



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ  
ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ»**

**ΦΟΥΣΕΚΗΣ ΦΩΤΙΟΣ  
ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ  
ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ»**

**ΦΟΥΣΕΚΗΣ ΦΩΤΙΟΣ  
ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**



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





Ημερομηνία αίτησης του κ. Φουσέκη Φώτιου: 2-4-2014

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 764<sup>ο</sup>/17-6-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Χριστοδούλου Δημήτριος Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

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

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 10-7-2014

*«Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων»*

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 878<sup>ο</sup>/29-1-2019

|                        |   |
|------------------------|---|
| Μήτσος Μιχαήλ          | Καθηγητής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων   |
| Τσιάνος Επαμεινώνδας   | ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων           |
| Χρήστου Λεωνίδα        | Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων                    |
| Χριστοδούλου Δημήτριος | Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων             |
| Κατσάνος Κωνσταντίνος  | Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Νάστος Δημήτριος       | Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων      |
| Τσιάρα Σταυρούλα       | Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων      |

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 26-2-2019

Ιωάννινα 4-3-2019

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατισιάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας





Στους γονείς μου

Στη Βιβή



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση μίας διδακτορικής διατριβής αποτελεί ένα σύνθετο και δύσκολο έργο, το οποίο όμως προσφέρει πολλές καινούργιες δυνατότητες και εμπειρίες προς την έρευνα και τη γνώση. Ιδιαίτερα η ενασχόληση με την Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων αποτελεί μία μοναδική εμπειρία καθώς είναι μία νόσος που μαθαίνουμε και κατανοούμε συνεχώς όλο και περισσότερο για την πολυπλοκότητα της αιτιοπαθογένειάς της και υπάρχει συγχρόνως ένα τεράστιο πεδίο έρευνας και ανάπτυξης νέων θεραπειών. Η μελέτη της παρούσας διατριβής προσπαθεί να συμβάλει στη κατανόηση και καταγραφή των διαταραχών του ήπατος και των χοληφόρων οδών στους ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Δημήτριο Χριστοδούλου που με εμπιστεύτηκε και μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ με το ενδιαφέρον αυτό θέμα και με καθοδήγησε λεπτομερώς στην ανάπτυξή του και στην ολοκλήρωση της διατριβής. Επίσης, μου έδειξε την ορθή άσκηση της ιατρικής, την ταπεινότητα, την ευγένεια και την αγάπη προς τον ασθενή, καθώς και την αφοσίωση προς την επιστήμη.

Ευχαριστώ θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Κατσάνο, καθώς συνέβαλε στο σχεδιασμό της μελέτης και με τις εύστοχες παρατηρήσεις και συμβουλές του, καθώς και τη συνεχή παρότρυνσή του και τα ερεθίσματα που μου έδωσε, με βοήθησε σημαντικά στην ολοκλήρωση της διατριβής.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω το Καθηγητή κ. Επαμεινώνδα Τσιάνο που μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω τη διδακτορική διατριβή και βοήθησε στο σχεδιασμό της μελέτης.

Ελπίζω ότι και αυτή η διατριβή θα συμβάλει στη διεύρυνση της γνώσης σχετικά με την ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων και θα αποτελέσει ερέθισμα για περαιτέρω έρευνα πάνω στις διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών στην ΙΦΠΕ.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Εισαγωγή</b>   | <b>5</b>  |
| <b>Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Πάθηση των Εντέρων</b>         | <b>9</b>  |
| Νόσος του Crohn   | 9         |
| Ελκώδης κολίτιδα  | 11        |
| <b>Εξωεντερικές εκδηλώσεις της ΙΦΠΕ</b>                 | <b>18</b> |
| Μυοσκελετικές εκδηλώσεις                                | 18        |
| Δερματικές εκδηλώσεις                                   | 19        |
| Οφθαλμολογικές εκδηλώσεις                               | 20        |
| Εκδηλώσεις από τους νεφρούς                             | 21        |
| Οστεοπόρωση   | 21        |
| Εκδηλώσεις από το αιμοποιητικό                          | 22        |
| Νευρολογικές εκδηλώσεις                                 | 22        |
| <b>Εκδηλώσεις από το ήπαρ και τις χοληφόρους οδούς</b>  | <b>24</b> |
| Πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα                     | 24        |
| IgG4-σχετιζόμενη χολαγγειίτιδα                          | 34        |
| Πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα/Αυτοάνοση ηπατίτιδα | 35        |
| Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος                 | 36        |
| Χολολιθίαση   | 39        |
| Ηπατικό απόστημα  | 42        |
| Ηπατική αμυλοείδωση                                     | 44        |
| Πρωτοπαθής χολική κίρρωση                               | 46        |
| Ηπατικό κοκκίωμα, κοκκιωματώδης ηπατίτιδα               | 48        |
| Πυλαία φλεβική θρόμβωση                                 | 49        |
| Budd-Chiari σύνδρομο                                    | 51        |
| Ηπατοσπληνικό T λέμφωμα                                 | 52        |
| <b>Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα</b>                     | <b>55</b> |
| Μεθοτρεξάτη   | 57        |
| Αζαθειοπρίνη  | 59        |
| Κορτικοστεροειδή  | 62        |
| Αμινοσαλικυλικά   | 63        |

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| Κυκλοσπορίνη                        | 64         |
| Infliximab                          | 65         |
| Adalimumab                          | 67         |
| Golimumab                           | 68         |
| Certolizumab                        | 68         |
| Vedolizumab                         | 69         |
| <b>Πάγκρεας και ΙΦΠΕ</b>            | <b>70</b>  |
| Οξεία παγκρεατίτιδα                 | 70         |
| Χρόνια παγκρεατίτιδα                | 72         |
| Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα             | 73         |
| Παγκρεατικά αυτοαντισώματα          | 75         |
| Καλοήθειες παγκρεατικές ανωμαλίες   | 75         |
| <b>ΙΦΠΕ και ιογενείς ηπατίτιδες</b> | <b>76</b>  |
| Ηπατίτιδα Α                         | 76         |
| Ηπατίτιδα Β                         | 76         |
| Ηπατίτιδα C                         | 80         |
| Ηπατίτιδα E                         | 83         |
| <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>                 | <b>83</b>  |
| <b>Σκοπός της μελέτης</b>           | <b>85</b>  |
| <b>Υλικό</b>                        | <b>87</b>  |
| <b>Αποτελέσματα</b>                 | <b>89</b>  |
| <b>Συζήτηση</b>                     | <b>97</b>  |
| <b>Συμπεράσματα</b>                 | <b>101</b> |
| <b>Περίληψη</b>                     | <b>103</b> |
| <b>Abstract</b>                     | <b>105</b> |
| <b>Αναφορές</b>                     | <b>107</b> |



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η “Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Πάθηση των Εντέρων” (ΙΦΠΕ) είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα αγνώστου αιτιολογίας νόσος του γαστρεντερικού συστήματος και περιλαμβάνει την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Η ελκώδης κολίτιδα χαρακτηρίζεται από διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου που προσβάλλει μόνο το παχύ έντερο. Η ελκώδης κολίτιδα προσβάλλει πάντοτε το ορθό και μπορεί να επεκτείνεται κατά συνέχεια ιστού μέχρι το τυφλό. Αντιθέτως, η νόσος του Crohn χαρακτηρίζεται από κατά τόπους διατοιχωματική φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα και μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του, από το ορθό μέχρι τη στοματική κοιλότητα.

Η ΙΦΠΕ συσχετίζεται με αρκετές εξωεντερικές εκδηλώσεις και στα πλαίσια αυτών πολλά νοσήματα του ήπατος, του παγκρέατος και των χοληφόρων οδών συναντώνται αρκετά συχνά στους ασθενείς τόσο με ελκώδη κολίτιδα όσο και με νόσο του Crohn και οφείλονται είτε στη νόσο είτε στη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς. Οι εκδηλώσεις από το ήπαρ και τις χοληφόρους οδούς ποικίλουν και κυμαίνονται από συχνές καλοήθειες παθήσεις όπως το λιπώδες ήπαρ και η ασυμπτωματική χολολιθίαση μέχρι σπάνιες παθήσεις με βαριά πρόγνωση, όπως η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η περιγραφή των διαταραχών του ήπατος και των χοληφόρων οδών στους ασθενείς με ΙΦΠΕ και η συσχέτιση αυτών με το είδος της εντερικής νόσου και τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Επίσης, η καταγραφή της συχνότητας των επιπλοκών από το ήπαρ που οφείλονται στην ηπατοτοξικότητα της φαρμακευτικής αγωγής και συσχέτιση αυτών με παραμέτρους όπως η χρονική διάρκεια και η αθροιστική δόση της αγωγής.

Στο γενικό μέρος αναφέρονται και αναλύονται εκτεταμένα οι παθήσεις και εκδηλώσεις από το ήπαρ και τις χοληφόρους οδούς, οι οποίες συσχετίζονται με την ΙΦΠΕ. Γίνεται λεπτομερής περιγραφή της κλινικής εικόνας, της διάγνωσης και της θεραπείας αυτών καθώς και ανάλυση της συσχέτισης αυτών με την ΙΦΠΕ. Στα πλαίσια της συσχέτισης περιγράφονται οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τις νόσους, καθώς και παράθεση επιδημιολογικών πληροφοριών. Επίσης, γίνεται λεπτομερής ανάλυση της φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας που μπορεί να προκληθεί κατά τη

θεραπεία της ΙΦΠΕ. Ακόμη, δίνεται έμφαση και αναλύεται το θέμα του αυξημένου κινδύνου επανεργοποίησης και έξαρσης λοίμωξης από ηπατοϊούς σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, λόγω της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας που λαμβάνουν.

Έπειτα, στο ειδικό μέρος περιγράφονται αναλυτικά ο σκοπός της μελέτης, τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη και οι μέθοδοι επεξεργασίας των δεδομένων. Μετά την παράθεση των αποτελεσμάτων, ακολουθεί η συζήτηση και ο συσχετισμός των ευρημάτων με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η διατύπωση των συμπερασμάτων, καθώς και οι βιβλιογραφικές αναφορές.

## **ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ**

Ο όρος ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) αφορά μία ομάδα ανοσολογικά επαγόμενων παθήσεων, οι οποίες έχουν ως κοινό γνώρισμά τους τις φλεγμονώδεις βλάβες του γαστρεντερικού σωλήνα. Η ΙΦΠΕ θεωρείται μία πολυσυστηματική νόσος, καθώς συχνά υπάρχουν σχετιζόμενες εκδηλώσεις με τη νόσο από άλλα συστήματα. Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα αποτελούν τις 2 κυριότερες μορφές της ΙΦΠΕ, ενώ σπανιότερες μορφές της νόσου αποτελούν η κολλαγονώδης και η λεμφοκυτταρική κολίτιδα (μικροσκοπικές κολίτιδες). Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΙΦΠΕ έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες και κυμαίνεται για την ελκώδη κολίτιδα από 8-14/100.000 έως 120-200/100.000, ενώ για τη νόσο του Crohn από 6-15/100.000 έως 150-200/100.000 (1). Παρ' όλο την έρευνα πάνω στη παθοφυσιολογία της νόσου, η παθογένεση της νόσου παραμένει ακόμα ασαφής. Από μελέτες φαίνεται ότι τρεις παράγοντες μπορούν να συμβάλουν και να προκαλέσουν την ανάπτυξη της ΙΦΠΕ: η γενετική προδιάθεση, η ανοσολογική απάντηση σε βλαπτικό παράγοντα και η ανώμαλη ανοσολογική απάντηση στη μικροβιολογική χλωρίδα του εντέρου.

Παρ' όλο που η ελκώδης κολίτιδα με τη νόσο του Crohn μοιράζονται πολλά επιδημιολογικά, ιστολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά, αποτελούν ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες και διαφέρουν στην αντιμετώπιση και την θεραπεία. Η διάγνωση της νόσου απαιτεί συνδυασμό ενδοσκοπικών, ιστοπαθολογικών και απεικονιστικών εξετάσεων.

### **Νόσος του CROHN**

Η νόσος του Crohn είναι μία χρόνια κοκκιωματώδης φλεγμονώδης νόσος, η οποία μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα από τη στοματική κοιλότητα μέχρι τον πρωκτό, και φαίνεται ότι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες εμπλέκονται στη παθογένεσή της. Οι μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει μία προδιάθεση για το γυναικείο φύλο, λόγω της ύπαρξης αναλογίας 1,3:1 μεταξύ γυναικών και ανδρών, ενώ στον παιδιατρικό πληθυσμό αυτή η σχέση αντιστρέφεται και τα αγόρια προσβάλλονται πιο συχνά. Η ηλικία διάγνωσης της νόσου περιλαμβάνει ένα ευρύ ηλικιακό φάσμα, καθώς η νόσος μπορεί να εμφανισθεί από την πρώιμη παιδική ηλικία

και διαγιγνώσκεται πιο συχνά στους ανθρώπους με ηλικία από 15 έως 30 έτη, και κυρίως τα 30 έτη, ενώ φαίνεται να διαγιγνώσκεται η νόσος αρκετά συχνά και μεταξύ της έκτης και έβδομης δεκαετίας της ζωής.

Όσον αφορά την εντόπιση και την έκταση της νόσου, η φλεγμονή είναι ασυνεχής κατά τον επιμήκη άξονα του εντερικού σωλήνα και δυνητικά μπορεί να προσβάλλει όλους τους χιτώνες. Η κλινική εικόνα της νόσου είναι αρκετά ετερογενής και στα κύρια συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται η διάρροια, οι αιματηρές κενώσεις, το κοιλιακό άλγος, η απώλεια βάρους και ο πυρετός. Επίσης μπορεί να εκδηλωθεί με άτυπα συμπτώματα, όπως συμπτώματα που προσομοιάζουν το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου, ανεξήγητη αναιμία ή καθυστέρηση στην ανάπτυξη στα παιδιά. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Μόντρεαλ, η νόσος διαχωρίζεται ανάλογα με την εντόπισή της σε: i. ειλεΐτιδα, ii. κολίτιδα και iii.ειλεοκολίτιδα, με τα ποσοστά εμφάνισης του κάθε τύπου να είναι παρόμοια. Σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με νόσο του Crohn μπορεί να συνυπάρχει προσβολή της νήστιδος και του ανώτερου πεπτικού. Ακόμα αρκετοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν περιεδρική νόσο με ανάπτυξη περιεδρικών συριγγίων και αποστημάτων. Ενώ στις κύριες εντερικές επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνονται οι εντερικές στενώσεις και τα συρίγγια, οι οποίες μπορεί να χρειαστούν χειρουργική αντιμετώπιση.

Τα ενδοσκοπικά ευρήματα της νόσου ποικίλουν και εξαρτώνται από την ενεργότητά της. Χαρακτηριστικό ενδοσκοπικό εύρημα αποτελούν οι ασυνεχείς βλάβες και αλλοιώσεις εν μέσω φυσιολογικού μακροσκοπικά βλεννογόνου. Επίσης, παρατηρείται οίδημα, ερυθρότητα και ευθρυπτότητα του εντερικού τοιχώματος, ενώ η παρουσία εξελκώσεων και αφθοειδών διαβρώσεων είναι χαρακτηριστική. Τα έλκη μπορεί να είναι εκτεταμένα, ερπηστικά, γραμμοειδή, βαθειά και συρρέοντα. Η διαμόρφωση του τοιχώματος μεταξύ επιμηκών και εγκάρσιων ελκών δίνει τη χαρακτηριστική εικόνα του «πλακόστρωτου».

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, η θρομβοκυττάρωση και η αναιμία αποτελούν τα πιο συχνά ευρήματα από την γενική αίματος, ενώ η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ) και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελούν δείκτες του βαθμού της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η καλλιέργεια και η παρασιτολογική κοπράνων καθώς και ο ανοσολογικός έλεγχος έναντι λοιμογόνων μικροβίων και ιών είναι απαραίτητη για τον αποκλεισμό λοιμωδών νοσημάτων του εντέρου που μπορεί να μιμηθούν την ΙΦΠΕ και πρέπει να αποκλειστούν πριν την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Ιστολογικά μπορεί να υπάρχει εστιακή ολικού πάχους χρόνια φλεγμονώδη διήθηση του εντερικού τοιχώματος από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ουδετερόφιλα με μεγάλες λεμφοειδής συγκεντρώσεις. Διαταραχή των κρυπτών, όπως ατροφία των κρυπτών, εμφάνιση κρυπτίτιδας ή αποστήματα των κρυπτών είναι συνήθης, καθώς και ο σχηματισμός επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων, τα οποία αν και θεωρούνται χαρακτηριστικά της νόσου ανευρίσκονται στο 40% περίπου των περιπτώσεων. Ακόμα μπορεί να υπάρχουν κατά τόπους διαβρώσεις ή έλκη, κάθετες σχισμές ή συρίγγια. Όσον αφορά τον ειλέο μπορεί να υπάρχει διαταραχή της αρχιτεκτονικής των θηλών.

Για την ταξινόμηση της νόσου έχουν δημιουργηθεί αρκετά μοντέλα ταξινόμησης τα οποία έχουν βασιστεί στην έκταση της νόσου, στην ενεργότητα της νόσου και στην ενδοσκοπική εικόνα. Έτσι με βάση την έκταση της νόσου υπάρχει η ταξινόμηση κατά Montreal (Πίνακας 1) (2), η ταξινόμηση της Ρώμης και η ταξινόμηση της Βιέννης. Με βάση την ενεργότητα της νόσου υπάρχει ο δείκτης του Harvey Bradshaw (3) και ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος Crohn's Disease Activity Index score (CAI) (Πίνακας 2) (4), ενώ τέλος με βάση την ενδοσκοπική εικόνα έχουν δημιουργηθεί αρκετά συστήματα ταξινόμησης όπως CDEIS, SESD (5).

## **Ελκώδης κολίτιδα**

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος η οποία προσβάλλει το παχύ έντερο και επεκτείνεται κατά συνεχή τρόπο με κατεύθυνση από περιφερικότερα προς εγγύτερα. Η νόσος προσβάλλει μόνο τον βλεννογόνο χιτώνα αν και σε σοβαρές μορφές της νόσου π.χ. τοξικό megacolon μπορεί να προσβληθούν και οι υπόλοιποι χιτώνες. Ανάλογα με την εντόπιση της νόσου ταξινομείται σε: i. πρωκτίτιδα, ii.αριστερή κολίτιδα (φλεγμονή μέχρι τη σπληνική καμπή) και iii.πανκολίτιδα. Στην πανκολίτιδα μπορούν να συνυπάρχει φλεγμονή στα πρώτα εκατοστά του ειλεού λόγω παλινδρόμησης (backwash ileitis). Αυτή η ειλεΐτιδα παραμένει επιφανειακή χωρίς βαθιά έλκη και στενώσεις. Ακόμη μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν προσβολή του τυφλού ή περίξ της σκωληκοειδούς απόφυσης, ενώ παράλληλα συνυπάρχει άπω προσβολή του παχέος εντέρου χωρίς κάποια κλινική ή θεραπευτική σημασία.

Η πορεία της νόσου χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Η βαρύτητα των εξάρσεων κυμαίνεται από ήπια συμπτωματολογία μέχρι κεραυνοβόλο κολίτιδα. Όσον αφορά την ταξινόμηση της νόσου αυτή μπορεί να γίνει με βάση την έκταση της νόσου

(ταξινόμηση κατά Montreal), την ενεργότητα της νόσου (Truelove Witts(6), Seo(7), SCCAI (8)) (Πίνακας 3) και την ενδοσκοπική εικόνα της νόσου (Baron(9), MES(10)) (Πίνακας 4).

Σε αντίθεση με τη νόσο του Crohn δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα προσβολής των δύο φύλων και μπορεί να διαγνωστεί σε οποιαδήποτε ηλικία με την πιο συχνή ηλικία διάγνωσης να είναι η δεύτερη και η τρίτη δεκαετία. Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει και εξαρτάται από την εντόπιση και την ενεργότητα της νόσου. Έτσι, ασθενείς με εκτεταμένη και ενεργό νόσο εμφανίζουν διάρροιες και πρόσμιξη αίματος στις κενώσεις, ενώ ασθενείς με ορθίτιδα παρουσιάζουν επιτακτικότητα στις κενώσεις, τεινισμό και αιμορραγία από το ορθό.

Ενδοσκοπικά, η προσβολή είναι συμμετρική και συνεχής και ξεκινάει πάντοτε από το ορθό. Παρατηρείται οίδημα, εξελκώσεις, λευκωπή βλέννη, ερύθημα και ευθρυπτότητα του βλεννογόνου, ενώ συνυπάρχει θολερότητα του αγγειακού δικτύου. Σε μακροχρόνια ενεργό νόσο παρατηρούνται ακόμα στενώσεις και σωληνοειδής εμφάνιση του αυλού (εικόνα μολυβδοσωλήνα), ενώ σε περιόδους υποχώρησης της φλεγμονής ψευδοπολύποδες.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο η θρομβοκυττάρωση και η αναιμία αποτελούν τα πιο συχνά ευρήματα από τη γενική αίματος, ενώ η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ) και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελούν δείκτες του βαθμού της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η καλλιέργεια και η παρασιτολογική κοπράνων καθώς και ο ανοσολογικός έλεγχος έναντι λοιμογόνων μικροβίων και ιών είναι απαραίτητα για τον αποκλεισμό λοιμωδών νοσημάτων του εντέρου που μπορεί να μιμηθούν την ΙΦΠΕ και πρέπει να αποκλειστούν πριν την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Η ιστολογική εικόνα της νόσου περιλαμβάνει κυρίως διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπών και συχνή παρουσία κρυπτικών αποστημάτων, βλεννοπενία λόγω μείωσης των καλυκοειδών κυττάρων και φλεγμονώδεις διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα. Ακόμη παρατηρείται αγγειακή διάταση και συμφόρηση. Η ιστολογική εικόνα της ελκώδους κολίτιδας διαφοροποιείται ανάλογα με τη φάση της νόσου. Έτσι στην κεραυνοβόλο μορφή της νόσου μπορεί τα έλκη να είναι βαθιά και διατοιχωματικά. Στο 5% των ασθενών με ΙΦΠΕ με μοναδική προσβολή το παχύ έντερο, η νόσος δε μπορεί να ταξινομηθεί με κλινικά, ενδοσκοπικά, παθολογοανατομικά και απεικονιστικά κριτήρια και χαρακτηρίζεται ως «απροσδιόριστη κολίτις» (11).



**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδης πάθησης των εντέρων κατά Montreal

|                               |                               |                        |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| <b>Ηλικία Διάγνωσης (NC)</b>  |                               |                        |
| A1                            | <16 ετών                      |                        |
| A2                            | 17-40 ετών                    |                        |
| A3                            | >40 ετών                      |                        |
| <b>Εντόπιση νόσου (NC)</b>    |                               | + ανώτερο πεπτικό (L4) |
| L1                            | Τελικός ειλεός                | L1+L4                  |
| L2                            | Παχύ έντερο                   | L2+L4                  |
| L3                            | Ειλεός+ παχύ έντερο           | L3+L4                  |
| L4                            | Ανώτερο πεπτικό               |                        |
| <b>Συμπεριφορά νόσου (NC)</b> |                               | + περιεδρική νόσος (p) |
| B1                            | Μη στενωτική-Μη<br>διατρητική | B1p                    |
| B2                            | Στενωτική                     | B2p                    |
| B3                            | Διατρητική                    | B3p                    |
| <b>Έκταση νόσου (EK)</b>      |                               |                        |
| E1                            | Πρωκτίτις                     |                        |
| E2                            | Αριστερή κολίτις              |                        |
| E3                            | Πανκολίτις                    |                        |

**Πίνακας 2.** Crohn Disease Activity Index (CDAI) score.

<150: ύφεση, 150-220: ήπια ενεργότητα, 220-450: μέτρια ενεργότητα, >450: σοβαρή νόσος.

|   |            |
|---|------------|
| <b>1.Αριθμός υδαρών ή χαλαρών κενώσεων</b><br>(κάθε ημέρα για 7 ημέρες)   | <b>X2</b>  |
| <b>2.Άθροισμα επτά διαδοχικών ημερήσιων βαθμών κοιλιακού άλγους</b> (0=καθόλου, 1=ήπιο, 2=μέτριο,3=σοβαρό)  | <b>X5</b>  |
| <b>3.Άθροισμα επτά διαδοχικών ημερήσιων βαθμών γενικής κατάστασης υγείας</b> (0=καλή, 1=ελαφρώς κάτω του μέσου όρου, 3=κακή, 4=πολύ κακή, 5=ανυπόφορη)  | <b>X7</b>  |
| <b>4.Συμπτώματα ή σημεία σχετιζόμενα με τη νόσο Crohn</b><br>(αρθραλγία ή αρθρίτιδα, ιρίτιδα ή ραγοειδίτιδα, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, αφθώδης στοματίτιδα, περιεδρικό συρίγγιο ή/και απόστημα, άλλο σχετιζόμενο με το έντερο συρίγγιο, πυρετός> 100 F την τελευταία εβδομάδα) | <b>X20</b> |
| <b>5. Χρήση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων τις τελευταίες 7 ημέρες</b> (όχι, ναι=1)  | <b>X30</b> |
| <b>6.Ενδοκοιλιακή μάζα</b> (0=όχι, 2=αμφίβολη, 5=τεκμηριωμένη)  | <b>X10</b> |
| <b>7.Αιματοκρίτης:</b> (Αιματοκρίτης αναφοράς-τρέχων), Άνδρες=47%, Γυναίκες=42%   | <b>X6</b>  |
| <b>8.Μεταβολή σωματικού βάρους:</b> πρότυπο σωματικό βάρος-τρέχων<br>Σ.Β./πρότυπο Σ.Β. x 100%   | <b>X1</b>  |

**Πίνακας 3.** Simple Clinical Colitis Activity Index, >5: ενεργότητα της νόσου

|                                       |                       |
|---------------------------------------|-----------------------|
| <b>1.Αριθμός κενώσεων ανά 24ωρο</b>   |                       |
| 1-3                                   | 0                     |
| 4-6                                   | 1                     |
| 7-9                                   | 2                     |
| >9                                    | 3                     |
| <b>2.Αριθμός νυκτερινών κενώσεων</b>  |                       |
| 1-3                                   | 1                     |
| 4-6                                   | 2                     |
| <b>3.Ανάγκη επείγουσας κένωσης</b>    |                       |
| Πολύ σύντομη                          | 1                     |
| Άμεση                                 | 2                     |
| Ακράτεια                              | 3                     |
| <b>4.Παρουσία αίματος στα κόπρανα</b> |                       |
| Ίχνη                                  | 1                     |
| Περιστασιακά ορατό                    | 2                     |
| Συνήθως ορατό                         | 3                     |
| <b>5.Γενική κατάσταση υγείας</b>      |                       |
| Πολύ καλή                             | 0                     |
| Ελαφρώς κάτω του μέσου όρου           | 1                     |
| Κακή                                  | 2                     |
| Πολύ κακή                             | 3                     |
| Ανυπόφορη                             | 4                     |
| <b>6.Εξωεντερικές εκδηλώσεις</b>      | <b>1 ανά εκδήλωση</b> |

**Πίνακας 4.** Mayo Endoscopic Score

|                |  |
|----------------|--|
| <b>Score 0</b> | Φυσιολογικός Βλεννογόνος ή ανενεργής νόσος   |
| <b>Score 1</b> | Ήπια νόσος (ερύθημα, μειωμένο αγγειακό δίκτυο, ήπια ευθρυπτότητα)                  |
| <b>Score 2</b> | Μέτρια νόσος (έντονο ερύθημα, απουσία αγγειακού δικτύου, διαβρώσεις, ευθρυπτότητα) |
| <b>Score 3</b> | Σοβαρή νόσος (Αυτόματη αιμορραγία, έλκη)   |

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Η θεραπεία της ΙΦΠΕ έχει ως στόχο την ύφεση της νόσου και στη συνέχεια τη διατήρηση της ύφεσης με σκοπό την υποχώρηση της φλεγμονής και την επίτευξη μιας ικανοποιητικής ποιότητας ζωής για τον ασθενή. Η θεραπεία περιλαμβάνει φαρμακευτικούς παράγοντες καθώς και αρκετούς τύπους χειρουργικών επεμβάσεων που διενεργούνται επί αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής. Κανένα φάρμακο όμως δεν επιφέρει σε όλους τους ασθενείς τα επιθυμητά αποτελέσματα και η εξατομικευμένη θεραπεία είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της ΙΦΠΕ. Έτσι η επιλογή του κατάλληλου φαρμακευτικού παράγοντα ή ο συνδυασμός αυτών εξαρτάται από την εντόπιση και την ενεργότητα της νόσου, τις επιπλοκές της, καθώς και από τις ιδιαιτερότητες που παρουσιάζει ο κάθε ασθενής. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει υπάρξει τεράστια έρευνα στην ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση της ΙΦΠΕ και πλέον υπάρχει ένα ευρύ φάσμα ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων τα οποία έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ΙΦΠΕ και των επιπλοκών της.

Συνοπτικά, τα αμινοσαλικυλικά (5-ASA) ανήκουν στην ομάδα της ασπιρίνης και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας καθώς επάγουν την ύφεση της νόσου και βοηθούν στην διατήρησή της. Έχουν αναπτυχθεί ποικίλες φαρμακοτεχνικές μορφές και διάφορα σκευάσματα όπως κλύσματα, υπόθετα και χάπια. Όσον αφορά τη νόσο του Crohn υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες αν και φαίνεται ότι μπορεί να επάγουν την ύφεση της νόσου σε ήπια ενεργότητα της νόσου.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επιφέρουν θεαματική βελτίωση της νόσου και χρησιμοποιούνται τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στη νόσο του Crohn για την επαγωγή της ύφεσης και όχι για τη διατήρηση της ύφεσης. Κάποιοι ασθενείς ανταποκρίνονται με τη χορήγηση κορτιζόνης μέσω χαπιών, ενώ άλλοι χρειάζονται ενδοφλέβια χορήγηση κορτιζόνης. Ακόμη η διακοπή της κορτιζόνης αρκετές φορές αποτελεί ιδιαίτερο τμήμα της θεραπείας καθώς κάποιοι ασθενείς είναι εξαρτημένοι από τη κορτιζόνη και η εντερική νόσος υποτροπιάζει μετά τη διακοπή.

Τα θειοπουρινικά ανάλογα (αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη) είναι ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και συμβάλλουν στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου και χρησιμοποιούνται και στους δύο τύπους της ΙΦΠΕ. Απαιτείται ένα χρονικό διάστημα περίπου 6 μηνών για τη εμφάνιση της πλήρους αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Η χρήση του συνοδεύεται συχνά από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η μεθοτρεξάτη είναι ένα ανάλογο του φυλλικού οξέος και θεωρείται ανοσοκατασταλτικό φάρμακο δεύτερης γραμμής για τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου και χρησιμοποιείται κυρίως στη νόσο του Crohn.

Η ανάπτυξη των βιολογικών παραγόντων βοήθησε σημαντικά στην αντιμετώπιση της ΙΦΠΕ, καθώς χρησιμοποιούνται τόσο στη νόσο του Crohn όσο κι στην ελκώδη κολίτιδα για την επαγωγή ύφεσης της εντερικής νόσου, καθώς και για τη διατήρηση της ύφεσης. Επίσης, έχει καταγραφεί η αποτελεσματικότητά τους έναντι αρκετών εξωεντερικών εκδηλώσεων της ΙΦΠΕ. Επί του παρόντος υπάρχουν τέσσερις βιολογικοί παράγοντες έναντι του ιστικού παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-a), το Infliximab, το Adalimumab, το Golimumab και το Certolizumab pegol.

Μια άλλη κατηγορία ανοσοκατασταλτικών είναι τα αντισώματα έναντι των μορίων προσκόλλησης (ιντεγκρίνες) των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο των γαστρεντερικού σωλήνα. Με αυτό τον τρόπο παρεμποδίζεται η μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Μέχρι στιγμής υπάρχουν δύο φάρμακα αυτής της κατηγορίας το Natalizumab και το Vedolizumab, εκ των οποίων το Vedolizumab χρησιμοποιείται κυρίως λόγω της εκλεκτικής του δράσης του μόνο στο γαστρεντερικό σωλήνα, η οποία συμβάλει στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

Ένα άλλο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία της ΙΦΠΕ είναι το ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα Ustekinumab, το οποίο είναι αναστολέας ιντερλευκινών.

