



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ  
ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ  
ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ»**

**ΓΙΑΓΚΟΥ ΕΥΤΥΧΙΑ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ  
ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ  
ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ»**

**ΓΙΑΓΚΟΥ ΕΥΤΥΧΙΑ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018**



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





**Ημερομηνία αίτησης της κ. Γιάγκου Ευτυχίας:** 3-2-2014

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

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

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

Μέλη

Γαϊτάνης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Δερματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Κατσάνος Ανδρέας, Λέκτορας Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 12-3-2014

*«Μελέτη εξωεντερικών εκδηλώσεων των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων στη Βορειοδυτική Ελλάδα»*

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ** 855/15-5-2018

<b>Χριστοδούλου Δημήτριος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Αλμπάνη Ελένη</b>	Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Δυτικής Ελλάδας
<b>Βλάχος Κωνσταντίνος</b>	Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Γαϊτάνης Γεώργιος</b>	Επίκουρος Καθηγητής Δερματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Κατσάνος Ανδρέας</b>	Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Κατσάνος Κωνσταντίνος</b>	Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Ντουνούση Ευαγγελία</b>	Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας με έμφαση στις μεταμοσχεύσεις του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις **12-6-2018**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Μηνάς Πασχόπουλος**

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



**Η Γραμματέας του Τμήματος**

**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σε αυτό το σημείο αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω καταρχάς, τον επιβλέποντα καθηγητή κ.Κατσάνο Κωνσταντίνο, Επίκουρο καθηγητή Γαστρεντερολογίας για την καθοδήγησή του, την επιστημονική, και ηθική υποστήριξη σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής και την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου, όλα αυτά τα χρόνια. Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Επίκουρο καθηγητή Δερματολογίας κ. Γαιτάνη Γεώργιο και τον Επίκουρο Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Κατσάνο Ανδρέα για τις σημαντικές συμβουλές, τη συμπαράσταση και την άμεση ανταπόκριση κάθε φορά που χρειαζόμουν τη βοήθειά τους η συμβολή και η συμπαράσταση τους, πολύτιμη και καθοριστική στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στους καθηγητές Χριστοδούλου Δημήτριο, Τσιάνο Επαμεινώνδα, Ασπρούδη Ιωάννη και Μπασούκα Ιωάννη.

Επίσης είμαι ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής για την ανάγνωση της εργασίας και τις πολύτιμες υποδείξεις τους.

Ειδικές ευχαριστίες στις αγαπημένες μου φίλες Αλμπάνη Ελένη και Σαρίδη Μαρία που, και με τη δική τους συμπαράσταση, ενθάρρυνση και γνώση επευτέχθη αυτός ο στόχος.

Ευχαριστώ τα παιδιά μου για τη δύναμη που μου δίνουν να συνεχίζω και να εκπληρώνω τους στόχους μου.



<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>	<b>ΣΕΛΙΔΕΣ</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</b>	
<b>ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος (ΙΦΝΕ)</b>	<b>7</b>
<b>1.2. Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)</b>	<b>7</b>
<b>1.3. Νόσος του Crohn (ΝΚ)</b>	<b>8</b>
<b>1.4. Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα(ΑΚ)</b>	<b>9</b>
<b>1.5. Αιτιολογικοί Παράγοντες</b>	<b>9</b>
<i>1.5.1. Γενετικοί μηχανισμοί</i>	<b>9-10</b>
<i>1.5.2. Ανοσολογικοί μηχανισμοί</i>	<b>11</b>
<i>1.5.3. Περιβαλλοντολογικοί Παράγοντες</i>	<b>12-13</b>
<i>1.5.4. Ψυχοσωματικοί παράγοντες</i>	<b>13</b>
<i>1.5.5. Λοιμώδεις παράγοντες</i>	<b>14</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2</b>	
<b>ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ</b>	<b>15</b>
<b>2.1. Ελκώδης Κολίτιδα(ΕΚ)</b>	<b>15</b>
<i>2.1.1. Συμπτωματολογία</i>	<b>15-16</b>
<i>2.1.2. Κλινικές μορφές</i>	<b>16</b>
<i>2.1.3. Επιπλοκές</i>	<b>17</b>
<i>2.1.4. Διαφορική διάγνωση</i>	<b>17-18</b>
<b>2.2. Νόσος του Crohn(ΝΚ)</b>	<b>18</b>
<i>2.2.1. Συμπτωματολογία</i>	<b>18-19</b>
<i>2.2.2. Κλινικά χαρακτηριστικά</i>	<b>19-20</b>
<i>2.2.3. Επιπλοκές</i>	<b>20-21</b>
<i>2.2.4. Διαφορική διάγνωση</i>	<b>22</b>
<b>2.3. Η ενδοσκόπηση κατά την παρακολούθηση Ασθενούς με Ι.Φ.Ν.Ε</b>	<b>22</b>

2.3.1. Ενδοσκόπηση και Ελκώδη Κολίτιδα	22-23
2.3.2. Ενδοσκόπηση και Νόσος Crohn	23-25
2.3.3. Ενδοσκοπική Διαφορική Διάγνωση Ελκώδους Κολίτιδας και νόσο Crohn	25-26
<b>2.4. Αντιμετώπιση</b>	<b>26-27</b>
<b>2.5. Φαρμακευτική θεραπεία</b>	<b>27-29</b>
<b>2.6. Χειρουργική αντιμετώπιση</b>	<b>29-30</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3</b>	
<b>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ</b>	
<b>3.1. Παράγοντες που επιδρούν στην επίπτωση και τον επιπολασμό της ΙΦΝΕ</b>	<b>31</b>
3.1.1. Ηλικία και φύλο	31-32
3.1.2. Οικονομικό - κοινωνικό επίπεδο	32-33
3.1.3. Διαιτητικοί - Διατροφικοί παράγοντες	33-34
<b>3.2. Διεθνή Δεδομένα</b>	<b>34</b>
<b>3.3. Ελληνικά Δεδομένα</b>	<b>35-36</b>
<b>3.4. Επιπολασμός της Ελκώδους Κολίτιδας</b>	<b>37</b>
<b>3.5. Επιπολασμός της Νόσου του Crohn</b>	<b>37-38</b>
<b>3.6. Επιπολασμός της Αδιευκρίνιστης Κολίτιδας</b>	<b>38</b>
<b>3.7. Επίπτωση της Ελκώδους Κολίτιδας</b>	<b>38-39</b>
<b>3.8. Επίπτωση της Νόσου του Crohn</b>	<b>39</b>
<b>3.9. Επίπτωση της Αδιευκρίνιστης Κολίτιδας</b>	<b>40</b>
<b>3.10. Η αναλογία της Ελκώδους Κολίτιδας - Νόσου του Crohn</b>	<b>40-41</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</b>	
<b>ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ</b>	
<b>4.1 Εκδηλώσεις απο το Ήπαρ και τα χοληφόρα σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου</b>	<b>44-45</b>
<b>4.2. Δερματικές εξωεντερικές εκδηλώσεις</b>	<b>45-47</b>
<b>4.3. Εξωεντερικές εκδηλώσεις στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων στους οφθαλμούς</b>	<b>47-50</b>

<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>51</b>
<b>1. Σκοπός</b>	<b>51</b>
<b>2. Μεθοδολογία</b>	<b>51-53</b>
<b>3. Στατιστική ανάλυση</b>	<b>53</b>
<b>4. Αποτελέσματα</b>	<b>55</b>
<b>4.1. Οφθαλμολογικές Επιπτώσεις</b>	<b>55-61</b>
<b>4.2. Δερματικές Επιπτώσεις</b>	<b>62-80</b>
<b>5. Συζήτηση</b>	<b>81-84</b>
<b>6. Συμπεράσματα</b>	<b>85</b>
<b>7. Περίληψη</b>	<b>87-88</b>
<b>8. Abstract</b>	<b>89-90</b>
<b>9. Βιβλιογραφία</b>	<b>91-96</b>





## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

#### 1.1. Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος (ΙΦΝΕ)

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος (ΙΦΝΕ) δηλαδή η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn, αποτελούν μία από τις πλέον ενδιαφέρουσες ομάδες νοσημάτων της γαστρεντερολογίας και της εσωτερικής παθολογίας κατ' επέκταση. Παρουσιάζουν ποικιλία συμπτωμάτων και κλινικών εκδηλώσεων όχι μόνο από τον πεπτικό σωλήνα, αλλά σχεδόν από κάθε όργανο και σύστημα.

Οι ΙΦΝΕ αποτελούν χρόνιες παθολογικές καταστάσεις του πεπτικού σωλήνα αγνώστου αιτιολογίας, οι οποίες καλύπτουν ένα ευρύ κλινικό παθολογικό φάσμα, με δυο συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις και μία αμφισβητούμενη περιοχή. Αυτές είναι η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) και η νόσος του Crohn (ΝΚ). Στην αμφισβητούμενη περιοχή βρίσκονται περιπτώσεις που έχουν χαρακτηριστικά τα οποία ανήκουν τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝΚ, ή γενικώς υπάρχουν κλινικές, ακτινολογικές, ενδοσκοπικές ή ιστολογικές ιδιοτυπίες που δεν επιτρέπουν την ένταξή τους στη μία ή την άλλη οντότητα. Αυτές οι περιπτώσεις αναφέρονται ως “αδιευκρίνιστες” ή “μη ταξινομήσιμες” (indeterminate), μέχρις ότου η πορεία της νόσου επιτρέψει την ταξινόμησή τους.[1]

#### 1.2. Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)

Η ΕΚ είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής του βλεννογόνου του παχέως εντέρου, προσβάλλοντας δε σχεδόν πάντα το βλεννογόνο του ορθού, αν και μπορεί να επεκτείνεται κεντρικότερα, προσβάλλοντας σε άλλοτε άλλο βάθος κατά συνέχεια ιστού, ολόκληρο το βλεννογόνο του παχέως εντέρου. Η εμφάνιση της νόσου αφορά κυρίως νέους ασθενείς, με τη μεγαλύτερη επίπτωση σε άτομα ηλικίας 10-40 έτη. Ωστόσο τη νόσο μπορεί να εμφανίσουν άτομα κάθε ηλικίας και αναφέρεται ότι περίπου 15% των ασθενών εμφανίζουν τη νόσο σε ηλικία άνω των 60 ετών. Η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδος εκτιμάται σε 10-20 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού κάθε χρόνο ενώ ο επιπολασμός είναι 100200 περιστατικά/100.000 πληθυσμού.[1, 2]

### 1.3. Νόσος του Crohn (NK)

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 ειλεό, στο παχύ έντερο και την ορθοπρωκτική περιοχή. Στο 80% των ασθενών η νόσος εντοπίζεται στο λεπτό έντερο, συνήθως στον τελικό ειλεό, ενώ στο ένα τρίτο αυτών προσβάλλεται αποκλειστικά ο ειλεός. Σχεδόν στους μισούς ασθενείς με νόσο του Crohn υπάρχει προσβολή τόσο του ειλεού όσο και του παχέος εντέρου (ειλεοκολίτιδα), ενώ στο 20% αυτών η νόσος περιορίζεται μόνο στο παχύ έντερο. Στο 30% των ασθενών υπάρχει περιπρωκτική νόσος, ενώ σε ένα μικρό ποσοστό η νόσος μπορεί να εμφανιστεί αρχικά με βλάβες κυρίως στη στοματική κοιλότητα και στη γαστροδωδεκαδακτυλική περιοχή και σπανιότερα στον οισοφάγο και στη νήστιδα. Τα συμπτώματα ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή ανάλογα με την ένταση, την έκταση και την εντόπιση της φλεγμονώδους εξεργασίας. [1,2] Οι αρχικές εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να είναι αμβλυχρές και άτυπες, να μοιάζουν με την κλινική συμπτωματολογία του του ευερέθιστου εντέρου και η διάγνωση της νόσου Crohn να διαλάθει για πολλά χρόνια. Συνηθέστερα η νόσος εμφανίζεται με διάρροια, κοιλιακό άλγος, πυρετό και/ή απώλεια βάρους. Οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να κυριαρχεί στην κλινική εμφάνιση, σε αντίθεση από την ελκώδη κολίτιδα όπου το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι η διάρροια.[3]

Η NK παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με την ΕΚ, αλλά και σημαντικές διαφορές, δύο από τις οποίες είναι:

**α)** Η τάση για υποτροπή: Φαίνεται ότι ενώ η ΕΚ (που εξ ορισμού προσβάλλει μόνο το παχύ έντερο) θεραπεύεται οριστικά μετά την ολική κολεκτομή, στη ΝΚ υπάρχει πάντοτε ο κίνδυνος υποτροπής, ακόμη και μετά τη χειρουργική εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου.

**β)** Η σχέση με το κάπνισμα: Ενώ η ΕΚ είναι νόσος που προσβάλλει συνήθως μη καπνιστές ή τέως καπνιστές, οι πάσχοντες από ΝΚ είναι συχνότερα καπνιστές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η σχέση αυτή των δύο ΙΦΝΕ με τη συνήθεια του καπνίσματος, αποκτά σημαντική διαγνωστική σημασία.[2,3]

#### **1.4. Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα (ΑΚ)**

Ο όρος αδιευκρίνιστη κολίτιδα έχει ευρύτερη εφαρμογή και συμπεριλαμβάνει όλες τις περιπτώσεις ασθενών με ενδοσκοπικά, ιστολογικά και ακτινολογικά ευρήματα ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου η οποία περιορίζεται στο παχύ έντερο, χωρίς όμως να συμπληρώνονται τα κριτήρια για την κατάταξή τους σε ελκώδη κολίτιδα ή ν. Crohn.

Η ΑΚ είναι μια μορφή ΙΦΝΕ, η οποία τη στιγμή της διάγνωσης δεν μπορεί βάσει των ευρημάτων από τον κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο να καταταχθεί ούτε στην ΕΚ ούτε στη ΝΚ. Η διάκριση μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων είναι απαραίτητη λόγω της διαφορετικής θεραπευτικής αντιμετώπισης και παρακολούθησης. Για τη διάκριση μεταξύ ελκώδους κολίτιδος και ν. Crohn δεν υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια και η διάγνωση στηρίζεται σε συνδυασμό κλινικών, αιματολογικών, βιοχημικών, ανοσολογικών, ενδοσκοπικών, ιστολογικών και ακτινολογικών ευρημάτων. Εάν μάλιστα η φλεγμονή εντοπίζεται στο παχύ έντερο τότε η διάκριση μεταξύ ελκώδους κολίτιδος και ν. Crohn είναι δυσκολότερη.[1,2,3] Το ποσοστό της ΑΚ, δηλαδή το ποσοστό των ασθενών με ΙΦΝΕ που είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν από την ΕΚ και τη ΝΚ, υπολογίζεται αδρά στο 10% των ασθενών με ΙΦΝΕ, με το ποσοστό αυτό όταν αφορά σε παιδιά να αγγίζει το 25%. Η συχνότητα προσβολής ανδρών/γυναικών είναι παρόμοια σε ποσοστά, σε αντίθεση με την ΕΚ, στην οποία η συχνότητα στους άνδρες είναι μεγαλύτερη, ενώ το ποσοστό θετικού οικογενειακού ιστορικού ΙΦΝΕ, είναι παρόμοιο με εκείνο της ΕΚ και της ΝΚ. [3]

#### **1.5. Αιτιολογικοί Παράγοντες**

Τα τελευταία χρόνια επιτεύχθηκε σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των αιτιολογικών παραγόντων που εμπλέκονται στην διαδικασία ανάπτυξης και κλινικής εμφάνισης της ΙΦΝΕ. Η αιτιολογία και οι ακριβείς σχέσεις αυτών των παθήσεων παραμένουν άγνωστοι. Όμως κατά διαστήματα έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι μηχανισμοί ή παράγοντες των παθήσεων αυτών. [2,3]

##### *1.5.1. Γενετικοί μηχανισμοί*

Τα τελευταία χρόνια η γενετική μελέτη των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Εντερικών Νόσων (ΙΦΝΕ) διανύει περίοδο ακμής και υπάρχουν αδιαφιλονίκητες ενδείξεις ότι γενετικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια τόσο της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) όσο και

της νόσου του Crohn (NK). Οι ενδείξεις αυτές προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες, από μελέτες συσχέτισης των δύο νόσων με άλλες νόσους με γνωστή γενετική επιβάρυνση και από εργαστηριακές έρευνες ανεύρεσης υπεύθυνων γονιδίων - γενετικών δεικτών.[4]

Από τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι δυνατόν να υποστηριχθεί ότι πρόκειται για δύο συμβατικούς μεταδιδόμενες νόσους που ακολουθούν τους νόμους του Mendel. Αντιθέτως, φαίνεται ότι οι ΙΦΝΕ αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νόσων, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, που εκδηλώνονται σε ένα γενετικώς προδιατεθειμένο άτομο, ως αποτέλεσμα υπέρμετρης ανοσολογικής απάντησης μετά από έκθεση σε άγνωστο αντιγονικό ερεθισμό. Η έκταση αυτής της ετερογένειας, το σύνολο των γονιδίων που συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια και η σχέση μεταξύ γονοτυπικής και φαινοτυπικής έκφρασης της νόσου αποτελούν πεδίο με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Επιστημονικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη γενετική προδιάθεση της ΙΦΝΕ είναι τα ακόλουθα:

1. Οι πρώτου βαθμού συγγενείς των ασθενών παρουσιάζουν 20-50 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν νόσο Crohn σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, και 10-20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη της ελκώδους κολίτιδος.
2. Μελέτες σε δίδυμους δείχνουν ότι ο ρυθμός εμφάνισης της νόσου Crohn είναι 20-44% σε μονοζυγωτικούς διδύμους και 3,8-6,5% σε διζυγωτικούς. Η συχνότητα εμφάνισης της ελκώδους κολίτιδος σε μονοζυγωτικούς είναι 6-16% ενώ στους διζυγωτικούς 3%.
3. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου μεταξύ των διαφόρων εθνοτήτων. Για παράδειγμα, η συχνότητα εμφάνισης στη φυλή των Ashkenazi Ιουδαίων είναι πολύ υψηλότερη από ότι σε άλλες φυλές παρά το γεγονός ότι μπορεί να ζουν στο ίδιο περιβάλλον. Η έρευνα για την εξακρίβωση των υπεύθυνων γονιδίων επικεντρώνεται κυρίως στους ακόλουθους γενετικούς δείκτες:
  1. γονίδια εντός του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (HLA γονίδια)
  2. γονίδια εκτός του συστήματος ιστοσυμβατότητας (όπως γονίδια φλεγμονωδών κυτταροκινών π.χ. TNF-α)
  3. συστηματική χαρτογράφηση του γενετικού υλικού. (π.χ. NOD2/CARD15)[4,5]

### 1.5.2. Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Ανοσοβιολογικοί παράγοντες θεωρείται ότι ενέχονται στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου με την αρχική αιτία να 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 συνεχεία αποτελεί ερέθισμα για αυξημένη συστηματική ανοσολογική ανταπόκριση που οδηγεί σε βλάβη του εντέρου. Η NK 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 ότι ο ορός των ασθενών με ΕΚ 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 NK. Με τη μέθοδο της αιμοσυγκόλλησης, τα αντικολονικά αντισώματα ανήκουν κυρίως στην τάξη Μ των ανοσοσφαιρινών (IgM). Ο υψηλός τίτλος αντικολονικών αντισωμάτων σε υγιείς γυναίκες που είχαν πρώτου βαθμού συγγένεια με αρρώστους με ΕΚ 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, τη δραστηριότητα, την έκταση ή τη διάρκεια της νόσου. Τα αντισώματα αυτά είναι κυτταροτοξικά, *in vitro*, για τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου και έχουν ανιχνευθεί και σε υγιή άτομα. Κυκλοφορόντα ανοσοσυμπλέγματα έχουν βρεθεί σε μερικούς αρρώστους με ΕΚ και NK. Η αντιγονική τους σύσταση είναι άγνωστη, ενώ τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά ανιχνεύονται σε αρρώστους με NK μετά από επιτυχή αφαίρεση του εντέρου.[4,5]

### 1.5.3. Περιβαλλοντολογικοί Παράγοντες

Οι παράγοντες του περιβάλλοντος αποτελούν ουσιώδες στοιχείο της αιτιοπαθογένειας της ΙΦΝΕ, αφού αποτελούν το κυριότερο αίτιο για την συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση της νόσου σε όλες τις χώρες του κόσμου. Κλινικές, επιδημιολογικές και πειραματικές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι υφίσταται στενή σχέση μεταξύ ΙΦΝΕ και πολλών παραγόντων του. Πληθώρα περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν ερευνηθεί για πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με τις ΙΦΝΕ. Υπάρχουν σημαντικές παρατηρήσεις προερχόμενες από επιδημιολογικές μελέτες που υποστηρίζουν την πιθανή αιτιολογική επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Η σημαντική γεωγραφική απόκλιση της επίπτωσης των ΙΦΝΕ, ο μικρός αναλογικά βαθμός συνύπαρξης νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους, η μεγαλύτερη επίπτωση στις αστικές σε σύγκριση με τις αγροτικές περιοχές, και η μεγάλη αύξηση της συχνότητας των ΙΦΝΕ (ιδίως της ΝΚ) σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα, είναι παρατηρήσεις που συνηγορούν υπέρ της αιτιολογικής επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί λιγότερο ή περισσότερο σχετιζόμενοι με τις ΙΦΝΕ οι κάτωθι παράγοντες:

- Κάπνισμα
- Χρήση αντισυλληπτικών δισκίων
- Διαιτητικοί παράγοντες
- Θηλασμός και γεγονότα περί τον τοκετό
- Ιός της ιλαράς
- Παιδικές λοιμώξεις
- Άλλοι μικροβιακοί παράγοντες (μυκοβακτηρίδια, λιστέρια)
- Υγιεινή της κατοίκιας
- Ιστορικό σκληροκοειδεκτομής ή αμυγδαλεκτομής [4]

Διάφοροι (οδοντόκρεμα, μεταγγίσεις αίματος, επαφές με ζώα, σωματική δραστηριότητα κ.λπ.). Η ανασκόπηση των δεδομένων κυρίως των επιδημιολογικών μελετών για τις ΙΦΝΕ δείχνει ότι η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn είναι ετερογενείς νόσοι που αναπτύσσονται σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα μετά από επίδραση κάποιου (-ων) περιβαλλοντικού (-ων) παράγοντα (-ων). Η έρευνα όμως για εξακρίβωση συγκεκριμένων περιβαλλοντικών αιτιολογικών παραγόντων έχει αποδώσει σχετικά πενιχρά αποτελέσματα

