οφείλονται σε γνωστά βακτηρίδια.
- Πρόσφατα έχουν αναγνωρισθεί “νέα” βακτηρίδια τα οποία προκαλούν εντερίτιδα και κολίτιδα, όπως π.χ. *Yersinia enterocolitica*, Non-O group 1 *Vibrio cholerae*.
- Πολυάριθμες φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων στα ζώα, που έχουν κάποια ομοιότητα με τις “μη ειδικές” φλεγμονώδεις παθήσεις εντέρων στους ανθρώπους οφείλονται σε βακτήρια ή ιούς.

Ειδικότερα η υπόνοια ότι οι δύο αυτές παθήσεις μπορεί να έχουν σαν αίτιο κάποιο ιό ή ιούς ξεκινά από παρατηρήσεις όπως κλινική ομοιότητα της ελκωτικής κολίτιδας με την κολίτιδα από τον ιό Lymphopathia Venereum και πρόκληση εντερίτιδας πειραματικά μετά από μόλυνση με τον ιό rotavirus.

Σε αντίθεση με αυτά είναι το γεγονός οι νοσηλεύτριες και οι γαστρεντερολόγοι που έρχονται σε στενή ή παρατεταμένη επαφή με αρρώστους που πάσχουν από τις παραπάνω παθήσεις, δεν έχουν αυξημένη συχνότητα τέτοιων παθήσεων.



#### **4. Ψυχοσωματικοί παράγοντες**

Ο ρόλος των ψυχοσωματικών παραγόντων σαν αιτία των “μη ειδικών” φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων είναι ο πιο αμφιλεγόμενος. Πιθανότατα όμως είναι ένας παράγοντας για την οξεία υποτροπή εγκατεστημένης νόσου.

Ψυχολογικοί παράγοντες, πεδία έντασης είτε στον άρρωστο ή στην οικογένειά του, συσχετίζονται με την εκδήλωση φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται, ότι έχουν αυξημένη συναισθηματική ευαισθησία.

### **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ**

Είναι διαγνωστικές και θεραπευτικές μέθοδοι, που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία 35 χρόνια και έχουν τελειοποιηθεί την τελευταία δεκαετία. Με την ενδοσκόπηση ο ειδικός γιατρός (γαστρεντερολόγος) παρατηρεί όλη την εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου, στομάχου, δωδεκαδακτύλου και του παχέος εντέρου με τη βοήθεια λεπτών εύκαμπτων σωλήνων (ενδοσκόπιο). Επίσης, είναι δυνατόν με ειδικό ενδοσκόπιο και τη βοήθεια ακτινολογικού μηχανήματος να καθετηριάσει το χοληφόρο δέντρο (δηλαδή το αποχετευτικό σύστημα του ήπατος που μεταφέρει τη χολή στο έντερο) και τους παγκρεατικούς πόρους και να λάβει ακτινολογικές εικόνες για τη διάγνωση νοσημάτων των χοληφόρων οδών και των παγκρεατικών πόρων.

Η διαγνωστική ενδοσκόπηση του ανώτερου (οισοφάγος, στομάχι, δωδεκαδάκτυλο) ή του κατώτερου (παχύ έντερο) πεπτικού συστήματος γίνεται σε εξωτερικούς ασθενείς και δεν χρειάζεται νοσηλεία. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της ενδοσκόπησης, δηλαδή η ικανότητα για ανίχνευση και αναγνώριση υπάρχουσας βλάβης φθάνει το 98-100%. Η ενδοσκόπηση πλεονεκτεί των ακτινολογικών μεθόδων, γιατί κατά τη διάρκειά της ο ενδοσκόπος βλέπει την ίδια τη βλάβη, μπορεί να πάρει βιοψίες και να επιβεβαιώσει ιστολογικά τη διάγνωση. Επίσης, μπορεί να κάνει

ενδοσκοπική θεραπεία π.χ. να αφαιρέσει πολύποδες και μικρούς επιφανειακούς καρκίνους.

### **Τα ενδοσκόπια και η ασφάλεια της εξέτασης**

Τα σύγχρονα ενδοσκόπια περιλαμβάνουν στο άκρο τους μικροτσίπ και το ηλεκτρονικό σήμα μεταφέρεται με τη βοήθεια συστήματος καλωδίων στο ηλεκτρονικό κέντρο της μονάδας ενδοσκόπησης, όπου και γίνεται η ηλεκτρονική σύνθεση της εικόνας που προβάλλεται σε οθόνη τηλεόρασης. Η μέθοδος αυτή ονομάζεται σήμερα και βίντεο-ενδοσκόπηση.

Τα βίντεο-ενδοσκόπια είναι ατραυματικά, στεγανά και αποστειρώνονται πλήρως από κάθε μικροβιακό ή ιογενή παράγοντα, με τη χρήση ειδικών αντισηπτικών σε αυτόματα πλυντήρια ενδοσκοπίων, ώστε να μην είναι δυνατή η μετάδοση λοιμώξεως από ασθενή σε ασθενή.

Η πιθανότητα επιπλοκών από τις διαγνωστικές ενδοσκοπήσεις είναι πάρα πολύ μικρή και η θνητότητα πρακτικά μηδαμινή. Δεν οφείλονται στην ενδοσκόπηση, αλλά σε πολύ σοβαρές χρόνιες παθήσεις της καρδιάς ή των πνευμόνων, από τις οποίες πάσχουν ορισμένοι ασθενείς. Οι επιπλοκές και η θνητότητα των θεραπευτικών ενδοσκοπικών μεθόδων είναι δέκα περίπου φορές μικρότερες από τις αντίστοιχες χειρουργικές επεμβάσεις, γι' αυτό άλλωστε οι τελευταίες δεν χρησιμοποιούνται, όπου είναι δυνατή η ενδοσκοπική θεραπεία.

#### **1. Ενημέρωση του ασθενούς**

Σε όλους τους ασθενείς είναι απαραίτητο ο γιατρός:

- να εξηγήσει το λόγο που ενδείκνυται η ενδοσκόπηση
- να περιγράψει την εξέταση και την προετοιμασία γι' αυτή
- την ωφέλεια που θα έχει ο ασθενής από την εξέταση ή την επέμβαση
- τους πιθανούς κινδύνους από αυτή
- τις εναλλακτικές μεθόδους που υπάρχουν
- να παρέχει χρόνο για διευκρινιστικές ερωτήσεις και να απαντά σε αυτές

- να ζητήσει τη συγκατάθεση του ασθενούς για την εξέταση.

## **2. Οι ανάγκες του πληθυσμού για ενδοσκόπηση**

Λόγω της δυνατότητας που προσφέρει η ενδοσκόπηση για ακριβή διάγνωση και θεραπεία χωρίς ανοικτή χειρουργική επέμβαση, οι ανάγκες σε ενδοσκοπήσεις του πεπτικού συστήματος έχουν πολλαπλασιαστεί την τελευταία εικοσαετία. Από μελέτες που έγιναν στην Αγγλία, υπολογίζεται ότι σήμερα τουλάχιστον 1/100 κατοίκους υποβάλλεται σε μια διαγνωστική ενδοσκοπική πράξη το χρόνο. Ακόμα μεγαλύτερη αύξηση παρουσιάζουν οι ανάγκες για θεραπευτικές ενδοσκοπήσεις. Αρκεί να αναλογισθεί κανείς ότι π.χ. οι πολύποδες του στομάχου ή του παχέος εντέρου και οι λίθοι του χοληδόχου πόρου, που πριν 20 χρόνια θεραπεύονταν στο χειρουργείο με γενική αναισθησία και ανοικτή εγχείρηση, αντιμετωπίζονται σήμερα αποκλειστικά με ενδοσκοπική μικροχειρουργική θεραπεία.

Λόγω της αλματώδους αύξησης της τεχνολογίας και της εφαρμογής της στην ενδοσκόπηση του πεπτικού συστήματος, το είδος των διαγνωστικών και θεραπευτικών πράξεων αυξάνεται συνεχώς, ώστε να παρίσταται η ανάγκη για ετήσια επιστημονική ενημέρωση στις νέες μεθόδους. Για το σκοπό αυτό σε όλες τις Ευρωπαϊκές χώρες και την Ελλάδα έχουν από πολλά χρόνια δημιουργηθεί γαστρεντερολογικές εταιρείες και εταιρείες ενδοσκοπήσεως του πεπτικού συστήματος. Οι επιστημονικές αυτές εταιρείες συνεδριάζουν τουλάχιστον μια φορά το χρόνο, με σκοπό την παρουσίαση ερευνητικών μελετών και την ενημέρωση των γαστρεντερολόγων στις νεότερες ενδοσκοπικές μεθόδους.

### **Οι διαγνωστικές ενδοσκοπήσεις.**

Με τον όρο κολοσκόπηση εννοείται ο ενδοσκοπικός έλεγχος του παχέος εντέρου. Για να γίνει η εξέταση, απαιτείται καθαρισμός του εντέρου με υδρική δίαιτα 24 ωρών και λήψη ειδικών καθαρτικών φαρμάκων. Η εξέταση διαρκεί 15-30 λεπτά. Σε πολλούς ασθενείς είναι καλά ανεκτή. Σε εκείνους που αισθάνονται πόνο στην κοιλιά κατά την εξέταση, χορηγούνται ενδοφλέβια αναλγητικά και καταστολή.

Τα τελευταία δυο χρόνια έχουν επινοηθεί και κατασκευασθεί τρία διαφορετικά ειδικά κολοσκόπια με σκοπό την ευκολότερη, ταχύτερη και ανώδυνη εξέταση του παχέος εντέρου. Τα ενδοσκόπια αυτά βρίσκονται στο στάδιο δοκιμών σε πειραματόζωα και ανθρώπους.

Η κολοσκόπηση είναι απαραίτητη εξέταση για τη διάγνωση και παρακολούθηση νοσημάτων όπως ο καρκίνος και οι πολύποδες του παχέος εντέρου, η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn. Συμπτώματα που πρέπει να αξιολογούν οι ασθενείς και να προσφεύγουν στο γιατρό τους είναι διάρροιες, απότομη έναρξη δυσκοιλιότητας, ορατό αίμα στα κόπρανα και σιδηροπενική αναιμία. Προληπτικά πρέπει να υποβάλλονται σε κολοσκόπηση όλα τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου.

Μια μελέτη του 2000 που δημοσιεύθηκε στο New England Journal of Medicine και συνέκρινε την κολοσκόπηση με την σιγμοειδοσκόπηση, υπολόγισε την ακρίβεια αυτών των μεθόδων στην διάγνωση του καρκίνου σε 17.732 άτομα χωρίς συμπτώματα. Η σιγμοειδοσκόπηση θα είχε <<χάσει>> τους μισούς από τους καρκίνους που ανευρέθησαν σε αυτή τη μέθοδο γιατί η νόσος εντοπιζόταν αρκετά μακριά στο κόλον, πέραν από το σημείο που μπορεί να φτάσει το σιγμοειδοσκόπιο.

Οι οδηγίες (Oslo, 2004) της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ενδοσκόπησης συνιστούν προληπτική κολοσκόπηση κάθε 10 χρόνια σε όλα τα άτομα άνω των 50 ετών, γιατί ο καρκίνος του παχέος εντέρου και προλαμβάνεται (με την αφαίρεση πολυπόδων) και θεραπεύεται με εγχείρηση, αν διαγνωσθεί έγκαιρα.

### **Εντεροσκόπηση με βίντεο-κάψουλα**

Η κατασκευή της βίντεο-κάψουλας επιτεύχθηκε με την πρόοδο της ηλεκτρονικής τεχνολογίας, ώστε στις διαστάσεις της κάψουλας (11x30 χιλιοστά) να χωρέσουν μπαταρία ρεύματος διάρκειας οκτώ ωρών και σύστημα συνεχούς λήψεως και εκπομπής ηλεκτρονικών εικόνων καλής ποιότητας. Οι εικόνες μεταβιβάζονται σε δέκτη που φορά στη μέση του ο ασθενής.

Ο ασθενής καταπίνει τη βίντεο-κάψουλα, η οποία με τις περισταλτικές κινήσεις του πεπτικού σωλήνα προωθείται κατά μήκος του λεπτού εντέρου, ενώ συγχρόνως εκπέμπει συνεχώς ηλεκτρονικές εικόνες του βλεννογόνου, οι οποίες αποθηκεύονται στο δέκτη. Η βίντεο-κάψουλα είναι μιας χρήσεως και αποβάλλεται με τα κόπρανα του ασθενούς.

Η εξέταση με βίντεο-κάψουλα χρησιμοποιείται σε ασθενείς που υπάρχει υποψία νόσου του λεπτού εντέρου, όπως νόσος του Crohn, κοιλιοκάκη, καλοήθεις όγκοι ή καρκίνος. Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια μελαίνων κενώσεων ή σιδηροπενική αναιμία. Αν στους ασθενείς αυτούς η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού συστήματος και η κολοσκόπηση είναι χωρίς παθολογικά ευρήματα, η λογική ερμηνεία είναι ότι η εστία απώλειας αίματος εντοπίζεται στο λεπτό έντερο. Η εντεροσκόπηση με βίντεο-κάψουλα είναι αναντικατάστατη εξέταση για τη διάγνωση του αιτίου της αιμορραγίας.

Αντένδειξη για εξέταση με βίντεο-κάψουλα αποτελεί σοβαρή στένωση του λεπτού εντέρου. Επίσης, δεν επιτρέπεται να υποβληθεί ο ασθενής σε μαγνητική τομογραφία μέχρι να αποβληθεί η κάψουλα. Τα τελευταία δυο χρόνια έχει

κατασκευασθεί βίντεο-κάψουλα για τον έλεγχο του παχέος εντέρου. Η εξέταση βρίσκεται σε φάση κλινικών δοκιμών.

### **Οι θεραπευτικές ενδοσκοπήσεις**

Γίνονται χωρίς γενική νάρκωση. Η αφαίρεση των πολυπόδων και η διαστολή στενώσεων συνήθως γίνονται σε εξωτερικούς ασθενείς, ενώ σε άλλες θεραπευτικές ενδοσκοπήσεις η νοσηλεία στο νοσοκομείο διαρκεί 2-3 μέρες.

**Συμπεράσματα** : Η σύγχρονη διαγνωστική και θεραπευτική ενδοσκόπηση έχει αλλάξει τη διαγνωστική προσέγγιση και τη θεραπεία πολλών νοσημάτων του πεπτικού συστήματος. Είναι όμως ανάγκη να τονιστεί, ότι η ενδοσκοπική εικόνα που φθάνει στο μάτι του εξεταστή, πρέπει πάντοτε να αξιολογείται παράλληλα με το ιστορικό, τα ευρήματα από την κλινική εξέταση και τις υπόλοιπες εργαστηριακές εξετάσεις του αρρώστου. Η εφαρμογή της σύγχρονης τεχνολογίας στη γαστρεντερολογία, δεν είναι ο μοναδικός καθοριστικός παράγοντας για σωστή διάγνωση και θεραπεία. Οι αποφάσεις του θεράποντα γιατρού συνεχίζουν και σήμερα να εξαρτώνται από την ικανότητα του ανθρώπινου νου για ανάλυση και αξιολόγηση του συνόλου των δεδομένων, ώστε να ληφθεί η σωστή απόφαση για την ενδεικνυόμενη θεραπεία. Άλλη μια τεχνική είναι auto-fluorescence endoscopy (ενδοσκόπηση αυτοφθορισμού). Η συγκεκριμένη τεχνική βασίζεται σε συγκεκριμένη επιστημονική φιλοσοφία, σύμφωνα με την οποία ένας καρκινικός και ένας μη καρκινικός ιστός ανταποκρίνονται διαφορετικά σε φως συγκεκριμένου μήκους κύματος, διαφορά που γίνεται αντιληπτή με διαφορετικό χρώμα. Σε αυτή την τεχνική και πατώντας ένα κουμπί, η δυσπλασία και ο πρώιμος καρκίνος φαίνονται κόκκινα, ενώ ο φυσιολογικός ιστός πράσινος. Ενδοσκόπια που λειτουργούν βάσει αυτής της τεχνικής κυκλοφορούν ήδη σε Αγγλία και Ιαπωνία.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι πάσχοντες από ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn πρέπει να γνωρίζουν ότι δεν υπάρχει πλήρης και δια βίου θεραπεία, έτσι θα συνυπάρχουν με την νόσο τους σε όλη τους την ζωή.

Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν πολύ ήπια νόσο με αραιές εξάρσεις ενώ άλλοι υποφέρουν από πολύ σοβαρά και συχνά επεισόδια μερικά από τα οποία χρειάζονται νοσοκομειακή αντιμετώπιση ή και χειρουργική. Δυστυχώς δεν μπορούμε να προδιαγράψουμε το μέλλον καθενός αρρώστου ξεχωριστά μολονότι είναι γνωστό ότι περίπου οι μισοί άρρωστοι διάγουν τόσο ήπια νόσο που δεν θα χρειαστούν ούτε μια φορά να πάρουν κορτικοειδή στη ζωή τους.

Η συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση της Ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn επιτυγχάνεται α) με χορήγηση μιας ή συνδυασμού περισσότερων της μιας, φαρμακευτικών ουσιών, β) με συμπτωματική φαρμακευτική υποστήριξη γ) με ψυχιατρική υποστήριξη και τέλος, δ) με κατάλληλη από του στόματος ή παρεντερικά, διατροφική υποστήριξη.

Η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΠΕ αφορά κυρίως στους ασθενείς εκείνους στους οποίους η έντονη συντηρητική αγωγή απέτυχε ή ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές και σημεία οξείας κοιλίας (εντερική διάτρηση ή απόφραξη, τοξικό megacolon κλπ). Τέλος ο καρκίνος του παχέος ή λεπτού εντέρου αποτελεί μία ακόμη ένδειξη χειρουργικής επεμβάσεως. Στη διάρκεια των τελευταίων ετών τονίζεται όλο και ιδιαιτέρως ο ρόλος και η σημασία της ιατρικής ομάδας που αντιμετωπίζει τον ασθενή με ΙΦΠΕ δηλαδή του γαστρεντερολόγου, του χειρουργού (κατά προτίμηση χειρουργού του πεπτικού) και του ψυχιάτρου. Οι αποφάσεις για τους θεραπευτικούς χειρισμούς και (ακόμη περισσότερο) για τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να λαμβάνονται και με την σύμφωνη γνώμη του χειρουργού της ομάδας και μετά επαρκή επιστημονική τεκμηρίωση. Είναι αυτονόητο ότι ο ασθενής θα πρέπει πάντα να είναι ενήμερος και να υπάρχει η συγκατάθεσή του για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

1. **Φαρμακευτική Θεραπεία:** Η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn επιτυγχάνεται με την χρήση των ίδιων φαρμακευτικών παραγόντων, αν και τα δύο νοσήματα φαίνεται να αποτελούν διαφορετικές κλινικές οντότητες με πολλές ομοιότητες, αλλά και διαφορές μεταξύ τους. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει τέσσερις μεγάλες κατηγορίες φαρμάκων: αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά και φάρμακα της συμπτωματικής αντιμετώπισης. Τελευταία γίνεται μεγάλη προσπάθεια ανεύρεσης νέων φαρμακευτικών προϊόντων πολλά από τα οποία έχουν δοθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn σήμερα.

- **ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ**

Κορτικοστεροειδή, Σουλφασαλαζίνη, Ανάλογα σουλφασαλαζίνης

- **ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ**

Tobramycin, Ciprofloxacin, Μετρονιδαζόλη, Ορνιδαζόλη,

- **ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ - ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ**

Αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, κυκλοσπορίνη, infliximab (remicade)

- **ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ**

Αντιδιαρροϊκά, σπασμολυτικά, αναλγητικά, κατασταλτικά του ΚΝΣ, χολεστυραμίνη (χορηγούνται με προσοχή).

- **Άλλα** (σε βάση ερευνητική) Θεραπεία ελκώδους κολίτιδας Με βάση διάφορες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους η βαρύτητα της προσβολής χαρακτηρίζεται ως ήπια, μέτρια ή βαριά. Ο διαχωρισμός αυτός έχει μεγάλη σημασία αφού ο τρόπος θεραπείας και η δοσολογία των φαρμάκων καθορίζεται από την βαρύτητα της προσβολής. Οι άρρωστοι με ήπια μορφή της νόσου παρουσιάζουν διάρροια (κενώσεις λιγότερες από 5 το 24ωρο) με πρόσμιξη αίματος και βλέννας. Τα κόπρανα είναι φυσιολογικά ή ημισχηματισμένα. Υπάρχει τεινεσμός και κοιλιακά άλγη. Οι άρρωστοι με μέτριας βαρύτητας νόσο έχουν συχνές διαρροϊκές κενώσεις που είναι σχεδόν πάντα αιματηρές. Ο πόνος στην κοιλιά και η ευαισθησία υπάρχουν αλλά δεν είναι πολύ έντονοι. Η βαριά προσβολή χαρακτηρίζεται από πολλές αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις, αναιμία, πτώση της πίεσεως, απώλεια βάρους, διατροφικά ελλείμματα και κοιλιακό πόνο. Στους περισσότερους ασθενείς με ελκώδη



κολίτιδα η νόσος αντιμετωπίζεται με την χορήγηση φαρμάκων από του στόματος ή παρεντερικά για διάστημα μερικών εβδομάδων. Μετά την επίτευξη ύφεσης των συμπτωμάτων της νόσου ενδείκνυται η επ' αόριστον (συνήθως εφ'όρου ζωής) χορήγηση μεσαλαζίνης (Salofalk, Asacol ) από του στόματος για την αποφυγή της υποτροπής της νόσου. Τα φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι τα ακόλουθα : 1. Κορτιζόνη δηλαδή Πρεδνιζολόνη (Presolon) και μεθυλπρεδνιζολόνη (Medrol). Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στην οξεία φάση για τον έλεγχο της φλεγμονής. Χρησιμοποιούνται υπό μορφή δισκίων, υποκλυσμών ή ενδοφλέβιων ενέσεων. Οι βαριές προσβολές χρειάζονται νοσηλεία στο νοσοκομείο. Η κυκλοσπορίνη είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται σε βαριές περιπτώσεις στις οποίες απέτυχε η χορήγηση κορτιζόνης. Υπάρχει ένα είδος κορτιζόνης (butezonide, budocol, budenofalk) το οποίο αδρανοποιείται ταχύτατα και επομένως έχει πολύ λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με τα άλλα είδη κορτιζόνης. 2. Μεσαλαζίνη (Salofalk, Asacol) χορηγείται τόσο στην οξεία προσβολή, όσο και ως θεραπεία συντηρήσεως. Χορηγείται από του στόματος καθώς και υπό μορφή υποκλυσμών και υποθέτων. 3. Αζαθειοπρίνη. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με χρόνια ενεργό νόσο, που απαιτεί για την αντιμετώπισή της συνεχή χορήγηση κορτιζόνης για μακρό διάστημα. Θεραπεία της νόσου του Crohn Η νόσος του Crohn παρουσιάζει σημαντικές δυσχέρειες στον καθορισμό μιας συγκεκριμένης θεραπευτικής στρατηγικής λόγω του πολύπλοκου των κλινικών του εκδηλώσεων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση της ίδιας περιπτώσεως από διαφορετικούς ιατρούς, πράγμα που επαληθεύεται στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι θεραπευτικές προσπάθειες αποβλέπουν κατά πρώτο λόγο στην συμπτωματική ανακούφιση του αρρώστου και κατά δεύτερο λόγο στην αποκατάσταση των διαταραγμένων εργαστηριακών εξετάσεων και την διατήρηση της ύφεσης. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη νόσο Crohn είναι: 1. Κορτιζόνη (presolon, Medrol) 2. Αζαθειοπρίνη 3. Μεσαλαζίνη (Salofalk, Asacol ) 4. Αντιβιοτικά (Flagyl, ciproxin, Betiral) για τον έλεγχο των λοιμώξεων 5. Infliximab (remicade) 6. Ειδικές (εντερικές) δίαιτες.

## **2. Χειρουργική αντιμετώπιση**

Υπάρχουν ορισμένες απόλυτες ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης:

- Στην ελκώδη κολίτιδα, σε όλες τις περιπτώσεις, η χειρουργική επέμβαση που διενεργείται είναι η ολική κολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Αυτό σημαίνει ότι ενώνεται το λεπτό έντερο με τον πρωκτό. Οι περιπτώσεις όπου γίνεται μόνιμη ειλεοστομία (παρά φύση έδρα) είναι πλέον σπάνιες.

Ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση σε τοξικό megacolon, δηλαδή σε οξεία προσβολή που δεν αντιμετωπίζεται με συντηρητικά μέσα και κινδυνεύει άμεσα η ζωή του ασθενή, σε χρόνια νόσο που δεν υφίεται με φαρμακευτική αγωγή ή χρειάζεται συνεχώς λήψη μεγάλων δόσεων κορτιζόνης και στις περιπτώσεις ανάπτυξης καρκίνου.

Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1970, η θνητότητα της επείγουσας χειρουργικής αντιμετώπισης της βαριάς ελκώδους κολίτιδας ήταν σημαντική (ποσοστό 20%), ενώ σήμερα δεν υπερβαίνει το 2%. Η εντυπωσιακή αυτή μεταβολή κατά τα τελευταία χρόνια οφείλεται κυρίως στη θέσπιση σαφών κριτηρίων διακοπής της συντηρητικής αντιμετώπισης της βαριάς νόσου, υπέρ της έγκαιρης χειρουργικής αντιμετώπισης.

- Στη νόσο του Crohn, όταν η εγχείρηση είναι αναπόφευκτη, γενικός κανόνας είναι να εξαιρεθεί όσο το δυνατόν λιγότερο τμήμα εντέρου μπορεί.

Ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση σε απόστημα, πρωκτική νόσο (ραγάδα), στένωση, συρίγγιο.

### **3. Διατροφική υποστήριξη ασθενών με ΙΦΠΕ**

- **Ενδείξεις διατροφικής υποστήριξης :** Υπάρχουν τρεις μείζονες ενδείξεις για την έναρξη εφαρμογής διατροφικής υποστήριξης των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων. Η πρώτη αφορά στην βελτίωση της διατροφικής κατάστασης ή της αποτροπής εμφάνισής της σε οποιονδήποτε ασθενή, στον οποίο η δραστηριότητα της νόσου αποκλείει την επαρκή πρόσληψη των απαιτούμενων καθημερινώς διατροφικών ουσιών.

Η δεύτερη αφορά σε ασθενείς στους οποίους η διατροφική φροντίδα εφαρμόζεται ως πρωτογενής θεραπεία σε συνδυασμό ή όχι με φάρμακα, καθώς και σε ασθενείς στους οποίους έχει προγραμματιστεί χειρουργική επέμβαση για διάφορους λόγους. Η τρίτη τέλος ένδειξη αφορά σε ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται μακρά θεραπεία με ολική παρεντερική θρέψη, λόγω εκτεταμένης προσβολής του εντέρου

ή λόγω συνδρόμου βραχέος εντέρου μετά επανειλημμένες χειρουργικές επεμβάσεις.

- **Γενικές διαιτητικές οδηγίες** : Δεν υπάρχουν ειδικές διαιτητικές οδηγίες που να μπορούν να συσταθούν στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn. Όμως ορισμένες τροφές (όπως π.χ. σπόροι, αμαγείρευτα λαχανικά, κηπευτικά, λιπαρές τροφές, όσπρια φρούτα κλπ), οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν εντερική απόφραξη εφ' όσον υπάρχουν εκτεταμένες στενώσεις του εντέρου, θα πρέπει να αποφεύγονται. Επίσης μερικά άτομα με ελκώδη κολίτιδα έχουν παρατηρήσει ότι το κρασί, η μπύρα και ορισμένα άλλα οινοπνευματώδη τους προκαλούν διάρροια. Το σίγουρο είναι ότι πρέπει να αποφεύγονται τα οινοπνευματώδη όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα για την ελκώδη κολίτιδα γιατί μπορεί να φέρει πολλές φορές ως αποτέλεσμα πολλές και επικίνδυνες παρενέργειες. Διάφορα δισκία τα οποία ενδέχεται να μη προλάβουν να διαλυθούν στο έντερο, μπορεί να ενσφηνωθούν σε εστενωμένα του τμήματα. Γενικώς οι άρρωστοι με νόσο Crohn θα πρέπει να σιτίζονται με τροφές επαρκείς σε θρεπτικά στοιχεία χωρίς να απαγορεύονται αυτές που έχουν φυτική προέλευση αρκεί να είναι καλά μαγειρευμένες.

Η σύσταση για αποφυγή του γάλακτος στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων αν και δεν στηρίζεται σε επαρκή επιστημονικά δεδομένα, εν τούτοις για τις συνθήκες της ελληνικής πραγματικότητας με το υψηλό ποσοστό υπολακτασίας φαίνεται λογική, τουλάχιστον στις εξάρσεις της νόσου. Στα μεσοδιαστήματα οι άρρωστοι χωρίς επιπλοκές θα πρέπει να σιτίζονται κανονικά. Άλλωστε είναι γνωστό ότι η ελκώδης κολίτιδα είναι σπάνια σε μέρη όπως για παράδειγμα την Αφρική, όπου οι κάτοικοι εξακολουθούν να τρέφονται με παραδοσιακά φαγητά πλούσια σε δημητριακά, λαχανικά και φρούτα.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ**

### **ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ**

#### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου είναι ποικίλες, αφορούν διάφορα όργανα και είναι παρόμοιες στις δύο παθήσεις. Συνήθως έπονται της κλινικής εκδήλωσης της νόσου, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προηγούνται της εκδήλωσης της νόσου, ενώ σε ορισμένους ασθενείς μπορούν να αποτελέσουν το κυριότερο αίτιο «αναπηρίας». Στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων συνυπάρχουν περισσότερες από μία επιπλοκές. Ειδικά στη νόσο του Crohn οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι συχνότερες στις περιπτώσεις ασθενών με περιεδρική εντόπιση της νόσου.

Οι περισσότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις αφορούν το ερειστικό σύστημα, με την μορφή αρθρίτιδων, το ήπαρ, το δέρμα, τους νεφρούς και τα μάτια. Σοβαρή και δυνατόν θανατηφόρο επιπλοκή μπορεί να αποτελέσει η θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή. Τέλος ειδικό πρόβλημα αποτελούν οι ψυχικές διαταραχές των ασθενών με χρόνια φλεγμονώδη νόσο, αφενός ως προδιαθεσικών παραγόντων και εκλυτικών αιτίων υποτροπών της νόσου και αφετέρου ως απόρροια της δυσκολίας αποδοχής της νόσου από τον ασθενή λόγω της χρονιότητας, της σοβαρότητας και των επιπλοκών της.

Οι περισσότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις παρουσιάζουν ύφεση με τη βελτίωση της νόσου, εκτός από τη σκληρυντική χολαγγειίτιδα, την κίρρωση και την ιερολαγονίτιδα- σπονδυλίτιδα.

Η προσβολή των αρθρώσεων είναι συνηθέστερη εξωεντερική επιπλοκή των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως περιφερική μη παραμορφωτική αρθρίτιδα που αφορά τις μεγάλες αρθρώσεις, είτε ως αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ασυμπτωματική ιερολαγονίτιδα. Η πρώτη μορφή συνήθως συμβαδίζει με την πορεία της νόσου, ενώ η δεύτερη επιμένει και όταν η νόσος υφίεται.

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις από το ήπαρ και τα χολαγγεία είναι ποικίλες και διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα και την εξέλιξη. Υπάρχουν ήπιες εκδηλώσεις όπως λιπώδης διήθηση του ήπατος, χολολιθίαση, περιχολαγγειίτιδα που εκδηλώνεται μόνο με διαταραχή των βιοχημικών εξετάσεων, αλλά και σοβαρές περιπτώσεις σκληρυντικής χολαγγειίτιδας με εξέλιξη ανεξάρτητη από την πορεία της νόσου και τελική κατάληξη την κίρρωση. Σπανίως μπορεί να αναπτυχθεί χολαγγειακό καρκίνωμα.

Η θρόμβωση είναι σπάνια αλλά αρκετά σοβαρή επιπλοκή και μπορεί να είναι μοιραία, περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών, όταν ακολουθείται από πνευμονική εμβολή. Η διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού, με την μορφή υπερπηκτικότητας, που παρατηρείται σε ασθενείς με φλεγμονώδες νόσημα, αποτελεί βασική προγνωστική παράμετρο ιδιαίτερα των ασθενών με σοβαρή μορφή νόσου. Η θεραπευτική παρέμβαση με αντιπηκτικά μπορεί να βοηθήσει ουσιαστικά στην πρόληψη και αντιμετώπιση των θρομβώσεων.

Η πρώτη αντίδραση των ασθενών στη διαγνωστική κατάληξη του ιατρού συνήθως είναι αρνητική. Η σοβαρότητα και η χρονιότητα της νόσου πανικοβάλλουν τόσο τον ασθενή όσο και το οικογενειακό περιβάλλον. Η ανατροπή της οικογενειακής ισορροπίας που επέρχεται με τη διάγνωση της νόσου έχει σοβαρή επίπτωση στην ποιότητα ζωής τόσο του ασθενούς όσο και της οικογένειας. Επίσης η μακροχρόνια θεραπεία, οι παρενέργειες των φαρμάκων και οι επιπλοκές της νόσου, δημιουργούν ιδιαίτερα ψυχολογικά προβλήματα που χρειάζονται ψυχολογική υποστήριξη. Η αποδοχή της νόσου από τον ασθενή και ο συμβιβασμός με την ιδέα ότι θα ασχολείται με την νόσο για «όλη» τη ζωή του, είναι πρωταρχική μέριμνα του

θεράποντος ιατρού, για να μπορέσει να πετύχει το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

#### **Α. ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΤΑ ΧΟΛΗΦΟΡΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ**

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου παρουσιάζουν συχνά εκδηλώσεις από το ήπαρ και τα χοληφόρα. Οι εκδηλώσεις αυτές συνοψίζονται στον πίνακα 1. Οι πιο σημαντικές από αυτές είναι η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ), η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η λιπώδης διήθηση του ήπατος και η χολολιθίαση. Η ΠΣΧ είναι η πιο συχνή από τις διαταραχές αυτές σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΠΕ).

#### **Πίνακας 1. Εκδηλώσεις από το ήπαρ σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου**

<b><u>Παθολογικές καταστάσεις στη βιοψία ήπατος</u></b>
Περιχολαγγειίτιδα
Λιπώδης διήθηση ήπατος
Αυτοάνοση ηπατίτιδα
Αμυλοείδωση
<b><u>Νόσοι των χοληφόρων</u></b>
Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
Χολολιθίαση
Χολαγγειοκαρκίνωμα

## **Ηπατικό απόστημα**

### **Σαρκοείδωση**

### **Ηπατικές αγγειακές βλάβες**

Θρόμβωση πυλαίας φλέβας

Απόφραξη ηπατικών φλεβών

## **1. Η ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΠΤΙΔΑ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

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

Ο όρος πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1954 από τον Castleman και αργότερα από τους Swartz και Dale (1958). Το 1929, ο J.A. Bargen κατέγραψε για πρώτη φορά τη χολική κίρρωση σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα. Η διάγνωση της νόσου έγινε ευκολότερη με την εφαρμογή της ενδοσκοπικής παλλίνδρομης χολαγγειογραφίας και στη συνέχεια της μαγνητικής χολαγγειογραφίας. Η πάθηση αφορά κυρίως το αντρικό φύλο (55%- 71%) και ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών τη στιγμή της ίνωσης είναι τα 40 έτη.

Σε ποσοστό 62- 77% σχετίζεται με φλεγμονώδη νόσο των εντέρων (10-15% με νόσο Crohn και 80-85% με ελκώδη κολίτιδα). Η συχνότητά της υπολογίζεται σε 5-7.5% σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και σε λιγότερο του 1% σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Ασθενείς με νόσο Crohn παχέος εντέρου παρουσιάζουν επίπτωση ίδια με αυτήν των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.<sup>(9)</sup> Η συχνότητα της νόσου μπορεί να

υποεκτιμάται καθότι υποκλινικές μορφές μπορεί να διαφεύγουν του συνήθως ελέγχου. Χαρακτηριστικό γνώρισμα , όπως και σε άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΠΕ αποτελεί η ανεξάρτητη κλινική πορεία της ΠΣΧ και της ΙΦΠΕ. Προσβάλλει κυρίως άνδρες (σε διπλάσια συχνότητα) με συχνότερες ηλικίες εμφάνισης μεταξύ 25 και 40 έτη.

### **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ**

Ο συχνότερος έλεγχος ρουτίνας των ηπατικών δοκιμασιών και η ευρεία χρήση της ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας έχει οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της διάγνωσης περιπτώσεων ΠΣΧ. Η ΠΣΧ είναι σήμερα η τέταρτη σε συχνότητα ένδειξη μεταμόσχευσης ήπατος στις ΗΠΑ. Περίπου 70% των ασθενών με ΠΣΧ είναι άνδρες με μέση ηλικία κατά τη διάγνωση τα 39 έτη. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση της ΠΣΧ σε ασθενείς με ΙΦΠΕ κυμαίνεται μεταξύ 2,5% και 7,5%. Αντιστρόφως περίπου 75% των ασθενών με ΠΣΧ έχουν ΙΦΠΕ και από αυτούς το 87% έχουν ελκώδη κολίτιδα ενώ το 13% νόσο του Crohn. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι από τους ασθενείς με νόσο του Crohn και ΠΣΧ η εντερική νόσος αφορά σχεδόν αποκλειστικά το παχύ έντερο. Με βάση τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα για την ελκώδη κολίτιδα υπολογίζεται ότι η επίπτωση της ΠΣΧ είναι 1 έως 6 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Χρονολογικά συνήθως η διάγνωση της ΙΦΠΕ προηγείται της διάγνωσης της ΠΣΧ. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που η διάγνωση της ΠΣΧ προηγείται ή γίνεται ταυτόχρονα με την ΙΦΠΕ. Δεν έχει όμως ξεκαθαρίσει η επίδραση που ασκεί ο τύπος, η έκταση και η ενεργητικότητα της μίας νόσου στην εξέλιξη της άλλης. Ειδικότερα η έκταση, η διάρκεια και η βαρύτητα της ΙΦΠΕ εμφανίζει πτωχή συσχέτιση με τη φυσική ιστορία της ΠΣΧ. Από την άλλη πλευρά ασθενείς με ΠΣΧ έχουν συνήθως ήπια ή ασυμπτωματική αλλά εκτεταμένη κολίτιδα.