Εφόσον αποτύχουν όλα τα φαρμακευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της ΙΦΠΕ, η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί το επόμενο βήμα.

## **ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ**

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις στην ΙΦΠΕ είναι αρκετά συχνές τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στην ελκώδη κολίτιδα και μπορούν να εκδηλωθούν πριν ή μετά τη διάγνωση της νόσου. Περίπου το 25% των εκδηλώσεων εμφανίζεται πριν τη διάγνωση της ΙΦΠΕ, ενώ το 75% έπειτα. Η συχνότητα των εξωεντερικών εκδηλώσεων στους ασθενείς με ΙΦΠΕ ποικίλει ανάλογα με τη μελέτη και κυμαίνεται από 10% έως 40%. Πολλαπλές εκδηλώσεις μπορεί να συνυπάρχουν και η παρουσία μίας εξωεντερικής εκδήλωσης αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης και δεύτερης. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις προέρχονται από το μυοσκελετικό σύστημα, τους οφθαλμούς και το δέρμα και ανάλογα με την εξωεντερική εκδήλωση μπορεί να συσχετίζονται ή να είναι ανεξάρτητες από την ενεργότητα της νόσου.

### **Μυοσκελετικές εκδηλώσεις**

Οι μυοσκελετικές εκδηλώσεις είναι οι πιο συχνές εξωεντερικές εκδηλώσεις της ΙΦΠΕ, καθώς έως και το 40% των ασθενών που πάσχουν από την ΙΦΠΕ αναφέρουν αρθραλγίες. Προσβάλλονται τόσο οι περιφερικές μεγάλες και μικρές αρθρώσεις (περιφερική αρθρίτιδα) όσο και οι αρθρώσεις του άξονα (αξονική αρθροπάθεια).

Οροαρνητική περιφερική αρθροπάθεια εμφανίζει το 5% έως 10% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και το 10% έως 20% με νόσο του Crohn και διακρίνεται σε δύο τύπους, τον τύπου I (ολιγοαρθρικός) και τον τύπου II (πολυαρθρικός). Η τύπου I αρθρίτιδα προσβάλλει λιγότερες από 5 μεγάλες αρθρώσεις με την άρθρωση του γόνατος να είναι η πιο συχνή. Αυτός ο τύπος αρθρίτιδας συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου καθώς και με άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις. Η αρθρίτιδα υφίεται συνήθως εντός 10 εβδομάδων ή υποχωρεί παράλληλα με την ύφεση της ΙΦΠΕ. Ο τύπος II προσβάλλει 5 ή περισσότερες περιφερικές αρθρώσεις, ιδιαίτερα τις μετακαρπιοφαλαγγικές της άκρας χείρας. Δεν συνδέεται με την ενεργότητα της νόσου και η μοναδική εξωεντερική εκδήλωση που έχει συσχετισθεί είναι η ραγοειδίτιδα. Τα συμπτώματα μπορεί να διαρκέσουν από μήνες έως χρόνια. Η διάγνωσή τους είναι κυρίως κλινική καθώς απεικονιστικά υπάρχουν ελάχιστα σημεία φλεγμονής και καθόλου στοιχεία καταστροφής των αρθρώσεων.

Η αξονική αρθροπάθεια προσβάλλει πιο συχνά άνδρες και διακρίνεται σε δύο υπότυπους: την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και την ιερολαγονίτιδα και είναι

ανεξάρτητη της εντερικής ενεργότητας της ΙΦΠΕ. Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι φλεγμονώδης νόσος της σπονδυλικής στήλης, συμβαίνει στο 5% έως 10% των ασθενών με ΙΦΠΕ και οι ασθενείς είναι κυρίως HLA-B27 θετικοί. Προκαλεί συνοστέωση των σπονδύλων και οστεοποίηση των συνδέσμων και χαρακτηρίζεται από οσφυαλγία με πρωινή δυσκαμψία, η οποία βελτιώνεται με την άσκηση και εξάρσεις σε περιόδους ανάπαυσης. Ο ακτινογραφικός και απεικονιστικός έλεγχος με τις χαρακτηριστικές αλλοιώσεις της νόσου συμβάλουν στη διάγνωση. Η ιερολαγονίτιδα είναι συνήθως ασυμπτωματική, αμφοτερόπλευρη και παρατηρείται ακτινογραφικά στο 5% έως 25% των ασθενών με ΙΦΠΕ. Η πλειοψηφία των ασθενών είναι HLA-B27 αρνητικοί. Σ' ένα ποσοστό των ασθενών με ιερολαγονίτιδα η πάθηση θα εξελιχθεί σε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και κυρίως τα άτομα που είναι HLA-B27 θετικά (12).

### **Δερματικές εκδηλώσεις**

Δερματικές παθήσεις συμβαίνουν έως και στο 15% των ασθενών που πάσχουν από ΙΦΠΕ. Οι πιο συχνές είναι το οζώδες ερύθημα, το γαγγραινώδες πυόδερμα και η αφθώδης στοματίτιδα, ενώ άλλες πιο σπάνιες παθήσεις είναι το σύνδρομο Sweet, η βλαστική πυοστοματίτιδα και η «μεταστατική» νόσος του Crohn.

Το οζώδες ερύθημα είναι δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση επώδυνων φλεγμονωδών ερυθρών όζων διαμέτρου 1 έως 5 εκατοστά κυρίως στην εκτατική επιφάνεια των κνημών και η εμφάνισή του συσχετίζεται με εξάρσεις της νόσου. Μπορεί να συμβεί έως και στο 11% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και 15% με νόσο του Crohn. Έχει συσχετισθεί με μυοσκελετικές και οφθαλμολογικές εκδηλώσεις της νόσου, καθώς και με το γαγγραινώδες πυόδερμα.

Το γαγγραινώδες πυόδερμα είναι μία επώδυνη φλεγμονώδη ελκωτική δερματική πάθηση με χαρακτηριστικά νεκρωτικά χείλη και ρυπαρό πυθμένα. Αν και συναντάται πιο συχνά στα κάτω άκρα μπορεί να εντοπισθεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος και έχει συσχετισθεί με την ενεργότητα της εντερικής νόσου. Συναντάται πιο συχνά στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και στις γυναίκες και η επίπτωσή του στην ΙΦΠΕ κυμαίνεται μεταξύ 0,5% έως 2%, ενώ έως και το 36% με 50% των ασθενών με ΙΦΠΕ θα εμφανίσουν γαγγραινώδες πυόδερμα.

Η βλαστική πυοστοματίτιδα συναντάται σχεδόν αποκλειστικά ως εκδήλωση της ελκώδους κολίτιδας και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πολυάριθμων φλυκταινιδίων

στο στοματικό βλεννογόνο τα οποία έπειτα διαρρηγνύονται, συρρέουν και εγκαταλείπουν ελκώσεις και αιμορραγικές διαβρώσεις.

Η μεταστατική νόσος του Crohn είναι είδος δερματοπάθειας που εμφανίζεται στους ασθενείς που πάσχουν από νόσο του Crohn και χαρακτηρίζεται από έλκη, οζίδια και ερυθρηματώδεις πλάκες οι οποίες εμφανίζονται σε πτυχές του δέρματος. Η περινεογεννητική περιοχή αποτελεί τη συχνότερη εντόπιση της νόσου. Το σύνδρομο Sweet ή οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση είναι μία σπάνια δερματολογική πάθηση η οποία έχει συσχετισθεί με τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα και χαρακτηρίζεται από αιφνίδιο πυρετό, λευκοκυττάρωση και ευαίσθητες επηρμένες, ερυθρηματώδεις και καλώς περιγεγραμμένες βλατίδες και πλάκες, ιστολογικά αποτελούμενες από ουδετεροφιλικές διηθήσεις.

### **Οφθαλμολογικές εκδηλώσεις**

Οι εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς συμβαίνουν στο 2% έως 5% των ασθενών με ΙΦΠΕ και έχουν συσχετισθεί με τη συνύπαρξη μυοσκελετικών εκδηλώσεων. Είναι πιο συχνές στους ασθενείς με νόσο του Crohn σε σχέση με αυτούς με ελκώδη κολίτιδα και περιλαμβάνουν την επισκληρίτιδα, την σκληρίτιδα και την ραγοειδίτιδα. Η επισκληρίτιδα αποτελεί την πιο συχνή οφθαλμολογική πάθηση στους ασθενείς με ΙΦΠΕ και συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου και υποχωρεί με την ύφεση της νόσου. Η νόσος χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα του οφθαλμού, δακρύρροια και ευαισθησία της περιοχής στην άσκηση πίεσης.

Η σκληρίτιδα είναι πιο σοβαρή νόσος και περιλαμβάνει επώδυνη φλεγμονή του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού, η οποία μπορεί να απειλήσει και την όραση. Η σκληρίτιδα εκδηλώνεται με ερυθρότητα, φωτοφοβία, δακρύρροια, έντονο άλγος του βολβού, κεφαλαλγία και μείωση της οπτικής οξύτητας. Στην θεραπεία της νόσου περιλαμβάνεται και ο έλεγχος της ενεργότητας της υποκείμενης εντερικής νόσου.

Η ραγοειδίτιδα αποτελεί σπάνια εξωεντερική εκδήλωση της ΙΦΠΕ και έχει συσχετισθεί με δερματολογικές και μυοσκελετικές εκδηλώσεις της νόσου. Ταξινομείται με βάση το ανατομικό τμήμα που πάσχει ως πρόσθια ραγοειδίτιδα, διάμεση ραγοειδίτιδα οπίσθια ραγοειδίτιδα και πανραγοειδίτιδα. Στα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται το άλγος, η ερυθρότητα του οφθαλμού, η φωτοφοβία και η θολή όραση. Η βυθοσκόπηση είναι χρήσιμη για τη διάγνωση της νόσου. Η νόσος συμβαίνει ανεξάρτητα από την ενεργότητα της ΙΦΠΕ.



Τέλος, ο κορτιζονικός καταρράκτης καθώς και το γλαύκωμα εξαιτίας της χρόνιας λήψης κορτικοστεροειδών αποτελούν δευτεροπαθή εξωεντερική επιπλοκή της νόσου (13).

### **Εκδηλώσεις από τους νεφρούς**

Οι νεφρικές παθήσεις στους ασθενείς με ΙΦΠΕ δεν είναι σπάνιες με την πιο συχνή πάθηση να είναι η νεφρολιθίαση. Οι ασθενείς με ΙΦΠΕ εμφανίζουν 10 έως 100 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρολιθίασης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερα τα άτομα με νόσο του Crohn και ειλεοεκτομή. Τα είδη των λίθων που σχετίζονται με την ΙΦΠΕ είναι οι λίθοι ουρικού οξέος, οι λίθοι οξαλικού ασβεστίου και οι λίθοι φωσφορικού ασβεστίου. Στον σχηματισμό των λίθων του ουρικού οξέος συμβάλει η αφυδάτωση και η απώλεια διττανθρακικών από τις διάρροιες τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την υπερουριχαιμία. Οι λίθοι οξαλικού ασβεστίου αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της εντερικής υπεροξαλουρίας και της αυξημένης απορρόφησης οξαλικού. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η εκτομή μεγάλου τμήματος του ειλεού και η έντονη φλεγμονή του ειλεού. Όσον αφορά τους λίθους φωσφορικού ασβεστίου αυτοί σχηματίζονται λόγω αυξημένης απέκκρισης ασβεστίου. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η χρήση κορτικοστεροειδών και ο κλινοστατισμός.

Άλλες νεφρικές νόσοι που συσχετίζονται με την ΙΦΠΕ είναι η υδρονέφρωση, τα κύστεο- και ουρητηρο-εντερικά συρίγγια, η αμυλοείδωση, η σπειραματονεφρίτιδα και η νεφροτοξικότητα από τα φάρμακα. Η υδρονέφρωση μπορεί να συμβεί είτε λόγω πίεσης του φλεγμαίνοντος ειλεού στους ασθενείς με νόσο του Crohn στο δεξιό ουρητήρα είτε εξαιτίας τραυματισμού ουρητήρα κατά τη διενέργεια εντερεκτομής και εκδηλώνεται με άλγος. Τα συρίγγια μπορεί να προκαλέσουν συχνές και υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, ενώ όσον αφορά την νεφροτοξικότητα η κυκλοσπορίνη και τα ανάλογα του 5-αμινοσαλκυλικού είναι τα πιο νεφροτοξικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της ΙΦΠΕ (14).

### **Οστεοπόρωση**

Η οστεοπόρωση και η οστεοπενία αποτελούν συχνά μείζων πρόβλημα για τους ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΠΕ. Τα αίτια της μειωμένης οστικής πυκνότητας στην ΙΦΠΕ είναι πολυπαραγοντικά. Έτσι εκτός από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και ο χαμηλός σωματικός δείκτης επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου

είναι η χρήση γλυκοκορτικοειδών, οι ανεπάρκειες των βιταμινών D και K, η υποθρεψία και το χαμηλό σωματικό βάρος εξαιτίας της νόσου, η δυσαπορρόφηση του ασβεστίου, τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D, ο υπογοναδισμός και η χρόνια νόσος. Έτσι οι ασθενείς με ΙΦΠΕ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση της οστικής πυκνότητας (15).

### **Εκδηλώσεις από το αιμοποιητικό**

Η αναιμία αποτελεί συχνό πρόβλημα στους ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΠΕ και η σοβαρότητά της μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως σοβαρή. Οι μηχανισμοί πρόκλησης της αναιμίας στην ΙΦΠΕ είναι πολύπλευροι και είναι οι εξής: 1. Απώλεια αίματος, ιδιαίτερα σε περιόδους έξαρσης της νόσου, 2. Ανεπάρκεια της βιταμίνης B12, κυρίως στη νόσο του Crohn όταν προσβάλλεται ο ειλεός, 3. Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, εξαιτίας δυσαπορρόφησης, ανεπαρκούς πρόσληψης και χρόνιας ήπιας αιμόλυσης, 4. Ανεπάρκεια σιδήρου που οφείλεται τόσο στην απώλεια αίματος όσο και στην μειωμένη απορρόφησή του, 5. Αναιμία χρόνιας νόσου, 5. Διαταραχές στην ερυθροποίηση ως παρενέργεια της θεραπείας της ΙΦΠΕ, όπως θεραπεία με αζαθειοπρίνη, σουλφασαλαζίνη και μεθοτρεξάτη. Η θεραπεία της αναιμίας ανάλογα με το αίτιο της απαιτεί συμπληρώματα βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος και σιδήρου. Όσον αφορά τα συμπληρώματα σιδήρου προτιμάται η ενδοφλέβια μορφή σιδήρου λόγω της δυσανεξίας του σιδήρου από το στόμα που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί (16).

### **Νευρολογικές εκδηλώσεις**

Εκδηλώσεις από το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα έχουν συσχετισθεί με την ΙΦΠΕ. Συγκεκριμένα, η περιφερική νευροπάθεια περιγράφεται ως η συχνότερη από τις νευρολογικές εκδηλώσεις της ΙΦΠΕ και πιθανώς οφείλεται στην ανεπάρκεια βιταμινών λόγω δυσαπορρόφησης ή αποτελεί παρενέργεια της χρήσης βιολογικών παραγόντων, ενώ νευρολογικές νόσοι των κρανιακών νεύρων, όπως η οπτική νευρίτιδα, η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και το Melkersson-Rosenthal σύνδρομο, έχουν συνδεθεί με την ΙΦΠΕ. Όσον αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα, η αγγειακή εγκεφαλική νόσος είναι 3 φορές υψηλότερη στους ασθενείς με ΙΦΠΕ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την ΙΦΠΕ με την πολλαπλή σκλήρυνση (17)

**Πίνακας 5.** Οι κυριότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων

| <b>Προσβαλλόμενα όργανα</b> | <b>Εκδηλώσεις</b>  |
|-----------------------------|--|
| <b>Ήπαρ</b>                 | Ηπατική αμυλοείδωση, Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος, Πυλαία φλεβική θρόμβωση, Ηπατικό απόστημα, Ηπατικό κοκκίωμα, Ηπατοσπληνικό λέμφωμα, Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα |
| <b>Χοληφόροι οδοί</b>       | Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, Χολολιθίαση, IgG4 σχετιζόμενη χολαγγειίτιδα   |
| <b>Πάγκρεας</b>             | Οξεία παγκρεατίτιδα, Χρόνια παγκρεατίτιδα, Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα   |
| <b>Μυοσκελετικό σύστημα</b> | Περιφερική αρθρίτιδα, Αξονική αρθροπάθεια, Ιερολαγονίδα, Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα  |
| <b>Οφθαλμοί</b>             | Σκληρίτιδα, Επισκληρίτιδα, Ραγοειδίτιδα, Καταρράκτης, Γλαύκωμα   |
| <b>Νεφροί</b>               | Νεφρολιθίαση, Σπειραματονεφρίτιδα, Υδρονέφρωση, Αμυλοείδωση, Κυστεο- και ουρητηροεντερικά συρίγγια, Φαρμακευτική νεφροτοξικότητα   |
| <b>Δέρμα</b>                | Οζώδες ερύθημα, Γαγγραινώδες πυόδερμα, Αφθώδης στοματίτιδα, Σύνδρομο Sweet, «μεταστατική» νόσος του Crohn, Βλαστική πυοστοματίτιδα   |
| <b>Αιμοποιητικό σύστημα</b> | Σιδηροπενική αναιμία, Μεγαλοβλαστική αναιμία, Αναιμία χρόνιας νόσου  |
| <b>Οστά</b>                 | Οστεοπόρωση  |
| <b>Νευρικό σύστημα</b>      | Περιφερική νευροπάθεια, απομυελινωτικές παθήσεις, αγγειακή εγκεφαλική νόσος  |

## **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΤΙΣ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥΣ ΟΔΟΥΣ**

Οι εκδηλώσεις και οι επιπλοκές από το ήπαρ και τις χοληφόρους οδούς είναι αρκετά συχνές στην ΙΦΠΕ και έχουν αναφερθεί τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στην ελκώδη κολίτιδα. Το 5% των ασθενών με ΙΦΠΕ θα αναπτύξουν κάποια χρόνια ηπατική νόσο, ενώ μη παροδικές ανωμαλίες των ηπατικών βιοχημικών δοκιμασιών ανευρίσκονται σχεδόν στο ένα τρίτο των ασθενών με ΙΦΠΕ (18).

### **Πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα**

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ) είναι μία ιδιοπαθή χρόνια εξελισσόμενη ινοσκληρυντική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από διατάσεις και στενώσεις των ενδοηπατικών και εξωηπατικών χοληφόρων πόρων και είναι η πιο στενά συνδεδεμένη νόσος από το ήπαρ και τις χοληφόρους οδούς με την ΙΦΠΕ και ιδιαίτερα με την ελκώδη κολίτιδα. Η σχέση της ΠΣΧ και της ΙΦΠΕ περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1965 (19).

### **Επιδημιολογία**

Ο επιπολασμός της ΠΣΧ καθώς και η συχνότητα εμφάνισής της στους ασθενείς με ΙΦΠΕ μεταβάλλονται και διαφέρουν ανάλογα με το πληθυσμό. Πληθυσμιακές μελέτες σε διάφορες περιοχές της Βόρειας και Κεντρικής Ευρώπης έχουν καταγράψει επίπτωση που κυμαίνεται από 0,41 έως 1,2 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη. Ενώ στην Ασία, στην Νότια Ευρώπη, ο επιπολασμός της ΠΣΧ είναι χαμηλότερος. Όσον αφορά τη συχνότητα της ΠΣΧ στους ασθενείς με ΙΦΠΕ, εκτιμάται ότι στους Καυκάσιους το 4% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα θα αναπτύξει ΠΣΧ (20) και ότι τα τρία τέταρτα των ασθενών με ΠΣΧ πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα (21), ενώ η επίπτωση της νόσου είναι σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς από τη Τουρκία και την Κορέα, 2.6% και 1.1% αντίστοιχα (22, 23). Η ΠΣΧ συμβαίνει πιο συχνά στους άνδρες, με αναλογία άνδρες/γυναίκες 2:1 (24). Η διάγνωση της ΠΣΧ προηγείται συνήθως της ελκώδους κολίτιδας αλλά μπορεί και να συμβεί και περίπου στο ίδιο χρονικό διάστημα ή κατόπιν (25).

### **Κλινική εικόνα**

Η ΠΣΧ αρκετές φορές εξελίσσεται υποκλινικά και οι μισοί ασθενείς περίπου που διαγιγνώσκονται είναι ασυμπτωματικοί. Συνήθως η διάγνωση γίνεται όταν σε τυχαίο

εργαστηριακό έλεγχο ανευρίσκονται αυξημένες οι ηπατικές βιοχημικές δοκιμασίες. Το πιο συχνό κλινικό σημείο είναι η ηπατομεγαλία η οποία ανευρίσκεται περίπου στο 44% των ασθενών και ακολουθεί η σπληνομεγαλία στο 39% των ασθενών. Όταν υπάρχει συμπτωματολογία κυριαρχούν το κοιλιακό άλγος, ο κνησμός, ο ίκτερος και η αδυναμία.

### **Παθογένεση**

Η αιτιολογία της ΠΣΧ παραμένει ακόμη ασαφής. Εκτιμάται ότι γενετικοί, ανοσολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στη παθογένεση της νόσου. Η γενετική προδιάθεση φαίνεται στο ότι πρώτου βαθμού συγγενείς με ασθενείς με ΠΣΧ έχουν έναν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας και ΠΣΧ (26) ενώ πολλοί γενετικοί παράγοντες με ευαισθησία στη νόσο όπως HLA-B8, HLA-DRB1\*0301 (DR3), HLA-DRB3\*0101 (DRw52a) και HLA-DRB1\*0401 (DR4) έχουν καταγραφεί (27, 28). Επιπροσθέτως, τρεις γονιδιακοί τόποι με ευαισθησία στην ελκώδη κολίτιδα έχουν συσχετισθεί με την ΠΣΧ. Έτσι, έχει προταθεί η ύπαρξη ενός ανοσολογικού μηχανισμού στη γέννηση της νόσου, μέσω του οποίου συνδέεται η ΠΣΧ με την ελκώδη κολίτιδα καθώς και με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες.

Ακόμη, η στενή συσχέτιση της ΙΦΠΕ με την ΠΣΧ έχει οδηγήσει στην ‘‘μικροβιακή υπόθεση’’ σύμφωνα με την οποία μικροβιακά μόρια προερχόμενα από τον εντερικό αυλό φτάνουν στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας και πυροδοτούν μια σειρά από μη φυσιολογικές χολαγγειοκυτταρικές απαντήσεις.

Αρκετά αυτοαντισώματα ανιχνεύονται στους ασθενείς με ΠΣΧ, όπως τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) στο 24%-53%, αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών (ASMA) στο 13%-20% και αντι-περιπυρηνικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (pANCA) στο 65%-88% των ασθενών (29-31). Σε μία μελέτη, το 97% των περιστατικών με ΠΣΧ ήταν θετικοί για τουλάχιστον ένα αυτοαντίσωμα, ενώ το 81% ήταν θετικό για τρία ή περισσότερα (32). Η πιο πιθανή θεωρία σχετικά με την αιτιοπαθογένεση της νόσου είναι ότι άτομα με γενετική προδιάθεση εκτίθενται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες οι οποίοι πυροδοτούν μια ανώμαλη ανοσοαπάντηση, η οποία οδηγεί στην ανάπτυξη της νόσου.

### **Διάγνωση**

Την ΠΣΧ πρέπει να την υποπτευόμαστε στους ασθενείς με ΙΦΠΕ και ειδικότερα σε αυτούς με ελκώδη κολίτιδα και μη φυσιολογικούς ηπατικούς δείκτες. Η μέση ηλικία διάγνωσης

της νόσου είναι περίπου τα 40 έτη. Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλλει αν και οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση της νόσου. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι δυσφορία στο δεξιό υποχόνδριο, κνησμός, κούραση και απώλεια βάρους. Κατά την κλινική εξέταση, στους μισούς περίπου ασθενείς ανευρίσκεται ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία και ίκτερος. Η διάγνωση της ΠΣΧ είναι ένας συνδυασμός εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων (MRCP, ERCP). Ο εργαστηριακός έλεγχος δείχνει χολόσταση, συνήθως υπάρχει αύξηση στην τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό. Ωστόσο, φυσιολογική τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης δεν αποκλείει την ύπαρξη της νόσου. Επίσης, συνυπάρχει και αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών στον ορό, η οποία υποδηλώνει ηπατική βλάβη. (33). Η χολαγγειογραφία αναδεικνύει χαρακτηριστικές αλλαγές στη δομή των χοληφόρων πόρων, όπως διατάσεις και στενώσεις των ένδο- και έξω-ηπατικών πόρων. Ακόμη μπορεί να συνυπάρχει διάχυτη προσβολή του χοληφόρου συστήματος και να υπάρχουν στενώσεις στον κυστικό και στον παγκρεατικό πόρο. Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) είναι πιο ακριβής διαγνωστική μέθοδος από την μαγνητικού συντονισμού χολαγγειο-παγκρεατογραφία (MRCP). Ωστόσο η MRCP χρησιμοποιείται πιο συχνά λόγω της υψηλής ειδικότητας (>90%) και ευαισθησίας (80-90%) που παρέχει καθώς και εξαιτίας των σοβαρών επιπλοκών, όπως παγκρεατίτιδα και χολαγγειίτιδα που μπορούν να προκληθούν από την ERCP. Η χολαγγειογραφία μπορεί να είναι φυσιολογική στην περίπτωση της μικροπορικής ΠΣΧ (small duct PSC).

Η ΠΣΧ θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από αρκετές παθήσεις οι οποίες μπορούν να την μιμηθούν. Η IgG4-χολαγγειοπάθεια παρουσιάζει ίδια χολαγγειογραφική εικόνα με την ΠΣΧ και για τη διάγνωσή της απαιτείται ο προσδιορισμός των επιπέδων των IgG4 ανοσοσφαιρινών στον ορό και η λήψη βιοψιών.

Χοληδοχολιθίαση με επαναλαμβανόμενα επεισόδια ήπιας χολαγγειίτιδας μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Ακόμα το χολαγγειοκαρκίνωμα μπορεί να μιμηθεί την ΠΣΧ, αν και χολαγγειοκαρκίνωμα εμφανίζεται στο 2% των ΠΣΧ. Η διάγνωσή του είτε σποραδικά είτε ως επιπλοκή της ΠΣΧ απαιτεί λήψη βιοψίας ή κυτταρολογική εξέταση μετά τη λήψη κυττάρων με την χρήση βούρτσας κατά τη διάρκεια της ERCP (brushing).

Ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις παθήσεις οι οποίες μπορούν να μιμηθούν την ΠΣΧ.

**Πίνακας 6.** Αίτια σκληρυντικής χολαγγειίτιδας

|   |
|---|
| Δευτεροπαθή αίτια σκληρυντικής χολαγγειίτιδας                                   |
| IgG4-σχετιζόμενη χολαγγειίτιδα  |
| Χολαγγειοκαρκίνωμα (σποραδικό)  |
| Χοληδοχολιθίαση (με χαμηλού βαθμού χολαγγειίτιδα)                               |
| AIDS-σχετιζόμενη χολαγγειοπάθεια (συχνότερα με CMV ή λοίμωξη με κρυπτοσπορίδιο) |
| Χειρουργικό τραύμα των χοληδόχων πόρων  |
| Υποτροπιάζουσα πυογενής χολαγγειίτιδα   |
| Αμυλοείδωση   |
| Πυλαία υπερτασική χολαγγειοπάθεια   |
| Ισχαιμική χολαγγειίτιδα   |
| Ηωσινοφιλική χολαγγειίτιδα  |
| Ιστιοκύττωση X  |

### **Χαρακτηριστικά της ΙΦΠΕ στους ασθενείς με ΠΣΧ**

Φαίνεται ότι η ΙΦΠΕ με συνυπάρχουσα πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα αποτελεί μια ξεχωριστή μορφή και διαφέρει από την ΙΦΠΕ χωρίς ΠΣΧ. Οι διαφορές περιλαμβάνουν την κλινική πορεία της νόσου, την ηλικία διάγνωση, την έκταση και την σοβαρότητα της ΙΦΠΕ. Όταν η ελκώδης κολίτιδα συνδυάζεται με την ΠΣΧ είναι πιο εκτεταμένη αλλά λιγότερο ενεργή, καθώς η επίπτωση της πανκολίτιδας (85% έναντι 45%), της backwash ειλεΐτιδας (51% έναντι 7%) είναι αυξημένη, αλλά οι ασθενείς με ΠΣΧ-ΙΦΠΕ εμφανίζουν λιγότερα συμπτώματα της ΙΦΠΕ, έχουν λιγότερες νοσοκομειακές νοσηλείες και λαμβάνουν λιγότερες φορές θεραπεία με κορτικοστεροειδή (34)(35)(36). Όσον αφορά τους ασθενείς με νόσο του Crohn και ΠΣΧ, η πιο συχνή μορφή της νόσου είναι η κολίτιδα ακολουθούμενη από την ειλεοκολίτιδα. Η συχνότητα της μεμονωμένης ειλεΐτιδας είναι λιγότερη συχνή στους ασθενείς με νόσο του Crohn και ΠΣΧ από ότι στους ασθενείς που πάσχουν από νόσο του Crohn μόνο (6% vs 31%) (37, 38). Ασθενείς με νόσο του Crohn και ΠΣΧ έχουν ηπιότερη ηπατική νόσο σε σύγκριση με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και ΠΣΧ. Αυτό ίσως συμβαίνει γιατί η μικροπορική ΠΣΧ (small-duct PSC) είναι πιο κοινή στους ασθενείς με νόσος του Crohn (39).

Πρωκτοκολεκτομή με ειλεοπρωκτική αναστόμωση [ileal pouch-anal anastomosis (IPAA)] είναι η χειρουργική θεραπεία εκλογής για τη πλειοψηφία των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική αγωγή. Η ΠΣΧ φαίνεται ότι επηρεάζει τις επιπλοκές τις IPPA, καθώς οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, που υποβάλλονται σε IPPA έχουν αυξημένο κίνδυνο οξείας ή χρόνιας φλεγμονής της νεολυκήθου, όταν συνυπάρχει ΠΣΧ (40). Επιπλέον, η μεταμόσχευση ήπατος στους ασθενείς με ΠΣΧ και ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να μη μειώνει το κίνδυνο ανάπτυξης φλεγμονής της νεολυκήθου και να μη βελτιώνει τη προϋπάρχουσα χρόνια φλεγμονής της νεολυκήθου (41, 42). Η επίπτωση της φλεγμονής της νεολυκήθου στους ασθενείς με ΠΣΧ και ελκώδη κολίτιδα κυμαίνεται από 13.8% έως 90%, ενώ στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα μόνο η συχνότητα εμφάνισης της νόσου κυμαίνεται από 11.9% μέχρι 52.8% (37, 43). Αντιθέτως, η συχνότητα εμφάνισης ανεπάρκειας της νεολυκήθου είναι παρόμοια στους ασθενείς με ΙΦΠΕ και ΠΣΧ και στους ασθενείς μόνο με ΙΦΠΕ και κυμαίνεται από 11.2% μέχρι 16% (44, 45). Επίσης, έχει καταγραφεί ανάπτυξη και αιμορραγία περιστοματικών κισμών γύρω από την ειλεοστομία στους ασθενείς με ΠΣΧ και ελκώδη κολίτιδα, που υποβλήθηκαν σε πρωκτοκολεκτομή (46).

### **Η πορεία της ΙΦΠΕ μετά τη μεταμόσχευση ήπατος**

Η ενεργότητα και εξέλιξη της ΙΦΠΕ μετά την μεταμόσχευση ήπατος φαίνεται να αλλάζει και συσχετίζεται με αρκετούς μεταμοσχευτικούς παράγοντες. Το 31% των ασθενών με ΙΦΠΕ παρουσιάζουν βελτίωση, ενώ το 30% των ασθενών εμφανίζει επιδείνωση της νόσου και χρήζει ισχυρότερης ανοσοκατασταλτικής αγωγής ή χειρουργικής παρέμβασης μετά τη μεταμόσχευση ήπατος λόγω ΠΣΧ (47).

Επίσης, η ανοσοκατασταλτική αγωγή την οποία λαμβάνει ο ασθενής λόγω της μεταμόσχευσης μπορεί να επηρεάσει την ενεργότητα της ΙΦΠΕ. Ειδικότερα, η αγωγή με Tacrolimus και μυκοφενολάτη έχει συσχετισθεί με χειρότερηση της πορείας της ΙΦΠΕ, ενώ η αγωγή με κυκλοσπορίνη έχει συσχετισθεί με ηπιότερη πορεία της ΙΦΠΕ (48, 49).