μέχρι σήμερα. Η σταθερότερη και ισχυρότερη συσχέτιση αφορά το κάπνισμα. Η παράδοξη μάλιστα αντίθετη σχέση με το κάπνισμα μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn έχει γίνει αντικείμενο εντατικής έρευνας επειδή πιστεύεται ότι πιθανόν η εξήγησή της θα λύσει πολλά ερωτηματικά για την παθογένεση των νόσων αυτών. Ενδιαφέρουσα είναι επίσης η πρόσφατη διαπίστωση της σχετικά σταθερής αρνητικής συσχέτισης μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και ιστορικού σκωληκοειδεκτομής που οδηγεί σε ανάπτυξη νέων αιτιολογικών υποθέσεων για τη νόσο. Πληθώρα άλλων παραγόντων έχει προταθεί χωρίς όμως τα αποτελέσματα των υπάρχουσών μελετών να είναι σταθερά και συνεπώς η συσχέτισή τους με τις ΙΦΝΕ χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

#### *1.5.4. Ψυχοσωματικοί παράγοντες*

Εδώ και πολλά χρόνια θεωρείτε, ότι τόσο η ελκώδης κολίτις, όσο και η νόσος του Crohn είναι νοσήματα στα οποία ο ψυχολογικός παράγων παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην αρχική εμφάνιση όσο και στις υποτροπές. Η καθημερινή κλινική πράξη δηλώνει ότι πολλοί ασθενείς θεωρούν τον “ψυχολογικό παράγοντα” ως ενισχυτικό των υποτροπών της νόσου, ενώ άλλοι θεωρούν ότι κάποιο ισχυρό stress συνέβαλε στην εμφάνιση της νόσου. Μέχρι τις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας δεν υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις για συμμετοχή ψυχολογικών παραγόντων στην πορεία της ΙΦΝΕ. [5] Στη διάρκεια όμως των τελευταίων ετών η έρευνα των ψυχολογικών παραγόντων, της προσωπικότητας των ασθενών, καθώς και των λεγομένων “life events” βελτίωσαν αισθητά την επιστημονικότερη θεώρηση της συμμετοχής ή μη ψυχολογικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια της “ψυχοσωματικής” αυτής νόσου. Φαίνεται ότι υπάρχουν ουσιώδεις διαφορές στην προσωπικότητα μεταξύ των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Πχ οι ασθενείς με νόσο Crohn τείνουν να είναι περισσότερο εξωστρεφείς συγκριτικώς με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα καθώς και περισσότερο “ψυχωσικοί” όχι όμως “νευρωτικοί”. Ενισχυτικά της άποψης αυτής είναι και τα αποτελέσματα μελέτης στον Ελληνικό πληθυσμό σύμφωνα με τα οποία ο ρυθμός αυτοκτονιών στους ασθενείς με ΙΦΝΕ στη χώρα μας, υπερβαίνει σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό τον αναμενόμενο αριθμό αυτοκτονιών στον φυσιολογικό Ελληνικό πληθυσμό. [4,5]

### 1.5.5. Λοιμώδεις παράγοντες

Οι συχνότητες εμφάνισης της ΕΚ και της ΝΚ 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 ΕΚ με την κολίτιδα από τον ιό *Lymphopathia-Venereum* και πρόκληση εντερίτιδας πειραματικά μετά από μόλυνση με τον ιό *rotavirus*. [4,5]



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

#### 2.1. Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)

##### 2.1.1. Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα εξαρτώνται άμεσα από την έκταση και τη βαρύτητα της νόσου. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι η διάρροια και οι αιματηρές κενώσεις, συνήθως με πρόσμιξη βλέννας και κοιλιακό άλγος. Η εισβολή της νόσου είναι συνήθως βραδεία και ύπουλη, ώστε πολλές φορές μεσολαβεί χρονικό διάστημα μερικών εβδομάδων από την εκδήλωση μέχρι τη διάγνωση της νόσου, ενδέχεται όμως να είναι οξεία, με θορυβώδη συμπτώματα και μιμούμενη κολίτιδα λοιμώδους αιτιολογίας. Ακόμη, μερικές φορές, η διάγνωση τίθεται αφού προηγηθούν επανειλημμένα, ήπια, επεισόδια διάρροιας και αποβολής αίματος. Σχεδόν το σύνολο των ασθενών με ΕΚ παρουσιάζει φλεγμονή του ορθού, ενώ αριστερή κολίτιδα (προσβολή ορθού, σιγμοειδούς και κατιόντος) παρουσιάζεται στο 50% των περιπτώσεων. Ολική κολίτιδα, προσβολή δηλαδή ολοκλήρου του παχέος εντέρου, ανευρίσκεται σε 20-25% των ασθενών. Όταν η φλεγμονή περιορίζεται στο ορθό, η αποβολή αίματος από το ορθό αποτελεί το προεξάρχον σύμπτωμα. [5] Το αίμα συνήθως επαλείφει τα κόπρανα ή αποβάλλεται σκέτο και συχνά αποδίδεται σε αιμορροϊδοπάθεια, με συνέπεια να καθυστερεί η διάγνωση. Παρατηρείται επίσης τεινεσμός και τάση για συχνή αφόδευση. Η σύσταση των κενώσεων ποικίλει, τα κόπρανα είναι υδαρή ή λασπώδη, ορισμένοι όμως ασθενείς παρουσιάζουν δυσκοιλιότητα. Σε περίπτωση βαρείας φλεγμονής, οι κενώσεις είναι πυοαιματηρές και δύσοσμες. Εάν η προσβολή είναι πιο εκτεταμένη και η φλεγμονή καταλαμβάνει το αριστερό κόλον ή ολόκληρο το παχύ έντερο, το κυριότερο σύμπτωμα είναι η διάρροια με ή χωρίς συνεχή αποβολή αίματος. Οι ασθενείς παραπονούνται για πολλές ημισχηματισμένες ή υδαρείς κενώσεις, ακόμη και τις νυχτερινές ώρες. Μεταγευματική διάρροια, αίσθηση ατελούς κένωσης του εντέρου και ακράτεια κοπράνων αναφέρονται επίσης μερικές φορές.[6]

Ο κοιλιακός πόνος δεν αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα στην ελκώδη κολίτιδα. Επειδή η φλεγμονή περιορίζεται στο βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο, ισχυρός

κοιλιακός πόνος παρουσιάζεται σπάνια και υποδηλώνει έντονη φλεγμονή. Συνήθως αναφέρονται ήπια κωλικοειδή άλγη στο υπογάστριο ή στο αριστερό κόλον.Συστηματικά συμπτώματα δεν είναι συνήθη και τις πιο πολλές φορές συνοδεύουν βαριές μορφές κολίτιδας. Πυρετός, ναυτία, εμετός, ανορεξία, απώλεια βάρους παρατηρούνται σε εκτεταμένη και έντονη φλεγμονή του παχέος εντέρου.[5,6]

### *2.1.2. Κλινικές μορφές*

Τα βασικά συμπτώματα της ΕΚ, είναι η διάρροια που συνήθως συνοδεύεται από αποβολή αίματος και βλέννας ή βλενοπυόδους εξιδρώματος από το ορθό και το κοιλιακό άλγος. Η πορεία της νόσου μετά το αρχικό επεισόδιο είναι απρόβλεπτη. Η κλινική διαδρομή, η ένταση των συμπτωμάτων, η ανταπόκριση στη θεραπεία και η τελική έκβαση της ελκώδους κολίτιδας παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (60- 80%) παρουσιάζει περιοδικές εξάρσεις της νόσου που ακολουθούνται από πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Οι παροξυσμοί όπως και οι υφέσεις μπορεί να διαρκούν άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, ενώ οι εξάρσεις της νόσου δεν είναι πάντοτε της ίδιας βαρύτητας. Περίπου 10-20% των ασθενών παρουσιάζει συνεχή, ήπια συμπτωματολογία. Ορισμένοι ασθενείς, τέλος, μετά από ένα αρχικό επεισόδιο της νόσου, παρουσιάζουν μόνιμη ύφεση. Στις περιπτώσεις αυτές ενδέχεται η αρχική διάγνωση να μην ήταν ορθή. [5]

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η κλινική διαδρομή της νόσου είναι απρόβλεπτη, προσπάθειες δε που έχουν γίνει για την ανεύρεση προβλεπτικών δεικτών για τις υποτροπές, δεν έχουν μέχρι στιγμής στεφθεί από επιτυχία.

Με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις και τα εργαστηριακά ευρήματα η ελκώδης κολίτις διακρίνεται, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, σε τρεις μορφές.

1. Ήπια κολίτιδα
2. Μέσης βαρύτητας κολίτιδα
3. Βαρεία κολίτιδα

### 2.1.3. Επιπλοκές

Κατά την κλινική διαδρομή της ελκώδους κολίτιδας είναι πιθανό να παρουσιασθούν διάφορες επιπλοκές που αφορούν τόσο το παχύ έντερο, όσο και άλλα όργανα ή συστήματα. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές και να απαιτούν άμεση χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ άλλες αποτελούν μερικές φορές την πρώτη εκδήλωση της νόσου.

#### **A. Εντερικές επιπλοκές**

- Τοξικό megacolon
- Διάτρηση
- Μαζική αιμορραγία
- Καρκίνος
- Περιπρωκτικές βλάβες

#### ➤ **B. Εξωεντερικές επιπλοκές**

- Αρθρίτιδα
- Οφθαλμικές βλάβες
- Βλάβες ήπατος-χοληφόρων
- Δερματικές εκδηλώσεις
- Αιματολογικές παθήσεις

### 2.1.4. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας είναι συχνά δύσκολο έργο και αυτό οφείλεται στις πολλές ιδιαιτερότητες της νόσου ανάλογα με την έκταση, την ένταση, τον τρόπο εισβολής και τα προεξάρχοντα κατά περίπτωση συμπτώματα. Η λεπτομερής λήψη του ιστορικού, η αντικειμενική εξέταση, η προσεκτική εκτίμηση της διαδρομής της νόσου δίδουν συνήθως την κατεύθυνση, αλλά η ασφαλής διάγνωση προκύπτει από τα ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα.[5,6]

Η Crohn κολίτιδα, λόγω των πολλών ομοιοτήτων που παρουσιάζει σε όλες τις παραμέτρους είναι συχνά δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από την ελκώδη κολίτιδα, εκτός εάν υπάρχει προσβολή και του λεπτού εντέρου. Έτσι, κρίνεται σκόπιμος ο έλεγχος και του λεπτού εντέρου σε περίπτωση αμφιβολίας. Η φυσιολογική εικόνα ίου ορθού, η τμηματική προσβολή του παχέος εντέρου, οι περιπρωκτικές βλάβες και η ανεύρεση κοκκιωμάτων στη βιοψία είναι στοιχεία συνηγορηματικά υπέρ της διάγνωσης της Crohn κολίτιδας. Πρέπει να σημειωθεί ότι, σε μερικές περιπτώσεις, η αρχική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας στη συνέχεια, κατά τη διαδρομή της νόσου, αλλάζει και αποδεικνύεται ότι πρόκειται για Crohn κολίτιδα.

Η διαφορική διάγνωση από άλλες, παρασιτικές, ιογενείς ή μικροβιακές κολίτιδες (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* κ.λπ.) συνήθως δεν είναι δύσκολη και βασίζεται στα ευρήματα της καλλιέργειας κοπράνων.

Σεξουαλικά μεταδιδόμενοι νόσοι μπορεί επίσης να εκδηλώνονται με παρόμοια συμπτωματολογία (AIDS, γονοκοκκική πρωκτίτις). Άλλες παθήσεις από τις οποίες θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση είναι: ισχαιμική κολίτις, εκκολπωματίτις, μετακτινική κολίτις, μικροσκοπική και κολλαγονική κολίτις, ευερέθιστο έντερο, καρκίνος παχέος εντέρου.[5,6]

## 2.2. Νόσος του Crohn (NK)

### 2.2.1. Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα στη νόσο του Crohn είναι αποτέλεσμα χρόνιας διατοιχωματικής φλεγμονής του εντέρου. Όπως και στην ελκώδη κολίτιδα εξαρτώνται άμεσα από την εντόπιση, την έκταση και τη βαρύτητα της νόσου. Τα συχνότερα συμπτώματα που παρατηρούνται σε ποσοστό πάνω από 90% είναι διάρροια, κοιλιακά άλγη και απώλεια βάρους. Άλλα συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν αιμορραγία, πυρετό, αρθρίτιδα και περιορθικές βλάβες (συρίγγια, αποστήματα).[7]

Η διάρροια ποικίλλει, ανάλογα κυρίως με την εντόπιση της νόσου. Σε προσβολή του ειλεού συνήθως εκδηλώνεται με 5-6 υδαρείς κενώσεις την ημέρα, ενώ βλεννοαιματηρές κενώσεις παρατηρούνται σε ασθενείς με Crohn κολίτιδα.

Κοιλιακά άλγη κωλικοειδούς τύπου είναι συχνά, συνήθως στο δεξιό λαγόνιο βόθρο ή στην υπερηβική περιοχή. Σχετίζονται με τη δίοδο εντερικού περιεχομένου μέσω κάποιας

φλεγμαινούσας, στενωτικής περιοχής και συνήθως προηγούνται της κένωσης και ανακουφίζονται μετά απ' αυτήν. Επιδείνωση του άλγους μπορεί να οφείλεται σε εντερική απόφραξη.

Η δυσαπορρόφηση θρεπτικών ουσιών από το πάσχον λεπτό έντερο και η αποφυγή λήψης τροφής λόγω του φόβου των ενοχλημάτων οδηγεί σε απώλεια βάρους. Ο πυρετός που εμφανίζεται οφείλεται στη φλεγμονή και είναι συνήθως μέτριος. Υψηλός πυρετός με ρίγος είναι ενδεικτικός σχηματισμού συριγγίου ή αποστήματος. Η αιμορραγία, από βαθιά έλκη του εντέρου, δεν είναι τόσο συχνή όσο στην ελκώδη κολίτιδα και παρατηρείται στο 50% των ασθενών με προσβολή του παχέος εντέρου. [7] Οι περιοριστικές και περιπρωκτικές βλάβες (συρίγγια, ραγάδες, αποστήματα, εξελκώσεις, έλκη, οίδηματώδη σαρκία) που παρουσιάζονται στο ήμισυ περίπου των ασθενών με νόσο του Crohn κατά τη διαδρομή της νόσου, μπορεί να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της νόσου.

Κατά την πορεία της νόσου ενδέχεται να παρουσιασθεί μια σειρά από εξωεντερικές εκδηλώσεις, πολλές από τις οποίες σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου. Δερματικές βλάβες, όπως π.χ. οζώδες ερύθημα είναι ιδιαίτερα συχνές. Αφθώδης στοματίτις, αφθώδη έλκη στοματικής κοιλότητας, οίδημα, πολυποειδής διαμόρφωση του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας. Οφθαλμικές βλάβες όπως ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα παρατηρούνται επίσης, όπως συμβαίνει και στην ελκώδη κολίτιδα. Πληκτροδακτυλία εμφανίζεται κυρίως επί προσβολής του λεπτού εντέρου, συνδέεται με τη δραστηριότητα της νόσου και μπορεί να υποχωρήσει μετά από εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου. Αρθρίτιδα, μεγάλων κυρίως αρθρώσεων, σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου, ενώ αγκυλωτική σπονδυλίτιδα και οροαρνητικές αρθρίτιδες παρουσιάζονται και σε φάση ηρεμίας. Η δυσλειτουργία ή η εκτομή του ειλεού ευνοούν την ανάπτυξη χολόλιθων, ενώ ηπατικές βλάβες όπως περιχολαγγειίτις, κίρρωση, σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι λιγότερο συχνές από ό,τι στην ελκώδη κολίτιδα.

### *2.2.2. Κλινικά χαρακτηριστικά*

Τα συμπτώματα ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή ανάλογα με την ένταση, την έκταση και την εντόπιση της φλεγμονώδους εξεργασίας. Οι αρχικές εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να είναι αμβλυχρές και άτυπες, να μοιάζουν με την κλινική συμπτωματολογία του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου και η διάγνωση της ΝΚ να διαλάθει για πολλά

χρόνια. Συνηθέστερα η νόσος εμφανίζεται με διάρροια, κοιλιακό άλγος, πυρετό και/ή απώλεια βάρους. Οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να κυριαρχεί στην κλινική εμφάνιση, σε αντίθεση από την ΕΚ, όπου το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι η διάρροια. Στη ΝΚ η διάρροια και ο κοιλιακός πόνος εμφανίζονται στους περισσότερους ασθενείς (75%). Η εξέλιξη της νόσου του Crohn ποικίλλει και είναι απρόβλεπτη. Η κλινική διαδρομή χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις άλλοτε άλλης βαρύτητας. Με την πάροδο του χρόνου τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των υποτροπών μικραίνουν και οι υποτροπές καθίστανται δυσκολότερες στην αντιμετώπισή τους. Επεισόδια αποφρακτικού ειλεού, ατελούς ή και πλήρους, είναι συχνά. Έτσι οι ασθενείς κάποια στιγμή δεν αποφεύγουν τη χειρουργική αντιμετώπιση. Μετά από μια πρώτη χειρουργική επέμβαση η πιθανότητα επανεπέμβασης είναι υψηλή και έχει υπολογισθεί ότι το 60-85% των ασθενών οδηγείται σε δεύτερη εγχείρηση μέσα στα επόμενα 10-15 χρόνια. Ακόμη, ιδιαίτερο πρόβλημα που συχνά χρήζει χειρουργικής επέμβασης αποτελούν οι περιπρωκτικές βλάβες.[8]

Σε ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται μεταξύ 10- 20% η νόσος παρουσιάζει ήπια διαδρομή, χωρίς να δημιουργούνται ιδιαίτερα προβλήματα.

### 2.2.3. Επιπλοκές

Οι επιπλοκές της ΝΚ είναι αρκετά συχνές και συνήθως η αιτία που οι ασθενείς υποβάλλονται σε κάποια εγχείρηση.

- *Ειλεός.* Τα επεισόδια εντερικής απόφραξης είναι η συνηθέστερη τοπική επιπλοκή. Εάν ο ειλεός είναι ατελής, μπορεί να υποχωρήσει με συντηρητικά μέσα, η πλήρης όμως απόφραξη του εντέρου αντιμετωπίζεται μόνο χειρουργικά.
- *Διάτρηση.* Σε ασθενείς με βαρείες αλλοιώσεις τοπική διάτρηση και σχηματισμός αποστήματος δεν είναι ασυνήθης, αλλά η ελεύθερη διάτρηση στην περιτοναϊκή κοιλότητα δεν είναι συχνή.
- *Αποστήματα και συρίγγια.* Είναι από τις πιο συχνές επιπλοκές της ΝΚ και πολλές φορές ιδιαίτερα δύσκολα στην αντιμετώπισή τους. Τα συρίγγια συνήθως είναι εντεροδερματικά ή εντεροεντερικά. Σε περίπτωση επικοινωνίας με την ουροδόχο

κύστη προκαλούν ουρολοιμώξεις. Απόστηματα δημιουργούνται συχνότερα κατά τη διάρκεια του εντόνου παροξυσμού της νόσου ή στη μετεγχειρητική περίοδο.

- *Τοξικό megacolon*. Παρουσιάζεται σε συχνότητα μικρότερη από ό,τι στην ελκώδη κολίτιδα και κυρίως επί προσβολής του παχέος εντέρου.
- *Νεφρικές επιπλοκές*. Ουρολοιμώξεις, υδρονέφρωση, πυελονεφρίτις αποτελούν συχνές επιπλοκές. Σημαντικό ποσοστό ασθενών (20-30%) παρουσιάζει νεφρολιθίαση, για την οποία έχουν ενοχοποιηθεί διάφορα αίτια.
- *Γαστρεντερικός καρκίνος*. Είναι γνωστό ότι ασθενείς με NK κολίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, σε μικρότερο όμως βαθμό από ασθενείς με ΕΚ. Είναι ενδιαφέρον ότι καρκίνος μπορεί να αναπτυχθεί και σε μη προσβεβλημένα τμήματα του παχέος εντέρου. Ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στο λεπτό έντερο είναι σπάνια και είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από μια απλή στένωση. [7,8]

#### 2.2.4. Διαφορική διάγνωση

Σε γενικές γραμμές, η διαφορική διάγνωση της νόσου του Crohn περιλαμβάνει τις ίδιες παθήσεις, όπως η ελκώδης κολίτιδα. Σε πολλές περιπτώσεις η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων και η βραδεία, ύπουλη διαδρομή τους έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση. Σε παιδιά, είναι συχνό φαινόμενο η διάγνωση να τίθεται μετά από σκωληκοειδεκτομή στην οποία υποβάλλονται λόγω άλγους στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Ακόμη, πολλές φορές τα συμπτώματα αποδίδονται σε σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, πεπτικό έλκος, χολολιθίαση, εκκολπωματική νόσο του παχέος εντέρου ή και συμφύσεις μετά από εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα. Η φυματίωση του ειλεού και τυφλού μπορεί να δημιουργήσει ιδιαίτερες διαγνωστικές δυσκολίες. Σε περίπτωση παρουσίας μάζας στο δεξιό λαγόνιο βόθρο θα πρέπει να αποκλεισθούν ο καρκίνος του τυφλού, απόστημα σκωληκοειδούς απόφουσης, γυναικολογική νόσος (όγκοι ή κύστες ωοθηκών), αμοιβάδωμα.

Η τελική διάγνωση θα γίνει μετά από συνεκτίμηση του ιστορικού, των κλινικών σημείων, των εργαστηριακών, ακτινολογικών, ενδοσκοπικών και ιστολογικών ευρημάτων.[7]

### 2.3. Η ενδοσκόπηση κατά την παρακολούθηση Ασθενούς με ΙΦΝΕ

Η ενδοσκόπηση αποτελεί αναμφισβήτητα τη σημαντικότερη μέθοδο τόσο για την αρχική διάγνωση, όσο και για την εν γένει παρακολούθηση των ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντερική Νόσο (ΙΦΝΕ).

Όμως η ορθοσιγμοειδοσκόπηση (με άκαμπτο ή εύκαμπτο σιγμοειδοσκόπιο) και η κολονοσκόπηση δεν είναι λέξεις που ηχούν ευχάριστα στα αυτιά των ασθενών. Γι' αυτό, είναι απαραίτητο ο ενδοσκόπος να αφιερώσει αρκετό χρόνο για την κατάλληλη ψυχολογική προετοιμασία του ασθενούς που πρόκειται να υποβληθεί σε ενδοσκόπηση. Ο πάσχων πρέπει να αντιμετωπίζεται με αρκετή υπομονή, κατανόηση, ευγένεια και φιλική συμπεριφορά.[8]

Όταν ο εξεταζόμενος έχει αρνητική προδιάθεση για την ενδοσκόπηση, και η επέμβαση γίνεται περισσότερο επώδυνη για τον ασθενή, αλλά και ο ενδοσκόπος δυσκολεύεται να εκτιμήσει ήρεμα και σωστά τα ευρήματα.