### **ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**



Η αιτιολογία της νόσου είναι το αντικείμενο έρευνας, φαίνεται όμως πως η παθογένεση της ΠΣΧ δεν είναι γνωστή και μια σειρά προτεινόμενων μηχανισμών έχει ενοχοποιηθεί ότι μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα χοληφόρα και εμφάνιση της νόσου. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η πυλαία βακτηριαιμία, μικροβιακοί παράγοντες, τοξίνες, η ισχαιμική αγγειακή βλάβη καθώς και γενετικοί και ανοσολογικοί παράγοντες (Πιν. 2). Η στενή συσχέτιση μεταξύ ΠΣΧ και ΙΦΠΕ υποδηλώνει πιθανότατα ένα κοινό αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό για τις δύο αυτές καταστάσεις. Ο μηχανισμός όμως αυτός θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν ότι η ΠΣΧ εξελίσσεται ανεξάρτητα από το φλεγμονώδες νόσημα του εντέρου. Πράγματι η ΠΣΧ μπορεί να εκδηλωθεί για πρώτη φορά μετά την κολεκτομή και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος για ΠΣΧ τελικού σταδίου μπορεί να εκδηλώσουν ελκώδη κολίτιδα μετά τη μεταμόσχευση. Τέλος, η κολεκτομή δεν επηρεάζει την βαρύτητα ή την εξέλιξη της ΠΣΧ.

## **Πίνακας 2. Αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες σκληρυντικής χολαγγειίτιδας**

### **Λοιμώδεις παράγοντες**

Πυλαία βακτηριαιμία

Ιοί (CMV, reovirus)

### **Τοξίνες**

Χολικά οξέα

Χαλκός

### **Αγγειακές βλάβες**

Ισχαιμία

### **Γενετική προδιάθεση**

Οικογενής

HLA απλότυποι

### **Ανοσολογικοί παράγοντες**

Διαταραχές χυμικής ανοσίας

Διαταραχές κυτταρικής ανοσίας

Έκφραση HLA-DR

### **Λοιμώδεις παράγοντες**

Η συσχέτιση ΠΣΧ και ΙΦΠΕ οδήγησε στην αρχική υπόθεση ότι η πυλαία βακτηριαμία ή η διέλευση παραγώγων βακτηριδίων ή τοξινών από τον φλεγμαίνοντα εντερικό βλεννογόνο παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της ΠΣΧ. Πρόδρομα πειραματικά δεδομένα έδειξαν να επιβεβαιώνουν αυτήν την υπόθεση. Σε μία κλινική μελέτη αναφέρθηκε πυλαία βακτηριαμία σε ορισμένους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή. Όμως οι μελέτες που ακολούθησαν δεν επιβεβαίωσαν αυτήν την υπόθεση. Σε αυτές βιοψίες ασθενών με ΠΣΧ δεν είχαν στοιχεία πυλαιοφλεβίτιδας, που αποτελεί το τυπικό χαρακτηριστικό της πυλαίας βακτηριαμίας.

Χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις έχουν επίσης προταθεί ότι ενέχονται στην παθογένεση της ΠΣΧ, κυρίως γιατί η χολαγγοεογραφική εικόνα της βλάβης που προκαλεί η χολαγγειίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό σε ασθενείς με AIDS είναι παρόμοια με αυτή σε ασθενείς με ΠΣΧ. Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα που να επιβεβαιώνουν αυτή την υπόθεση σε ανοσοϊκανούς ασθενείς.

### **Τοξίνες**

Ορισμένοι ερευνητές υποστήριξαν ότι η ΠΣΧ είναι αποτέλεσμα τοξικών μεταβολιτών των χολικών οξέων στην παραγωγή των οποίων παίζει καθοριστικό ρόλο η εντερική χλωρίδα. Το χηνοδεοξυχολικό οξύ μεταβολίζεται από τα εντερικά βακτηρίδια και σχηματίζει λιθοχολικό οξύ. Στον άνθρωπο όμως, σε αντίθεση με τα πειραματόζωα το λιθοχολικό οξύ μεταβολίζεται ταχέως και χάνει την τοξικότητά του. Επιπλέον δεν έχουν διαπιστωθεί σημαντικές διαταραχές τόσο στο μεταβολισμό των

χολικών οξέων όσο και στη συγκέντρωσή τους στη χολή και στην πυλαία φλέβα σε ασθενείς με ΠΣΧ ή ΙΦΠΕ.

### **Ισχαιμική αγγειακή βλάβη**

Η ενδοαρτηριακή έγχυση του χημειοθεραπευτικού παράγοντα φλοξουριδίνης αλλά και η θρόμβωση της ηπατικής αρτηρίας μετά από μεταμόσχευση ήπατος προκαλούν ισχαιμική βλάβη των χοληφόρων πόρων που είναι παρόμοια με αυτή που διαπιστώνεται στην ΠΣΧ. Όμως δεν υπάρχουν ιστολογικά δεδομένα που να δείχνουν αγγειακή βλάβη σε ασθενείς με ΠΣΧ.

### **Γενετική προδιάθεση**

Οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της ΠΣΧ. Υπάρχουν αναφορές από ενδοοικογενειακή εμφάνιση ΠΣΧ, όπως επίσης και συσχέτιση της ΠΣΧ με τα αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4. Η συχνότητα των HLA-DRw52a είναι υψηλή σε ασθενείς με ΠΣΧ, αλλά δεν διαπιστώνεται σε όλους όπως είχε αρχικά περιγραφεί.

### **Ανοσολογικές διαταραχές**

Η ανοσολογική βλάβη του χοληφόρου δένδρου αποτελεί την πιο ελκυστική αιτιοπαθογενετική θεωρία για την πρόκληση της ΠΣΧ. Η στενή συσχέτιση μεταξύ ΠΣΧ και συγκεκριμένων HLA απλοτύπων, η παρουσία διαταραχών της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας, η υψηλή συχνότητα των Panca καθώς και η συσχέτιση με ΙΦΠΕ υποστηρίζουν ένα σημαντικό ρόλο για την ύπαρξη ανοσολογικών διαταραχών για την αιτιολογία της ΠΣΧ.

Οι διαταραχές της χυμικής ανοσίας στην ΠΣΧ περιλαμβάνουν τα αυξημένα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης IgM στον ορό, την παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων στην κυκλοφορία, τον αυξημένο μεταβολισμό της παράγοντα C3 του συμπληρώματος και την ενεργοποίηση του συμπληρώματος με την κλασσική οδό. Η κυτταρική ανοσία συμμετέχει επίσης στην παθογένεση της ΠΣΧ. Ο συνολικός αριθμός των T

λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία είναι μειωμένος, ενώ διαπιστώνεται αύξηση των T λεμφοκυττάρων στα πυλαία διαστήματα. Η αναλογία CD4 προς CD8 λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία είναι αυξημένη, όπως επίσης και ο αριθμός και η αναλογία των B λεμφοκυττάρων. Τέλος η αυξημένη έκφραση των αντιγόνων κλάσεως II στα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων υποδηλώνει ότι τα κύτταρα αυτά πιθανώς λειτουργούν ως αυτοαντιγόνα για τα λεμφοκύτταρα του ξενιστή.

Το αδύνατο σημείο όλων των προηγούμενων υποθέσεων είναι η αδυναμία να εξηγήσουν την ανάπτυξη και εξέλιξη της ηπατικής βλάβης εν τη απουσία φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου (π.χ. μετά από κολεκτομή). Πρόσφατα προτάθηκε μια πολύ ενδιαφέρουσα υπόθεση που πιθανώς εξηγεί τις προαναφερθείσες κλινικές παρατηρήσεις. Η βάση της υπόθεσης αυτής είναι ότι υπάρχει εντεροηπατική κυκλοφορία λεμφοκυττάρων δια της οποίας λεμφοκύτταρα που παράγονται στον εντερικό βλεννογόνο σε φάση ενεργότητας της ΙΦΠΕ στη συνέχεια παραμένουν ως μνημονικά κύτταρα T- λεμφοκύτταρα μακράς διάρκειας ζωής ικανά να επανακυκλοφορούν διαμέσου του ήπατος. Κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες τα κύτταρα αυτά διατηρούν την ικανότητα να δεσμεύονται τόσο στα ηπατικά όσο και στα εντερικά ενδοθηλιακά κύτταρα είναι πιθανό να ενεργοποιούνται στο ήπαρ οδηγώντας σε πρόκληση ηπατικής φλεγμονής που είναι ανεξάρτητη από τη φλεγμονή στον εντερικό σωλήνα. Τη θεωρία αυτή υποστηρίζουν πρόσφατες παρατηρήσεις στις οποίες διαπιστώθηκε ότι σε μοριακό επίπεδο τα μόρια προσκολλησεως που είναι απαραίτητα για τη δέσμευση των λεμφοκυττάρων είναι κοινά μεταξύ ήπατος και εντερικού επιθηλίου.

### **ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ**

Η έναρξη της νόσου συνήθως είναι ύπουλη, με βαθμιαία και προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων. Αρκετά συχνά οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και η διάγνωση τίθεται ύστερα από ερεύνηση λόγω αύξησης των χολοστατικών ενζύμων (15-40%). Τα συμπτώματα μπορεί να είναι μη ειδικά, όπως η αδυναμία, καταβολή, πυρετός (4%) και κόπωση. Χαρακτηριστικά οι ασθενείς παρουσιάζουν ευαισθησία δεξιού υποχονδρίου και κοιλιακό άλγος (20%), ανορεξία, κνησμό και απώλεια βάρους. Αλλά συνήθη κλινικά ευρήματα είναι ο ίκτερος και η ηπατοπληνομεγαλία.

Η πορεία της νόσου είναι προοδευτική και οι ασθενείς παρουσιάζουν σταδιακή επιδείνωση ενώ σπάνια επιπλέκεται από χολαγγειίτιδες συνήθως μετά από ενδοσκοπικές ή χειρουργικές επεμβάσεις (10- 30%). Σε πρώιμα στάδια το χολαγγειοκαρκίνωμα μπορεί να μιμηθεί τις στενώσεις της ΠΣΧ , γεγονός που δυσχεραίνει την έγκαιρη διάγνωση. Παρόλο που οι στενώσεις των χοληφόρων είναι σύνηθες φαινόμενο σε ασθενείς με ΠΣΧ και συνήθως είναι καλοήθεις, θα πρέπει πάντοτε να αντιμετωπίζονται με καχυποψία, ιδίως όταν συνοδεύονται από κλινική και εργαστηριακή επιδείνωση του ασθενούς και αύξηση του καρκινικού δείκτη CA 19-9. Οι ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα και ΠΣΧ έχουν πτωχή πρόγνωση με μέσο όρο επιβίωσης 5- 11 μήνες. Σπανιότερα έχει συσχετιστεί η ΠΣΧ με νεοπλάσματα της χοληδόχου κύστεως ή με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Οστεοπενία ή οστεοπόρωση παρουσιάζει 4-10% των ασθενών, ποσοστό που αυξάνει με τη διάρκεια της νόσου, την ηλικία και τη μείωση του σωματικού βάρους.

### **ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Αυξημένες τιμές τις αλκαλικής φωσφατάσης παρατηρούνται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, ενώ οι τρανσαμινάσες μπορεί να είναι φυσιολογικές. Συνήθως είναι αυξημένες δύο έως τρεις φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Η χολερυθρίνη αρχικά είναι φυσιολογική η αύξησή της παρατηρείται με την πρόοδο της νόσου. Υπεργαμμασφαιριναιμία συνυπάρχει στο 60% των ασθενών. Μικρή σημασία στη διάγνωση της νόσου έχει η παρουσία αυτοαντισωμάτων, ακόμα και των p-ANCA που ανευρίσκονται σε ποσοστό 50-80%.

Μη διαγνωστική απεικονιστική μέθοδος είναι ο υπέρηχος κοιλίας, ο οποίος στα αρχικά στάδια της νόσου είναι φυσιολογικός. Μη ειδικά ευρήματα, όπως πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστεως, χολόλιθους, χολοκυστίτιδα εμφανίζει το 41% των ασθενών με ΠΣΧ. Επίσης μη ειδικά είναι τα ευρήματα στην αξονική τομογραφία της κοιλίας. Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της ΠΣΧ είναι η παλίνδρομη ενδοσκοπική (ERC) ή μαγνητική (MRC) χολαγγειογραφία. Χαρακτηριστικό εύρημα οι πολλές μικρές στενώσεις και οι σακοειδείς διευρύνσεις

στους ενδοηπατικούς και εξωηπατικούς χοηφόρους όρους που προσδίδουν στο χοληφόρο δένδρο μια ακανόνιστη εμφάνιση κομπολογιού. Η MRC πλεονεκτεί καθώς είναι μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος, χωρίς επιβάρυνση του ασθενούς με ακτινοβολία και με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (>80%). Φυσιολογική απεικόνιση του χοληφόρου δένδρου στην χολαγγειογραφία δεν αποκλείει την ΠΣΧ σε ασθενή με χολόσταση και στην περίπτωση αυτή χρήσιμη είναι η βιοψία ήπατος (ΠΣΧ των μικρών χοληφόρων), όπως και στη διάγνωση του συνδρόμου επικάλυψης με την αυτοάνοση ηπατίτιδα. Η κυτταρολογική εξέταση υλικού από ύποπτες βλάβες κατά την ERC έχει χαμηλή ευαισθησία (18-40%), υψηλή όμως ειδικότητα στη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος (100%). Ο συνδυασμός κυτταρολογικής εξέτασης, Ca 19.9 και CEA έχει υψηλή ευαισθησία (88%) και ειδικότητα (80)% στη διάγνωση χολαγγειοκαρκινώματος. Τα ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν περιχολαγγειακή φλεγμονή και ίνωση που χαρακτηριστικά θυμίζουν φλοιό κρεμμυδιού, ελάττωση ή και εξαφάνιση των φυσιολογικών χολαγγείων, περιπυλαία ίνωση (60-80%) και λεμφοκυτταρικά διηθήματα (69%). Καθώς η νόσος εξελίσσεται, η ίνωση επεκτείνεται και τελικά καταλήγει σε χολική κίρρωση. Πολλά από τα ευρήματα της βιοψίας ήπατος, όπως η χολόσταση, τα σωματία Mallory και η εναπόθεση χαλκού δεν είναι ειδικά για τη διάγνωση της νόσου. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις κατατάσσονται στα εξής τέσσερα στάδια: 1) χολαγγειίτιδα και περιπυλαία ηπατίτιδα, 2) περιπυλαία ίνωση με περιπυλαία ηπατίτιδα, 3) διαφραγματική ίνωση, νέκρωση ή και τα δύο και 4) χολική κίρρωση.

Συνοψίζοντας, η διάγνωση τίθεται συνεκτιμώντας το ιστορικό, την κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά ευρήματα (ERCP ή MRCP) του ασθενούς, ενώ η βιοψία ήπατος είναι χρήσιμη μόνο σε ειδικές περιπτώσεις.

### **ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Η δευτερογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα χαρακτηρίζεται επίσης από καταστροφή του ενδοηπατικού και εξωηπατικού χοληφόρου δέντρου λόγω μικροβιακής χολαγγειΐτιδες, χολοληδοχολιθίασης, κάκωσης (χειρουργικής) του χοληφόρου δένδρου, χολαγγειοκαρκινώματος, ισχαιμικής ή τοξικής βλάβης,

χολαγγειοπάθειας σχετιζόμενη με AIDS. Η διαφοροδιάγωση της πρωτογενούς από τη δευτερογενή σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι δύσκολη. Το ιστορικό του ασθενούς, η πορεία της νόσου του, τα ευρήματα στην χολαγγειογραφία και η συνύπαρξη ή μη φλεμονώδους νόσου του εντέρου θα μας βοηθήσουν ώστε να τεθεί η διάγνωση.

Η ΠΣΧ των μικρών χοληφόρων αντικατέστησε τον όρο περιχολαγγειίτιδα και περιγράφεται κυρίως σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Οι ασθενείς αυτοί έχουν φυσιολογική χολαγγειογραφία, εργαστηριακά και ιστολογικά όμως ευρήματα συμβατά με ΠΣΧ. Φαίνεται πως έχουν καλύτερη πρόγνωση και οδηγούνται σπανιότερα στη μεταμόσχευση ήπατος (3-17%) σε σχέση με αυτούς που έχουν προσβολή των μεγάλων χοληφόρων (42-47%), ενώ στην πορεία μπορεί να εμφανίσουν αλλοιώσεις σε ολόκληρο το χοληφόρο δένδρο (12-16%).

Σύνδρομο επικάλυψης μεταξύ ΠΣΧ και αυτοάνοσης ηπατίτιδας έχει περιγραφεί σπανιότερα σε ενήλικες (1.4- 8%), συνηθέστερα σε παιδιά (49%). Οι ασθενείς αυτοί έχουν υψηλότερες τιμές τρανσαμινασών και γ-σφαιρινών, όπως και αυτοαντισώματα σε υψηλότερους τίτλους. Χαρακτηριστική είναι η ανταπόκριση σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Η IgG4 – σχετιζόμενη συστηματική ίνωση περιγράφει μία συστηματική πάθηση που χαρακτηρίζεται από διήθηση διαφόρων οργάνων με IgG4 – θετικά πλασματοκύτταρα και T- λεμφοκύτταρα, όπως και αύξηση στον ορό των επιπέδων των IgG4 σφαιρινών. Εκδηλώσεις της νόσου είναι η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, η IgG4- σχετιζόμενη σκληρυντική χολαγγειίτιδα, η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, η διάμεση νεφρίτιδα, η διάμεση πνευμονία, η σιελαδενίτιδα και άλλες. Η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα αφορά κυρίως ενήλικες άνδρες και χαρακτηρίζεται κλινικά από απώλεια της ενδοκρινούς και εξωκρινούς λειτουργίας του οργάνου, όπως η διαταραχή ανοχής της γλυκόζης και ο σακχαρώδης διαβήτης και αποφρακτικό ίκτερο. Συχνά συνυπάρχει με την IgG4 – σχετιζόμενη σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Η παθογένεια της νόσου αποτελεί αντικείμενο μελέτης και συζήτησης. Τα ευρήματα στην χολαγγειογραφία μοιάζουν με αυτά της ΠΣΧ, οι ασθενείς όμως ανταποκρίνονται στην θεραπεία με στεροειδή, οπότε κρίνεται απαραίτητος ο προσδιορισμός των IgG4 ανοσοσφαιρινών στους ασθενείς με εικόνα ΠΣΧ.

## **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

Η δεκαετής επιβίωση των ασθενών με ΠΣΧ είναι το 65%. Αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία δεν υπάρχει και αυτό εν μέρει οφείλεται στο γεγονός ότι η παθογένεια της νόσου είναι άγνωστη. Το αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) δεν φαίνεται να βοηθά όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου, ούτε όταν δοκιμάστηκε σε υψηλές δόσεις. Επίσης δεν βοηθούν και οι υπόλοιπες θεραπείες που δοκιμάστηκαν (πρεδνιζολόνη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, αντι- TNFa μονοκλωνικό αντίσωμα, κολχικίνη, πενικιλλαμίνη). Στην περίπτωση του συνδρόμου επικάλυψης με αυτοάνοση ηπατίτιδα ή στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα θεραπεία εκλογής είναι η ανοσοκατασταλτική αγωγή. Στο στάδιο της χολικής κίρρωσης η θεραπεία αφορά την πυλαία υπέρταση και τις επιπλοκές της.

Στην περίπτωση που οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντικές στενώσεις (45-58%), δηλαδή στένωση του κοινού χοληδόχου πόρου  $\leq$  1.5mm ή του ηπατικού  $<$  1mm, και είναι συμπτωματικοί (χολαγγειίτιδα, κνησμός, άλγος δεξιού υποχονδρίου, επιδείνωση εργαστηριακών) είναι υποψήφιοι για ενδοσκοπική θεραπεία (ERC) με σφιγκτηροτομή, διαστολή με μπαλόνι ή τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης. Φαίνεται πως η τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης έχει αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, όπως η χολαγγειίτιδα. Εναλλακτικά και εφόσον αποτύχει η ενδοσκοπική μέθοδος, η διαστολή μπορεί να επιτευχθεί με τη διαδερμική χολαγγειογραφία. Σε κάθε περίπτωση απαραίτητη κρίνεται η κυτταρολογική εξέταση με βούρτσα προς αποκλεισμό κακοήθειας. Η χρήση της νέας τεχνολογίας με τον καθετήρα  $<$ Spyglass  $>$  κατά την ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία αναμένεται να βελτιώσει τη διαγνωστική προσέγγιση του χολαγγειοκαρκινώματος σε πρώιμα στάδια και την αντιμετώπιση σημαντικών στενώσεων. Η χειρουργική θεραπεία αφορά μόνο περιπτώσεις που οι παραπάνω μέθοδοι έχουν αποτύχει και ο ασθενής δεν βρίσκεται στο στάδιο της κίρρωσης, επισημαίνοντας πως η χειρουργική αντιμετώπιση των στενώσεων των χοληφόρων ενδεχομένως να δυσκολέψει τεχνικά τη μελλοντική μεταμόσχευση ήπατος.

Η μόνη αποτελεσματική θεραπεία της ΠΣΧ παραμένει η μεταμόσχευση ήπατος με την πενταετή επιβίωση να ανέρχεται στο 85%. Ωστόσο σε ποσοστό 20-25% έχει περιγραφεί υποτροπή της νόσου 5-10 χρόνια μετά την μεταμόσχευση χωρίς όμως αυτό να επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών. Παράγοντας κινδύνου για υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα φαίνεται πως είναι η ελκώδης κολίτιδα και η



θεραπεία της με στεροειδή σε συνδυασμό με την πιθανή γενετική προδιάθεση του ασθενούς.

Ειδικότερα συμπτώματα όπως ο επίμονος κνησμός, οι υποτροπιάζουσες χολαγγειίτιδες και το χολαγγειοκαρκίνωμα επίσης συμπεριλαμβάνονται στα κριτήρια μεταμόσχευσης.

## **2. ΧΟΛΑΓΓΕΙΚΑΡΚΙΝΩΜΑ**

Υπάρχει μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χολαγγειοκαρκινώματος σε ασθενείς με ΠΣΧ, που κυμαίνεται μεταξύ 4% και 20%.<sup>(29)</sup> Όταν δε γίνεται ανάλυση υλικού από νεκροψίες το ποσοστό αυτό αυξάνει στο 30% με 42%. Τα νεοπλάσματα συνήθως αναπτύσσονται στον κοινό χοληδόχο πόρο ή στην περιοχή της διακλάδωσης σε αριστερό και δεξιό ηπατικό πόρο. Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με ελκώδη κολίτιδα μακράς διάρκειας ή κίρρωση του ήπατος βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο. Η πρόωμη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος εμποδίζεται από την έλλειψη ειδικών και ευαίσθητων ορολογικών δεικτών, αλλά και τη χαμηλή ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης χολής ή δειγμάτων από βούρτσα. Δυστυχώς φαίνεται ότι δεν υπάρχει αξιόπιστος τρόπος να ξεχωρίσει κανείς μια καλοήγη στένωση από το χολαγγειοκαρκίνωμα ακόμη και μετά από επανειλημμένες απεικονιστικές εξετάσεις, ενδοσκοπικές βιοψίες και κυτταρολογικές εξετάσεις.

Η πρόγνωση των ασθενών με ΠΣΧ και χολαγγειοκαρκίνωμα είναι πολύ πτωχή σε αναφερόμενη επιβίωση μικρότερη από 12 μήνες από τη διάγνωση στους περισσότερους ασθενείς. Συνεπώς ασθενείς με γνωστό χολαγγειοκαρκίνωμα δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος. Μόνο οι ασθενείς με τυχαία ανεύρεση μικροσκοπικού χολαγγειοκαρκινώματος στο εξαιρεθέν ήπαρ στους οποίους η επέκταση στους επιχώριους λεμφαδένες έχει αποκλεισθεί κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης φαίνεται ότι έχουν επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση ανάλογη με αυτή μεταμοσχευθέντων ασθενών χωρίς χολαγγειοκαρκίνωμα.

### **3. ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑ ΜΙΚΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ**

Είναι μια ΕΕΕ η οποία εμφανίζεται στις ίδιες ηλικιακές ομάδες με την ΠΣΧ και κυρίως σε άνδρες. Η εξέλιξη της τόσο σε ΠΣΧ, όσο σε κίρρωση και χολαγγειοκαρκίνωμα θεωρείται σπάνια.

### **4. ΠΕΡΙΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑ**

Η περιχολλαγγειίτιδα αποτελεί μια ιστολογική διάγνωση που χαρακτηρίζεται από οίδημα, φλεγμονώδη διήθηση, εστιακή υπερπλασία χοληφόρων και χολόστασης στην οξεία φάση και περιπυλαία ίνωση και λεμφαγγειεκτασία στη χρόνια φάση. Αποτελεί τη πιο συχνή βλάβη σε ασθενείς με ΠΣΧ με συχνότητα 30%. Η νοσολογική αυτή οντότητα θα πρέπει να αναζητάται σε ασθενείς με ΙΦΠΕ και αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης. Σήμερα πιστεύεται ότι η περιχολλαγγειίτιδα ανήκει στο ίδιο φάσμα διαταραχών με την ΠΣΧ και αποτελεί ένα προστάδιο στην εξέλιξη της νόσου που χαρακτηρίζεται από βλάβη μόνο των μικρών χοληφόρων πόρων. Στην περίπτωση αυτή το χολαγγειόγραμμα μπορεί να είναι φυσιολογικό, αλλά η ηπατική βιοψία δείχνει στοιχεία αποφρακτικής χολαγγειίτιδας.

### **5. ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ**

Αν και η επίπτωση της χολολιθίασης δεν διαφέρει στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό σε ασθενείς με τελική ειλεΐτιδα εκτομή ή bypass του τελικού ειλεού κυμαίνεται από 13- 34%. Η παρουσία χολολίθων, οι οποίοι είναι χοληστερηνικοί, σε ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι συχνή, της τάξεως του 25% και έχει αποδοθεί στη δυσαπορρόφηση των χολικών αλάτων από τον φλεγμονώδη τελικό ειλεό και συνεπώς στη διακοπή της εντεροηπατικής κυκλοφορίας.

## **6. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ**

Μπορεί να οφείλεται σε κακή θρέψη, σήψη ή σε λιπώδες ήπαρ (από κακή διατροφή, θεραπεία σε στεροειδή). Χαρακτηριστική είναι η υποχωρήσή της μετά από με ύφεση της νόσου. Η ηπατική αμυλοείδωση είναι μία σπάνια επιπλοκή, η οποία συμβαίνει σε ποσοστά <1% σε N. Crohn. Σε βιοψία ήπατος σε ασθενείς με N.Crohn εμφανίζονται ενίοτε κοκκιώματα.

## **7. ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ**

Υπάρχει αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσης ηπατίτιδας ιδιαίτερα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Η φυσική ιστορία και η πρόγνωση της νόσου είναι ανεξάρτητη από την ενεργότητα και εξέλιξη της ΙΦΠΕ. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται σε περιπτώσεις συνδρόμων επικάλυψως αυτοάνοσης ηπατίτιδας και ΠΣΧ που είναι συχνότερα σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. Από την άποψη αυτή συνιστάται από ορισμένους η διενέργεια χολαγγειογραφίας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ και αυτοάνοση ηπατίτιδα για τον αποκλεισμό της ΠΣΧ.

## **8. ΛΙΠΩΔΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗ ΗΠΑΤΟΣ**

Η λιπώδης διήθηση ήπατος αποτελεί το συχνότερο εύρημα ηπατικών βιοψιών σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn. Η διαταραχή αυτή είναι συνήθως ασυμπτωματική και αναστρέψιμη και συνήθως αντανακλά τη διάρκεια και τη βαρύτητα της ΙΦΠΕ. Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνισή της είναι η κακή θρέψη, η απώλεια λευκωμάτων, η αναιμία και η χρήση κορτικοστεροειδών. Η θεραπεία συνίσταται στην αντιμετώπιση της ΙΦΠΕ και τη βελτίωση της θρεπτικής κατάστασης του ασθενούς.

## **9. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ**

Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί σήμερα τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΠΣΧ προχωρημένου σταδίου. Η ετήσια επιβίωση μετά από μεταμόσχευση ήπατος για ΠΣΧ είναι ανώτερη του 85% με πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα να επιτυγχάνουν ετήσια επιβίωση 90-97% και άνω του 85% τριετή επιβίωση. Η επιβίωση αυτή είναι στατιστικά σημαντικά καλύτερη από αυτή των ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση στα χοληφόρα, αλλά και από αυτή που προβλέπεται από τα προγνωστικά μοντέλα επιβίωσης. Η ηπατική μεταμόσχευση θα πρέπει να αποφασίζεται πριν η νόσος φθάσει σε πολύ προχωρημένα στάδια γιατί τότε η επιβίωση είναι καλύτερη. Οι ενδείξεις για μεταμόσχευση ήπατος είναι ανάλογες με αυτές που ισχύουν και για τις άλλες χρόνιες ηπατικές νόσους, δηλαδή η εμφάνιση σημαντικών επιπλοκών της κίρρωσης και της πυλαίας υπέρτασης. Πρόσφατες μελέτες καταλήγουν στο μάλλον μη αναμενόμενο συμπέρασμα ότι η μεταμόσχευση ήπατος με τη συνακόλουθη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίμη και το tacrolimus προκαλούν ενεργοποίηση της ΙΦΠΕ. Πιθανώς η χρήση αυτών των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δεν επαρκεί για τη διατήρηση της ύφεσης και είναι απαραίτητη η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε επαρκείς δόσεις.

## **10. ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ/ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ**

Η ΠΣΧ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρκίνου για την ανάπτυξη δυσπλασίας και καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες η παρουσία ΠΣΧ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης δυσπλασίας ή καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 5 φορές σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα διάρκειας 20-25 ετών. Αντιστρόφως η παρουσία ελκώδους κολίτιδας δε φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος σε ασθενείς με ΠΣΧ.

## **ΆΛΛΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ**

Η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου στην ΠΣΧ είναι σχετικά σπάνια παρόλο που ασθενείς με κίρρωση από ΠΣΧ έχουν πιθανώς αυξημένο κίνδυνο. Τέλος πρόσφατη δημοσίευση διαπιστώνει αύξηση κατά 14 φορές του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου σε ασθενείς με ΠΣΧ.

## **ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

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

## **Β. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

### **1. Οζώδες ερύθημα**

Είναι η πιο συχνή δερματική εκδήλωση και προσβάλλει συνήθως ασθενείς με N. Crohn (15%). Πιο συχνά προσβάλλει γυναίκες. Επηρεάζει το υποβλεννογόνιο

λίπος, ενώ η κλασσική μορφολογία της είναι επώδυνα υπόσκληρα ερυθριματώδη οζίδια που βρίσκονται συνήθως στην εκτατική επιφάνεια των κάτω άκρων και κυρίως της κνήμης. Η επούλωση των οζιδίων γίνεται χωρίς τη δημιουργία έλκους, ενώ η πρόγνωση είναι καλή. Αν και μπορεί να υποτροπιάσει συγχρόνως με τις κρίσεις της εντερικής νόσου, σπάνια υποτροπιάζει μετά από πρωκτοκολεκτομή.

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





## **2. Γαγγραινώδες πυόδερμα**

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

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

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

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

### **3. Άλλες εξωεντερικές δερματικές εκδηλώσεις**

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

## **Γ. ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΟΥΣ ΟΦΘΑΛΜΟΥΣ**

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΠΕ είναι πολλαπλές και εκφράζονται με ποικιλία συμπτωμάτων που κυμαίνονται από απλές ενοχλήσεις έως σοβαρές παθήσεις. Οι εκδηλώσεις αυτές συμβαίνουν σχεδόν στο 1/3 των ασθενών. Η οφθαλμολογική συμμετοχή είναι σπανιότερη και εμφανίζεται στο 10- 13% στην νόσο Crohn και 5% στην ελκώδη κολίτιδα. Τα συμπτώματα είναι συνήθως μη ειδικά και μπορεί να μην εκτιμηθούν αρκετά και να οδηγήσουν σε λανθασμένη θεραπευτική προσέγγιση. Οι εκδηλώσεις παρατηρούνται συχνότερα στην οξεία φάση των νόσων και περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως φωτοφοβία, αμβλυωπία, κνησμό, οφθαλμικό άλγος, υπεραιμία και ερυθρότητα σκληρών ή και επιπεφυκότων, μείωση οπτικής οξύτητας και σπανιότερα τύφλωση. Υπάρχουν αρκετές πολύπλοκες θεωρίες που εξηγούν την οφθαλμική συμμετοχή στις ΙΦΠΕ (αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε



αντιγόνα στο παχύ έντερο, κυτταροτοξικά αντισώματα κ.α.) και ίσως έτσι εξηγείται η συχνότερη συμμετοχή των οφθαλμών σε ειλεοκολική νόσο ή σε νόσο του παχέος εντέρου. Οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την επισκληρίτιδα, την σκληρίτιδα, την ραγοειδίτιδα, την κερατίτιδα, την επιπεφυκίτιδα και άλλες σπανιότερες οφθαλμικές νόσους. Το πρόβλημα είναι ότι συχνά δεν επισημαίνονται από τον κλινικό ιατρό, αλλά προκαλούν μεγάλη νοσηρότητα και κίνδυνο για τύφλωση. Επομένως ο έλεγχος των οφθαλμών πρέπει να αποτελεί εξέταση ρουτίνας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ.

### **1. ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΤΙΔΑ**

Φλεγμονή του λεπτού χιτώνα που καλύπτει τον σκληρό είναι η πιο συχνή οφθαλμική εκδήλωση των ΙΦΠΕ. Οι ασθενείς συνήθως αναφέρουν ερυθρότητα, ήπιο κνησμό και αίσθημα καύσου του ενός ή και των δύο οφθαλμών. Ακολουθούν ενεργό νόσο και οι οφθαλμοί είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι κατά την αντικειμενική εξέτασή τους. Συχνά η επισκληρίτιδα μπορεί να συγχυστεί με τη επιπεφυκίτιδα, η οποία παρουσιάζεται με ηπιότερα συμπτώματα. Κατά την οφθαλμική εξέταση αναγνωρίζονται διατεταμένα αγγεία στον χιτώνα αυτό. Η θεραπεία περιλαμβάνει εκτός από τη βασική θεραπεία της νόσου, τοπικά κορτικοστεροειδή ή ακόμα και χρήση IV Infliximab (περιγράφεται στην βιβλιογραφία θεραπεία της ανθεκτικής εκδήλωσης μετά από λήψη του anti- TNF).

### **2. ΣΚΛΗΡΙΤΙΔΑ**

Η φλεγμονή των σκληρών αποτελεί σοβαρότερη οφθαλμική ασθένεια από την επισκληρίτιδα, λόγω της αλλοίωσης της οπτικής οξύτητας. Τα βαθύτερα αγγεία των σκληρών είναι διατεταμένα και εμφανίζονται χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στην αντικειμενική εξέταση από ειδικό. Εκτός από την τοπική ερυθρότητα συνυπάρχει βύθιο οφθαλμικό άλγος. Η κατάσταση αυτή είναι σοβαρότατη διότι μπορεί να οδηγήσει σε αποκόλληση αμφιβληστροειδούς ή ακόμη και οπτική νευρίτιδα. Όταν τεθεί η διάγνωση, απαιτείται χρήση συμπτωματικών κορτικοστεροειδών, ΜΣΑΦ (συνήθως αποφεύγεται η χρήση τους λόγω της υποκείμενης ΙΦΠΕ) ή και ανοσοκατασταλτικών. Η πρόγνωση θεωρείται πολύ καλή.

### **3. ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΑ**

Ανευρίσκεται στο 0.5%- 3% των ασθενών. Η ραγοειδίτιδα συχνά εμφανίζεται με άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις όπως αρθραλγίες και δερματικές αλλοιώσεις. Η κατάσταση αυτή περιλαμβάνει φλεγμονή του πρόσθιου ραγοειδή χιτώνα (φλεγμονή της ίριδας και του ακτινωτού σώματος) ή του οπίσθιου χιτώνα (φλεγμονή του χοριοειδούς). Συχνά υπάρχει και συμμετοχή του υαλώδους σώματος και του αμφιβληστροειδούς. Οι ασθενείς με πρόσθια ραγοειδίτιδα (ιρίτιδα ή κυκλίτιδα) εμφανίζουν οφθαλμικό άλγος με θολερότητα όρασης και φωτοφοβία. Η οφθαλμική ερυθρότητα είναι χαρακτηριστική (φαινόμενο ciliary flush). Όταν εμφανίζεται μείωση οπτικής οξύτητας αυξάνεται η πιθανότητα συμμετοχής του οπίσθιου χιτώνα (χοριοειδίτιδα) ή και του αμφιβληστροειδούς (αμφιβληστροειδοπάθεια). Η τελική διάγνωση τίθεται μετά από εξέταση με σχισμοειδή λυχνία.

Η ραγοειδίτιδα θεωρείται HLA-B27 οροθετική νόσος. Παρουσιάζεται και σε περιόδους ύφεσης της υποκείμενης ΙΦΠΕ. Εξελισσόμενη νόσος μπορεί να καταλήξει σε δημιουργία ενδοφθalmικών συμφύσεων, γλαυκώματος ή καταρράκτη. Διαταραχές της κόρης ή της ωχράς κηλίδας μπορεί να συμβούν. Η θεραπεία της ραγοειδίτιδας περιλαμβάνει χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται περιστατικά με υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από κολεκτομή και ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε χρήση anti- TNF.