### **Επίδραση της ΙΦΠΕ στη ΠΣΧ**

Ο ρόλος της ΙΦΠΕ στη φυσική πορεία της ΠΣΧ δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Έχει βρεθεί ότι η ασθενής με ΠΣΧ και συνυπάρχουσα ελκώδη κολίτιδα έχουν χαμηλότερο Mayo score και χαμηλότερες τιμές χολερυθρίνης κατά τη διάγνωση της ΠΣΧ σε



σύγκριση με τους ασθενείς που πάσχουν μόνο από ΠΣΧ. Ωστόσο, η ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να μην αποτελεί θετικό προγνωστικό παράγοντα και δε μεταβάλλει τη συχνότητα των επιπλοκών ή τη πρόγνωση της ΠΣΧ (50). Αξίζει να αναφερθεί ότι η ΙΦΠΕ μπορεί να επηρεάσει τη μεταμοσχευτική πορεία και έχει βρεθεί ότι η συνύπαρξη της ΙΦΠΕ σχετίζεται με 7.4 φορές αυξημένο κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος καθώς και με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, όπως η θρόμβωση της ηπατικής αρτηρίας και της πυλαίας φλέβας (51-53).

### **Χολαγγειοκαρκίνωμα και καρκίνος της χοληδόχου κύστεως**

Μία σοβαρή και θανατηφόρα επιπλοκή της ΠΣΧ είναι η ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος (54) και καρκίνου της χοληδόχου κύστης (55). Υπολογίζεται ότι στις αναπτυγμένες χώρες η ΠΣΧ είναι ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης χολαγγειοκαρκινώματος και οι ασθενείς με ΠΣΧ έχουν 400 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης χολαγγειοκαρκινώματος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ειδικότερα, το 9% των ασθενών με ΠΣΧ θα αναπτύξουν χολαγγειοκαρκίνωμα στην πρώτη δεκαετία μετά τη διάγνωση της νόσου (54). Το χολαγγειοκαρκίνωμα διαγιγνώσκεται συχνότερα στα πρώτα τρία χρόνια μετά τη διάγνωση της ΠΣΧ και ασθενείς με προχωρημένη ηλικία κατά τη διάγνωση φαίνεται ότι βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς (56, 57).

Τα δεδομένα σχετικά με το ρόλο της ΙΦΠΕ σαν ένας επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου είναι ακόμη ασαφή, καθώς σε αναδρομική μελέτη, ανευρέθηκε ότι στους ασθενείς με ΠΣΧ και σημαντικού βαθμού στενώσεις στις χοληφόρους οδούς, η ΙΦΠΕ αυξάνει το κίνδυνο ανάπτυξης χολαγγειοκαρκινώματος και καρκίνου της χοληδόχου κύστης αλλά όχι στους ασθενείς με ΠΣΧ και μη σημαντικού βαθμού στενώσεις (58). Ωστόσο, σε μία άλλη κλινική μελέτη ανευρέθηκε ότι ανεξάρτητα από το βαθμό στένωσης των χοληδόχων πόρων η ΙΦΠΕ αυξάνει το κίνδυνο κακοήθειας από το χοληφόρο δένδρο στους ασθενείς με ΠΣΧ (59). Σημειώνεται επίσης ότι κακοήθεια μπορεί να συμβεί και σε πολύ νέους ασθενείς, καθώς έχει καταγραφεί περιστατικό χολαγγειοκαρκινώματος σε 17χρονο ασθενή που έπασχε από ΠΣΧ και ΙΦΠΕ (60).

Επίσης, οι παθήσεις της χοληδόχου κύστης είναι συχνές στην ΠΣΧ. Σε μία μελέτη 286 ασθενών με ΠΣΧ, παθήσεις στη χοληδόχο κύστη ανευρέθηκε στο 41% των ασθενών. Χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα και μόρφωμα στη χοληδόχο κύστη ανευρέθηκαν στο 25%, 25% και 6%, αντιστοίχως. Ανάμεσα στους ασθενείς με μόρφωμα στη χοληδόχο κύστη, το

56% των ασθενών αυτών είχε καρκίνο της χοληδόχου κύστεως. Γι αυτό το λόγο, στους ασθενείς με ΠΣΧ όταν εντοπίζεται στη χοληδόχο κύστη κάποιο μόρφωμα ανεξαρτήτου μεγέθους συστήνεται χολοκυστεκτομή (55).

Ο κίνδυνος εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου στους ασθενείς με ΠΣΧ είναι από 2% έως 4%, αν και τα δεδομένα είναι σχετικά λίγα. Ο κίνδυνος αυτός εξαρτάται από το βαθμό της συνυπάρχουσας κίρρωσης και είναι σαφώς μικρότερος από το κίνδυνο ανάπτυξης χολαγγειοκαρκινώματος.

### **Κολοορθική νεοπλασία**

Τόσο οι ασθενείς με νόσο του Crohn όσο και με ελκώδη κολίτιδα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κολοορθικού καρκίνου. Γι' αυτόν το λόγο, συστήνεται προληπτική κολοσκόπηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα (61). Σύμφωνα με την βιβλιογραφία φαίνεται ότι η ΠΣΧ αυξάνει τον κίνδυνο για κολοορθικό καρκίνο στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn κολίτιδα, αν και τα δεδομένα για την ΠΣΧ και τη κολίτιδα στους ασθενείς με νόσο του Crohn παραμένουν ασαφή (62). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου στους ασθενείς με ΠΣΧ και ΙΦΠΕ συστήνουν ετήσια κολοσκόπηση μετά τη διάγνωση της ΠΣΧ (61). Σε μία μετά-ανάλυση, οι ασθενείς με ΠΣΧ και ελκώδη κολίτιδα εμφάνιζαν σχεδόν πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης κολοορθικού OR= 4.79 (95% CI: 3.58-6.41), σε σχέση με τους ασθενείς που έπασχαν μόνο από ελκώδη κολίτιδα (63). Επίσης, το εγγύς τμήμα του παχέος εντέρου έχει υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας σε σύγκριση με το υπόλοιπο τμήμα του εντέρου (35). Σχετικά με τη συσχέτιση της νόσου του Crohn με τη ΠΣΧ και τον καρκίνο του παχέος εντέρου, αρκετές μελέτες είναι αντικρουόμενες. Μία μελέτη κόορτης έδειξε ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn κολίτιδα και ΠΣΧ είχαν τον ίδιο κίνδυνο νεοπλασίας με τους ασθενείς με νόσο του Crohn κολίτιδα μόνο. Επιπλέον όλες οι περιπτώσεις καρκίνου παχέος εντέρου και συνυπάρχουσας ΠΣΧ συνέβησαν στο δεξιό κόλον (64). Ωστόσο, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η ΠΣΧ αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης κολοορθικής κακοήθειας στους ασθενείς με νόσο του Crohn (OR 6,78, 95% CI (1,65-27,9) P=0,16) (65). Τέλος σε μία μελέτη καταγράφηκε συχνότητα ανάπτυξης νεοπλασματος στο κόλον στη διατήρηση από τη διάγνωση της ΙΦΠΕ και της ΠΣΧ ίδια με τη συχνότητα μετά από 8 με 10 έτη από τη διάγνωση της ΙΦΠΕ χωρίς συνοδό ΠΣΧ. Η μελέτη αυτή δικαιολογεί και τις κατευθυντήριες οδηγίες για την άμεση πρόληψη του κολοορθικού καρκίνου σε ασθενείς με ΙΦΠΕ και ΠΣΧ (66).

Επειδή η πιο συχνή εντόπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και ΠΣΧ είναι το εγγύς κόλον όπου η συγκέντρωση των χολικών αλάτων είναι υψηλή, μελετήθηκε το ουρσοδεοξυχολικό οξύ ως χημειοπροφυλακτικός παράγοντας ανάπτυξης καρκίνου στο κόλον. Τα αποτελέσματα όμως είναι ασαφή και αντικρουόμενα. Για παράδειγμα, σε μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη ο Eaton και οι συνεργάτες του εξέτασαν την επίδραση της υψηλής δόσης ουρσοδεοξυχολικού οξέος (28-30mg/kg/day) στην ανάπτυξη κολοορθικού καρκίνου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και ΠΣΧ. Οι ασθενείς που ήταν υπό ουρσοδεοξυχολικό οξύ είχαν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξη κολοορθικής νεοπλασίας σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo) (HR 4.44, 95% CI 1.3-20.1, P=0.02) (67). Από την άλλη πλευρά, σε μια άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή το ουρσοδεοξυχολικό οξύ μείωνε τον κίνδυνο ανάπτυξης κολοορθικού καρκίνου, (OR 0.26, 95% CI, 0.06-0.92, P=0.034) (68). Ενώ σε μία αναδρομική μελέτη, οι ασθενείς που έπασχαν από ελκώδη κολίτιδα και ΠΣΧ εμφάνιζαν παρόμοιο κίνδυνο ανάπτυξης κολοορθικού κινδύνου ανεξαρτήτως εάν λάμβαναν ή όχι ουρσοδεοξυχολικό οξύ, (OR=0.59, 95% CI 0.26-1.36) (69).

Τέλος, ο κίνδυνος ανάπτυξης φλεγμονής της αναστόμωσης στους ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ειλεοορθική αναστόμωση είναι αυξημένος όταν συνυπάρχει ΠΣΧ και ο κίνδυνος αυτός παραμένει ακόμα και μετά την μεταμόσχευση ήπατος (40, 70).

**Πίνακας 7.** Επιπλοκές της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας

|                 |  |
|-----------------|--|
| Ήπαρ            | Κίρρωση<br>Ηπατική ανεπάρκεια<br>Πυλαία υπέρταση<br>Ηπατοκυτταρικός καρκίνος |
| Χοληφόροι οδοί  | Χολαγγειοκαρκίνωμα<br>Χολαγγειίτιδα  |
| Χοληδόχος κύστη | Χολολιθίαση<br>Χολοκυστίτιδα<br>Καρκίνωμα χοληδόχου κύστεως                  |
| Παχύ έντερο     | Κολοορθικός καρκίνος   |

## Θεραπεία

Η θεραπεία της ΠΣΧ είναι περιορισμένη και σκοπός της είναι κυρίως η διαχείριση των επιπλοκών της, όπως η αιμορραγία των κισσών. Η χρήση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος έχει προταθεί ως θεραπεία της ΠΣΧ. Ωστόσο κλινικά πειράματα έδειξαν ότι η χρήση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος συνδέεται μόνο με την βελτίωση των εργαστηριακών ηπατικών δεικτών και όχι με την βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών ούτε της ηπατικής ιστολογίας. Ακόμη, η χρήση του δεν προλαμβάνει την ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος (71). Επίσης, μία μετά-ανάλυση έδειξε ότι η χρήση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος δε μειώνει το κίνδυνο ανάπτυξης αδενώματος ή καρκίνου του παχέος εντέρου στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και συνυπάρχουσα ΠΣΧ (72).

Όσον αφορά τη χρήση ανοσοκατασταλτικών στη θεραπεία της ΠΣΧ κατά διαστήματα έχουν δοκιμαστεί αρκετά φάρμακα με ανοσοκατασταλτική δράση όπως η αζαθειοπρίνη, τα κορτικοστεροειδή, το infliximab και το tacrolimus χωρίς όμως κανένα από αυτά να επιφέρει μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, λιγότερες επιπλοκές και καλύτερευση της κλινικής εικόνας των ασθενών (73).

Ακόμα οι ασθενείς με ΠΣΧ μπορεί να χρειαστούν να υποβληθούν αρκετές φορές σε ERCP. Χρόνια χολαγγειίτιδα μπορεί να χρειαστεί τη τοποθέτηση stent, διάταση της στένωσης με μπαλόνι είτε σφιγκτηροτομή για τη θεραπεία της απόφραξης. Διατάσεις με μπαλόνι σε σημαντικό βαθμού στενώσεις στις χοληφόρους οδούς πριν από την τελικού σταδίου ηπατική νόσο ίσως βελτιώνει την επιβίωση. Η ERCP θα πρέπει να πραγματοποιείται από επεμβατικούς γαστρεντερολόγους με εμπειρία στη ΠΣΧ. Αντιβιοτικά θα πρέπει να χορηγούνται για οποιαδήποτε επεμβατική ενέργεια στις χοληφόρους οδούς στους ασθενείς με ΠΣΧ για την πρόληψη λοίμωξης (74).

Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μοναδική θεραπεία στους ασθενείς με ΠΣΧ οι οποίοι εμφανίζουν τις εξής επιπλοκές: τελικού σταδίου ηπατική νόσο με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, χολαγγειοκαρκίνωμα, αφόρητο κνησμό και χρόνια χολαγγειίτιδα ανθεκτική στη τοποθέτηση stent και στις διατάσεις με μπαλόνι. Η πενταετής και δεκαετής επιβίωση για τους μεταμοσχευμένους αυτούς ασθενείς είναι πολύ καλή και είναι 85% και 70%, αντιστοίχως. Ενώ η επίπτωση για επανεμφάνιση της ΠΣΧ είναι 20% (53).

Η ασθενείς με ΠΣΧ πρέπει να υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο ανά τακτά χρονικά διαστήματα λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης κακοήθων νεοπλασμάτων. Ο πίνακας που ακολουθεί συνοψίζει τις συστάσεις του EASL και του AASLD (75).

**Πίνακας 8.** Προληπτικός έλεγχος στους ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα

|  |  |
|--|--|
| <b>Εργαστηριακός έλεγχος</b> (ηπατικές βιοχημικές δοκιμασίες, γενική αίματος, δείκτες φλεγμονής) | Κάθε τρεις μήνες   |
| <b>CA 19-9</b>   | Κάθε έτος  |
| <b>Υπέρηχος κοιλίας</b>  | Κάθε 6 μήνες   |
| <b>Κολοσκόπηση</b>   | Κάθε 1 με 2 χρόνια στους ασθενείς που συνυπάρχει ΙΦΠΕ, ακόμα και μετά τη μεταμόσχευση ήπατος |
| <b>MRCP</b>  | Ανάλογα με την εξέλιξη, στην προχωρημένη ΠΣΧ κάθε 2 έτη                                      |
| <b>ERCP</b>  | Όταν υπάρχει υποψία χολαγγειοκαρκινώματος  |

### Πρόγνωση

Η ΠΣΧ είναι μία εξελισσόμενη νόσος, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης, κίρρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας. Η πρόγνωση της ΠΣΧ ποικίλει και η μέση αναφερόμενη επιβίωση των ασθενών από την διάγνωση της νόσου μέχρι το θάνατο ή την μεταμόσχευση ήπατος είναι 12 με 18 χρόνια (76). Η συνύπαρξη με την ΙΦΠΕ σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση, καθώς έχει συσχετισθεί με νεαρότερη ηλικία διάγνωσης της νόσου, ανάπτυξη κακοηθειών από το χοληφόρο σύστημα καθώς και αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης κολοορθικού καρκίνου (50). Οι ασθενείς με ΠΣΧ αναπτύσσουν συνήθως επιπλοκές όπως ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια και αιμορραγία κισσών εξαιτίας της πυλαίας υπέρτασης. Το Mayo Risk Score μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσει την επιβίωση των ασθενών με ΠΣΧ και βασίζεται στις τιμές της ολικής χολερυθρίνης, της αλβουμίνης, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, στην ηλικία του ασθενούς και στο ιστορικό αιμορραγίας κισσών (77). Άλλες πιθανές επιπλοκές περιλαμβάνουν την στεατόρροια και την ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, K) λόγω της χρόνιας χολόστασης, καθώς και εμφάνιση αμυλοείδωσης από την εναπόθεση αμυλοειδών εξαιτίας της χρόνιας εξελισσόμενης φλεγμονής (78).

### **Μίκρο-πορική ΠΣΧ (small duct PSC)**

Η μικροπορική ΠΣΧ χαρακτηρίζεται από τα τυπικά βιοχημικά, κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΠΣΧ (περιπορική συγκεντρική ίνωση σαν φλούδες απο κρεμμύδι “onion skin”), αλλά η χολαγγειογραφία είναι φυσιολογική. Έτσι, η βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της μικροπορικής ΠΣΧ. Οι ασθενείς με μικροπορική ΠΣΧ αποτελούν το 5% με 20% των ασθενών με ΠΣΧ και η πρόγνωση της νόσου είναι καλύτερη σε σχέση με την ΠΣΧ που προσβάλλει τους μεγάλους χοληδόχους πόρους. (79). Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι οι ασθενείς με μικροπορική ΠΣΧ δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χολαγγειοκαρκινώματος, εκτός και αν η μικροπορική ΠΣΧ προσβάλλει και τους μεγάλους χοληδόχους πόρους (80). Το 88% των ασθενών με μικροπορική ΠΣΧ έχουν συνυπάρχουσα ΙΦΠΕ και η πλειοψηφία των ασθενών με μικροπορική ΠΣΧ και ΙΦΠΕ πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα (81). Ωστόσο, η μικροπορική ΠΣΧ είναι πιο κοινή στους ασθενείς με νόσο του Crohn (22% των ασθενών με ΠΣΧ και νόσο του Crohn έναντι 6% των ασθενών με ΠΣΧ και ελκώδη κολίτιδα) (38) και έχει καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με την ΠΣΧ των μεγάλων πόρων.

### **IgG4-σχετιζόμενη χολαγγειίτιδα**

Η IgG4-σχετιζόμενη χολαγγειίτιδα είναι μία πάθηση που προκαλεί στενώσεις και καταστροφή των χοληφόρων οδών με άγνωστη ακόμη ανοσοπαθολογία και αποτελεί μία από τις μορφές του IgG4-σχετιζόμενου συνδρόμου. Η τύπου I αυτοάνοση παγκρεατίτιδα αποτελεί τη πιο συχνά εμφανιζόμενη νόσο του συνδρόμου και ακολουθούν η σιελοαδενίτιδα, σωληναριακή νεφρίτιδα, η δακρυοαδενίτιδα, η θυρεοειδίτιδα του Riedel και η περιαρτίτιδα. Η IgG4 σχετιζόμενη χολαγγειίτιδα εμφανίζεται περίπου στο 20% έως 88% των ασθενών με IgG4-σχετιζόμενο σύνδρομο και έχει περιγραφεί σε ασθενείς που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα (82).

Η χολαγγειογραφία δεν μπορεί να ξεχωρίσει την IgG4-σχετιζόμενη χολαγγειίτιδα από την ΠΣΧ (82). Τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου απαιτούν πολυοργανική συμμετοχή, αυξημένα επίπεδα IgG4 αντισωμάτων στον ορό (>135 mg/dL), χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά ευρήματα όπως πλασματοκυτταρική διήθηση γύρω και μέσα στους χοληδόχους πόρους με πάνω από 10 IgG4-θετικά πλασματοκύτταρα ανά οπτικό πεδίο, αποφρακτική φλεβίτιδα και ίνωση, καθώς και απάντηση στη θεραπεία με

κορτικοστεροειδή (83). Αυξημένα επίπεδα IgG4 στον ορό έχουν περιγραφεί στο 9%-36% των ασθενών με ΠΣΧ, αλλά είναι χαμηλότερα από τα επίπεδα που απαιτούνται για τη διάγνωση της IgG4-σχετιζόμενης χολαγγειίτιδας (83, 84). Κλινικά οι ασθενείς με IgG4-σχετιζόμενη χολαγγειίτιδα έχουν μεγαλύτερη ηλικία σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΠΣΧ, και η μέση ηλικία διάγνωσης της νόσου είναι περίπου τα 60 έτη και η πλειοψηφία των ασθενών είναι άνδρες. Ο αποφρακτικός ίκτερος μπορεί να είναι το πρώτο σύμπτωμα σε αυτούς τους ασθενείς (85).

Όσον αφορά την θεραπεία, τα κορτικοστεροειδή είναι η θεραπεία πρώτης επιλογής, καθώς έχουν ως αποτέλεσμα τη λύση του ίκτερου, την βελτίωση των ηπατικών ενζύμων, την μείωση των IgG4 αντισωμάτων στον ορό των ασθενών και την υποστροφή των στενώσεων κατά την χολαγγειογραφία (86). Η αζαθειοπρίνη, η μυκοφеноλόλη, η μεθοτρεξάτη και το rituximab μπορούν να χρησιμοποιηθούν στους ασθενείς με υποτροπή της νόσου κατά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή μετά τη διακοπή τους για διατήρηση της ύφεσης (87).

### **Πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα/Αυτοάνοση ηπατίτιδα (Overlap syndrome)**

Είναι ένα επικαλυπτόμενο σύνδρομο της ΠΣΧ με την αυτοάνοση ηπατίτιδα που διαγιγνώσκεται πιο συχνά σε νέους ενήλικες, έφηβους και παιδιά. Οι ασθενείς, οι οποίοι έχουν χαρακτηριστικά τόσο χολοστατικής όσο και ηπατοκυτταρικής νόσου, παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), παρουσία ή απουσία ASMA αντισωμάτων, και ιστολογικές αλλοιώσεις με απουσία αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA,) θεωρούνται ότι πάσχουν από αυτοάνοση σκληρυντική χολαγγειίτιδα.

Η διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας βασίζεται στην παρουσία χαρακτηριστικών κλινικών, εργαστηριακών και ιστολογικών ευρημάτων. Χαρακτηρίζεται από τη παρουσία μη φυσιολογικών επιπέδων ανοσοσφαιρινών IgG στον ορό και παρουσία τυπικών αυτοαντισωμάτων. Τα αντισώματα ANA και ASMA ανευρίσκονται στη αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 1, ενώ τα αντισώματα anti-LKM1 στην τύπου 2. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις που τυπικά συμβαίνουν στην αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι η περιτυλαία λεμφοκυτταρική ή λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση με διόγκωση των ηπατοκυττάρων. Η θεραπεία της αυτοάνοσης ηπατίτιδας περιλαμβάνει τη χρήση κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης (88).

## Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος [Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)] ή απλά στεάτωση ή λιπώδες ήπαρ αποτελεί τη πιο συχνή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Η NAFLD ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους υπό μορφή μεγάλων φυσαλίδων μέσα στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων, σε αναλογία πάνω από το 5-10% του ήπατος χωρίς να συνυπάρχει μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ (>20 gr/ημέρα στις γυναίκες και >40gr/ημέρα στους άνδρες). Πρόκειται για μία πάθηση με ευρύ φάσμα κλινικών και ιστολογικών εκδηλώσεων που παρουσιάζεται κυρίως σε άτομα με παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου όπως η κεντρική παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και η υψηλή αρτηριακή υπέρταση. Η NAFLD είναι η πιο κοινή ηπατική νόσος στο Δυτικό κόσμο και ο επιπολασμός της εκτιμάται από 17% έως και 46% στους ενήλικες. Ενώ στα αρχικά στάδια της NAFLD στα οποία αρχίζει και η συσσώρευση λιπώδους ιστού στο ήπαρ, δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα και ιστολογικά έχουμε την απλή μακροφυσαλιδώδη ηπατική στεάτωση, στα προχωρημένα στάδια της νόσου κυριαρχεί ιστολογικά η εικόνα της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας [nonalcoholic steatohepatitis (NASH)] κατά την οποία παρατηρείται στεάτωση, λοβιακή φλεγμονή, ίνωση και διόγκωση των ηπατοκυττάρων (ballooning), η οποία μπορεί να οδηγήσει στην κίρρωση. Η διάγνωση της NAFLD απαιτεί απόδειξη της ηπατικής στεάτωσης είτε απεικονιστικά είτε ιστολογικά (βιοψία ήπατος) και αποκλεισμό δευτερογενών αιτιολογικών παραγόντων ηπατικής στεάτωσης όπως φαρμάκων π.χ. αμιωδαρόνη, μεθοτρεξάτη, κορτικοστεροειδή ή εκτεταμένη κατανάλωση αλκοόλ (89). Ο παρακάτω πίνακας αναφέρει τα σημαντικότερα αίτια λιπώδους διήθησης του ήπατος.



**Πίνακας 9.** Αίτια λιπώδους διήθησης ήπατος.

| Αίτια        |  |
|--------------|--|
| Πρωτοπαθή    | Παχυσαρκία, Σακχαρώδης Διαβήτης, Υπερτριγλυκεριδαιμία, Υπέρταση, Χαμηλή HDL    |
| Διατροφικά   | Γρήγορη απώλεια βάρους, Παρεντερική διατροφή, Πρωτεϊνική υποθρεψία             |
| Φαρμακευτικά | Κορτικοστεροειδή, Οιστρογόνα, Ταμοξιφαίνη, Αμιωδαρόνη, Μεθοτρεξάτη, Διλτιαζέμη |
| Μεταβολικά   | Λιποδυστροφία, Δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία   |
| Τοξικά       | Δηλητηρίαση από <i>Amanita phalloides</i> , οργανοφωσφορικά                    |
| Λοιμώδη      | HIV, Ηπατίτιδα C, Βακτηριακή υπερανάπτυξη                                      |

Λιπώδες ήπαρ έχει περιγραφεί έως και στο 50% των ασθενών με ΙΦΠΕ που υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος (90). Επίσης σε μία μελέτη με 511 ασθενείς με ΙΦΠΕ στους οποίους πραγματοποιήθηκε υπέρηχος άνω κοιλίας στο 40% αυτών ανευρέθηκε λιπώδες ήπαρ, αλλά τα δύο τρίτα των ασθενών ελάμβαναν κορτικοστεροειδή τα οποία έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη λιπώδους ήπατος (91). Από την άλλη μεριά, μία μελέτη με 928 ασθενείς που έπασχαν από ΙΦΠΕ, μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος ανευρέθηκε στο 8.2% των ασθενών και η διάγνωσή της ήταν απεικονιστική. Οι ασθενείς με την μη αλκοολική διήθηση του ήπατος συγκρίθηκαν με τους ασθενείς που δεν την εμφάνιζαν. Η ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς με στεάτωση ήταν γηραιότεροι και η διάγνωση της ΙΦΠΕ είχε γίνει σε μεγαλύτερη ηλικία. Επίσης, το λιπώδες ήπαρ ήταν λιγότερο συχνό στους ασθενείς που ελάμβαναν anti-TNF φαρμακευτική αγωγή.

Σε πειράματα που διενεργήθηκαν σε πειραματόζωα με λιπώδες ήπαρ, η χορήγηση αντισωμάτων έναντι του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF) έδειξε να βελτιώνει την ιστολογική εικόνα και να μειώνει τα επίπεδα των τρανσαμινασών στον ορό των πειραματόζωων (92). Ακόμη σε παρόμοια πειράματα, η χορήγηση του infliximab οδήγησε όχι μόνο στην μείωση της στεάτωσης και της ίνωσης του ήπατος, αλλά βελτίωσε και την δράση της ινσουλίνης (93).

Η αιτιοπαθογένεση της νόσου και η συσχέτισή της με την ΙΦΠΕ παραμένουν ασαφή. Με την εξέλιξη της ενδοσκόπησης, την καλύτερη κατανόηση της ΙΦΠΕ και την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών φαρμάκων, διαγιγνώσκεται η ΙΦΠΕ σε προωμότερα

στάδια και συνυπάρχει καλύτερος έλεγχος της νόσου. Έτσι πλέον οι ασθενείς με ΙΦΠΕ δεν είναι λιποβαρής, διατρέφονται φυσιολογικά και προσεγγίζουν το προφίλ του γενικού πληθυσμού. Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στους ασθενείς με ΙΦΠΕ ήταν σχεδόν ίδιος με αυτό του γενικού πληθυσμού.

Η εντερική μικροβιακή χλωρίδα έχει συσχετισθεί με τη παθογένεση τόσο της ΙΦΠΕ όσο και της στεάτωσης του ήπατος και ίσως αποτελεί το συνδετικό κρίκο ανάμεσα στις δύο παθήσεις. Η διάρκεια της ΙΦΠΕ μπορεί να αποτελέσει έναν ανεξάρτητο παράγοντα για τη δημιουργία της NAFLD καθώς υπάρχει χρόνια φλεγμονή, αλλαγή της μικροβιακής χλωρίδας και μεγαλύτερη έκθεση σε ηπατοτοξικά φάρμακα, όπως τα κορτικοστεροειδή και η μεθοτρεξάτη (94). Επιπλέον έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με ΙΦΠΕ αναπτύσσουν μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος με λιγότερους μεταβολικούς παράγοντες από τους ανθρώπους που δεν πάσχουν από ΙΦΠΕ. Μία πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η υπέρταση (OR=3.5), η παχυσαρκία (OR=2.1), οι εγχειρήσεις στο λεπτό έντερο (OR=3.7) και η χρήση στεροειδών αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη λιπώδους διήθησης του ήπατος (95).

Η θεραπεία της NAFLD επικεντρώνεται στην τροποποίηση της καθημερινής διατροφής και του τρόπου ζωής με στόχο την απώλεια βάρους. Απώλεια βάρους πάνω από 7% έχει συσχετισθεί με βιοχημική και ιστολογική βελτίωση σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα. Όσον αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία, η χρήση της πιογλιταζόνης και της Βιταμίνης Ε έχουν συνδεθεί με ιστολογική βελτίωση στους ασθενείς με NASH.

**Πίνακας 10.** Κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με NAFLD

| Χαρακτηριστικά της νόσου |  |
|--------------------------|--|
| Κλινικά                  | Συνήθως ασυμπτωματική, μερικές φορές ύπαρξη ηπατομεγαλίας, βάρος στο δεξιό υποχόνδριο<br>Συχνά συνδέεται με χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου: Σ.Δ., παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία |
| Βιοχημικά                | Αυξημένες τρανσαμινάσες, AST:ALT >1<br>Αυξημένα επίπεδα ALP και γGT<br>Υπερινσουλιναίμια και αντίσταση στην ινσουλίνη<br>Δυσλιπιδαιμία και αυξημένη φερριτίνη ορού                       |
| Ιστολογικά               | Στεάτωση (λιπώδης διήθηση>5% των ηπατοκυττάρων)<br>Νέκρωση και φλεγμονή (λοβώδης ή πυλαία φλεγμονή, σωματίδια Mallory, ballooning)<br>Ίνωση  |
| Απεικονιστικά            | Απεικονιστικός προσδιορισμός της λιπώδης διήθησης του ήπατος(U/S, CT, MRI, MRCP)   |
| Αποκλεισμός άλλων αιτιών | Κατανάλωση αλκοόλ <210 γρ. ανά εβδομάδα στους άνδρες και <140 γρ. ανά εβδομάδα στις γυναίκες.<br>Απουσία άλλης ηπατικής νόσου π.χ. Ιογενούς ή αυτοάνοσης ηπατίτιδας, γενετικών νόσων.    |

## Χολολιθίαση

Οι χολόλιθοι είναι κρυσταλλικοί σχηματισμοί, που σχηματίζονται από τη συνάθροιση φυσιολογικών ή και παθολογικών συστατικών της χολής. Η παρουσία τους εντός της χοληδόχου κύστης ονομάζεται χολολιθίαση. Η επίπτωση της χολολιθίασης αυξάνει με την ηλικία και προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες. Αν και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η χολολιθίαση είναι ασυμπτωματική επιπλοκές της αποτελούν: η συμπτωματική χολολιθίαση, η χολοκυστίτιδα, η χοληδοχολιθίαση, η χολαγγειίτιδα, το σύνδρομο Mirizzi και η παγκρεατίτιδα.

Οι χολόλιθοι ανάλογα με την σύστασή τους διακρίνονται σε χοληστερολικούς χολόλιθους και σε χολόλιθους από χολοχρωστικές. Οι χολόλιθοι από χολοχρωστικές ανάλογα με το χρώμα που έχουν χωρίζονται σε μαύρους και καφέ.