Μια ευχάριστη και φιλική συζήτηση κατά τη διάρκεια της κολονοσκοπήσεως μπορεί να αποσπάσει την προσοχή του ασθενούς και η εξέταση να ολοκληρωθεί κατα το δυνατόν ανώδυνα. Δεδομένου δε ότι η ΙΦΝΕ είναι χρόνια νόσος και θα πρέπει ο ασθενής να επαναλάβει την ενδοσκόπηση αρκετές φορές στο μέλλον, δεν θα πρέπει να μείνει με την εντύπωση ότι πρόκειται για μια επώδυνη και βάρβαρη μέθοδο. Έτσι ο ενδοσκόπος πρέπει να είναι ήπιος στους χειρισμούς και φιλικός στη συμπεριφορά του, ώστε ο ασθενής να μην εγκαταλείψει την αίθουσα ενδοσκοπήσεων με τις πλέον δυσάρεστες εντυπώσεις.[8]

#### 2.3.1. Ενδοσκόπηση και Ελκώδη κολίτιδα

**1. Ορθοσιγμοειδοσκόπηση:** Αποτελεί πρωταρχικής σημασίας εξέταση για κάθε ασθενή με διαρροϊκό σύνδρομο. Μάλιστα, είναι προτιμότερο η ορθοσκόπηση να γίνεται χωρίς προετοιμασία για την καλύτερη εκτίμηση ήπιων αλλοιώσεων του βλεννογόνου. Ενώ αν προηγηθεί προετοιμασία του εντέρου με υποκλυσμούς ή καθαρτικά, είναι πιθανόν οι ηπιότερες αλλοιώσεις του βλεννογόνου στο αρχικό στάδιο της ελκώδους κολίτιδας να αποδοθούν σε ερεθισμό του βλεννογόνου από την εντερική προετοιμασία.



### ***Ενδοσκοπικά ευρήματα***

Ο φυσιολογικός βλεννογόνος του παχέος εντέρου έχει ένα απαλό ρόδινο χρώμα, είναι λείος και στιλπνός, αντανακλά δε όμορφα το φως του ενδοσκοπίου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο βλεννογόνος είναι διαφανής και επιτρέπει να διαγράφεται το υποβλεννογόνο αγγειακό δίκτυο. Επίσης ο φυσιολογικός βλεννογόνος είναι αρκετά ανθεκτικός και δεν αιμορραγεί με την άσκηση πίεσεως. Τα ενδοσκοπικά ευρήματα σε περίπτωση ελκώδους κολίτιδας περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα από τις πλέον ήπιες μέχρι τις βαρύτερες αλλοιώσεις του βλεννογόνου.[7,8]

**2. Κολονοσκόπηση:** Αν και μόνη η ορθοσιγμοειδοσκόπηση επαρκεί για τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας, σημαντική είναι και η προσφορά της κολονοσκοπήσεως στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

Ο παλαιότερος φόβος που υπήρχε για την εκτέλεση της κολονοσκοπήσεως στην οξεία φάση της νόσου, έχει σχεδόν εκλείψει με την αποκτηθείσα μεγάλη εμπειρία και η κολονοσκόπηση από πεπειραμένο ενδοσκοπο πρέπει να θεωρείται ασφαλής μέθοδος. Με την κολονοσκόπηση έχουμε τη δυνατότητα επισκόπησης του βλεννογόνου ολόκληρου του παχέος εντέρου και μπορούμε έτσι να εκτιμήσουμε την έκταση και τη βαρύτητα της νόσου, στοιχεία απαραίτητα για τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς.

Επίσης με την κολονοσκόπηση έχουμε τη δυνατότητα λήψεως βιοψιών από όλα τα σημεία του παχέος εντέρου, στοιχεία που αρκετές φορές είναι σημαντικά για τη διαφορική διάγνωση με τη νόσο του Crohn. Τέλος, η κολονοσκόπηση είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση των μακροχρονίως πασχόντων για την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου. Με τη λήψη πολλαπλών βιοψιών καθ'όλο το μήκος του εντέρου μπορούμε να ανιχνεύσουμε περιπτώσεις βαριάς δυσπλασίας ή πρώιμων καρκινωματοδών αλλοιώσεων.[7,8]

#### ***2.3.2. Ενδοσκόπηση και Νόσος Crohn***

Η ενδοσκόπηση στη νόσο του Crohn είναι αποφασιστικής για την αρχική διάγνωση και για την εν συνεχεία παρακολούθηση του ασθενούς. Με την ενδοσκόπηση έχουμε τη δυνατότητα να παρατηρήσουμε μικροσκοπικές αλλοιώσεις όχι μόνον του παχέος εντέρου, αλλά και του τελικού ειλεού καθώς και του ανώτερου πεπτικού. Επίσης παρέχεται η δυνατότητα λήψεως βιοψιών για ιστολογική εξέταση και επιβεβαίωση της διαγνώσεως.[8]

Και ενώ στην ελκώδη κολίτιδα, όπως αναφέρθηκε ήδη, η ορθοσκόπηση είναι αρκετή για τη διάγνωση, στη νόσο του Crohn είναι δυνατό να έχουμε φυσιολογικό ορθό και οι αλλοιώσεις να εντοπίζονται σε κεντρικότερα τμήματα του παχέος εντέρου που δεν είναι προσιτά στην ορθοσιγμοειδοσκόπηση. Έτσι η κολονοσκόπηση αποτελεί τη βασική διαγνωστική μέθοδο για την εκτίμηση όχι μόνο ολόκληρου του παχέος εντέρου αλλά και τμήματος του τελικού ειλεού. Τα πρωιμότερα ενδοσκοπικά ευρήματα στη νόσο του Crohn είναι το κατά τόπους οίδημα και η ερυθρότητα του βλεννογόνου και αφθώδη έλκη. Δυνατόν να υπάρχει ήπια ευθρυπτότητα και αιμορραγικές ερυθρές κηλίδες του βλεννογόνου.

Καθώς η νόσος εξελίσσεται εμφανίζονται βαθειά έλκη τα οποία μπορεί να είναι επιμήκη γραμμοειδή ή οφιοειδή, ή να είναι ευρέα με ποικίλο και ανώμαλο σχήμα. Παρά το μέγεθος των ελκών ο μεταξύ των βλαβών βλεννογόνος δεν είναι διαχύτως προσβεβλημένος όπως συμβαίνει στην ελκώδη κολίτιδα, αλλά δυνατόν να έχουμε περιοχές φυσιολογικού βλεννογόνου με διαγραφή των αγγείων.

Άλλο χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου του Crohn είναι η εικόνα λιθοστρώτου. Πρόκειται για περιοχές του εντέρου, με βαθιές γραμμοειδείς εξελκώσεις μεταξύ των οποίων ο βλεννογόνος παρουσιάζει έντονο οίδημα. Αρκετά συχνές στη νόσο του Crohn είναι οι περιοχές στενώσεων του αυλού οι οποίες οφείλονται είτε στο έντονο οίδημα είτε είναι αποτέλεσμα ουλωδών εξεργασιών.

Συνήθεις είναι επίσης οι περιπρωκτικές αλλοιώσεις της νόσου του Crohn, όπως οι ραγάδες, επιμήκεις εξελκώσεις, συρίγγια και αποστήματα. Και στη νόσο του Crohn δυνατόν να έχουμε την εμφάνιση ψευδοπολυπόδων, σπανιότερα όμως από την ελκώδη κολίτιδα, ενώ συχνότερη είναι η παρουσία γεφυρών. Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι η κατανομή των αλλοιώσεων στη νόσο του Crohn είναι κατά κανόνα ασύμμετρος και ασυνεχής. Έτσι μετα των προσβεβλημένων περιοχών παρατηρούμε τμήματα του εντέρου με φυσιολογικό βλεννογόνο και διαγραφή των αγγείων, ενώ συνήθως είναι η διατήρηση φυσιολογικού ορθού με προσβολή άλλων μοιρών του παχέος εντέρου. Η ειλεοτυφλική βαλβίδα και ο τελικός ειλεός προσβάλλονται συχνά στη νόσο του Crohn. Η ενδοσκοπική εικόνα χαρακτηρίζεται από παραμορφωμένη, οιδηματώδη, και συνήθως κλειστή ειλεοτυφλική βαλβίδα, ενώ ο τελικός ειλεός παρουσιάζει οίδημα, ερυθρότητα και εξελκώσεις του βλεννογόνου.[7,8]

Η ενδοσκόπηση μπορεί να αποκαλύψει αλλοιώσεις της νόσου του Crohn στο ανώτερο πεπτικό (οισοφάγος, στόμαχος, δωδεκαδάκτυλο). Τα ενδοσκοπικά ευρήματα είναι οίδημα και ερυθρότητα του βλεννογόνου κατά τόπους, αφθώδη έλκη, διαβρώσεις, επιμήκεις εξελκώσεις ή βαθειά έλκη ποικίλου μεγέθους και σχήματος, εικόνα λιθοστρώτου. Λόγω του έντονου οιδήματος και παχύνσεως των πτυχών του βλεννογόνου, το άντρο μπορεί να είναι σωληνοειδές και στενωμένο.

### *2.3.3. Ενδοσκοπική διαφορική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn*

Από όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως για τα χαρακτηριστικά ενδοσκοπικά ευρήματα της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn, γίνεται φανερό ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο έμπειρος ενδοσκόπος μπορεί να είναι βέβαιος για τη διάγνωση. Έτσι σε 357 ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο η ακριβής διάγνωση με μόνη την κολονοσκόπηση ήταν 89%.

Τα κυριότερα ενδοσκοπικά ευρήματα που συνηγορούν για τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας είναι η συμμετρική κατανομή των αλλοιώσεων, η συνεχής και διάχυτη προσβολή του βλεννογόνου, η συμμετοχή του ορθού, η κοκκιώδης εμφάνιση και η χαρακτηριστική ευθρυπτότητα. Αντιθέτως, στη νόσο του Crohn προέχει το οίδημα του βλεννογόνου και όχι η ευθρυπτότητα, η κατανομή των βλαβών είναι ασύμμετρος και κατά τόπους, το ορθό συχνά είναι ελεύθερο αλλοιώσεων, τα έλκη είναι βαθειά γραμμοειδή ή ποικίλων σχημάτων και μπορεί να περιβάλλονται από φυσιολογικό βλεννογόνο. Χαρακτηριστικά επίσης ευρήματα της νόσου του Crohn είναι τα αφθώδη έλκη, η εικόνα λιθοστρώτου, η προσβολή του τελικού ειλεού καθώς και οι περιπρωκτικές βλάβες. Όμως τα ενδοσκοπικά ευρήματα δεν είναι πάντοτε τόσο σαφή και χαρακτηριστικά, οπότε η διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο νόσων είναι δυσχερής.[7,8]

Έτσι, π.χ. σε ένα αρχικό στάδιο της νόσου του Crohn οι ενδοσκοπικές αλλοιώσεις μπορεί να είναι μόνο το οίδημα, η ερυθρότητα και η ευθρυπτότητα του βλεννογόνου, ευρήματα απολύτως συμβατά και με την ελκώδη κολίτιδα. Σε μερικές περιπτώσεις απαιτήθηκε χρονικό διάστημα πλέον της δεκαετίας για να αποκαλυφθεί ότι η νόσος που χαρακτηρίζαμε σαν ελκώδη κολίτιδα όλο αυτό το χρονικό διάστημα δεν ήταν παρά νόσος του Crohn που εκδηλώθηκε πλέον με την πλήρη ενδοσκοπική εικόνα. Σε τέτοιες περιπτώσεις σημαντική είναι η βοήθεια της ιστολογικής εξετάσεως.[7,8]

Τα κυριότερα σημεία τα σχετικά με τη διαφορική διάγνωση

Διαφορική διάγνωση	Ελκώδης κολίτις	Νόσος του Crohn
Συνεχής προσβολή	+++	+
Συμμετρική προσβολή	+++	+
Ευθρυπτότητα	+++	+
Κοκκίωση	+++	
Εικόνα λιθοστρώτου		+++
Συμμετοχή ορθού	+++	+
Συμμετοχή τελικού ειλεού	-	+++
Αφθώδη έλκη	-	+++
Βαθεία επιμήκη έλκη	+	
Γραμμοειδή έλκη	+	+++
Μεγάλα έλκη	+	+++
Γεφυρώσεις βλεννογόνου	+	++
Περιβάλλοντα έλκη βλεννογόνος	<b>Πάσχων</b>	<b>Φυσιολογικός</b>
Ψευδοπολύποδες		+

#### 2.4. Αντιμετώπιση

Οι πάσχοντες από ΕΚ και ΝΚ, 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.[9]

Η συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση της ΕΚ και της ΝΚ 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 ΙΦΝΕ 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 ιδιαίτερος ο ρόλος και η σημασία της ιατρικής ομάδας που αντιμετωπίζει τον ασθενή με ΙΦΝΕ, 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 από επαρκή και άρτια επιστημονική τεκμηρίωση. Είναι αυτονόητο ότι ο ασθενής θα πρέπει πάντα να είναι ενήμερος και να υπάρχει η συγκατάθεσή του για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

## **2.5. Φαρμακευτική θεραπεία**

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΕΚ και ΝΚ 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. [10]

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΕΚ και της ΝΚ είναι:

- **Αντιφλεγμονώδη:**(Κορτικοστεροειδή, Σουλφασαλαζίνη, ανάλογα σουλφασαλαζίνης).
- **Αντιβιοτικά:** (Tobramycin, Ciprofloxacin, Μετρονιδαζόλη, Ορνιδαζόλη).
- **Ανοσοκατασταλτικά–Ανοσοτροποποιητικά:**(Αζαθειοπρίνη, 6/μερκαπτοπουρίνη, κυκλοσπορίνη, Infliximab /remicade, Adalimumab/ Humira).
- **Φάρμακα συμπτωματικής αντιμετώπισης:** (Αντιδιαρροϊκά, σπασμολυτικά, αναλγητικά, κατασταλτικά του ΚΝΣ, χολεστυραμίνη /χορηγούνται με προσοχή).

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. [9,10] 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 ΕΚ 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. [9,10]

Τα φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι τα ακόλουθα:

- Κορτιζόνη δηλαδή Πρεδνιζολόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη. 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.

- Μεσαλαζίνη, η οποία χορηγείται τόσο στην οξεία προσβολή, όσο και ως θεραπεία συντηρήσεως. Χορηγείται από του στόματος καθώς και υπό μορφή υποκλυσμών και υποθέτων.
- Αζαθειοπρίνη. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με χρόνια ενεργό νόσο, που απαιτεί για την αντιμετώπισή της συνεχή χορήγηση κορτιζόνης για μακρό διάστημα.

Η θεραπεία της ΝΚ 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.[10]

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη ΝΚ είναι:

- Κορτιζόνη
- Αζαθειοπρίνη
- Μεσαλαζίνη
- Αντιβιοτικά (Flagyl, ciproxin, Betiral) για τον έλεγχο των λοιμώξεων
- Infliximab (Remicade)
- Adalimumab/ Humira)
  - Ειδικές (εντερικές) δίαιτες.

## 2.6. Χειρουργική αντιμετώπιση

Υπάρχουν ορισμένες απόλυτες ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης. Στην ΕΚ, 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 υφίσταται 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.[11]

Στη ΝΚ, όταν η εγχείρηση είναι αναπόφευκτη, γενικός κανόνας είναι να αφαιρεθεί όσο το δυνατόν λιγότερο-μικρότερο τμήμα εντέρου. Ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση σε απόστημα, πρωκτική νόσο (ραγάδα), στένωση, συρίγγιο.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η μελέτη των επιδημιολογικών παραμέτρων μιας νόσου (επίπτωση, επικράτηση, ηλικία, φύλο, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, γεωγραφική κατανομή κλπ) συμβάλλει στη διαλεύκανση πολλών παραμέτρων της, όπως είναι η αιτιοπαθογένεια και η θεραπευτική προσέγγιση. Είναι επίσης γνωστό ότι σε πολλά νοσήματα πρώτα αποκαλύπτεται ένα επιδημιολογικό δεδομένο και ακολούθως η έρευνα εστιάζεται στο να διαπιστώσει την αιτιολογία της εμφάνισης του. Όσον αφορά στην ΙΦΝΕ πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δει το φως της δημοσιότητας. Οι μελέτες αυτές όπως σε πολλούς τομείς της κλινικής έρευνας αφορούν σε συγκεκριμένη περιοχή μιας χώρας και επομένως δεν σημαίνει ότι έχουν εφαρμογή στο σύνολο της. Το πρόβλημα πολλαπλασιάζεται περισσότερο αν επιχειρήσει κανείς να διαπιστώσει την επίπτωση και επικράτηση της ΙΦΝΕ σε αχανείς χώρες όπως πχ οι ΗΠΑ, Ρωσία, Κίνα, Ινδία κλπ. Όμως παρά τους περιορισμούς που προαναφέρθηκαν, τα επιδημιολογικά στοιχεία συνεισέφεραν και συνεισφέρουν στη μελέτη της ΙΦΝΕ, αφού οι μεταβολές της επίπτωσης και επικράτησης με την πάροδο του χρόνου ενδέχεται να σημαίνουν την εμπλοκή διαφόρων μεταβαλλόμενων παραγόντων του περιβάλλοντος στην εμφάνιση της νόσου.[12]

#### **3.1. Παράγοντες που επιδρούν στην επίπτωση και τον επιπολασμό της ΙΦΝΕ**

##### *3.1.1. Ηλικία και φύλο*

Η ΙΦΝΕ προσβάλλει κυρίως άτομα νεαρής ηλικίας και των δύο φύλων. Φαίνεται ότι είναι συχνότερη στους λευκούς παρά στους μαύρους. Είναι ιδιαίτερα συχνή στους Εβραίους Ασκενάζι. Σε ανάλυση 56 επιδημιολογικών μελετών (1930-1990) της ελκώδους κολίτιδος, προκύπτει ότι ενώ παλαιότερα η νόσος ήταν συχνότερη στις γυναίκες, τελευταίως συμβαίνει το αντίθετο. Η μεταβολή αυτή αποδίδεται στην αύξηση του ποσοστού των καπνιστριών. Στις πρώην ανατολικές χώρες της Ευρώπης παρατηρείται επίσης υπεροχή των ανδρών συγκριτικώς με τις γυναίκες. Στον Ελληνικό πληθυσμό παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα προσβολής των ανδρών και στις δύο νόσους<sup>10-12</sup>. Η αιχμή της υψηλότερης συχνότητας παρατηρείται στις ηλικίες μεταξύ 20 και 40 ετών. Η νόσος όμως

μπορεί να προσβάλλει άτομα οποιασδήποτε ηλικίας. Ποσοστό 15% είναι άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών κατά την στιγμή της διάγνωσης. Η ηλικία έναρξης της νόσου στην Κίνα είναι μεγαλύτερη της παρατηρούμενης σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες. Στη χώρα αυτή οι άνδρες προσβάλλονται σε ίση αναλογία με τις γυναίκες. Δεν υπάρχουν διαφορές στην ηλικία και στο φύλο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ στην Ιαπωνία και Κορέα.[12]

Στην Ελλάδα έχουν σαφώς περιγράψει δύο ηλικιακές αιχμές στους ενήλικες. Η πρώτη αιχμή αφορά την ηλικία των 30-40 ετών με μικρές προς τα κάτω και προς τα άνω αποκλίσεις, ενώ η δεύτερη αφορά τις ηλικίες από 60-70 ετών. Για την πρώτη ηλικιακή αιχμή αναφέρεται για την ΕΚ μια ειδική επίπτωση από 6,3-8,7/105 και στα δύο φύλα, ενώ η ειδική επίπτωση στη δεύτερη ηλικιακή αιχμή παρουσιάζεται σημαντικά μικρότερη.[12,13,14]

*Πίνακας 1: Οι ηλικιακές αιχμές της ΙΦΝΕ που έχουν περιγραφεί στην Ελλάδα*

<b>ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ</b>	<b>ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ</b>	<b>ΕΤΟΣ</b>	<b>ΗΛΙΚΙΕΣ</b>
Μανούσος	Κρήτη	1996	25-34
Κουλεντάκη	Κρήτη	1999	25-34
Τσιάνος	Ιωάννινα	1994	35-44
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	1998	40-49
Εμμανουήλ	Αθήνα	1988	21-30
Ζευγολάτης	Αθήνα	1969	30-40
Μοσχούτης	Αθήνα	1969	30-40
Μανούσος	Αθήνα	1989	21-30, >60
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	1988	28-48
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	35-54, >75
Κατσάνος	Ιωάννινα	1999	35-54, >75

### *3.1.2. Οικονομικό - κοινωνικό επίπεδο*

Τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης στη συχνότητα των ΙΦΝΕ αλληλοσυγκρούονται. Στην Ελλάδα φαίνεται ότι η ΕΚ είναι συχνότερη στα οικονομικώς ισχυρότερα και μορφωτικούς ανώτερα στρώματα

του πληθυσμού. Σε ό,τι αφορά τον τόπο διαμονής, διαπιστώνεται ότι η νόσος προσβάλλει συχνότερα τους κατοίκους των πόλεων, παρά τον αγροτικό πληθυσμό. Σε παλαιότερη μελέτη από την Ελλάδα, το 81% των πασχόντων που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν κάτοικοι αστικής ή ημιαστικής περιοχής (το αντίστοιχο ποσοστό του γενικού πληθυσμού ήταν 64%). [12,13,]

Οι κοινωνικές συνθήκες και ο τρόπος ζωής των Ελλήνων ασθενών με ΙΦΝΕ, έχουν αποτελέσει και αποτελούν πεδίο μελέτης. Οι κυριότεροι τομείς αφορούν στη διαμονή, στην εκπαίδευση, στη διατροφή και στις συνήθειες της καθημερινής ζωής. Για τη διατροφή και τις συνήθειες της καθημερινής ζωής πριν και μετά τη νόσηση δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία, ενώ για τη διαμονή και την εκπαίδευση υπάρχουν στοιχεία από μελέτες οι οποίες όμως δεν είναι επικεντρωμένες και σχεδιασμένες ειδικά για τη μελέτη των παραγόντων αυτών. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΙΦΝΕ μένει σε αστικά κέντρα (55-90%), ενώ ακολουθούν τα ημιαστικά κέντρα (9-12%) και οι αγροτικές περιοχές (1-32%). Το επίπεδο εκπαίδευσης των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι υψηλό (ανώτερη ή ανώτατη), ενώ σε μια μελέτη δεν διαπιστώθηκε ιδιαίτερη διαφορά σε σχέση με το επίπεδο μόρφωσης του γενικού πληθυσμού.[13,14]

### *3.1.3. Διαιτητικοί - Διατροφικοί παράγοντες*

Το γεγονός ότι τα διαιτητικά αντιγόνα είναι η πλειοψηφία των μη μικροβιακών αντιγόνων στο έντερο έχει οδηγήσει από παλαιά στην αντίληψη ότι διαιτητικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Επιπλέον, η σημαντική γεωγραφική απόκλιση των ΙΦΝΕ καθώς και η σημαντική αύξηση στην επίπτωση της νόσου (κυρίως της ΝΚ) που παρατηρήθηκε στις αναπτυγμένες χώρες μετά το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο πιστεύεται από ορισμένους ότι αντανακλούν σε μεταβολές διαιτητικών συνηθειών. Μέχρι σήμερα όμως, αν και υπάρχει πληθώρα μελετών, ελάχιστες είναι οι θετικές συσχετίσεις μεταξύ διαιτητικών παραγόντων και νόσου.