### **4. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΧΙΤΩΝΑ**

Η συμμετοχή του κερατοειδούς είναι σπάνια στις ΙΦΠΕ αν και μπορεί να συμπεριληφθεί στα ευρήματα τα σκληρίτιδας. Οποιαδήποτε θόλωση στον κερατοειδή χιτώνα μπορεί να παρατηρηθεί με την μορφή διηθήματος. Η αντιμετώπιση δεν περιλαμβάνει τοπικά κορτικοκοστεροειδή λόγω πιθανότητας λέπτυνσης του χιτώνα και προτιμάται η συστηματική χρήση τους ή η προσθήκη ανοσοκατασταλτικών.

## **5. ΕΠΙΠΕΦΥΚΙΤΙΔΑ**

Αποτελεί τη συχνότερη αιτία ερυθρότητας των οφθαλμών και παρουσιάζεται με συμπτώματα κνησμού, αισθήματος ξένου σώματος και συχνά συνοδεύεται από υδαρές ή πυώδες εξίδρωμα χωρίς συνοδό οφθαλμικό άλγος. Η επιπεφυκίτιδα παρατηρείται συχνά στις ΙΦΠΕ αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία που την συνδέουν με αυτές. Μπορεί να αποτελέσει όμως λανθασμένη διαφορική διάγνωση και καθυστέρηση της σωστής θεραπείας.

Σπανιότερα στην βιβλιογραφία αναφέρονται οφθαλμικές νόσοι οι οποίες επιπλέκουν ΙΦΠΕ όπως οπτική νευρίτιδα, έμβολα αιμοφόρων αγγείων αμφιβληστροειδούς, αμφιβληστροειδοπάθεια, scleromalacia perforans κ.α. Αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση του οπτικού νεύρου και ανεπανόρθωτη βλάβη με θόλωση της όρασης. Επίσης αναφέρονται οφθαλμικές παθήσεις και θόλωση του φακού κατά την διάρκεια και μετά από θεραπεία των ΙΦΠΕ (με κορτικοστεροειδή, αντιχολινεργικά, ολική παρεντερική διατροφή κ.α.).

Συμπερασματικά, οι οφθαλμικές παθήσεις που αναφέρθηκαν σπανιότερα επιπλέκουν τις ΙΦΠΕ ως εξωεντερικές εκδηλώσεις αλλά αποτελούν σοβαρές νοσολογικές οντότητες που απαιτούν εκτίμηση από τους ειδικούς και άμεση έναρξη θεραπείας.

## **6. ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΙΦΠΕ**

Εκτός από τις εξωεντερικές εκδηλώσεις, άλλες επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν σε καταστάσεις συχνές σε ΙΦΠΕ. Η δυσαπορρόφηση της βιταμίνης Α προκαλεί κερατοπάθεια και νυχτερινή τύφλωση. Τα συστηματικώς χορηγούμενα στεροειδή προκαλούν αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και γλαύκωμα. Σπάνια οι οφθαλμικές εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς είναι αγγειακής αιτιολογίας του αμφιβληστροειδούς (απόφραξη κεντρικής φλέβας ή αγγειίτις), περιφερικών ελκών κερατοειδούς ή εναποθέσεων κερατοειδούς.

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες που συχνά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των κοιλιακών αλγών σε ασθενείς με ΙΦΠΕ μπορεί να προκαλέσουν

μυδρίαση, ενώ σπάνια μπορούν να προδιαθέσουν σε γλαύκωμα οξείας γωνίας σε ορισμένους ασθενείς.

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

#### **Δ. Η ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ**

Η θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί σπάνια, αλλά σοβαρή εκδήλωση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου (ΙΦΠΕ). Αξίζει να σημειωθεί ότι, ήδη από το 1963 είχαν περιγραφεί εκτεταμένες θρομβώσεις ως επιπλοκή ελκώδους κολίτιδας.<sup>(13)</sup> Μεγάλες αναδρομικές μελέτες υπολογίζουν τη συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου στους αρρώστους με ΙΦΠΕ σε ποσοστό 1-6%. Συνηθέστερες εκδηλώσεις είναι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων και η πνευμονική εμβολή και, σπάνια, θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, των μεσεντερίων, των βραχιονίων και των φλεβών του αμφιβληστροειδή. Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι οι άρρωστοι με ΙΦΠΕ παρουσιάζουν τριπλάσια περίπου αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Είναι ενδιαφέρουσα η παράταση ότι οι άρρωστοι με ΙΦΠΕ εμφανίζουν τη φλεβοθρόμβωση σε νεότερες ηλικίες, σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΙΦΠΕ. Η θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί αποτελεί και σημαντική αιτία θνητότητας αυτών των αρρώστων. Σε μελέτη των Talbot και συν., το 25% των αρρώστων με θρομβοεμβολικό επεισόδιο απεβίωσε κατά τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου. Συνεπώς, αναζήτηση και κατανόηση των μηχανισμών που συμβάλλουν στην εμφάνιση της θρόμβωσης στα ΙΦΠΕ, θα

μπορούσε να βοηθήσει στην καλύτερη αντιμετώπιση και να μειώσει τη θνητότητα αυτών των περιπτώσεων.

Η κατάσταση υπερπηκτικότητας (ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού) που συνοδεύει τα νοσήματα αυτά έχει συσχετιστεί με την παθογένειά τους. Για παράδειγμα, η νόσος του Crohn χαρακτηρίζεται από κοκκιωμάτωση αγγείιτιδα και ενδοαγγειακή εναπόθεση ινικής. Η βλαπτική επίδραση του καπνίσματος και των αντισυλληπτικών χαπιών, γνωστών προδιαθεσικών σε θρόμβωση παραγόντων, στην εξέλιξη της νόσου, επιβεβαιώνει τα παραπάνω. Ιστολογικά ευρήματα δείχνουν ότι η απόφραξη των μικρών αγγείων είναι σημαντική στην παθογένεια της ελκώδους κολίτιδας. Την υπόθεση αυτή ενισχύει η αποτελεσματική αντιμετώπιση ανθεκτικής ελκώδους κολίτιδας με κλασική ή μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη.<sup>(154,224)</sup> Επιπλέον οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα ΙΦΠΕ εμφανίζονται λιγότερο συχνά σε αρρώστους με αιμορροφιλία ή νόσο von Willebrand.

Σε πειραματικές εργασίες βρέθηκε αυξημένη παραγωγή θρομβίνης στα ΙΦΠΕ. Θρόμβωση και φλεγμονή είναι αλληλένδετα φαινόμενα. Η αύξηση των δεικτών ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού (τμήμα προθρομβίνης F1+ D-διμερή , σύμπλεγμα θρομβίνης- αντιθρομβίνης (TAT), ινωδογόνο) είναι εντονότερη κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της νόσου. Εξάλλου, πολλοί άρρωστοι με ΙΦΠΕ εμφανίζεται θρομβοεμβολικό επεισόδιο, όταν η νόσος είναι ενεργή. Ωστόσο, σε αρκετές μελέτες έχει βρεθεί ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού και σε περιόδους ύφεσης. Στη μεγάλη μελέτη των Talbot και συν., το 77% των φλεβοθρομβώσεων εμφανίζονταν όταν η νόσος ήταν σε ύφεση. Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα ΙΦΠΕ σχετίζονται με θρομβωτική προδιάθεση, ανεξάρτητη από τη δραστηριότητα της νόσου. Η μόνη κατάσταση υπερπηκτικότητας μπορεί να αποδοθεί στη χρόνια παραγωγή κυτοκινών, τόσο στην ενεργό νόσο , όσο και στη φάση ηρεμίας. Κυτοκίνες όπως ο TNF και η IL-1 επάγουν μεταβολές που οδηγούν σε προοπτική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μονοκύτταρα και αιμοπετάλια. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια αυξάνονται όταν η νόσος είναι ενεργή. Στη μελέτη των Talbot και συν., το 60% των αρρώστων είχε θρομβοκυττάρωση. Έχει βρεθεί αυξημένη συσσώρευση και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και αυτές οι διαταραχές πιθανόν να συμμετέχουν στο σχηματισμό μικροεφράκτων και την παθογένεια της φλεγμονής. Τα παραπάνω κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα δείχνουν ότι η θρόμβωση στις ΙΦΠΕ θα μπορούσε να είναι

αποτελέσματα αλληλεπίδρασης μιας λανθάνουσας προθρομβωτικής κατάστασης με φλεγμονώδη διαδικασία. Όμως παρότι υπάρχει κατάσταση υπερπηκτικότητας στους περισσότερους ασθενείς, γιατί μόνον λίγοι από αυτούς θα παρουσιάσουν τελικά, κλινικά σοβαρό, θρομβοεμβολικό επεισόδιο.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων πέντε ετών υπάρχει μεγάλη πρόοδος στην ενεργοποίηση των μηχανισμών της θρόμβωσης, με την ανακάλυψη πολλών παραγόντων των διαταραχών του πήκτικού μηχανισμού), που προδιαθέτουν στην εκδήλωσή της. Αυτές οι διαταραχές είναι συχνές στο γενικό πληθυσμό, κι έτσι είναι δυνατόν να υπάρχουν, ταυτόχρονα, στο ίδιο άτομο. Οι αλληλεπιδράσεις γονιδίου-γονιδίου και γονιδίου – περιβάλλοντος μεταξύ των παραγόντων κινδύνου, αποτελούν την απάντηση κλειδί στο ερώτημα, γιατί ένα συγκεκριμένο άτομο αναπτύσσει θρόμβωση στη δεδομένη χρονική στιγμή.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για φλεβοθρόμβωση, σήμερα, κατατάσσονται σε επίκτητους (ακινησία, χειρουργική επέμβαση, τραυματισμός, κύηση και λοχεία, αντιπηκτικό του λύκου, νεοπλασματικά νοσήματα και αντισυλληπτικά) και κληρονομικούς (έλλειψη πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης, παράγοντας V Leiden, προθρομβίνη G20210A, μεγάλη συγκέντρωση του παράγοντα VIII και υπεροστεΐναιμία).

Αρκετοί επιστήμονες προσπάθησαν να συσχετίσουν τα θρομβωτικά επεισόδια σε αρρώστους με ΙΦΠΕ, με την έλλειψη των κυρίων φυσικών ανασταλτών του προπηκτικού συστήματος, όπως η πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S και αντιθρομβίνη.<sup>(113,1)</sup> Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η έλλειψη αυτών των πρωτεϊνών δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση θρόμβωσης σε αρρώστους με ΙΦΠΕ. Εξάλλου, η έλλειψή τους ευθύνεται μόλις για το 5-10% περίπου των φλεβοθρομβώσεων, στο γενικό πληθυσμό.

Σήμερα η προσοχή στην έρευνα έχει στραφεί στις νεοανακαλυφθείσες προθρομβωτικές διαταραχές, κληρονομικές, όπως η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR) και η μετάλλαξη G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης και μικτές (κληρονομικές και/ ή επίκτητες), όπως η υπερομοκυστεΐναιμία. Από τον Ελληνικό χώρο, η ομάδα των Κουτρομπάκη και συν. συμβάλλει, με μια πληθώρα σημαντικών εργασιών, στην έρευνα των μηχανισμών που οδηγούν σε θρόμβωση, στα ΙΦΠΕ.

Η APCR περιγράφηκε, για πρώτη φορά, από τους Dahlback και συν., το 1993 και γρήγορα προσδιορίστηκε η σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο του παράγοντα V Leiden (αντικατάσταση της αργινίνης από γλουταμίνη, στη θέση 506). Ο παράγοντας V Leiden αποτελεί, σήμερα, τη συχνότερη αιτία κληρονομικής θρομβοφιλίας στους Καυκάσιους, με συχνότητα 2-15% στο γενικό πληθυσμό, τα υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στους Βορειοευρωπαίους. Ανευρίσκεται στο 20-50% των αρρώστων με πρώτο επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη εμφανίζουν αύξηση του κινδύνου για εκδήλωση φλεβοθρόμβωσης, τρεις έως οκτώ φορές και στους ομόζυγους ο κίνδυνος αυξάνεται κατά ογδόντα φορές περίπου. Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά όταν συνυπάρχουν και άλλες προθρομβωτικές διαταραχές, όπως παρουσία και άλλων κληρονομικών αιτιών θρομβοφιλίας ή χρήση αντισυλληπτικών και κύηση.

Οι μελέτες που έγιναν σε αρρώστους με ΙΦΠΕ, χωρίς θρόμβωση βρίσκουν την επίπτωση του παράγοντα V Leiden, περίπου ίδια με το γενικό πληθυσμό.<sup>(97,120,28,29)</sup> Αυτό σημαίνει ότι η συγκεκριμένη μετάλλαξη δεν ενοχοποιείται για την παθογένεια των ΙΦΠΕ. Αντίθετα, η επίπτωση της μετάλλαξης βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη στους αρρώστους με ΙΦΠΕ και θρόμβωση, σε σύγκριση με εκείνους με ΙΦΠΕ, χωρίς θρόμβωση. Όλες οι παραπάνω μελέτες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι, όταν κληρονομείται ο παράγοντας V Leiden στους αρρώστους με ΙΦΠΕ, ο κίνδυνος για φλεβοθρόμβωση αυξάνεται σημαντικά. Συστήνεται, λοιπόν, να γίνεται έλεγχος (screening test) για την APCR, σε όλους τους αρρώστους με ΙΦΠΕ και θρόμβωση που κατάγονται από χώρες στις οποίες η μετάλλαξη είναι συχνή ή έχουν οικογενειακό ιστορικό φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Με βάση τα παραπάνω ευρήματα προκύπτουν πολλά ερωτηματικά για την αντιμετώπιση των αρρώστων με ΙΦΠΕ, με ή χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου, που βρέθηκαν θετικοί για τον παράγοντα V Leiden. Οι άρρωστοι με ιστορικό θρόμβωσης θα πρέπει να πάρουν μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, αφού υπάρχει συνεχής ενεργοποίηση της θρομβίνης, ακόμη και στη χρόνια φάση της νόσου. Η ένδειξη αυτή ενισχύεται από πρόσφατη μελέτη, που αποδείχθηκε σημαντική αύξηση των υποτροπών των θρομβωτικών επεισοδίων, σε αρρώστους με APCR. Πιο δύσκολη είναι η απάντηση στο ερώτημα της αντιμετώπισης αρρώστων με ΙΦΠΕ και APCR, χωρίς να υπάρχει, κλινικά, ιστορικό

θρόμβωσης. Παρά τον αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση, δεν προτείνεται συνεχής, προφυλακτική, αντιπηκτική αγωγή. Ωστόσο, βραχυχρόνια αντιπηκτική αγωγή, κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της νόσου είναι απαραίτητη. Εξάλλου πρόσφατες εργασίες υποστηρίζουν μικρές δόσεις (minidose) ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους μπορούν να αντιμετωπίσουν επιτυχώς ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή, ελκώδη κολίτιδα.

Η μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης είναι η δεύτερη κατά σειρά συχνότητας, αιτία κληρονομικής θρομβοφιλίας, μετά τον παράγοντα V Leiden με επίπτωση στους υγιείς, περίπου 2% και 6% σε αρρώστους με πρώτο θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Ο κίνδυνος για εμφάνιση φλεβοθρόμβωσης αυξάνεται περίπου στο τριπλάσιο, για τους ετερόζυγους φορείς για τη μετάλλαξη. Πρόσφατες μελέτες με μικρό αριθμό αρρώστων με ΙΦΠΕ και θρόμβωση έδειξαν ίδια επίπτωση για μετάλλαξη, με τους αρρώστους με ΙΦΠΕ, χωρίς ιστορικό θρόμβωσης. Σίγουρα, για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων απαιτούνται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό αρρώστων.

Η υπερομοκυστεϊναιμία, μικτή προθρομβωτική διαταραχή της αιμόστασης με αποτέλεσμα αλληλοεπιδράσεων γονιδιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων, έχει αναγνωριστεί, πρόσφατα, ως προδιαθεσικός παράγοντας φλεβοθρόμβωσης. Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει βρεθεί στους αρρώστους με ΙΦΠΕ, και μπορεί να οφείλεται σε γονιδιακούς παράγοντες (γονίδιο MTHFR) και έλλειψη βιταμινών Β6, Β12 και φυλικού οξέος. Σε ευρήματα από την πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με το αν η υπερομοκυστεϊναιμία θα μπορούσε να ευθύνεται για τις θρομβώσεις, στους αρρώστους με ΙΦΠΕ είναι αντιφατικά. Πρόσφατη μελέτη δεν αποδεικνύει τέτοια συσχέτιση υπερομοκυστεϊναιμίας αρρώστων με ΙΦΠΕ, με ή χωρίς θρόμβωση.

Ο ρόλος των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων έχει, επίσης, μελετηθεί στο παρελθόν. Οι περισσότερες μελέτες βρίσκουν αυξημένη επίπτωση αντικαρδιολιπινικών σωμάτων και αντισωμάτων έναντι της β2- γλυκοπρωτεΐνης Ι (β2-GPI), σε αρρώστους με ΙΦΠΕ, σε σύγκριση με υγιείς(38-40). Τα ευρήματα αυτά δεν συμφωνούν με την πρόσφατη εργασία των Guedon και συν. Οι διαφορές αυτές θα μπορούσαν να οφείλονται στο γεγονός ότι οι προσπάθειες για τυποποίηση(standardization) των δοκιμασιών αυτών παρουσιάζουν δυσκολίες και ως προς την εκτέλεση και ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Τα συμπεράσματα σχετικά με την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου μεταξύ των διαφόρων μελετών,



είναι επίσης αντιφατικά. Προς όλες οι σχετικές εργασίες συμφωνούν ότι τα παραπάνω θετικά εργαστηριακά ευρήματα δε σχετίζονται με θρομβοεμβολικά επεισόδια, ούτε με ενεργό νόσο.

Τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α) έχουν βρεθεί αυξημένα σε αρρώστους με νόσο του Crohn, σε σύγκριση με υγιείς και αρρώστους με ελκώδη κολίτιδα, και πιθανώς, αυξάνουν τον κίνδυνο για θρόμβωση.

### **ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

Οι ασθενείς με ΙΦΠΕ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοεμβολικών επιπλοκών, όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Οι πιο συχνές θρομβώσεις είναι οι φλεβικές. Η ενεργητικότητα της νόσου στο κόλον συσχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Η θρομβοκυττάρωση, με αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μέχρι τα 800.000/mm<sup>3</sup> και η αυξημένη συγκέντρωση παραγόντων πήξης (ινωδογόνο, παράγοντας V, VII, IX, μείωση αντιθρομβίνης III και πρωτεΐνης S, καθώς και μετάλλαξη παράγοντα V-Leyden) οδηγούν σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας. Η πλειονότητα αυτών των ασθενών έχουν ενεργή νόσο από το έντερο. Σε πρόσφατη μελέτη η ίδια η ΙΦΠΕ θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σε ποσοστά άνω του 50% των ασθενών δεν ανευρίσκεται κάποιος προδιαθεσικός παράγοντας.

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

Ακόμη η θεραπεία με κορτικοειδή μπορεί να δημιουργήσει κατάσταση υπερπηκτικότητας. Θα μπορούσε να συστήνεται στους νοσηλευόμενους ασθενείς με

ΙΦΠΕ να λαμβάνουν χαμηλής δόσης ηπαρίνη για προφύλαξη από θρομβώσεις, πλην των περιπτώσεων σοβαρών αιμορραγιών από το έντερο.

## **Ε. ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

Η αναιμία είναι ένα συχνό πρόβλημα στις ΙΦΠΕ. Υπολογίζεται ότι το 30% (6,2%- 73,7%) των ασθενών με ΙΦΠΕ παρουσιάζουν αναιμία.<sup>(122)</sup> Κυρίως οφείλεται σε έλλειψη σιδήρου, σε αναιμία χρόνιας νόσου και σε συνδυασμό τους. Άλλα αίτια είναι η μεγαλοβλαστική αναιμία, η έλλειψη βιταμίνης Β12 ή φυλλικού σε Ν.Σ. τελικού ειλεού, η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και η αιμόλυση από φάρμακα (σουλφασαλαζίνη).

## **ΣΤ. ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

### **1. ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ**

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

### **2. ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ**

Είναι συνήθως αποτελέσματα της χρόνιας φλεγμονής και συναντάται πιο συχνά σε Ν.Σ. με τη μορφή της συστηματικής ΑΑ αμυλοείδωσης από εξωκυττάρειες εναποθέσεις τμημάτων κυκλοφορούντων πρωτεϊνών οξείας φάσεως (SAA). Η έναρξη της συμπτωματολογίας συμβαίνει 15 έτη μετά από τις εναποθέσεις αμυλοειδούς, ενώ

η εξέλιξη της αμυλοείδωσης μπορεί να επιτευχθεί με τον έλεγχο της χρόνιας φλεγμονής.

### **3. ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

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

### **Z. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

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

### **H. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

Σε ασθενείς με ΙΦΠΕ έχουν αναφερθεί αυτοάνοσες νευρολογικές διαταραχές (σκλήρυνση κατά πλάκας), σποραδικές νευροπάθειες (οπτική νευρίτιδα, περιφερικές νευροπάθειες), ενώ μετά από θεραπεία με natalizumab (αντίσωμα κατά α4- integrin), anti-TNFa- infliximab έχει αναφερθεί προϊούσα λευκοεγκεφαλοπάθεια. Η χορήγηση metronidazole μπορεί να προκαλέσει πολυνευροπάθεια ενώ κλινική συμπτωματολογία μπορεί να εκδηλωθεί μετά από την έλλειψη ορισμένων ουσιών, όπως η βιταμίνη B12.

### **Θ. ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

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

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

Η πλειονότητα των ασθενών με ΙΦΠΕ και αναπνευστικές εκδηλώσεις πάσχει από χρόνια βρογχίτιδα ή βρογχεκτασίες. Η πιο συχνή διάμεση πνευμονική νόσος που συσχετίζεται με την ΙΦΠΕ είναι η οργανοποιός πνευμονία με αποφρακτική βρογχιολίτιδα (BOOP). Η τυπική κοκκιωματώδης διάμεση πνευμονική νόσος στη Ν.С. είναι σπάνια, προσομοιάζει με την σαρκοείδωση και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μη τυρεοειδοποιημένων κοκκιωμάτων. Η ορογονίτις συμβαίνει ως εξοιδηματική πλευριτική συλλογή, περικαρδίτις, πλευροπερδικαδίτις, και μυοκαρδίτις. Ακόμη η πνευμονική συμμετοχή μπορεί να οφείλεται σε φάρμακα (π.χ. mesalazine, sulfasalazine, methotrexate). Δεν πρέπει να προβλέπεται και η πιθανότητα ανάπτυξης ευκαιριακών λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

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

## **I. ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ**

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) είναι μία χρόνια συστηματική διαταραχή που προσβάλλει κατεξοχήν το έντερο. Μολαταύτα, οι εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορεί να προέχουν στην κλινική εικόνα και αφορούν τόσο την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ), όσο και τη νόσο του Crohn (N.C.).

Οι κλινικές εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα αντιπροσωπεύουν τις συχνότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις της ΙΦΠΕ. Το 1930 περιγράφηκε για πρώτη φορά αρθρίτιδα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Στα χρόνια που ακολούθησαν, η αρθρίτιδα της ΙΦΠΕ θεωρείται ως παραλλαγή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, πεποίθηση που κλονίστηκε με την ανακάλυψη του ρευματοειδούς παράγοντα, που ήταν αρνητικός στην ΙΦΠΕ.

Το 1976, οι Moll και Wright πρότειναν την κατάταξη της αρθρίτιδας της ΙΦΠΕ στις οροαρνητικές αρθροπάθειες, που περιλαμβάνουν επίσης το σύνδρομο Reiter, την ψωριασική αρθρίτιδα, την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και τις αδιαφοροποίητες σπονδυλοαρθροπάθειες. Το 1991, η Ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης της σπονδυλοαρθροπάθειας (ESSG) πρότεινε νέα κριτήρια για την κατάταξη των σπονδυλοαρθροπαθειών.

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις της ΙΦΠΕ μπορούν να προσβάλλουν σχεδόν οποιοδήποτε όργανο του σώματος. Η βιβλιογραφία τα τελευταία 50 έτη έχει δείξει ότι η παρουσία μίας εξωεντερικής εκδήλωσης σε ασθενή με ΙΦΠΕ αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης και άλλων εξωεντερικών εκδηλώσεων. Παρόλα αυτά, τα όργανα που συχνώς προσβάλλονται από αλληλοκαλυπτόμενες εκδηλώσεις είναι τα ίδια συνήθως, δηλαδή το δέρμα, οι αρθρώσεις, τα μάτια, και το χοληφόρο δέντρο. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι περισσότερο συνήθεις σε ασθενείς με προσβολή του παχέος εντέρου (ΕΚ, και NC με συμμετοχή παχέος εντέρου). Με την εξαίρεση της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, οι εξωεντερικές επιπλοκές τείνουν να ακολουθούν την κλινική πορεία της εντερικής νόσου.

## **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Η περιφερική αρθρίτιδα είναι η συχνότερη εξωεντερική εκδήλωση της ΙΦΠΕ με επιπολασμό μεταξύ 10-20%. Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα συνυπάρχει στο 3-6% των ασθενών με ΙΦΠΕ, ενώ η απλή ιερολαγονίτιδα χωρίς έκφραση άλλων στοιχείων αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας είναι πολύ συχνότερη (14-20%), όπως διαπιστώθηκε κατά την μελέτη των ακτινολογικών ευρημάτων. Μία υψηλότερη συχνότητα συμμετοχής της σπονδυλικής στήλης ως 43% αναφέρθηκε από τους Scarpa και συν. Το 18% των ασθενών από αυτούς είχαν φλεγμονώδες άλγος σπονδυλικής στήλης (inflammatory spinal pain) ως τη μόνη ρευματολογική εκδήλωση.

Η μελέτη από τους Orchard et al έδειξε συχνότητα αρθρικών εκδηλώσεων σε 15,8% των ασθενών με ΕΚ και στο 32,9% των ασθενών με ΝC. <sup>(10)</sup> Μικρό μόνον ποσοστό (0,9-1,2%) είχε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Ανάλογα ευρήματα έδωσε και ιταλική μελέτη από τους Fornaciari et al και έτσι ενώ το 18% είχαν σπονδυλοαρθροπάθεια σύμφωνα με τα ευρωπαϊκά κριτήρια, μόνον το 2,6% είχαν αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Σε μελέτη από την περιοχή της ΒΔ Ελλάδας που εξετάστηκαν οι εξωεντερικές εκδηλώσεις σε 256 ασθενείς με ΙΦΠΕ, διαπιστώθηκε συνολική συχνότητα σε 14,79% των ασθενών με ΕΚ και σε 29,7% των ασθενών με ΝC. Αναλυτικά, στους ασθενείς με ΕΚ, 4,18% είχαν κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα ιερολαγονίτιδας, 2,3% είχαν ολιγοαρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων και 8,31% είχαν περιφερική αρθρίτιδα / αρθραλγίες μικρών αρθρώσεων. Η ιερολαγονίτιδα, δεν συσχετίστηκε με την κλινική πορεία της νόσου, η ολιγοαρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων είχε ισχυρή συσχέτιση με την πορεία της νόσου (έξαρση), ενώ η περιφερική αρθρίτιδα και αρθραλγίες δεν είχαν σταθερή συσχέτιση με την παρουσία έξαρσης ή ύφεσης της νόσου σε όλους τους ασθενείς. Στους ασθενείς με ΝC, 16,2% είχαν κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα ιερολαγονίτιδας, 5,4% είχαν ολιγοαρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων και 8,1% είχαν περιφερική αρθρίτιδα/ αρθραλγίες μικρών αρθρώσεων, οι οποίες συσχετιζόνταν με την κλινική πορεία της εντερικής νόσου στους ασθενείς με ΝC. Η ιερολαγονίτιδα ήταν συχνότερη στους ασθενείς με ΝC σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΚ. Πάντως ο αριθμός των ασθενών με ΝC που μελετήθηκαν ήταν μικρότερος λόγω του μικρότερου επιπολασμού της ΝC σε σχέση με την ΕΚ στην γεωγραφική αυτή περιοχή.

Ενδιαφέρουσα ήταν η επιδημιολογική μελέτη που δημοσιεύτηκε από την Ευρωπαϊκή Μελέτη της ΙΦΠΕ, όπου μελετήθηκαν λεπτομερώς 160 ασθενείς με ΙΦΠΕ από τρία διαφορετικά κέντρα. Το 33,1% των ασθενών είχαν εμφανίσει τουλάχιστον μία μυοσκελετική εκδήλωση. Το 18,1% πληρούσαν τα ESSG κριτήρια σπονδυλοαρθροπάθειας και το 3,1% (5/160) τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Στους ασθενείς με σπονδυλοαρθροπάθεια κατά ESSG βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη αναλογία γυναικών ( $P=0,03$ ), συμμετοχής οφθαλμών και ήπατος ( $P=0,01$  και  $P=0,03$  αντίστοιχα) και χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που υποδήλωνε βαρύτερη νόσο ( $P=0,02$ ). Αναλυτικά τα ευρήματα της μελέτης κατά κέντρο φαίνονται στον Πίνακα 5.

## **ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ**

Η παθογένεση των εξωεντερικών και μυοσκελετικών εκδηλώσεων της ΙΦΠΕ δεν είναι γνωστή και μόνον υποθέσεις βασισμένες σε πειραματικές μελέτες έχουν διατυπωθεί. Τα HLA-B27 διαγονιδιακά ποντίκια παρουσιάζουν μία χρόνια εντερική φλεγμονή των αρθρώσεων. Οι μελέτες στα ποντίκια αυτά έδειξαν ότι η εντερική και η αρθρική φλεγμονή μπορεί να υποχωρήσουν με θεραπεία με μετρονιδαζόλη και ότι τα ποντίκια που μεγαλώνουν σε στείρο περιβάλλον δεν αναπτύσσουν εντερική και αρθρική φλεγμονή. Τα δεδομένα αυτά τονίζουν το ρόλο που μπορεί να διαδραματίζουν τα μικρόβια του εντέρου στην πρόσκληση της εντερικής και αρθρικής φλεγμονής. Σε μία άλλη μελέτη καταδείχθηκε ότι νέες αρθρικές εκδηλώσεις είναι λιγότερο συνήθεις σε ασθενείς με NC που έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση της ειλεοτυφλικής περιοχής. Ενδεχομένως η περιοχή αυτή και τα βακτήρια που αναπτύσσονται σε αυτή να συμβάλλουν στην παθογένεση της αρθρίτιδας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. Η αυξημένη διαβατότητα μπορεί να αποτελεί επίσης επικουρικό παθογενετικό παράγοντα, καθώς επιτρέπει την απορρόφηση βακτηριακών αντιγόνων μέσω του εντερικού βλενογόννου και ως εκ τούτου την έκλυση ποικίλων ανοσολογικών απαντήσεων στα όργανα στόχους.

Η γενετική προδιάθεση δεν φαίνεται να παίζει τόσο σημαντικό ρόλο στην σπονδυλοαρθροπάθεια από ΙΦΠΕ, καθώς σε αντίθεση με άλλες σπονδυλοαρθροπάθειες, το αντιγόνο HLA-B27 είναι θετικό μόνο σε μία μικρή

μειοψηφία ασθενών. Από την άλλη μεριά, η οικογενής εμφάνιση της ΕΚ σε συνδυασμό με εξωεντερικά νοσήματα ενισχύει τη θεωρία της αυτοανοσίας στην ΕΚ με προσβολή και εξωεντερικών οργάνων στόχων. Σε μία σειρά 1200 ασθενών με ΙΦΠΕ, 858 από τους οποίους είχαν ΕΚ. Φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΕΚ είχαν συνυπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα συχνότερα επιλεκτικής προσβολής οργάνων – στόχων και τις χαρακτηριστικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στους ασθενείς με ΙΦΠΕ. Μία συσχέτιση του φαινοτύπου HLA DRB1\*0103 (DR103) με την εμφάνιση εξωεντερικών εκδηλώσεων από τους οφθαλμούς και τις αρθρώσεις σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα περιγράφηκε πρόσφατα. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με το φαινότυπο αυτόν χρειάστηκαν κολεκτομή και είχαν αντοχή στη συντηρητική θεραπεία. Αντισώματα p-ANCA έχουν περιγραφεί στο 50-70% των ασθενών με ΕΚ και στο 25% των ασθενών με NC, καθώς και στο 80% των ασθενών με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα.

Διασταυρωμένα κυτταρικά αντιγόνα που σχετίζονται με τα όργανα στόχους μπορεί να παρουσιάζονται στο ανοσολογικό σύστημα μαζί με τα κατάλληλα μόρια HLA. Παρόλο που τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου δεν εκφράζουν τα αντιγόνα MHC τάξεως II, το εντερικό επιθήλιο στην ΙΦΠΕ παρουσιάζει ισχυρή έκφραση του αυτοαντιγόνου στα T- λεμφοκύτταρα, όπως παρουσιάζονται τα αντιγόνα MHC τάξεως II στα μακροφάγα και τα B- λεμφοκύτταρα.

Πρόσφατα βρέθηκε συσχέτιση των HLA-DRB1\*0103, B\*35, και B\*27 και στην τύπου I περιφερική αρθροπάθεια της ΙΦΠΕ. Παρόμοιες συσχετίσεις βρέθηκαν και σε μάρτυρες με αντιδραστική αρθρίτιδα μετά οξεία γαστρεντερίτιδα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η θεωρία του κοινού αντιγόνου στην παθογένεση των εξωεντερικών εκδηλώσεων στην ΙΦΠΕ και ειδικά στην ΕΚ. Αντισώματα κατά της ισόμορφης 5 της κυτταρικής πρωτεΐνης τροπομυοσίνης και κατά της ειδικής επιθηλιακής εντερικής πρωτεΐνης, βρέθηκαν σε ασθενείς με ΕΚ ( και όχι σε μάρτυρες ή σε ασθενείς με NC). Αντιγονικοί επίτοποι των πρωτεϊνών αυτών έχουν βρεθεί στους οφθαλμούς, δέρμα και στο επιθήλιο των χοληφόρων και πιθανώς συμμετέχουν στην εμφάνιση των εξωεντερικών εκδηλώσεων στις θέσεις αυτές με ένα πολύπλοκο μηχανισμό που περιλαμβάνει ενεργοποίηση T- λεμφοκυττάρων, παραγωγή αντισωμάτων από ενεργοποιημένη σειρά B- λεμφοκυττάρων και δράση



κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων στα όργανα – στόχους. Πάντως ο πλήρης μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί και βρίσκεται υπό μελέτη.

## **1. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

Η επίπτωση της περιφερικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, σε διάφορες μελέτες, κυμαίνεται στο 2-20%. Εμφανίζεται συχνότερα στη νόσο Crohn από ότι στην ελκώδη κολίτιδα και συνήθως επιπλέκει ενεργό νόσο. Η διάρκεια της νόσου δεν επηρεάζει την εμφάνιση της αρθρίτιδας. Η αρθρίτιδα προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα ( αν και σύμφωνα με πρόσφατη αναδρομική μελέτη από την Οξφόρδη η εμφάνιση της περιφερικής αρθρίτιδας ήταν πιο συχνή στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες ) και δύναται να προσβάλλει οποιαδήποτε ηλικία (αν και συνήθως εμφανίζεται σε νεαρά άτομα – ηλικία αιχμής 25-44 έτη). Η εξέταση του αρθρικού υγρού αναδεικνύει ήπια έως σοβαρή φλεγμονή, με τα λευκά αιμοσφαίρια να κυμαίνονται από 1000 έως 50000 κύτταρα/μl. Ο ακτινολογικός έλεγχος δεν αναδεικνύει διαβρώσεις. Η ιστολογική εξέταση του αρθρικού υμένα αναδεικνύει ήπια χρόνια φλεγμονή που δεν δύναται να διαχωριστεί από την εικόνα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η αρθρίτιδα μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και πριν την κλινική εκδήλωση της εντερικής νόσου. Στην ελκώδη κολίτιδα δεν υπάρχει συσχέτιση της αρθρίτιδας με την έκταση της νόσου, στη νόσο Crohn όμως, η αρθρίτιδα είναι πιο συχνή σε περιπτώσεις εντόπισης της νόσου στο κόλο. Οι ασθενείς είναι οροαρνητικοί και δεν παρατηρείται καταστροφή ή μόνιμη παραμόρφωση της άρθρωσης.

Κλινικά, σύμφωνα με την ομάδα της Οξφόρδης, η περιφερική αρθρίτιδα διακρίνεται σε δύο τύπους:

**Τύπος I (Ολιγοαρθρικός):** εμφανίζεται στο 3,6% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και στο 6,0% των ασθενών με νόσο Crohn. Προσβάλλει λιγότερες από 5 μεγάλες, συνήθως, αρθρώσεις και εμφανίζεται με οξεία και αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια. Η συχνότερη προσβεβλημένη άρθρωση είναι το γόνατο, ενώ σπάνια προσβάλλονται οι αρθρώσεις της άκρας χειρός. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η

αρθρίτιδα έχει ασύμμετρη κατανομή και εμφανίζεται σύγχρονα με επεισόδια έξαρσης της εντερικής νόσου. Υφίεται εντός 10 εβδομάδων, αν και το 10-20% των περιπτώσεων παρουσιάζουν επίμονη εικόνα. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του ολιγοαρθρικού τύπου με την εμφάνιση άλλων εξωεντερικών εκδηλώσεων, όπως η χοριοειδίτιδα και το οζώδες ερύθημα.