**Πίνακας 11.** Τύποι χολόλιθων: Χαρακτηριστικά και κλινικές συσχετίσεις

| <b>Χαρακτηριστικά</b>   | <b>Χολερυθρινικοί χολόλιθοι</b>   | <b>Μαύροι χολοχρωστικοί χολόλιθοι</b>   | <b>Καφέ χολοχρωστικοί χολόλιθοι</b>   |
|-------------------------|---|---|---|
| Σύνθεση                 | 50%-90% χοληστερόλη   | Χολερυθρινικό ασβέστιο<br>Φωσφορικό ασβέστιο                                    | Ασύζευκτη χολερυθρίνη, βλέννη, χοληστερόλη  |
| Χρώμα                   | Κίτρινοι-καφέ   | Μαύροι  | Καφέ  |
| Σύσταση                 | Κρυσταλλικοί  | Σκληροί   | Μαλακοί   |
| Θέση                    | Χοληδόχος κύστη με ή χωρίς στο κοινό χοληδόχο πόρο  | Χοληδόχος κύστη με ή χωρίς στο κοινό χοληδόχο πόρο                              | Πιο συχνά στους χοληδόχους πόρους παρά στη χοληδόχο κύστη                             |
| Ακτινοδιαπερατότητα     | Ακτινοδιαυγές   | Ακτινοσκιερό  | Ακτινοδιαυγές   |
| Καλλιέργεια χολής       | Στείρα  | Στείρα  | Επιμολυσμένη (π.χ. E. Coli)   |
| Συχνότητα επανεμφάνισης | Σπάνια  | Σπάνια  | Συχνή   |
| Κλινικές συσχετίσεις    | Παχυσαρκία<br>Δυσλιπιδαιμία<br>Εγκυμοσύνη<br>Θεραπεία με σωματοστατίνη<br>Σωματοστατίνωμα<br>Ηλικία<br>Παθήσεις του τελικού ειλεού<br>Ορμόνες (θήλυ, εξωγενή οιστρογόνα και προγεστενοειδή) | Χρόνιες αιμολυτικές καταστάσεις<br>Κίρρωση<br>Σύνδρομο Gilbert<br>Κυστική ίνωση | Παράσιτα<br>Σφιγκτηροτομή<br>Δωδεκαδακτυλικό εκκόλπωμα<br>Στενώσεις στο χοληδόχο πόρο |

Οι χοληστερολικοί χολόλιθοι δημιουργούνται λόγω έκκρισης από το ήπαρ χολής υπερκορεσμένης σε χοληστερόλη. Παράγοντες που συμβάλλουν στην παθογένεσή τους είναι η αυξημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο η υπερλιπιδαιμία, η χρόνια ηπατική νόσος, διαταραχές στην ηπατο-εντερική κυκλοφορία εξαιτίας προσβολής του ειλεού ή ειλεο-εκτομής, η εγκυμοσύνη, η λήψη αντισυλληπτικών, η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα, η παρατεταμένη παρεντερική σίτιση, η απότομη απώλεια βάρους, ο σακχαρώδης διαβήτης, και τα αυξημένα επίπεδα σωματοστατίνης π.χ. θεραπεία με σωματοστατίνη, σωματοστατίνωμα.

Οι μαύροι χολοχρωστικοί χολόλιθοι αποτελούνται κυρίως από χολερυθρινικό ασβέστιο και φωσφορικό ασβέστιο. Προδιαθεσικοί παράγοντες σχηματισμού τους αποτελούν οι χρόνιες αιμολυτικές καταστάσεις όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, σφαιροκυττάρωση και οι μηχανικές βαλβίδες, η κίρρωση, η κυστική ίνωση και το σύνδρομο Gilbert. Οι καφέ χολοχρωστικοί χολόλιθοι σχηματίζονται πιο συχνά εντός των χοληδόχων οδών παρά εντός της χοληδόχου κύστεως συσχετίζονται με καταστάσεις στάσεις και χρόνιου βακτηριακού αποικισμού. Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν οι στενώσεις στις χοληφόρους οδούς, το δωδεκαδακτυλικό εκκόλπωμα στο φύμα του Vater, η σφιγκτηροτομή και ο αποικισμός παρασίτων στο χοληδόχο πόρο.

Η χολολιθίαση συναντάται συχνά στην ΙΦΠΕ και φαίνεται ότι αποτελεί άλλη μία εξωεντερική εκδήλωσή της, καθώς έχει καταγραφεί ότι οι ασθενείς που πάσχουν από νόσο του Crohn παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης χολολιθίασης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αντιθέτως, δεν υπάρχει καμία μέχρι στιγμής συσχέτιση μεταξύ της χολολιθίασης και της ελκώδους κολίτιδας. Ο επιπολασμός της χολολιθίασης στους ασθενείς με νόσο του Crohn κυμαίνεται από 11% έως 34%, ενώ στο γενικό πληθυσμό είναι από 5.5% έως 15% (96). Η χολολιθίαση όταν συνοδεύεται από επιπλοκές αποτελεί ένδειξη για χολοκυστεκτομή. Μία πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η παρουσία συνυπάρχουσας ΙΦΠΕ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου (OR= 4.64) για ανάπτυξη μετεγχειρητικών επιπλοκών (97).

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης χολολιθίασης στους ασθενείς με νόσο του Crohn, αρκετοί παράμετροι της νόσου φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες ανάπτυξης χολολιθίασης. Αυτοί είναι η ειλεοκολονική εντόπιση της νόσου (OR, 2.14), η διάρκεια της νόσου (> 15 χρόνια) (OR, 4.16), η εκτεταμένη εκτομή του ειλεού (>30 εκατοστά) (OR: 7.03), η παρατεταμένη παραμονή

(OR: 24.8), ο αριθμός νοσηλειών (>3) στο νοσοκομείο (OR: 20.7), η πολλαπλή χορήγηση παρεντερικής διατροφής (OR: 8.07) και ο αριθμός των κλινικών υποτροπών (OR: 8.08) (98).

Οι χολόλιθοι προκαλούνται κυρίως από τη δυσαπορρόφηση των χολικών αλάτων, λόγω διαταραχής της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Έτσι προκαλείται έλλειψη χολικών αλάτων και λιθογόνος χολή. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι υπάρχει ανώμαλη σύσπαση ή κένωση της χοληδόχου κύστης σε ασθενείς με νόσο του Crohn, (99) αλλά έχει παρατηρηθεί αυξημένη συγκέντρωση χοληστερόλης στους χολόλιθους μετά από ειλεορθική αναστόμωση (100). Ωστόσο σε μια μελέτη, η ανάλυση της σύνθεσης της χολής σε ασθενείς με εκτομή του ειλεού λόγω της νόσου του Crohn ανέδειξε χαμηλή συγκέντρωση χοληστερόλης. Έτσι φαίνεται, ότι αυτοί οι ασθενείς δε διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού χοληστερινικών χολόλιθων αλλά κυρίως χολερυθρινικών (101).

## **Ηπατικό απόστημα**

Το ηπατικό απόστημα είναι μία σπάνια επιπλοκή της ΙΦΠΕ και έχει καταγραφεί κυρίως στους ασθενείς με νόσο του Crohn. Καθώς η κλινική του εικόνα είναι μη ειδική, απαιτείται αυξημένος δείκτης υποψίας τη στιγμή της διάγνωσης. Η κλασική τριάδα πόνος στο δεξιό υποχόνδριο, πυρετός με ρίγος και αίσθημα κακουχίας είναι παρούσα μόνο στο 30% των ασθενών. Στην κλινική εικόνα ακόμα περιλαμβάνονται συχνά ναυτία ή εμετός, ανορεξία, απώλεια βάρους και κόπωση. Λιγότερο συχνά, οι ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν με βήχα, λόξυγκα και άλγος στον δεξιό ώμο λόγω ερεθισμού του διαφράγματος. Συχνά ευρήματα από τη κλινική εξέταση είναι η ευαισθησία στο δεξιό υποχόνδριο, ο ίκτερος και η ηπατομεγαλία. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, μπορεί να συνυπάρχει λευκοκυττάρωση, νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία, υποαλβουμιναιμία και παράταση του χρόνου προθρομβίνης. Επίσης, συνυπάρχει αύξηση των δεικτών φλεγμονής, όπως της ταχύτητας καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Από τα ηπατικά ένζυμα αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης συμβαίνει έως και στο 90% των ασθενών, ενώ το 50% έως 65% των ασθενών θα παρουσιάσει αύξηση των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης (102, 103). Οι αιμοκαλλιέργειες είναι θετικές στο 30% έως 60% των ασθενών, με την *Klebsiella pneumoniae* να παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συχνότητα. Επίσης, οργανισμοί απομονώνονται στην πλειοψηφία (70%-80%) των εκκριμάτων από τις

παροχετεύσεις (104). Διαγνωστικά, η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και ο υπέρηχος αποτελούν τις προτιμώμενες απεικονιστικές μεθόδους για τη διάγνωση του ηπατικού αποστήματος, με τις πρώτες δύο να είναι πιο ευαίσθητες (105).

Η προέλευση των βακτηριακών (πυογόνων) αποστημάτων του ήπατος οφείλεται συνήθως σε δευτεροπαθή λοίμωξη προερχόμενη κυρίως από λοιμώξεις του γαστρεντερικού συστήματος, όπως η σκωληκοειδίτιδα, η εκκολπωματίτιδα, καθώς και από λοιμώξεις του χοληφόρου δένδρου. Τα μικρόβια φθάνουν στο ήπαρ είτε αιματογενώς μέσω της πυλαίας φλέβας ή της αρτηριακής κυκλοφορίας, είτε λόγω ανιούσας φλεγμονής των χοληφόρων αγγείων (106). Παράγοντες κινδύνου δημιουργίας ηπατικού αποστήματος φαίνεται να αποτελούν ο σακχαρώδης διαβήτης, το ανδρικό φύλο, η ηλικία, η χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPI) καθώς και η μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (107).

Η θεραπεία του πυογόνου ηπατικού αποστήματος περιλαμβάνει συνδυασμό αντιβιοτικής αγωγής και παροχέτευσή του με καθετήρα καθοδηγούμενο από υπέρηχο ή αξονικό τομογράφο. Σε αποτυχία της παροχέτευσης με καθετήρα απαιτείται χειρουργική παροχέτευση (105).

Όσον αφορά τη σχέση του ηπατικού αποστήματος με την ΙΦΠΕ, η επίπτωση του ηπατικού αποστήματος στους ασθενείς με νόσο του Crohn είναι υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (114 έως 297 ανά 100,000 έναντι 8 έως 16 ανά 100,000). Επιπλέον, οι ασθενείς με νόσο του Crohn και ηπατικό απόστημα είναι νεότεροι και έχουν πιο συχνά πολλαπλά ηπατικά αποστήματα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (108). Επειδή τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα είναι μη ειδικά και μπορούν να παρερμηνευθούν ως έξαρση της νόσου, η διάγνωση συνήθως καθυστερεί. Η θεραπεία περιλαμβάνει αντιβιοτική αγωγή και διαδερμική παροχέτευση του αποστήματος με υπερηχογραφική ή αξονική καθοδήγηση.

Ο μηχανισμός ανάπτυξης των ηπατικών αποστημάτων στην ΙΦΠΕ παραμένει ακόμα άγνωστος. Παρ' όλα αυτά, οι χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα, η συριγγοποιός νόσος, η μακροχρόνια χορήγηση στεροειδών και μετρονιδαζόλης, τα συνυπάρχοντα ενδοκοιλιακά αποστήματα και η υποθρεψία έχουν ενοχοποιηθεί ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ηπατικών αποστημάτων. Καθώς μπορεί να υπάρξει άμεση επέκταση ενδοκοιλιακού αποστήματος στο ήπαρ ή βακτηριαμία στην πυλαία κυκλοφορία και επιμόλυνση του ήπατος (109). Επίσης, ηπατικά αποστήματα μπορούν να προκληθούν μέσω δημιουργίας εντεροηπατικού συριγγίου (110).

## Ηπατική αμυλοείδωση

Ο όρος αμυλοείδωση αναφέρεται σε μια οικογένεια ετερογενών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από την εξωκυττάρια εναπόθεση παθολογικού πρωτεϊνικού υλικού, που ονομάζεται αμυλοειδές. Αν και ανάλογα με την κατηγορία της αμυλοείδωσης αλλάζει και η σύσταση του αμυλοειδούς, το υλικό αυτό έχει ορισμένα χαρακτηριστικά: 1. Αποτελείται από πρωτεϊνικά ινίδια 2. Είναι αδιάλυτο και ανθεκτικό στην πρωτεόλυση 3. Μετά από χρώση με ερυθρό του Congo δίνει χρώμα πράσινο σε εξέταση με πολωμένο φως. Η εναπόθεση του αμυλοειδούς διαταράσσει τη λειτουργία των προσβλημένων οργάνων όπως του ήπατος, των νεφρών ή της καρδιάς. Οι διάφορες κατηγορίες του αμυλοειδούς διαφέρουν στην προέλευση και σύσταση των πρωτεϊνικών ινιδίων. Ανάλογα με τη σύσταση αυτή καθορίζεται και ο τύπος του ιστού που θα εναποτεθεί, άρα και οι κλινικές εκδηλώσεις.

Υπάρχουν οι εξής τύποι αμυλοείδωσης:

AL αμυλοείδωση (πρωτοπαθής αμυλοείδωση): Η υπεύθυνη πρωτεΐνη είναι ένα τμήμα ελαφράς αλύσου των ανοσοσφαιρινών (συνήθως μέρος του μεταβλητού τμήματος). Συχνότερα πρόκειται για λ αλύσους (75%). Η υπερπαραγωγή των αλύσων μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή να συνοδεύει παραπρωτεϊναιμίες όπως το πολλαπλό μύλωμα και η μακροσφαιριναιμία Waldenstrom. Αποτελεί τη συχνότερη μορφή αμυλοείδωσης (111).

AA αμυλοείδωση: Η υπεύθυνη πρωτεΐνη (AA) προέρχεται από τη διάσπαση της πρωτεΐνης του αμυλοειδούς του ορού (SAA). Η SAA είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης, η οποία παράγεται στο ήπαρ. Αυξημένη παραγωγή της και άρα αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης AA αμυλοείδωσης παρατηρείται σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στις ΙΦΠΕ, τον οικογενή μεσογειακό πυρετό, τη φυματίωση καθώς και σε ορισμένες κακοήθειες (καρκίνωμα τραχήλου, νεφρού, λέμφωμα Hodgkin). Κυτταροκίνες που παράγονται σε αυτές τις καταστάσεις, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF και οι ιντερλευκίνες 1 και 6, ευθύνονται για την αυξημένη παραγωγή του SAA (112).

ATTR αμυλοείδωση: Η υπεύθυνη πρωτεΐνη (τρανσθυρετίνη) είναι φυσιολογική πρωτεΐνη του ορού και μεταφέρει τη θυροξίνη. Λόγω μεταλλάξεων που επηρεάζουν την αποδόμησή της συσσωρεύεται, οδηγώντας σε αμυλοείδωση. Επίσης, συσσωρεύεται με τη πάροδο της ηλικίας, με αποτέλεσμα την αμυλοείδωση στους υπερηλικιωμένους ακόμα και επί φυσιολογικής τρανσθυρετίνης (113).



Αμυλοείδωση της αιμοκάθαρσης: Η υπεύθυνη πρωτεΐνη είναι η β2-μικροσφαιρίνη μία πρωτεΐνη που συναντάται, ως συστατικό των I HLA αντιγόνων, στη μεμβράνη όλων των εμπύρηνων κυττάρων. Λόγω του μοριακού βάρους (11.8 kd) δεν αποβάλλεται από τα συμβατικά φίλτρα της αιμοκάθαρσης, με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται σταδιακά στους χρόνιους αιμοκαθαιρόμενους (114).

Η διάγνωση της αμυλοείδωσης βασίζεται στην ιστολογική εξέταση των προσβεβλημένων οργάνων, όπου ανευρίσκονται οι χαρακτηριστικές εναποθέσεις αμυλοειδούς που μετά από χρώση με ερυθρό του Congo, αποκτούν ανοιχτό πράσινο χρώμα σε παρατήρηση με πολωμένο φως. Με ανοσοϊστοχημικές χρώσεις στη συνέχεια μπορεί να διευκρινιστεί το είδος της παθολογικής πρωτεΐνης άρα και ο τύπος της αμυλοείδωσης. Σημαντική διαγνωστική βοήθεια προσφέρει το σπινθηρογράφημα με ραδιοσημασμένο με ιώδιο P πεπτίδιο. Καθώς αυτό εναποτίθεται σε όλες τις περιπτώσεις αμυλοείδωσης. Η έκταση και η εντόπιση της εναπόθεσής του δίνει πληροφορίες για το είδος και την έκταση της προσβολής των οργάνων. Επίσης, χρησιμεύει για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης της αμυλοείδωσης στη θεραπεία (μεταβολή της έκτασης της εναπόθεσης σε διαδοχικές εξετάσεις).

Η ΑΑ αμυλοείδωση συμβαίνει σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που πάσχουν από ΙΦΠΕ και συναντάται πιο συχνά στη νόσο του Crohn από ότι στην ελκώδη κολίτιδα (0,9% έως 3% έναντι 0,07%) (96). Στην ΙΦΠΕ, η αμυλοείδωση είναι πιο συχνή στις γυναίκες με μία αναλογία περίπου 1:2 μεταξύ ανδρών και γυναικών και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 40 έτη. Στους ασθενείς με νόσο του Crohn, αμυλοείδωση αναπτύσσεται πιο συχνά στους ασθενείς με εκτεταμένη και ενεργή νόσο καθώς και στους ασθενείς με συριγγοποιό νόσο. Ακόμη φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των εξωεντερικών εκδηλώσεων της ΙΦΠΕ και της ανάπτυξης αμυλοειδούς. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων αμυλοείδωσης στους ασθενείς με ΙΦΠΕ διαγιγνώσκεται στα πλαίσια διερεύνησης πρωτεϊνουρίας ή επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η ηπατική αμυλοείδωση αποτελεί μία από τις μορφές της αμυλοείδωσης και συχνά παρουσιάζεται ως ασυμπτωματική ηπατομεγαλία.

Η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς επικεντρώνεται στον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου με σκοπό τη μείωση της απελευθέρωσης του αμυλοειδούς Α. Σε δύο ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και συστηματική αμυλοείδωση δοκιμάστηκε η θεραπεία με κολχικίνη με γρήγορα και παρατεταμένα οφέλη σε αυτούς τους ασθενείς (115). Επίσης, σε δύο ασθενείς με νόσο του Crohn που έπασχαν από αμυλοείδωση, η θεραπεία με anti-TNF

παράγοντες βελτίωσε την αμυλοείδωση (116). Έχει προταθεί ότι οι anti-TNF παράγοντες όχι μόνο μειώνουν την σύνθεση των πρόδρομων μορφών του αμυλοειδούς Α αλλά μειώνουν επίσης και το σχηματισμό εναποθέσεων του αμυλοειδούς (117).

## Πρωτοπαθής χολική κίρρωση

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) είναι μια χρόνια, προοδευτικά επιδεινούμενη χολοστατική νόσος, αγνώστου αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από καταστροφή των μικρών ενδοηπατικών χοληφόρων μέσω ανοσολογικών μηχανισμών. Η ΠΧΚ προσβάλλει κυρίως το γυναικείο φύλο, καθώς το 95% των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο είναι γυναίκες. Από την κλινική εικόνα οι περισσότεροι ασθενείς (περίπου 80%) με ΠΧΚ έχουν ως κύριο σύμπτωμα τον κνησμό, ενώ το 22% των ασθενών με ΠΧΚ προσέρχεται χωρίς ειδικά συμπτώματα. Αρκετοί ασθενείς αναφέρουν κυρίως αδυναμία, κόπωση και βάρος στο δεξιό υποχόνδριο. Συχνή είναι η ύπαρξη ξανθωμάτων. Κατά την κλινική εξέταση το 50% των ασθενών έχει ηπατομεγαλία (118). Από τον εργαστηριακό έλεγχο, όπως όλες οι χολοστατικές παθήσεις του ήπατος συνυπάρχει αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, η οποία μπορεί να είναι η μοναδική ένδειξη της νόσου σε έναν ασυμπτωματικό ασθενή. Οι τρανσαμινάσες μπορεί να είναι φυσιολογικές ή ήπια αυξημένες. Η χολερυθρίνη στον ορό στην αρχή της νόσου είναι φυσιολογική ή ήπια αυξημένη αλλά αργότερα αυξάνεται καθώς αναπτύσσεται η κίρρωση. Ένα άλλο ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η υπερχοληστερολαιμία καθώς η χοληστερίνη του ορού μπορεί να υπερβαίνει τα 300-400 mg. Παρ' όλο τις αυξημένες τιμές, φαίνεται ότι δεν αυξάνεται ο κίνδυνος για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικά επεισόδια.

Από τον ανοσολογικό έλεγχο σημαντικό ρόλο έχουν τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA), καθώς είναι θετικά στο 95% των ασθενών με ΠΧΚ και σε συνδυασμό με την ύπαρξη της χολόστασης είναι διαγνωστικά για την νόσο. Έχουν αναγνωριστεί 9 υπότυποι AMA και μόνο τα άντι-M2, -M4, -M8 και -M9 βρίσκονται σε ασθενείς με ΠΧΚ. Το M2 κλάσμα των αντιμιτοχονδριακών νοσημάτων το οποίο αναγνωρίζει ως αντιγόνο το σύμπλεγμα της πυρουβικής δεϋδρογονάσης των μιτοχονδρίων αποτελεί το πιο ειδικό ορολογικό εύρημα για την ΠΧΚ. Η ειδικότητά τους στη διάγνωση της νόσου αγγίζει το 100% όταν οι τίτλοι είναι υψηλοί (>1:160) (119).

Ένα 5% των ασθενών με ΠΧΚ δεν έχει αντιμιτοχονδριακά αντισώματα αλλά παρουσιάζει όλα τα άλλα κλινικά, βιοχημικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΠΧΚ.

Αυτοί οι ασθενείς συνήθως είναι θετικοί στα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και στα αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών. Σε αυτές τις περιπτώσεις η βιοψία είναι απαραίτητη για να τεθεί η διάγνωση.

Η ιστολογική εικόνα της νόσου χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική καταστροφή των χολαγγείων και κυρίως των ενδολοβιακών χοληφόρων πόρων και για την ιστολογικά ταξινόμηση της νόσου έχουν περιγραφεί τέσσερα στάδια. Στάδιο I: Η βλάβη του χοληδόχου πόρου, χαρακτηρίζεται από έντονη πυλαία φλεγμονή γύρω από ένα καταστραμμένο χολαγγείο πυλαίας περιοχής χωρίς όμως ίνωση. Στάδιο II: Χαρακτηρίζεται από παρουσία ταυτόχρονης καταστροφής και επιδιόρθωσης του χοληδόχου πόρου στις πυλαίες περιοχές των ηπατικών λοβιδίων. Ιστολογική εμφάνιση αποδιοργάνωσης των χολικών επιθηλιακών κυττάρων με προσπάθεια επιδιόρθωσης χωρίς όμως να σχηματίζουν λειτουργικά χολαγγεία μαζί με διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων και μέτριου βαθμού ίνωση χαρακτηρίζουν αυτό το στάδιο της νόσου. Στάδιο III: Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια του χοληδόχου πόρου και την ανάπτυξη της γεφυροποιού ίνωσης μεταξύ πυλαίων περιοχών των λοβιδίων του ήπατος. Στάδιο IV: Αυτό το στάδιο χαρακτηρίζεται από την κίρρωση. Σε αυτό το στάδιο, είναι συχνά αδύνατο να καθοριστεί, από την ιστολογία και μόνο, ότι η ΠΧΚ είναι η αιτιολογία της κίρρωσης (120, 121).

Η θεραπεία της ΠΧΚ έχει στόχο τη μείωση της εξέλιξης της νόσου καθώς και των συμπτωμάτων και των επιπλοκών της νόσου. Η μείωση της εξέλιξης φαίνεται να επιτυγχάνεται με την χρήση του ουρσο-δεοξυχολικό οξύ και η θεραπεία δεν διαφοροποιείται ούτε στους ασθενείς με ΠΧΚ και αρνητικά AMA, αφού η απάντηση στην αγωγή φαίνεται να είναι παρόμοια (122). Όσον αφορά την αντιμετώπιση του κνησμού έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές θεραπείες όπως η χολυστεραμίνη, η ναλοξόνη και η ριφαμπικίνη. Ακόμα για την πρόληψη της οστεοπόρωσης δίνονται συχνά στους ασθενείς συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Σε περιπτώσεις προχωρημένης νόσου προς το παρόν η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μοναδική λύση (123).

Η ΠΧΚ συνδέεται συχνά με μία ποικιλία αυτοάνοσων νοσημάτων. Σύνδρομο Sjogren ή απλώς σύνδρομο Sicca παρουσιάζει το 75% των ασθενών με ΠΧΚ, σύνδρομο CREST το 4% και αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα το 20%. Άλλα νοσήματα με τα οποία έχει συσχετισθεί είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθρεμάτης, η νεφροσκληρωτική οξέωση αλλά και σπάνια με την ΙΦΠΕ και ειδικότερα με την ελκώδη κολίτιδα (124).

Φαίνεται ότι το προφίλ των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και ΠΧΚ διαφέρει σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν μόνο από ΠΧΚ, καθώς οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα είναι πιο νέοι και οι άνδρες υπερτερούν. Στην κλασική ΠΧΚ, η αναλογία γυναίκες προς άνδρες είναι περίπου ένα προς δέκα. Επίσης, η ελκώδης κολίτιδα είναι συνήθως ήπια και έχει την μορφή της αριστερής κολίτιδας (125, 126). Η συνύπαρξη της ΠΧΚ με τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα είναι πολύ σπάνια και έχουν καταγραφεί ελάχιστα περιστατικά (127).

### **Ηπατικό κοκκίωμα, κοκκιωματώδης ηπατίτιδα**

Η κοκκιωματώδης νόσος του ήπατος αποτελεί μία άλλη σπάνια ηπατική νόσος που έχει συσχετισθεί με την ΙΦΠΕ και κυρίως με τη νόσο του Crohn, και συμβαίνει σε λιγότερο από 1% των ασθενών. Η νόσος χαρακτηρίζεται από την εύρεση κοκκιωμάτων στο ηπατικό παρέγχυμα. Τα κοκκιώματα αποτελούνται από επιθηλιοειδή κύτταρα και γιγαντοκύτταρα στο κέντρο, ενώ στην περιφέρεια ανευρίσκονται λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Συγκεκριμένα υπάρχουν 4 είδη κοκκιωμάτων, τα οποία συσχετίζονται με την υποκείμενη νόσο: νεκρωτικό, μη νεκρωτικό, πυογόνο και δακτυλιοειδές.

Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλλει και αρκετοί ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί. Η συμπτωματική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με πυρετό, αίσθημα κόπωσης και κούρασης, κοιλιακό άλγος κυρίως στο δεξιό υποχόνδριο, καθώς και με απώλεια βάρους. Από την κλινική εξέταση, μπορεί να ανευρεθεί ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια, ενώ από τις βιοχημικές παραμέτρους του ήπατος, η χολόσταση μπορεί να είναι παρούσα με την αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης να είναι το κύριο εύρημα, η οποία μπορεί να συνυπάρχει με αύξηση των τρανσαμινασών. Αύξηση της χολερυθρίνης είναι μη συνηθισμένο εύρημα. Η βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη όταν υπάρχει ισχυρή υποψία ώστε να τεθεί η διάγνωση της νόσου.

Για τον καθορισμό του αιτιολογικού παράγοντα της κοκκιωματώδους ηπατίτιδας απαιτούνται μια σειρά από εξετάσεις καθώς τα αίτια είναι ποικίλα. Έτσι, η κοκκιωματώδης ηπατίτιδα μπορεί να προκληθεί από αυτοάνοσες και ιδιοπαθείς νόσους όπως η σαρκοείδωση και η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, από λοιμώδη αίτια η φυματίωση, η βρουκέλλωση, η λεισμανίαση και η λοίμωξη από σχιστόσωμα, καθώς και από κακοήθειες όπως από Hodgkin και non-Hodgkin λέμφωμα. Επίσης, η αιτιολογία μπορεί να είναι φαρμακευτική (128). Η αντιμετώπισή της εξαρτάται από τον καθορισμό του

αιτιολογικού παράγοντα και τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Ο παρακάτω πίνακας περιέχει ταξινομημένα τα αίτια της κοκκιωματώδους ηπατίτιδας.

**Πίνακας 12.** Αίτια λιπώδους διήθησης ήπατος

| Αίτια                 | Παραδείγματα   |
|-----------------------|--|
| Φαρμακευτικά          | Αλλοπουρινόλη, Σουλφοναμίδες, Πενικιλίνη, Κινιδίνη, Μεθυλντόπα, Μεσαλαμίνη |
| Λοιμώδη, Βακτήρια     | Βρουκέλλωση, Σύφιλη, Φυματίωση, Τουλαραμία, Ακτινομύκωση, Πυρετός Q        |
| Λοιμώδη, Ιοί          | Ηπατίτιδα C, Κυτταρομεγαλοϊός (CMV), Λοιμώδης Μονοπυρήνωση (EBV)           |
| Λοιμώδη, Παράσιτα     | Σχιστοσωμίαση, Τοξόπλασμα  |
| Κακοήθειες            | Hodgkin λέμφωμα, non-Hodgkin λέμφωμα, καρκίνος νεφρού                      |
| Συστηματικές παθήσεις | ΙΦΠΕ, Σαρκοείδωση, Ρευματική πολυμυαλγία                                   |

Οι ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΠΕ έχουν για αρκετά μεγάλα χρονικά διαστήματα μειωμένη ανοσολογική λειτουργία είτε λόγω της ίδιας της νόσου είτε λόγω της ανοσοκατασταλτικής αγωγής που λαμβάνουν. Γι' αυτό το λόγο, είναι πιο ευάλωτοι από αρκετούς παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν κοκκιωματώδη ηπατίτιδα (φυματίωση, σχιστοσωμίαση). Έχει περιγραφεί περιστατικό κοκκιωματώδους ηπατίτιδας λόγω ιστοπλάσμωσης σε ασθενή που λάμβανε αντι-TNF παράγοντα (129). Επίσης, μπορεί να προκληθεί κοκκιωματώδη ηπατίτιδα και απο την ίδια την φαρμακευτική αγωγή, καθώς έχουν αναφερθεί περιστατικά κοκκιωματώδους ηπατίτιδας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ που αποδόθηκαν στη χορήγηση μεσαλαμίνης και σουλφασαλαζίνης (130).

### **Πυλαία φλεβική θρόμβωση**

Η πυλαία φλέβα ή ηπατική πυλαία φλέβα είναι ένα αιμοφόρο αγγείο το οποίο μεταφέρει φλεβικό αίμα από το γαστρεντερικό σωλήνα και το σπλήνα στο ήπαρ. Το μεταφερόμενο αίμα είναι πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά τα οποία έχουν απορροφηθεί απο το γαστρεντερικό σύστημα. Επίσης, μεταφέρει και αρκετούς βλαπτικούς παράγοντες, οι

οποίοι θα μεταβολιστούν στο ήπαρ. Η πυλαία φλέβα μαζί με την ηπατική αρτηρία είναι τα δύο αγγεία τα οποία αιματώνουν το ηπατικό παρέγχυμα. Η αιματική ροή της πυλαίας φλέβας αποτελεί το 75% της αιματικής παροχέτευσης που δέχεται το ήπαρ.

Η πυλαία φλεβική θρόμβωση, παλιά γνωστή και ως Cauchois-Erringer-Frugoni σύνδρομο, είναι μία μορφή φλεβικής θρόμβωσης της ηπατικής πυλαίας φλέβας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πυλαία υπέρταση και μείωση της αιμάτωσης του ήπατος. Ακόμα, η θρόμβωση μπορεί να επεκταθεί προς τις σπλαχνικές φλέβες και να προκαλέσει μεσεντέρια ισχαιμία (131).

Η αιτιοπαθογένεση της νόσου περιλαμβάνει τοπικούς και συστηματικούς παράγοντες κινδύνου. Στους τοπικούς παράγοντες περιλαμβάνονται φλεγμονώδεις παθήσεις του πεπτικού συστήματος, όπως η εκκολπωματίτιδα, η σκωληκοειδίτιδα, η ΙΦΠΕ, η χολοκυστίτιδα και η παγκρεατίτιδα, καθώς και νεοπλάσματα του πεπτικού συστήματος. Τραυματισμός του πυλαίου συστήματος κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων, όπως η χολοκυστεκτομή, η σπληνεκτομή και η μεταμόσχευση ήπατος. Στους συστηματικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης πυλαίας θρόμβωσης περιλαμβάνονται οι μυελοδυσπλαστικές παθήσεις, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία, η λήψη αντισυλληπτικών, η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, η ανεπάρκεια των C και S πρωτεϊνών καθώς και άλλες αιματολογικές διαταραχές της πήξης του αίματος (132).

Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει. Η πυλαία θρόμβωση μπορεί να προκαλέσει πυρετό, δυσπεψία και κοιλιακό άλγος το οποίο επιδεινώνεται σταδιακά. Ο υψηλός πυρετός με ρίγος είναι ενδεικτικός σηπτικής πυλαιοφλεβίτιδας. Επίσης, μπορεί να συνυπάρχουν επιπλοκές από την ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης, όπως η αιμορραγία κιστών του οισοφάγου και η ανάπτυξη ασκίτη, κυρίως στους ασθενείς με υποκείμενη ηπατική νόσο. Κατά τη φυσική εξέταση μπορεί να ανευρεθεί σπληνομεγαλία (131).

Η διάγνωση της νόσου πραγματοποιείται μέσω του απεικονιστικού ελέγχου, όπως υπέρηχος κοιλίας, αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό, μαγνητική τομογραφία και αγγειογραφία, η οποία αποτελεί και την πιο αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδο για τη διάγνωση της νόσου. Από τον εργαστηριακό έλεγχο τα δ-διμερή μπορεί να είναι αυξημένα λόγω της αποδόμησης της ινικής. Τα ηπατικά ένζυμα έχουν φυσιολογικές ή ήπια αυξημένες τιμές. Αυτό οφείλεται στο ότι η ηπατική λειτουργία προστατεύεται μέσω αντιρροπιστικών μηχανισμών, όπως η διαστολή της ηπατικής αρτηρίας και ο σχηματισμός παράπλευρου δικτύου.

Η θεραπεία της πυλαίας ηπατικής θρόμβωσης περιλαμβάνει αρχικά τη χρήση αντιπηκτικών παραγόντων για τουλάχιστον 3 μήνες στους ασθενείς με οξεία πυλαία θρόμβωση. Στην αρχή χορηγείται χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη για να επιτευχθεί γρήγορη αντιθρομβωτική δράση. Έπειτα, χορηγείται αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες. Στις περιπτώσεις όπου συνυπάρχει ενδοκοιλιακή φλεγμονή ή πυλαιοφλεβίτιδα χορηγούνται αντιβιοτικά. Σε περιπτώσεις χρόνιας πυλαίας ηπατικής θρόμβωσης δεν είναι σπάνιο η εμφάνιση οξείας αιμορραγίας κισσών του οισοφάγου, η θεραπεία της οποίας απαιτεί άμεση ενδοσκόπηση και αντιμετώπισή της είτε με χρήση σκληροθεραπείας είτε με απολίνωση με περιδέση των κισσών (band ligation) (133).

Η ΙΦΠΕ έχει συσχετισθεί με αρκετές θρομβοεμβολικές παθήσεις, όπως η περιφερική αρτηριακή θρόμβωση, η στεφανιαία νόσος, η μεσεντέρια και πυλαία ηπατική θρόμβωση. Σύμφωνα με μία αναδρομική μελέτη 7.199 ασθενών που πάσχουν από ΙΦΠΕ, το 1.3% των ασθενών αυτών ανέπτυξε κάποια θρομβοεμβολική πάθηση μέσα σε μία δεκαετία. Επίσης, η θνητότητα αυτών των ασθενών ήταν αρκετά υψηλή (134). Συγκεκριμένα όσον αφορά την πυλαία ηπατική θρόμβωση φαίνεται ότι το ποσοστό των ασθενών με ΙΦΠΕ που θα προσβληθούν από τη νόσο είναι εξαιρετικά μικρό. Σε μία αναδρομική μελέτη 4.573 ασθενών με ΙΦΠΕ μόνο 8 ασθενείς ανέπτυξαν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (0,17%). Παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη πυλαίας θρόμβωσης στους ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι η ακινητοποίηση, η εκτεταμένη νόσος στο κόλον, η τοποθέτηση κεντρικών καθετήρων, η χρήση κορτικοστεροειδών, οι επεμβάσεις και το κάπνισμα (135). Εξαιτίας του κινδύνου ανάπτυξης πυλαίας ηπατικής θρόμβωσης καθώς και άλλων θρομβοεμβολικών παθήσεων οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν για τη πρόληψη αυτών των παθήσεων τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους) στους νοσηλεύομενους ασθενείς με ΙΦΠΕ (136).

### **Budd-Chiari σύνδρομο**

Το σύνδρομο Budd-Chiari είναι μία σπάνια ηπατική νόσος, η οποία έχει επίπτωση 1:10.000 στο γενικό πληθυσμό και προκαλείται από την απόφραξη των ηπατικών φλεβών είτε λόγω θρόμβωσης είτε λόγω άσκησης εξωτερικής πίεσης ή διήθησης των ηπατικών φλεβών. Χαρακτηριστικό της νόσου αποτελεί η τριάδα ηπατομεγαλία, κοιλιακό άλγος και ασκίτης. Το σύνδρομο ανάλογα με τη πορεία της νόσου ταξινομείται σε τρεις υπότυπους: κεραυνοβόλο, οξύ και χρόνια. Η κεραυνοβόλος μορφή της πάθησης είναι σπάνια και

χαρακτηρίζεται από οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κοιλιακό άλγος, ασκίτη, ίκτερο και νεφρική ανεπάρκεια. Η οξεία μορφή εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος, ασκίτη και ίκτερο χωρίς την ύπαρξη οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, ενώ η χρόνια μορφή αποτελεί τη πιο συχνή μορφή της νόσου και χαρακτηρίζεται από προοδευτικά επιδεινούμενο ασκίτη χωρίς παρουσία ίκτερου και μπορεί να είναι ανώδυνη.

Αιτιολογικός παράγοντας ανευρίσκεται στο 80% περίπου των ασθενών και μπορεί να είναι πρωτοπαθής συσχετιζόμενος με καταστάσεις υπερπηκτικότητας όπως η αληθής πολυκυτταραιμία, η εγκυμοσύνη, η λήψη αντισυλληπτικών, η παροξυσμική νυχτερινή αιματουρία, η έλλειψη των πρωτεϊνών C και S καθώς και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή να είναι δευτεροπαθής λόγω διήθησης ή άσκησης εξωτερικής πίεσης στις ηπατικές φλέβες από κάποιο όγκο ή κύστη.

Η απεικόνιση είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της πάθησης και την ανάδειξη της απόφραξης των ηπατικών φλεβών. Ο υπέρηχος με Doppler καθώς και η αγγειογραφία αποτελούν τις απεικονιστικές μεθόδους εκλογής. Η θεραπεία περιλαμβάνει αντιπηκτική αγωγή και ανάλογα με τη μορφή του συνδρόμου την κατάλληλη επεμβατική μέθοδο (137).

Όσον αφορά τη συσχέτιση με την ΙΦΠΕ, το Budd-Chiari σύνδρομο αποτελεί μία σπάνια επιπλοκή της ΙΦΠΕ και ιδιαιτέρως της ελκώδους κολίτιδας και συμβαίνει στα πλαίσια του αυξημένου κινδύνου για θρομβοεμβολικές παθήσεις που διατρέχουν οι ασθενείς με ΙΦΠΕ. Έχει ανευρεθεί ότι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα κατά τη διάρκεια έξαρσης της νόσου έχουν οχτώ φορές υψηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη θρομβοεμβολικών παθήσεων (138). Η διερεύνηση πρωτοπαθών και δευτεροπαθών αιτιών στους ασθενείς με ΙΦΠΕ και απόφραξη των ηπατικών φλεβών είναι απαραίτητη (139).

## **Ηπατοσπληνικό T λέμφωμα**

Το ηπατοσπληνικό T λέμφωμα είναι μία σπάνια και επιθετική εξωλεμφοadenική μορφή non-Hodgkin λεμφώματος και εμφανίζεται κυρίως στους άνδρες, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 35 έτη, με το ηλικιακό εύρος εμφάνισης της νόσου να είναι από 8 μηνών έως 68 χρονών. Όπως υποδηλώνει και το όνομά του έχει ηπατοσπληνική εντόπιση, ενώ χαρακτηρίζεται από έλλειψη λεμφοadenοπάθειας. Επίσης, συνυπάρχει κυτταροπενία και διήθηση του ερυθρού πολφού του σπλήνα, του ήπατος και του μυελού των οστών.

Η κλινική του εικόνα περιλαμβάνει σπληνομεγαλία (96%), ηπατομεγαλία (77%), B τύπου συμπτωματολογία (πυρετός, νυχτερινοί ιδρώτες και απώλεια βάρους) (70%),



καταστολή του μυελού των οστών (72%) και θρομβοκυττοπενία. Ακόμα και στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή, η σοβαρότητα της θρομβοπενίας αυξάνεται με την εξέλιξη της νόσου. Άλλα σημεία της νόσου μπορεί να είναι η συνύπαρξη αναιμίας ή λευκοπενίας με θρομβοκυττάρωση, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH), αυξημένα ηπατικά ένζυμα και συμπτώματα ηπατίτιδας (140).

Τα καρκινικά κύτταρα της νόσου είναι κυρίως ανώριμα T λεμφοκύτταρα. Αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T λεμφώματος με έκφραση αβ υποδοχέα στα T κύτταρα κυρίως σε γυναίκες, η έκφραση του γδ υποδοχέα στα T κύτταρα παραμένει ένα από τα χαρακτηριστικά της νόσου (141). Όσον αφορά τον ανοσοφαινότυπο της νόσου είναι CD4-/CD8- T κύτταρα με έκφραση των CD2 και CD3. Η πιο συχνή χρωμοσωμιακή ανωμαλία είναι το ισοχρωμόσωμα 7q και η τρισωμία 8 (142, 143).

Η πρόγνωση της νόσου είναι πολύ άσχημη καθώς η ασθένεια εξελίσσεται γρήγορα και ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ασθενών από τη στιγμή της διάγνωσης είναι 16 μήνες (140). Το σχήμα CHOP χρησιμοποιείται συχνά για την καταστολή της νόσου. Επίσης, στους ασθενείς με CD20+ T-κύτταρα έχει χρησιμοποιηθεί και το Rituximab (144).

Οι ασθενείς που πάσχουν από ηπατοσπληνικό T λέμφωμα μπορούν να χωριστούν σε 3 μεγάλες ομάδες. Η πρώτη ομάδα στην οποία ανήκει το 72% των ασθενών, αφορά ασθενείς χωρίς άλλα προβλήματα υγείας με de novo ανάπτυξη της ασθένειας. Η δεύτερη ομάδα στην οποία ανήκει το 18% των ασθενών, αφορά ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και καρδιάς και είναι ανοσοκατεσταλμένοι. Είναι ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως κορτιζόνη, καθώς και ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοση ηπατίτιδα, δερματομυοσίτιδα και από πρωτοπαθείς κακοήθειες όπως το πολλαπλό μυέλωμα, η οξεία μυελογενή λευχαιμία και το Hodgkin λέμφωμα. Η τρίτη ομάδα (10%) αφορά ασθενείς με ΙΦΠΕ που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες και ανοσοτροποποιητική αγωγή (145).

Η έλλειψη συσχέτισης του ηπατοσπληνικού λεμφώματος με αυτοάνοσες ασθένειες όπως η περιφερική αρτηρίτιδα, Sjogren σύνδρομο, η πολυμυοσίτιδα, η συστηματική σκλήρυνση, η ψωρίαση καθώς και άλλες ασθένειες μπορεί να εξηγηθεί από το ότι σε αυτές τις ασθένειες τα B λεμφοκύτταρα και όχι τα γδ T λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν έναν πρωτεύοντα ρόλο στην παθογένεια των νόσων αυτών (146).

Η χρήση κορτικοστεροειδών, κυκλοσπορίνης, αζαθειοπρίνης, 6-μερκαπτοπουρίνης, infliximab και adalimumab έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ηπατοσπληνικού T λεμφώματος. Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς με ΙΦΠΕ, οι οποίοι θεραπεύονται με

αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη διατρέχουν τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σε μία άλλη μετα-ανάλυση που έγινε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν anti-TNF παράγοντα είχαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών (147). Επίσης, έχουν καταγραφεί 19 περιπτώσεις ηπατοσπληνικού T λεμφώματος σε ασθενείς που λάμβαναν infliximab και 4 περιπτώσεις σε ασθενείς που λάμβαναν adalimumab. Από τα 19 περιστατικά ηπατοσπληνικού λεμφώματος σε ασθενείς που λάμβαναν infliximab όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει κάποια στιγμή είτε πρεδνιζολόνη είτε αζαθειοπρίνη είτε 6-μερκαπτοπουρίνη (145). Ακόμα έχουν καταγραφεί 6 περιπτώσεις ασθενών με ΙΦΠΕ οι οποίοι λάμβαναν αζαθειοπρίνη και δεν είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικούς παράγοντες (148). Επομένως, φαίνεται ότι υπάρχει μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ηπατοσπληνικού T λεμφώματος και ΙΦΠΕ.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΟΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

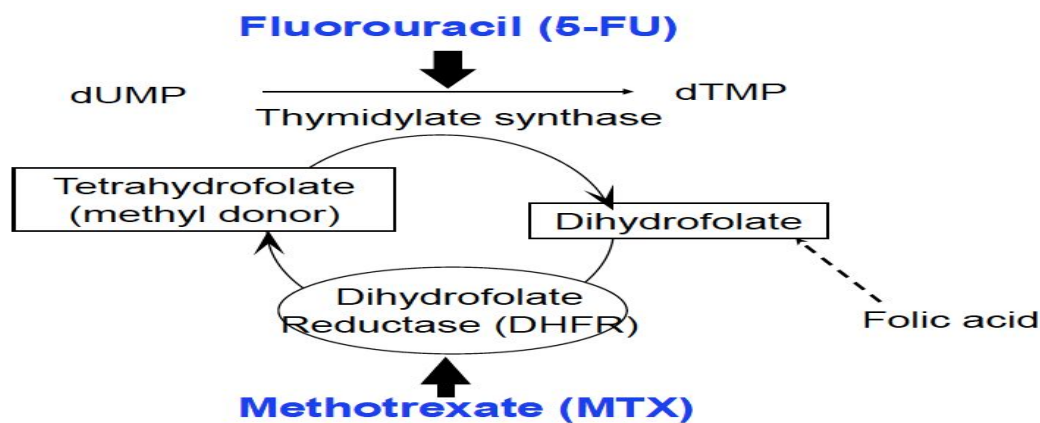
Περίπου το 30% των ασθενών με ΙΦΠΕ κατά τη διάρκεια της νόσου παρουσιάζει κάποια ανωμαλία στις βιοχημικές παραμέτρους του ήπατος (149). Σε αυτό συμβάλει και η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών καθώς τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται έναντι της ΙΦΠΕ έχουν σημαντική ηπατοτοξικότητα. Ο καθορισμός της φαρμακευτικής αγωγής ως αίτιο για την ηπατική βλάβη δεν είναι πάντα εύκολος και πρέπει να συμπεριληφθούν πολλές παράμετροι, όπως πιθανά άλλα αίτια, ο μηχανισμός της ηπατοτοξικότητας και το χρονικό διάστημα το οποίο ελάμβανε ο ασθενής το φάρμακο. Για την τεκμηρίωση της φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας έχει αναπτυχθεί το RUCAM score, το οποίο περιλαμβάνει αρκετές παραμέτρους. Για να προσδιοριστεί εάν ο μηχανισμός της ηπατοτοξικότητας είναι χολοστατικός ή ηπατοκυτταρικός χρησιμοποιείται συχνά ο παράγοντας R, ο οποίος υπολογίζει το λόγο ALT προς ALP σε σχέση με τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές της κάθε παραμέτρου [ $R \text{ value} = \text{serum (ALT/ ALT ULN)/(ALP/ALP ULN)}$ ]. Εάν η τιμή είναι μεγαλύτερη από 5 ο μηχανισμός της ηπατικής βλάβης είναι ηπατοκυτταρικός, ενώ εάν είναι μικρότερος από 2 είναι χολοστατικός. Όταν ο παράγοντας R έχει τιμή μεταξύ 2 και 5 ο μηχανισμός της βλάβης είναι μικτός. Επίσης, η φαρμακευτική αγωγή έχει πιθανότητα περίπου 10% να προκαλέσει θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια ή ανάγκη για μεταμόσχευση όταν πληρούνται τα εξής κριτήρια: 1. Τρανσαμινάσες αυξημένες τρεις φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο, 2. Χολερυθρίνη αυξημένη πάνω από 2 φορές από το φυσιολογικό όριο, χωρίς δείκτες χολόστασης (ALP σχεδόν φυσιολογική), 3. Δεν υπάρχουν άλλα αίτια που να δικαιολογούν την αύξηση των τρανσαμινασών (Hy's Law).

**Πίνακας 13.** Ο πίνακας παρουσιάζει το RUCAM score. Σκορ:>8 πολύ πιθανό, Σκορ:6-8 πιθανόν, Σκορ:3-5 δυνατόν, Σκορ:1-2 απίθανο, Σκορ: 0 ή <0 αποκλεισμός της διάγνωσης

| Παράμετροι  | Τύπος της ηπατικής βλάβης (R Factor)   |                           |  |                           | Score    |
|---|--|---------------------------|--|---------------------------|----------|
|   | Ηπατοκυτταρικός  |                           | Χολοστατικός ή μεικτός   |                           |          |
| <b>1.Χρονική εμφάνιση της βλάβης</b>  | Πρώτη Θεραπεία   | Μεταγενέστερη θεραπεία    | Πρώτη Θεραπεία   | Μεταγενέστερη θεραπεία    |          |
| Από την έναρξη της αγωγής   | 5-90 ημέρες<br><5 ή >90 ημέρες   | 1-15 ημέρες<br>>15 ημέρες | 5-90 ημέρες<br><5 ή >90 ημέρες   | 1-90 ημέρες<br>>90 ημέρες | +2<br>+1 |
| Από την διακοπή της αγωγής  | <15 ημέρες   | <15 ημέρες                | <30 ημέρες   | <30 ημέρες                | +1       |
| <b>2.Πορεία μετά τη διακοπή του φαρμάκου</b>  | Αλλαγή στην ALT  |                           | Αλλαγή στην ALP  |                           |          |
|   | Μείωση >50% μέσα σε 8 ημέρες   |                           |  |                           | +3       |
|   | Μείωση >50% μέσα σε 30 ημέρες  |                           | Μείωση >50% μέσα σε 180 ημέρες   |                           | +2       |
|   |  |                           | Μείωση <50% μέσα σε 180 ημέρες   |                           | +1       |
|   | Ελλιπείς πληροφορίες ή καμία βελτίωση  |                           | Ελλιπείς πληροφορίες ή καμία βελτίωση  |                           | 0        |
|   | Μείωση <50% μετά από 30 ημέρες ή χειρότερη   |                           |  |                           | -2       |
| <b>3.Παράγοντες κινδύνου</b>  | Αλκοόλ   |                           | Αλκοόλ ή εγχομοσύνη  |                           | +1       |
|   | Ηλικία > 55 έτη  |                           | Ηλικία > 55 έτη  |                           | +1       |
| <b>4. Συνύπαρξη άλλης φαρμακευτικής αγωγής</b>  |  |                           |  |                           |          |
|   | Καμία άλλη φαρμακευτική αγωγή ή καμία πληροφόρηση ή η συνυπάρχουσα αγωγή δε συσχετίζεται χρονικά με το συμβάν  |                           |  |                           | 0        |
|   | Συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή συμβατή χρονικά με την εμφάνιση ηπατικής βλάβης  |                           |  |                           | -1       |
|   | Γνωστή ηπατοτοξική φαρμακευτική αγωγή συμβατή χρονικά με την εμφάνιση ηπατικής βλάβης  |                           |  |                           | -2       |
|   | Συγχορηγούμενο φάρμακο με σαφή ηπατοτοξική δράση (δοκιμασία επαναπρόκλησης ή σαφή σύνδεση με την ηπατική βλάβη)  |                           |  |                           | -3       |
| <b>5. Αποκλεισμός άλλων αιτιών ηπατικής βλάβης</b>  |  |                           |  |                           |          |
| <b>Ομάδα I (6 αιτίες)</b>   | 1.Οξεία Ηπατίτιδα A, 2.Οξεία Ηπατίτιδα B, 3.Οξεία Ηπατίτιδα C  |                           | Αποκλεισμός όλων των αιτιών των Ομάδων I και II  |                           | +2       |
| 4. Απόφραξη χοληφόρων   | 5.Αλκοολισμός  |                           | Τα 6 αίτια της Ομάδας I έχουν αποκλειστεί  |                           | +1       |
| 6. Ιστορικό πρόσφατου υποτασικού επεισοδίου ή shock   | Ομάδα II (2 Κατηγορίες αιτιών)   |                           | 5 ή 4 αίτια από την Ομάδα I έχουν αποκλειστεί  |                           | 0        |
| Επιπολικές υποκείμενης ασθένειας, όπως η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η σήψη, χρόνια ιογενής ηπατίτιδα B ή C, πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα | Κλινικά χαρακτηριστικά ή διαγνωστικά τεστ οξείας λοίμωξης CMV, EBV, HSV  |                           | Λιγότερα από 4 αίτια από την Ομάδα I έχουν αποκλειστεί   |                           | -2       |
|   |  |                           | Η μη φαρμακευτική αιτία είναι αρκετά πιθανή  |                           | -3       |
| <b>6. Πληροφόρηση σχετικά με την ηπατοτοξικότητα του φαρμάκου</b>   |  |                           |  |                           |          |
|   | Γνωστή δράση του φαρμάκου, που αναγράφεται στα χαρακτηριστικά του  |                           |  |                           | +2       |
|   | Δημοσιευμένη δράση του φαρμάκου αλλά δεν αναγράφεται στα χαρακτηριστικά του  |                           |  |                           | +1       |
|   | Άγνωστη δράση του φαρμάκου   |                           |  |                           | 0        |
| <b>7. Απάντηση στην ξαναχορήγηση του φαρμάκου</b>   |  |                           |  |                           |          |
| Θετική  | Διπλασιασμός της ALT μόνο με τη χορήγηση του φαρμάκου  |                           | Διπλασιασμός της ALP ή της χολερυθρίνης μόνο με τη χορήγηση του φαρμάκου   |                           | +3       |
| Συμβατή   | Διπλασιασμός της ALT μετά τη χορήγηση του πιθανού ηπατοτοξικού φαρμάκου σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο το οποίο χορηγούταν κατά την εμφάνιση της αρχικής ηπατικής βλάβης |                           | Διπλασιασμός της ALP μετά τη χορήγηση του πιθανού ηπατοτοξικού φαρμάκου σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο το οποίο χορηγούταν κατά την εμφάνιση της αρχικής ηπατικής βλάβης |                           | +1       |
| Αρνητική  | Αύξηση της ALT αλλά λιγότερο από το ULN με τη χορήγηση μόνο του ύποπτου φαρμάκου   |                           | Αύξηση της ALP αλλά λιγότερο από το ULN με τη χορήγηση μόνο του ύποπτου φαρμάκου   |                           | -2       |
| Δεν δύναται να πραγματοποιηθεί ή μη ερμηνεύσιμη   | Άλλες καταστάσεις  |                           | Άλλες καταστάσεις  |                           | 0        |

## Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας ο οποίος δρα μέσω δύο βιοχημικών μονοπατιών. Περιορίζει τη δράση της διυδροφυλικής αναγωγάσης, ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος και το μετατρέπει στον δραστικό του μεταβολίτη, το τετραϋδροφυλλικό οξύ (συνένζυμο). Η αναστολή αυτή οδηγεί σε ελάττωση της σύνθεσης θυμιδικού οξέος, σερίνης, μεθιονίνης, αδενίνης, γουανίνης, με απώτερο αποτέλεσμα να περιορίζεται η σύνθεση του DNA, RNA και των πρωτεϊνών. Ο άλλος μηχανισμός δράσης της μεθοτρεξάτης είναι η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της απελευθέρωσης της ενδογενούς αντιφλεγμονώδους αδενοσίνης (150).



**Μηχανισμός δράσης της μεθοτρεξάτης.** Αναστολή της διυδροφυλικής αναγωγάσης

Εξαιτίας της ανοσοκατασταλτικής της δράσης η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται ως θεραπεία σε ένα πλήθος αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωρίαση, η σαρκοείδωση, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και σε κάποιες μορφές αγγειίτιδων. Στην ΙΦΠΕ η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία της νόσου του Crohn αλλά και της ελκώδους κολίτιδας, κυρίως για τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου. Η χρήση της μεθοτρεξάτης έχει συσχετιστεί με αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αποτελούν συχνά αιτία διακοπής της αγωγής. Οι πιο συχνές παρενέργειες προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα και είναι η ανορεξία, η ναυτία και ο έμετος. Επίσης, έχουν αναφερθεί παρενέργειες από το αναπνευστικό σύστημα όπως πνευμονική ίνωση, από το αιμοποιητικό και από το κεντρικό νευρικό σύστημα με τα πιο συχνά

συμπτώματα να είναι πονοκέφαλος και σύγχυση. Ακόμη μπορεί να εμφανιστούν άφθες στο στόμα. Επιπλέον, λόγω της τερατογόνου δράσης του φαρμάκου η τεκνοποίηση πρέπει να αποφευχθεί και από τους άνδρες και από τις γυναίκες που λαμβάνουν το φάρμακο έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή του. Τέλος, η ηπατοτοξικότητα είναι μία ακόμη αλλά όχι σπάνια επιπλοκή της χρήσης του φαρμάκου η οποία κυμαίνεται από ήπιες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων το οποίο είναι το πιο συχνό μέχρι σπάνια, ανάπτυξη κίρρωσης και πυλαίας υπέρτασης.

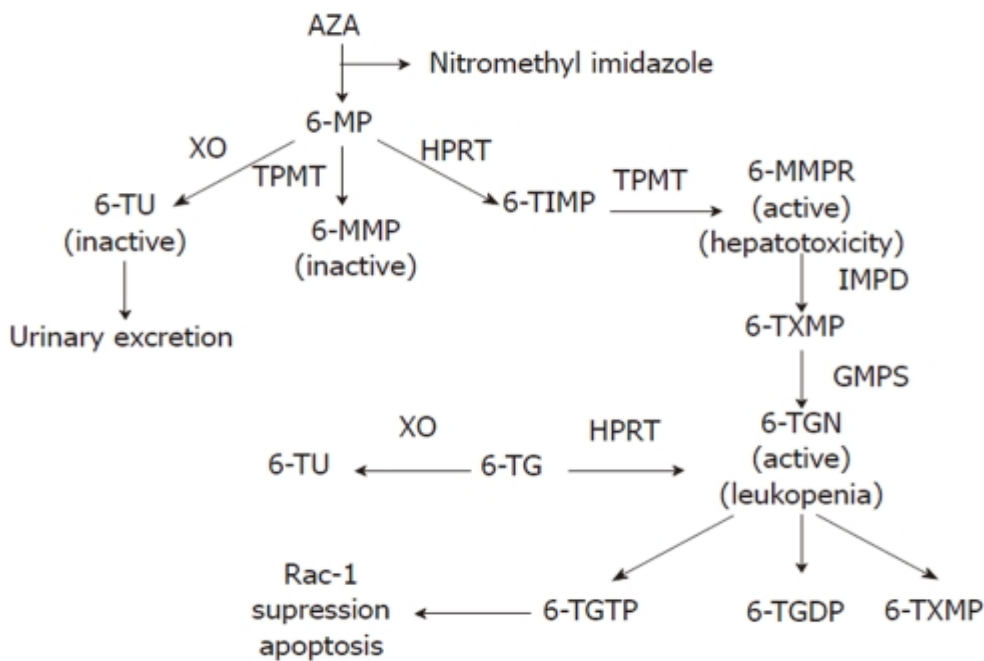
Σύμφωνα με μία μετά-ανάλυση, η επίπτωση μη φυσιολογικών επιπέδων τρανσαμινάσων (ορίστηκε μέχρι και δύο φορές αύξηση πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό εύρος) στους ασθενείς με ΙΦΠΕ οι οποίοι θεραπεύονται με μεθοτρεξάτη είναι 1.4 ανά 100 ανθρωπο-μήνες, ενώ η συχνότητα της ηπατοτοξικότητας (ορίστηκε η αύξηση των τρανσαμινασών πάνω από δύο φορές από το ανώτερο φυσιολογικό εύρος) στους θεραπευόμενους με μεθοτρεξάτη ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι 0.9 ανά ανθρωπο-μήνες (151). Επίσης φαίνεται ότι η μεθοτρεξάτη προκαλεί συνήθως μόνο παροδικές αυξήσεις των ηπατικών δοκιμασιών και ότι σε λίγες μόνο περιπτώσεις οι ασθενείς θα χρειαστεί να διακόψουν τη θεραπεία (152). Επιπροσθέτως, ηπατοτοξικότητα από μεθοτρεξάτη έχει παρατηρηθεί και σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΦΠΕ. Σε μία μετά-ανάλυση η υπολογιζόμενη επίπτωση της ηπατοτοξικότητας εξαιτίας της μεθοτρεξάτης σε παιδιά που έπασχαν από ΙΦΠΕ ήταν περίπου 10%. Το 6% των παιδιών αντιμετώπισε την ηπατοτοξικότητα μειώνοντας τη δόση της μεθοτρεξάτης, ενώ το 5.4% τελικά χρειάστηκε να τη διακόψει οριστικά (153). Ακόμη φαίνεται ότι η αύξηση των τρανσαμινασών συνήθως δε συμβαίνει τους πρώτους μήνες χρήσης της μεθοτρεξάτης. Μία μελέτη σχετικά με την ηπατοτοξικότητα που προκαλεί η μακροχρόνια χρήση της μεθοτρεξάτης έδειξε, ότι οι ασθενείς που έλαβαν μέση αθροιστική δόση 2633 mg εμφάνισαν ήπιες ιστολογικές αλλοιώσεις (154).

Παράγοντες κινδύνου αύξησης των τρανσαμινασών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη θεωρείται η παχυσαρκία, η υψηλή χοληστερόλη, και η προ-θεραπείας αυξημένες τιμές των τρανσαμινασών (155). Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι η λήψη συμπληρώματος φυλλικού οξέος συνδέεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης μη φυσιολογικών βιοχημικών ηπατικών δοκιμασιών. Επομένως, συστήνεται όλοι οι ασθενείς που θεραπεύονται με μεθοτρεξάτη να λαμβάνουν καθημερινά 1 mg φυλλικού οξέος (156). Επίσης, η κατανάλωση του αλκοόλ στους ασθενείς που θεραπεύονται με μεθοτρεξάτη πρέπει να αποφεύγεται καθώς αυξάνει τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας (155, 157).

## Αζαθειοπρίνη

Η αζαθειοπρίνη είναι ένα πουρινικό ανάλογο το οποίο μεταβολίζεται μέσω μιας σειράς βιοχημικών μονοπατιών έτσι ώστε να μετατραπεί στην ενεργό μορφή του. Ο θεραπευτικός μεταβολίτης της αζαθειοπρίνης θεωρείται το 6-TGN το οποίο περιορίζει τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των T- λεμφοκυττάρων (158).

Εξαιτίας της ανοσοκατασταλτικής της δράσης, η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται ως ανοσορρυθμιστικός παράγοντας σε ρευματολογικές και σε κακοήθειες αιματολογικές ασθένειες. Στην ΙΦΠΕ η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται για τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου, κυρίως στην νόσο του Crohn. Χορηγείται από το στόμα μία φορά την ημέρα και η συνιστώμενη δοσολογία είναι 2 με 2.5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Ωστόσο όχι σπάνια απαιτείται διακοπή της θεραπείας εξαιτίας των ανεπιθύμητων παρενεργειών του φαρμάκου.



Το διάγραμμα δείχνει το μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης και της 6-μερκαπτοπουρίνης. AZA: Αζαθειοπρίνη, 6-MP: 6-μερκαπτοπουρίνη, 6-TU: Thiouric acid, 6-MMP: 6-methylmercaptopurine, 6-MMPR: Methyl-mercaptopurine ribonucleotide, TXMP: 6-thioxanthosine monophosphate, 6-TGN: 6-θειογουανίνη νουκλεοτίδιο, 6-TG: 6-θειογουανίνη, 6-TGDP: 6-thioguanine diphosphate, 6-TGTP: 6-thioguanine triphosphate, XO: Οξειδάση της ζανθίνης, TPMT: θειοπουρινική μεθυλ-τρανσφεράση, HPRT: Hypoxanthine phosphoribosyl transferase .