Η μεγάλη κατανάλωση ραφιναρισμένης ζάχαρης έχει προταθεί από πολλούς σαν ένας παράγοντας συνδεδεμένος με την ΝΚ. Δεν είναι όμως σαφές εάν η μεγάλη κατανάλωση ζάχαρης προηγείται ή είναι συνέπεια της νόσου. Υπέρ του δεύτερου συνηγορεί η αύξηση με το χρόνο της κατανάλωσης ζάχαρης που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΝΚ σαν συνέπεια των αυξημένων ενεργειακών τους αναγκών. Δύο μελέτες όμως που εξέτασαν το

κάπνισμα και την κατανάλωση ζάχαρης σε ασθενείς με NC βρήκαν ότι είναι και οι δύο ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου.[13,14]

Η κατανάλωση μαργαρίνης που έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί για πιθανή συσχέτιση με τη ΝΚ. Η εξέταση όμως αυτού του ενδεχομένου σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές δεν απέδωσε κάποια σημαντική αντιστοιχία. Προσπάθειες επίσης συσχέτισης της κατανάλωσης καφέ και οινοπνευματωδών ποτών με την ΕΚ δεν απέδωσαν εκτός μιας αμφιλεγόμενης αρνητικής συσχέτισης μεταξύ οινοπνευματωδών ποτών και νόσου.

Η κατανάλωση επίσης cornflakes, τροφίμων με συντηρητικές ουσίες και διατροφή στα σύγχρονα εστιατόρια «γρήγορου φαγητού» (fast foods) έχουν επίσης προταθεί για πιθανή συσχέτιση με τις ΙΦΝΕ χωρίς όμως σταθερά και ισχυρά αποτελέσματα από τις υπάρχουσες μελέτες.[13]

### **3.2. Διεθνή Δεδομένα**

Η συχνότητα εμφάνισης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων, έχει αυξηθεί σε παγκόσμια κλίμακα. Περιοχές με υψηλή επίπτωση της ελκώδης κολίτιδας και νόσο του Crohn είναι η Αγγλία, η Βόρεια Ευρώπη, οι ΗΠΑ και η Αυστραλία. Στις βιομηχανοποιημένες χώρες της Δύσης η επίπτωση της ελκώδης 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. [13]

Επίσης έχει βρεθεί ότι μετανάστες από χώρες με χαμηλή επίπτωση καρκίνου του 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.

### 3.3. Ελληνικά Δεδομένα

Συστηματικές προσπάθειες επιδημιολογικής μελέτης και καταγραφής ξεκίνησαν το 1977 και εντάθηκαν την τελευταία δεκαετία. Όλες οι μελέτες, εκτός από δύο, είναι αναδρομικές και το χρονικό εύρος μελέτης δεν ξεπερνά στις περισσότερες τη δεκαετία. Από τις πιο μακροχρόνιες σε διάρκεια μελέτες είναι αυτές που πραγματοποιήθηκαν σε Κρήτη, Αθήνα και Ήπειρο, η τελευταία με τη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια των 19 ετών (1981-1999) (πίνακας 2).[14]

Πίνακας 2: Επιδημιολογικές μελέτες (διάρκεια, τύπος) για την ΙΦΕΝ στην Ελλάδα

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ	ΠΕΡΙΟΧΗ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΕΤΟΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ
Μανούσος	Κρήτη	Ηράκλειο	1996	1990-1994	Προοπτική	Δημοσίευση
Κουλεντάκη	Κρήτη	Κρήτη	1999	Άγνωστη	Αναδρομική	Δημοσίευση
Τσιάνος	Ιωάννινα	Ιωάννινα	1994	1982-1991	Αναδρομική	Δημοσίευση
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	Αθήνα	1998	1978-1993	Αναδρομική	Δημοσίευση
Εμμανουήλ	Αθήνα	Αθήνα	1998	1977-1983	Αναδρομική	Δημοσίευση
Ζευγολάτης	Αθήνα	Αθήνα	1969	Άγνωστη	Αναδρομική	Περίληψη
Μοσχούτης	Αθήνα	Αθήνα	1969	Άγνωστη	Αναδρομική	Περίληψη
Μανούσος	Αθήνα	Αθήνα	1989	1977-1983	Αναδρομική	Δημοσίευση
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	Αθήνα	1988	1977-1985	Αναδρομική	Περίληψη
Μανούσος	Κρήτη	Ηράκλειο	1992	1990-1991	Αναδρομική	Περίληψη
Μασσαλάς	Ιωάννινα	Ιωάννινα	1991	1983-1990	Αναδρομική	Περίληψη
Μανούσος	Κρήτη	Ηράκλειο	1991	1990-1991	Αναδρομική	Περίληψη
Νταλέκος	Ιωάννινα	Ιωάννινα	1994	1982-1991	Αναδρομική	Περίληψη
Κητής	Θεσσαλονίκη	Θεσσαλονίκη	1994	1987-1993	Αναδρομική	Περίληψη
Λαδάς	Κεντρική Ελλάδα	Κεντρική Ελλάδα	1995	1990-1994	Προοπτική	Περίληψη
Τσιάνος	Ιωάννινα	ΒΑ Ελλάδα	1987	1981-1987	Αναδρομική	Περίληψη
Τσιάνος	Ιωάννινα	ΒΑ Ελλάδα	1999	1981-1987	Αναδρομική	Περίληψη
Τσιάνος	Ιωάννινα	ΒΑ Ελλάδα	1999	1981-1987	Προοπτική	Δημοσίευση

Οι αριθμοί των ασθενών στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες είναι, εκτός από εξαιρέσεις, ιδιαίτερα περιορισμένοι. Για τις επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν την ελκώδη κολίτιδα ο αριθμός των ασθενών κυμαίνεται από 31 έως 441 με μέσο όρο ασθενών

κάτω από 100 ενώ οι μελέτες που αφορούν τη νόσο του Crohn έχουν αριθμό ασθενών από 2 έως 129 με μέσο όρο κάτω από 50 (βλ. πίνακα 3). Όσον αφορά την αδιευκρίνιστη κολίτιδα πολύ λίγες μελέτες έχουν αναφέρει συγκεκριμένους αριθμούς ασθενών οι οποίοι έχουν μέσο όρο κάτω του 10.

Για τον αριθμό των ασθενών ή ίο ποσοστό ίων ασθενών που αλλάζει διάγνωση ΙΦΝΕ (από ΕΚ ή ΑΚ σε ΝΚ ή διάφοροι συνδυασμοί) δεν υπάρχει έως σήμερα καμιά μελέτη, εκτός ίσως από τη σειρά της Ηπείρου όπου διαφαίνεται πως λιγότερο από το 10% των ασθενών αλλάζουν διάγνωση ΙΦΝΕ κατά την πορεία της νόσου τους με υπερίσχυση της ΝΚ ως τελικής διάγνωσης (αδημοσίευτη παρατήρηση). [14]

Όσον αφορά τα παιδιά οι αριθμοί που προαναφέρθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις είναι σημαντικά μικρότεροι (90,91), χωρίς να υπάρχουν όμως συγκεκριμένα με ιδιαίτερο.

*Πίνακας 3: Αριθμός ασθενών στις επιδημιολογικές μελέτες της ΙΦΝΕ στην Ελλάδα*

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ	ΕΤΟΣ	ΕΚ	ΝΚ	ΑΚ	ΣΥΝΟΛΟ
Μανούσος	Κρήτη	1996	0	37	0	37
Κουλεντάκη	Κρήτη	1999	412	0	0	412
Τσιάνος	Ιωάννινα	1994	61	5	0	66
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	1998	413	0	0	413
Εμμανουήλ	Αθήνα	1998	205	0	0	205
Ζευγολάτης	Αθήνα	1969	181	0	0	181
Μοσχούτης	Αθήνα	1969	84	0	0	84
Μανούσος	Αθήνα	1989	217	0	0	217
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	1988	0	129	0	129
Μανούσος	Κρήτη	1992	61	27	9	97
Μασσαλάς	Ιωάννινα	1991	114	0	0	114
Μανούσος	Κρήτη	1991	72	19	0	91
Νταλέκος	Ιωάννινα	1994	77	8	0	85
Κητής	Θεσσαλονίκη	1994	101	52	6	159
Λαδάς	Κεντρική Ελλάδα	1995	0	2	0	2
Τσιάνος	Ιωάννινα	1987	31	0	0	31
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	334	43	23	400
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	358	47	25	430

*Συντομογραφίες:* ΑΚ= αδιευκρίνιστη κολίτιδα, ΒΔΕ= Βορειοδυτική Ελλάδα, ΝΚ=Νόσος του Crohn, ΕΚ= Ελκώδης κολίτιδα

### 3.4. Επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας

Ο επιπολασμός της ΕΚ ποικίλλει σύμφωνα με τις μελέτες των διαφόρων κέντρων. Οι αριθμοί που έχουν δημοσιευθεί και ανακοινωθεί κατά καιρούς κυμαίνονται από 21/105 κατοίκους μέχρι και 75/105 κατοίκους (πίνακας 4).

*Πίνακας 4: Επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας στην Ελλάδα ανά συγγραφέα σε απόλυτους αριθμούς ασθενών (αριστερή στήλη) και ανά  $10^5$  κατοίκους (δεξιά στήλη)*

<b>ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ</b>	<b>ΕΤΟΣ</b>	<b>ΕΚ</b>	<b>ΕΠΙΠΟΛ.ΕΚ</b>
Κουλεντάκη	1999	412	75
Μανούσος	1992	61	23,6
Μασσαλάς	1991	114	43,5
Μανούσος	1991	72	28
Νταλέκος	1994	77	49
Τσιάνος	1987	31	21
Τσιάνος	1999	334	69
Τσιάνος	1999	358	70

Οι δυσκολίες εκτίμησης του πραγματικού επιπολασμού της ΕΚ οφείλονται σε διάφορους λόγους και οι αριθμοί που αναφέρθηκαν είναι από μελέτες νοσοκομειακού και γενικού πληθυσμού, στη συντριπτική τους πλειονότητα αναδρομικές, και προέρχονται κυρίως από «κλειστές» γεωγραφικά και ιατρικά περιοχές (Ηπειρο, Κρήτη). Υπάρχει η γενική αίσθηση πως ο επιπολασμός της ΕΚ αυξάνει με την πάροδο των ετών λόγω της καλύτερης καταγραφής, της ιδιαίτερα χαμηλής θνητότητας αλλά και της διατήρησης στη ζωή της πλειονότητας της 1ης γενιάς ασθενών που διαγνώστηκαν από τη δεκαετία του '60 και μετέπειτα. [14]

### 3.5. Επιπολασμός της νόσου του Crohn

Ο επιπολασμός της ΝΚ αναφέρεται στις διάφορες μελέτες από 5,1-10,5/105 κατοίκους και προέρχεται από μελέτες κλειστών περιοχών (πίνακας 5). Τα προβλήματα της μελέτης του επιπολασμού της ΝΚ είναι τα ίδια με αυτά της ΕΚ με το επιπρόσθετο

γεγονός του μικρότερου αριθμού ασθενών με ΝΚ σε επίπεδο τέτοιο που η προσθήκη ή η απώλεια ενός ασθενούς να μεταβάλλει κατά σημαντικό βαθμό το συνολικό τελικό ποσοστό.

*Πίνακας 5: Επιπολασμός της νόσου του Crohn στην Ελλάδα ανά συγγραφέα σε απόλυτους αριθμούς ασθενών (αριστερή στήλη) και ανά 10<sup>5</sup> κατοίκους (δεξιά στήλη)*

<b>ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ</b>	<b>ΕΤΟΣ</b>	<b>ΝΚ</b>	<b>ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΝΚ</b>
Μανούσος	1991	19	7,3
Μανούσος	1992	27	10,5
Νταλέκος	1994	8	5,1
Τσιάνος	1999	41	8,9
Τσιάνος	1999	47	9

### **3.6. Επιπολασμός της αδιευκρίνιστης κολίτιδας**

Είναι δύσκολη η παρουσίαση ποσοστών επιπολασμού για την ΑΚ. Εκτός από τις δυσκολίες που αναφέρθηκαν για την ΕΚ και τη ΝΚ προστίθεται το γεγονός πως η διάγνωση της ΑΚ απαιτεί γαστρεντερολογική και παθολογοανατομική εμπειρία και μακρόχρονη αναμονή καθώς σημαντικό ποσοστό της ΑΚ μεταπίπτει στην πορεία του χρόνου στη διαγνωστική κατηγορία της ΝΚ ή της ΕΚ. Η μοναδική αναδρομική μελέτη 17 ετών με 484 ασθενείς παρουσιάζει επιπολασμό ΑΚ κολίτιδας 4,8/105 κατοίκους, ποσοστό σχεδόν μισό από τον επιπολασμό της ΝΚ για την ίδια περιοχή.[14]

### **3.7. Επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας**

Η ετήσια επίπτωση της ΕΚ κυμαίνεται από 4- 11,2/105 κατοίκους στις διάφορες μελέτες (πίνακας 6). Οι αντιπροσωπευτικότερος ίσως αριθμός που υποστηρίζεται από τις περισσότερες μελέτες είναι γύρω στο 5/105 κατοίκους και προέρχεται από τις κλειστές περιοχές μελέτης (ΒΔ Ελλάδα, Κρήτη).



Πίνακας 6: Επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας στην Ελλάδα ανά  $10^5$  κατοίκους.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΕΠΙΠΤ.ΕΚ
Μανούσος	1996	8,9
Τσιάνος	1994	4
Μανούσος	1992	5,4
Μανούσος	1991	5,4
Νταλέκος	1994	4,5
Λαδάς	1995	11,2
Τσιάνος	1999	4,2
Τσιάνος	1999	4,3

### 3.8. Επίπτωση της νόσου του Crohn

Η ετήσια επίπτωση της ΝΚ κυμαίνεται από 0, 3-3/105 κατοίκους με εντυπωσιακή διαφορά μεταξύ Ιωαννίνων και Κρήτης όπου σε 7 μελέτες (πίνακας 7) η Κρήτη ή το Ηράκλειο φαίνεται να έχουν 4πλάσια ποσοστά (από 2-3/105 κατοίκους) σε σχέση με τα Ιωάννινα αλλά και ολόκληρη τη ΒΔ και Κεντρική Ελλάδα (0,3-0,55/105 κατοίκους). Είναι μια διαφορά η οποία έχει επισημανθεί εδώ και πολλά χρόνια από τους καθηγητές Τσιάνο και Μανούσο και χρειάζεται προσεκτική μελέτη και παρακολούθηση τα επόμενα χρόνια.[14]

Πίνακας 7: Επίπτωση της νόσου του Crohn στην Ελλάδα ανά 105 κατοίκους.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΕΠΙΠΤ. ΝΚ
Μανούσος	1996	3
Τσιάνος	1994	0.3
Μανούσος	1992	2,5
Μανούσος	1991	1.9
Νταλέκος	1994	0.43
Τσιάνος	1999	0.3
Τσιάνος	1999	0.55

### 3.9. Επίπτωση της αδιευκρίνιστης κολίτιδας

Είναι μια ιδιαίτερα δύσκολη επιδημιολογική παράμετρος που πραγματικά προβληματίζει εάν θα πρέπει να προσμετράτε με τον ετήσιο ή τον επταετή ή δεκαετή χαρακτήρα καθώς η διάγνωση της ΑΚ είναι ιδιαίτερα επισφαλής κατά την έναρξη. Οι δύο μελέτες που καταγράφουν την ετήσια επίπτωση της ΑΚ δίνουν το ποσοστό 0,4/105 για την περιοχή του Ηρακλείου<sup>16</sup> και 0,29/105 για τη Βορειοδυτική Ελλάδα<sup>24</sup> (πίνακα 8). Χρειάζεται όμως ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία των αριθμητικών αυτών δεδομένων.[14]

Πίνακας 8: Επίπτωση της αδιευκρίνιστης κολίτιδας στην Ελλάδα ανά  $10^5$  κατοίκους

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΕΠΙΠΤ.ΑΔ
Μανούσος	1992	0,4
Τσιάνος	1999	0,2
Τσιάνος	1999	0,3

### 3.10. Η αναλογία της ελκώδους κολίτιδας- νόσου του Crohn

Η αναλογία ΕΚ:ΝΚ, χωρίς να είναι μια ευρέως αποδεκτή επιδημιολογική παράμετρος, μας δείχνει το χάσμα και τις διαχρονικές μεταβολές που υφίσταται όσον αφορά κυρίως ο επιπολασμός των δυο νόσων.

Η αναλογία ΕΚ:ΝΚ έχει κυμανθεί από σχεδόν 2:1 έως 12:1 σε διάφορες μελέτες (πίνακας 9). Η διαχρονική παρακολούθηση της αναλογίας ΕΚ:ΝΚ στο Ηράκλειο και στη Βορειοδυτική Ελλάδα δείχνει σαφή μείωση του χάσματος μεταξύ των δύο παθήσεων το οποίο στην περιοχή της Κρήτης φαίνεται να σταθεροποιείται στο 3.8 :1 ενώ στη Βορειοδυτική Ελλάδα στο 8:1 υπέρ της ΕΚ. [14]

*Πίνακας 9: Η αναλογία ελκώδους κολίτιδας/νόσου του Crohn στην Ελλάδα*

<b>ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ</b>	<b>ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ</b>	<b>ΕΤΟΣ</b>	<b>ΕΚ/NC</b>
Κουλέντάκη	Κρήτη	1999	12.0/1
Μανούσος	Κρήτη	1992	2.25/1
Μανούσος	Κρήτη	1991	3.8/1
Νταλέκος	Ιωάννινα	1994	10.0/1
Κητής	Θεσσαλονίκη	1994	1.9/1
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	8.0/1
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	8.0/1



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

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.[15] 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 αιτιών 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.[16]

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.[15,16]

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.[15,16]

#### **4.1 Εκδηλώσεις απο το Ήπαρ και τα χοληφόρα σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου**

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου παρουσιάζουν συχνά εκδηλώσεις από το ήπαρ και τα χοληφόρα. 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 (ΙΦΝΕ). [17]

##### **Ηπατικές αγγειακές βλάβες**

(Θρόμβωση πυλαίας φλέβας, απόφραξη ηπατικών φλεβών)

1. Η ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΠΤΙΔΑ
2. ΧΟΛΑΓΓΕΙΚΑΡΚΙΝΩΜΑ
3. ΧΟΛΑΓΓΕΙΠΤΙΔΑ ΜΙΚΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ
4. ΠΕΡΙΧΟΛΑΓΓΕΙΠΤΙΔΑ

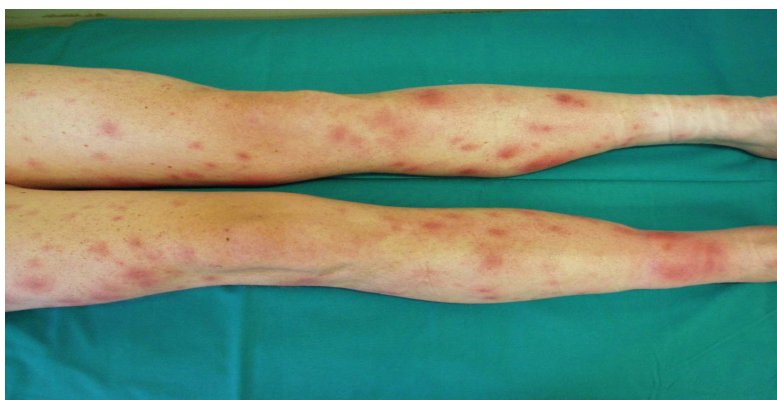
5. ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ
6. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ
7. ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ
8. ΛΙΠΩΔΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗ ΗΠΑΤΟΣ
9. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ
10. ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ/ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

#### 4.2. Δερματικές εξωεντερικές εκδηλώσεις

##### 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 κλασική μορφολογία της είναι επώδυνα υπόσκληρα ερυθρηματώδη 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)(381). 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.[17,18]





## **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 ΙΦΝΕ. Μπορεί να ακολουθεί ανεξάρτητη πορεία από την εντερική νόσο. Συνήθως εμφανίζεται συγχρόνως με άλλες ΕΕΕ (αρθρίτις, οζώδες ερύθημα). Η διάγνωσή του είναι κυρίως κλινική και ιστολογική. Η λήψη βιοψιών είναι απαραίτητη για να γίνει αποκλεισμός αγγειίτιδας ή λοίμωξης. Η κλινική της εικόνα είναι μια επώδυνη 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.[17,18]

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, plasmapheresis, granulocyte apheresis, υπερβαρικό οξυγόνο), ενώ σε ανθεκτικές περιπτώσεις χορηγείται infliximab (5 mg/kg). Η daspnone μόνη ή σε συνδυασμό με στεροειδή χρησιμοποιείται σε περίπτωση υποτροπιάζουσας ΓΠ.[20]



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

Πολυάριθμες άλλες δερματικές εκδηλώσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, όπως αυτή των αφθωδών στοματικών ελκών, τα οποία ανευρίσκονται πιο συχνά σε Ν.Κ. (20%-30%), παρά σε Ε.Κ. (10%). Η ύφεσή τους επιτυγχάνεται με την ύφεση της νόσου. Άλλες εκδηλώσεις είναι Σ. Sweet, η λευκοκυτοκλαστική αγγειίτιδα, η ψωρίαση, η φυσαλιδώδης επιδερμόλυση, η δερματική οζώδης πολυαρτηρίτις και η μεταστατική Ν. Crohn. Η γωνιακή χειλίτις (8%) αποτελεί ένδειξη σιδηροπενίας. [21]

#### **4.3.Εξωεντερικές εκδηλώσεις στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων στους οφθαλμούς**

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ 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 ΙΦΝΕ (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. [20,21] Το πρόβλημα είναι ότι συχνά δεν επισημαίνονται από τον κλινικό ιατρό, αλλά προκαλούν μεγάλη νοσηρότητα και κίνδυνο για τύφλωση. Επομένως ο έλεγχος των οφθαλμών πρέπει να αποτελεί εξέταση ρουτίνας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

### **1. ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΤΙΔΑ**

Φλεγμονή του λεπτού χιτώνα που καλύπτει τον σκληρό είναι η πιο συχνή οφθαλμική εκδήλωση των ΙΦΝΕ. 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.[23]

### **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 ΙΦΝΕ) ή και ανοσοκατασταλτικών. Η πρόγνωση θεωρείται πολύ καλή. [23]

### **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 ΙΦΝΕ. 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 ΙΦΝΕ 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.[23]

#### **5. ΕΠΙΠΕΦΥΚΙΤΙΑ**

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 ΙΦΝΕ 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 ΙΦΝΕ 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 ΙΦΝΕ (με κορτικοστεροειδή, αντιχολινεργικά, ολική παρεντερική διατροφή κ.α.).[21,23]

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

#### **4. Οφθαλμικές επιπλοκές σε ΙΦΝΕ**

Εκτός από τις εξωεντερικές εκδηλώσεις, άλλες επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν σε καταστάσεις συχνές σε ΙΦΝΕ. Η δυσαπορρόφηση της βιταμίνης Α προκαλεί κερατοπάθεια και νυχτερινή τύφλωση. Τα συστηματικώς χορηγούμενα στεροειδή προκαλούν 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 αντιχοληνεργικοί παράγοντες που συχνά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των κοιλιακών αλγών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να προκαλέσουν μυδρίαση, ενώ σπάνια μπορούν να προδιαθέσουν σε γλαύκωμα οξείας γωνίας σε ορισμένους ασθενείς.[26]

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.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή των οφθαλμικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, υπό αγωγή μεθοτρεξάτης, καθώς και η διερεύνηση του κινδύνου εμφάνισης δερματικού καρκίνου και Κακοήθους Μελάνώματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ νόσο υπό αγωγή με ANTI-TNF-παράγοντες.