**Τύπος II (πολυαρθρικός):** εμφανίζεται στο 2,5% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και στο 4% των ασθενών με νόσο Crohn. Προσβάλλει 5 ή περισσότερες αρθρώσεις, ιδιαίτερα τις μετακαρποφαλαγγγικές αρθρώσεις της άκρας χειρός. Έχει κατά κανόνα συμμετρική κατανομή και συχνά εμφανίζεται ανεξάρτητα με τις εξάρσεις της εντερικής νόσου. Τα συμπτώματα είναι επίμονα, διαρκείας μηνών ή ετών, (με μέση διάρκεια τα 3 χρόνια). Συνδυάζεται συχνά με χοριοειδίτιδα όχι όμως με οζώδες ερύθημα.

Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να θυμάται ότι πριν την ταξινόμηση της περιφερικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ ως σπονδυλοαρθροπάθεια, θα πρέπει να αποκλεισθούν άλλα ρευματολογικά νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σκληρόδερμα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.

## **2. ΑΞΟΝΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ**

Η αξονική αρθροπάθεια στην ΙΦΠΕ διακρίνεται σε δύο τύπους: την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, κλινικά και ακτινολογικά όμοια με την ιδιοπαθή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και β) στην ασυμπτωματική ιερολαγονίτιδα.

## **3. ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ**

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι φλεγμονώδης νόσος της σπονδυλικής στήλης που καταλήγει σε συνοστέωση των σπονδύλων και οστεοπόρωση. Εκδηλώνεται με μορφή χαμηλής οσφυαλγίας και συνυπάρχει με δυσκαμψία της σπονδυλικής στήλης. Με την πρόοδο του χρόνου η σπονδυλική στήλη παρουσιάζει παραμορφώσεις όπως ο ευθειασμός της οσφυϊκής μοίρας, της θωρακικής και υπερέκταση της αυχενικής. Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα προσβάλλει τις ιερολαγόνιες, μεσοσπονδύλιες και πλευροσπονδυλικές γωνίες. Οι σύνδεσμοι αποτιτανώνονται, οι παρυφές των σπονδύλων υφίσταται καθίζηση και

δημιουργούνται οριζόντιες οστικές γέφυρες ή συνδεσμοφόρα στους παρακείμενους σπονδύλους.

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα χαρακτηρίζεται από άλγος χαμηλά στην οσφύ, ύπουλο στην έναρξη του από πρωινή δυσκαμψία. Το άλγος βελτιώνεται με την άσκηση, επιδεινώνεται με την ανάπαυση, είναι διάχυτο και εκτός από την οσφύ συχνά επεκτείνεται στους γλουτούς. Χαρακτηριστικά, το άλγος εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της νύχτας και αφυπνίζει τον ασθενή, υποβάλλοντας τον σε κίνηση πριν ξαναπέσει για ύπνο. Η φυσική εξέταση αναδεικνύει μειωμένη κίνηση της σπονδυλικής στήλης και μειωμένη έκπτυξη του θώρακα. Μπορεί επίσης να ανευρεθεί ευαισθησία στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις (αν και δεν είναι παθογνωμικό).

Στη μελέτη της Οξφόρδης, σε 976 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 483 ασθενείς με νόσο Crohn, 0,9% και 1,2% των ασθενών αντίστοιχα, έπασχαν από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ενώ το 50% αυτών παρουσίαζαν και συμμετοχή περιφερικών αρθρώσεων. Παλαιότερες μελέτες αναφέρουν ποσοστά της τάξεως του 1,6%-7% στην ελκώδη κολίτιδα και μέχρι και 8% στη νόσο Crohn. Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι πιο συχνή στους άνδρες (Α/Γ= 1.5/1) και ιδιαίτερα στους ασθενείς με νόσο Crohn. Οι γυναίκες εμφανίζουν τη νόσο σε νεότερη ηλικία και έχουν χειρότερη πρόγνωση. Η σπονδυλίτιδα στην ΙΦΠΕ μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ενώ η ιδιοπαθής εμφανίζεται κυρίως σε νεαρές ηλικίες. Η εξέλιξή της είναι ανεξάρτητη από την πορεία της εντερικής νόσου. Συνήθως προσβάλλονται συμμετρικά και οι δύο ιερολαγόνιες αρθρώσεις (αντίθετα με τη ψωριασική σπονδυλίτιδα και το σύνδρομο Reiter όπου η προσβολή είναι ασύμμετρη).

#### **4. ΙΕΡΟΛΑΓΟΝΙΤΙΔΑ**

Ασυμπτωματική, αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα εμφανίζεται στο 4-25% των ασθενών με ΙΦΠΕ και δεν εξελίσσεται απαραίτητα σε σπονδυλίτιδα. Σε μια παλαιά μελέτη του 1978, η χρησιμοποίηση σπινθηρογραφήματος οστών με technetium pyrophosphate, ανέδειξε επιπολασμό της ιερολαγονίτιδας σε ποσοστό μέχρι και 52%. Σε μία πρόσφατη μελέτη, ο έλεγχος 65 ασθενών με ΙΦΠΕ με αξονική

τομογραφία ανέδειξε ασυμπτωματική ιερολαγονίτιδα σε ποσοστό 32%, ενώ η απλή ακτινογραφία σε ποσοστό 18%.

Στους ασθενείς που η μεμονωμένη ιερολαγονίτιδα είναι ασυμπτωματική, τα συμπτώματα δεν φαίνεται να σχετίζονται με τη δραστηριότητα της υποκείμενης νόσου. Σε μία πρόσφατη μελέτη, η εμφάνιση ιερολαγονίτιδας σχετίζονταν με τη διάρκεια τη εντερικής νόσου, όχι όμως με την έκταση της ΙΦΠΕ.

## **5. ΕΝΘΕΣΟΠΑΘΕΙΑ**

Περιφερική ενθεσοπάθεια (άλγος στο σημείο κατάφυσης των τενόντων), ιδιαίτερα φλεγμονή του Αχιλλείου τένοντα και της κατάφυσης της πελματιαίας περιτονίας, είναι συχνή εκδήλωση σε ασθενείς με σπονδυλοαρθροπάθεια, όμως είναι λιγότερο συχνή σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. Περιφερική ενθεσοπάθεια εμφανίζει το 6% των ασθενών με ΙΦΠΕ, συνήθως όμως η οντότητα αυτή δεν αναζητείται στους ασθενείς με ΙΦΠΕ.

## **6. ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ**

Η υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια περιλαμβάνει την πληκτροδακτυλία, την περιστίτιδα και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η πληκτροδακτυλία απαντάται στο 8-11% των ασθενών με ΙΦΠΕ και δύναται να συσχετίζεται με την παρουσία οζώδους ερυθήματος. Είναι πιο συχνή σε ασθενείς με νόσο Crohn και ιδιαίτερα σε εκείνους με προσβολή του ειλεού. Σπάνια η πληκτροδακτυλία συνδυάζεται με περιστίτιδα.

Η κοκκιωματώδης υμενίτις περιγράφεται σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών με ΙΦΠΕ και επίμονη μονοαρθρίτιδα. Προσβάλλονται το ισχίο, η κατά γόνυ άρθρωση, η ποδοκνημική και ο καρπός. Η ιστολογική εξέταση αναδεικνύει τη χρόνια υμενίτιδα με τη μη τυροειδοποιημένα επιθηλιοειδή κοκκιώματα.

## **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ**

Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στο ιστορικό και τη φυσική εξέταση. Η εξέταση των περιφερικών αρθρώσεων και της σπονδυλικής στήλης με επισκόπηση,

ψηλάφηση και έλεγχο της κινητικότητάς του είναι αναντικατάστατη. Ιδιαίτερα η διάγνωση της περιφερικής αρθρίτιδας είναι κλινική. Η διαπίστωση οιδήματος της αρθρώσεως και η παρουσία υγρού είναι διαγνωστική. Οι ακτινογραφίες των αρθρώσεων που προσβάλλονται είναι συνήθως αρνητικές. Η ανάλυση του αρθρικού θυλάκου δείχνει ευρήματα μη ειδικής φλεγμονής.

Για την ανίχνευση της ιερολαγονίτιδας, οι συμβατικές ακτινογραφίες, το σπινθηρογράφημα των οστών, η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία είναι οι εξετάσεις εκλογής. Ιδιαίτερα η μαγνητική τομογραφία είναι η πιο χρήσιμη μέθοδος για την ανίχνευση της πρώιμης φλεγμονής και των αλλαγών των χόνδρων στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Συνήθως όμως, στην κλινική πράξη η διάγνωση της ιερολαγονίτιδας τίθεται με ακρίβεια σε μία απλή ακτινογραφία πυέλου – ιερολαγόνιων αρθρώσεων.

Ο προσδιορισμός διάφορων αυτοαντισωμάτων (π.χ. p- ANCA, anti- Ro κλπ) πρέπει να γίνεται κατά περίπτωση όταν υπάρχει υποψία συνύπαρξης και δευτέρου αυτοάνοσου νοσήματος, ανάλογα με την κλινική εικόνα.

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας πρέπει να γίνεται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με χρόνια νόσο ή και σε νεότερους ασθενείς που έχουν λάβει χρονίως κορτικοειδή. Η βιοψία μυός και το ηλεκτρομυελογράφημα είναι εξετάσεις που γίνονται εκλεκτικά σε ασθενείς με υποψία μυοσίτιδας και γενικότερης μυϊκής προσβολής από τη νόσο.

## **ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

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

## **ΜΣΑΦ**

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

### **ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΚΥΚΛΟΟΞΥΓΕΝΑΣΗΣ -2(COX-2) :**

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

### **ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ**

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

### **ΣΟΥΛΦΑΛΑΖΙΝΗ**

Επιφέρει μικρή βελτίωση στην περιφερική ορογονίτιδα, αλλά καθόλου στην προσβολή του αξονικού σκελετού. Η δράση της είναι καλύτερη σε συνυπάρχουσα ενεργό εντερική νόσο και στην ΕΚ από ΝC.

## **ΑΜΙΝΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΑ**

Μικρή η δράση τους στην ΑΣ , ελάχιστα δεδομένα για ήπια βελτίωση των περιφερικών αρθρίτιδων.

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

## **Anti- TNF- a**

Αναμφίβολα η τελευταία επανάσταση στην θεραπεία τόσο των ΙΦΠΕ όσο και των ρευματικών παθήσεων δεν θα μπορούσε να μην έχει εφαρμογή στις ΣΠΑ είχε τόσο το infliximab σε δόση 5 mg/kg όσο και το etanercept, ο anti- TNF- a υποδοχέας (παρ'όλα τα πτωχά του αποτελέσματα στο εντερικό επιθήλιο στην NC). Υπάρχουν βεβαίως ακόμη πολλά αναπάντητα , όπως η ιδανική δοσολογία , η διάρκεια των μεσοδιαστημάτων μεταξύ χορηγήσεων, η επιλογή των κατάλληλων ασθενών και το βασικότερο στην ΑΣ αν αναχαιτίζεται η πρόοδος της νόσου.

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

## **B. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ**

Ως οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται πάθηση που η ελάττωση της μάζας του οστού και η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του, οδηγούν σε μείωση της αντοχής του με συνέπεια αναίτια κατάγματα. Φυσιολογική οστική πυκνότητα έχουμε όταν η οστική πυκνότητα είναι πάνω της -1SD του T-score. Οστεοπενία έχουμε όταν η οστική πυκνότητα είναι μεταξύ -1SD και -2.5SD του T-score και οστεοπόρωση όταν η οστική πυκνότητα είναι μικρότερη των -2.5SD.

Σε διάφορες μελέτες ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης σε ΙΦΠΕ κυμαίνεται από 18-42%. Οστεοπενία ανευρίσκεται σε ποσοστό 22-77%. Σε πρωτοδιγνωσμένους

ασθενείς με ΙΦΠΕ ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης είναι πολύ μικρότερος (0-5%). Η παθογένεση της οστεοπόρωσης στην ΙΦΠΕ δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, αν και φαίνεται ότι η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική. Διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί όπως 1) η δυσαπορρόφηση του ασβεστίου ή/ και βιταμίνης D οφειλόμενη σε φλεγμονή του βλεννογόνου ή σε αφαίρεση τμήματος του εντέρου, 2) η έλλειψη γεννητικών ορμονών, 3) η απελευθέρωση των φλεγμονωδών κυτοκινών από το πάσχον έντερο (IL-1, IL-6, TNF) που επηρεάζουν τον οσφυϊκό μεταβολισμό και προάγουν τη δράση των οστεοκλαστών, 4) η χρήση καπνού, 5) η θεραπεία με κορτικοειδή, 6) αλλαγές στο σύστημα RANKL (Receptor Activator of NF- Kappa B Ligand – υποδοχέας- ενεργοποιητής στην επιφάνεια των οστεοβλαστών)/ OPG (osteoprotegerin) φαίνεται επίσης να παίζει ρόλο στην χαμηλή οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΙΦΠΕ.

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Γαστρεντερολογική Εταιρεία, ο συνολικός επιπολασμός της οστεοπόρωσης (T- score < - 2.5) στην ΙΦΠΕ είναι περίπου 15%, επηρεάζεται από την ηλικία και είναι υψηλότερη στα ηλικιωμένα άτομα. Άντρες και γυναίκες με ΙΦΠΕ έχουν παρόμοιο κίνδυνο οστεοπόρωσης. Οι ασθενείς με νόσο Crohn και οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έχουν παρόμοιο κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης. Η χρήση κορτικοστεροειδών είναι ο παράγοντας με τη πιο δυνατή συσχέτιση με την ανάπτυξη οστεοπόρωσης, αν και δεν είναι σαφές εάν είναι τα κορτικοειδή που επηρεάζουν την οστική πυκνότητα ή απλώς αντανακλούν τη σοβαρότητα της νόσου. Η ειλεοπρωκτική αναστόμωση με σχηματισμό νεοληκύθου μετά κολεκτομή στην ελκώδη κολίτιδα σχετίζεται με βελτίωση της οστικής πυκνότητας. Αντίθετα η κολεκτομή ή η εκτομή λεπτού εντέρου δε φαίνεται να επηρεάζει μακροπρόθεσμα το ρυθμό απώλειας οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με νόσο Crohn. Κατά τη διάγνωση, ο επιπολασμός μειωμένης οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι χαμηλός. Η οστεομαλακία και η ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν είναι συχνό εύρημα στην ΙΦΠΕ.

Η οστεοπόρωση μπορεί να οδηγήσει σε κατάγματα, γεγονός που αυξάνει τη νοσηρότητα των ασθενών. Η πρώτη πληθυσμιακά βασισμένη μελέτη όσον αφορά την επίπτωση καταγμάτων σε ασθενείς με ΙΦΠΕ δημοσιεύτηκε το 2000 από τους Bernstein et al. Η επίπτωση καταγμάτων ήταν 1 κάθε 100 ασθενείς/ έτη. Σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, το ποσοστό καταγμάτων ήταν αυξημένο και ο σχετικός κίνδυνος



ανερχόταν στο 1.41 (95% CI, 1,27- 1,56). Το μεγαλύτερο κίνδυνο παρουσίαζαν άτομα άνω των 60 ετών. Δεν ανευρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο φύλων, ούτε μεταξύ ασθενών με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Υπήρχε όμως αυξημένος κίνδυνος κατάγματος στους άντρες ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με τις γυναίκες.

Οι ασθενείς με ΙΦΠΕ που έχουν ιστορικό αναίτιου κατάγματος ή λαμβάνουν κορτικοστεροειδή > 7.5 mg ημερησίως για περισσότερο από 3 μήνες θα πρέπει να υποβάλλονται σε DEXA. Οι γυναίκες θα πρέπει να υποβάλλονται σε DEXA κατά την εμμηνόπαυση. Οι άντρες με ΙΦΠΕ θα πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση οστικής πυκνότητας σε ηλικία των 50 ετών. Επιπλέον παράγοντες όπως το κάπνισμα, η φυσική άσκηση, η δραστηριότητα της νόσου, η επαρκής λήψη ασβεστίου και το οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν. Εάν το αποτέλεσμα της DEXA είναι εντός 2-3 ετών ώστε να αποκλισθεί σημαντική οστική απώλεια. Επανάληψη σε 1 έτος, συνίσταται σε ασθενείς που πρόσφατα έλαβαν μεγάλη δόση κορτικοστεροειδών.

### **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΦΠΕ.**

Γενικές αρχές:

Η χορήγηση κορτικοειδών θα πρέπει να γίνεται με φειδώ και η δοσολογία να είναι η μικρότερη δυνατή

Θεραπεία υποκατάστασης (οιστρογόνα ή τεστοστερόνη) θα πρέπει να χορηγείται στους υπογοναδικούς ασθενείς

Διακοπή καπνίσματος

Αποφυγή κατανάλωσης μεγάλης ποσότητας οινοπνεύματος

Φυσική άσκηση (γυμναστική με βάρη)

Μη αποφυγή γαλακτοκομικών προϊόντων εφόσον ο ασθενής δεν πάσχει από ανεπάρκεια λακτάσης, καθώς η επαρκής πρόληψη ασβεστίου (1500mg/ ημερησίως) είναι επιβεβλημένη.

Βιταμίνη D και ασβέστιο θα πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ανεπάρκειας ή έχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης ( η βρετανική

γαστρεντερολογική εταιρεία συστήνει τη χορήγηση 800 IU βιταμίνης D για το διάστημα που ο ασθενής λαμβάνει κορτικοειδή).

Θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνουν ασθενείς με ιστορικό αναίτιων καταγμάτων, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν περισσότερα από ένα βραχεία σχήματα στεροειδών το χρόνο, ασθενείς με αποδεδειγμένη οστεοπενία ακόμη και εάν δεν έχουν ιστορικό καταγμάτων ή δεν λαμβάνουν περαιτέρω θεραπεία με στεροειδή (σύμφωνα με τη βρετανική γαστρεντερολογική εταιρεία, όταν το Z- score <-1SD), και ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή και έχουν T- SCORE <-1.5 SD.

Τα πιο διαδεδομένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι τα οιστρογόνα, η καλσιτονίνη και τα διφωσφονικά. Ο αυξημένος κίνδυνος αγγειακών επεισοδίων, πνευμονικής εμβολής και καρκίνου μαστού θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψιν πριν τη χορήγηση ορμονοθεραπείας. Η καλσιτονίνη σε δόση 200 IU ημερησίως έχει ως σημαντικό πλεονέκτημα το γεγονός ότι μειώνει το οστικό άλγος στους οστεοπορωτικούς ασθενείς, έχει όμως αυξημένο κόστος. Τα διφωσφονικά έχουν μελετηθεί και σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. Σε μελέτη εξετάστηκε η αποτελεσματικότητά της αλενδρονάτης (κυρίως στη δοσολογία των 10 mg σε σχέση 5 mg ή 20 mg) σε ασθενείς με οστεοπόρωση που ελάμβαναν χρονίως κορτικοειδή με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (αύξηση της οστικής πυκνότητας παρά τη συνεχιζόμενη λήψη κορτικοειδών). Στη μελέτη συμμετείχε και μικρός αριθμός ασθενών με ΙΦΠΕ. Εάν δεν παρατηρηθεί επιδείνωση, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί τουλάχιστον για τρία έτη, και αν δυνατόν για όσο χρόνο η οστεοπόρωση επιμένει. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της οστικής πυκνότητας μετά τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να γίνεται επανέναρξη.

### **Πίνακας 3: Κριτήρια κατάταξης των σπονδυλοαρθροπαθειών**

Φλεγμονώδης πόνος σπονδυλικής στήλης

Ή

Φλεγμονή αρθρικού θυλάκου (ασύμμετρη, κυρίως στα κάτω άκρα

Και ένα από τα παρακάτω

Θετικό οικογενειακό ιστορικό

Ψωρίαση

Ενθεσίτιδα

Ευαισθησία 77%, ειδικότητα 89%

Προσθέτοντας

Ιερολαγονίτιδα (ακτινολογική εικόνα)

Ευαισθησία 86%, ειδικότητα 87%

#### **Πίνακας 4: Μυοσκελετικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ΙΦΠΕ της Ελλάδας**

<b>Εκδήλωση</b>	<b>ΕΚ%</b>	<b>NC%</b>	<b>P</b>
<b>Ιερολαγονίτιδα</b>	9/215 (4.2)	6/37 (16.2)	0.01
<b>Ολιγοαρθρίτιδα Μεγάλων αρθρώσεων</b>	5/215 (2.3)	2/37 (5.4)	NS
<b>Περιφερική αρθρίτιδα/ αρθραλγίες</b>	18/215 (8.3)	3.37 (8.1)	NS

#### **Πίνακας 5: Σύγκριση μυοσκελετικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΕΚ και NC ανάλογα με το κέντρο**

Ευρήματα	Maastricht (%) N=38	Reggio Emilia (%) n=76	Cremona (%) n=46	P-value
Περιφερειακή αρθρίτιδα	7,9	6,6	19,6	0,067
Φλεγμονώδης πόνος ράχης	5,3	6,6	15,2	0,179
Ενθεσοπάθεια	5,3	7,9	17,4	0,128
Δακτυλίτιδα	0	0	6,5	0,023
Πρόσθιος θωρακικός πόνος	13,2	6,6	10,9	0,482
Πόνος γλουτών	15,8	9,2	15,2	0,487
ESSG κριτήρια σπονδυλοαρθροπάθειας	13,2	13,2	30,4	0,037
Τροποποιημένα κριτήρια N. Υόρκης 1984	2,6	3,9	2,2	0,845
Μυοσκελετικές εκδηλώσεις				
Σύνολο	34,2	23,7	47,8	0,023
HLA-B27 θετικό	5,7	4,8	0	0,320
Ιερολαγονίτιδα	2,8	5	2,3	0,022

### **ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ – ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΙΦΠΕ**

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Παθήσεις του Εντέρου (ΙΦΠΕ) παρουσιάζονται κλινικά, στις γυναίκες, σε ένα σημαντικό ποσοστό, πριν ή κατά τη διάρκεια εκείνης της ηλικίας, στην οποία τεκνοποιούν. Το 25-33% των ασθενών με νόσο του Crohn εμφανίζουν τη νόσο σε ηλικία μικρότερη των 20 ετών. Έτσι οι γυναίκες με ΙΦΠΕ και οι θεράποντες ιατροί τους προβληματίζονται σοβαρά για τις αποφάσεις που πρέπει να λάβουν, όσον αφορά: α) την επιθυμητή χρονική στιγμή της σύλληψης σε σχέση με την βαρύτητα ή όχι της νόσου, β) την ικανότητά της να συλλάβει και τη γονιμότητα του συντρόφου της, γ) κατά πόσο η εγκυμοσύνη θα επιβαρύνει τη νόσο της, δ) αν θα πρέπει να συνεχιστεί ή να διακόψει (κατά την εγκυμοσύνη) τα φάρμακα που ήδη λαμβάνει ή που θα είναι απαραίτητο να λάβει. Επίσης πόσο επικίνδυνα είναι τα φάρμακα για την ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης της, αλλά και για την υγεία του εμβρύου της, ε) πώς επηρεάζεται η υγεία του νεογνού, εάν κατά το θηλασμό του η μητέρα λαμβάνει θεραπευτική αγωγή για την νόσο της. Σε όλα τα προηγούμενα διλλήματα ο θεράπων γαστρεντερολόγος πρέπει να δώσει κατευθυντήριες οδηγίες, λαμβάνοντας αρκετές φορές υπόψιν του, μη τεκμηριωμένες συγκριτικές προοπτικές

μελέτες, μικρό αριθμό μελετών με περιορισμένο δείγμα και συχνά αντικρουόμενες πληροφορίες.

### **ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΠΕ**

Οι περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι άνδρες και γυναίκες με ΙΦΠΕ δεν παρουσιάζουν σημαντικά μειωμένη γονιμότητα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Η παρατηρούμενη, σε μερικές μελέτες, υπογονιμότητα, σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, οφείλεται: α) στην ενεργό-σοβαρή νόσο, με όλα τα συνεπακόλουθα προβλήματα, ιδιαίτερα στις γυναίκες, β) στην προσωπική επιλογή των ασθενών και των δύο φύλων να αποφύγουν την τεκνοποίηση και γ) στην κατάθλιψη που επηρεάζει αρνητικά τη σεξουαλική ικανότητα των ανδρών και των γυναικών.

Βέβαια υπάρχουν καταστάσεις οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά τη γονιμότητα και των δύο φύλων. Άνδρες με προκτοκολεκτομή ή εκείνοι που λαμβάνουν σουλφασαλαζίνη παρουσιάζουν υπογονιμότητα. Η σουλφασαλαζίνη προκαλεί ολιγοσπερμία, μειωμένη κινητικότητα και ανώμαλη μορφολογία του σπέρματος σε > 80% των ασθενών, που υποστρέφουν μετά από δίμηνη διακοπή της. Χειρουργικές επεμβάσεις, σχετιζόμενες με τη νόσο, όπως ειλεοπρωκτική αναστόμωση, σε γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα, προκαλούν ελαττωμένη γονιμότητα. Έτσι στις χειρουργημένες γυναίκες με ΙΦΠΕ η υπογονιμότητα είναι αυξημένη, σε σύγκριση με εκείνες που δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργείο. Σε γυναίκες με NC, 12% VS 5% και σε εκείνες με EK, 25% VS 7%, αντίστοιχα.

Ο πίνακας 6 συνοψίζει τις πληροφορίες που αφορούν την επίδραση της ΙΦΠΕ στη γονιμότητα και των δύο φύλων.

### **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΣΤΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΙΦΠΕ**

Η πορεία της ΙΦΠΕ, στις γυναίκες με EK ή NC, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται ότι καθορίζεται από το βαθμό σοβαρότητας της νόσου, κατά τη σύλληψη. Ασθενείς με ύφεση, κατά τη στιγμή της σύλληψης, έχουν μεγάλες πιθανότητες (70-80%) να παραμείνουν σε ύφεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες αναφέρουν, ότι το 26-34%/ ανά έτος, των γυναικών με EK, θα υποτροπιάσει κατά την εγκυμοσύνη (συχνότερα το πρώτο τρίμηνο), σε σύγκριση με το 32%/ ανά

έτος, των μη έγκυων. Παρόμοια εικόνα (μη διαφορά μεταξύ εγκύων και μη εγκύων γυναικών με ΙΦΠΕ), παρατηρείται και στις εγκύους με NC. Αντίθετα, παρουσία ενεργού νόσου, κατά τη σύλληψη, πιθανόν να παραμείνει ενεργός κατά την εγκυμοσύνη με μεγάλη πιθανότητα να επιδεινωθεί η νόσος. Έτσι γυναίκες με ΙΦΠΕ που επιθυμούν εγκυμοσύνη, είναι προτιμότερο να συλλάβουν όταν η νόσος τους βρίσκεται σε ύφεση, συνεχίζοντας τη φαρμακευτική τους αγωγή.

### **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΙΦΠΕ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ**

Στις γυναίκες με EK ή NC, ενεργός νόσος, κατά τη σύλληψη, σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά αυτόνομων αποβολών, ενώ ενεργός νόσος κατά την εγκυμοσύνη, σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά γέννησης πρόωρων (<37 εβδομάδων) και λιπόβαρων (<2500 γραμμών) νεογνών). Ο κίνδυνος φαίνεται μεγαλύτερος στους ασθενείς με NC, ενώ η παρουσία νόσου στον τελικό ειλεό σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό γεννήσεων λιποβαρών νεογνών. Το κάπνισμα αποτελεί άλλον ένα ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα, στις έγκυες γυναίκες με NC, για πρόωρα και λιποβαρή νεογνά. Στον πίνακα 2 καταδεικνύεται η επίδραση που ασκεί η ενεργός ή σε ύφεση νόσος, στην εγκυμοσύνη των γυναικών με ΙΦΠΕ. Σε γυναίκες με EK, ειλεοπρωκτική αναστόμωση και νεολήκυθο η εγκυμοσύνη γενικά είναι καλά ανεκτή. Το 20-30% αυτών των γυναικών θα παρουσιάσουν διαταραχή στη λειτουργία της νεοληκύθου, κυρίως στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Στην προηγούμενη υποομάδα χειρουργημένων γυναικών οι περισσότεροι προτιμούν την καισαρική τομή (KT), αντί του φυσιολογικού τοκετού, λόγω του φόβου της εμφάνισης ακράτειας κοπράνων μακροπρόθεσμα. Βέβαια στις μη χειρουργημένες γυναίκες με EK η νόσος δεν αποτελεί ένδειξη KT, αν και το ποσοστό KT σε γυναίκες με EK ή NC είναι μεγαλύτερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σε ασθενείς με NC και ενεργό περιπρωκτική νόσο η KT συνιστάται, ενώ αντίθετα σε απουσία περιπρωκτικής νόσου συνιστάται ο φυσιολογικός τοκετός και η αποφυγή αιδοιοτομής.

## **ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΠΕ**

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για την έγκυο μητέρα και το έμβρυο είναι η ενεργός νόσος και όχι τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ΙΦΠΕ. Γενικώς, η χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της ενεργού ΙΦΠΕ, με στόχο την ύφεση αυτής, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι η ίδια με εκείνη που χορηγείται στις μη εγκύους ασθενείς. Στους πίνακες 7 και 8 παρουσιάζονται τα χορηγούμενα φάρμακα και ο δείκτης ασφάλειας αυτών, στις γυναίκες με ΙΦΠΕ, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους.

### **ΑΜΙΝΟΣΑΛΙΚΙΛΙΚΑ:**

Η σουλφασαλαζίνη θεωρείται φάρμακο κατηγορίας Β κατά την εγκυμοσύνη, χωρίς αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαριών από τη χρήση της. Προτείνεται οι έγκυες γυναίκες λαμβάνουν 2mg/24h φολικού οξέος επειδή η σουλφασαλαζίνη επιδρά στο μεταβολισμό του φολικού οξέος αναστέλλοντας την ενζυματική δραστηριότητα σύζευξής του. Οι άνδρες που λαμβάνουν σουλφασαλαζίνη είναι φρονιμότερο να αλλάξουν την αγωγή τους με άλλο 5-ASA (π.χ. μεσαλαζίνη), σε περίπτωση τεκνοποίησης, αφού εκτός από τη μειωμένη γονιμότητα έχει παρατηρηθεί, στα έμβρυα, αυξημένος κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών. Τα υπόλοιπα αμινοσαλικιλικά θεωρούνται φάρμακα κατηγορίας Β, εκτός της ολσαλαζίνης που είναι κατηγορίας C στην εγκυμοσύνη. Η χορήγηση μεσαλαζίνης είναι ασφαλής, κατά την εγκυμοσύνη, σε δόσεις μέχρι 3gr την ημέρα. Δόσεις μεγαλύτερες είναι προτιμότερο να αποφεύγονται, αφού μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία του νεογνού. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν αυξημένη συχνότητα πρόωρων γεννήσεων και λιποβαρών νεογνών σε γυναίκες με NC που ελάμβαναν 5-ASA, αλλά

δεν μπορούσαν να καταδείξουν εάν ο αυξημένος κίνδυνος οφειλόταν στη δραστηριότητα της νόσου ή στη φαρμακευτική αγωγή.

### **ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ:**

Η μετρονιδαζόλη θεωρείται φάρμακο κατηγορίας B, ενώ οι κινολόνες (π.χ. σιπροφλοξασίνη) και η ριφαξιμίνη κατηγορίας C. Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα όσον αφορά την ασφάλειά τους σε παρατεταμένη χορήγηση, αν και δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση σε ανθρώπους. Αρκετοί γυναικολόγοι θεωρούν ασφαλή τη μετρονιδαζόλη, μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Οι τετρακυκλίνες και οι σουλφοναμίδες πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Αρκετοί μελετητές πιστεύουν ότι η χρήση της μετρονιδαζόλης και της σιπροφλοξασίνης, στην εγκυμοσύνη, θα πρέπει να γίνεται με φειδώ, αφού δεν θεωρούνται πρώτης γραμμής φάρμακα στην αντιμετώπιση της ενεργού ΙΦΝΕ, εκτός της περιπρωκτικής – συριγγώδους NC.

### **ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ:**

Θεωρούνται φάρμακα κατηγορίας C στην εγκυμοσύνη. Στον άνθρωπο δεν έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών από τη χρήση τους και γενικά είναι χαμηλού ρίσκου η χορήγησή τους κατά την εγκυμοσύνη. Υποκλυσμοί και υπόθετα είναι ασφαλή μέχρι το τρίτο τρίμηνο. Όσον αφορά τη βουδεσονίδη δεν υπάρχουν μελέτες για την ασφάλειά της. Μία αναδρομική μελέτη 4 εγκύων γυναικών με ΙΦΠΕ που ελάμβαναν βουδεσονίδη δεν κατέδειξε προβλήματα στη μητέρα και το νεογνό.

### **ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ:**

Παρά τα ανησυχητικά αποτελέσματα, σε ορισμένα πειραματόζωα, όπου εμφανίστηκαν τερατογενέσεις, λιποβαρή νεογνά και χρωμοσωματικές ανωμαλίες, στους ανθρώπους που ελάμβαναν αζαθειοπρίνη (AZA) ή 6- μερκαπτοπουρίνη (6-



ΜΠ) μελέτες δεν αναφέρονται αλλοιώσεις. Σε 341 εγκυμοσύνες, όπου οι γυναίκες ελάμβαναν AZA ή 6-ΜΠ, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα πρόωρων τοκετών, αυτόματες αποβολές, συγγενείς ανωμαλίες ή γενικές λοιμώξεις. Σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, τα αποτελέσματα σε εγκύους που ελάμβαναν θεραπεία με AZA και η 6-ΜΠ ήταν όμοια με εκείνα στο γενικό πληθυσμό. Έτσι σύμφωνα με τα προηγούμενα η AZA και η 6-ΜΠ, αν και φάρμακα κατηγορίας D, είναι χαμηλού ρίσκου και ανεκτά κατά την εγκυμοσύνη. Προβληματισμός για τα προηγούμενα φάρμακα αφορά τους άνδρες, αφού μελέτη αναφέρει ότι σε εκείνους που ελάμβαναν AZA ή 6-ΜΠ τους τρεις προηγούμενους μήνες πριν την σύλληψη, τα νεογνά εμφάνιζαν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών.

Η κυκλοσπορίνη (Κ) είναι φάρμακο κατηγορίας C. Μία μεταανάλυση 15 μελετών σε εγκύους που ελάμβαναν Κ έδειξε ότι οι εμφανιζόμενες ανωμαλίες (4,1%) δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά με εκείνες στο γενικό πληθυσμό.

Η μεθοτρεξάτη και η θαλιδομίδη είναι φάρμακα κατηγορίας X και αντενδεικνύεται η χορήγησή τους κατά την εγκυμοσύνη.

Το tacrolimus ανήκει στην κατηγορία C. Ενοχοποιείται για πρόωρα νεογνά, χωρίς σημαντικά μειωμένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών, λιποβαρών βρεφών ή άλλων επιπλοκών. Σημαντικά περιορισμένος ο αριθμός μελετών για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

### **ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:**

Οι anti-TNFα παράγοντες θεωρούνται φάρμακα κατηγορίας B, εκτός της ανταλιμουμάμπης που είναι κατηγορίας C. Σε δύο μελέτες, στις έγκυες που ελάμβαναν ινφλιξιμάμπη δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συγγενείς ανωμαλίες, τερατογενέσεις, τοξικότητα εμβρύου ή αυξημένος κίνδυνος ενδομητριακών θανάτων σε σύγκριση με εκείνες που δεν ελάμβαναν. Έξι γυναίκες (4 με NC και 2 με EK) που ελάμβαναν ινφλιξιμάμπη, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, όλες είχαν υγιή νεογνά. Η ανταλιμουμάμπη φαίνεται ασφαλής, στη χρήση της κατά την εγκυμοσύνη σε γυναίκες με NC. Βέβαια οι μελέτες και ο αριθμός των ασθενών είναι περιορισμένος για απολύτως ασφαλή συμπεράσματα. Επειδή οι anti-TNFα διαπερνούν (ανοσοκαταστολή) με άγνωστα προς το παρόν αποτελέσματα, αρκετοί προτείνουν την αποφυγή τους στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η σερτολιζουμάμπη

βρίσκονται ακόμη στο ερευνητικό στάδιο, όσον αφορά την ασφάλειά τους στις έγκυες.

### **ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΙΦΠΕ.**

Αμινοσαλικυλικά, προοπτικές μελέτες, δείχνουν ότι είναι ασφαλή κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Η πρεδνιζόνη και η πρεδνιζολόνη βρίσκονται σε μικρές συγκεντρώσεις στο γυναικείο γάλα και θεωρούνται ασφαλή φάρμακα. Αρκετοί προτείνουν τη λήψη τους τουλάχιστον 4-5 μήνες πριν το θηλασμό. Στον πίνακα 9 αναφέρεται, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, η ασφάλεια για το νεογνό, των χορηγούμενων φαρμάκων σε γυναίκες που θηλάζουν, με ΙΦΠΕ.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ΙΦΠΕ μπορούν να τεκνοποιήσουν χωρίς σοβαρά προβλήματα. Η υγιής μητέρα, με νόσο σε ύφεση, είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την καλή πορεία της εγκυμοσύνης και είναι ένα υγιές νεογνό. Τα περισσότερα φάρμακα, που θέτουν και μπορούν σε ύφεση την ΙΦΠΕ, είναι ασφαλή ή χαμηλού ρίσκου. Σε γυναίκες με ενεργό περιπρωκτική νόσο, κατά την κύηση, είναι προτιμότερη η καισαρική.