Η θειοπουρινική μεθυλ-τρανσφεράση (TMPT) διαδραματίζει έναν καθοριστικό ρόλο στην δημιουργία των ανεπιθύμητων ενεργειών της αζαθειοπρίνης. Η ενεργότητα της TMPT επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες οι οποίοι μπορούν να μειώσουν (ετεροζυγώτες) ή να μηδενίσουν (ομοζυγώτες) την ενεργότητα. Έτσι το 90% του πληθυσμού παρουσιάζει φυσιολογική ενεργότητα της TMPT, περίπου το 10% μειωμένη ενεργότητα, ενώ ένας στους 300 μηδενική ενεργότητα.

Η ενεργότητα της TMPT καθορίζει τα επίπεδα της 6-μεθυλμερκαπτοπουρίνης (6-MMP) και 6-TGN. Το 6-MMP είναι ένας μεταβολίτης της αζαθειοπρίνης, του οποίου τα αυξημένα επίπεδα ( $> 5700 \text{ pmol/l}$  /  $8 \times 10^8$  ερυθροκύτταρα) συσχετίζονται με ηπατοτοξικότητα. Η χαμηλή ενεργότητα της TMPT έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα 6-TGN και αυξημένο κίνδυνο λευκοπενίας. Από την άλλη πλευρά, υψηλή ενεργότητα της TMPT προκαλεί αυξημένα επίπεδα 6-MMP και υψηλό κίνδυνο ηπατοτοξικότητας (159) και χαμηλό κίνδυνο λευκοπενίας (160). Τέλος, φαίνεται ότι η ηπατοτοξικότητα δεν συσχετίζεται με γενετικούς πολυμορφισμούς στην TMPT (161).

Οι παρενέργειες κατά τη χορήγησή της αποτελούν συχνό πρόβλημα. Αυτές περιλαμβάνουν καταστολή του μυελού των οστών και κυτταροπενίες, γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία και έμετο, οξεία παγκρεατίτιδα, αύξηση του κινδύνου κακοηθειών και ιδιαίτερα του καρκίνου του δέρματος και των λεμφωμάτων, καθώς και αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως κνησμό και εξανθήματα. Σε μία αναδρομική μελέτη που έγινε πάνω σε ασθενείς με ΙΦΠΕ θεραπευόμενους με αζαθειοπρίνη, οι πιο συχνές παρενέργειες του φαρμάκου ήταν η ναυτία (8%), η μυελοτοξικότητα (4%), η παγκρεατίτιδα (4%) και η ηπατοτοξικότητα (4%). Ο κίνδυνος της ηπατοτοξικότητας είναι πιο συχνός στους άνδρες και στους ασθενείς με νόσο του Crohn (162). Η επίπτωση της ηπατοτοξικότητας από αζαθειοπρίνη ποικίλλει και μπορεί να κυμαίνεται από 3% (σε αναδρομικές μελέτες) έως 10% (σε προοπτικές μελέτες) και μπορεί να προκαλέσει τόσο χολοστατική όσο και ηπατοκυτταρική καταστροφή (163, 164). Επίσης, η αζαθειοπρίνη μπορεί να προκαλέσει ηπατική πελίωση και η κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου (165). Η ηπατοτοξικότητα από αζαθειοπρίνη μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις υποομάδες με βάση τον παθογενετικό μηχανισμό: υπερευαισθησίας, ιδιοσυγκρασιακών χολοστατικών αντιδράσεων και ενδοθηλιακού κυτταρικού τραυματισμού. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ανωμαλίες στις βιοχημικές ηπατικές δοκιμασίες είναι ήπιες, συμβαίνουν πιο συχνά στους πρώτους μήνες της θεραπείας και ομαλοποιούνται αυτόματα, παρ' όλο που συνεχίζεται η χορήγηση της αζαθειοπρίνης. Διακοπή της θεραπείας είναι



απαραίτητη μόνο σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με ΙΦΠΕ (149). Μετά τη διακοπή τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές (166). Όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, η συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή αυξάνει το κίνδυνο ηπατοτοξικότητας, ενώ η χρήση βιολογικών παραγόντων φαίνεται να δρα προστατευτικά (167). Ακόμα, φαίνεται ότι η παρουσία λιπώδους ήπατος αποτελεί έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου ηπατοτοξικότητας από αζαθειοπρίνη (168).

Έτσι, συστήνεται ο καθορισμός της ενεργότητας της TMPT πριν την αρχή της θεραπείας με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη και ανά τακτά χρονικά διαστήματα πραγματοποίηση εργαστηριακών εξετάσεων, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας, λόγω του αυξημένου κινδύνου μυελοτοξικότητας και ηπατοτοξικότητας. Ήπιες αυξήσεις των ηπατικών βιοχημικών δοκιμασιών, επιτρέπουν τη συνέχιση της θεραπείας προσαρμόζοντας τη δόση σε χαμηλότερα επίπεδα. Ωστόσο, παρουσία ίκτερου ή επιμονή των μη φυσιολογικών ηπατικών δοκιμασιών παρά τη μείωση της δόσης απαιτούν άμεση διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου (163).

Σχετικά με τον κίνδυνο αναζωπύρωσης του ιού της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με ΙΦΠΕ που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη, τα δεδομένα είναι ακόμη ασαφή. Φαίνεται ότι στους ασθενείς που συγχορηγείται αζαθειοπρίνη με έναν βιολογικό παράγοντα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επανεργοποίησης της ηπατίτιδας Β. Σύμφωνα με μία πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στην Ισπανία, αυτός ο κίνδυνος είναι 8.75 (OR 8.75%; 95% CI 1.16 to 65.66) (169). Επιπλέον, στην βιβλιογραφία, υπάρχουν δύο περιπτώσεις επανεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β κατά τη διάρκεια συγχορήγησης αζαθειοπρίνης με μεθυλπρεδνιζολόνη (170, 171).

Μία σπάνια επιπλοκή της χορήγησης της αζαθειοπρίνης είναι η οξώδης αναγεννητική υπερπλασία του ήπατος (NRH), η οποία είναι μία μη κίρρωτική πάθηση του ήπατος, που χαρακτηρίζεται από διάχυτους μικρούς αναγεννητικούς όζους στο ηπατικό παρέγχυμα και μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης. Η ηπατική βιοψία είναι απαραίτητη για την τεκμηρίωση της νόσου, καθώς θα υπάρχουν αναγεννητικοί όζοι χωρίς την παρουσία των ινωδών διαφραγμάτων. Η έλλειψη κολλαγόνου ιστού διαχωρίζει την NRH από τους αναγεννητικούς όζους που παρατηρούνται στην κίρρωση του ήπατος. Η αιτιοπαθογένεση της νόσου παραμένει ακόμα ασαφής. Σε αρκετές μελέτες έχει καταγραφεί συσχέτιση μεταξύ της NRH και των επιπέδων της 6-θειογουανίνης (6-TG), καθώς ο επιπολασμός της NRH αυξάνεται με την έκθεση και τα υψηλά επίπεδα 6-TG. Ωστόσο μέτρηση των επιπέδων 6-TG κατά τη διάρκεια θεραπείας με αζαθειοπρίνη δε

συστήνεται. Όσον αφορά τη θεραπεία, αυτή επικεντρώνεται στη διαχείριση των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης και τον καθορισμό της υποκείμενης αιτίας (172). Η εμφάνιση της NRH στην ΙΦΠΕ είναι σπάνια, καθώς ο αθροιστικός κίνδυνος ανάπτυξης της NRH σε ασθενείς με ΙΦΠΕ που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη είναι 1.25% την δεκαετία. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της νόσου φαίνεται να αποτελούν το ανδρικό φύλο, η δημιουργία στενώσεων και η εκτομή λεπτού εντέρου (173).

## **Κορτικοστεροειδή**

Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν σημαντικό κομμάτι της θεραπείας της ΙΦΠΕ τόσο στη νόσο του Crohn, όσο και στην ελκώδη κολίτιδα. Χορηγούνται τοπικά, από το στόμα ή ενδοφλεβίως ανάλογα με τη μορφή και τη σοβαρότητα της νόσου (174).

Το κύριο μειονέκτημα της χορήγησής τους είναι οι πολλαπλές παρενέργειές τους εξαιτίας της δράσης τους που επηρεάζει σχεδόν όλα τα όργανα. Η μακροχρόνια χορήγηση τους έχει συνδεθεί με ποικίλες και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καταρράκτη, γλαυκώματος, αρτηριακής υπέρτασης, αύξηση βάρους, δημιουργία οιδημάτων, μυοπάθειας, ψυχιατρικών προβλημάτων, αντίσταση στην ινσουλίνη και ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη, λέπτυνσης του δέρματος και ακμής (175).

Τα κορτικοστεροειδή φαίνεται να έχουν σημαντικές επιδράσεις στο ήπαρ, ειδικότερα όταν δίνονται για μεγάλα χρονικά διαστήματα και σε μεγάλες δόσεις, καθώς μπορούν να προκαλέσουν ηπατική διόγκωση και στεάτωση στο ήπατος. Η ηπατοτοξική δράση των κορτικοστεροειδών μπορεί να πυροδοτήσει ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα στεατοηπατίτιδα (176). Εργαστηριακά θα σημειωθεί αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, ενώ η ιστολογική εικόνα του ηπατικού παρεγχύματος είναι παρόμοια με την αλκοολική ηπατίτιδα λόγω της παρατηρούμενης στεάτωσης, της χρόνιας φλεγμονής κεντρολοβιακά και της παρουσίας σωμάτων Mallory (177). Τα κορτικοστεροειδή κυρίως δρουν επιδεινώνοντας προϋπάρχουσα μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος παρά προκαλώντας de novo δημιουργία. Ωστόσο, συμπτωματική ηπατοτοξικότητα λόγω χορήγησης κορτικοστεροειδών είναι σπάνια.

Μία άλλη σημαντική επιπλοκή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή είναι η επιδείνωση υποκείμενης χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας. Στην χρόνια ηπατίτιδα Β τα κορτικοστεροειδή μπορεί να συμβάλλουν στην αύξηση του ιικού αναδιπλασιασμού με επακόλουθη αύξηση των επιπέδων DNA του ιού της ηπατίτιδας Β στον ορό, ενώ

παράλληλα υπάρχει μείωση των επιπέδων των τρανσαμινασών (178). Όταν συμβεί μείωση της δόσης ή διακοπή των κορτικοστεροειδών το ανοσοποιητικό σύστημα ανακάμπτει και αρχίζει να αντιμετωπίζει την αυξημένη δραστηριότητα του ιού. Έτσι, μπορεί να προκληθεί επιδείνωση της ηπατίτιδας και εκτεταμένη ηπατική καταστροφή, η οποία αντικατοπτρίζεται από τα πολύ αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Παράλληλα με την ηπατική καταστροφή υπάρχει μείωση του πολλαπλασιασμού του ιού. Αυτή η υπερ-οξεία ηπατική καταστροφή μετά από τη διακοπή των κορτικοστεροειδών σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή ανάπτυξη κίρρωσης (179). Επανεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β μπορεί να προληφθεί με την προφυλακτική χρήση αντι-ϊκής θεραπείας κατά τη διάρκεια χρήσης των κορτικοστεροειδών.

Τα κορτικοστεροειδή φαίνεται να επιδεινώνουν την πορεία της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας C, αν και σε λιγότερο βαθμό σε σύγκριση με την χρόνια ηπατίτιδα Β, καθώς θεραπεία με κορτικοστεροειδή οδηγεί σε αύξηση του ρυθμού αναδιπλασιασμού του ιού και επακόλουθη αύξηση των επιπέδων του RNA του ιού στον ορό. Η αυξημένη ενεργότητα του ιού έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της υποκείμενης ηπατικής νόσου (180).

### **Αμινοσαλικυλικά**

Η σουλφασαλαζίνη ήταν το πρώτο αμινοσαλικυλικό το οποίο χρησιμοποιήθηκε στην ΙΦΠΕ. Εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών του αντικαταστήθηκε τις τελευταίες δύο δεκαετίες από τη μεσαλαζίνη καθώς και άλλα ανάλογα του 5-αμινοσαλικυλικού όπως η οσαλαζίνη και η μπαλσαλαζίδη. Τα αμινοσαλικυλικά χρησιμοποιούνται στην ελκώδη κολίτιδα τόσο για την επίτευξη ύφεσης της νόσου όσο και για τη διατήρηση αυτής. Η δραστηριότητα των αμινοσαλικυλικών στη νόσο του Crohn φαίνεται μέχρι στιγμής ότι είναι μηδαμινή και γι αυτό δεν χρησιμοποιούνται.

Τα αμινοσαλικυλικά έχουν αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση και περιορίζουν τη φλεγμονή στο παχύ έντερο. Η δράση τους φαίνεται να είναι τοπική παρά συστηματική. Η δράση αυτή οφείλεται στο ότι περιορίζουν την ενεργότητα της λιπο-οξυγενάσης και της κυκλο-οξυγενάσης, αναστέλλοντας έτσι την παραγωγή λευκοτριενίων και προσταγλανδινών αντιστοίχως και οδηγώντας στη μείωση της ιντερλευκίνης 1 (IL-1) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF). Επιπλέον, ενεργοποιούν και επάγουν την έκφραση του PPAR-g (peroxisome proliferator activated receptor-g) καθώς και μηχανισμούς απόπτωσης (181).

Η μεσαλαμίνη απορροφάται κυρίως από το λεπτό έντερο και ένα πολύ μικρό ποσοστό απελευθερώνεται στο παχύ έντερο. Γι αυτό το λόγο, χορηγείται σε τέτοια μορφή ώστε να αποφευχθεί η απορρόφησή της στο λεπτό έντερο και να απελευθερωθεί στο παχύ στην ενεργό μορφή της. Αυτό επιτυγχάνεται είτε με την επικάλυψη του φαρμάκου και διάσπασης της επικάλυψης στο παχύ έντερο είτε με τη χορήγηση προ-φαρμάκου το οποίο ενεργοποιείται στο παχύ έντερο μέσω των τοπικών συνθηκών και των βακτηριακών ενζύμων. Ο μεταβολισμός του φαρμάκου πραγματοποιείται στο εντερικό τοίχωμα και στο ήπαρ (182).

Η μεσαλαμίνη είναι ένα γενικά καλά ανεκτό φάρμακο από τους περισσότερους ασθενείς. Παρ' όλα αυτά δεν λείπουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών που το λαμβάνουν. Οι παρενέργειες του μπορεί να περιλαμβάνουν αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις, διάμεση νεφρίτιδα, πονοκέφαλο, πυρετό, ηπατοτοξικότητα, ναυτία, κοιλιακό άλγος, οξεία παγκρεατίτιδα, κυτταροπενίες, εξάνθημα και τριχόπτωση (183).

Η εμφάνιση ηπατοτοξικότητας από την λήψη αμινοσαλικυλικών είναι μία αρκετά σπάνια επιπλοκή και αφορά περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας ηπατοτοξικότητας οι οποίες υποχωρούν μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Από δεδομένα που προήλθαν από κλινικές δοκιμές, μόνο το 2% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα που λάμβαναν μεσαλαζίνη εμφάνισαν ανωμαλίες στις ηπατικές βιοχημικές δοκιμασίες (184). Ακόμη, σύμφωνα με την ένωση ασφάλειας φαρμάκων στο Ηνωμένο Βασίλειο από το 1991 έως το 1999, ο κίνδυνος εμφάνισης ηπατίτιδας ήταν 3.2 και 6 περιστατικά κάθε 1 εκατομμύριο συνταγογραφήσεις της μεσαλαμίνης και της σουλφασαλαζίνης, αντιστοίχως. Επίσης, φαίνεται ότι υπάρχει μεγαλύτερη συσχέτιση της ηπατοτοξικότητας από σουλφασαλαζίνη με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα από ότι με την ΙΦΠΕ, καθώς η συχνότητα της ηπατοτοξικότητας από σουλφασαλαζίνη είναι 3.1 και 8.6 ανά ένα εκατομμύριο συνταγογραφήσεις σε ασθενείς που πάσχουν μόνο από ΙΦΠΕ ή μόνο από ρευματοειδή αρθρίτιδα, αντιστοίχως (185).

## **Κυκλοσπορίνη**

Η κυκλοσπορίνη (Cyclosporin A) είναι ένα μη πολωμένο κυκλικό πολυπεπτίδιο με ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες και δρα αναστέλλοντας την ανάπτυξη αντιδράσεων κυτταρικής μεσολάβησης και συγκεκριμένα την παραγωγή των λεμφοκινών, όπως της ιντερλευκίνης 2. Λόγω της ισχυρής ανοσοκατασταλτικής της δράσης χρησιμοποιείται ως

θεραπεία σε διάφορες ρευματικές παθήσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθριματώδης λύκος, καθώς και στη μεταμόσχευση οργάνων. Όσον αφορά την ΙΦΠΕ χρησιμοποιείται μόνο στην ελκώδη κολίτιδα και έχει ένδειξη μόνο ως θεραπεία διάσωσης πριν τη χειρουργική αντιμετώπιση σε σοβαρή έξαρση της νόσου όταν οι άλλες φαρμακευτικές θεραπείες έχουν αποτύχει (186).

Η κυκλοσπορίνη έχει συσχετισθεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες περιλαμβάνουν τρόμο, παραισθησίες, πονοκέφαλο, νεφροτοξικότητα, αύξηση των λιπιδίων, υψηλή αρτηριακή υπέρταση, μυοπάθεια, υπομαγνησισαιμία και τριχοφυΐα (187). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ είναι περιορισμένες και αφορούν ήπια αύξηση των επιπέδων της χολερυθρίνης, χωρίς σημαντική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών και της αλκαλικής φωσφατάσης. Στην θεραπεία των ρευματικών νοσημάτων έχει συσχετισθεί με ήπια αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης έως και στο 30% των περιπτώσεων. Οι μεταβολές στις ηπατικές βιοχημικές δοκιμασίες που προκαλεί η κυκλοσπορίνη είναι ασυμπτωματικές, ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες.

### **Βιολογικοί παράγοντες (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab, Vedolizumab)**

Οι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν ένα σημαντικό κομμάτι στη θεραπεία της ΙΦΠΕ, τόσο στην νόσο του Crohn όσο και στην ελκώδη κολίτιδα και χρησιμοποιούνται τόσο για την εντερική και περιπρωκτική νόσο (συρίγγια και αποστήματα) όσο και για εξωεντερικές εκδηλώσεις.

#### **Infliximab**

Το Infliximab είναι ένα χμιαρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-άλφα (TNF-α) και χρησιμοποιείται τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στην ελκώδη κολίτιδα για την επίτευξη ύφεσης της νόσου καθώς και για την διατήρησή της. Επίσης, χρησιμοποιείται για την θεραπεία περιεδρικών επιπλοκών, συριγγίων καθώς και εξωεντερικών εκδηλώσεων. Ο τρόπος χορήγησής του είναι η ενδοφλέβια έγχυση. Αρχικά δίνεται στις 0, 2 και 6 εβδομάδες (δόση εφόδου) και μετά κάθε 8 εβδομάδες (δόση συντήρησης). Η δοσολογία είναι 5 έως 10 mg ανά κίλο σωματικού βάρους.

Οι πιο συχνές παρενέργειες της χορήγησης του Infliximab εμφανίζονται αμέσως μετά την έγχυση και αφορούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως το εξάνθημα, ο κνησμός και ο πυρετός. Άλλες πιο σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η επιδείνωση υπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας ή απομυελινωτικών νοσημάτων, η καταστολή του μυελού των οστών, η αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης κακοηθειών, κυρίως νεοπλασμάτων του δέρματος και το σύνδρομο Stevens Johnson. Ακόμα λόγω της ανοσοκαταστολής τα άτομα που θεραπεύονται με Infliximab διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αναζωπύρωσης χρόνιων λοιμώξεων ή ανάπτυξης νέων λοιμώξεων. Έτσι, μπορεί να υπάρχει αναζωπύρωση υπάρχουσας φυματίωσης ή ιογενών ηπατίτιδων, καθώς και ανάπτυξη μυκητιασικών και βακτηριακών λοιμώξεων.

Η ηπατοτοξικότητα έπειτα από έγχυση Infliximab είναι μια σπάνια επιπλοκή και είναι ανεξάρτητη του αριθμού των εγχύσεων και της δόσης. Συνήθως το Infliximab μπορεί να προκαλέσει ήπια αύξηση των τρανσαμινασών. Αυτές οι αυξήσεις είναι τις περισσότερες φορές παροδικές και ασυμπτωματικές. Σε μία αναδρομική μελέτη, το 6% των ασθενών με ΙΦΠΕ που έλαβαν βιολογικό παράγοντα παρουσίασαν αύξηση της ALT (>60), ωστόσο στους μισούς από αυτούς υπήρχε και μία εναλλακτική εξήγηση της αύξησης των τρανσαμινασών (188). Αρκετές φορές, η ηπατίτιδα που προκαλείται έχει χαρακτηριστικές αυτοανοσίας καθώς συνυπάρχει με αύξηση των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), των αντισωμάτων έναντι των λείων μυϊκών ινών (ASMA) και των anti-ds DNA αντισώματα. Παρ' όλα αυτά, ο μηχανισμός της ηπατοτοξικότητας παραμένει ακόμα άγνωστος. In vitro πειράματα έδειξαν, ότι το infliximab μόνο ή σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη δεν ασκεί καμία άμεση τοξικότητα στα HepG2 κύτταρα. Αντιθέτως, η ηπατοτοξικότητα στα HepG2 κύτταρα όταν επώαστηκαν με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη ήταν ανάλογη των συγκεντρώσεων αυτών (189).

Η πρόγνωση είναι ευνοϊκή μετά τη διακοπή του φαρμάκου καθώς οι τιμές των ηπατικών δοκιμασιών επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα, ωστόσο ένας ασθενής υπό Infliximab με προϋπάρχουσα κίρρωση ανέπτυξε ηπατική ανεπάρκεια και χρειάστηκε να υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος. Ακόμη, οι ασθενείς με ηπατοτοξικότητα λόγω του Infliximab μπορεί να επωφεληθούν από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Μετά την αποκατάσταση της ηπατικής βλάβης, οι ασθενείς μπορούν να θεραπευθούν με άλλο βιολογικό παράγοντα χωρίς να επανεμφανιστεί η ηπατοτοξικότητα (190).

## Adalimumab

Το adalimumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της προφλεγμονώδους κυτοκίνης TNF-a (παράγοντα νέκρωσης των όγκων). Το adalimumab συνδέεται με τον TNF-a εμποδίζοντας τη σύνδεσή του με τους υποδοχείς του TNF και μειώνει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις που σχετίζονται με αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα. Χρησιμοποιείται στην ΙΦΠΕ στις μέτριας ως σοβαρής σε βαρύτητα μορφές της νόσου του Crohn, αλλά και σε σοβαρές μορφές ελκώδους κολίτιδας επί αποτυχίας άλλων φαρμάκων. Ο τρόπος χορήγησης του φαρμάκου είναι με υποδόρια ένεση και η συνηθισμένη δόση χορήγησης είναι αρχικά έγχυση 160 mg, μετά απο δύο βδομάδες 80 mg και μετά από άλλες δύο βδομάδες και για κάθε δυο βδομάδες στη συνέχεια δόση 40 mg (191).

Συνηθισμένες παρενέργειες του φαρμάκου είναι τοπικές δερματικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, ο πονοκέφαλος και η ναυτία. Σπάνιες αλλά σημαντικές ανεπιθύμητες παρενέργειες αποτελούν η καταστολή του μυελού των οστών, η έξαρση απομυελινωτικών νοσημάτων, οι σοβαρές λοιμώξεις και η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Ακόμη λόγω της σημαντικής ανοσοκαταστολής υπάρχει ο κίνδυνος επανεργοποίησης λοιμώξεων, όπως η φυματίωση και η ηπατίτιδα Β (192).

Η ηπατοτοξικότητα είναι μία πολύ σπάνια επιπλοκή του φαρμάκου. Το adalimumab έχει συσχετισθεί με ήπιες αυξήσεις των τρανσαμινασών κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι οποίες είναι σχεδόν πάντα παροδικές και ασυμπτωματικές. Σε πολύ λίγες περιπτώσεις έχει αναφερθεί κλινικά εμφανής ηπατική βλάβη, η οποία μοιάζει με την ηπατική βλάβη που έχει περιγραφεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με infliximab και είχε χαρακτήρες αυτοανοσίας (193). Όπως και στους ασθενείς που λαμβάνουν infliximab έτσι και σε αυτούς που λαμβάνουν adalimumab υπάρχει ο κίνδυνος επανεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β. Η επανεργοποίηση συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς οι οποίοι είναι ανενεργοί φορείς, με φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών και μηδενικά ή χαμηλά επίπεδα HBV DNA στον ορό. Η ανοσοκαταστολή οδηγεί σε αύξηση του αναδιπλασιασμού του ηπατοϊού και αύξηση των επιπέδων HBV DNA στον ορό.

Οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με adalimumab πρέπει να ελέγχονται για ηπατοϊούς και οι ασθενείς με αυστραλιανό αντιγόνο θετικό πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη με νουκλεοσίδια όπως η λαμβουδίνη, η τενοφοβίρη και η εντεκαβίρη (194). Οι ασθενείς που αναπτύσσουν ηπατίτιδα με χαρακτήρες αυτοανοσίας, μπορούν να μην θεραπευτούν μόνο με τη διακοπή του φαρμάκου αλλά να χρειαστεί θεραπεία με κορτικοστεροειδή (190).

## **Golimumab**

Το golimumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α), το οποίο χρησιμοποιείται στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική αρθρίτιδα και στην ελκώδη κολίτιδα. Το φάρμακο χορηγείται με υποδόρια ένεση και ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την ελκώδη κολίτιδα είναι αρχική δόση 200 mg, δόση 100 mg μετά από δύο εβδομάδες και έπειτα δόση 100 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Συχνές παρενέργειες του φαρμάκου αποτελούν οι αντιδράσεις κατά την έγχυση του φαρμάκου όπως το εξάνθημα και ο πυρετός. Στις πιο σπάνιες αλλά σοβαρές επιπλοκές περιλαμβάνονται οι ευκαιριακές λοιμώξεις, η επανεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, η αναζωπύρωση της φυματίωσης, η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και άλλων κακοηθειών καθώς και η έξαρση απομυελινωτικών νοσημάτων.

Όσον αφορά τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας το golimumab έχει συσχετισθεί με μικρή συχνότητα ήπιας αύξησης των τρανσαμινασών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, αύξηση των τρανσαμινασών καταγράφηκε έως και το 8% των ασθενών που έλαβε golimumab έναντι 1% έως 3% των ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο (195). Οι αυξήσεις αυτές ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, ασυμπτωματικές και αυτοπεριοριζόμενες. Αυξήσεις της ALT περισσότερο από 5 φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο παρατηρήθηκε στο 1% έως 3% των ασθενών που έλαβε golimumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (196).

## **Certolizumab**

Το Certolizumab pegol είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο κλάσμα αντισώματος Fab έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α, το οποίο συνδέεται με το polyethylene glycol (PEG). Το PEG βοηθάει στη φαρμακοκινητική αυξάνοντας το χρόνο ημιζωής και επιτρέποντας τη χορήγησή του κάθε 4 εβδομάδες. Το φάρμακο χορηγείται με υποδόρια έγχυση και ο τρόπος χορήγησης του είναι 400 mg αρχικά, 400 mg μετά από δύο εβδομάδες και έπειτα δόση 400 mg κάθε 4 εβδομάδες. Συχνές παρενέργειες του φαρμάκου αποτελούν η ναυτία, ο πονοκέφαλος και οι τοπικές αντιδράσεις κατά τη χορήγησή του. Άλλες πιο σπάνιες αλλά πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες



αποτελούν η καταστολή του μυελού των οστών, η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, η αναζωπύρωση της φυματίωσης καθώς και η αναζωπύρωση του ιού της ηπατίτιδας Β.

Όσον αφορά την ηπατοτοξικότητα του φαρμάκου ήπιες, παροδικές και ασυμπτωματικές αυξήσεις των τρανσαμινασών έχουν καταγραφεί σε ασθενείς που λάμβαναν Certolizumab pegol, των οποίων όμως η συχνότητα εμφάνισης είναι παρόμοια με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (197).

## **Vedolizumab**

Το Vedolizumab είναι ένα ανασυνδυσασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο περιορίζει την προσκόλληση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο γαστρεντερικό σωλήνα, μέσω της αναστολής της σύνδεσης της ιντεγκρίνης α4β7 με το MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). Εξαιτίας της ισχυρής του αυτή δράσης στη λειτουργία των λευκοκυττάρων χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μέτριας και σοβαρής βαρύτητας ελκώδους κολίτιδας ή νόσου του Crohn όταν αποτυγχάνει η θεραπεία με anti-TNF παράγοντες.

Η δόση χορήγησης του φαρμάκου είναι τα 300mg και χορηγείται ενδοφλεβίως στις 0 και 2 εβδομάδες (δόσεις εφόδου) και 6 εβδομάδες αρχικά και έπειτα κάθε 8 εβδομάδες. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες παρενέργειες σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου και περιλαμβάνουν την εμφάνιση εξανθήματος, πυρετού και κνησμού. Λόγω της ισχυρής ανοσοκατασταλτικής δράσης οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο αναζωπύρωσης ιογενών ηπατίτιδων καθώς και άλλων λοιμώξεων. Όσον αφορά την ηπατοτοξικότητα του φαρμάκου, έχουν καταγραφεί μη συχνές ήπιες, ασυμπτωματικές αυξήσεις τρανσαμινασών οι οποίες υποχώρησαν μετά τη διακοπή του φαρμάκου (198, 199).

## ΠΑΓΚΡΕΑΣ ΚΑΙ ΙΦΠΕ

Οι ανωμαλίες στη παγκρεατική λειτουργία δεν είναι σπάνιες στην ΙΦΠΕ και είναι μία ετερογενή ομάδα νοσημάτων που περιλαμβάνει την οξεία παγκρεατίτιδα, την χρόνια παγκρεατίτιδα και την αυτοάνοση παγκρεατίτιδα.

### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι μια οξεία φλεγμονώδη εξεργασία του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται από σοβαρό κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο καθώς και από τοπικές και συστηματικές επιπλοκές. Παγκοσμίως, η επίπτωση της νόσου είναι 13 με 45 άτομα ανά 100,000 και συμβαίνει το ίδιο συχνά σε άνδρες και γυναίκες (200). Φαίνεται ότι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι αυξημένη στους ασθενείς με ΙΦΠΕ. Σε μία αναδρομική πολυκεντρική μελέτη, ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας σε 5073 ασθενείς με ΙΦΠΕ σε μία περίοδο 14 ετών ήταν 1.6% (201). Παρομοίως σε μία άλλη μελέτη η συχνότητα της νόσου σε μία περίοδο 10 ετών σε 852 ασθενείς με νόσο του Crohn ήταν 1.4% (202). Σε μια εθνική μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε στη Δανία σε 15,526 ασθενείς σε μία περίοδο 15 ετών ο κίνδυνος οξείας παγκρεατίτιδας ήταν 0.6%. Ο κίνδυνος εμφάνισης παγκρεατίτιδας ήταν τετραπλάσιος στους ασθενείς με νόσο του Crohn και διπλάσιος στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (203).

Οι πιο συχνές αιτίες οξείας παγκρεατίτιδας σε ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι η χολολιθίαση και τα φάρμακα, καθώς οι ασθενείς με ΙΦΠΕ και ειδικότερα αυτοί με νόσο του Crohn εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό χολολιθίασης σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Το αλκοόλ φαίνεται να είναι λιγότερο συχνός αιτιολογικός παράγοντας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Λιγότερο συχνές αιτίες περιλαμβάνουν την υπερασβεστιαμία, την υπερτριγλυκεριδαιμία και την οξεία παγκρεατίτιδα μετά από ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) και μετά από εντεροσκόπηση με μπαλόνι (201), καθώς και την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (204). Η προσβολή του δωδεκαδακτύλου στη νόσο του Crohn έχει προταθεί ως παράγοντας κινδύνου οξείας παγκρεατίτιδας λόγω της στένωσης του αυλού του δωδεκαδακτύλου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ενδοαυλικής δωδεκαδακτυλικής πίεσης και παλινδρόμηση του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στον παγκρεατικό πόρο (205).