### **2. Μεθοδολογία**

Ασθενείς με ΙΦΝΕ νόσο από τη Βορειοδυτική Ελλάδα που παρακολουθούνταν στη Γαστρεντερολογική κλινική του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου των Ιωαννίνων καθώς και των συνεργαζόμενων Γαστρεντερολόγων (ιδιωτών) της ίδιας περιοχής. Επίσης για τη διερεύνηση των Οφθαλμολογικών επιπλοκών συνεργάστηκε το Οφθαλμολογικό τμήμα του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου των Ιωαννίνων και για τη διερεύνηση των δερματικών επιπτώσεων το Δερματολογικό τμήμα του ίδιου Νοσοκομείου.

Το κλινικό ιστορικό και λεπτομερές ιστορικό με πολλά στοιχεία περιελάμβανε ασθενείς που παρακολουθούνταν από το 1980. .

### **Οφθαλμολογικές Επιπτώσεις**

Το δείγμα των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη αφορούσε ασθενείς που παρακολουθούνταν από την Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας και το εξωτερικό Οφθαλμολογικό Ιατρείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και ο τόπος κατοικίας τους αφορούσε όλη τη Βορειοδυτική Ελλάδα.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη προσήλθαν στο Εξωτερικό ιατρείο μετά από τηλεφωνικό ραντεβού.

Οι ασθενείς που παρακολουθούνταν σε αυτές τις δομές, έπασχαν από ΙΦΝΕ και ήταν υπό αγωγή μεθοτρεξάτης (n=53), εκ των οποίων οι 34 ήταν άνδρες και οι 19 γυναίκες. Από τους 53 ασθενείς υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογικό έλεγχο οι 29 (response rate 55%).

### **Δερματολογικές Επιπτώσεις**

Μελετήθηκαν 101 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (n=53) και νόσο του Crohn (n=48), που ελάμβαναν είτε κλασσική συντηρητική θεραπεία με αζαθειοπρινη ή/και μεσαλαζίνη (n=42, μέση διάρκεια χορήγησης τα 7 έτη [εύρος 3-19 έτη] είτε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες Infliximab (Remicede) (n=49) Adalimumab (Humira) (n=10) [συνολικά n=59, μέση διάρκεια χορήγησης τα 6 έτη (εύρος 2-15 έτη)].

Η χρονική περίοδος που διεξήχθη η μελέτη ήταν 3 έτη (2014-2016) στο κέντρο μας

Για τη συστηματική καταγραφή των δεδομένων σχεδιάστηκε η παλτόφορμα εγγραφής στην οποία καταγράφηκαν βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως ηλικία, φύλο, κ.λ.π. και το κύριο νόσημα(NK, EK). Σε ότι αφορά στα χαρακτηριστικά του δέρματος, καταγράφηκε το χρώμα του δέρματος και των χρώμα των ματιών και υπολογίστηκε ο φωτότυπος του κάθε ατόμου (ανοικτός/Fitzpatrick1-2 -μέτριος/Fitzpatrick 3-4 και σκούρος /Fitzpatrick 5-6) και η συχνότητα ηλιακού εγκαύματος (Fitzpatrick et al., 2003). Επίσης καταγράφηκαν σημαντικοί παράγοντες που μπορεί να συμμετέχουν στην αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του δέρματος όπως η επαγγελματική έκθεση στον ήλιο και το κάπνισμα. Τέλος καταγράφηκαν οι ευρυαγγείες, το επίπεδο ελάστωσης, ο αριθμός των μελαγχρωματικών σπύλων και οι ακτινικές υπερκερατώσεις (Grade 1-3).

Τα στάδια των ακτινικών υπερκερατώσεων διαβαθμούνται ως εξής:

- Grade 0: Καμία ακτινική υπερκεράτωση
- Grade 1: 1-4 ακτινικές υπερκερατώσεις
- Grade 2: 5-9 ακτινικές υπερκερατώσεις
- Grade 3:  $\geq 10$  ακτινικές υπερκερατώσεις

### **Ηθική και δεοντολογία**

Τηρήθηκε η ανωνυμία και εμπιστευτικότητα των στοιχείων που αντλήθηκαν και δόθηκε πληροφορημένη συγκατάθεση από τους ασθενείς.

### **3. Στατιστική Ανάλυση**

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 25 (statistical package for social sciences). Υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές και οι σταθερές αποκλίσεις ή οι διάμεσες τιμές. Οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις, οι διάμεσοι και τα εν-δοτεταρτημοριακά εύρη χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (n) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών.





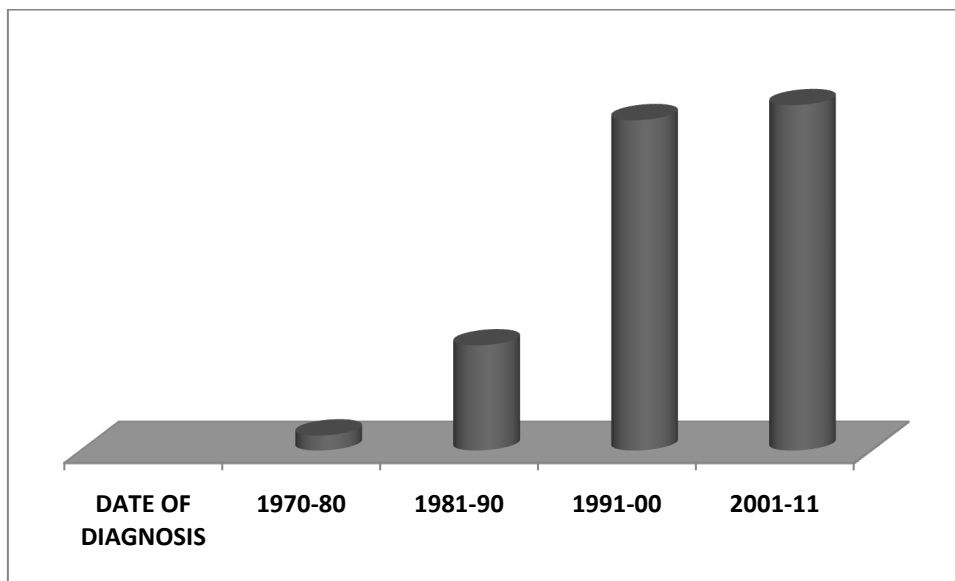
## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 4.1. Οφθαλμολογικές Επιπτώσεις

Το σύνολο των ασθενών που παρακολουθούνταν ήταν 53 άτομα με ΙΦΝΕ, εκ των οποίων το 64,1% (n=34) άνδρες και το 35,9%(n=19) γυναίκες. Σχετικά με τον τύπο της ΙΦΝΕ, το 69,8% (n=37) έπασχε από ΝΚ, το 28,3%(n=15) έπασχε από ΕΚ και το 1,9%(n=1) έπασχε από αδιευκρίνιστη κολίτιδα. Σε σχέση με το φύλλο η συνολική ομάδα των ασθενών που παρακολουθούνταν από τις δομές φροντίδας υγείας, οι άνδρες είχαν μεγαλύτερη επίπτωση από τις γυναίκες τόσο στη ΝΚ, όσο και στην ΕΚ (**πίνακας 1**).

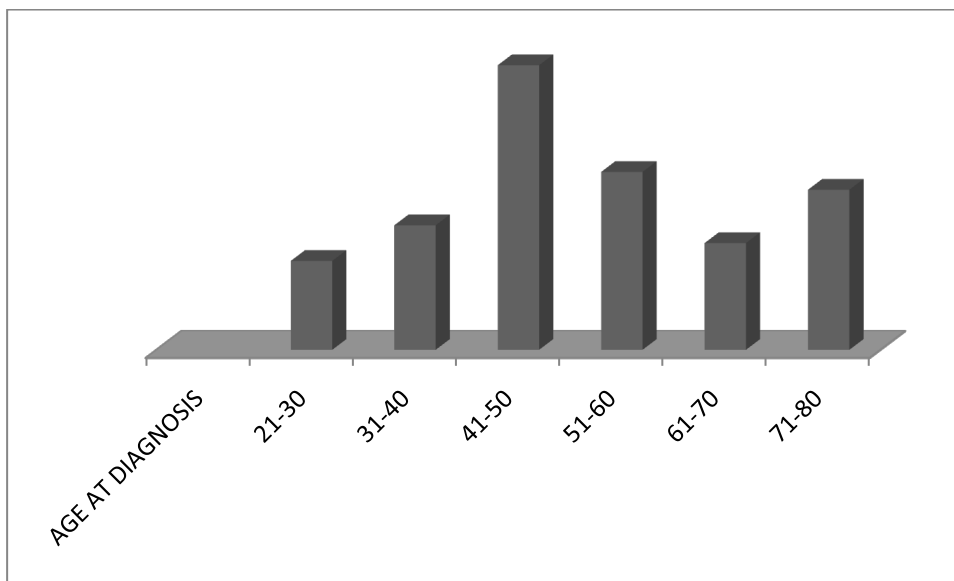
*Πίνακας 1. Κατανομή δείγματος σε σχέση με το φύλο*

	<b>ΑΝΔΡΕΣ</b>	<b>ΓΥΝΑΙΚΕΣ</b>
<b>ΝΚ</b>	<b>22</b>	<b>15</b>
<b>ΕΚ</b>	<b>12</b>	<b>3</b>
<b>ΑΚ</b>	<b>0</b>	<b>1</b>



**Γράφημα 1. Χρόνος Διάγνωσης της Νόσου (ΙΦΝΕ)**

Σχετικά με το χρόνο της διάγνωσης, τα περισσότερα άτομα είχαν διαγνωσθεί μετά το 1990 και ειδικότερα μετά το 2000 (γράφημα 1).



**Γράφημα 2. Ηλικιακή κατανομή του δείγματος**

Η δε ηλικία των ασθενών με ΙΦΝΕ το διάστημα που τέθηκε η διάγνωση, δείχνει ότι η ηλικιακές ομάδες μεταξύ 41-50 και 51-60 ετών ήταν εκείνες στις οποίες έγινε συχνότερα η διάγνωση (**γράφημα 2**).

Πίνακας 2. Δημογραφικά Στοιχεία

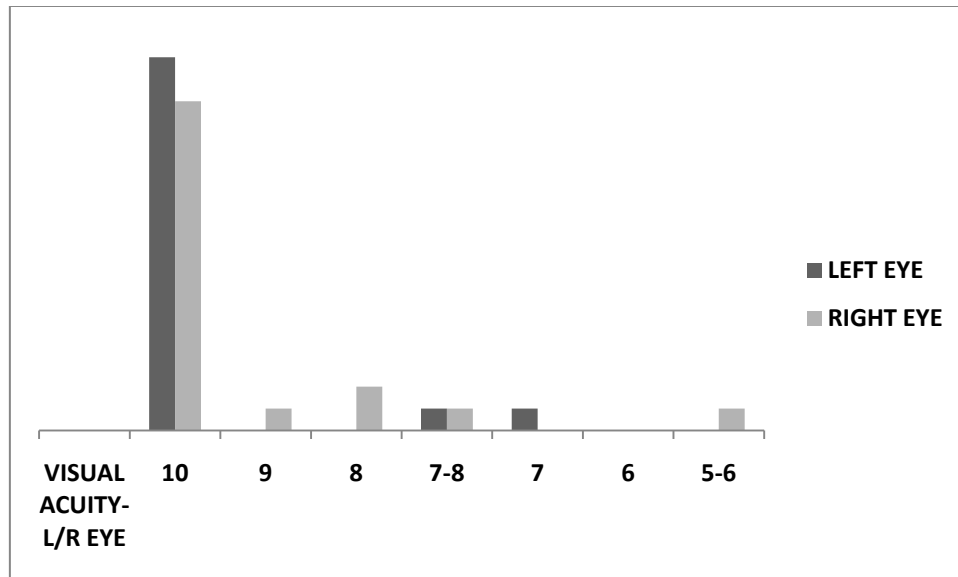
<b>ΦΥΛΟ</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
ΑΝΔΡΕΣ	18	42
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	11	38
<b>ΝΟΣΟΣ</b>		
ΕΚ	14	48
ΝΚ	15	52
ΑΚ		
<b>ΚΑΠΝΙΣΜΑ</b>		
ΝΑΙ	11	38
ΟΧΙ	18	42
<b>ΑΠΟΣΤΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ</b>		
0-20 ΧΙΛΙΟΜΕΤΡΑ	15	52
20-100 ΧΙΛΙΟΜΕΤΡΑ	9	32%
100-150 ΧΙΛΙΟΜΕΤΡΑ	3	10%
>150 ΧΙΛΙΟΜΕΤΡΑ	2	6%
<b>ΑΛΛΕΡΓΙΑ</b>		
ASPIRIN	1	3,4%
CIPROFLOXACIN	1	3,4%

<b>ΝΚ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ</b>		
Φλεγμονώδης	9	
στενωτική	3	
συριγγοποιός	1	
Φλεγμονώδης + στενωτική	6	
Φλεγμονώδης+ συριγγοποιός	7	
στενωτική+ συριγγοποιός	1	
Φλεγμονώδης + στενωτική+ συριγγοποιός	3	

Από τους συμμετέχοντες στη μελέτη (n=29), οι 11 ήταν γυναίκες και οι 18 ήταν άνδρες. ΕΚ εμφάνισαν τα 14 άτομα και ΝΚ τα 15 άτομα, 2 άτομα ανέφεραν αλλεργία σε κάποιο φάρμακο, το μεγαλύτερο ποσοστό (42%) ήταν μη καπνιστές (**πίνακας 2**).

Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν 53,3±14,4 έτη (εύρος 28-85έτη).

Η οπτική οξύτητα μετρήθηκε και από τα ευρήματα φάνηκε ότι δεν εμφανίστηκαν σημαντικές διαφορές στους δύο οφθαλμούς. (γράφημα3)



Γράφημα 3. Οπτική Οξύτητα

Από την εξέταση των προσθίων μορίων των οφθαλμών, το 10,4% (n=3) εμφάνισε καταρράκτη, το 20,6% (n=6) ενδοφακό οπισθίου θαλάμου (ΕΟΘ) σε τουλάχιστον έναν οφθαλμό, ενώ το 69%(n=20) δεν είχαν κανένα πρόβλημα. Από την εξέταση του βυθού φάνηκε Ωχροπάθεια σε n=1 ασθενή και διαταραχές χρωστικής της ωχράς επίσης σε n=1 ασθενή, ενώ οι υπόλοιποι n=27 ασθενείς δεν εμφάνισαν διαταραχές.

Μετρήθηκε η Ενδοφθάλμια Πίεση των Οφθαλμών (Φ.Τ. 10-20mmHg). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν βρέθηκαν τιμές (ΕΠ) εκτός φυσιολογικών ορίων. (πίνακας 3)



#### **4.2. Δερματικές Επιπτώσεις**

**B.** Η μέση τιμή ηλικίας των ασθενών ήταν 44,2 ( $\pm 15,9$ ), με τη μικρότερη σε ηλικία ασθενή να αναφέρει την ηλικία των 17 ετών και τη μεγαλύτερη 77 ετών. Η πλειοψηφία του δείγματος ήταν άνδρες (59,4%). Το 52,5% των ασθενών έπασχαν από ΕΚ και το υπόλοιπο ποσοστό από ΝΚ.

Η πλειοψηφία του δείγματος (48,5%) λάμβανε ως θεραπεία το Infliximab (Remicede), ενώ χαμηλό ποσοστό λάμβανε Adalimumab (Humira) (9,9%). Το 61,4% των ασθενών είχαν χρώμα δέρματος μεσαίο, η πλειοψηφία του δείγματος είχε σκούρο χρώμα ματιών (68,3%), και το 42,6% είχε φωτότυπο σύμφωνα με την κλίμακα Fitzpatrick 3-4, δηλαδή μεσαίου τύπου. Το 46,5% των ασθενών ανέφερε ότι κάπνιζε στο παρελθόν, ενώ από αυτούς που καπνίζουν, η μέση τιμή ετών καπνίσματος ήταν τα 16,2 έτη ( $\pm 11,5$ ). Επίσης, οι ασθενείς που κάπνιζαν ανέφεραν ότι κατά μέσο όρο κάπνιζαν 20,4 τσιγάρα ( $\pm 21,5$ ). Τέλος το 42,6% του δείγματος εργαζόταν σε εσωτερικό χώρο, ενώ το 22,8% σε εξωτερικό χώρο (**πίνακας 4**).



Πίνακας 4. Δημογραφικά στοιχεία

	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	<b>%</b>
<b>ΓΥΝΑΙΚΕΣ</b>	41	40,6
<b>ΑΝΤΡΕΣ</b>	60	59,4
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0
<b>ΝΚ</b>	48	47,5
<b>ΕΚ</b>	53	52,5
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ</b>		
INFLIXIMAB	49	48,5
ADALIMUMAB	10	9,9
R->H	5	5,0
H->R	4	4,0
Κενό	33	32,7
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0
<b>ΧΡΩΜΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ</b>		
ΑΝΟΙΧΤΟ	19	18,8
ΜΕΣΑΙΟ	62	61,4
ΣΚΟΥΡΟ	20	19,8
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0

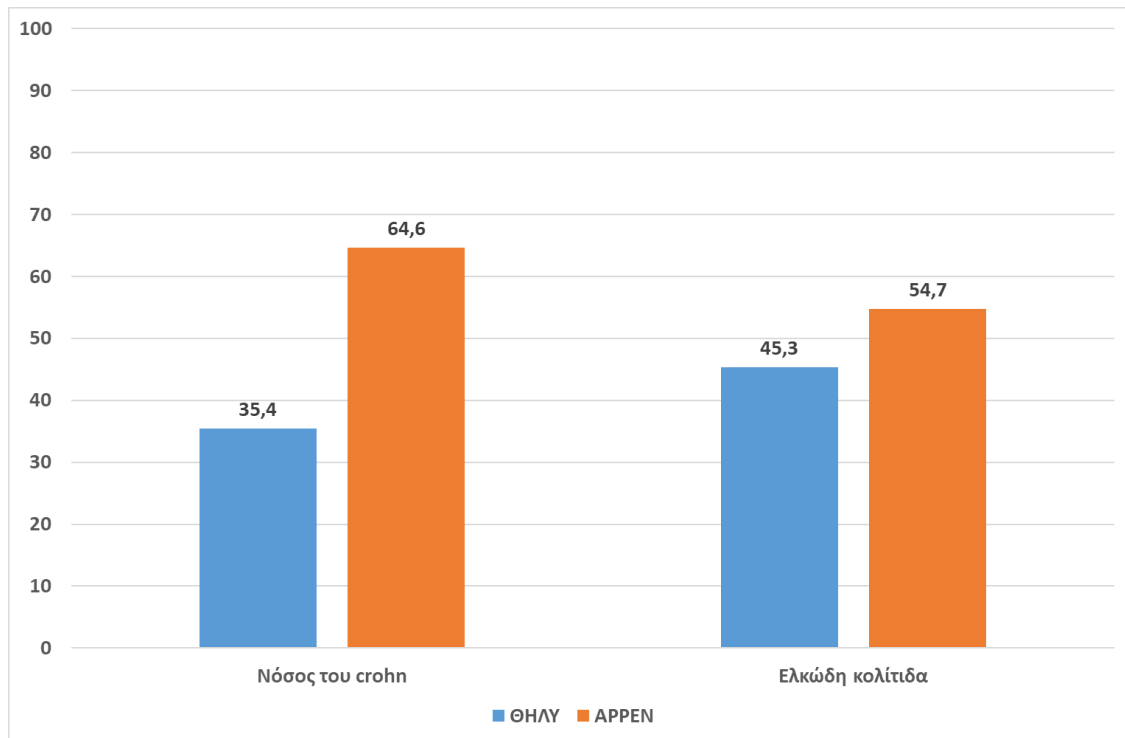
<b>ΦΩΤΟΤΥΠΟΣ</b>		
(Fitzpatrick 1-2)	37	36,6
(Fitzpatrick 3-4)	43	42,6
(Fitzpatrick 5-6)	21	20,8
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0
<b>ΧΡΩΜΑ ΜΑΤΙΩΝ</b>		
ΑΝΟΙΧΤΟ	32	31,7
ΣΚΟΥΡΟ	69	68,3
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0
<b>ΚΑΠΝΙΣΜΑ</b>		
ΠΟΤΕ	42	41,6
ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ	47	46,5
ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ	12	11,9
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0
<b>ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ</b>		
Εργασία σε εσωτερικό χώρο	43	42,6
Εργασία σε εσωτερικό και εξωτερικό χώρο	33	32,7
Εξωτερική εργασία	23	22,8
<b>No Answer</b>	2	2,0
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0