### **ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Επίδραση της ΙΦΠΕ στη γονιμότητα και των δύο φύλων**

<b><u>ΙΦΠΕ / ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ</u></b>	<b>ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ</b>	
	<b>ΑΝΔΡΑΣ</b>	<b>ΓΥΝΑΙΚΑ</b>
Ενεργός νόσος	OXI	ΝΑΙ
Σουλφασαλαζίνη	σημαντικά μειωμένη	OXI
5-ASA	OXI	OXI
Κορτικοστεροειδή	ΝΑΙ	OXI
AZA/ 6MP	OXI	OXI
Βιολογικοί παράγοντες	πιθανόν OXI	πιθανόν OXI

Εκτομή λεπτού/παχέος εντ.	πιθανόν ΟΧΙ	πιθανόν ΟΧΙ
Είλεοπρωκτική αναστόμωση με νεολήκυθο	ΝΑΙ	ΝΑΙ

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Η πορεία της εγκυμοσύνης, σε γυναίκες με ΙΦΠΕ, εξαρτάται από τη δραστηριότητα της νόσου <sup>(60)</sup>**

	Φυσιολογική εγκυμοσύνη	Συγγενείς Διαμαρτίες	Πρόωρος τοκετός	Αυτόματες αποβολές
Υγιής πληθ.	83%	2%	6%	9%
Μη ενεργός NC	82%(71-93)	1% (0-6)	7%	10%(3-27)
Ενεργός NC	<b>54%</b>	1%	<b>2,5%</b>	<b>20%</b>
Μη ενεργός	EK 84%(76-97)	1%(0-3)	6%	9%(1-16)
Ενεργός	EK <b>65%</b>	2%	<b>12%</b>	<b>21%</b>

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Κατηγορίες ασφάλειας φαρμάκων (Food and drug administration- FDA), για χρήση τους σε εγκύους με ΙΦΠΕ**

<p><b>A</b> Ασφαλής χρήση (ελεγχόμενες μελέτες χωρίς κίνδυνο).</p> <p><b>B</b> Απουσία τοξικότητας στους ανθρώπους.</p> <p><b>C</b> Τοξικότητα δεν αποκλείεται (τοξικότητα σε πειραματόζωα).</p> <p><b>D</b> Τοξικότητα σε ανθρώπους (εκτίμηση τοξικότητας/ αναγκαιότητας).</p> <p><b>X</b> Τοξικότητα, γενετικές ανωμαλίες, αντενδείκνυται η χρήση.</p>
--

**ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Ασφάλεια των φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό στις γυναίκες με ΙΦΠΕ**

Κατηγορία-Εγκυμοσύνη	
Θηλασμός- Χορήγηση	
Σουλφασαλαζίνη	B NAI

5-ASA	B	(μεσαλαζίνη) NAI
Κορτικοστεροειδή	C NAI	
Αντιβιοτικά	(μετρονιδαζόλη) B	OXI
	(σουλφοναμίδες) C	OXI
	(κινολόνες) C	-----
	(αμοξυκιλίνη-κλαβουλανικό οξύ) B	-----
	(τετρακυκλίνη) D	OXI
AZA , 6- ΜΠ	D	περιορισμένα δεδομένα
Μεθοτρεξάτη	X	OXI
Κυκλοσπορίνη	C	OXI
Tacrolimus	C	απουσία δεδομένων
Θαλιδομίδη	X	OXI
Ινφλιξιμάμπη	B	περιορισμένα δεδομένα
Ανταλιμουμάμπη	B	περιορισμένα δεδομένα
Αντιδιαρροικά (Λοπεραμίδη)	B	OXI
Αντιεμετικά (μετοκλοπραμίδη)	B	
Αντιόξινα και H2RA	B	
Ομεπραζόλη	C	

## ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδη νόσος του εντέρου (ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn) αποτελεί σημαντικό χρόνιο νόσημα στην παιδική ηλικία, το οποίο συχνά προβληματίζει στη διάγνωση και κατ'εξοχήν στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Περίπου το 20% των ενηλίκων έχουν έναρξη της νόσου στην παιδική ηλικία, όπου συνήθως έχει βαρύτερη πορεία. Διαπιστώνεται σταθερή αύξηση της ν. Crohn μετά από το 1950 και η πορεία της νόσου στα παιδιά είναι χρόνια και βαριά, με συχνή επίπτωση στην ανάπτυξη. Η αντιμετώπιση της νόσου του Crohn έχει στόχο στην ύφεση της νόσου, την αποκατάσταση των ενδοσκοπικών και ιστολογικών βλαβών, την πρόληψη των υποτροπών, τη διόρθωση των διατροφικών ελλειμμάτων, καθώς και τη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη. Η θεραπεία βασίζεται σε 4 τομείς:

**Φαρμακευτική.** Σε όλους τους ασθενείς απαιτείται φαρμακευτική αγωγή που ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου. Τα κορτικοειδή παραμένουν η πρώτη θεραπεία στη μέτρια έως βαρεία νόσο και επιτυγχάνουν ύφεση σε ποσοστό 70-80% περίπου.

Ασθενείς έχει ερευνηθεί από μερικούς συγγραφείς και φαίνεται ότι είναι καλά ανεκτές οι πολλαπλές εγχύσεις. Στα παιδιά συνήθως αποτελεί φάρμακο επιλογής όπως όταν η νόσος είναι βαρεία.

**Διαιτητική.** Η σίτιση συνιστάται σε παιδιά με ΙΦΠΕ για να διορθώσει τα ελλείμματα (πρόληψη ή ανάταξη του υποσιτισμού και έλλειψης ιχνοστοιχείων) αλλά και σαν πρωτογενής θεραπεία της ενεργού νόσου. Η πρόληψη της οστεοπενίας με τη χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου είναι απαραίτητη.

**Χειρουργική.** Η περιπρωκτική νόσος μερικές φορές χρειάζεται επέμβαση συνήθως για παροχέτευση αποστημάτων. Στην v.Crohn η χειρουργική επέμβαση δεν σημαίνει ίαση, δεδομένου ότι είναι συχνή η υποτροπή της νόσου στο σημείο της επέμβασης σε ποσοστό μέχρι 70%. Εντούτοις μερικές φορές είναι απαραίτητο να γίνει τμηματική εντερική αφαίρεση, συνήθως του πάσχοντος ειλεού και του παχέος εντέρου, σε παιδιά που η φλεγμονή εμποδίζει την ανάπτυξή τους.

**Ψυχολογική Υποστήριξη.** Η χρόνια πάθηση, τα φάρμακα, οι συχνές νοσηλείες συμπίπτουν με την είσοδο του παιδιού στην εφηβεία όπου συμβαίνουν σημαντικές αλλαγές στην προσωπικότητά του και πραγματικά συχνά οι γονείς αντιμετωπίζουν σημαντικά προβλήματα στη χορήγηση της θεραπείας. Είναι εύλογο ότι χρειάζεται όχι μόνο το παιδί, αλλά και όλη η οικογένεια ψυχολογική υποστήριξη. Ειδικά οι έφηβοι έχουν σοβαρά προβλήματα από καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη και ενήβωση, την εμφάνισή τους από το προσωπείο Cushing και την ακμή από τα κορτικοειδή, ενώ αποφεύγουν τις παρέες γιατί πονάνε ή έχουν διάρροια. Απαιτείται σωστή ψυχολογική προσέγγιση και έγκαιρη διαπίστωση των ψυχολογικών προβλημάτων για αποτελεσματική παρέμβαση.

## **ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΘΡΕΨΙΑΣ ΣΤΙΣ ΙΦΠΕ**

Η υποθρεψία είναι συχνή σε ασθενείς με ΙΦΠΕ και οφείλεται σε μειωμένη λήψη τροφής, ανορεξία, δυσαπορρόφηση, εντερικές απώλειες και την επίδραση φαρμάκων. Η αρχική εκτίμηση της υποθρεψίας στα παιδιά πρέπει να περιλαμβάνει: 1) διατροφική εκτίμηση θερμίδων, ασβεστίου, βιταμίνης D και ιχνοστοιχείων, 2) τη μέτρηση βάρους και ύψους του ασθενούς και τη δημιουργία καμπύλης, 3) τη μέτρηση βάρους προς ύψος, δείκτη μάζα σώματος, την ταχύτητα αύξησης, 4) τη καταγραφή

του σταδίου ενήβωσης (στάδιο Tanner), 5) την εκτίμηση του μέσου γονεϊκού ύψους και παρακολούθηση μέχρι τη διαμόρφωση του τελικού ύψους, 6) οστική ηλικία (στη διάγνωση και κάθε χρόνο εάν υπάρχει καθυστέρηση) και 7) μέτρηση οστικής πυκνότητας (DEXA) scan (κάθε χρόνο).

Η αντιμετώπιση της υποθρεψίας προϋποθέτει τη διασφάλιση της καλής διατροφής και θερμίδων 100-140% με βάση το ιδανικό βάρος για την ηλικία. Η αντιμετώπιση ψυχογενών παραγόντων (άγχος, stress, κατάθλιψη) βελτιώνει τη θρέψη. Η εκτίμηση της ενεργότητας και τοπογραφίας της νόσου με γαστροσκόπηση, ειλεοκολοσκόπηση, μαγνητική εντερόκλυση και ενδοσκοπική κάψουλα είναι απαραίτητη, γιατί η ενεργός νόσος συμβάλλει στην απώλεια θερμίδων και παράταση του προβλήματος. Φυσιολογικό ESR και CRP δεν σημαίνει ύφεση της νόσου. Σε ασθενείς με χαμηλό ανάστημα συνιστάται αποφυγή μακροχρόνιας χρήσης κορτικοστεροειδών, χρήση αζαθειοπρίνης/6-μερκαπτοπουρίνης και βιολογικών παραγόντων από την αρχή της διάγνωσης. Η χειρουργική εκτομή στην ΕΚ και επί συγκεκριμένων τμημάτων στην νόσο Crohn στην αρχή της εφηβείας μπορεί να εξασφαλίσει καλύτερη σωματική ανάπτυξη.

Σε ασθενείς με νόσο Crohn εντερική διατροφή μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με AZA/6 ΜΠ. Η παρεντερική διατροφή είναι εξίσου αποτελεσματική με την εντερική διατροφή, αλλά είναι πιο ακριβή.

## **ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ.**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η ψυχοσωματική ενότητα του ανθρώπινου οργανισμού θεωρείται δεδομένη ως ένα ενιαίο αδιαίρετο ολιστικό σύστημα το οποίο λειτουργεί σε μια διαρκή σχέση αλληλεπίδρασης με το εξωτερικό περιβάλλον. Όμως το ζήτημα των ιδιαίτερων μηχανισμών αυτής της αλληλεπίδρασης παραμένει ακόμη ανοιχτό, με αποτέλεσμα η σύγχρονη βιοψυχοκοινωνική έρευνα χρονίων παθήσεων να βρίσκεται στην πρώτη γραμμή του επιστημονικού ενδιαφέροντος.

Η παραδοσιακή ψυχοσωματική ιατρική μέσω κυρίως ψυχαναλυτικών μελετών ασχολήθηκε ιδιαίτερα με τις χρόνιες παθήσεις και ιδιαίτερα εκείνες του πεπτικού, θεωρώντας ότι οι ψυχολογικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεσή τους (ψυχοσωματική προσέγγιση).

Εκτός όμως από τη διερεύνηση του αιτιοπαθογενετικού ρόλου ψυχικών παραγόντων στην ανάπτυξη μιας σωματικής πάθησης καταβάλλεται μία διαρκής

προσπάθεια κατανόησης των επιπτώσεων κάθε χρονιάς ή σοβαρής σωματικής πάθησης στην ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς (σωματοψυχική προσέγγιση).

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, δηλαδή η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn προσελκύουν σταθερά το ιδιαίτερο ενδιαφέρον της ψυχοσωματικής γαστρεντερολογίας.

### **ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

Ψυχοφυσιολογικές έρευνες του παρελθόντος κατέδειξαν την ευοδωτική ή ανασταλτική επίδραση συγκινησιακών ερεθισμάτων στη λειτουργία οργάνων ή συστημάτων, κυρίως του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ένα σύστημα ιδιαίτερα ευαίσθητο στις συγκινησιακές επιδράσεις είναι το γαστρεντερικό. Είναι γνωστές οι δημιουργίες ελκών σε πειραματόζωα, υπό την επίδραση στρεσογόνων ελκών.

Η δυσλειτουργία του πεπτικού σωλήνα είναι σύνηθες σύμπτωμα καταθλιπτικών διαταραχών<sup>(106,107)</sup> ενώ παροδικές συναισθηματικές φορτίσεις, όπως ο φόβος, η θλίψη, ο θυμός είναι δυνατόν να προκαλέσουν μετεωρισμό, διάρροια ή δυσκοιλιότητα. Επιζήσαντες στρατοπέδων συγκέντρωσης στον παγκόσμιο πόλεμο βρέθηκαν να παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά πεπτικού έλκους των γαστρεντερικών παθήσεων.

Οι δυναμικές μελέτες της προνοσηρής προσωπικότητας ασθενών με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, συνέθεσαν μια ιδιαίτερα ανώριμη χαρακτηρισιολογική συμπεριφορά κυριαρχούμενη από ψυχαναγκαστικά στοιχεία, όπως αναποφασιστικότητα, τελειοθηρία, ισχυρογνωμοσύνη, αυτοσυγκράτηση μέσω αυτοελέγχου των συναισθημάτων, καθώς επίσης παθητικότητα και τάσεις εξάρσεως. Πρώιμες συναισθηματικές αποστερήσεις στη σχέση μητέρας- παιδιού, υπεύθυνες για την ανάπτυξη μιας υπερευαίσθησίας του γαστρεντερικού συστήματος.

Οι ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου έχει αναφερθεί σεξουαλική συστηματική κακοποίηση κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, όμως οι παιδικές τραυματικές εμπειρίες βρέθηκαν συχνότερα στο ιστορικό ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου.



Σύμφωνα με τις ψυχολογικές αυτές εκτιμήσεις, η ανάπτυξη μιας προδιαθετικής ευσυγκινησιακής συμπεριφοράς των ασθενών με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου σε ψυχοπαιεστικά της καθημερινής ζωής τύπου «απώλειας», όπως θάνατος προσφιλούς προσώπου, αποχωρισμού, επαγγελματική αποτυχία ή ακόμα και σε ευτυχή θεωρούμενα γεγονότα όταν η σύναψη ερωτικής σχέσης, αρραβώνας, γάμος, εγκυμοσύνη, θεωρήθηκε ότι αποτελεί συχνά στην έκλυση των παθήσεων ή την υποτροπή τους.

Η Ελληνική Ψυχοσωματική Σχολή συνήγαγε μια συγκεκριμένη δομή προσωπικότητας στα άτομα που παρουσιάζουν ψυχοσωματική ευαλότητα, η οποία χαρακτηρίζεται κυρίως από αυτό που ονομάστηκε «pensee operateire» (μηχανιστική σκέψη), μια μορφή προσκολλημένη στα γεγονότα που αποφεύγει τον εσωτερικό και αισθηματικό κόσμο. Οι ασθενείς δεν έχουν δυνατότητα επεξεργασίας της σύγκρουσης σε επίπεδο συναισθημάτων και συγκινήσεων, με συνεκφόρτιση αυτή να διοχετεύεται άμεσα στο σώμα. Το 1972, οι Sifneos και πρότειναν τον όρο «αλεξιθυμία» για να ορίσουν την ανικανότητα αναγνώρισης της έκφρασης των συναισθημάτων, περιγράφοντας μία κατάσταση παρόμοια με τη «μηχανιστική σκέψη» της Γαλλικής Σχολής.

Παρόμοια, ο «φλεγμονώδης» χαρακτήρας της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας δεν επιτρέπει την ερμηνεία της αιτιοπαθογένεσής τους μέσω μιας γραμμής ψυχοφυσιολογικής σχέσης μεταξύ ψυχολογικών παραγόντων και ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων. Ψυχονευροανοσολογικές μελέτες προσπαθούν να συνδέσουν τη σχέση αυτή, με παράλληλη διερεύνηση γενετικών, ενζυματικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων.

Γεγονός είναι ότι η σύγχρονη ερευνητική βιβλιογραφία παρουσιάζει μία ασυμφωνία ως προς την έκταση της αιτιοπαθογενετικής συμμετοχής ψυχολογικών παραγόντων όπως η δομή της προσωπικότητας, τα στρεσογόνα γεγονότα ζωής και το ψυχολογικό τραύμα στην εμφάνιση ή την επιδείνωση της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn. Αντίθετα, η πλειονότητα των ερευνητικών μελετών συμφωνεί για μια ιδιαίτερη επίπτωση των παθήσεων αυτών στην ψυχολογική κατάσταση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών, λόγω της χρονιότητας, της φύσης των συμπτωμάτων, των διαιτητικών περιορισμών, αλλά και της διατάραξης της

λειτουργικότητας σε πολλούς τομείς (οικογενειακός, κοινωνικός, επαγγελματικός κ.α.).

Συχνότερες ψυχικές διαταραχές σε ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα είναι η κατάθλιψη και το άγχος.

Οι Kirgina και συν. (2001) μελετώντας τα ψυχιατρικά προβλήματα ασθενών με ελκώδη κολίτιδα υποστηρίζουν ότι η παρουσία αγχώδους και καταθλιπτικής διαταραχής ένα χρόνο ή λιγότερο πριν την εμφάνιση της σωματικής νόσου μπορεί να αποδοθεί είτε στο ότι οι ψυχικές διαταραχές αποτελούν πρώιμες εκδηλώσεις της σωματικής νόσου είτε ακόμη ότι μπορεί να αποτελούν αιτιοπαθογενετικούς παράγοντες της ελκώδους κολίτιδας.

Στη μελέτη τους, οι Addolorato και συν. (1997), βρήκαν ότι οι ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου παρουσίαζαν σε μεγαλύτερο βαθμό κατάθλιψη και άγχος από την ομάδα υγιών μαρτύρων, αλλά το άγχος ως στοιχείο της προσωπικότητας δεν υπερείχε στους ασθενείς. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι συναισθηματικές διαταραχές αποτελούν αντίδραση στη νόσο.

Κατά τους Schwartz και Schwartz (1982) η κατάθλιψη αποτελεί τη συχνότερη αιτία παραπομπής ασθενών με νόσο του Crohn στον ψυχίατρο συνδεδεμένη πολλές φορές με πόνο και προβλήματα εξάρτησης από ναρκωτικές ουσίες. Σύμφωνα με τους ερευνητές η ψυχιατρική νοσηρότητα των ασθενών συσχετίζεται με τη χρονιότητα της νόσου, τις επανηλειμένες νοσηλείες, τις προηγηθείσες χειρουργικές θεραπείες και με ιστορικό παιδικών ψυχολογικών τραυμάτων.

Σε σειρά εργασιών διαπιστώθηκε συχνότερη παρουσία ψυχικών διαταραχών στη νόσο του Crohn σε σύγκριση με την ελκώδη κολίτιδα.

Σε πρόσφατη μελέτη μας σε συνεργασία με το Ενδοσκοπικό Εργαστήριο της Α΄ Παθολογικής Κλινικής διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου παρουσιάζουν υψηλότερο βαθμό άγχους ως σύμπτωμα και ως στοιχείο προσωπικότητας, κατάθλιψης, νευρωτισμού και ενδοστρέφειας, σε σύγκριση με την ομάδα υγιών μαρτύρων ( $p < 0,001$ ). Η υπεροχή αυτών των στοιχείων προσωπικότητας στους ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα πιθανά να συνδέεται με την ψυχοσωματική υπόσταση των νοσημάτων αυτών.

Γεγονός είναι πάντως ότι η παρουσία αυξημένης ψυχιατρικής νοσηρότητας στους ασθενείς με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες ακόμη και αν προηγείται της

εμφάνισης της σωματικής πάθησης, δεν μπορεί να αποτελέσει ένδειξη ψυχοσωματικής υπόστασής τους, δεδομένου ότι βαθύτεροι παράγοντες σχετιζόμενοι με την προσωπικότητα θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ανάπτυξή τους. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι αυξημένη καταθλιπτική και αγχώδης νοσηρότητα παρατηρείται και σε ασθενείς με πολλές άλλες χρόνιες σωματικές παθήσεις π.χ. ρευματοπάθειες, καρκίνος, νευρολογικές, καρδιαγγειακές, αναπνευστικές παθήσεις, νεφρική ανεπάρκεια, σε παρόμοια ποσοστά, γεγονός που συνηγορεί για την δραστική φυγή των ψυχικών διαταραχών, αλλά και την πιθανή «οργανική» προέλευσή τους, λόγω ενδοκρινών, μεταβολικών και φαρμακευτικών επιδράσεων στην εγκεφαλική λειτουργία.

Από τη διερεύνηση της ποιότητας ζωής (QL) των ασθενών με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου συνεπάγεται ότι η σωματική και η συναισθηματική επιβάρυνση αποτελεί βασική αιτία περιορισμού των κοινωνικών και επαγγελματικών δραστηριοτήτων.<sup>(158)</sup> Ο φόβος της χειρουργικής επέμβασης επιδρά δυσμενώς στη συναισθηματική ζωή του πάσχοντα. Ωστόσο, μελέτες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και με νόσο του Crohn μετά από χειρουργικές θεραπείες αναφέρουν βελτίωση της ποιότητας ζωής μετεγχειρητικά σε ποσοστά 70-90%.

Με την δική μας μελέτη σε ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου δε διαπιστώσαμε σημαντικές διαφορές στην ικανοποίηση ζωής μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn.

## **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ**

Δεδομένης της συχνής παρουσίας συναισθηματικών διαταραχών στους ασθενείς με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, θεωρείται αποδοτικός ο συνδυασμός ψυχοθεραπευτικών προσεγγίσεων και ψυχοφαρμακοθεραπείας. Αποτελεσματικές ψυχοθεραπευτικές στρατηγικές θεωρούνται οι υποστηρικτικού τύπου, ιδιαίτερα όταν οι υποτροπές της εντεροπάθειας εμφανίζονται μετά από ψυχοπιεστικά γεγονότα. Αντικαταθλιπτικά φάρμακα νεότερης γενιάς (SSRI'S και SNR'S) και αντιαγχώδη σε περιστασιακή διακεκομμένη χρήση μπορούν να υποβοηθήσουν στα συνυπάρχοντα συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους.

Συμπεριφορικές τεχνικές ενίσχυσης του αυτοελέγχου και διευθέτησης του stress αποδίδουν στις περιπτώσεις κρίσεων άγχους ή πανικού που προκαλεί η συμπτωματική έξαρση της φλεγμονώδους εντεροπάθειας.

Ομαδικές ψυχοθεραπείες ασθενών με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες αποδίδουν μέσω κοινής συναισθηματικής εκφόρτισης και προώθησης αισθημάτων αυτοαποχής και αυτοεπιβεβαίωσης.

Έχει τονιστεί ιδιαίτερα η αξία της δημιουργίας σταθερής θεραπευτικής σχέσης εμπιστοσύνης γαστρεντερολόγου και ασθενούς, που προάγει την αυτοδυναμία του ασθενούς και μειώνει την καθημερινή του ανασφάλεια.

**ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ- ΕΡΕΥΝΑ**

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ**

**ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- Η μελέτη έχει ως στόχο την αναλυτική καταγραφή των εξωεντερικών εκδηλώσεων των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) οι οποίοι παρακολουθούνται από
- την Γαστρεντερολογική Μονάδα της Α' Π/Θ Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων
- τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Λίστα ευρημάτων ανά κωδικό

1 = **δέρμα/ βλεννογόνοι** (εξάνθημα, λέπτυνση, ευρυαγγείες, αγγειεκτασία, πιτυρίαση, έρπητας γλώσσας, άφθες στόματος, ωχρότητα, μυκητίαση, κνίδωση, ψωρίαση, ωχρότητα, βλατιδώδες βλάβες ΔΕ ημιθωρακίου, επίκτητη ιχθύαση, αφροδίσιο νόσημα, γάγγραινα fournnier, αποφυλίδωση, έντονη τριχόπτωση, ραγάδα δακτυλίου, διόγκωση ομφαλού – κνησμός, είσφρυση όνυχος, δρυάδες κνημών άμφω, μικρές βλατίδες στο πόδι, ζωστηριώδες άλγος, ξανθελάσματα, ερύθημα προσώπου, κυστικό μόρφωμα στο λαιμό – ουλές στη ράχη, γυροειδής αλωπεκία, ιλαρά, αφροδίσιο

νόσημα, ακμή, αφυδατωμένο δέρμα, ονυχομηκίτιση, δερματοπάθεια, έρπης ζωστήρ).

2 = **ρευματολογικά** (αρθραλγίες, αρθρίτιδα, ιερολαγονίτιδα,αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ρευματική αρθρίτιδα, πληκτροδακτυλία, άλγος στις άπω φαλαγγικές).

3 = **αγγειακή** (θρόμβωση,λεμφαγγειεκτασία, εμβολή αγγειακή, οίδημα κάτω άκρων, λύκος, κίρσοι άκρων, θρομβοφλεβίτιδα, αρτηριακή πίεση, υπέρταση, θρόμβος επιπολής μηριαίας φλέβας, χρόνια φλεβική ανεπάρκεια,αθηρωματική πλάκα με αθηροσκληρυντικό έλκος,ΑΕΕ).

4 = **οφθαλμοί** (καταρράκτης, βλεφαρίτιδα, γλαύκωμα, επισκληρίτιδα, οπτική νευρίτιδα, συρίγγιο οφθαλμών, θάμβος όρασης, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, μυωπία, αχρωματοψία, επιπεφυκότες ερυθροί, σκληροί, λευκοί).

5 = **ορθοπεδική** (οστεοπενία, κάταγμα, αυχεναλγία, οσφυαλγία, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, οσταιρωτική βλάβη κρανίου, αρθροπλαστική ισχίου, ασβεστοποιός τενοντοθυλακίτιδα, φλεγμονή πελματιαίας απονεύρωσης, οστεόφυτα ΑΜΣΣ, οστεοπόρωση, σπονδυλοαρθρίτιδα ΟΜΣΣ, μικρή διόγκωση κεφαλής κνήμης, δισκοκήλη).

6 = **αιματολογική** (αναιμία, στίγμα μεσογειακής αναιμίας, σιδηροπενία, ένδεια Β12, υπαραχνοειδής αιμορραγία).

7 = **πνευμονικές** (ΧΑΠ, βρογχικό άσθμα, πλευρίτιδα, ατελεκτασία, πνευμονία, πόνος στο θώρακα- ημιθωράκιο, νομισματοειδές όζος ΔΕ πνεύμονα, TBC πνευμόνων, πνευμονικό εμφύσημα).

8 = **ήπαρ/ χοληφόρα** (HBV, ηπατίτιδα, λιπώδη διήθηση, σκληρυντική χολαγγειίτιδα, περιχολαγγειίτιδα, χολοκυστεκτομή, νεογνικός ίκτερος, βαγοτομή, βολβίτιδα, υπεροχοληστερολαιμία, μικρή αύξηση σπλήνα, HCV, ρήξη ήπατος, μόρφωμα ήπατος, μικρές κύστεις ήπατος, χολοκυστίτιδα, άλγος ΔΕ υποχονδρίου).

9 = **γυναικολογική** (κύστη ωοθήκης, δυσκοιλιότητα λόγω καισαρικής τομής, μηνομητρορραγία, αμνιοπαρακέντηση, εξωμήτρια κύηση, δυσμηνόρροια, ολική υστεροεκτομή, πολυκυστικό μόρφωμα ωοθηκών,ολιγομηνόρροια).

10 = **νευρολογικά** (ημικρανίες, αστάθεια, μούδιασμα, τρόμος χεριών, παράλυση bee vii ΔΕ, Ν/Δ, ΑΜΣΣ λόγω κεφαλαλγίας, συμπαθεκτομή άμφω,ζάλη, αιμωδίες, άτυπες κρίσεις E, διάσειση, μειωμένα τενόντια αντανεκλαστικά, εγκεφαλοπάθεια, δυσαρθρία).

- 11 = **ψυχιατρικά** (κατάθλιψη, αϋπνία, αυτοκτονία, ΝΦΔ, επεισόδιο σύγκλισης, ΑΥ, ΨΚΚ).
- 12 = **νεφρολογικά** (ΟΝΑ, ΧΝΑ, νεφρολιθίαση, φυματίωση νεφρών, υπερουριχαιμία, νεφρίτιδα).
- 13 = **καρδιά** (ταχυκαρδία, ισχαιμία, ΟΕΜ, ΣΝ, αγγειοπλαστική καρδιάς, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμία- συστολικό φύσημα καρδιάς, βραδυαρρυθμία, βηματοδότης, by bass στεφανιαίων).
- 14 = **θυρεοειδής/ θύμος αδένας** (ενδοκρινολογική, βρογχιακή, υποφυσιακή ανεπάρκεια, όζος θυρεοειδούς, υποθυρεοειδισμός, ΣΔ, ψυχρός όζος ΔΕ λοβού).
- 15 = **λοιμώξεις** (παράτυφος/ λεπτοσπείρωση, μελιταίος, συχνουρίαση, τύφος, αμοιβάδα, σιγκέλα, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, αμοιβαδοειδή κολίτιδα, πολιομυελίτιδα, ελονοσία, σαλμονέλωση, τυφοειδής πυρετός).
- 16 = **ΩΡΛ** (ίλιγγος, κύστη τραχήλου, πυώδες εξίδρωμα ρινίτιδας, παρωτίδα, ρινορραγία, ωταλγία, ιγμορίτιδα- ιδραδενίτιδα, εμβοές ωτός, άλγος στο λαιμό).
- 17 = **γενικά μη ειδικά ψυχοσωματικά** (καταβολή, άλγος ΑΛΒ, αδυναμία).
- 18 = **προηγούμενη εγχείρηση στην κοιλιά** (βουβωνοκήλη, χο αδενοειδής εκβλάστησης, ερευνητική λαπαροσκόπηση, οξεία περιτονίτιδα, σύνδρομο Dumping, διαφραγματοκήλη, βρογχοκήλη).
- 19 = **σκωληκοειδεκτομή**
- 20 = **προηγούμενες εγχειρήσεις αλλού εκτός κοιλίας** (κύστη κόκυγος, θυρεοειδεκτομή, διάτρηση εντέρου, χ/ θεις κατταράκτης άμφω, χο αδενοειδής εκβλάστησης, εγχείρηση υδροκήλης).
- 21 = **αμυγδαλεκτομή**
- 22 = **αλλεργίες** (αλλεργικό άσθμα, αγγειοοίδημα σε ψάρια, αλλεργική ρινίτιδα).
- 23 = **ουρολογικά** (προστατίτιδα, μειωμένη libido, θηλωμάτωση, συχνουρία, καυσουρία, συρίγγιο στο όσχεο, λιθίαση ουροποιητικού, άλγος στη βάλανο, αζωσπερμία, οξουρίαση, κυστεοουρητική παλινδρόμηση, επεισόδια ουρολοίμωξης, επιδυμιτίτιδα, stent ουρήθρας, βλεννόρροια).
- 24 = **ανώτερο πεπτικό** (έλκος, γαστρίτιδα, ΓΟΠ, ερυγές, δυσπεψία).
- 25 = **συμπτώματα γαστρεντερικού** (γαστρορραγία, πολύποδας, οισοφαγίτιδα, φουσκωμάρα).
- 26 = **μεταβολικά** (υπερλιπιδαιμία, απώλεια βάρους, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία).



27 = **μυοσκελετικά** (μυαλγίες, κόπωση στα πόδια, μυοπάθεια, καταστροφή οδόντων).

28 = **κατώτερο πεπτικό** (αιμορροΐδες, συρίγγιο, εκκολπομάτωση, ΕΚ,στρίψιμο εντέρου, αιματηρές διάρροιες).

29 = **λεμφαδένες - νεοπλασία** (λεμφαδενίτιδα, λεμφαδένες αιηλάφητοι, N.Hodgkin).

30 = **ενδοκρινολογικά** (υπερχοληστερολαιμία, Cushing).

31 = **ηλεκτρολυτικές διαταραχές** (υπογλυκαιμία, υπονατρία, υπαλβουμιναιμία, υποκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπασβεστιαία).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ**

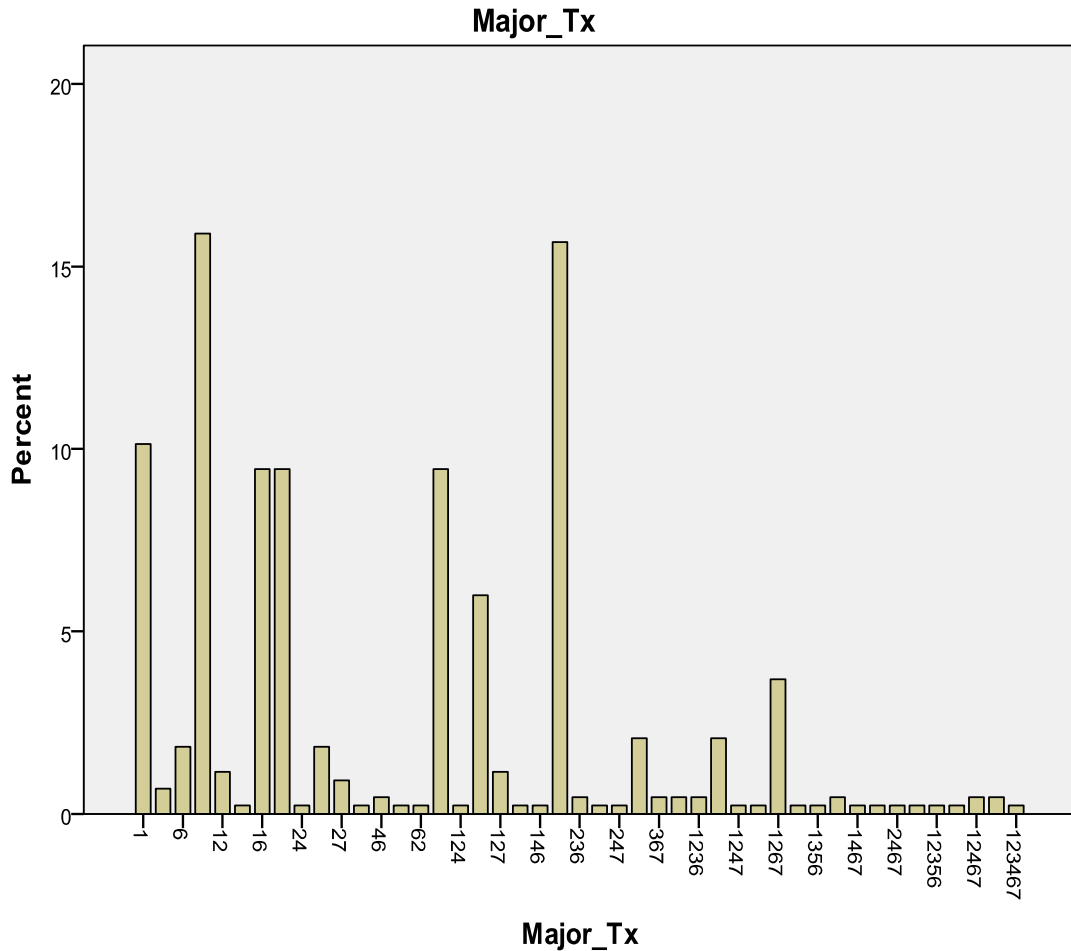
### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

- 1. Κύρια θεραπεία εξωεντερικών εκδηλώσεων*

**Major Tx**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1=Μεσαλα	44	10.1	10.1	10.1
	ζίνη				
	4=Remica	3	.7	.7	10.8
	de				
	6=Κορτιζό	8	1.8	1.8	12.7
	νη				
	7=άλλο	69	15.8	15.9	28.6
	φάρμακο				
	12	5	1.1	1.2	29.7
	14	1	.2	.2	30.0
	16	41	9.4	9.4	39.4
	17	41	9.4	9.4	48.8
	24	1	.2	.2	49.1
	26	8	1.8	1.8	50.9
	27	4	.9	.9	51.8
	37	1	.2	.2	52.1
	46	2	.5	.5	52.5
	47	1	.2	.2	52.8
	62	1	.2	.2	53.0
	67	41	9.4	9.4	62.4
	124	1	.2	.2	62.7
	126	26	5.9	6.0	68.7
	127	5	1.1	1.2	69.8
	136	1	.2	.2	70.0
	146	1	.2	.2	70.3
	167	68	15.6	15.7	85.9
	236	2	.5	.5	86.4
	246	1	.2	.2	86.6
	247	1	.2	.2	86.9
	267	9	2.1	2.1	88.9
	367	2	.5	.5	89.4
	467	2	.5	.5	89.9
	1236	2	.5	.5	90.3
	1246	9	2.1	2.1	92.4
	1247	1	.2	.2	92.6
	1256	1	.2	.2	92.9
	1267	16	3.7	3.7	96.5
	1346	1	.2	.2	96.8

## Κύρια θεραπεία εξωεντερικών εκδηλώσεων



Η μεγαλύτερη συχνότητα φαρμάκων που χορηγήθηκε στους ασθενείς είναι:

- Σε 44 ασθενείς με ποσοστό 10.1% τους χορηγήθηκε μεσαλαζίνη.
- Σε 69 ασθενείς με ποσοστό 15.9% τους χορηγήθηκε άλλο φάρμακο.
- Σε 68 ασθενείς με ποσοστό 15.7% τους χορηγήθηκε μεσαλαζίνη, κορτιζόνη και άλλο φάρμακο.
- Σε 26 ασθενείς με ποσοστό 6.0% τους χορηγήθηκε μεσαλαζίνη, αζαθειοπρίνη και κορτιζόνη.
- Σε 41 ασθενείς με ποσοστό 9.4% τους χορηγήθηκε μεσαλαζίνη και κορτιζόνη.
- Σε 9 ασθενείς με ποσοστό 2.1% τους χορηγήθηκε μεσαλαζίνη, αζαθειοπρίνη, remicade και κορτιζόνη.
- Σε 8 ασθενείς με ποσοστό 1.8% τους χορηγήθηκε κορτιζόνη.