Η οξεία παγκρεατίτιδα φαρμακευτικής αιτιολογίας στην ΙΦΠΕ δεν είναι σπάνια. Για να τεκμηριωθεί η διάγνωση πρέπει αρχικά να αποκλειστούν άλλες πιο συχνές αιτίες της νόσου όπως η χολολιθίαση. Ακόμα πρέπει να υπάρχει χρονική συσχέτιση της έναρξης της φαρμακευτικής αγωγής και της εμφάνισης της παγκρεατίτιδας, ύφεση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή του φαρμάκου και επανεμφάνιση της οξείας παγκρεατίτιδας μετά την λήψη του φαρμάκου. Κλινικά η φαρμακευτικά επαγόμενη οξεία παγκρεατίτιδα είναι συνήθως μη επιπλεγμένη και ιάται μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Από τα φάρμακα που χορηγούνται στην ΙΦΠΕ οι θειοπουρίνες κυρίως, αλλά και τα 5- αμινοσαλικυλικά, η μετρονιδαζόλη και τα κορτικοστεροειδή έχουν συσχετισθεί με την οξεία παγκρεατίτιδα (206).

Οι θειοπουρίνες είναι ο πιο συχνός παράγοντας οξείας παγκρεατίτιδας στους ασθενείς με ΙΦΠΕ με την επίπτωσή της να είναι 3% με 4% στους ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπεία. Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι μία μη δοσοεξαρτώμενη επιπλοκή που συμβαίνει συνήθως στους πρώτους μήνες της θεραπείας με τις γυναίκες να φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο (207). Ακόμη φαίνεται ότι οι πολυμορφισμοί στη θειοπουρινική μεθυλ-τρανσφεράση (TMPT) δεν συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας (208). Η παγκρεατίτιδα από αζαθειοπρίνη αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για ξαναχρησιμοποίηση της αζαθειοπρίνης καθώς και σχετική αντένδειξη αντικατάσταση της αζαθειοπρίνης από 6-μερκαπτοπουρίνη.

Τα κριτήρια διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας είναι ίδια με αυτά που υπάρχουν για το γενικό πληθυσμό και απαιτούν τη παρουσία δύο από τα ακόλουθα τρία κριτήρια: (1) Οξύς και σοβαρός πόνος στο επιγάστριο ή στο δεξιό υποχόνδριο. (2) Αύξηση της αμυλάσης ορού ή της λιπάσης ορού πάνω από τρεις φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. (3) Απεικονιστικά ευρήματα χαρακτηριστικά οξείας παγκρεατίτιδας. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, μεμονωμένα αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα δεν επαρκούν για να θέσουν την διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας (209). Ακόμη αυξημένα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού παρατηρούνται και σε άλλες ενδοκοιλιακές και εξωκοιλιακές παθήσεις, καθώς έως και στο 14% των ασυμπτωματικών ασθενών με ΙΦΠΕ (210).

Η θεραπεία της οξείας παγκρεατίτιδας στους ασθενείς με ΙΦΠΕ ακολουθεί την ίδια προσέγγιση με το γενικό πληθυσμό και περιλαμβάνει ενυδάτωση, διόρθωση των ηλεκτρολυτικών ανωμαλιών και διαχείριση συμπτωμάτων. Ωστόσο, η θεραπεία της παγκρεατίτιδας μπορεί να δυσκολέψει σε ασθενείς με ενεργό ΙΦΠΕ. Στις περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής παγκρεατίτιδας, τα κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσουν το κίνδυνο νέκρωσης και επιμόλυνσης των συλλογών (200).

Ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει συνοπτικά τη θεραπεία της οξείας παγκρεατίτιδας στους ασθενείς με ΙΦΠΕ (200).

**Πίνακας 14.** Θεραπεία της οξείας παγκρεατίτιδας στους ασθενείς με ΙΦΠΕ.

| <b>Αρχική Θεραπεία της Οξείας Παγκρεατίτιδας</b>   |
|--|
| <b>Διακοπή της Αζαθειοπρίνης και αναλόγων του 5-ASA, εάν υπάρχει πιθανότητα φαρμακευτικής οξείας παγκρεατίτιδας</b>  |
| <b>Γρήγορη και μεγάλη χορήγηση υγρών</b><br>i) 250-500 ml/ώρα (τις πρώτες 12-24 ώρες)<br>ii) Lactate Ringer's προτιμάται των ισότονων κρυσταλοειδών, εκτός και εάν η αιτιολογία της παγκρεατίτιδας είναι η υπερασβεστιαμία<br>iii) Προσαρμογή της έγχυσης των υγρών σύμφωνα με κάθε 6 ώρες μετρήσεις της ουρίας, κρεατινίνης και των ηλεκτρολυτών, καθώς και ανάλογα με την αποβολή ούρων και των συνοσηροτήτων του ασθενούς |
| <b>Αναλγησία</b>   |
| <b>Δίαιτα ουδέν</b><br>i) Σε ήπια οξεία παγκρεατίτιδα, έναρξη σίτισης μπορεί να αρχίσει άμεσα, όταν δε συνυπάρχουν ναυτία, εμετός και κοιλιακό άλγος<br>ii) Σε σοβαρές περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας, εντερική διατροφή ενδείκνυται για πρόληψη των φλεγμονωδών επιπλοκών και θρεπτική υποστήριξη του ασθενούς   |
| <b>Εάν υπάρχει ενεργή ΙΦΠΕ, Infliximab και κορτικοστεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν</b>   |

### **Χρόνια παγκρεατίτιδα**

Η χρόνια παγκρεατίτιδα είναι μία φλεγμονώδη πάθηση η οποία προκαλεί προοδευτική ίνωση και καταστροφή του παγκρεατικού παρεγχύματος, που έχει ως συνέπεια ανεπάρκεια της εξωκρινούς και/ή της ενδοκρινούς μοίρας του. Η επίπτωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 5 έως 12 ανά 100,000 και ο κίνδυνος αυτός φαίνεται ότι είναι αυξημένος σε άτομα που πάσχουν από ανοσομεσολαβούμενες παθήσεις όπως η ΙΦΠΕ (211).

Η χρόνια παγκρεατίτιδα έχει συσχετισθεί με ορισμένους παράγοντες κινδύνου, με το αλκοόλ και το κάπνισμα να είναι τις περισσότερες φορές από τους παράγοντες που μεσολαβούν στην ανάπτυξή της. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, η υπερασβεστιαμία, η υπερλιπιδαιμία, η χρόνια νεφρική νόσος, γενετικές μεταλλάξεις (PRSS1, CFTR, SPINK1), αγγειίτιδες, πάγκρεας divisum, υπερτονικός σφιγκτήρας του Oddi και όγκοι στο φύμα του Vater (212). Οι περισσότερες περιπτώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδας που έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι ιδιοπαθείς (213). Σε λίγες περιπτώσεις είχαν συσχετισθεί με την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, την αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (214) και την πρωτοπαθή χολική κίρρωση (215). Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχει δειχθεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό με ΙΦΠΕ και ΠΣΧ παρουσιάζει αλλοιώσεις στον παγκρεατικό πόρο, όπως διάταση του μείζων παγκρεατικού πόρου ή ακόμα και κλάδων του αλλά χωρίς αυτές οι αλλαγές να συσχετίζονται με εμφάνιση χρόνιας παγκρεατίτιδας (216).

Αρκετοί υποστηρίζουν ότι η χρόνια παγκρεατίτιδα μπορεί να είναι μία εξωεντερική εκδήλωση της ΙΦΠΕ βασιζόμενοι σε σειρές περιστατικών που έχουν αναφερθεί χωρίς όμως να έχει καθοριστεί κάποια αιτιολογική σχέση. Στις περισσότερες περιπτώσεις η χρόνια παγκρεατίτιδα αφορά άνδρες νεαρής ηλικίας οι οποίοι πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα, ενώ στους περισσότερους ασθενείς διαγνώστηκε μετά τη διάγνωση της ΙΦΠΕ (217).

### **Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα**

Η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα είναι μία μορφή χρόνιας παγκρεατίτιδας η οποία χαρακτηρίζεται κλινικά από επεισόδια αποφρακτικού ίκτερου και κοιλιακού άλγους, ιστολογικά από λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση και ίνωση και θεραπευτικά από άμεση απάντηση στα κορτικοστεροειδή. Η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα χωρίζεται σε 2 υπότυπους, τύπου 1 και 2.

*Η τύπου 1 αυτοάνοση παγκρεατίτιδα* θεωρείται η εκδήλωση από το πάγκρεας ενός πολυοργανικού φλεγμονώδους συνδρόμου γνωστό και ως IgG4 σχετιζόμενη πάθηση. Το σύνδρομο αυτό δεν επηρεάζει μόνο το πάγκρεας αλλά και ποικίλα άλλα όργανα όπως τους χοληδόχους πόρους (IgG4 χολαγγειίτιδα), τους σιελογόνους και δακρυϊκούς αδένες (χρόνια σκληρυντική σιελαδενίτιδα, Mikulitz σύνδρομο), τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο (χρόνια περιαορτίτιδα ή οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση), τον θυρεοειδή αδένα (θυρεοειδίτιδα του Riedel), τα νεφρά (IgG4 νεφρίτιδα) και τους λεμφαδένες. Η μέση ηλικία εμφάνισης

της νόσου είναι τα 62 έτη και είναι πιο συχνή στους άνδρες (2 : 1). Τα επίπεδα IgG4 στον ορό είναι αυξημένα (>140mg/dl), ενώ ιστολογικά χαρακτηρίζεται από λοβιδιακή ίνωση, αποφρακτική φλεβίτιδα και λεμφοκυτταρική διήθηση. Για τη διάγνωση της απαιτούνται αυξημένα επίπεδα IgG4 στον ορό (>140) καθώς και περισσότερα από 10 θετικά IgG4 πλασματοκύτταρα στην βιοψία παγκρέατος. Υπάρχει άμεση ανταπόκριση της νόσου σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή, αλλά η υποτροπή της νόσου είναι συχνή μετά τη διακοπή της θεραπείας. Αρκετοί ασθενείς απαιτούν μακροχρόνια χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, η οποία είναι είτε χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών είτε άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων όπως η αζαθειοπρίνη (218).

*Η τύπου 2 αυτοάνοση παγκρεατίτιδα* δεν αποτελεί μέρος πολυσυστηματικής νόσου και συμβαίνει σε μικρότερης ηλικίας ασθενείς σε σχέση με την τύπου 1. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 48 έτη, αλλά μπορεί επίσης να προσβάλει νέους ανθρώπους ακόμα και παιδιά. Η συχνότητα της νόσου είναι η ίδια και στα δύο φύλα. Ο υπότυπος αυτός δε συνδέεται με αυξημένα επίπεδα IgG4 στον ορό ούτε ανιχνεύονται IgG4 θετικά πλασματοκύτταρα. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από αθροίσεις ουδετερόφιλων σε μικρούς και μέσης διαμέτρους παγκρεατικούς πόρους, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε βλάβη του επιθηλίου των πόρων και απόφραξη τους (Granulocytic epithelial lesion, or GEL). Η θεραπεία της τύπου 2 αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας είναι επίσης τα κορτικοστεροειδή αλλά με λιγότερες υποτροπές της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας σε σχέση με την τύπου 1 αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (218).

Η κλινική εικόνα της νόσου περιλαμβάνει ανώδυνο αποφρακτικό ίκτερο εξαιτίας της απόφραξης του κοινού χοληδόχου πόρου, ήπιο κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους η οποία πολλές φορές είναι σημαντική. Η νόσος μπορεί να συνυπάρχει με στεατόρροια ή ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη. Απεικονιστικά (CT/MRI) το πάγκρεας μπορεί να εμφανίζεται διάχυτα ή συγκεντρικά διογκωμένο και η πρόσληψη σκιαγραφικού είναι καθυστερημένη. Στην αξονική τομογραφία απεικονίζεται κάψουλα που μοιάζει με χείλος γύρω από το πάγκρεας.

Όσον αφορά την διεύθυνση της νόσου στους ασθενείς με ΙΦΠΕ φαίνεται ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι πολύ υψηλότερος στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, καθώς ο κίνδυνος προσβολής από τη νόσο είναι κατά 12 με 15 φορές υψηλότερος στους ασθενείς με ΙΦΠΕ και αφορά συχνότερα ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Επίσης, ο τύπος 2 αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας είναι πολύ συχνότερος στους ασθενείς αυτούς, καθώς το 15% με 30% των ασθενών με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα

τύπου 2 πάσχει από ΙΦΠΕ. Τα πιο συχνά συμπτώματα της αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας στους ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι τα ίδια με το γενικό πληθυσμό και είναι ο ανώδυνος αποφρακτικός ίκτερος (214).

### **Παγκρεατικά αυτοαντισώματα**

Αντισώματα έναντι της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (PABs) έχουν περιγραφεί στους ασθενείς με ΙΦΠΕ. Ο επιπολασμός τους κυμαίνεται από 20% έως 30% ανάμεσα στους ασθενείς με νόσο του Crohn και από 2% έως 9% στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (219), ενώ ο επιπολασμός των PABs στα άτομα που δε πάσχουν από ΙΦΠΕ είναι πολύ χαμηλός (<4%) (220). Τα PABs ανήκουν στους IgG και IgA υπότυπους και η μείζων ζυμογόνος γλυκοπρωτεΐνη (major zymogen glycoprotein 2) θεωρείται ο κύριος αντιγονικός στόχος των PABs (221). Φαίνεται ότι τα anti-GP2 συσχετίζονται με την έκταση και συμπεριφορά της νόσου του Crohn. Μελέτες έδειξαν ότι τα IgG anti-GP2 είναι πιο συχνά σε ασθενείς με νόσο του Crohn με στενώσεις και περιεδρική νόσο. Ακόμα είναι πιο συχνά σε ασθενείς που είχαν ηλικία κατά τη διάγνωση  $\leq 16$  έτη, εντόπιση στον ειλέο και είχαν υποβληθεί λόγω της νόσου σε χειρουργείο (222, 223).

Αξίζει πάντως να αναφερθεί ότι τα PABs έχουν ανιχνευθεί και σε αρκετές άλλες παθήσεις όπως στην ανθεκτική κοιλιοκάκη και στην ΠΣΧ και στους ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα (224, 225).

### **Καλοήθειες παγκρεατικές ανωμαλίες**

Ασυμπτωματική αύξηση της αμυλάσης ή/και της λιπάσης ορού στους ασθενείς με ΙΦΠΕ δεν είναι σπάνια. Συμβαίνει στο 8% με 21% των ασθενών με ΙΦΠΕ και δε συσχετίζεται με άλλα αίτια, όπως νεφρική ανεπάρκεια, νόσος των σιελογόνων αδένων ή μακροαμυλασαιμία (226, 227). Φαίνεται ότι δε συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου (210). Πιθανή εξήγηση είναι η αυξημένη απορροφησιμότητα της αμυλάσης από τον εντερικό αυλό λόγω της εντερικής φλεγμονής (213). Επιπλέον, ανωμαλίες του παγκρεατικού πόρου έχουν αναφερθεί στους ασθενείς με ΙΦΠΕ χωρίς να υπάρχει κάποια συνυπάρχουσα παγκρεατική νόσος (228). Προς το παρόν φαίνεται ότι οι ασυμπτωματικές απεικονιστικές ανωμαλίες του παγκρέατος, καθώς και η ασυμπτωματική αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων δεν απαιτεί κάποια επιπλέον διερεύνηση, εφόσον ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός.

## ΙΦΠΕ ΚΑΙ ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

### Ηπατίτιδα Α

Η ηπατίτιδα Α προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας Α (HAV) ο οποίος είναι ένας DNA ιός. Συνήθως είναι μία αυτοπεριοριζόμενη ασθένεια και δε μεταπίπτει σε χρόνια φάση, ενώ η κεραυνοβόλος μορφή της ηπατίτιδας Α είναι ασυνήθης και συμβαίνει σε λιγότερο από το 1% των περιπτώσεων.

Η επίπτωση της νόσου παγκοσμίως είναι υψηλή καθώς εκτιμάται ότι κάθε χρόνο νοσούν 1,4 εκατομμύρια νέοι ασθενείς. Ο ιός της ηπατίτιδας Α μεταδίδεται μέσω της κοπρανοστοματικής οδού, είτε από την επαφή από άτομο με άτομα είτε από την κατανάλωση μολυσμένου φαγητού ή ύδατος. Ακόμη σπάνια μπορεί να μεταδοθεί διαδερμικά μέσω επαφής με το αίμα. Παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση της νόσου θεωρούνται η διαμονή σε ενδημικές περιοχές με χαμηλές συνθήκες υγιεινής, η σεξουαλική επαφή μεταξύ ομοφυλόφιλων ανδρών, η χρόνια ηπατική νόσο και η χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών. Η περίοδος επώασης του HAV είναι περίπου 28 ημέρες και κυμαίνεται από 15 έως 50 ημέρες. Η κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει ναυτία, εμετό, διάρροια, κοιλιακό άλγος και πυρετό.

Όσον αφορά την ηπατίτιδα Α και την ΙΦΠΕ, όλοι οι ασθενείς με ΙΦΠΕ πρέπει να ελέγχονται για ανοσία έναντι του HAV, και όσοι δεν διαθέτουν (IgG-HAV: αρνητικό) πρέπει να εμβολιάζονται με το δύο δόσεων εμβόλιο, στους 0 μήνες και στους 6 έως 12 μήνες, καθώς οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο για κεραυνοβόλο ηπατίτιδα Α. Τα ποσοστά επιτυχούς απάντησης στον εμβολιασμό στους ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι αρκετά υψηλά (97,6%), αλλά σύμφωνα με μία προοπτική μελέτη φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΙΦΠΕ οι οποίοι λαμβάνουν anti-TNF παράγοντα εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά (92,6% έναντι 99,1%) ορομετατροπής σε σχέση με αυτούς που δε λαμβάνουν (229).

### Ηπατίτιδα Β

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας καθώς είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες φλεγμονής του ήπατος και η κύρια αιτία ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Υπολογίζεται ότι το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού έχει ανοσολογική



απόδειξη παρελθούσας ή ενεργού λοίμωξης από HBV και ότι περίπου 400 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β (230)(231). Το εύρος της φυσικής πορείας της νόσου και οι κλινικές εκδηλώσεις της ποικίλουν και κυμαίνονται από ανενεργούς φορείς της νόσου έως χρόνια εξελισσόμενη ηπατίτιδα Β, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση του ήπατος ή ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (232). Ο ιός της ηπατίτιδας Β μπορεί να μεταδοθεί διαδερμικά με επαφή με αίμα ή παράγωγα αυτού, παραδείγματος χάριν από μολυσμένες σύριγγες, βελόνες, μέσω αιμοκάθαρσης ή από οδοντιατρικές εργασίες. Ακόμα μπορεί να μεταδοθεί με τη σεξουαλική επαφή, καθώς και περιγεννητικά (233).

Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι ένας διπλής έλικας DNA ιός και κατηγοριοποιείται σε 8 ορότυπους (Α-Η) (234). Η διάγνωση της λοίμωξης από τον HBV γίνεται με την εύρεση θετικού αυστραλιανού αντιγόνου (HbSAg). Όταν το αυστραλιανό αντίγονο παραμένει θετικό για περισσότερους από έξι μήνες τότε υπάρχει χρόνια λοίμωξη από HBV. Ο βαθμός χρονιότητας της νόσου εξαρτάται από την ηλικία και την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς. Έτσι ενώ μόνο το 5% των υγιών ενηλίκων θα μεταπέσουν σε χρόνια ηπατίτιδα Β, το 100% των νεογνών που μολύνονται από τη μητέρα τους μεταπίπτουν σε χρονιότητα. Όσον αφορά τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα αυτά έχουν ενδιάμεσα ποσοστά.

Η χρόνια λοίμωξη από HBV χωρίζεται σε 4 φάσεις οι οποίες αντικατοπτρίζουν τον υικό πολλαπλασιασμό και το ανοσολογικό επίπεδο του ασθενούς. Η διάρκεια της κάθε φάσης ποικίλει και επίσης δεν είναι απαραίτητο κάθε ασθενής να εκδηλώσει όλες τις φάσεις:

i. Φάση ανοσοανοχής. Σε αυτήν τη φάση υπάρχει υψηλός ρυθμός πολλαπλασιασμού του ιού, με ελάχιστη φλεγμονή στο ήπαρ. Τα επίπεδα του HBV DNA είναι αυξημένα και οι τρανσαμινάσες είναι φυσιολογικές, ενώ η βιοψία ήπατος δείχνει καμία σημαντική φλεγμονή και ίνωση. Η διάρκεια αυτής της φάσης παρουσιάζει πολύ μεγάλο εύρος και διαρκεί πιο πολύ στα άτομα που προσβλήθηκαν περιγεννητικά. Με την πάροδο των χρόνων και ιδιαίτερα κατά την ενηλικίωση αυξάνονται οι πιθανότητες για μετάβαση από την φάση ανοσοανοχής στην HBeAg-θετικοί ανοσοενεργή φάση.

ii. HBeAg-θετική ανοσοενεργή φάση. Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα HBV DNA καθώς και τρανσαμινασών λόγω της ηπατικής καταστροφής που συνοδεύει αυτή η φάση. Η μέση ηλικία εμφάνισης αυτής της φάσης είναι τα 30 χρόνια στους ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τη νόσο σε νεαρή ηλικία. Η ορομετατροπή του HBe αντιγόνου σηματοδοτεί την μετατροπή από την ενεργό φάση στην ανενεργό.

iii. Ανενεργός φάση της χρόνιας ηπατίτιδας Β. Σε αυτή τη φάση τα επίπεδα του HBV DNA είναι χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα, τα επίπεδα των τρανσαμινασών είναι φυσιολογικά και το anti-HBe είναι θετικό. Η βιοψία ήπατος δείχνει ελάχιστη φλεγμονή αλλά ίνωση, η οποία αντικατοπτρίζει παρελθούσα ηπατική καταστροφή. Ανάμεσα στους ασθενείς που πραγματοποιείται αυτόματα η HBeAg ορομετατροπή το 67%-80% θα συνεχίσει να παραμένει στην ανενεργό φάση, ενώ το 4% με 20% των ανενεργών φορέων θα μεταπέσουν πάλι στην ενεργό φάση.

iv. HBeAg-αρνητικό φάση επανεργοποίησης. Ανάμεσα στους ασθενείς με ορομετατροπή του HBeAg σε anti-HBe, 10-30% θα συνεχίσουν να έχουν υψηλές τρανσαμινάσες και υψηλά επίπεδα HBV DNA και 10-20% των ασθενών στην ανενεργή φάση θα έχουν επανεργοποίηση του ιού. Αυτό συμβαίνει λόγω μεταλλάξεων που πραγματοποιούνται στον precore ή core εκκινητή.

**Πίνακας 15.** Φάσεις της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

| Φάσεις της ηπατίτιδας                          | ALT         | HBV-DNA                                  | HBeAg    | Ιστολογία ήπατος                      |
|--|-------------|--|----------|---------------------------------------|
| <b>Φάση ανοσοανοχής</b>                        | Φυσιολογική | Αυξημένο, συνήθως >10 <sup>6</sup> IU/mL | Θετικό   | Ελάχιστη φλεγμονή και ίνωση           |
| <b>HBeAg-θετική ανοσοενεργή φάση</b>           | Αυξημένη    | Αυξημένο >20,000 IU/mL                   | Θετικό   | Ενδιάμεση έως σοβαρή φλεγμονή ή ίνωση |
| <b>Ανενεργός φάση της χρόνιας ηπατίτιδας Β</b> | Φυσιολογική | Χαμηλό ή μη ανιχνεύσιμο < 2,000 IU/mL    | Αρνητικό | Ελάχιστη φλεγμονή αλλά ποικίλη ίνωση  |
| <b>HBeAg-αρνητικό Φάση επανεργοποίησης</b>     | Αυξημένη    | Αυξημένο >2,000 IU/mL                    | Αρνητικό | Ενδιάμεση έως σοβαρή φλεγμονή ή ίνωση |

Λόγω της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας που λαμβάνουν οι ασθενείς με ΙΦΠΕ και των μεταγγίσεων αίματος καθώς και των ενδοσκοπικών κα/ή χειρουργικών πράξεων που υποβάλλονται θεωρείται ότι διατρέχουν ένα αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ωστόσο υπάρχουν μελέτες οι οποίες αμφισβητούν αυτή τη θεωρία. Μία ισπανική πολυκεντρική μελέτη στην οποία περιελήφθησαν 2.076 ασθενείς με ΙΦΠΕ, κατέγραψε χαμηλό επιπολασμό HBV λοίμωξης ανάμεσα στους ασθενείς ο οποίος ήταν παρόμοιος με αυτόν του γενικού πληθυσμού. Παρούσα ή/ και παρελθούσα λοίμωξη ανεβρέθηκε στο 8% και στο 7,1% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn, αντιστοίχως. Επίσης παράγοντες όπως η νεαρή ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό ιογενούς ηπατίτιδας, καθώς και η μέση και σοβαρή βαρύτητα της νόσου συνδέθηκαν με υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης από HBV (235).

Εξαιτίας της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας που λαμβάνουν οι ασθενείς με φορεία της ηπατίτιδας Β και ΙΦΠΕ, ειδικότερα οι ασθενείς που είναι υπό θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επανεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β. Σε μία πολυκεντρική μελέτη εκτιμήθηκε ο κίνδυνος επανεργοποίησης του HBV σε ασθενείς με ΙΦΠΕ θεραπευόμενους με ανοσοκατασταλτικά. Ηπατική καταστροφή καταγράφηκε στους 9 από τους 25 (36%) ασθενείς που ήταν θετικοί για το αυστραλιανό αντιγόνο (HBsAg). Από τη μελέτη φάνηκε ότι η ταυτόχρονη χρήση 2 ή περισσότερων ανοσοκατασταλτικών αποτελεί ανεξάρτητο κίνδυνο επανεργοποίησης του ιού. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA και δεν λάμβαναν προφυλακτική θεραπεία είχαν υψηλό κίνδυνο επανεργοποίησης του ιού (236). Γι' αυτό το λόγο οι ασθενείς με ΙΦΠΕ που δέχονται ανοσοκατασταλτική θεραπεία πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή οργάνωση για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα [European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)] (194):

(1) Οι οροαρνητικοί ασθενείς για αυστραλιανό αντιγόνο και για anti-HBc που δεν έχουν τίτλο αντισωμάτων προστατευτικό για τον HBV (anti-HBs<10 mIU/mL) πρέπει να εμβολιάζονται. Ωστόσο έχει παρατηρηθεί ότι η απάντηση στον εμβολιασμό (Anti-HBs>10 mIU/mL) στους ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι χαμηλότερη (<50%) (237) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (approximately 95%). Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στον ορό κατά της έναρξης του εμβολιασμού, η πολυετή διάρκεια της ΙΦΠΕ και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή συνδέονται με ηπιότερη απάντηση στον εμβολιασμό

(238). Επίσης πολλοί ασθενείς με ΙΦΠΕ με προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων χάνουν τη προστασία αυτή με τη πάροδο του χρόνου. Ο κίνδυνος απώλειας των προστατευτικού τίτλου των anti-HBs αντισωμάτων είναι υψηλότερος στους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες (hazard ratio=3.1) (239).

(2) Στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (HBsAg+), συστήνεται προφυλακτική θεραπεία με νουκλεοσιδικά ή νουκλεοτιδικά ανάλογα.

(3) Οι ασθενείς που έχουν παρελθούσα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β (HBsAg αρνητικό και anti-HBc θετικό) πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν αύξηση των τρανσαμινασών.

## **Ηπατίτιδα C**

Η χρόνια ηπατίτιδα από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί ένα από τα πιο συχνά αίτια φλεγμονής του ήπατος καθώς εκτιμάται ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας C είναι περίπου 2,5%, το οποίο σημαίνει ότι περίπου 160 εκατομμύρια ασθενείς πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C (240). Η συχνότητα μετάπτωσης της νόσου από οξεία ηπατίτιδα σε χρόνια είναι υψηλή καθώς εκτιμάται ότι το 75% με 80% των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα C θα μεταπέσουν σε χρόνια ηπατίτιδα. Η χρόνια λοίμωξη από HCV συνδέεται στενά με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου, καθώς το 15%-20% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C θα αναπτύξουν κίρρωση σε χρονική περίοδο 20 έως 30 χρόνων από την έναρξη της νόσου (241). Ο ιός της ηπατίτιδας C είναι ένας RNA ιός και μεταδίδεται κυρίως μέσω της χρήσης ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών, των μεταγγίσεων αίματος και της αιμοκάθαρσης. Η δυνατότητα μετάδοσης του ιού με τη σεξουαλική επαφή παραμένει ακόμα ασαφής, ενώ ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης είναι χαμηλός (242).

Ο HCV είναι ένας RNA ιός και ταξινομείται σε 6 γονότυπους (1-6) και 67 υπότυπους (a-z) (243). Στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. ο γονότυπος 1 είναι ο πιο συχνός, ενώ ο πιο κοινός γονότυπος στους χρήστες ναρκωτικών είναι ο γονότυπος 3. Οι γονότυποι δεν έχουν μόνο επιδημιολογική σημασία αλλά καθορίζουν τη φαρμακευτική αγωγή, τη διάρκεια και τη πρόγνωση της θεραπείας. Η διάγνωση της ηπατίτιδας C καθορίζεται από την ανίχνευση του HCV RNA, ενώ η διάγνωση της χρόνιας ηπατίτιδας C απαιτεί την ανίχνευση του HCV RNA μετά από 6 μήνες, καθώς η αυτόματη ιολογική κάθαρση είναι πολύ σπάνια μετά από αυτό το χρονικό διάστημα.

Η λοίμωξη από HCV σε ασθενείς με ΙΦΠΕ φαίνεται ότι δεν είναι συχνή. Σε μία πολυκεντρική ισπανική μελέτη στην οποία συμπεριλήφθησαν 2.076 ασθενείς με ΙΦΠΕ, ο επιπολασμός παρελθούσας ή ενεργού λοίμωξης από HCV ήταν χαμηλός και ήταν 1.3% και 2.3% σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn, αντιστοίχως (235). Οι ασθενείς με ΙΦΠΕ και χρόνια ηπατίτιδα C έχουν ιδιαιτερότητες, καθώς η θεραπεία της μία ασθένειας μπορεί να επηρεάσει την άλλη. Ωστόσο, αυτή η άποψη είναι αμφιλεγόμενη. Σε μία μελέτη η οποία περιελάμβανε 15 ασθενείς με HCV και ΙΦΠΕ θεραπευόμενους με ιντερφερόνη, μόνο ένας ασθενής εκδήλωσε έξαρση της νόσου κατά τη διάρκεια της αντικής θεραπείας (244). Συγχρόνως η ανάπτυξη καινούργιων φαρμάκων κατά της ηπατίτιδα C ελαχιστοποιεί την επίδραση στην πορεία της ΙΦΠΕ. Όσον αφορά την επίδραση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας της ΙΦΠΕ στην πορεία της ηπατίτιδας C, σε μία ισπανική μελέτη ηπατική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε μόνο στο 16% (8/51) των ασθενών με ΙΦΠΕ και θετικό HCV-RNA. Από τους 8 ασθενείς, οι 7 ασθενείς θεραπεύονταν με κορτικοστεροειδή και ένας με αζαθειοπρίνη (236). Επίσης φαίνεται ότι η χρήση infliximab στους ασθενείς με HCV είναι ασφαλής. Σε μία αναδρομική μελέτη, πέντε ασθενείς με ΙΦΠΕ και λοίμωξη από HCV θεραπεύονταν με infliximab. Μόνο ένας ο οποίος έπασχε και από HIV εμφάνισε αυξήσεις των βιοχημικών ηπατικών δοκιμασιών (245).

## **Ηπατίτιδα E**

Ο ιός της ηπατίτιδας E (HEV) είναι ένας ζωοανθρωπονόσος RNA ιός που ευθύνεται για την ηπατίτιδα E. Υπάρχουν πέντε πιθανοί οδοί μετάδοσης του ιού: η κοπρανοστοματική οδός, η ζωνόσος με την έκθεση σε μολυσματικά σωματικά υγρά μολυσμένων ζώων, η τροφιμογενής μέσω κατανάλωσης προϊόντων μολυσμένων ζώων, η αιματογενής και η κάθετη οδός.