Πίνακας 5. Δερματικά Χαρακτηριστικά

<b>ΗΛΙΑΚΟ ΕΓΚΑΥΜΑ</b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	<b>%</b>
ΚΑΝΕΝΑ	45	44,6
1-4	35	34,7
5-9	8	7,9
>10	13	12,9
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>101</b>	<b>100,0</b>
<b>ΕΥΡΥΑΓΓΕΙΕΣ</b>		
ΚΑΜΙΑ	27	26,7
ΕΛΑΦΡΙΕΣ	54	53,5
ΜΕΤΡΙΑ	17	16,8
ΥΨΗΛΗ	3	3,0
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>101</b>	<b>100,0</b>
<b>ΕΛΑΣΤΩΣΗ</b>		
ΚΑΜΙΑ	61	60,4
ΕΛΑΦΡΙΑ	32	31,7
ΜΕΤΡΙΑ	7	6,9
ΑΡΚΕΤΑ	1	1,0
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>101</b>	<b>100,0</b>

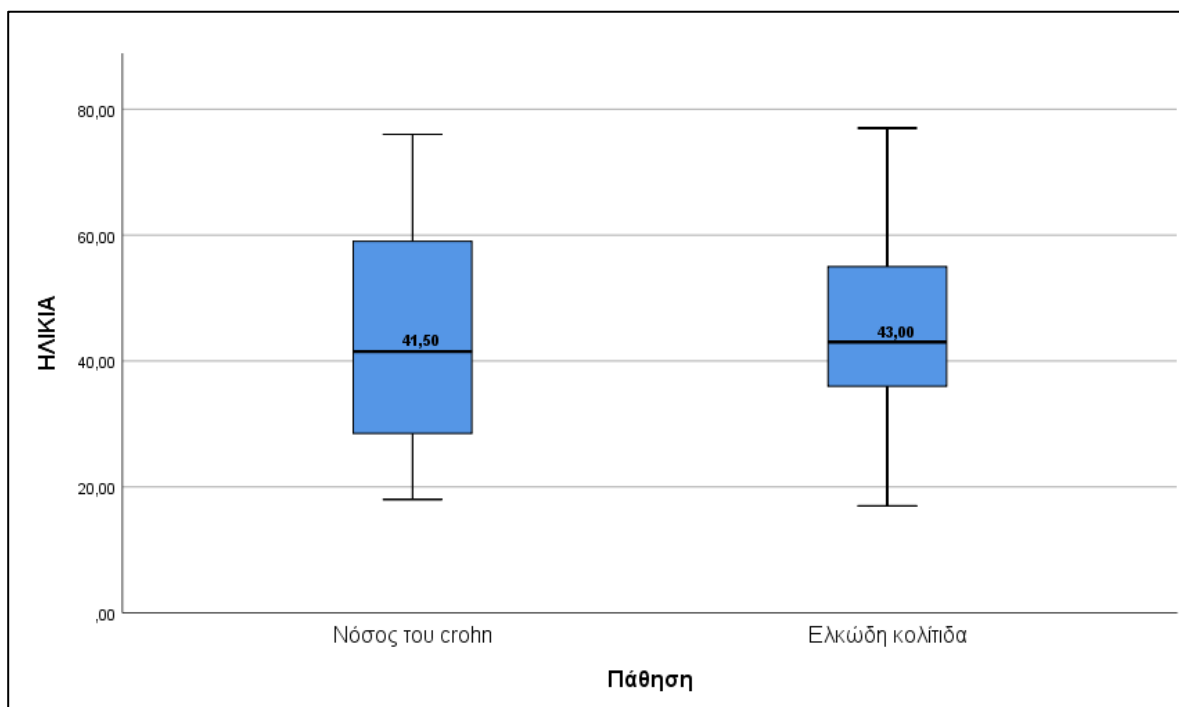
<b>ΑΚΤΙΝΙΚΕΣ ΕΦΗΛΙΔΕΣ</b>		
ΚΑΜΙΑ	37	36,6
ΕΛΑΦΡΙΑ	54	53,5
ΜΕΤΡΙΑ	9	8,9
ΑΡΚΕΤΑ	1	1,0
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0
<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΠΙΛΩΝ</b>		
ΚΑΝΕΝΑΣ	9	8,9
1-4	35	34,7
5-9	26	25,7
>10	31	30,7
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0
<b>ΑΚΤΙΝΙΚΗ ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΗ</b>		
ΚΑΜΙΑ	84	83,2
1-4	15	14,9
5-9	2	2,0
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0

<b>ΣΤΑΔΙΑ ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΗΣ (GRADE)</b>		
<b>0 (0)</b>	90	89,1
<b>1 (1-4)</b>	1	1,0
<b>2 (5-9)</b>	9	8,9
<b>3 (≥10)</b>	0	0,0
<b>ΔΕ ΕΛΕΓΧΘΗΚΕ</b>	1	1,0
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0
<b>ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ</b>		
<b>ΔΕ ΒΡΕΘΗΚΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ</b>	99	98,0
<b>ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ</b>	1	1,0
<b>ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ</b>	1	1,0
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	101	100,0



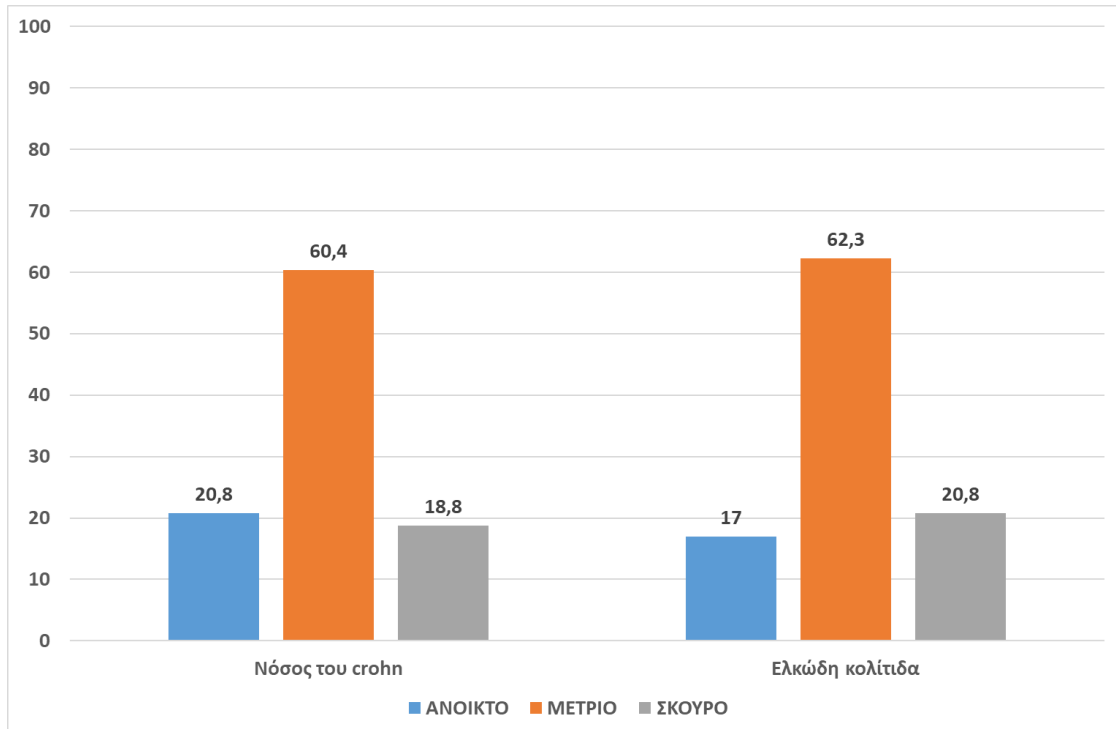
**Γράφημα 4. Πάθηση σε σύγκριση με το φύλο**

Σε ότι αφορά στη συσχέτιση των μεταβλητών φαίνεται ότι οι άνδρες που εμφανίζουν ΝΚ (64,6% vs 35,4%) και ΕΚ (54,7% vs 45,3%) είναι περισσότεροι από τις γυναίκες.



**Γράφημα 5. Πάθηση σε σύγκριση με ηλικία**

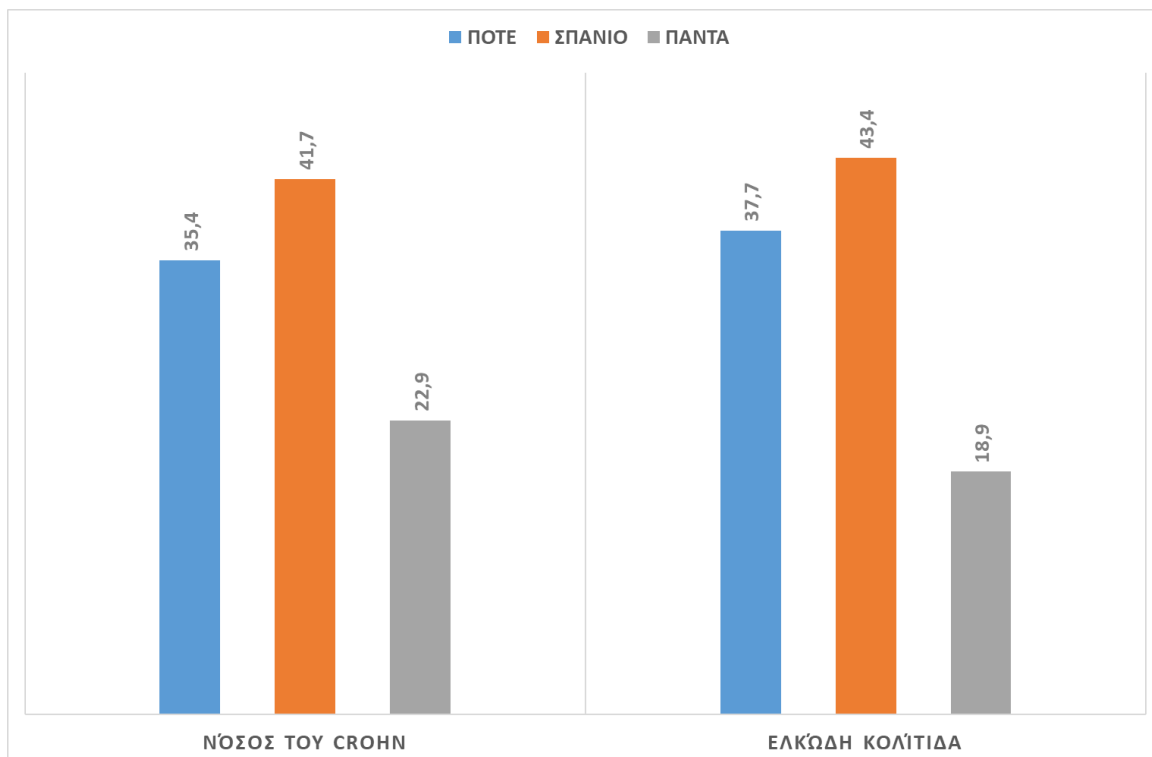
Σε σχέση με την ηλικία η ΝΚ εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με την ΕΚ (Mean:45,0 vs 43,7; ST:17,0 vs 15).



**Γράφημα 6. Πάθηση σε σύγκριση με χρώμα δέρματος**

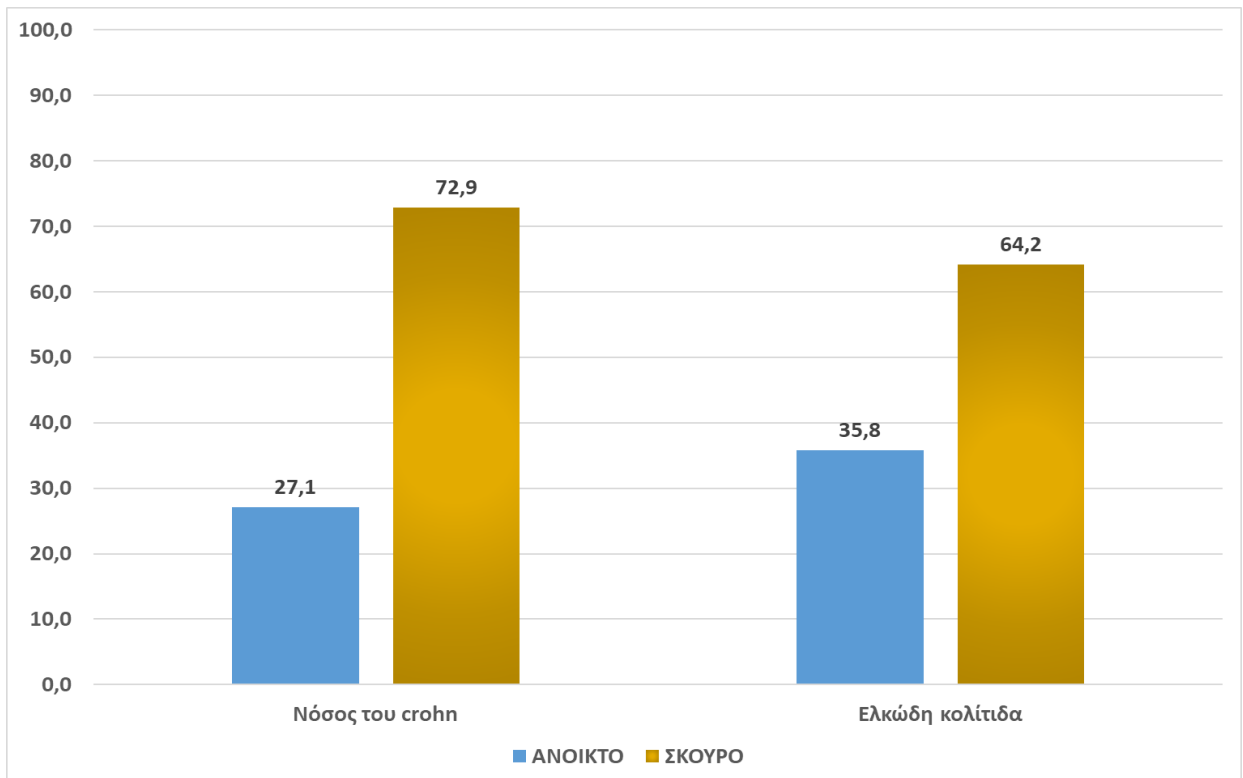
Η συσχέτιση της πάθησης με το χρώμα του δέρματος των συμμετεχόντων έδειξε ότι τόσο στη ΝΚ όσο και στην ΕΚ οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν μέτριο χρώμα (60,4% vs 62,3%), ενώ ανοικτό είχαν περισσότεροι ασθενείς με ΝΚ (20,8% vs 17,0% ) και σκούρο αντίθετα περισσότερο ασθενείς με ΕΚ (18,8%vs 20,8%).



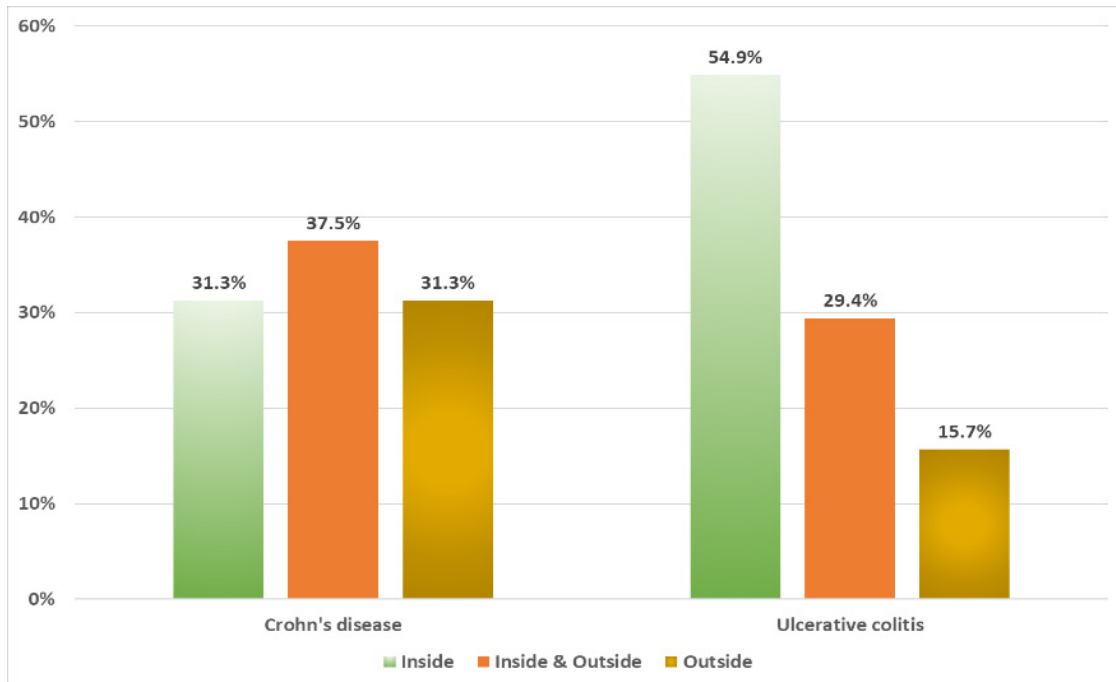


**Γράφημα 7. Πάθηση σε σύγκριση με Φωτότυπος Δέρματος**

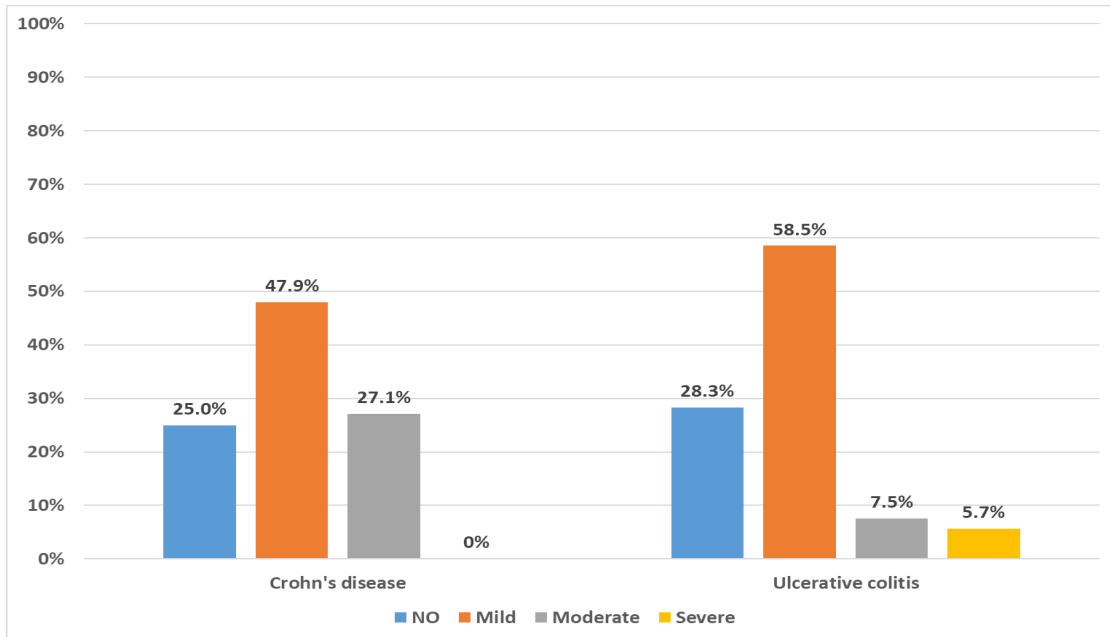
Ο φωτότυπος των συμμετεχόντων υπολογίστηκε βάσει των σταδίων της κλίμακας Fitzpatrick 1-6. Τόσο οι ασθενείς με ΝΚ (41,7%) όσο και εκείνοι με ΕΚ (43,4%) εμφάνισαν συχνότερα μεσαίου τύπου φωτότυπο (3-4) και λιγότερο συχνά [ΝΚ(22,9%), ΕΚ (18,9%)] φωτότυπο (5-6) αντίστοιχα.