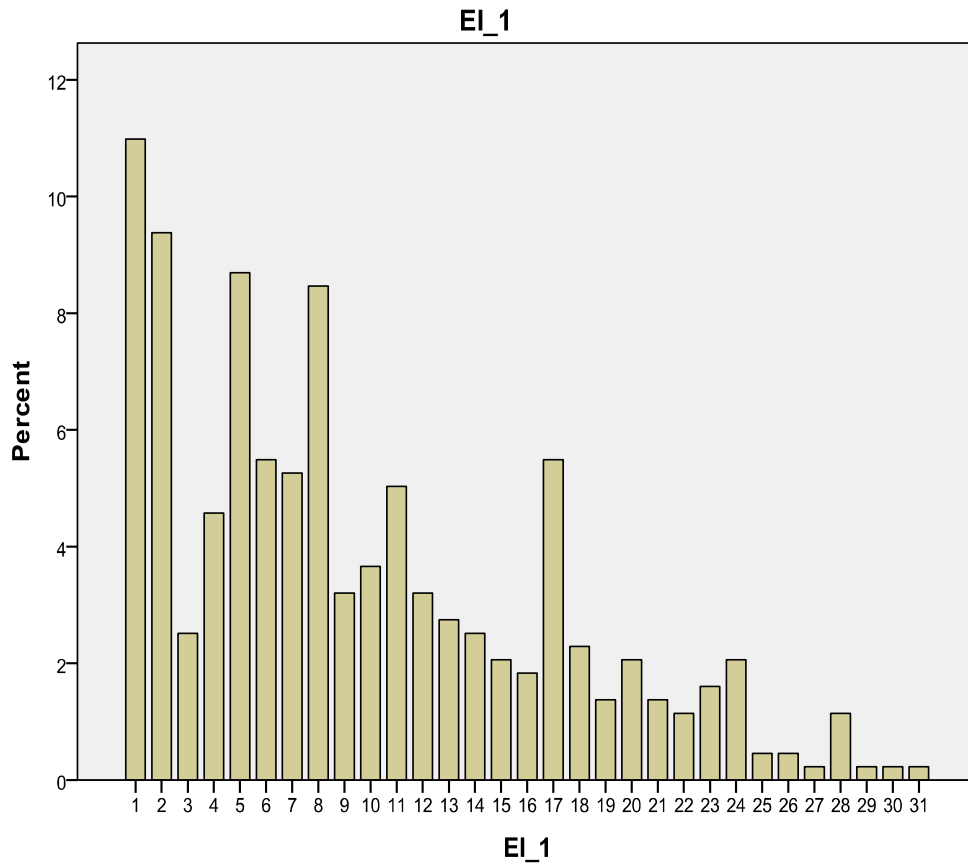
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 0.2% τους χορηγήθηκε μεσαλαζίνη, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, Humira και κορτιζόνη.

2. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 1<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

EI 1 = εξωεντερική 1

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1=κωδικός εξωεντερικής	48	11.0	11.0	11.0
2	41	9.4	9.4	20.4
3	11	2.5	2.5	22.9
4	20	4.6	4.6	27.5
5	38	8.7	8.7	36.2
6	24	5.5	5.5	41.7
7	23	5.3	5.3	47.0
8	37	8.5	8.5	55.5
9	14	3.2	3.2	58.7
10	16	3.7	3.7	62.4
11	22	5.0	5.0	67.4
12	14	3.2	3.2	70.6
13	12	2.7	2.7	73.3
14	11	2.5	2.5	75.8
15	9	2.1	2.1	77.9
16	8	1.8	1.8	79.7
17	24	5.5	5.5	85.2
18	10	2.3	2.3	87.5
19	6	1.4	1.4	88.9
20	9	2.1	2.1	91.0
21	6	1.4	1.4	92.4
22	5	1.1	1.1	93.5
23	7	1.6	1.6	95.1
24	9	2.1	2.1	97.2
25	2	.5	.5	97.7
26	2	.5	.5	98.2
27	1	.2	.2	98.4
28	5	1.1	1.1	99.5
29	1	.2	.2	99.7
30	1	.2	.2	99.9
31	1	.2	.2	100.0
Total	437	100.0	100.0	

## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 1<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 48 ασθενείς με ποσοστό 11.0% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 41 ασθενείς με ποσοστό 9,4% από τα αγγεία.
- Σε 38 ασθενείς με ποσοστό 8,7% από το μυοσκελετικό σύστημα.
- Σε 22 ασθενείς με ποσοστό 5.0% από ψυχιατρικές παθήσεις.
- Σε 10 ασθενείς με ποσοστό 2.3% από προηγούμενες εγχειρήσεις στην κοιλιά.
- Σε 7 ασθενείς με ποσοστό 1.6% από το ουροποιητικό σύστημα.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 0.2% από ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

**Hx 1 = ΕΞΩΓΕΝΕΤΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	213	48.7	100.0	100.0
Missing	System	224	51.3		
Total		437	100.0		

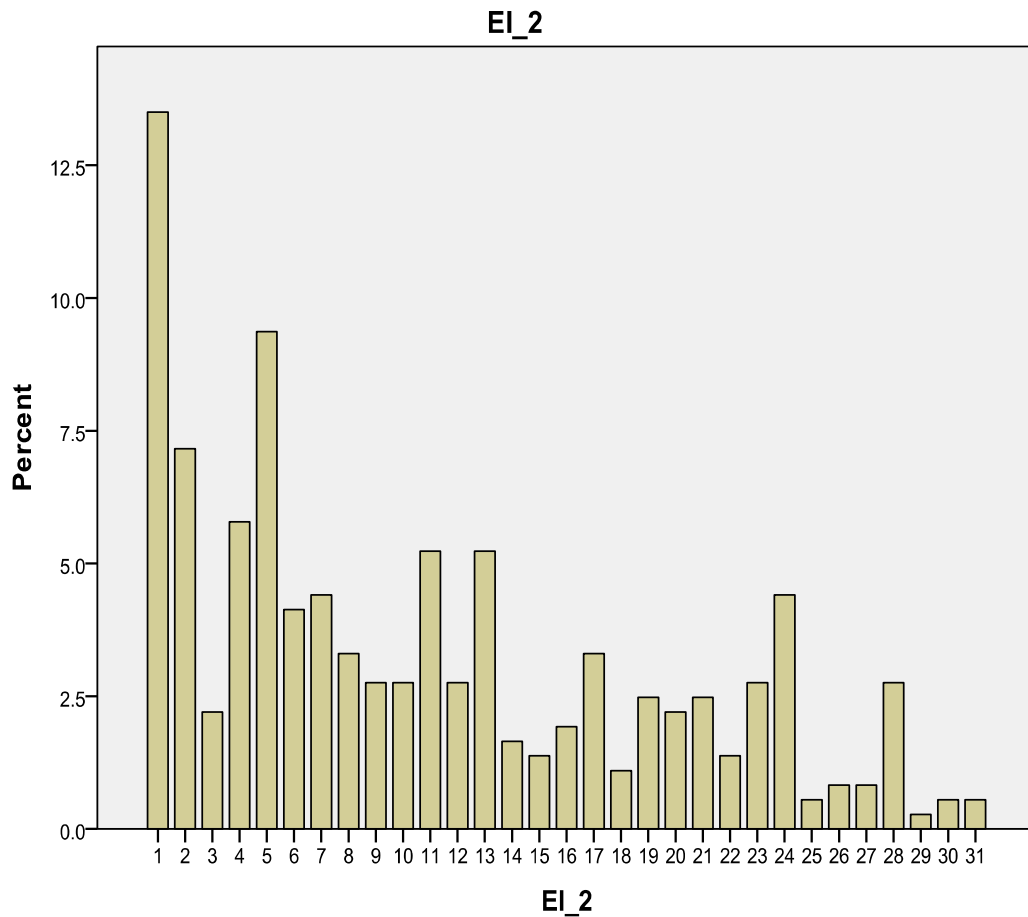
3. Εξωτερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 2<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

EI 2= εξωτερική 2

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1=	49	11.2	13.5	13.5
	2	26	5.9	7.2	20.7
	3	8	1.8	2.2	22.9
	4	21	4.8	5.8	28.7
	5	34	7.8	9.4	38.0
	6	15	3.4	4.1	42.1
	7	16	3.7	4.4	46.6
	8	12	2.7	3.3	49.9
	9	10	2.3	2.8	52.6
	10	10	2.3	2.8	55.4
	11	19	4.3	5.2	60.6
	12	10	2.3	2.8	63.4
	13	19	4.3	5.2	68.6
	14	6	1.4	1.7	70.2
	15	5	1.1	1.4	71.6
	16	7	1.6	1.9	73.6
	17	12	2.7	3.3	76.9
	18	4	.9	1.1	78.0
	19	9	2.1	2.5	80.4
	20	8	1.8	2.2	82.6
	21	9	2.1	2.5	85.1
	22	5	1.1	1.4	86.5
	23	10	2.3	2.8	89.3
	24	16	3.7	4.4	93.7
	25	2	.5	.6	94.2
	26	3	.7	.8	95.0
	27	3	.7	.8	95.9
	28	10	2.3	2.8	98.6
	29	1	.2	.3	98.9
	30	2	.5	.6	99.4
	31	2	.5	.6	100.0
	Total	363	83.1	100.0	
Missing	System	74	16.9		
Total		437	100.0		



## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 2<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 49 ασθενείς με ποσοστό 13.5% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 34 ασθενείς με ποσοστό 9.4% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 26 ασθενείς με ποσοστό 7.2% από ρευματικές παθήσεις.
- Σε 21 ασθενείς με ποσοστό 5.8% από παθήσεις των οφθαλμών.
- Σε 12 ασθενείς με ποσοστό 3.3% από γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές παθήσεις.
- Σε 10 ασθενείς με ποσοστό 2.8% από το κατώτερο πεπτικό.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 0.3% από τους λεμφαδένες.

**Hx 2=ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ**

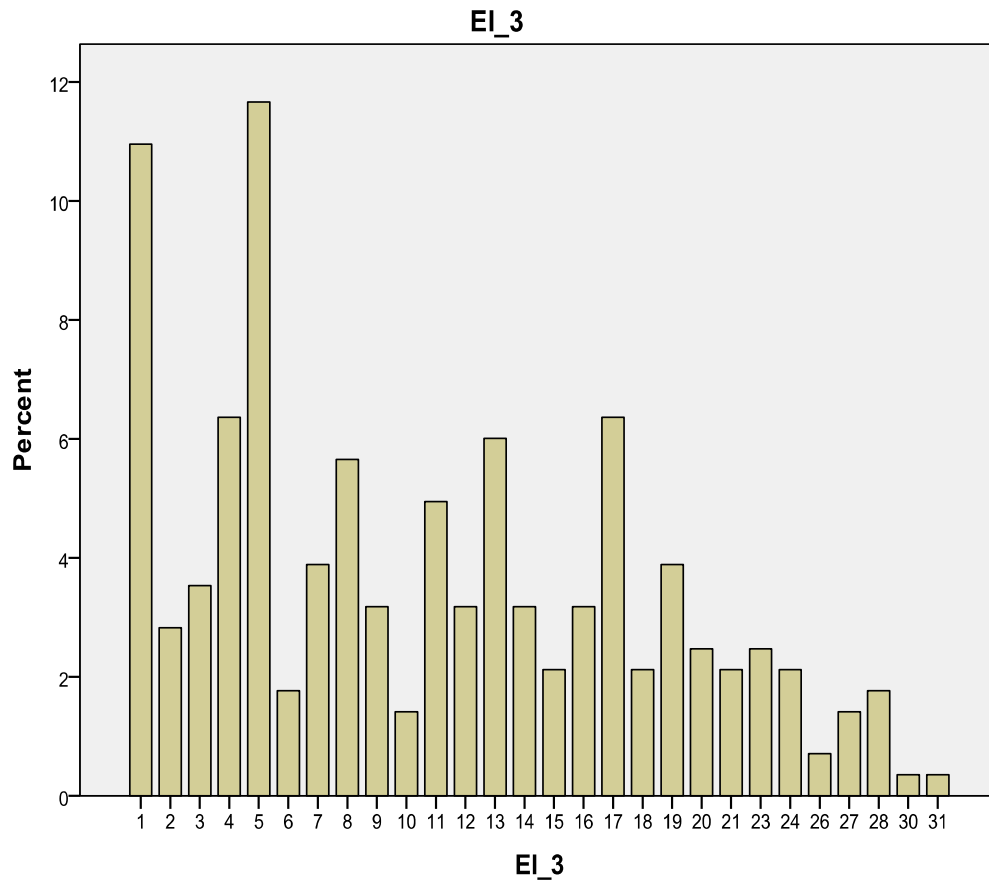
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	167	38.2	100.0	100.0
Missing	System	270	61.8		
Total		437	100.0		

4. Εξωτερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 3<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

ΕΙ 3=Εξωτερική 3

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	
Valid	1	31	7.1	11.0	11.0	
	2	8	1.8	2.8	13.8	
	3	10	2.3	3.5	17.3	
	4	18	4.1	6.4	23.7	
	5	33	7.6	11.7	35.3	
	6	5	1.1	1.8	37.1	
	7	11	2.5	3.9	41.0	
	8	16	3.7	5.7	46.6	
	9	9	2.1	3.2	49.8	
	10	4	.9	1.4	51.2	
	11	14	3.2	4.9	56.2	
	12	9	2.1	3.2	59.4	
	13	17	3.9	6.0	65.4	
	14	9	2.1	3.2	68.6	
	15	6	1.4	2.1	70.7	
	16	9	2.1	3.2	73.9	
	17	18	4.1	6.4	80.2	
	18	6	1.4	2.1	82.3	
	19	11	2.5	3.9	86.2	
	20	7	1.6	2.5	88.7	
	21	6	1.4	2.1	90.8	
	23	7	1.6	2.5	93.3	
	24	6	1.4	2.1	95.4	
	26	2	.5	.7	96.1	
	27	4	.9	1.4	97.5	
	28	5	1.1	1.8	99.3	
	30	1	.2	.4	99.6	
	31	1	.2	.4	100.0	
		Total	283	64.8	100.0	
	Missing	System	154	35.2		
	Total		437	100.0		

## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 3<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 33 ασθενείς με ποσοστό 11.7% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 31 ασθενείς με ποσοστό 11.0% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 16 ασθενείς με ποσοστό 5.7% από το ήπαρ και τα χοληφόρα.
- Σε 14 ασθενείς με ποσοστό 4.9% από ψυχιατρικές παθήσεις.
- Σε 10 ασθενείς με ποσοστό 3.5% από τα αγγεία.
- Σε 8 ασθενείς με ποσοστό 2.8% από ρευματικές παθήσεις.
- Σε 1ασθενή με ποσοστό 0.4% από ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

**Hx 3=ΕΞΩΝΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ**

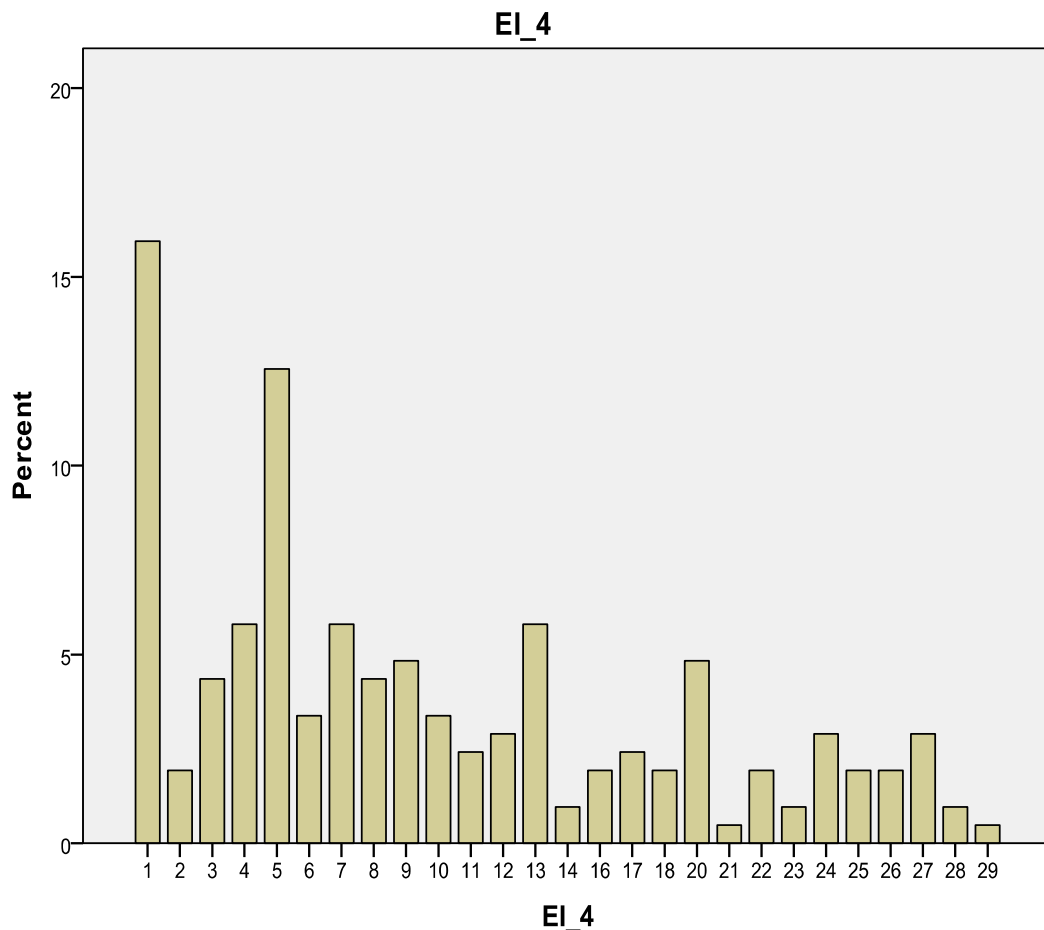
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	111	25.4	100.0	100.0
Missing	System	326	74.6		
Total		437	100.0		

5. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 4<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

**EI 4=εξωεντερική 4**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	33	7.6	15.9	15.9
	2	4	.9	1.9	17.9
	3	9	2.1	4.3	22.2
	4	12	2.7	5.8	28.0
	5	26	5.9	12.6	40.6
	6	7	1.6	3.4	44.0
	7	12	2.7	5.8	49.8
	8	9	2.1	4.3	54.1
	9	10	2.3	4.8	58.9
	10	7	1.6	3.4	62.3
	11	5	1.1	2.4	64.7
	12	6	1.4	2.9	67.6
	13	12	2.7	5.8	73.4
	14	2	.5	1.0	74.4
	16	4	.9	1.9	76.3
	17	5	1.1	2.4	78.7
	18	4	.9	1.9	80.7
	20	10	2.3	4.8	85.5
	21	1	.2	.5	86.0
	22	4	.9	1.9	87.9
	23	2	.5	1.0	88.9
	24	6	1.4	2.9	91.8
	25	4	.9	1.9	93.7
	26	4	.9	1.9	95.7
	27	6	1.4	2.9	98.6
	28	2	.5	1.0	99.5
	29	1	.2	.5	100.0
	Total	207	47.4	100.0	
Missing	System	230	52.6		
Total		437	100.0		

## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 4<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 33 ασθενείς με ποσοστό 15.7% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 26 ασθενείς με ποσοστό 12.6% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 12 ασθενείς με ποσοστό 5.8% από πνευμονικές παθήσεις.
- Σε 10 ασθενείς με ποσοστό 4.8% από γυναικολογικές παθήσεις.
- Σε 7 ασθενείς με ποσοστό 3.4% από νευρολογικές παθήσεις.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 0.5% από τους λεμφαδένες.

**Hx 4=ΕΞΟΝΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	62	14.2	100.0	100.0
Missing	System	375	85.8		
Total		437	100.0		

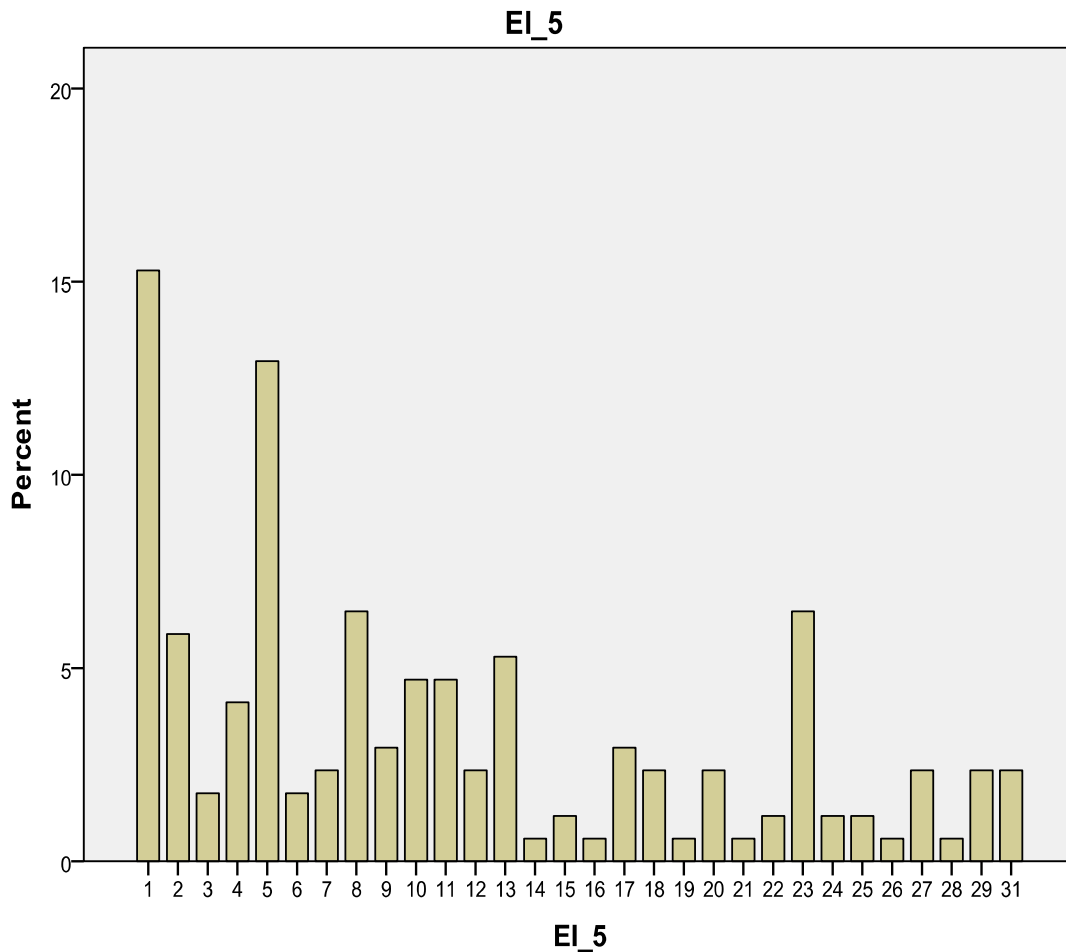
6. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 5<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

EI 5= εξωεντερική 5

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	26	5.9	15.3	15.3
	2	10	2.3	5.9	21.2
	3	3	.7	1.8	22.9
	4	7	1.6	4.1	27.1
	5	22	5.0	12.9	40.0
	6	3	.7	1.8	41.8
	7	4	.9	2.4	44.1
	8	11	2.5	6.5	50.6
	9	5	1.1	2.9	53.5
	10	8	1.8	4.7	58.2
	11	8	1.8	4.7	62.9
	12	4	.9	2.4	65.3
	13	9	2.1	5.3	70.6
	14	1	.2	.6	71.2
	15	2	.5	1.2	72.4
	16	1	.2	.6	72.9
	17	5	1.1	2.9	75.9
	18	4	.9	2.4	78.2
	19	1	.2	.6	78.8
	20	4	.9	2.4	81.2
	21	1	.2	.6	81.8
	22	2	.5	1.2	82.9
	23	11	2.5	6.5	89.4
	24	2	.5	1.2	90.6
	25	2	.5	1.2	91.8
	26	1	.2	.6	92.4
	27	4	.9	2.4	94.7
	28	1	.2	.6	95.3
	29	4	.9	2.4	97.6
	31	4	.9	2.4	100.0
		Total	170	38.9	100.0
Missing	System	267	61.1		
Total		437	100.0		



## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 5<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 26 ασθενείς με ποσοστό 15.3% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 22 ασθενείς με ποσοστό 12.9% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 11 ασθενείς με ποσοστό 6.5% από το ήπαρ και τα χοληφόρα
- Σε 9 ασθενείς με ποσοστό 5.3% από το καρδιαγγειακό σύστημα.
- Σε 7 ασθενείς με ποσοστό 4.1% από τους οφθαλμούς.
- Σε 28 ασθενείς με ποσοστό 0.6% από το κατώτερο πεπτικό.

**Hx 5=ΕΞΩΝΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ**

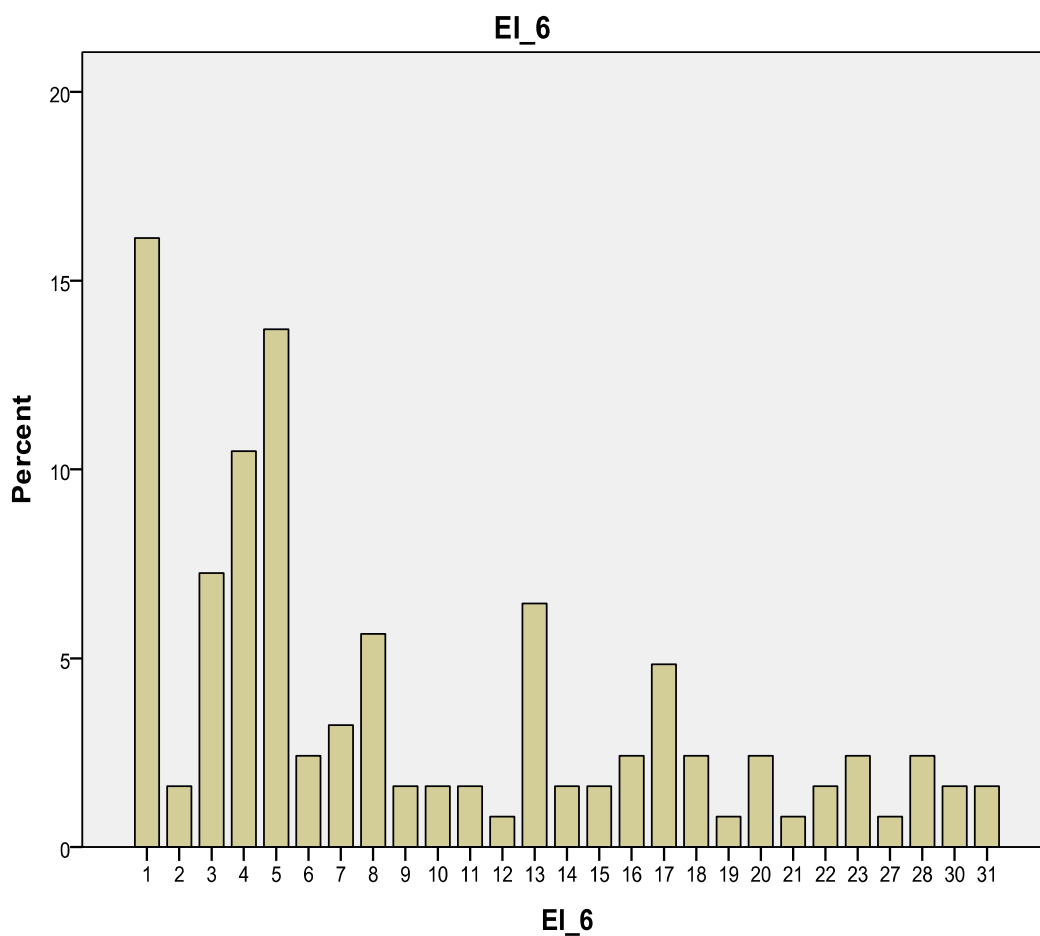
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	39	8.9	100.0	100.0
Missing	System	398	91.1		
Total		437	100.0		

7. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 6<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

**EI 6=εξωεντερική 6**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	20	4.6	16.1	16.1
	2	2	.5	1.6	17.7
	3	9	2.1	7.3	25.0
	4	13	3.0	10.5	35.5
	5	17	3.9	13.7	49.2
	6	3	.7	2.4	51.6
	7	4	.9	3.2	54.8
	8	7	1.6	5.6	60.5
	9	2	.5	1.6	62.1
	10	2	.5	1.6	63.7
	11	2	.5	1.6	65.3
	12	1	.2	.8	66.1
	13	8	1.8	6.5	72.6
	14	2	.5	1.6	74.2
	15	2	.5	1.6	75.8
	16	3	.7	2.4	78.2
	17	6	1.4	4.8	83.1
	18	3	.7	2.4	85.5
	19	1	.2	.8	86.3
	20	3	.7	2.4	88.7
	21	1	.2	.8	89.5
	22	2	.5	1.6	91.1
	23	3	.7	2.4	93.5
	27	1	.2	.8	94.4
	28	3	.7	2.4	96.8
	30	2	.5	1.6	98.4
	31	2	.5	1.6	100.0
	Total	124	28.4	100.0	
Missing	System	313	71.6		
Total		437	100.0		

## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 6<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 20 ασθενείς με ποσοστό 16.1% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 17 ασθενείς με ποσοστό 13.7% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 13 ασθενείς με ποσοστό 10.5% από τους οφθαλμούς.
- Σε 8 ασθενείς με ποσοστό 6.5% από το καρδιαγγειακό σύστημα.
- Σε 6 ασθενείς με ποσοστό 4.8% από γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές παθήσεις.
- Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 1.6% από ενδοκρινολογικές παθήσεις.

Ηx 6= ΕΞΩΝΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

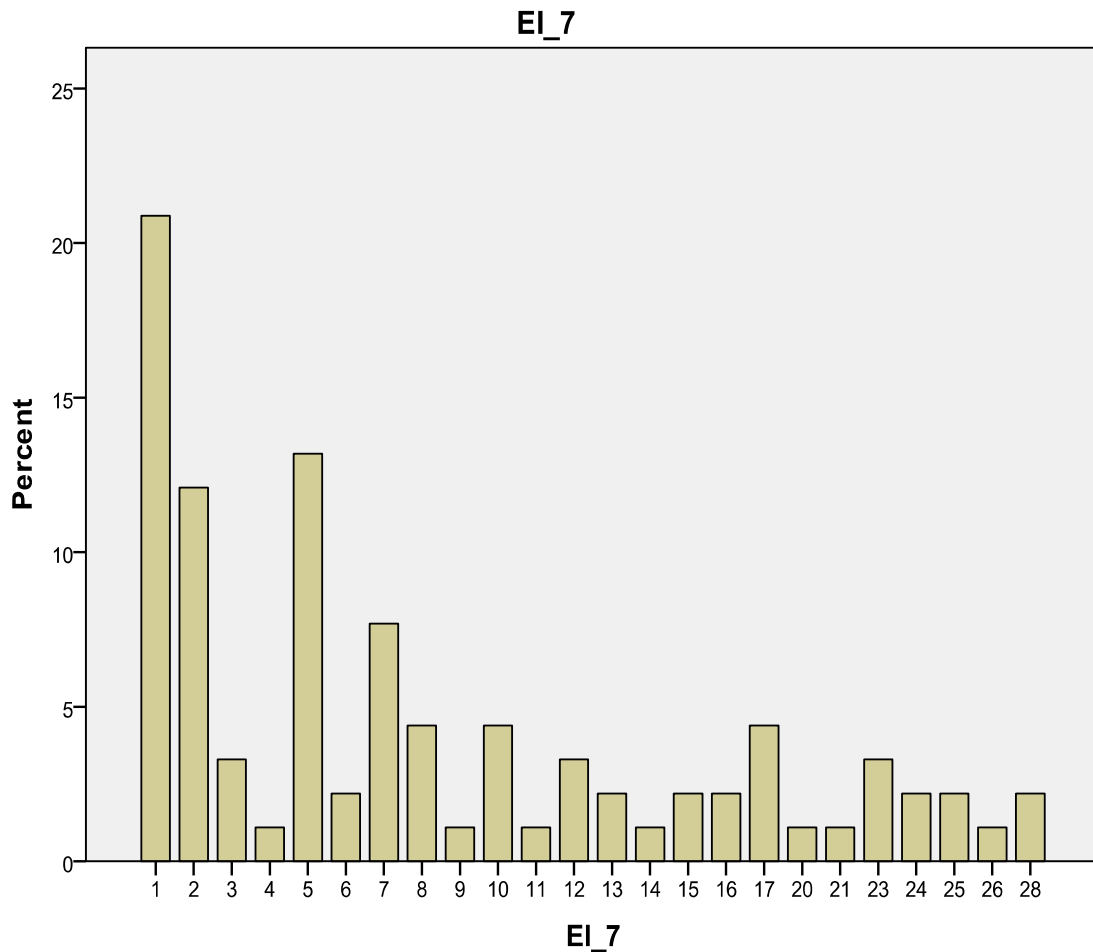
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	27	6.2	100.0	100.0
Missing	System	410	93.8		
Total		437	100.0		

8. Εξωντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 7<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

EI 7=εξωντερική 7

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	19	4.3	20.9	20.9
	2	11	2.5	12.1	33.0
	3	3	.7	3.3	36.3
	4	1	.2	1.1	37.4
	5	12	2.7	13.2	50.5
	6	2	.5	2.2	52.7
	7	7	1.6	7.7	60.4
	8	4	.9	4.4	64.8
	9	1	.2	1.1	65.9
	10	4	.9	4.4	70.3
	11	1	.2	1.1	71.4
	12	3	.7	3.3	74.7
	13	2	.5	2.2	76.9
	14	1	.2	1.1	78.0
	15	2	.5	2.2	80.2
	16	2	.5	2.2	82.4
	17	4	.9	4.4	86.8
	20	1	.2	1.1	87.9
	21	1	.2	1.1	89.0
	23	3	.7	3.3	92.3
	24	2	.5	2.2	94.5
	25	2	.5	2.2	96.7
	26	1	.2	1.1	97.8
	28	2	.5	2.2	100.0
	Total	91	20.8	100.0	
Missing	System	346	79.2		
Total		437	100.0		

## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 7<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 19 ασθενείς με ποσοστό 20.9% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 12 ασθενείς με ποσοστό 12.1% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 11 ασθενείς με ποσοστό 12.1% από ρευματικές παθήσεις.
- Σε 7 ασθενείς με ποσοστό 7.7% από τους πνευμονικές παθήσεις.
- Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 2.2% από το αιμοποιητικό σύστημα.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 1.1% από γυναικολογικές παθήσεις.

Ηx 7=ΕΞΩΝΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

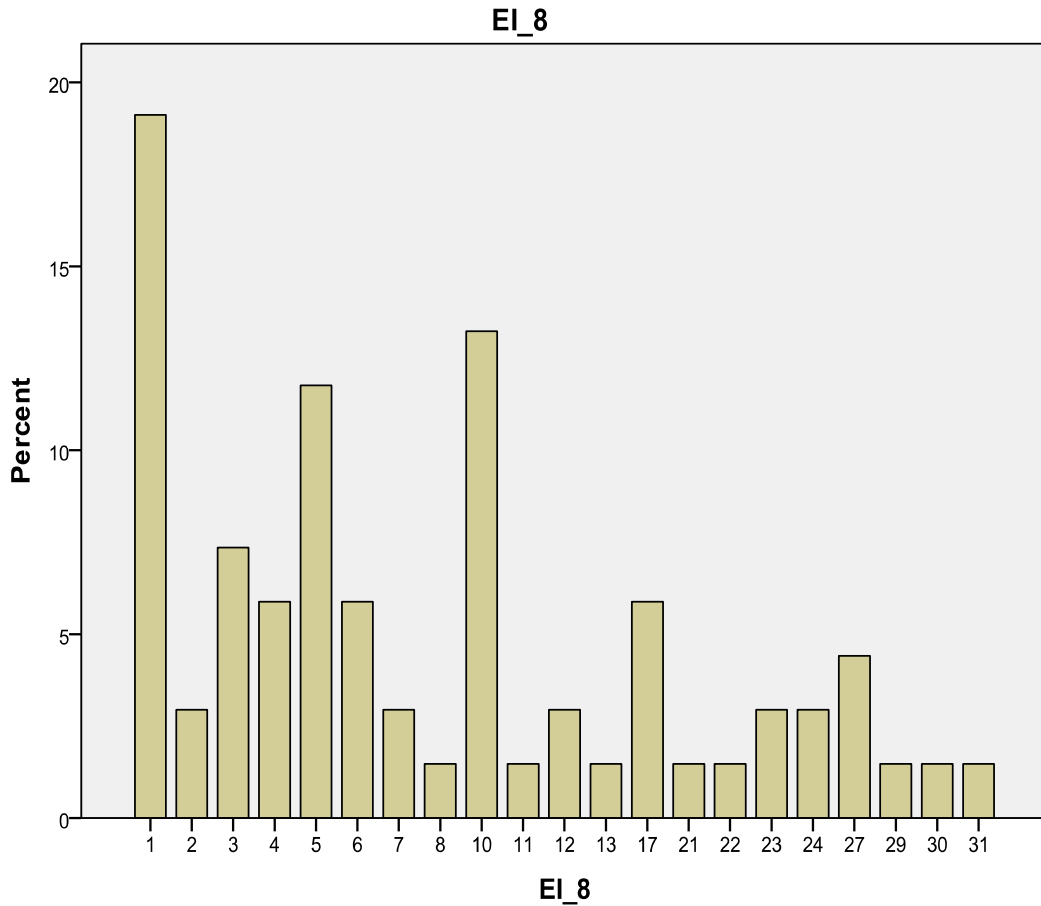
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	15	3.4	100.0	100.0
Missing	System	422	96.6		
Total		437	100.0		

9. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 8<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

EI 8=εξωεντερική 8

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	13	3.0	19.1	19.1
	2	2	.5	2.9	22.1
	3	5	1.1	7.4	29.4
	4	4	.9	5.9	35.3
	5	8	1.8	11.8	47.1
	6	4	.9	5.9	52.9
	7	2	.5	2.9	55.9
	8	1	.2	1.5	57.4
	10	9	2.1	13.2	70.6
	11	1	.2	1.5	72.1
	12	2	.5	2.9	75.0
	13	1	.2	1.5	76.5
	17	4	.9	5.9	82.4
	21	1	.2	1.5	83.8
	22	1	.2	1.5	85.3
	23	2	.5	2.9	88.2
	24	2	.5	2.9	91.2
	27	3	.7	4.4	95.6
	29	1	.2	1.5	97.1
	30	1	.2	1.5	98.5
	31	1	.2	1.5	100.0
	Total	68	15.6	100.0	
Missing	System	369	84.4		
Total		437	100.0		

## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 8<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 13 ασθενείς με ποσοστό 19.1% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 9 ασθενείς με ποσοστό 13.2% από νευρολογικές παθήσεις.
- Σε 8 ασθενείς με ποσοστό 11.8% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 5 ασθενείς με ποσοστό 7.4% από τα αγγεία.
- Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 4.4% από το μυοσκελετικό.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 1.5% από το ενδοκρινολογικό σύστημα.