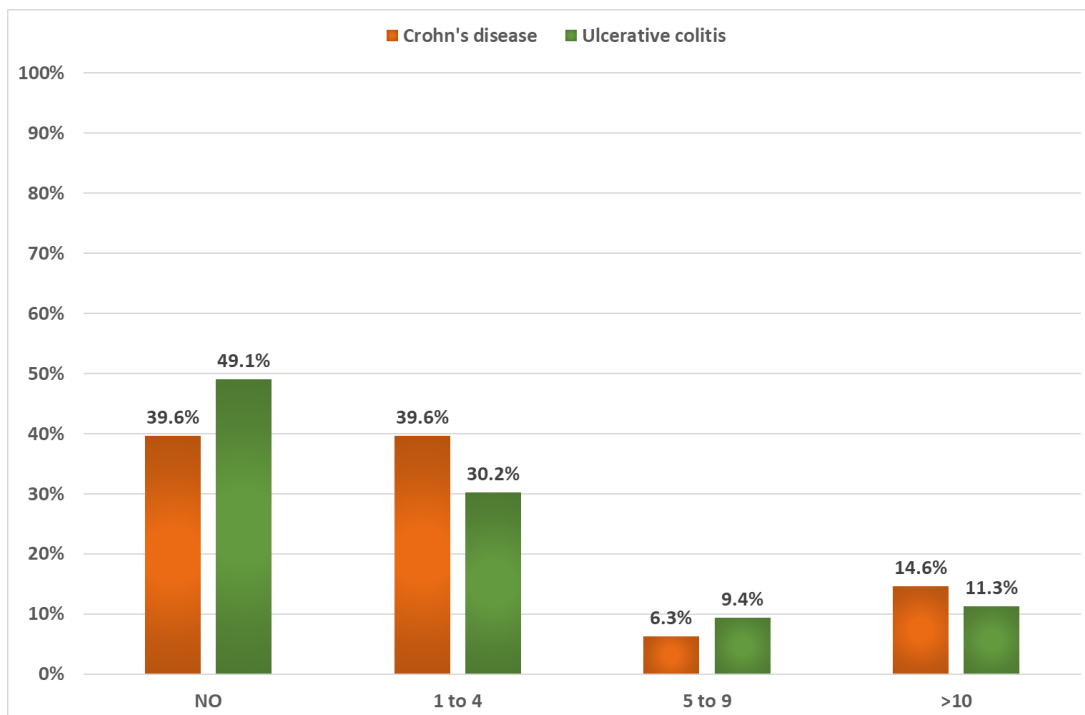
**Γράφημα 8. Πάθηση σε σύγκριση με χρώμα ματιών**



**Γράφημα 9. Συσχέτιση νόσου με επαγγελματική έκθεση**

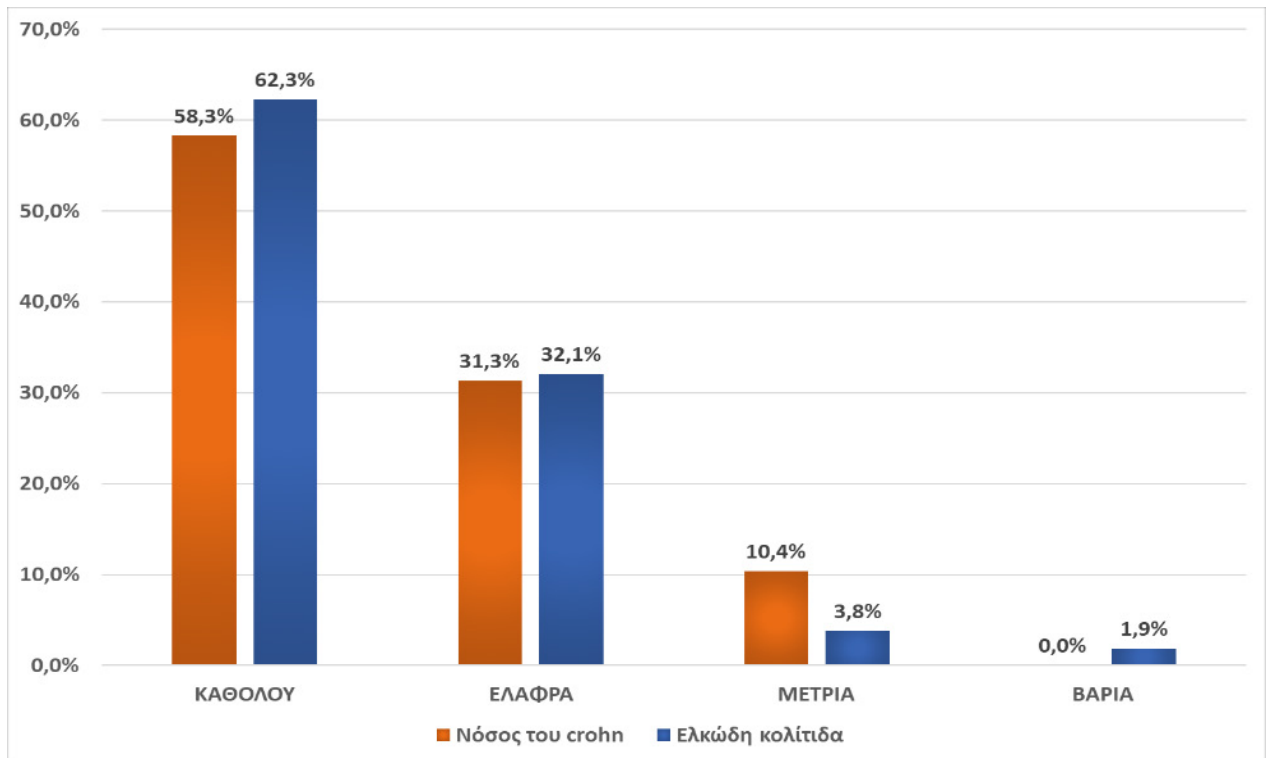


**Γράφημα 10. Συσχέτιση νόσου με ευρυαγγείες**



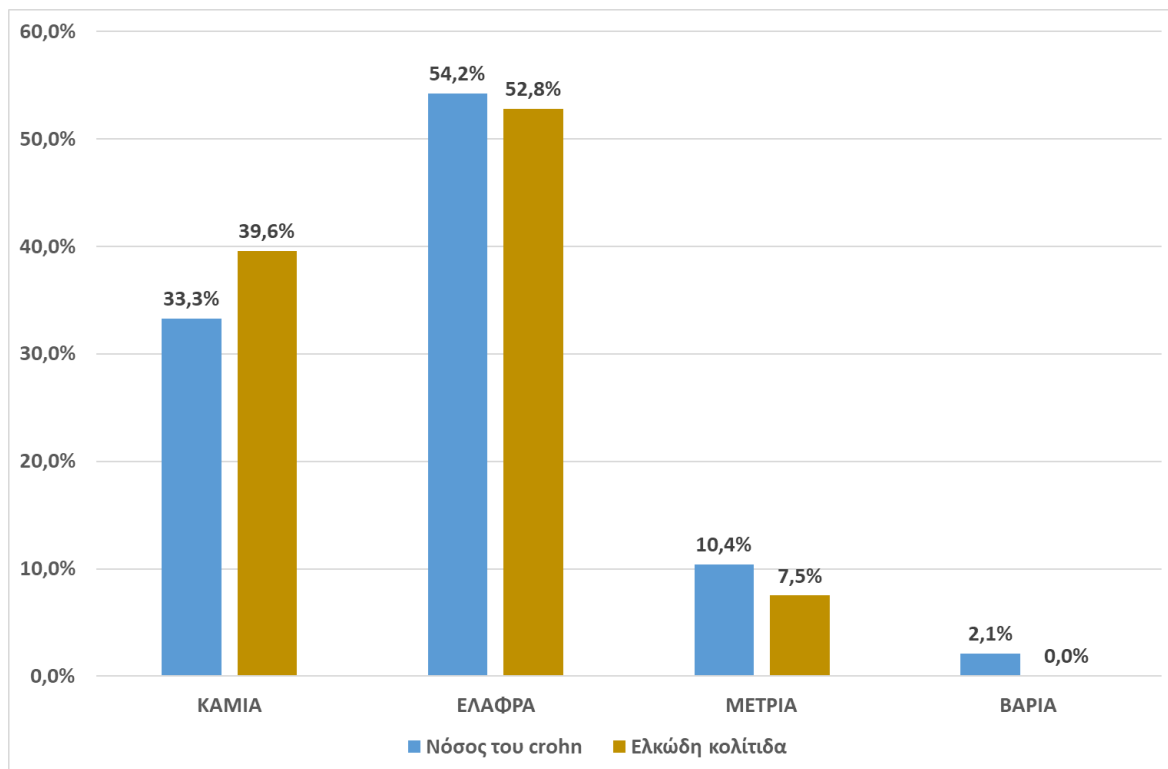
**Γράφημα 11. Συσχέτιση νόσου με ηλιακό έγκαυμα**

Τα άτομα με ΕΚ εμφάνισαν τη μεγαλύτερη επιβάρυνση (54,9%) από τον εσωτερικό χώρο επαγγελματικής έκθεσης και περισσότερες ευρυαγγείες, ενώ παρόμοια ήταν τα ποσοστά επίπτωσης ηλιακού εγκαύματος και στα δύο νοσήματα (γράφημα 9-11).



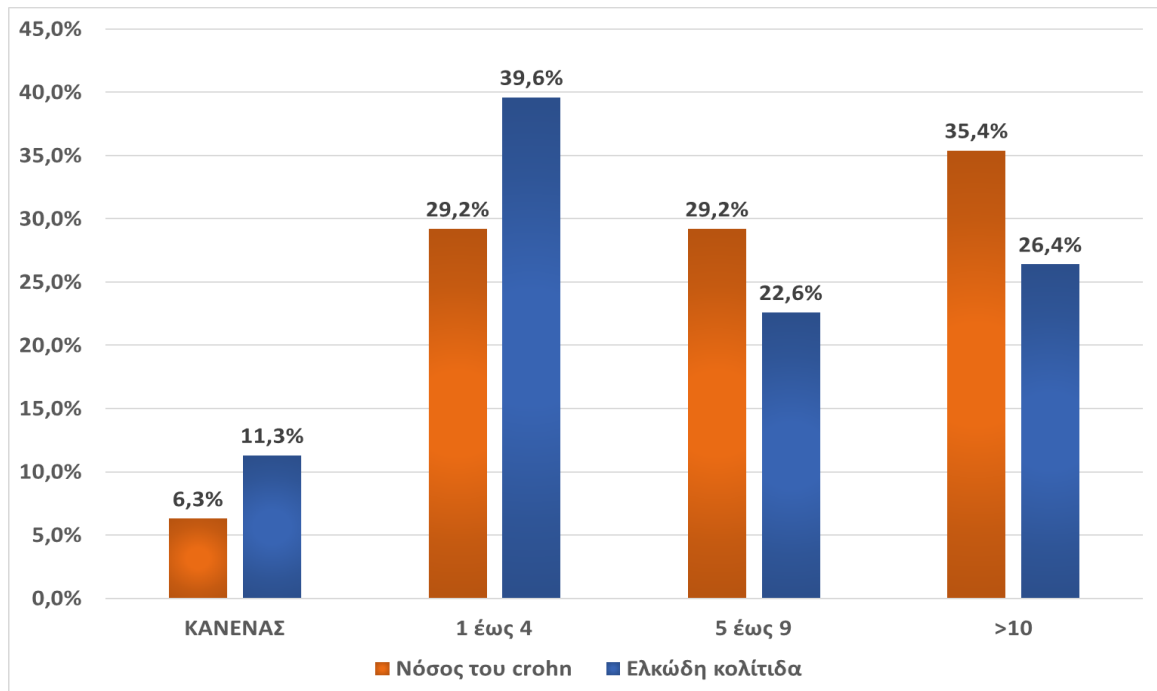
**Γράφημα 12. Πάθηση σε σύγκριση με ελάστωση Λ/Α**

Σε ότι αφορά την ελάστωση σε σχέση με τη νόσο, τόσο στη ΝΚ (58,3%) όσο και στην ΕΚ (62,3%) οι περισσότεροι συμμετέχοντες δεν εμφάνισαν καθόλου ελάστωση.



**Γράφημα 13. Πάθηση σε σύγκριση με ακτινικές εφηλίδες**

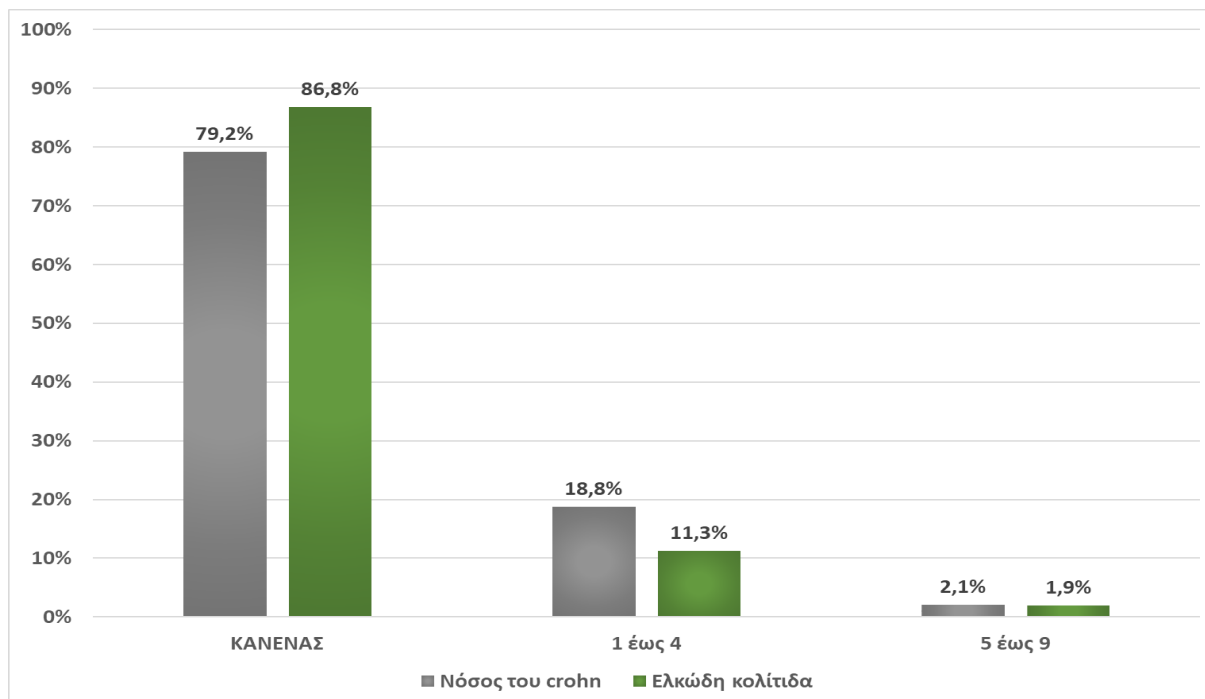
Ομοίως ακτινικές εφηλίδες σε ελαφρά μορφή εμφάνισαν τόσο στη ΝΚ (54,2%) όσο και στην ΕΚ (52,8%) οι περισσότεροι συμμετέχοντες



**Γράφημα 14. Πάθηση σε σύγκριση με αριθμός σπύλων**

Ο αριθμός σπύλων εμφάνισε διακυμάνσεις, αλλά αξίζει να σημειωθεί ότι μεγάλο αριθμό σπύλων(>10) εμφάνισαν και οι ασθενείς με ΝΚ (35,4%) και εκείνοι με ΕΚ(26,4%).





**Γράφημα 15. Πάθηση σε σύγκριση με ακτινικές υπερκερατώσεις**

Τέλος χαμηλά ποσοστά ακτινικών υπερκερατώσεων εμφάνισαν τόσο οι ασθενείς με ΝΚ(2,1%) όσο και εκείνοι με ΕΚ (1,9%) (πίνακας 6)

Πίνακας 6. Συσχέτιση νόσου με δερματικά χαρακτηριστικά

		<b>ΕΛΑΣΤΩΣΗ Λ/Α</b>			
		ΚΑΜΙΑ	ΕΛΑΦΡΑ	ΜΕΤΡΙΑ	ΒΑΡΙΑ
<b>ΝΚ</b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	28	15	5	0
	%	58,3%	31,3%	10,4%	0,0%
<b>ΕΚ</b>		33	17	2	1
	%	62,3%	32,1%	3,8%	1,9%
		<b>ΑΚΤΙΝΙΚΕΣ ΕΦΗΛΙΔΕΣ</b>			
		ΚΑΜΙΑ	ΕΛΑΦΡΑ	ΜΕΤΡΙΑ	ΒΑΡΙΑ
<b>ΝΚ</b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	16	26	5	1
	%	33,3%	54,2%	10,4%	2,1%
<b>ΕΚ</b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	21	28	4	0
	%	39,6%	52,8%	7,5%	0,0%
		<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΠΙΛΩΝ</b>			
		ΚΑΝΕΝΑΣ	1-4	5-9	>10
<b>ΝΚ</b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	3	14	14	17
	%	6,3%	29,2%	29,2%	35,4%
<b>ΕΚ</b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	6	21	12	14
	%	11,3%	39,6%	22,6%	26,4%
		<b>ΑΚΤΙΝΙΚΕΣ ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΕΙΣ</b>			
		ΚΑΜΙΑ	1-4	5-9	
<b>ΝΚ</b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	38	9	1	
	%	79,2%	18,8%	2,1%	
<b>ΕΚ</b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	46	6	1	
	%	86,8%	11,3%	1,9%	

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας αποτελεί την πρώτη προσπάθεια διερεύνησης ασθενών με ΙΦΝΕ, υπό αγωγή μεθοτρεξάτης στη Βορειοδυτική Ελλάδα. Η μελέτη αυτή κατέστη εφικτή, δεδομένου του ότι υπάρχει πλήρης καταγραφή των ασθενών με ΙΦΝΕ στις δομές από τις οποίες αντλήθηκαν τα δεδομένα και εξαιρετική συνεργασία μεταξύ τους. Οι δε ασθενείς παρόλη τη δυσκολία πρόσβασης και τη μεγάλη απόσταση από τα ιατρεία αναφοράς, συμμετείχαν στη μελέτη με μεγάλη προθυμία. Η ΙΦΝΕ εμφάνισε διαφορά στην κατανομή σε σχέση με το φύλο, δεδομένου του ότι ήταν περισσότεροι οι άνδρες ασθενείς από τις γυναίκες που νοσούσαν από ΙΦΝΕ και ήταν υπό αγωγή μεθοτρεξάτης. Στη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται ότι η ΙΦΝΕ είναι συχνότερη στις γυναίκες (27), αλλά αυτό δεν μπορεί να αποτελέσει συγκρίσιμο στοιχείο με τη μελέτη μας δεδομένου του ότι στην τελευταία συμπεριελήφθησαν ασθενείς που ήταν μόνο σε αγωγή με μεθοτρεξάτη και όχι όλοι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ που παρακολουθούνταν στα ιατρεία αναφοράς.

Δεδομένου του ότι από τη βιβλιογραφία παρατηρείται πως η θεραπευτική προσέγγιση της ΙΦΝΕ σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορεί να γίνει με χορήγηση μεθοτρεξάτης, η μελέτη μας εστίασε σε αυτή την ομάδα ασθενών που ελάμβαναν το συγκεκριμένο φάρμακο. Από τη βιβλιογραφία τεκμηριώνεται πως η χορήγηση μεθοτρεξάτης μπορεί να επιφέρει σημαντικές παρενέργειες από πολλά όργανα. Από τον οφθαλμό ο ασθενής που λαμβάνει μεθοτρεξάτη μπορεί να εμφανίσει μειωμένη όραση, περιορισμό οπτικού πεδίου, απώλεια χρωστικής, καταρράκτη, αμφιβληστροειδοπάθεια, στη νφλουραγγειογραφία βαμβακόμορφα εξιδρώματα. (28-30).

Στους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη μας, το μεγαλύτερο ποσοστό ήταν άνδρες κάτι που φαίνεται ότι έρχεται σε αντίθεση με σχετικές μελέτες, δεδομένου ότι οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα στην ΙΦΝΕ (31,32).

Η οπτική οξύτητα στους ασθενείς που εξετάστηκαν δεν έδειξε σοβαρές διαταραχές στην πλειοψηφία του δείγματος, αλλά αυτό το εύρημα θα έπρεπε να συγκριθεί με προηγούμενες μετρήσεις της οπτικής οξύτητας, κάτι που δεν υπήρξε ως πληροφορία. Εντούτοις ο έλεγχος αυτός της οπτικής οξύτητας έγινε στα πλαίσια του πλήρους ελέγχου που υπεβλήθησαν οι ασθενείς. Μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να εμφανίσουν οφθαλμολογικές επιπλοκές συχνότερα από άλλον πληθυσμό(33,34). Βέβαια επειδή οι οφθαλμικές παθήσεις των ασθενών με ΙΦΝΕ μπορεί να μην είναι ειδικές και η

αιτιολογία τους να μην είναι απόλυτα η νόσος, γι' αυτό θα πρέπει η οφθαλμολογική εξέταση να προϋπάρχει και οπωσδήποτε να συνεχίζεται με συχνή και συστηματική παρακολούθηση για την έγκαιρη πρόληψη επιπλοκών(35,36).

Η εμφάνιση καταρράκτη σε ποσοστό 10,4% συγκρίνεται με ποσοστά που δίνει η βιβλιογραφία από άλλες μελέτες και δεν εμφανίζει διαφοροποίηση(37-40). Οι οφθαλμικές επιπλοκές όπως ο καταρράκτης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, μπορεί να σχετίζεται και με την χορήγηση κορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικών όπως η μεθοτρεξάτη(40-43).

Το 20,6%β είχε ενδοφακό οπισθίου θαλάμου τουλάχιστον σε έναν οφθαλμό. Δύο ασθενείς εμφάνισαν διαταραχές από τη βυθοσκόπηση. Ο ένας ωχροπάθεια και ο άλλος διαταραχές της χρωστικής. Παρόμοια ευρήματα δίνουν και άλλες μελέτες από το διεθνή χώρο.(35,36).

Κατά την τονομέτρηση δε βρέθηκαν τιμές εκτός φυσιολογικών ορίων σε κανέναν οφθαλμό. (33-37,44).

**Ο καρκίνος του δέρματος**, είτε αυτός αφορά το κακοήθες μελάνωμα (MM), είτε τους μη μελανωματικούς καρκίνους (NMSC), υποστηρίζεται από τη βιβλιογραφία ότι εμφανίζεται συχνότερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς(45). Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων έχουν πολύ υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος(46).

Είναι σημαντικός ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του δέρματος ο οποίος έχει σχετιστεί με τη λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Μελέτες έχουν δείξει ότι φάρμακα όπως αναστολείς της καλσινευρίνης και η κυκλοσπορίνη έχουν επιφέρει αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του δέρματος κατά 66% (47-49).

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ νόσο αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών που στα πλαίσια της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου μπορεί να λαμβάνουν ειδικά φάρμακα τα οποία προκαλούν ανοσοκαταστολή. Αυτοί οι ασθενείς λόγω της μακροχρόνιας χρήσης ανοσοκατασταλτικών μπορούν ακόμα και να τριπλασιάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης, (NMSC) μη μελανωματικού καρκίνου, και εάν αυτός ο κίνδυνος συνυπολογιστεί με την υπερέκθεση στη υπεριώδη ακτινοβολία (UVR) και μάλιστα χωρίς λήψη μέτρων προστασίας, τότε ο κίνδυνος σαφώς και αυξάνεται(50).

Η μακροχρόνια χορήγηση ADALIMUMAB, έχει δείξει ότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης NMSC ( 0.2/100 PYs). δείχνουν μελέτες από το διεθνή χώρο. Παράλληλα επίσης παρατηρείται και αύξηση της επίπτωσης MM σε ασθενείς υπό θεραπεία ADALIMUMAB, (51-54). Αντίθετα μελέτη των Cleynen et al., (2005) υποστηρίζει πως η μακροχρόνια χορήγηση Anti-TNF παραγόντων δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης MM(55).

Πρόκειται για μια πρωτότυπη μελέτη ενός κέντρου αναφοράς σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή είτε με κλασσικά ανοσοκατασταλτικά είτε με τους νεότερους βιολογικούς παράγοντες. Είναι μια μελέτη με ομοιογενή πληθυσμό μιας κλειστής γεωγραφικά περιοχής στη Μεσόγειο όπου δεν παρατηρούνται ακραίες διακυμάνσεις στους τύπους του δέρματος αλλά όπου υπάρχει σημαντική έκθεση στον ήλιο λόγω σημαντικών περιόδων ηλιοφάνειας στο ημερολογιακό έτος. Η μελέτη μας είχε ως σκοπό τη διερεύνηση δερματικών βλαβών των ασθενών με ΙΦΝΕ νόσο που βρίσκονταν υπό θεραπεία Anti-TNF παραγόντων και παρακολουθούνταν στα γαστρεντερολογικά ιατρεία.