**Ηx 8=ΕΞΩΝΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	5	1.1	100.0	100.0
Missing	System	432	98.9		
Total		437	100.0		

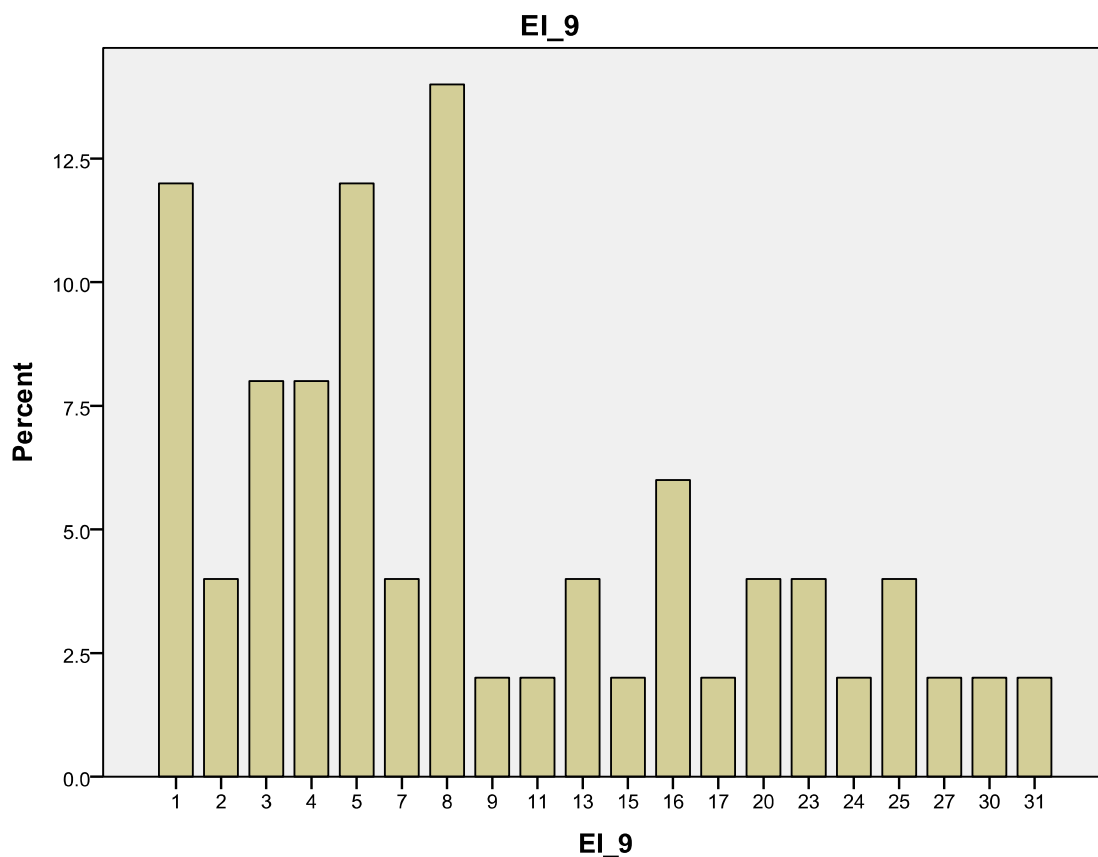
10. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 9<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

**EI 9=εξωεντερική 9**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	6	1.4	12.0	12.0
	2	2	.5	4.0	16.0
	3	4	.9	8.0	24.0
	4	4	.9	8.0	32.0
	5	6	1.4	12.0	44.0
	7	2	.5	4.0	48.0
	8	7	1.6	14.0	62.0
	9	1	.2	2.0	64.0
	11	1	.2	2.0	66.0
	13	2	.5	4.0	70.0
	15	1	.2	2.0	72.0
	16	3	.7	6.0	78.0
	17	1	.2	2.0	80.0
	20	2	.5	4.0	84.0
	23	2	.5	4.0	88.0
	24	1	.2	2.0	90.0
	25	2	.5	4.0	94.0
	27	1	.2	2.0	96.0
	30	1	.2	2.0	98.0
	31	1	.2	2.0	100.0
	Total	50	11.4	100.0	
Missing	System	387	88.6		
Total		437	100.0		



## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 9<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 7 ασθενείς με ποσοστό 14.0% από το ήπαρ και τα χοληφόρα.
- Σε 6 ασθενείς με ποσοστό 12.0% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 6 ασθενείς με ποσοστό 12.0% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 4 ασθενείς με ποσοστό 8.0% από τα αγγεία.
- Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 6.0% από ΩΡΛ.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 2.0% από ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Ηx 9= ΕΞΩΝΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

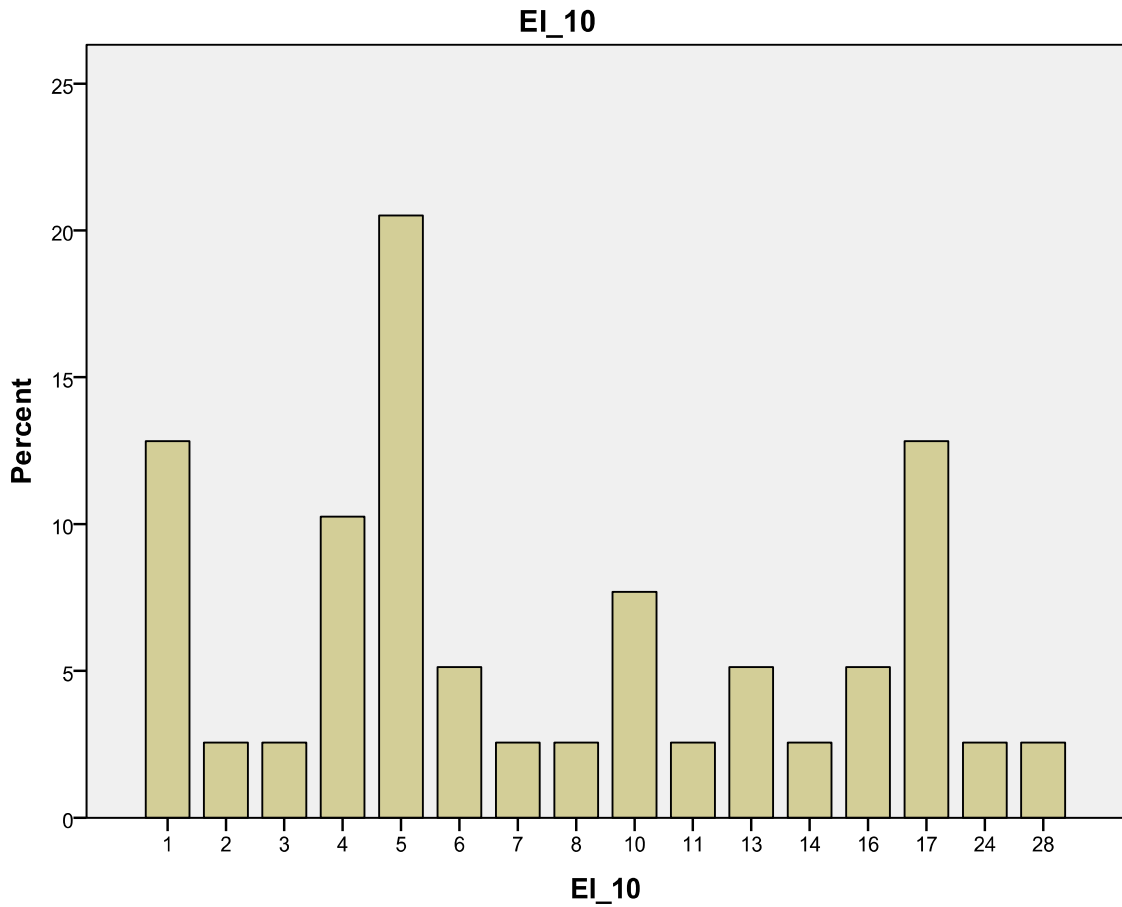
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	5	1.1	100.0	100.0
Missing	System	432	98.9		
Total		437	100.0		

11. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 10<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

EI 10=εξωεντερική 10

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	5	1.1	12.8	12.8
	2	1	.2	2.6	15.4
	3	1	.2	2.6	17.9
	4	4	.9	10.3	28.2
	5	8	1.8	20.5	48.7
	6	2	.5	5.1	53.8
	7	1	.2	2.6	56.4
	8	1	.2	2.6	59.0
	10	3	.7	7.7	66.7
	11	1	.2	2.6	69.2
	13	2	.5	5.1	74.4
	14	1	.2	2.6	76.9
	16	2	.5	5.1	82.1
	17	5	1.1	12.8	94.9
	24	1	.2	2.6	97.4
	28	1	.2	2.6	100.0
	Total	39	8.9	100.0	
Missing	System	398	91.1		
Total		437	100.0		

## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 10<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 8 ασθενείς με ποσοστό 20.5% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 5 ασθενείς με ποσοστό 12.8% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 4 ασθενείς με ποσοστό 10.3% από τους οφθαλμούς.
- Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 7.7% από νευρολογικές παθήσεις.
- Σε 5 ασθενείς με ποσοστό 12.8% από γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές παθήσεις.
- Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 5.1% από το καρδιαγγειακό σύστημα

Hx 10= ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

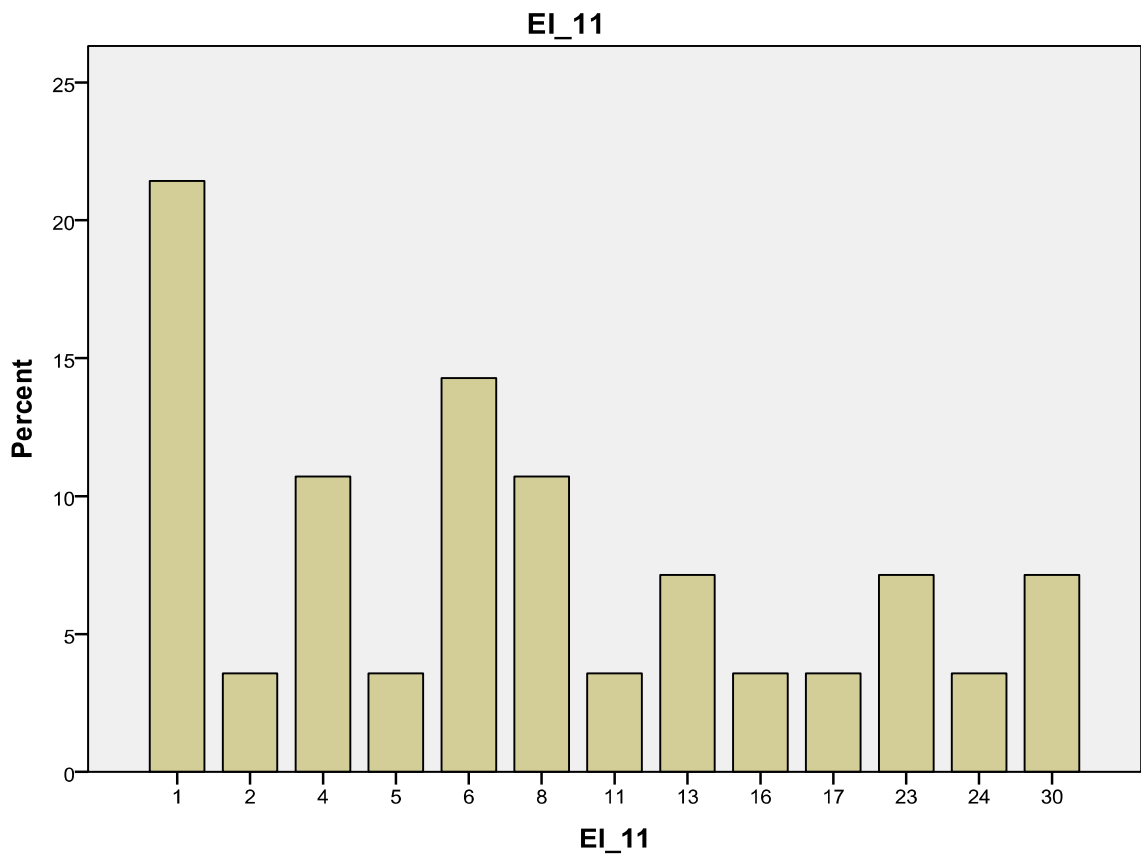
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	2	.5	100.0	100.0
Missing	System	435	99.5		
Total		437	100.0		

12. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 11<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

EI 11=εξωεντερική 11

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	6	1.4	21.4	21.4
	2	1	.2	3.6	25.0
	4	3	.7	10.7	35.7
	5	1	.2	3.6	39.3
	6	4	.9	14.3	53.6
	8	3	.7	10.7	64.3
	11	1	.2	3.6	67.9
	13	2	.5	7.1	75.0
	16	1	.2	3.6	78.6
	17	1	.2	3.6	82.1
	23	2	.5	7.1	89.3
	24	1	.2	3.6	92.9
	30	2	.5	7.1	100.0
	Total	28	6.4	100.0	
Missing	System	409	93.6		
Total		437	100.0		

## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 11<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 6 ασθενείς με ποσοστό 21.4% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 4 ασθενείς με ποσοστό 14.3% από το αιμοποιητικό σύστημα.
- Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 10.7% από τους οφθαλμούς.
- Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 7.1% από το καρδιαγγειακό σύστημα.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 3.6% από γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές παθήσεις.
- Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 10.7% από το ήπαρ και τα χοληφόρα.

Hx 11= **ΕΞΩΝΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ**

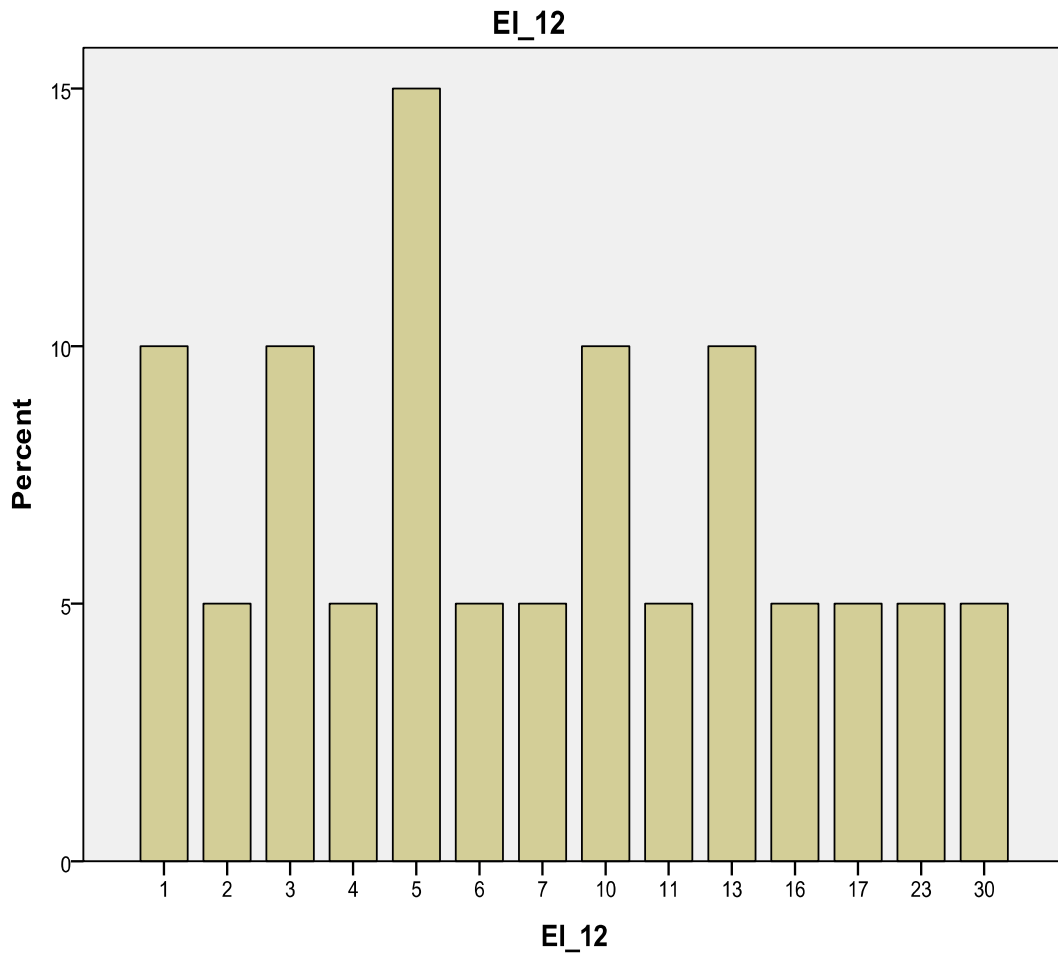
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	1	.2	100.0	100.0
Missing	System	436	99.8		
Total		437	100.0		

13. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 12<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

EI 12= **εξωεντερική 12**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	2	.5	10.0	10.0
	2	1	.2	5.0	15.0
	3	2	.5	10.0	25.0
	4	1	.2	5.0	30.0
	5	3	.7	15.0	45.0
	6	1	.2	5.0	50.0
	7	1	.2	5.0	55.0
	10	2	.5	10.0	65.0
	11	1	.2	5.0	70.0
	13	2	.5	10.0	80.0
	16	1	.2	5.0	85.0
	17	1	.2	5.0	90.0
	23	1	.2	5.0	95.0
	30	1	.2	5.0	100.0
	Total	20	4.6	100.0	
Missing	System	417	95.4		
Total		437	100.0		

## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 12<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 15.0% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 10.0% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 10,0% από τα αγγεία.
- Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 10.0% από νευρολογικές παθήσεις.
- Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 10.0% από το καρδιαγγειακό σύστημα.

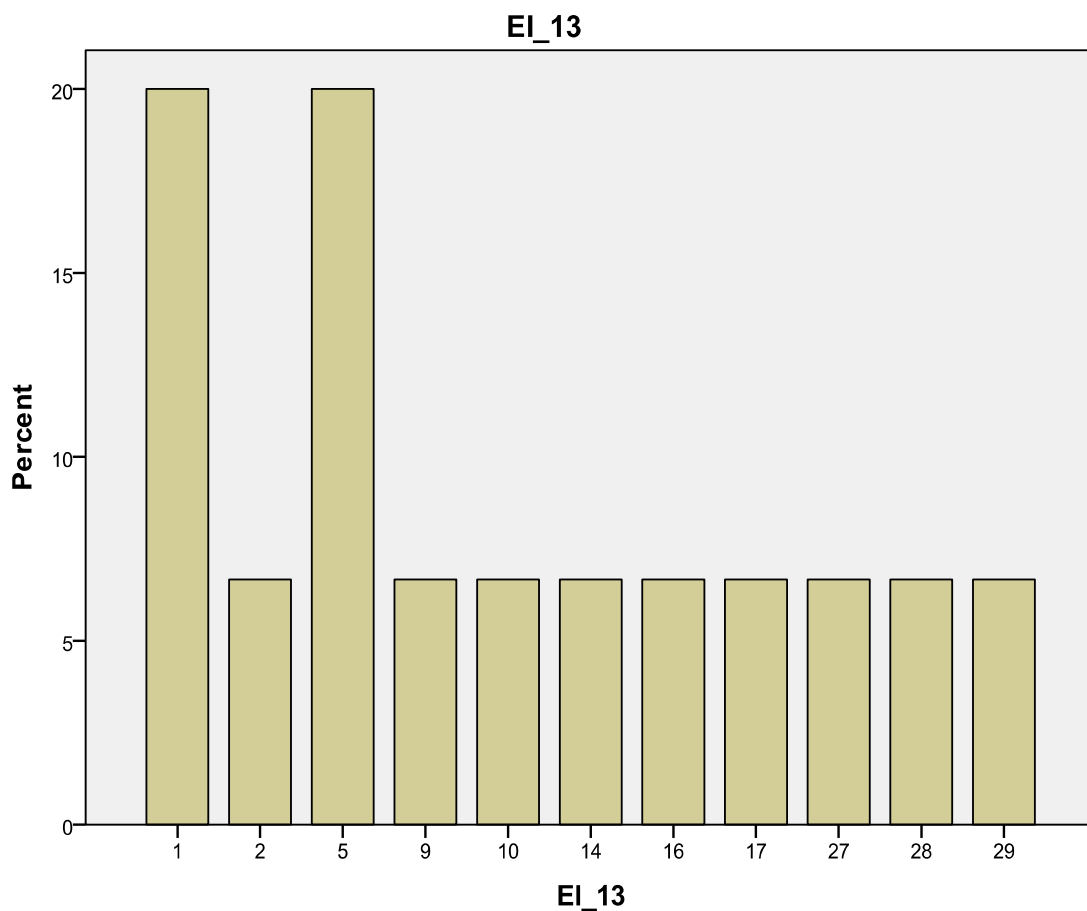
14. Εξωτερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 13<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

ΕΙ 13=εξωτερική 13

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	3	.7	20.0	20.0
	2	1	.2	6.7	26.7
	5	3	.7	20.0	46.7
	9	1	.2	6.7	53.3
	10	1	.2	6.7	60.0
	14	1	.2	6.7	66.7
	16	1	.2	6.7	73.3
	17	1	.2	6.7	80.0
	27	1	.2	6.7	86.7
	28	1	.2	6.7	93.3
	29	1	.2	6.7	100.0
	Total	15	3.4	100.0	
Missing	System	422	96.6		
Total		437	100.0		



## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 13<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 20.0% από το δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 6.7% από ρευματικές παθήσεις.
- Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 20.0% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 6.7% από τον θυροειδή/ θύμο αδένα.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 6.7% από το μυοσκελετικό σύστημα.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 6.7% από ΩΡΛ

Hx 13=ΕΞΩΝΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

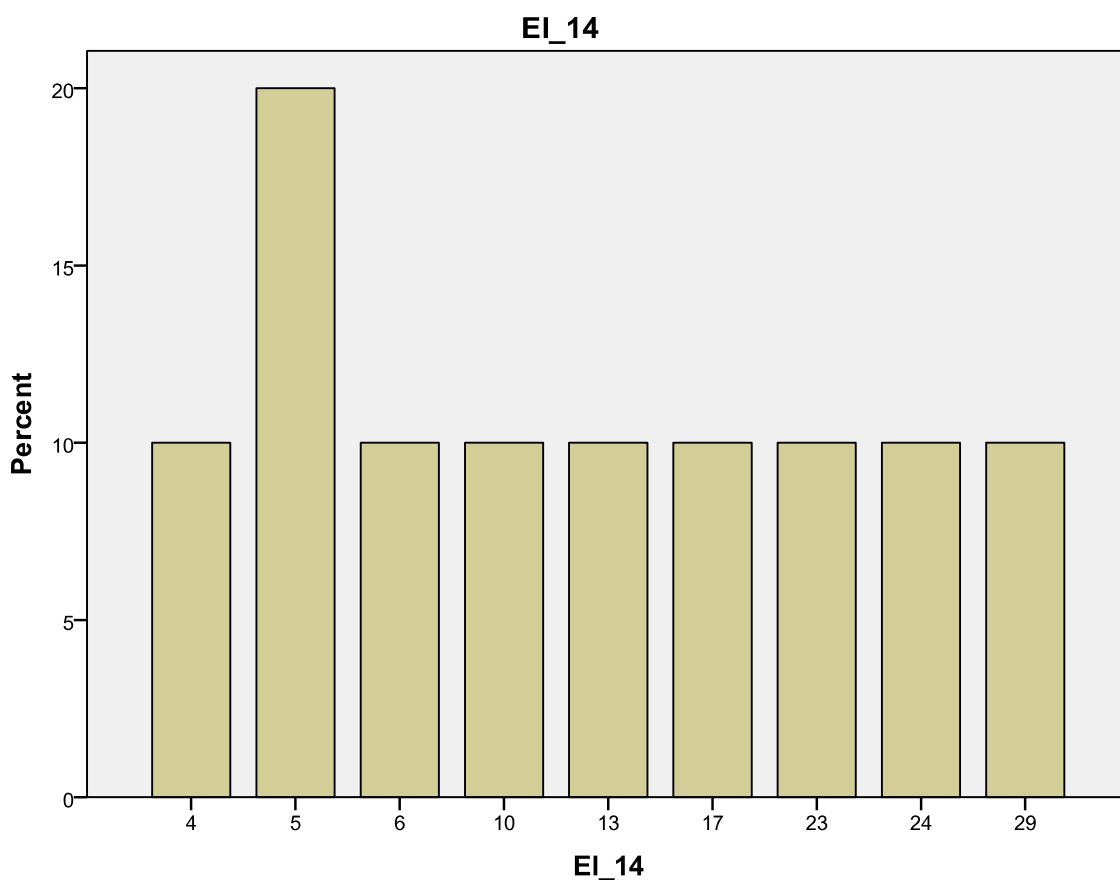
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	1	.2	100.0	100.0
Missing	System	436	99.8		
Total		437	100.0		

15. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 14<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

EI 14=εξωεντερική 14

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	4	1	.2	10.0	10.0
	5	2	.5	20.0	30.0
	6	1	.2	10.0	40.0
	10	1	.2	10.0	50.0
	13	1	.2	10.0	60.0
	17	1	.2	10.0	70.0
	23	1	.2	10.0	80.0
	24	1	.2	10.0	90.0
	29	1	.2	10.0	100.0
	Total	10	2.3	100.0	
Missing	System	427	97.7		
Total		437	100.0		

## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 14<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 20.0% από ορθοπεδικές παθήσεις.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 10.0% από τους οφθαλμούς.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 10.0% από γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές ασθένειες.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 10.0% από το ανώτερο πεπτικό.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 10.0% από τους λεμφαδένες.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 10.0% από το ουροποιητικό σύστημα.

Hx 14=ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

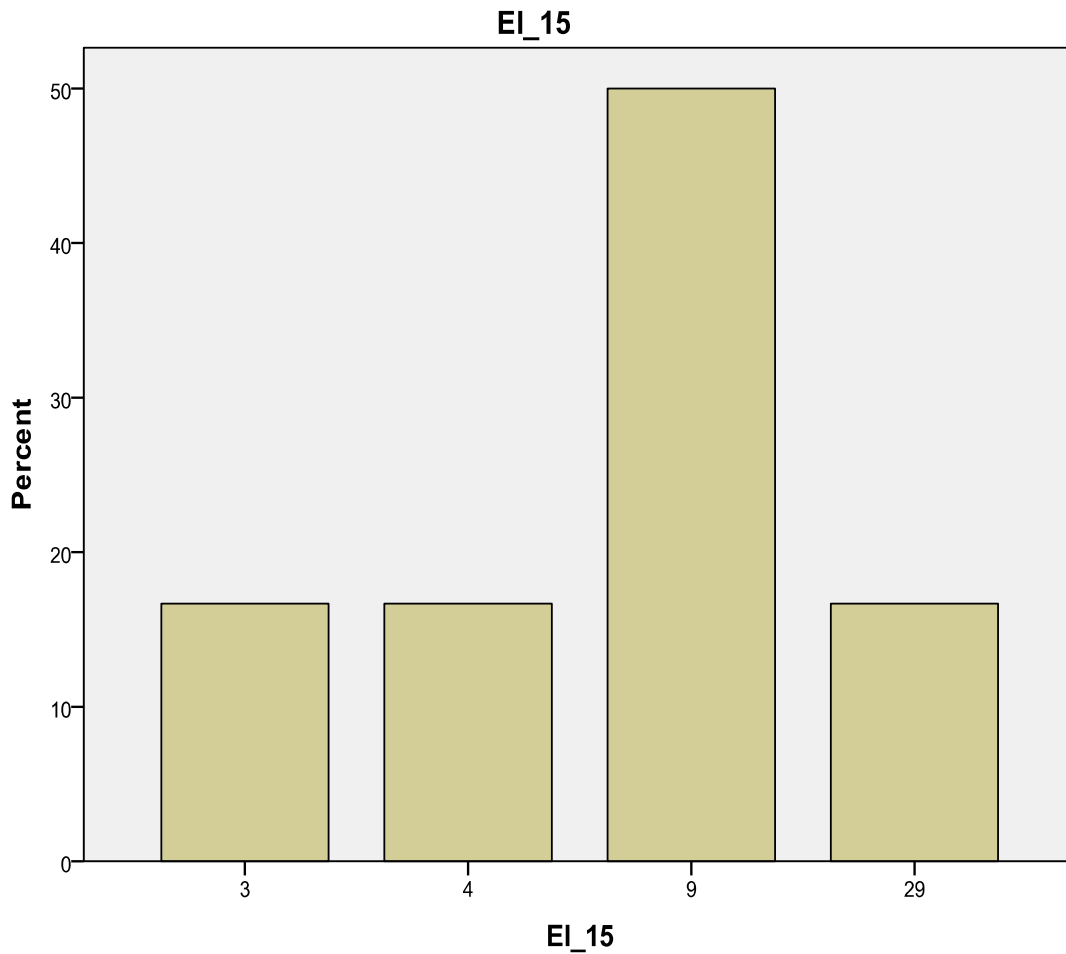
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	1	.2	100.0	100.0
Missing	System	436	99.8		
Total		437	100.0		

16. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 15<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

EI 15=εξωεντερική 15

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	3	1	.2	16.7	16.7
	4	1	.2	16.7	33.3
	9	3	.7	50.0	83.3
	29	1	.2	16.7	100.0
	Total	6	1.4	100.0	
Missing	System	431	98.6		
Total		437	100.0		

## Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 15<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

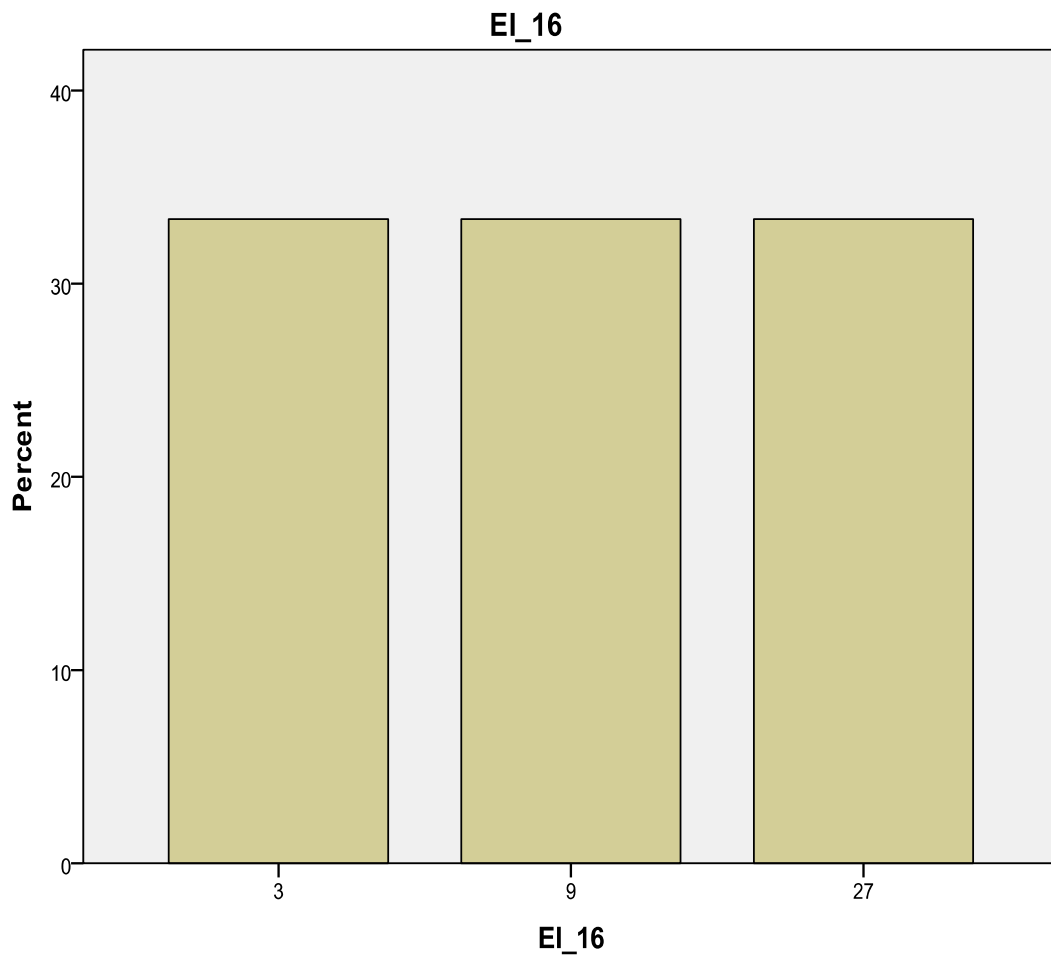
- Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 50.0% από γυναικολογικές παθήσεις.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 16.7% από τα αγγεία.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 16.7% από τους οφθαλμούς.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 16.7% από τους λεμφαδένες.

17. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 16<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

EI\_16=εξωεντερική 16

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	3	1	.2	33.3	33.3
	9	1	.2	33.3	66.7
	27	1	.2	33.3	100.0
	Total	3	.7	100.0	
Missing	System	434	99.3		
Total		437	100.0		

Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 16<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης



Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

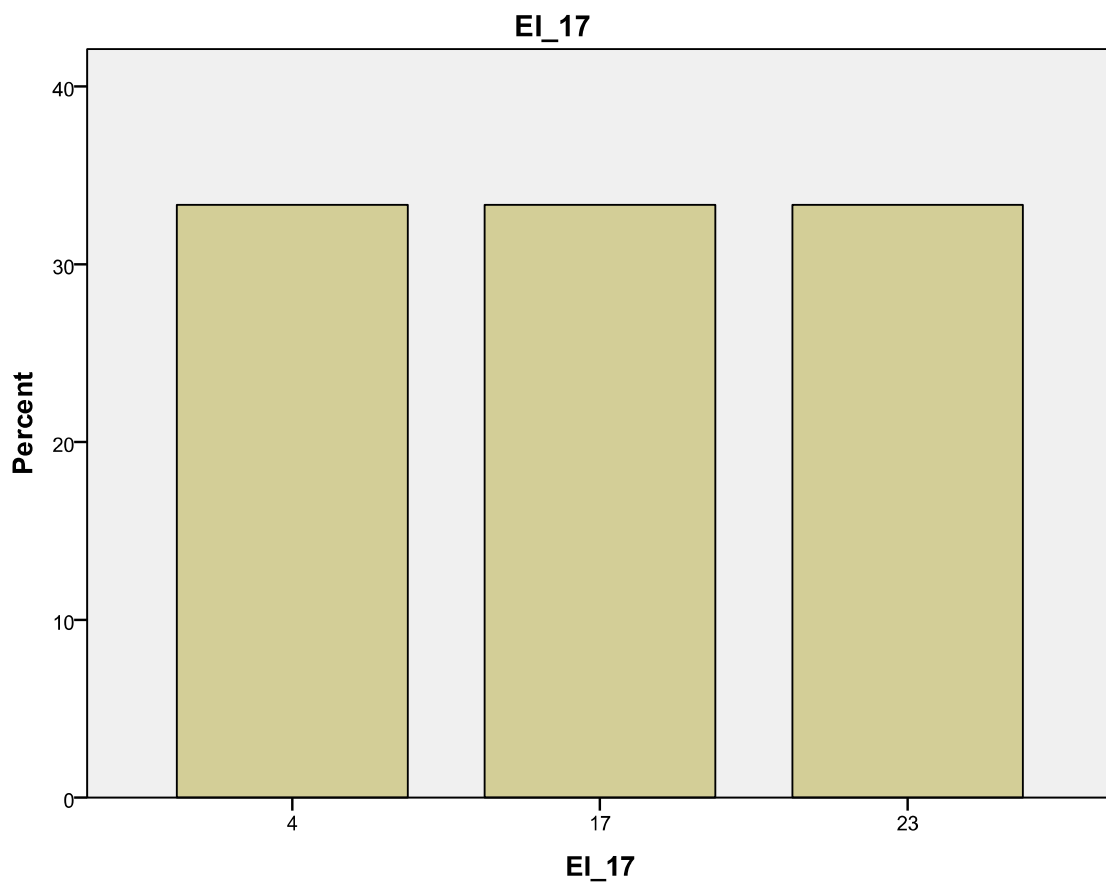
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από τα αγγεία.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από τις γυναικολογικές παθήσεις.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από το μυοσκελετικό σύστημα.

18. Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 17<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης

**EI\_17=εξωεντερική 17**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	4	1	.2	33.3	33.3
	17	1	.2	33.3	66.7
	23	1	.2	33.3	100.0
	Total	3	.7	100.0	
Missing	System	434	99.3		
Total		437	100.0		

Εξωεντερικές εκδηλώσεις και συμπτώματα 17<sup>η</sup> σειρά εμφάνισης





Παρατηρούμε από την έρευνα ότι συχνότερα συμπτώματα ή/ και εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται :

- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από τους οφθαλμούς.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από τις γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές παθήσεις.
- Σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από το ουροποιητικό σύστημα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 438 ασθενείς σχετικά με τη συχνότητα των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι:

Ως πρώτη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι σε 48 ασθενείς με ποσοστό 11.0% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 41 ασθενείς με ποσοστό 9.4% από τα αγγεία. Σε 38 ασθενείς με ποσοστό 8.7% με ποσοστό από το μυοσκελετικό σύστημα. Σε 22 ασθενείς με ποσοστό 5.0% από ψυχιατρικές παθήσεις. Σε 10 ασθενείς με ποσοστό 2.3% από προηγούμενες εγχειρήσεις στην κοιλιά. Σε 7 ασθενείς με ποσοστό 1.6% από το ουροποιητικό σύστημα. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 0.2% από ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Ως δεύτερη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι σε 49 ασθενείς με ποσοστό 13.5% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 34 ασθενείς με ποσοστό 9.4% από τις ορθοπεδικές παθήσεις. Σε 26 ασθενείς με ποσοστό 7.2% από ρευματικές παθήσεις. Σε 21 ασθενείς με ποσοστό 5.8% από τους οφθαλμούς. Σε 12 ασθενείς με ποσοστό 3.3% από γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές παθήσεις. Σε 10 ασθενείς με ποσοστό 2.8% από το κατώτερο πεπτικό. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 0.3% από τους λεμφαδένες.