Το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν άνδρες και σχέση με τις γυναίκες, εμφάνισαν συχνότερα NK. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς ελάμβαναν Infliximab (Remicede). Σε ότι αφορά στη διερεύνηση των χαρακτηριστικών του δέρματός τους, το 42,6% έχει φωτότυπο μεσαίο (3-4), χαρακτηριστικό που επιδρά έως ένα σημείο προστατευτικά σε ότι αφορά στην επίδραση του δέρματος και αποτελεί γηγενές χαρακτηριστικό της χώρας και της γεωγραφικής αυτής περιοχής ευρύτερα (56,59). Η επαγγελματική έκθεση (η εργασία σε εξωτερικό χώρο) η αυξημένη επίπτωση ηλιακού εγκαύματος που είχε πάνω από το 50% των συμμετεχόντων και το κάπνισμα αποτελούν τρεις ακόμα παράγοντες που μπορεί να επιβαρύνουν το δέρμα.

Όσον αφορά τα ευρήματα από το δέρμα οι ελαφρές ευρυαγγείες, οι ακτινικές υπερκερατώσεις και οι ακτινικές εφηλίδες, προσδιορίζουν σημαντικές δερματικές βλάβες, οι οποίες όμως δεν αποδίδονται κατ' ανάγκη στη φαρμακευτική θεραπεία. Συναφείς μελέτες σε ασθενείς σε θεραπεία με Anti-TNF παράγοντες καταδεικνύουν την επίδραση αυτών των παραγόντων στο δέρμα και εμφάνιση ανεπιθύμητων δερματικών εκδηλώσεων όπως NMSC και MM(32,33,34), αν και αυτό πολλές φορές δεν φαίνεται τόσο καθαρά (60,61).

Η εμφάνιση 2 ατόμων με ακανθοκυτταρικό και βασικοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί ένα εύρημα σημαντικό. Η απουσία MM παρ' όλ' αυτά δεν προσδίδει εφησυχασμό στη θεραπευτική ομάδα αλλά τουναντίον εγρήγορση και εφαρμογή συστηματικού ελέγχου για έγκαιρη διάγνωση. Επίσης η εκπαίδευση των ασθενών σε σχέση με την αντηλιακή προστασία μπορεί να βοηθήσει σημαντική στη μείωση του κινδύνου επίπτωσης MM (50,62).

Στους περιορισμούς της μελέτης μας πρέπει να επισημανθεί το μικρό δείγμα τόσο σε ότι αφορά στον αριθμό των συμμετεχόντων όσο και σε ότι αφορά στον γεωγραφικό περιορισμό από τον οποίο αντλήθηκαν οι ασθενείς. Μεγαλύτερο και αντιπροσωπευτικότερο δείγμα θα αποδώσει έγκυρα και αξιόπιστα αποτελέσματα για όλη τη χώρα. Επίσης η μελέτη ασθενών με ΙΦΝΕ οι οποίοι λαμβάνουν Anti-TNF παράγοντες, αποτελεί μια μακροχρόνια διαδικασία, η οποία συστηματικά παρακολουθεί τους ασθενείς και μπορεί να εντοπίζει συμπτώματα ή επιπλοκές που αφορούν είτε στη νόσο είτε στη θεραπεία τους.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ γενικότερα αλλά κι εκείνοι που προσεγγίζεται η θεραπεία τους με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης μπορεί να επιφέρει σημαντικές οφθαλμικές επιπλοκές. Στη μελέτη μας η οφθαλμική επιβάρυνση ήταν σημαντική αλλά χωρίς να εκδηλωθούν σοβαρές επιπλοκές. Η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών με ΙΦΝΕ από όλα τα συστήματα αλλά και ειδικότερα από τους οφθαλμούς θα συντελέσει στην πρόληψη των πιθανών επιπλοκών που μπορεί να εμφανιστούν από τη χρόνια θεραπεία και από τη χρονιότητα της ίδιας της νόσου, δεδομένου του ότι είναι γνωστό πως ορισμένες οφθαλμικές παθήσεις, όπως η ραγοειδίτιδα και η σκληρίτιδα, μπορεί να προηγηθούν της διάγνωσης της ελκώδους κολίτιδας ή της νόσου του Crohn. Πολλοί ασθενείς επίσης δεν γνωρίζουν ότι η ΙΦΝΕ διατρέχει κίνδυνο οφθαλμικών επιπλοκών και κατά συνέπεια, η εκπαίδευση των ασθενών αυτών είναι εξίσου ζωτικής σημασίας με τη συστηματική παρακολούθησή τους.

Η μελέτη μας έδειξε ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ που μελετήθηκαν και οι οποίοι ελάμβαναν Anti-TNF παράγοντες εμφάνισαν διάφορους τύπους δερματικών ευρημάτων και βλαβών που θα μπορούσαν ή όχι να σχετίζονται με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Δεν διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα δερματικού καρκίνου παρά το γεγονός ότι καταγράφηκαν κάποιες θεωρητικές προκαρκινικές βλάβες. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία. Χρειάζεται συστηματική και μακρά παρακολούθηση των ασθενών με χαρτογράφηση των δερματικών βλαβών για έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των βλαβών. Το κέντρο μας έχει από χρόνια εισάγει την προληπτική δερματολογική εξέταση στους ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν ή λαμβάνουν κλασσικά ανοσοκατασταλτικά ή βιολογικούς παράγοντες.

Μελέτες σε μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού ασθενών με ΙΦΝΕ θα προσδώσει έγκυρα και αξιόπιστα αποτελέσματα.





## 7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να εμφανίσουν συχνά πολλές εκδηλώσεις ενδοεντερικές και εξωεντερικές. Οι ασθενείς εκείνοι που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη εμφανίζουν συχνά οφθαλμικές εκδηλώσεις που χρήζουν ιδιαίτερης παρακολούθησης.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή των οφθαλμικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, υπό αγωγή μεθοτρεξάτης. Επίσης μελετήθηκαν οι δερματικές βλάβες στους ασθενείς υπό ANTI-TNF θεραπευτική προσέγγιση.

**Μεθοδολογία:** Στη μελέτη συμμετείχαν 29 ασθενείς υπό μεθοτρεξάτη, που πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης από τους ασθενείς που παρακολουθούνταν συνολικά σε Ιατρεία της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Μελετήθηκαν επίσης 101 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (n=53) και νόσο του Crohn (n=48), που ελάμβαναν είτε κλασσική συντηρητική θεραπεία με αζαθειοπρίνη ή/και μεσαλαζίνη (n=42, μέση διάρκεια χορήγησης τα 7 έτη [εύρος 3-19 έτη] είτε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες Infliximab (Remicede) (n=49) Adalimumab (Humira) (n=10) [συνολικά n=59, μέση διάρκεια χορήγησης τα 6 έτη (εύρος 2-15 έτη)]. Η χρονική περίοδος που διεξήχθη η μελέτη ήταν 3 έτη (2014-2016).

**Αποτελέσματα:** Από τους συμμετέχοντες στη μελέτη (n=29), οι 11 ήταν γυναίκες και οι 18 ήταν άνδρες. ΕΚ εμφάνισαν τα 14 άτομα και ΝΚ τα 15 άτομα. Η οπτική οξύτητα μετρήθηκε και από τα ευρήματα φάνηκε ότι δεν βρέθηκε διαφορά στους δύο οφθαλμούς στην μέτρηση της οπτικής οξύτητας. Από την εξέταση του βυθού φάνηκε Ωχροπάθεια σε n=1 ασθενή και διαταραχές χρωστικής επίσης σε n=1 ασθενή. Από την εξέταση των προσθίων μορίων των οφθαλμών, το 10,4% (n=3) εμφάνισε καταρράκτη, το 20,6% (n=6) είχε ενδοφακό οπισθίου θαλάμου σε τουλάχιστον ένα οφθαλμό. Η εμφάνιση καταρράκτη σε ποσοστό 10,4% συγκρίνεται με ποσοστά που δίνει η βιβλιογραφία από άλλες μελέτες και δεν εμφανίζει διαφοροποίηση. Η ενδοφθάλμια πίεση βρέθηκε εντός φυσιολογικών ορίων (10-20 mmHg) σε όλους τους οφθαλμούς. Σε ότι αφορά στη διερεύνηση των ασθενών για δερματολογικές βλάβες, η πλειοψηφία του δείγματος (48,5%) λάμβανε ως θεραπεία το Infliximab (Remicede), ενώ χαμηλό ποσοστό λάμβανε Adalimumab (Humira) (9,9%). Το 61,4% των ασθενών είχαν χρώμα δέρματος μεσαίο, η πλειοψηφία του δείγματος είχε σκούρο χρώμα ματιών (68,3%), και το 42,6% είχε φωτότυπο σύμφωνα με την κλίμακα Fitzpatrick 3-4, δηλαδή μεσαίου τύπου. Επίσης η πλειοψηφία των ασθενών

δεν ανέφερε κανένα ηλιακό έγκαυμα (44,6%), το 53,5% παρουσίασε ελαφριές ευρυαγγείες στο πρόσωπο, ενώ καμία ελάστωση δεν παρουσίασε η πλειοψηφία του δείγματος (60,4%). Το 53,5% είχε ακτινικές εφηλίδες, ενώ ως προς τον αριθμό των σπύλων, το 30,7% είχε περισσότερους από 10 σπύλους. Το (83,2%) των συμμετεχόντων δεν είχε ακτινικές υπερκερατώσεις, ενώ το 89,1% των ασθενών δεν εμφάνισε καμία ακτινική υπερκεράτωση, ενώ μόνο 2 ασθενείς είχαν εμφανίσει καρκίνο δέρματος και συγκεκριμένα ένας είχε ακανθοκυτταρικό νεόπλασμα δέρματος, και ο άλλος Βασικοκυτταρικό νεόπλασμα δέρματος. Σε ότι αφορά στη συσχέτιση των μεταβλητών φαίνεται ότι οι άνδρες που εμφανίζουν NK (64,6% vs 35,4%) και EK (54,7% vs 45,3%) είναι περισσότεροι από τις γυναίκες. Σε σχέση με την ηλικία η NK εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με την EK (Mean:45,0 vs 43,7; ST:17,0 vs 15).

**Συμπεράσματα:** Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ γενικότερα αλλά εκείνοι που προσεγγίζεται η θεραπεία τους με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης, μπορεί να επιφέρει σημαντικές οφθαλμικές βλάβες και γι' αυτό είναι σημαντική η συστηματική παρακολούθηση από οφθαλμίατρο για την πρόληψη επιπλοκών. Η μελέτη μας έδειξε ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ που μελετήθηκαν και οι οποίοι ελάμβαναν Anti-TNF παράγοντες, εμφάνισαν διάφορους τύπους δερματικών ευρημάτων και βλαβών που θα μπορούσαν ή όχι να σχετίζονται με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

**Λέξεις Κλειδιά:** ΙΦΝΕ, EK, NK, καταρράκτης, ωχροπάθεια, μεθοτρεξάτη, Anti-TNF παράγοντες, δερματικός καρκίνος, κακόηθες μελάνωμα

## 8. ABSTRACT

**Background:** Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) may show often various intrainestinal and extraintestinal disorders. Patients treated with methotrexate experience quite often ocular disorders that need a special attention. Anti-TNF $\alpha$  medications represent the first effective biologic therapy for IBD that has largely revolutionized treatment.

**Aim:** The aim of the current study was the recording of the ocular disorders in patients with IBD treated with methotrexate. Also this study tried to quantify the risk of MM and other skin cancers among patients from Northern Greece area with IBD who take immunosuppressive or biologic anti-TNF medications.

**Methodology:** The current study was conducted during a 3-year period (2014-2016). Clinical history and metabolic data of all patients were extracted from the IBD database that is kept since 1980. 101 patients with IBD from Northwestern Greece, were studied. In the study 29 patients (by methotrexate therapy) were enrolled that fulfilled the inclusion criteria and were followed in various departments of Northwestern Greece.

**Results:** Subjects participating in the study (n=29), 11 were women and 18 were men. UC was evident in 14 patients and CD in 15 patients. Visual acuity examination revealed no difference in visual acuity between right and left eyes in our sample. In funduscopy evaluation, maculopathy was evident in one patient and pigmental disorders also in one patient. Anterior eye examination showed that 10.4% (n=3) of patients suffered from cataract and 20,6% (n=6) had a Posterior Chamber Intraocular Lens (IOL) implanted in at least one eye. The mean age of enrolled patients was  $44.2 \pm 15.9$  years old ranging from 17 years to 77 years old. No sun burn was reported from the 44.6% of the patients, 53.5% presented mild reticular veins in the face, and lack of any elastosis was noticed in 60.4%. The occurrence of two cases with squamous and basal cell carcinoma is an important finding. The absence of any case with MM should not quiet down but should strengthen our efforts for further implementation of preventive measures.

**Conclusion:** Patients with IBD in general but also those treated with methotrexate may suffer from significant ocular disorders, a finding that renders their systematic follow-up from an ophthalmologist of utmost importance for the prevention of these complications. Furthermore, education of patients to avoid deleterious sun exposure may help decrease MM incidence.

**Keywords:** IBD, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Ocular Disorders, Methotrexate, Skin Cancer, IBD, Anti-TNF $\alpha$ , Malignant Melanoma.

## 9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Talley NJ., et al. "An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease". *Am J Gastroenterol* 106.1 (2011): S2-25; quiz S26.
2. Cosnes J., et al. "Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases". *Gastroenterology* 140.6 (2011):1785-94.
3. Kappelman MD., et al. "The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States". *Clin Gastroenterol Hepatol* 5.12(2007): 1424-1429.
4. Triantafyllidis JK., et al. "Clinical patterns of Crohn's disease in Greece: a follow-up study of 155 cases". *Digestion* 61.2(2000):121-128.
5. Roma ES., et al. "Inflammatory bowel disease in children: the role of a positive family history". *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22(2010):710-715.
6. Katsanos KH., et al. "A family report of Crohn's disease in three children immigrating from Albania to Greece and review of the literature". *J Crohns Colitis* 4(2010):582-585.
7. Tsianos EV., et al. "Continuing low incidence of Crohn's disease in Northwest Greece". *Dig Liv Dis* 35 (2003):99-1030.
8. Fraunfelder FT., et al. "Ocular toxicity of antineoplastic agents". *Ophthalmology*. 90.1 (1983):1-3.
9. Margagnoni G., et al. "Methotrexate-induced pneumonitis in a patient with Crohn's disease". *J Crohns Colitis*. 4.2 (2010):211-214.
10. Cronstein BN., et al. "The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation". *J Clin Invest* 92.6(1993): 2675-2682.
11. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases". *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-1794.
12. Bitton A., Vutcovici M, Patenaude V, Sewitch M, Suissa S, Brassard P. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Québec". *Inflamm Bowel Dis* 2007;102(5):1077-83.

13. Nørgård BM, Nielsen J, Fonager K, Kjeldsen J, Jacobsen BA, Qvist N. The incidence of ulcerative colitis (1995-2011) and Crohn's disease (1995-2012) - based on nationwide Danish registry data. *J Crohns Colitis* 2014;8(10):1274–1280.
14. Tsianos EV, Katsanos KH, Christodoulou D, Kogevinas A, Logan RF, and the N.W. Greece IBD. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease in different parts of North-West Greece. *Annals of Gastroenterology* 2005;18(4): 434-440.
15. Berrill JW, Green JT, Hood K, Campbell AK. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:44–51.
16. Mosli, M., Al Beshir, M., Al-Judaibi, B., Al-Ameel, T., Saleem, A., Bessissow, T., et al. Advances in the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease: Challenges and Uncertainties. *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*,2014; 20(2), 81–101.
17. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos ON, Pomonis E, Tsitsa C, Cheracakis P, et al. Ulcerative colitis in Greece: clinicoepidemiological data, course and prognostic factors of 413 consecutive patients. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:204-10.
18. Ladas SD., Mallas E., Giorgiotis K., Karamanolis G., Trigonis D., Markadas A, et al. Incidence of ulcerative colitis in Central Greece: A prospective study. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 2005;11(12), 1785–1787.
19. Manousos O, Giannadaki E, Mouzas I, Tzardi M, Koutroubakis I, Skordilis P, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in Northern Europe: A 5-years prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 893-898.
20. Viazis N, Mantzaris G, Karmiris K, Polymeros D, Kouklakis G., Maris T, et al. Inflammatory bowel disease: Greek patients' perspective on quality of life, information on the disease, work productivity and family support. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology.* 2013;26(1):52-58.
21. Katsanos KH, Giga A, Christodoulou DK, Tsianos EV, for the Northwest Greece IBD Study Group. Familial inflammatory bowel diseases in Northwest Greece. *Annals of*

- Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology. 2015;28(4):507-509.
22. Tsironi E, Feakins RM, Probert CS, Rampton DS, Phil D. Incidence of inflammatory bowel disease is rising and abdominal tuberculosis is falling in Bangladeshis in East London, United Kingdom. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1749–1755.
  23. Katsanos KH, Papadakis KA. Inflammatory Bowel Disease: Updates on Molecular Targets for Biologics. *Gut and Liver.* 2017;11(4):455-463.
  24. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(12): 1553- 1559.
  25. Niriella MA, De Silva A P, Dayaratne AH, Ariyasinghe M H, Navarathne MM, Peiris RS, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMC Gastroenterol* 2010;10:32.
  26. Davis KF, D’Odorico P, Laio F, Ridolfi L. Global Spatio-Temporal Patterns in Human Migration: A Complex Network Perspective. Lambiotte R, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e53723.
  27. Pakisch B., et al. “Ocular sequelae of multimodal therapy of hematologic malignancies in children”. *Med Pediatr Oncol.* 23.4(1994):344-349.
  28. Klemencic S. “Cotton wool spots as an indicator of methotrexate-induced blood dyscrasia”. *Optometry.* Illinois College of Optometry, Chicago, Illinois, USA. 81.4 (2010):177-80.
  29. Fraunfelder FT., et al. “Ocular toxicity of antineoplastic agents”. *Ophthalmology.* 90.1(1983):1-3
  30. Peponis V., et al. “ Ocular side effects of anti-rheumatic medications: what a rheumatologist should know”. *Lupus.* 19(2010):675-682.
  31. Betteridge JD., et al. “Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population”. *Inflamm Bowel Dis.* 19.7 (2013):1421-1427.

32. Muller KR., et al. "Female gender and surgery impair relationships, body image, and sexuality in inflammatory bowel disease: patient perceptions". *Inflamm Bowel Dis.* 16.4 (2010):657-663.
33. Felekis T., et al. "Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study". *Inflamm Bowel Dis.* 15.1 (2009):29-34.
34. Yilmaz S., et al. "The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease". *Int J Colorectal Dis.* 22.9 (2007):1027-1030.
35. Mintz R., et al. "Ocular manifestations of inflammatory bowel disease". *Inflamm Bowel Dis.* 10.2 (2004):135-139.
36. Manganelli C., et al. "Ophthalmological aspects of IBD". *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 13.1(2009):11-13.
37. Mady R., et al. "Ocular complications of inflammatory bowel disease". *Scientific World Journal.* 2015 (2015):438402.
38. Salmon JF., et al. "Ocular inflammation in Crohn's disease". *Ophthalmology.* 98.4 (1991):480-484.
39. Mintz R., et al. "Ocular manifestations of inflammatory bowel disease". *Inflammatory Bowel Diseases.* 10.2 (2004):135-139.
40. Akpek EK., et al. "Evaluation of patients with scleritis for systemic disease". *Ophthalmology* 111.3 (2004):501-506.
41. Feagan BG., et al. "A Comparison of Methotrexate with Placebo for the Maintenance of Remission in Crohn's Disease". *N Engl J Med* 342 (2000):1627-1632.
42. Osterman MT., et al. "*Ulcerative Colitis*, in *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease : pathophysiology, diagnosis, management*, in Feldman M., et al. 9<sup>th</sup> Edition. Saunders Elsevier: Canada. p. 1975-2013 (2010).
43. Kuroiwa N, et al. "A case of intraocular lymphoma having retinal adverse events associated with intravitreal methotrexate". *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 115.7 (2011):611-616.



44. Novack GD. "Ocular toxicology". *Curr Opin Ophthalmol*. PharmaLogic Development, Inc., San Rafael, CA 94903, USA. 8.6 (1997):88-92.
45. Yu SH, Bordeaux JS, Baron ED. The immune system and skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:182-91.
46. Jensen AO, Svaerke C, Farkas D, et al. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2010. 90(5):474-9.
47. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998;351(9103):623–8.
48. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012;367(4):329–39.
49. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transpl Int*. 2013;26(10):999–1006.
50. Bahi M, Walmsley RS, Gray AR, Young D, Hobbs CE, Aluzaita K, Schultz M. The risk of non-melanoma skin cancer in New Zealand in Inflammatory Bowel Disease patients treated with thiopurines. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov 4. doi: 10.1111/jgh.14041.
51. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2005;32:2130–5.
52. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1863–9.
53. Gerd R Burmester,<sup>1</sup> Remo Panaccione,<sup>2</sup> Kenneth B Gordon,<sup>3</sup> Melissa J McIlraith,<sup>4</sup> Ana P M Lacerda<sup>5</sup>. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease *Ann Rheum Dis* 2013;72:517–524.

54. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, *et al.* Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*2006;296:2823–31.
55. Cleynen I VMW, Billiet T, Vande Casteele N, Ferrante M, Noman M, Van Assche G, Rugeerts P, Segaert S, Gils A, Vermeire S. P614. Anti-TNF-induced skin manifestations in IBD patients: role for increased drug exposure? Poster presentations: Clinical: Therapy & observation (2015). European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO.
56. Saridi MI, Rekleiti MD, Toska AG, Souliotis K. Assessing a sun protection program aimed at Greek elementary school students for malign melanoma prevention. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(12):5009-18.
57. Ergul S, Ozeren E (2011). Sun protection behavior and individual risk factors of Turkish Primary School Students associated with skin cancer: a questionnaire-based study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12, 765-70.
58. Brandse JF, Vos LM, Jansen J, Schakel T, Ponsioen CI, van den Brink GR, D'Haens GR, Löwenberg M. Serum Concentration of Anti-TNF Antibodies, Adverse Effects and Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Remission on Maintenance Treatment. *J Crohns Colitis.* 2015 Nov;9(11):973-81.
59. Mocchi G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013 Nov;7(10):769-79. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.009.
60. Sharara AI. When to Start Immunomodulators in Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis.* 2016;34(1-2):125-31. doi: 10.1159/000443127.
61. Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(3):268-274.
62. Maria Ioannis Saridi, Maria Demetrios Rekleiti, Aikaterini George Toska, Kyriakos Souliotis. Assessing a Sun Protection Program Aimed at Greek Elementary School Students for Malign Melanoma Prevention *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014; 15 (12), 5009-5018.