Ως τρίτη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι σε 33 ασθενείς με ποσοστό 11.7% από ορθοπεδικές παθήσεις. Σε 31 ασθενείς με ποσοστό 11.0% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 16 ασθενείς με ποσοστό 5.7% από το ήπαρ και τα χοληφόρα. Σε 14 ασθενείς με ποσοστό 4.9% από ψυχιατρικές παθήσεις. Σε 10 ασθενείς με ποσοστό 3.5% από τα αγγεία. Σε 8 ασθενείς με ποσοστό 2.8% από ρευματικές παθήσεις. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 0.4% από ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Ως τέταρτη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι σε 33 ασθενείς με ποσοστό 15.7% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 26 ασθενείς με ποσοστό 12.6% από ορθοπεδικές παθήσεις. Σε 12 ασθενείς με ποσοστό 5.8% από πνευμονικές παθήσεις. Σε 10 ασθενείς με ποσοστό 4.8% από γυναικολογικές παθήσεις. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 0.5% από τους λεμφαδένες.

Ως πέμπτη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι σε 26 ασθενείς με ποσοστό 15.3% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 22 ασθενείς με ποσοστό 12.9% από ορθοπεδικές παθήσεις. Σε 11 ασθενείς με ποσοστό 6.5% από το ήπαρ και τα χοληφόρα. Σε 9 ασθενείς με ποσοστό 5.3% από το καρδιαγγειακό σύστημα. Σε 7 ασθενείς με ποσοστό 4.1% από τους οφθαλμούς. Σε 28 ασθενείς με ποσοστό 0.6% από το κατώτερο πεπτικό.

Ως έκτη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων παρατηρούμε ότι με ποσοστό 16.1% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 17 ασθενείς με ποσοστό 13.7% από ορθοπεδικές παθήσεις. Σε 13 ασθενείς με ποσοστό 10.5% από τους οφθαλμούς. Σε 8 ασθενείς με ποσοστό 6.5% από το καρδιαγγειακό σύστημα. Σε 6 ασθενείς με ποσοστό 4.8% από γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές παθήσεις. Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 1.6% από ενδοκρινολογικές παθήσεις.

Ως έβδομη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων παρατηρούμε ότι: σε 19 ασθενείς με ποσοστό 20.9% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 12 ασθενείς με ποσοστό 13.2% από ορθοπεδικές παθήσεις. Σε 11 ασθενείς με ποσοστό 12.1% από ρευματικές παθήσεις. Σε 7 ασθενείς με ποσοστό 7.7% από πνευμονικές παθήσεις. Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 2.2% από το αιμοποιητικό σύστημα. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 1.1% από γυναικολογικές παθήσεις.

Ως όγδοη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι: σε 13 ασθενείς με ποσοστό 19.1% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 9 ασθενείς με ποσοστό 13.2% από νευρολογικές παθήσεις. Σε 8 ασθενείς με ποσοστό 11.8% από ορθοπεδικές παθήσεις. Σε 5 ασθενείς με ποσοστό 7.4% από τα αγγεία. Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 4.4% από το μυοσκελετικό σύστημα. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 1.5% από το ενδοκρινολογικό σύστημα.

Ως ένατη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι: σε 7 ασθενείς με ποσοστό 14.0% από το ήπαρ και τα

χοληφόρα. Σε 6 ασθενείς με ποσοστό 12.0% από ορθοπεδικές παθήσεις. Σε 6 ασθενείς με ποσοστό 12.0% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 4 ασθενείς με ποσοστό 8.0% από τα αγγεία. Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 6.0% από ΩΡΛ. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 2.0% από ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Ως δέκατη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι: σε 8 ασθενείς με ποσοστό 20.5% από ορθοπεδικές παθήσεις. Σε 5 ασθενείς με ποσοστό 12.8% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 4 ασθενείς με ποσοστό 10.3% από τους οφθαλμούς. Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 7.7% από νευρολογικές παθήσεις. Σε 5 ασθενείς με ποσοστό 12.8% από γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές παθήσεις. Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 5.1% από το καρδιαγγειακό σύστημα.

Ως ενδέκατη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι: σε 6 ασθενείς με ποσοστό 21.4% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 4 ασθενείς με ποσοστό 14.3% από το αιμοποιητικό σύστημα. Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 10.7% από τους οφθαλμούς. Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 7.1% από το καρδιαγγειακό σύστημα. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 3.6% από γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές παθήσεις. Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 10.7% από το ήπαρ και τα χοληφόρα.

Ως δωδέκατη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι: σε 3 ασθενείς με ποσοστό 15.0% από ορθοπεδικές παθήσεις. Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 10.0% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 10,0% από τα αγγεία. Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 10.0% από νευρολογικές παθήσεις. Σε 2 ασθενείς με ποσοστό 10.0% από το καρδιαγγειακό σύστημα.

Ως δέκατη τρίτη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι: σε 3 ασθενείς με ποσοστό 20.0% από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 6.7% από ρευματικές παθήσεις. Σε 3 ασθενείς με ποσοστό 20.0% από ορθοπεδικές παθήσεις. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 6.7% από τον θυροειδή/ θύμο αδένα. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 6.7% από το μυοσκελετικό σύστημα. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 6.7% από ΩΡΛ.

Ως δέκατη τέταρτη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι: σε 2 ασθενείς με ποσοστό 20.0% από ορθοπεδικές

παθήσεις. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 10.0% από τους οφθαλμούς. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 10.0% από γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές παθήσεις. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 10.0% από το ανώτερο πεπτικό. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 10.0% από τους λεμφαδένες. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 10.0% από το ουροποιητικό σύστημα.

Ως δέκατη πέμπτη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι: σε 3 ασθενείς με ποσοστό 50.0% από γυναικολογικές παθήσεις. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 16.7% από τα αγγεία. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 16.7% από τους οφθαλμούς. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 16.7% από τους λεμφαδένες.

Ως δέκατη έκτη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι: σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από τα αγγεία. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από τις γυναικολογικές παθήσεις. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από το μυοσκελετικό σύστημα.

Ως δέκατη έβδομη σειρά εμφάνισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι: σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από τους οφθαλμούς. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από τις γενικές μη ειδικές ψυχοσωματικές παθήσεις. Σε 1 ασθενή με ποσοστό 33.3% από το ουροποιητικό σύστημα.

Όσο αφορά την κύρια θεραπεία των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συμπτωμάτων παρατηρούμε ότι: Σε 68 ασθενείς με ποσοστό 15.7% τους χορηγήθηκε μεσαλαζίνη, κορτιζόνη και άλλο φάρμακο. Σε 44 ασθενείς με ποσοστό 10.1% τους χορηγήθηκε μεσαλαζίνη. Σε 41 ασθενείς με ποσοστό 9.4% τους χορηγήθηκε μεσαλαζίνη και κορτιζόνη. Σε 26 ασθενείς με ποσοστό 6.0% τους χορηγήθηκε μεσαλαζίνη, αζαθειοπρίνη και κορτιζόνη. Σε 9 ασθενείς με ποσοστό 2.1% τους χορηγήθηκε μεσαλαζίνη, αζαθειοπρίνη, remicade και κορτιζόνη. Σε 8 ασθενείς με ποσοστό 1.8% τους χορηγήθηκε κορτιζόνη.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΠΕ), περιλαμβάνουν τη νόσο Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, οι οποίες χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του πεπτικού συστήματος. Τα ΙΦΠΕ προσβάλλουν διαφορετικά άτομα και με διαφορετικό τρόπο.

Σε ορισμένα άτομα με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα είναι δυνατό να προσβληθούν και άλλα μέρη του σώματος, που είναι γνωστές ως «εξωεντερικές εκδηλώσεις».

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις έπονται της εκδήλωση της νόσου. Σε σπάνιες περιπτώσεις προηγούνται της νόσου, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρξουν περισσότερες από μία επιπλοκές.

Οι περισσότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις παρατηρούνται από τις αρθρώσεις, το ήπαρ, δέρμα, νεφρούς, μάτια. Επίσης, η θρόμβωση αποτελεί μία σοβαρή και θανατηφόρο επιπλοκή. Σοβαρό πρόβλημα επίσης είναι οι ψυχικές διαταραχές των ασθενών.

Κάποιες παθήσεις όπως η σκληρυντική χολαγγειίτιδα, η κίρρωση η ιερολαγονίτιδα παρουσιάζουν ύφεση, μαζί με τη βελτίωση της νόσου.

Συνήθως, η αντίδραση των ασθενών στην διάγνωση του γιατρού είναι αρνητική. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται ψυχολογική υποστήριξη. Επιπροσθέτως, ο ασθενής είναι σημαντικό να ακολουθεί το θεραπευτικό πρόγραμμα και να γνωρίζει τι να κάνει σε περίπτωση που εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα. Η αποδοχή της νόσου από τον ασθενή και ο συμβιβασμός του με τη νόσο αυτή για «όλη» του τη ζωή έχει ιδιαίτερη σημασία για τον θεράποντα ιατρό, έτσι ώστε να πετύχει το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

## **BIBΛIOΓΡΑΦΙΑ**

1. Aadland E, Odegaard OR, Roseth A, Try K. Free protein S deficiency in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 333-5.
2. Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity and nutritional status. *Scand J Gastroenterol* , 1997, 32: 1013-1021.
3. Alexander F. *Psychosomatic Medicine*. North, N. York, 1950.
4. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology* 2003; 124:791-4.
5. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:255-281.
6. Andrews H, Barczak P, Allan RN. Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 1987, 28: 1600-1604.
7. Andus T, Herfarth H, Obermeier F, Schreiber S. Improvement of arthritis / arthralgia after treatment with infliximab (remicade) in a German prospective open label multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120: P A 621.
8. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Hepatology* 1999; 30: 325-332.
9. Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, et al.
10. Balan V, LaRusso N. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clin North Am* 1995; 24: 647-669.
11. Banares AA, Jover JA, Fernandez- Guitierrez : Bowel Inflammation in anterior uveitis and spondylarthropathy. *J Rheumatol*. 1995; 22: 1112-1117.
12. Bargen JA. Complication and sequelae of crohnic ulcerative colitis. *Ann Int Med* 1930; 3:335- 339.
13. Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venus complicating crohnic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1963; 58:17-31.
14. Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1424-9.

15. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, et al. Ulcerative colitis has an aggressive disease after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1998; 30: 641-644.
16. Bergquist A, Lindberg G, Saarine S et al. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives, *J Hepatol* 2005; 42: 252- 256.
17. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population cohort study. *Thromb Haemostat* 2001; 85: (3): 430-4.
18. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W et al. The incidence of fractures among patient with IBD: a population – based study. *Ann Intern Med* 2000, 133: 795-9.
19. Bernstein C, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in IBD: a population – based study. *Am J Gastroenterology* 2001; 96 (4): 1116-22.
20. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population- based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122.
21. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA Technical Review on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795-841.
22. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population- based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 827-836.
23. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van den den PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V association with resistance activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
24. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Coltran RS, Gimbrone MA. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4533-7.
25. Bewig B, Manske I, Botcher H, Bastian A, Nitsche R, Folsch UR. Crohn's disease mimicking sarcoidosis in bronchoalveolar lavage. *Respiration* 1999; 66:467-469.



26. Biancome L, Michetti P, Travis S et al. European evidence- based Consesus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *Journal of Crohn's and colitis* 2008.
27. Bollow M, Braun J, Hamm B, et al. Early sacroilitis in patients with spondylarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium – enhanced MR imaging. *Radiology* 1995; 194: 529- 536.
28. Brooke BN, Dykes RW, Walker FC. A study of liver disorder in ulcerative colitis. *Postgrad Med J* 1961; 37: 245- 251.
29. Broome U, Lofberg R, Veress R, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative indicator of increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22: 1404-1408.
30. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carrey MC, Groen AK, Tytgat GN. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999 Jun; 116(6): 1420-7.
31. Bywaters E, Ansell B. Arthritis associated with ulcerative colitis: a clinical and pathological study. *Ann Rheum Dis* 1958; 17: 169-83.
32. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondilitis. *Jama* 1977; 237: 2613- 2614.
33. Calkins BM. A meta- analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841-54.
34. Cameron JL, Pitt HA, Zinner MJ, et al. Resection of hepatic duct bifurcation and tractic stenting for sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1988; 207: 614-622.
35. Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 151-183.
36. Carey JB Jr. Bile acids, cirrhosis, and human evolution. *Gastroenterology* 1964; 46:490-493.
37. Chapman RW, Kelly PMA, Heryet A, et al. Expresssion of HLA- DR antigens on ble duct epithelium in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1988; 29: 422-427.
38. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis, AASLD practice guidelines 2010, *J Hepatology* 2001; Vol 51, No 2.

- 39.** Cholangitis E, Shusang V., Papatheodoridis G.V. et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation, *Liver transplantation* 2008; 14: 138- 143.
- 40.** Gregorio GV, Portmann B, Karani J et al. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in children: a 16- year prospective study, *Hepatology* 2001; 33: 544- 553.
- 41.** Christodoulou D, Katsanos K, Baltayiannis G, Tzabouras N, Tsianos EV. A report on efficacy and safety of azathioprine in a group of inflammatory bowel disease patients in northwest Greece. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1021- 1024.
- 42.** Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig liver dis* 2002; 34: 781- 786.
- 43.** Christodoulou DK, Tsianos EV. Anemia in inflammatory bowel disease- the role of recombinant human erythropoietin. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 222- 227.
- 44.** Chrisopoulos C, Savva S, Pylarinou S, Diakakis A, Papavassiliou E, Economopoulos P. Localised gastrocnemius myositis in Crohn's disease. *Clin Rheumatol* 2003; 22:143- 145.
- 45.** Clegg DO, Reda DJ, Wesman JH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2004-12.
- 46.** Collins CE, Rampton DS. Review article: platelets in inflammatory bowel disease- pathogenetic role and therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(2): 237-47.
- 47.** Cornelis BHW Lamers. Treatment of extraintestinal complications of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9 (9): 850-3.
- 48.** Crippin JS, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: Etiology and immunology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 261- 265.
- 49.** Creemers MCW, Van Riel PLCM, Franssen MJAM, et al. Second line treatment in seronegative spondylarthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 71-81.
- 50.** Das KM. Relationship of extraintestinal involvement in inflammatory bowel disease: New insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci.* 1999; 44:1-13.

- 51.** Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1-13.
- 52.** Dahlback B, Carisson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously recognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: proaction of a cofactor to a activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1004-8.
- 53.** Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long-term relief of the pruritis complication hepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966; 50: 323-332.
- 54.** David P, Thomson A, Lentle B. Quantitative sacroiliac scintigraphy in patients with Crohn's disease. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 234-7.
- 55.** Dejako C, Angelberger S, Waldhoer T, et al. Pregnancy and birth outcome under thiopurine therapy for IBD. *Gastroenterology* 2005; 128(suppl 2):A12.
- 56.** De Keyser F, Van Damme N, De Vos M, Mielants H, Veys EM. Opportunities for immune modulation in the spondyloarthropathies with special reference to gut inflammation. *Inflamm Res* 2000; 49:47-54.
- 57.** De Vos M; Joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 (Suppl.4):36-42.
- 58.** Dhillon AP, Antony A, Slim R, Wakefield AJ, Sankey EA, Hudson M, Pounder RE. Mucosal capillary thrombi in rectal biopsies. *Histopathology* 1992; 21: 127-33.
- 59.** Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, et al. Primary sclerosing cholangitis: refusion and validation of survival models. *Gastroenterology* 1992; 103: 1893- 1901.
- 60.** Dignass AU, Hartmann F, Sturm A, et al. Management of IBD during Pregnancy. *Dig Dis* 2009;27: 341.
- 61.** Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The Euroean spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218- 1227.
- 66.** Dougados M, van der Linder S, Juhlin R, et al for the European Spondyloarthropathy group: The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-26.

67. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo- Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy: a randomized, multicenter, double blind, place -bo- controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 32: 618-27.
68. Dougados M, van der Linden S. Leirisalo – Repo M. et al. Sulphasalazine in the treatment of spondyloarthropathy: a randomized multicenter. Double- blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38.
69. Drossman DA, Leserman J, Nachman G, et al. Prevalence of abuse among patients referred for functional and organic gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 1990, 98: 346.
70. Drusky A, Heckmann J, Engelhardt A, Neundorfer. Myositis – a rare complication of Crohn’s disease. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1996; 64: 422- 424.
71. Duerr RH, Tagran SR, Landers CJ, et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link bowel disease and sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1385-1386.
72. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, LaRusso NF, Lindsay KL, Wiesner RH, Shanahan F. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1991; 110:1385-91.
73. Duker JS, Brown GC, Brooks L. Retinal vasculitis in Crohn’s disease. *Am Jour Ophthalmol*. 1987; 103: 664-668.
74. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Part III. Complications. *Gut* 1964;5:1-15.
75. Elman MH, Hanauer S, Sitrin M, Cohen R, Crohn’s disease arthritis treated with infliximab: an open trial in four patients. *J Clin Rheumatol* 2001;7:67-71.
76. Ernst O, Asselah T, Sergent G, Calvo M, Talbodec N, Paris JC, L’Hermine C. MR cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentegol*. 1998 Oct; 171: 1027- 30.
77. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti- inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:619-22.
78. Farmer RG, Hawk W, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn’s disease: A statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68: 627- 35.

- 79.**Fausa O, Schrupf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 31-39.
- 80.**Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case – control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1949-54.
- 81.**Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos Vasileios , Christodoulou D,Asproudis Is,Tsianos E.V.Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A prospectivesingle- centerstudy. *Inflammatory Bowel Diseases* Volume 15, Issue 1, Date: January 2009, Pages: 29-34.
- 82.**Fellerman K, Rudolph B, Witthoft T, Herrlinger KR, Tronnier M, Ludwig D, Stange EF. Sweet syndrome and erythema nodosum in ulcerative colitis, refractory to steroids: successful treatment with tacrolimus. *Med Klin (Munich)* 2001;96:105- 108.
- 83.**Filip de Keyser et al. Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24(4): 785-813.
- 84.**Finkelstein W. Treatment of Acute Episcleritis Associated with Crohn’s Disease with Infliximab. *Am J Gastro.* 2002; 97:S152.
- 85.**Fomberstein B. Yerra N, Pitchumoni CS. Rheumatological complications of GI disorders. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1090- 1103.
- 86.**Φιλιπούλου Μ. Η έννοια του ψυχοσωματικού και η ψυχοσωματική προσέγγιση στο Γενικό Νοσοκομείο. Σύγχρονες Εκδόσεις , 2001, Θεσσαλονίκη, σελ. 73-77.
- 87.**Gaffney PR, Doyle CT, Graffney A, et al. Paradoxical response to heparin in 10 patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 90: 220-3.
- 88.**Gerenini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A , Frieri G, Del Rosso A, Viscido A, Galletti B, Fazzi M, Tonelli F, Matucci – Cerinic M. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn’s disease: an open study on the efficacy in inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1664- 1669.
- 89.**Gorman J, Sack K, Davis J. Treatment of ankylosing spondilitis by inhibition of tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 2002; 346:1349-56.
- 90.**Gladman DD. Clinical Aspects of the Spondylarthropathies. *Am j Med Sci* 1998; 316(4): 239-49.

- 91.** Grant AJ, Laror PF, Salmi M, et al. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2002; 359:150-158.
- 92.** Gravallesse EM, Kantrowitz FG. Arthritic Manifestations of inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(7):703-9.
- 93.** Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, Poterucha JJ, Rosen CB, Gores GJ, LaRusso NF, Krom RA: Long – term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999, 30:1121-1127.
- 94.** Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra- intestinal complications of Crohn’s disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55: 401.
- 95.** Greenstein A, Janowitz H, Sachar D. Extra- intestinal complications of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Medicine* 1976; 55(6): 401-12.
- 96.** Grip O, Svensson PJ, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 619-23.
- 97.** Guedon C, Le Cam- Duchez V, Lalude O, et al. Prothrombotic inherited abnormalities of more than factor V Leiden mutation do not play a role in venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1448-54.
- 98.** Gur C, Diav- Citrin O, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 93.
- 99.** Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, Larusso NF, Lindor KD. High- dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 May; 96(5):1558-62.
- 100.** Herrlinger KR, Stange EF. The pancreas and inflammatory bowel diseases. *Int J Pancreatol*. 2000 Jun; (3): 171-9.
- 101.** Hermans PJ, Fievez ML, Descamps CL, et al. Granulomatous synovitis and Crohn’s disease. *J Rheumatol* 1984; 11: 710-2.
- 102.** Hobson CH, Butt TJ, Ferry DM, et al. Enterohepatic circulation of bacterial chemotactic peptide in rats with experimental colitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1006-1013.

- 103.**Holden W, Orchard T, Wordworth P, Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:513-530.
- 104.**Huang C, Lichtenstein DR. Pancreatic and biliary tract disorders in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2002; 12: 535-59.
- 105.**Hutchinson R, Tyrrel PN, Kumar D, Dunn JA, Li JK, Allan RN. Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. *Gut.* 1994 Jan; 35(1): 94-7.
- 106.**Iacovides A, Iordanidis P, Gounaris M, Daffas A, Ierodikonou Ch. Somatic symptoms in depressive patients of the Psychiatric Department of a General Hospital. *Scientific Annals of Faculty of Medicine* 1993, 20: 77-84.
- 107.**Ierodiaconou Ch, Iacovides A. Somatic manifestations of depressive patients in different psychiatric settings. *Psychopathology*, 1987, 20: 136-143.
- 108.**Ιεροδιακόνου Χ. Ψυχιατρικές γνώσεις για κάθε γιατρό. Εκδόσεις Μαστορίδη. Θεσσαλονίκη, 2000.
- 109.**Jackson LM, O' Gorman PJ, O' Conell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical 183-188.
- 110.**Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-161.
- 111.**Jiang, Li\*; Xia, Bing et al. Retrospective Survey of 452. Patients With Inflammatory Bowel Disease in Wuhan City, Central China. *Inflammatory Bowel diseases* 2006.
- 112.**John D. Reveille. HLA-B27 and the Seronegative Spondyloarthropathies. *Am J Med Sciences* 1998; 316(4): 239-49.
- 113.**Joren PG, Hermans GR, Haber L, Kocks MM, Vermeylen J, Parizel GA. Acquired protein and S deficiency, inflammatory bowel disease and cerebral thrombosis. *Blut* 1990; 61: 3-10.
- 114.**IgG4 – related sclerosing disease, T. Kamisawa, A Okamoto, *World J Gastroenterol* 2008,14: (25): 3948 – 3955.
- 115.**Kaplan MM. Medical approaches to primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11:56-63.
- 116.**Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos EV. Axillary hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab in Crohn's disease patient. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2155-2156.

- 117.**Katz J, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385.
- 118.**Kaufman I, Capsi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int* 2004; 12:63-66.
- 119.**Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jun;2(6):266-72.
- 120.**Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Mouzas IA, et al. Resistance to activated protein C and levels of free protein S in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 190-4.
- 121.**Koutroubakis IE. Unraveling the mechanisms of thrombosis in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5): 1325-7.
- 122.**Kulniqq S, Gasche C- Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(11-12): 1507- 23.
- 123.**Kuriva LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health*, 2001, 55: 716-720.
- 124.**Kurt de Vlam et al. Spondyloarthropathy is underestimated in Inflammatory Bowel Disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27(12): 1860- 65.
- 125.**Lack B. Psychological aspects of inflammatory bowel disease. *Wien Klin Wochenschr*, 1986, 98:544-547.
- 126.**Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Orv Hetil* 2003.
- 127.**Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25- year follow- up study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2300- 2307.
- 128.**Lanna CC, Ferrari Mde L, Rocha SL, Nascimento E, de Carvahlo MA, da Cunha AS. A cross- sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and



ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2008 Apr; 27(4): 503-9. Epub 2007 Dec 21.

**129.** Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924-933.

**130.** Levine JB, Lukawski – Trubish D. Extraintestinal considerations in inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin NA*. 1995; 24:633-646.

**131.** Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621.

**132.** Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing cholangitis- Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N. Engl J Med*. 1997 Mar 6;336(10):691-5.

**133.** Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336:691-693.

**134.** Lindor KD, Wiesner RH, Katzmann JA, et al. Lymphocyte subsets in primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 720- 725.

**135.** Lindstorm C, Wransby I, Ostberg G. Granulomatous arthritis in Crohn's disease. *Gut* 1972;13: 257-9.

**136.** Lipsitt D. Gastrointestinal disorders. In *Psychosomatic disorders (chapter 25)*. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Kaplan and Sadok (Eds), Fourth Edition, Williams and Willkins, 1985, p.p. 1169-1179.

**137.** Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology* 1995; 45: 416-421.

**138.** Ludwig J. Small- duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11:11-7.

**139.** Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, et al. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology* 1981;1: 632-640.

**140.** Ludwig J, Kim CH, Wiesner RH, et al. Floxuridine- induced sclerosing cholangitis: an ischemic cholangiopathy. *Hepatology* 1989; 9: 2215-218.

**141.** Ludwig J, LaRusso NF, Wiesner RH. Primary sclerosing cholangitis. *Contemp Issue Pathol* 1986; 8: 193- 213.

- 142.**Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondylarthropath. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115:61-64.
- 143.**Maggs J, Chapman R. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008, 24: 377- 383.
- 144.**Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary diseases: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 25: 520-527.
- 145.**Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:910 -4.
- 146.**Mahadeva R, Walsh G, Flower CD, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 41-48.
- 147.**Marteau P, Devaux CB. Mesalazine during pregnancy. *Lancet* 1994;344:1708.
- 148.**Marzo- Ortega H, McGonagle D, O' Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:74-76.
- 149.**May GR, Bender CE, LaRusso NF, et al. Nonoperative dilatation of dominant strict and primary sclerosing cholangitis. *Am J Roentgenol* 1985; 145: 1061-1064.
- 150.**May E, Marker- Hermann E, Wittig BM, Tzeitz M, Meyer zum Buschenfelde KH, Duchmann R. Identical T- cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthritis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1969- 703.
- 151.**McEniff N, Eustace S, McCarthy C, O' Malley M, O'Morain CA, Hamilton S. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging* 1995; 19(4):258-62.
- 152.**Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Diaz – Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 297- 300.
- 153.**Μούζας Γ, Πάλλης Α. Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής στις φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, με ειδικά ερωτηματολόγια. Το παράδειγμα των χειρουργικών επεμβάσεων. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 2001, 18: 267-271.

- 154.**Michell NP, Lakr P, Langman MJ. Heparin therapy for ulcerative colitis? Effects and mechanisms. *Er J Gastroenterol Hepatol* 2001 Apr; 13 (4): 449-56.
- 155.**Miehler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Schol S, Vogelsang H, Novasek G. Is inflammatory bowel disease: an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53: 542-548.
- 156.**Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de vos M, Goemaere S, de Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology II. Histological aspects. *J Rheumatol* 1995; 22: 2273-8.
- 157.**Mintz R, E R. Feller, R L. Bahr, S A. Shah. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases Volume 10, Issue 2, Date: March 2004, Pages: 135-130.*
- 158.**Mitchell A, Guyatt G, Singer J, Irvine EJ et al. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 1998, 10:306-310.
- 159.**Nassif A, Longo WE, Mazuski JE, Vernova AM, Kaminski DL. Role of cytokines and platelets activating factor in inflammatory bowel disease. Implications for therapy. *Dis Colon Rectu* 1996; 39:217-23.
- 160.**Nemiach J.C. Alexithymia- Theoretical Considerations. *Psychotherapy and Phychosomatics*, 1977, 28: 199-206.
- 161.**North CS, Alpers DH. A review of studies of psychiatric factors in Crohn's disease: etiologic implications. *Ann Clin. Phychiatry*, 1994, 6: 117-124.
- 162.**Olsson R, Hagerstand I, Broome U, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 110:1319-1323.
- 163.**Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718.
- 164.**Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123:714-718.
- 165.**Orchard TR, Jewell DP. The importance of ileocecal integrity in the arthritic complications of Crohn's disease inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 39:711-716.

- 166.Orchard TR, Jewell DP. Peripheral arthritis in inflammatory bowel disease. Evidence for a non- HLA linked arthropathy. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1359-65.
- 167.Orchard TR, Thiyagaraja S, Weish KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical Phenotype is related to HLA Genotype in the Peripheral Arthropathies of IBD. *Gastroenterology* 2000; 118(2): 274-8.
- 168.Orchard TR, Vaughan R, Welsh KI, et al. Association of the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease with oral ulceration and MHC Class I Chain Like gene A (MICA). *Gastroenterology* 1999; 116(4): A789.
- 169.Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42:387-39.
- 170.Orchad TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-91.
- 171.Padovan M, Castellino G, Govoni M, Trotta F. The treatment of the rheumatological manifestations of the inflammatory bowel diseases *Rheumatol Int* 2006; 26:953-958.
- 172.Παπαβασιλείου Κ, Γουλιάμος Α. *Ακτινολογία 1987 Βιβλίο πρώτο*: 179-80.
- 173.Papatheodoridis GV, Hamilton M, Rolles K, et al. Liver transplanation and inflammatory bowel disease. *J Hepatol* 1998; 28:1070-1076.
- 174.Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Ann Ophthalmol* 1982; 14; 356-360.
- 175.Phillips SF. Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. *Dig Surg* 2001; 18:51-55.
- 176.Porayoko MK, Wiesner RH, LaRusso NF, et al. Patients with asymptomatic primary sclerosing cholangitis frequently have progressive disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1594- 1602.
- 177.Raj V, Lichtenstein DR. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:491-512.
- 178.Rasmussen HH, Fonager K, Sorensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow- up study. *Scand J Gastroenterol.* 1999 Feb; 34(2): 199- 201.

- 179.**Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage- Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32:604-10.
- 180.**Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation 2002; Vol 8, No 7: pp 575- 581.
- 181.**Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of FV Leiden. *Lancet* 1995; 346:1133-4.
- 182.**Rodriquez- Reyna TS, Martinez- Reyes C, Yamamoto- Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15:5517-5524.
- 183.**Rosendaal FR, Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-73.
- 184.**Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for FV Leiden (APCR). *Blood* 1995; 85: 1504-8.
- 185.**Rosen HN. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. UpTo Date.
- 186.**Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, et al. Cholangiocarcinoma complicating sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1991; 213:21-25.
- 187.**Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Landers C, Jewell DP. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1845-1853.
- 188.**Roussomoustakaki J, Satsangi J, Welsh K, et al. Genetic markers may predict disease behaviour in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1845- 1853.
- 189.**Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh KI, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112(6): 1645-53.
- 190.**Russell AS, Percy JS, Schaut JS, Sartor VE, Goodhart JM, Sherbaniuk RW, et al. Transplantation antigens in patients with Crohn's disease: the linkage of associated ankylosing spondylitis with HLA-W27. *Am J Dig Dis* 1995; 20: 359-61.
- 191.**Salvarini C, Fornaciari G, Beltrami M, Macchioni PL. Muscyletecal manifestations in inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med* 2000; 11:210- 214.

- 192.**Salvarini C, Vlachonicolis IG, van der Heije DM, et al. Musculoskeletal manifestations in a population – based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1307- 1313.
- 193.**Scarpa R, Del Puente A, D' Arienzo A, et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol* 1992; 19: 373-377.
- 194.**Sandborn WJ, Stenson WF, Bryskov J, et al . Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo- controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-11.
- 195.**Schulman MF, Sugar A. Peripheral corneal infiltrates in inflammatory bowel disease. *Ann Ophthamol.* 1981; 13: 109-113.
- 196.**Schwartz RA, Schwartz IK. Psychiatric disorders associated with Crohn's disease. *Int J Psychiatry Med*, 12: 67-73.
- 197.**Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; 46(Suppl I): i1-i8.
- 198.**Scur PH. Arthritis associated with gastrointestinal disease. UpToDate.
- 199.**Seibold F, Klein R, Jakob F. Polymyositis, alipicia universalis and primary sclerosing cholangitis in a patient with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 121-124.
- 200.**Seibold F, Weber P, Klein R, Berg PA, Wiedmann KH. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1992; 33: 657 – 662.
- 201.**Selby WS, Janossy G, Manson DY, Jewell DP. Expression of HLA – DR antigens by colonic epithelium in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 1983; 53: 614- 618.
- 202.**Shetty K, Ribicki L, Carey WD. The Child- Puch classification as a prognostic indict survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1997; 25: 1049- 1053.
- 203.**Siegel JH, Barnes S, Morris JS. Bile acids in liver disease associated with inflammatory bowel disease. *Digestion* 1977; 15: 469-481.
- 204.** Silveira MG, Lindor K. Clinical features and management of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (21): 3338- 3349.

- 205.**Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE , Pickard TD, Rosenbaum JT. A prospective trial infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 903-912.
- 206.**Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russel AS, Bjarnason I. IBD and spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2728 – 2736.
- 207.**Snook JA, de silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989; 106: 533-539.
- ponchyloarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44(12): 2728-36.
- 208.**Souto JC, Martinez E, Roca M, Mateo J, Pujol J, Gonzalez D, Fontcuberta J. Prothrombotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1883-9.
- 209.**Stevens TRJ, James JP, Simmonds NJ, McCarthy DA, Laurenson IF, Maddison PJ, Rampton DS. Circulating von Willebrand factor in inflammatory bowel disease. *Gut* 1992; 33: 502-6.
- 210.**Su C, Judge T, Lichtenstein G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:307-327.
- 211.**Taggart A, Gardiner P, Mc Evoy F, Hopikns R, Bird H. Which is the active moiety of sulphalazine in ankylosing spondylitis – a randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1400- 1405.
- 212.**Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-5.
- 213.**Tavarel Veroso F, Carvahlo J, Margo F. Immune related systemic manifestation of IBD: a prospective study of 792 patients. *J Clin Gastr* 1996; 23: 29-34.
- 214.**Primary sclerosing cholangitis, Talwalkar JA, , Lindor KD. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 62-72.
- 215.**Thomas PD, Keat AC, Forbes A, Ciclitira PJ, Nicholls RJ. Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis following restorative proctocolectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1001- 1005.
- 216.**Thompson NP, Wakefield AJ, Pounder RE. Inherited disorders of coagulation appear to protect against inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1011-5.

- 217.**Tsianos EV, Katsanos KH, Christodoulou D et al. Continuing low incidence of Crohn's disease in Northwest Greece. *Dis liver Dis* 2003; 35: 99-103.
- 218.**Turog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germ – free state prevents development of gut and joint inflammation in HLA- B27 transgenic rats. *J Exp*
- 219.**Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence – based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010.
- 220.**Van Assche G, Van Ranst M, Sciote R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, Verbeeck J, Geboes K, Robberecht W, Rutgeerts P. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N. Engl J Med* 2005; 353: 362: 368.
- 221.**Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of TNF- $\alpha$  blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000; 356:1821- 1822.
- 222.**Van Erpecum KJ, Smits SJ, van de Meeberg PC, Linn FH, Wolfhagen FH, vanBerge- Henegouwen GP, Algra A. Risk of primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmoking behavior. *Gastroenterology*. 1996;110:1385-91
- 223.**Van Milligen de Wit AW, van Deventer SJ, Tytgat GN. Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: implications for therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 893-900.
- 224.**Vrij AA, Jansen JM, Schoon EJ, de Bruine A, Hemker HC, Stockbrun RW. Low molecular weight heparin treatment in steroid refractory ulcerative colitis: clinical outcome and influence on mucosal inflammatory capillary thrombi. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2001; 234: 41-7.
- 225.**Wakefield AJ, Sawyerr AM, Phillon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AAM, Pounder RE. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989; 2: 1057-62.
- 226.**Walker EA, Gelfand AN, Gelfand MD et al. Psychiatric diagnoses, sexual and physical victimization in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. *Psychol. Med.*, 1995, 25: 1259-1267.
- 227.**Walker JC, Selva D, Pietrus G, et al. Optic disc swelling in Crohn's disease. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1998; 26: 329-332.



- 228.**Weber P, Seibold F, Jenss H. Acute pancreatitis in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 1993 Dec; 17(4): 286-91.
- 229.** Wedemeyer T, Kubicka SD et al. The challenges in primary sclerosing cholangitis – Aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatology* 2008, 48 :38-57.
- 230.**Weiner SR, Clarke J, Taggart NA, et al. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 353-66.
- 231.**Weiss A, Mayer L. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bow Dis* 1997:623-32.
- 232.**Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 295- 300.
- 233.**White H. Colitis. *Lancet* 1895; I 537-8.
- 234.**Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10:430-436.
- 235.**Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause – specific mortality in ulcerative colitis: follow – up of a population – based cohort in Conpenhagen Country. *Gastroenterology* 2003; 125: 1576- 15.
- 236.**Wright R, Lumsden K, Luntz MH, et al. Abnormalities of the sacroiliac joints and uveitis in ulcerative colitis. *Q J Med* 1965; 34: 229-36.
- 237.**Wright W, Moll JMH. The seronegative spodylarthritides – a new concept. In Wright W, Moll JMH, eds. *Seronegative polyarthritis*. Amsterdam: North – Holland, 1976: 29-80.
- 238.**Wright V, Watkinson G. The arthritis of ulcerative colitis *Br Med J* 1965; 2: 670-5.
- 239.**Wright V, Watkinson G. Sacroilitis and ulcerative colitis. *Br Med J* 1965; 2: 675-80.