Μέσω της μοριακής ανάλυσης του HEV αναγνωρίστηκαν τέσσερις γονότυποι του ιού, οι οποίοι εμφανίζουν διαφορετική γεωγραφική κατανομή. Ο γονότυπος 1, ο οποίος έχει απομονωθεί σε περιοχές της Ασίας και της Αφρικής. Ο γονότυπος 2 ο οποίος περιέχει στελέχη αναγνωρισμένα στο Μεξικό και στη δυτική Αφρική. Ο γονότυπος 3 περιλαμβάνει στελέχη σε αναπτυγμένες χώρες στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. και ο γονότυπος 4 έχει απομονωθεί κυρίως στη Κίνα, στην Ιαπωνία και στην Ταϊβάν. Η κλινική πορεία της νόσου είναι στη πλειοψηφία των περιπτώσεων οξεία αυτοπεριοριζόμενη νόσος, αλλά σπάνια

μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια νόσος ή ως κεραυνοβόλο μορφή σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, καθώς και σε εγκύους. Ο επιπολασμός του HEV στην Ελλάδα σύμφωνα με μια μελέτη βασισμένη σε αιμοδότες είναι 9,14% (246).

Όσον αφορά τον επιπολασμό και τη βαρύτητα της νόσου στους ασθενείς με ΙΦΠΕ τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Σε μία προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην Ισπανία ο επιπολασμός της HEV στους ασθενείς με ΙΦΠΕ ήταν παρόμοιος με αυτού του γενικού πληθυσμού, ενώ δε καταγράφηκαν περιπτώσεις χρονιότητας (247).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη αυτή είναι αναδρομική και με βάση όσα αναφέρθηκαν παραπάνω έχει ως στόχο να μελετήσει τις εκδηλώσεις και επιπλοκές από το ήπαρ, τις χοληφόρους οδούς και το πάγκρεας στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων και να συσχετισθούν με διάφορες παραμέτρους. Ειδικότερα με τη μελέτη αυτή εξετάστηκαν τα παρακάτω:

1. Καταγραφή των εκδηλώσεων από το ήπαρ, τα χοληφόρα και το πάγκρεας στους ασθενείς με ΙΦΠΕ και συσχέτιση αυτών με το φύλλο και την ηλικία των ασθενών, καθώς και με τη νόσο.
2. Περιγραφή εκδηλώσεων ήπατος-χοληφόρων-παγκρέατος τα οποία μπορούν να αποδοθούν στην φαρμακευτική αγωγή.
3. Ειδικότερα, μελέτη και καταγραφή των ασθενών με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα και συσχέτιση της με τη νόσο.
4. Καταγραφή της πορείας της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας στην πορεία του χρόνου.
5. Καταγραφή του επιπολασμού της χρόνιας ηπατίτιδας Β και C στους ασθενείς με ΙΦΠΕ, καθώς και καταγραφή των εξάρσεων των ηπατίτιδων Β και C και συσχέτιση με τη νόσο και τη φαρμακευτική αγωγή.



## ΥΛΙΚΟ

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (Π.Γ.Ν.Ι.) και βασίστηκε στο αρχείο των ασθενών με ΙΦΠΕ που υπάρχει στη Γαστρεντερολογική κλινική. Η διάγνωση της ΙΦΠΕ ήταν κλινική, ενδοσκοπική και ιστολογική. Συνολικά, καταγράφηκαν 602 ασθενείς με ΙΦΠΕ οι οποίοι είχαν παρακολουθηθεί στο Π.Γ.Ν.Ι μέχρι το 2016.

Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση ήταν τα 39 έτη (Std. Dev. 17.4) και οι 358 ήταν άνδρες (59,8%) και οι 244 ήταν γυναίκες (40,2%). Το 53.5% των ασθενών με ΙΦΠΕ έπασχε από ΕΚ, το 38.5% από νόσο του Crohn και το 8% από μη καθορισμένη κολίτιδα. Το κύριο σύμπτωμα κατά τη διάγνωση της νόσου ήταν οι αιματηρές κενώσεις (38.5%). Ειδικότερα, στους ασθενείς με νόσο του Crohn ήταν οι διάρροιες (49%) ενώ τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήταν οι αιματηρές κενώσεις (60%). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν τα 5,8 έτη.

Στους ακόλουθους πίνακες φαίνονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών καθώς και η συχνότητα του κύριου συμπτώματος κατά τη διάγνωση της νόσου.

**Πίνακας 2.** Προέχων σύμπτωμα των ασθενών κατά τη διάγνωση της ΙΦΠΕ

|                 | <i>Ελκώδης κολίτιδα</i> | <i>Νόσος του Crohn</i> | <i>Μη καθορισμένη κολίτιδα</i> |
|-----------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Αριθμός ασθενών | 322 (53.5%)             | 232 (38.5%)            | 48 (8%)                        |
| Φύλο (Α/Γ)      | 59%/41%<br>(188/134)    | 64%/36%<br>(148/84)    | 58%/42%<br>(28/20)             |

**Πίνακας 1.** Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που περιελήφθησαν στη μελέτη

| Προέχων σύμπτωμα   | <i>Ελκώδης κολίτιδα</i> | <i>Νόσος του Crohn</i> | <i>Μη καθορισμένη κολίτιδα</i> |
|--------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Αιματηρές κενώσεις | 77%                     | 11%                    | 56%                            |
| Διάρροιες          | 18%                     | 64%                    | 39%                            |
| Κοιλιακό άλγος     | 4%                      | 15%                    | 5%                             |
| Απώλεια βάρους     | 0%                      | 1%                     | 0%                             |
| Πυρετός            | 0%                      | 1%                     | 0%                             |
| Άλλο               | 1%                      | 9%                     | 0%                             |

Κάθε ασθενής που συμπεριελήφθηκε στη μελέτη είχε εργαστηριακό έλεγχο κατά τη περίοδο της διάγνωσης, κατά τη τελευταία φορά της παρακολούθησης, αλλά και αρκετές άλλες ενδιάμεσες φορές, με τα μεσοδιαστήματα των εξετάσεων να είναι μικρότερα των έξι μηνών. Στον εργαστηριακό έλεγχο περιλαμβάνονται ο αιματοκρίτης, όλοι οι ηπατικοί βιοχημικοί δείκτες όπως η ασπαρτική τρανσφεράση (AST), η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), η αλκαλική φωσφατάση (ALP), η γ-γλουταμυλτρανσφεράση (γ-GT), η άμεση και έμμεση χολερυθρίνη και η αμυλάση.

Από τους 602 ασθενείς οι 220 είχαν υποβληθεί σε κάποιο απεικονιστικό έλεγχο (36.5%). Από αυτούς οι 134 ήταν άνδρες, ενώ οι 86 ήταν γυναίκες. Οι 107 έπασχαν από ελκώδη κολίτιδα, ενώ οι 113 από νόσο του Crohn. Η πιο συχνή απεικονιστική μέθοδος ήταν ο υπέρηχος κοιλίας στον οποίο υπεβλήθησαν 175 ασθενείς. Οι υπόλοιπες απεικονιστικές μέθοδοι ήταν η αξονική τομογραφία (CT), η Μαγνητική τομογραφία (MRI), η Μαγνητική χολαγγειογραφία (MRCP) και η ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε 92, 13, 7 και 6 ασθενείς, αντιστοίχως.

Συνολικά περισσότεροι από 200 ασθενείς ελέχθηκαν έναντι των ιογενών ηπατίτιδων Β και C. Για αυτό το λόγο ελέχθησαν για το αυστραλιανό αντιγόνο (HBs) και για τα αντισώματα έναντι του αυστραλιανού αντιγόνου (anti-HBs), του πυρηνικού αντιγόνου (anti-HBc) και της ηπατίτιδας C (anti-HCV).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Από τους 220 ασθενείς με ΙΦΠΕ που υποβλήθηκαν σε κάποια απεικονιστική μέθοδο συνολικά διαπιστώθηκαν 120 περιπτώσεις με παθολογικά ευρήματα, οι οποίες κυμαίνονται από καλοήθεις και ασυμπτωματικές παθήσεις, όπως οι ηπατικές κύστες μέχρι κακοήθεις και απειλητικές για τη ζωή παθήσεις όπως η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και το χολαγγειοκαρκίνωμα.

Συγκεκριμένα από το χοληφόρο σύστημα, το πιο συχνό εύρημα ήταν η χολολιθίαση η οποία ανευρέθηκε σε 32 ασθενείς. Από αυτούς οι 20 έπασχαν από νόσο του Crohn και οι 12 από ελκώδη κολίτιδα. Τα άλλα ευρήματα ήταν οι πολύποδες της χοληδόχου κύστεως, η χολοκυστίτιδα, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και το χολαγγειοκαρκίνωμα.

Από το ήπαρ υπήρξαν τα περισσότερα ευρήματα με την λιπώδη διήθηση του ήπατος να συνυπάρχει σε 44 ασθενείς. Από αυτούς οι 28 ήταν άνδρες και οι 16 ήταν γυναίκες, ενώ οι 28 έπασχαν από ελκώδη κολίτιδα και οι 16 από νόσο του Crohn. Τα υπόλοιπα ευρήματα περιλαμβάνουν το αιμαγγείωμα, τις ηπατικές κύστες, τα πολλαπλά ηπατικά αποστήματα, την θρόμβωση της πυλαίας φλέβας και τη κίρρωση.

Από το πάγκρεας, λιπώδης διήθηση του παγκρέατος ανευρέθηκε μόνο σε 2 περιπτώσεις.

**Πίνακας 3.** Απεικονιστικά ευρήματα των ασθενών

| <b>Όργανο</b>           | <b>Απεικονιστικά ευρήματα</b>       | <b>Περιπτώσεις</b> |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| <b>Ήπαρ</b>             | Λιπώδες ήπαρ                        | 44                 |
|                         | Αιμαγγείωμα                         | 11                 |
|                         | Ηπατικές κύστες                     | 14                 |
|                         | Ηπατικά αποστήματα                  | 1                  |
|                         | Κίρρωση                             | 1                  |
| <b>Χοληφόρο σύστημα</b> | Χολολιθίαση                         | 32                 |
|                         | Πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα | 7                  |
|                         | Χολοκυστίτις                        | 7                  |
|                         | Πολύποδες χοληδόχου κύστεως         | 5                  |
|                         | Χολαγγειοκαρκίνωμα                  | 1                  |
| <b>Πάγκρεας</b>         | Λιπώδες πάγκρεας                    | 2                  |

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

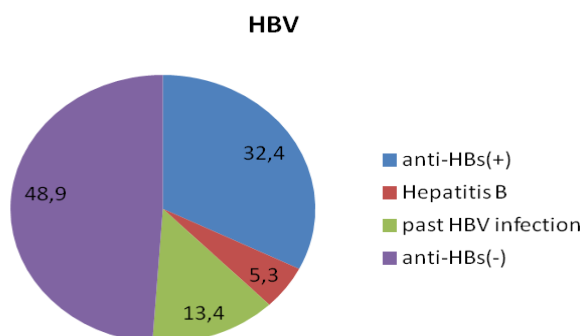
Από τη σύγκριση του βιοχημικού ηπατικού ελέγχου κατά τη διάγνωση της νόσου και της τελευταίας φοράς κατά την παρακολούθηση του ασθενούς δεν προέκυψε κάποια διαφορά όπως φαίνεται και στον πίνακα που ακολουθεί:

**Πίνακας 4.** Ηπατικά βιοχημικά των ασθενών κατά τη διάγνωση της ΙΦΠΕ και κατά τη τελευταία φορά παρακολούθησης. LFT: Ηπατικές βιοχημικές δοκιμασίες

| Ηπατικές βιοχημικές δοκιμασίες | LFT κατά τη διάγνωση  | LFT την τελευταία φορά |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------|
| AST                            | 23.9 (Std. Dev. 20.5) | 25.5 (Std. Dev. 16.1)  |
| ALT                            | 24.8 (Std. Dev. 23.1) | 26.7 (Std. Dev. 27.3)  |
| ALP                            | 90 (Std. Dev. 70.1)   | 82.3 (Std. Dev. 65.8)  |
| γ-GT                           | 29.7 (Std. Dev. 49.3) | 26.9 (Std. Dev. 30.5)  |

## ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

Από τους συνολικά 225 ασθενείς που ελέγχθηκαν για χρόνια ηπατίτιδα Β και C προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα: Το 5,3% (12/225) των ασθενών έπασχε από ηπατίτιδα Β καθώς είχε αυστραλιανό αντιγόνο θετικό, το 13,4% (28/208) των ασθενών είχε παρελθούσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β καθώς ήταν θετικοί για το αντίσωμα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου και αρνητικοί για το αυστραλιανό αντιγόνο και μόνο το 32,4% (67/207) είχαν ανοσία έναντι της ηπατίτιδας Β. Στο παρακάτω σχεδιάγραμμα απεικονίζονται τα δεδομένα.



Όσον αφορά την ηπατίτιδα C, το 3% των ασθενών (6/201) ήταν θετικοί για το αντίσωμα έναντι της ιογενούς ηπατίτιδα C (anti-HCV: θετικό), αλλά μόνο ένας ασθενής έπασχε από χρόνια ηπατίτιδα C (HCV-RNA: θετικό).

Επίσης, υπήρξαν δύο περιπτώσεις αναζωπύρωσης της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας B σε ασθενείς με νόσο του Crohn που ελάμβαναν αζαθειοπρίνη. Και οι δύο ασθενείς έπασχαν από ανενεργό χρόνια ηπατίτιδα B με ηπατικά ένζυμα εντός φυσιολογικών τιμών πριν την έναρξη της αζαθειοπρίνης και δεν ελάμβαναν χημειοπροφύλαξη. Και στις δύο περιπτώσεις η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν μεγαλύτερη από 10 φορές από τα ανώτατα φυσιολογικά επίπεδα (ULN) και το HBV-DNA ήταν μεγαλύτερο από 20.000 IU/mL. Στη μία περίπτωση, η αναζωπύρωση συνέβη 8 μήνες έπειτα από την έναρξη της αζαθειοπρίνης και 2 μήνες μετά την έναρξη 8 mg μεθυλπρεδνιζολόνης. Το HBV-DNA ήταν περίπου 10,000 IU/mL, η ALT 94 U/L και η AST 83 U/L. Μετά την αναζωπύρωση, η μεθυλπρεδνιζολόνη διεκόπη και ο ασθενής έλαβε entecavir ως αγωγή έναντι της ηπατίτιδας B, πετυχαίνοντας τόσο βιοχημική όσο και ιολογική απάντηση (HBV-DNA: αρνητικό). Στην άλλη περίπτωση, η αναζωπύρωση συνέβηκε 50 ημέρες μετά την έναρξη της αζαθειοπρίνης και το HBV-DNA ήταν περίπου 20,000 IU/mL η ALT 104 U/L και η AST 84 U/L. Ο ασθενής αυτός θεραπεύτηκε με tenofovir, πετυχαίνοντας επίσης βιοχημική και ιολογική απάντηση.

Ακόμη, σε μία γυναίκα ασθενή, που έπασχε από ελκώδη κολίτιδα και ήταν σε αγωγή με αζαθειοπρίνη τα τελευταία 2 έτη, με διαγνωσμένη ηπατίτιδα C (HCV-RNA: θετικό) και ήπια τρανσαμινασαιμία (ALT<2x ULN) σημειώθηκε αύξηση των τρανσαμινασών (ALT>2x ULN). Η ασθενής έλαβε επιτυχώς θεραπεία με ledipasvir 90 mg και sofosbuvir 400 mg για 12 εβδομάδες, και επιτεύχθηκε ιολογική απάντηση μετά τη θεραπεία (Sustained virological response: 12SVR). Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων ήρθαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά το τέλος της θεραπείας για την ηπατίτιδα C.

## **ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΣΚΛΗΡΗΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑ**

Από τους 602 ασθενείς με ΙΦΠΕ, καταγράφηκαν 7 ασθενείς στους οποίους διαγνώστηκε πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Παραδόξως, οι 5 από αυτούς έπασχαν από νόσο του Crohn και οι δύο από ελκώδη κολίτιδα. Οι 5 ήταν άνδρες και οι 2 γυναίκες. Εκτός από μία περίπτωση, στην οποία η ΙΦΠΕ διαγνώστηκε επτά χρόνια μετά την ΠΣΧ στις υπόλοιπες 6 περιπτώσεις ΙΦΠΕ και ΠΣΧ διεγνώσθησαν την ίδια χρονική περίοδο. Ο



μέσος όρος ηλικίας των ασθενών κατά τη διάγνωση της ΠΣΧ ήταν 32,8 έτη (από 17 έως 56) και η μέση διάρκεια παρακολούθησης της ΠΣΧ ήταν τα 10 έτη (από 1 έως 19). Μία ασθενής υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση ήπατος εξαιτίας της ηπατικής ανεπάρκειας που ανέπτυξε 9 χρόνια μετά την διάγνωση της ΠΣΧ, ενώ ένας άλλος ασθενής ανέπτυξε κίρρωση 12 χρόνια μετά τη διάγνωση. Χολολιθίαση ανευρέθηκε σε 2 από τους 7 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ουρσοδεοξυχολικό οξύ ως θεραπεία για την ΠΣΧ. Ο ακόλουθος πίνακας δείχνει τον ηπατικό βιοχημικό έλεγχο κατά την τελευταία εξέταση στο Π.Γ.Ν.Ι., τη διάρκεια της νόσου, την ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση της νόσου, καθώς και την έκβαση της νόσου.

**Πίνακας 5.** Συνοπτική παρουσίαση των ασθενών με ΙΦΠΕ και πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα.

| Φύλλο των ασθενών | Ηλικία κατά τη διάγνωση (Έτη) | Τύπος της ΙΦΠΕ | AST (U/L) | ALT (U/L) | ALP (U/L) | GGT (U/L) | TBL (mg/dL) | Διάρκεια της ΠΣΧ (Έτη) | Έκβαση                      |
|-------------------|-------------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|------------------------|-----------------------------|
| 1. Άνδρας         | 32                            | CD             | 31        | 49        | 53        | 30        | 1           | 14                     | Αργή εξέλιξη                |
| 2. Άνδρας         | 48                            | UC             | 33        | 62        | 103       | 132       | 0.8         | 9                      | Αργή εξέλιξη                |
| 3. Γυναίκα        | 51                            | CD             | 133       | 190       | 716       | 171       | 3.7         | 9                      | Πριν τη μεταμόσχευση ήπατος |
| 4. Άνδρας         | 17                            | CD             | 14        | 19        | 50        | 33        | 0.7         | 1                      | Αργή εξέλιξη                |
| 5. Γυναίκα        | 55                            | CD             | 41        | 56        | 43        | 15        | 0.9         | 19                     | Αργή εξέλιξη                |
| 6. Άνδρας         | 27                            | CD             | 18        | 15        | 61        | 21        | 0.9         | 5                      | Αργή εξέλιξη                |
| 7. Άνδρας         | 68                            | UC             | 97        | 58        | 92        | 41        | 0.7         | 12                     | Κίρρωση                     |

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

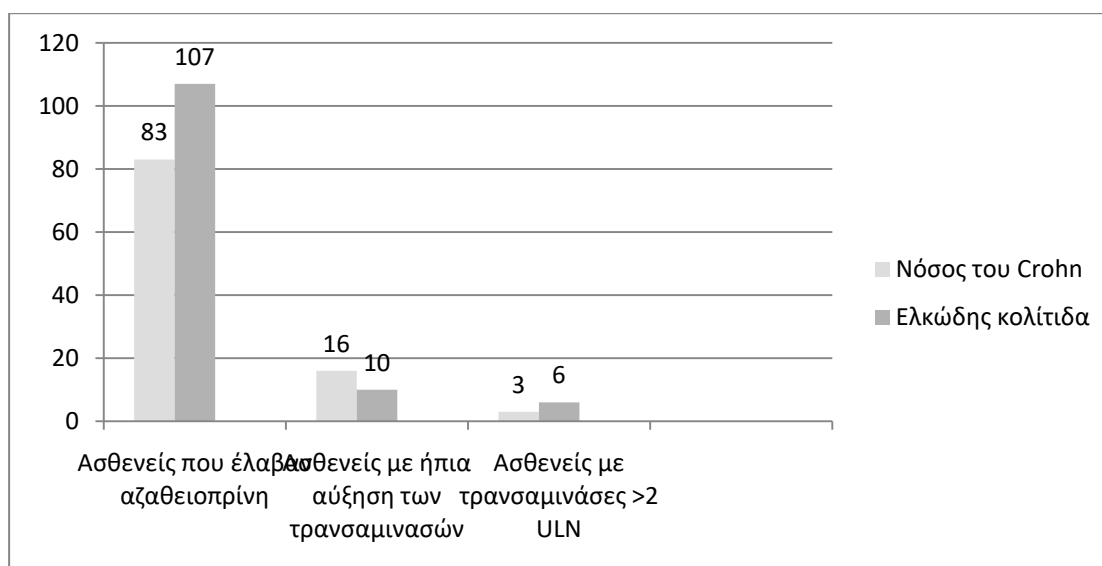
Όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν οι ασθενείς, συνολικά 458 ασθενείς έλαβαν ανάλογα του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (76%), 410 ασθενείς έλαβαν κορτικοστεροειδή (68,1%), 190 ασθενείς έλαβαν αζαθειοπρίνη (31,5%), 64 ασθενείς έλαβαν μεθοτρεξάτη (10,7%), 95 ασθενείς έλαβαν infliximab (15,8%) και 27 ασθενείς έλαβαν adalimumab (4,5%). Ο μέσος χρόνος χορήγησης της μεθοτρεξάτης ήταν 69,2 (Std. Dev. 71.6) εβδομάδες, ενώ η μέση αθροιστική δόση ήταν 1287 mg. Ο μέσος χρόνος χορήγησης της αζαθειοπρίνης ήταν 597 ημέρες (Std. Dev. 522). Σε 23 περιπτώσεις η φαρμακευτική αγωγή προκάλεσε ηπατοτοξικότητα (αύξηση τρανσαμινασών περισσότερο από το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, > 2 ULN). Για το προσδιορισμό της φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας χρησιμοποιήσαμε το Rucam score. Η μέση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν τα 37 έτη (από 17 έως 72 έτη) και η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (15 άνδρες, 8 γυναίκες). Κανένας από τους ασθενείς αυτούς δεν είχε κάποια προϋπάρχουσα ηπατική νόσο. Η ηπατοτοξικότητα προκλήθηκε από τη μεθοτρεξάτη, την αζαθειοπρίνη, τη μεσαλαμίνη και τη σουλφασαλαζίνη. Η ηπατοτοξικότητα συνέβη τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Μετά τη διακοπή της θεραπείας οι τιμές επανήλθαν στις φυσιολογικές τους τιμές.

**Πίνακας 6.** Συνοπτική παρουσίαση των περιστατικών φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας

| Φαρμακευτική αγωγή | Διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής | Περιπτώσεις | AST              | ALT              | ALP             | γ-GT             |
|--------------------|-----------------------------------|-------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Μεθοτρεξάτη        | 10 εβδομάδες<br>(4-20)            | 9           | 77<br>(30-128)   | 170<br>(62-382)  | 100<br>(43-234) | 63<br>(23-152)   |
| Αζαθειοπρίνη       | 5.5 εβδομάδες<br>(3-9)            | 9           | 383<br>(69-1165) | 280<br>(113-594) | 260<br>(43-613) | 768<br>(38-2143) |
| Μεσαλαμίνη         | 15 εβδομάδες<br>(13-17)           | 3           | 63<br>(51-75)    | 97<br>(71-123)   | 83<br>(78-88)   | 45<br>(42-48)    |
| Σουλφασαλαζίνη     | 4.5 εβδομάδες<br>(1-8)            | 2           | 45<br>(35-54)    | 61<br>(31-91)    | 89<br>(71-107)  | 63<br>(21-104)   |

Ειδικότερα, στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με αζαθειοπρίνη, υπήρχαν 26 περιπτώσεις ασθενών με ήπια αύξηση τρανσαμινασών (λιγότερο από το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, < 2 ULN). Από τους ασθενείς που εμφάνισαν ηπατοτοξικότητα υπήρχαν 3 ασθενείς με ALT > 5 ULN και ένας ασθενείς με ALT μεταξύ 3-5 ULN.

**Πίνακας 7.** Παρουσίαση των ασθενών που θεραπεύτηκαν με αζαθειοπρίνη (<2 ULN) και εμφάνισαν ήπια ή σοβαρή ηπατοτοξικότητα (> 2 ULN).



Ακόμα καταγράφηκαν 3 περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας εξαιτίας της φαρμακευτικής αγωγής, οι δύο από αζαθειοπρίνη και η μία από μεσαλαμίνη. Η φαρμακευτική οξεία παγκρεατίτιδα καθορίστηκε, όταν υπήρχε αιτιολογική χρονική συσχέτιση μεταξύ της έναρξης του φαρμάκου και της εμφάνισης της οξείας παγκρεατίτιδας, άλλα αίτια παγκρεατίτιδας είχαν αποκλειστεί και η διακοπή του ύποπτου φαρμάκου προκαλούσε κλινική βελτίωση. Δοκιμασία επαναπρόκλησης δεν πραγματοποιήθηκε σε κανέναν ασθενή. Όλοι οι ασθενείς με φαρμακευτική οξεία παγκρεατίτιδα ήταν νέοι (17, 21 και 36 χρονών) και η πορεία της οξείας παγκρεατίτιδας ήταν ήπια. Επιπλέον, καταγράφηκε μία περίπτωση οξείας παγκρεατίτιδας λιθιασικής αιτιολογίας σε έναν ασθενή με νόσο Crohn. Η παγκρεατίτιδα ήταν ήπια βαρύτητας. Ακόμα, να αναφέρουμε ότι υπήρχαν 2 περιπτώσεις ασυμπτωματικής αύξησης της αμυλάσης ορού πιθανόν λόγω της φαρμακευτικής αγωγής.

## ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

| Όργανο                       | Εκδηλώσεις                  | Περιπτώσεις                          |    |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|----|
| <b>Ήπαρ</b>                  | Λιπώδες διήθηση ήπατος      | 44                                   |    |
|                              | Αιμαγγείωμα                 | 11                                   |    |
|                              | Κύστες                      | 14                                   |    |
|                              | Ισχαιμική ηπατίτιδα         | 1                                    |    |
|                              | Πολλαπλά ηπατικά αποστήματα | 1                                    |    |
|                              | Ίνωση                       | 1                                    |    |
|                              | Κίρρωση                     | 1                                    |    |
|                              | Πρωτοπαθή χολική κίρρωση    | 1                                    |    |
|                              | <b>Χοληφόρα</b>             | Χολολιθίαση                          | 32 |
|                              |                             | Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα | 7  |
| Χολοκυστίτιδα                |                             | 7                                    |    |
| Πολύποδες στη χοληδόχο κύστη |                             | 5                                    |    |
| Χολαγγειοκαρκίνωμα           |                             | 1                                    |    |
| <b>Πάγκρεας</b>              |                             | Οξεία παγκρεατίτιδα                  | 4  |
|                              | Λιπώδες πάγκρεας            | 2                                    |    |

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (120/220), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε κάποια απεικονιστική μέθοδο είχαν κάποιο εύρημα από το ήπαρ, τις χοληφόρους οδούς και το πάγκρεας. Η λιπώδης διήθηση του ήπατος ήταν το πιο συχνό εύρημα (20%). Αυτός ο επιπολασμός του λιπώδους ήπατος είναι πιο χαμηλός σε σχέση με τον επιπολασμό που ο Bargiggia και οι συνεργάτες του είχαν βρει (37%) (91). Η αυξημένη αυτή επίπτωση της ηπατικής στεάτωσης στην ΙΦΠΕ μπορεί να αποδοθεί στην βελτίωση της θεραπείας της νόσου. Πλέον, οι ασθενείς δεν είναι υποσιτισμένοι και έχουν κανονικό ή ακόμα και αυξημένο σωματικό βάρος. Επίσης, η φαρμακευτική αγωγή της ΙΦΠΕ περιλαμβάνει φάρμακα, όπως τα κορτικοστεροειδή και η μεθοτρεξάτη, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν ηπατική στεάτωση (176). Από το χοληφόρο σύστημα, η χολολιθίαση ήταν η πιο συχνή εκδήλωση. Στη μελέτη μας, ο επιπολασμός ήταν 15% στους ασθενείς με ΙΦΠΕ και ειδικότερα 18% στους ασθενείς με νόσο του Crohn και είναι παρόμοια σε σύγκριση με άλλες μελέτες (96). Είναι γνωστό, ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn με προσβολή του τελικού ειλεού (ειλεΐτιδα ή εκτομή του τελικού ειλεού) έχουν αυξημένο κίνδυνο χολολιθίασης εξαιτίας της διαταραχής του εντεροηπατικού κύκλου των χολικών αλάτων.

Από το πάγκρεας, η οξεία παγκρεατίτιδα ήταν η πιο συχνή εκδήλωση και η αθροιστική επίπτωση ήταν 0,7%. Σε όλες τις περιπτώσεις συνέβηκε σε ασθενείς που έπασχαν από νόσο του Crohn και η αθροιστική επίπτωση ανάμεσα σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 2%. Σε μία αναδρομική μελέτη ασθενών με ΙΦΠΕ από τη Δανία, ο κίνδυνος οξείας παγκρεατίτιδας ήταν τετραπλάσιος για τους ασθενείς με νόσο του Crohn (203), ενώ σε μία άλλη αναδρομική μελέτη 852 ασθενών με νόσο του Crohn και με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 10 έτη, η καταγεγραμμένη συχνότητα της οξείας παγκρεατίτιδας ήταν 1,4% (202).

Η ιογενής ηπατίτιδα εμφανίζεται να είναι ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα για τους ασθενείς με ΙΦΠΕ. Στη μελέτη μας, περίπου το 35% των ασθενών ελέχθησαν για τις ηπατίτιδες Β και C. Παρούσα ή παρελθούσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β βρέθηκε στο 28% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και στο 36% των ασθενών με νόσο του Crohn. Ενεργή λοίμωξη με ηπατίτιδα Β είχαν 11 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, αλλά ένας μόνος με νόσο του Crohn. Επίσης, παρελθούσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C καταγράφηκε σε 5 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα [anti-HCV (+) and HCV RNA (-), 6.2%]. Ένας ασθενής με ελκώδη κολίτιδα είχε ενεργό ηπατίτιδα C. Ο επιπολασμός των ιογενών

ηπατίτιδων στη μελέτη μας είναι πολύ υψηλός και φαίνεται ότι ο έλεγχος για ηπατοϊούς έγινε επιλεκτικά, όταν υπήρχε υποψία. Σε μία ισπανική πολυκεντρική μελέτη, 2.076 ασθενών με ΙΦΠΕ, παρούσα/ ή παρελθούσα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β και C καταγράφηκε στο 9,7% των ασθενών (248). Στους ασθενείς, οι οποίοι ελέγχθηκαν για ανοσία έναντι της ηπατίτιδας Β (anti-HBs) μόνο το 32% ήταν θετικοί. Επίσης, σε μία άλλη αναδρομική μελέτη, καταγράφηκε χαμηλό ποσοστό των ασθενών με ΙΦΠΕ (51%) οι οποίοι είχαν ανοσία έναντι της ηπατίτιδας Β (249). Η χαμηλή αναλογία ασθενών με ανοσία στην ηπατίτιδα Β μπορεί να αποδοθεί στη μειωμένη ανοσογονικότητα, λόγω της ασθένειας αλλά και της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Παράλληλα, έχει καταγραφεί μειωμένη απάντηση των ασθενών με ΙΦΠΕ στον εμβολιασμό για την ηπατίτιδα Β σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (<50% έναντι 95%) (237) καθώς και ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΙΦΠΕ χάνουν σχετικά γρήγορα τον προστατευτικό τίτλο των αντισωμάτων (anti-HBs) μετά τον εμβολιασμό (239). Οι περιπτώσεις της αναζωπύρωσης της ηπατίτιδας Β δείχνουν ότι οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία πρέπει να ελέγχονται για ηπατοϊούς ακόμα και αν ο ηπατικός βιοχημικός έλεγχος είναι φυσιολογικός. Ακόμη οι φορείς της ηπατίτιδας Β (HBsAg θετικό) πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία ανεξάρτητα από τα επίπεδα του ιού (250). Στην μία περίπτωση αναζωπύρωσης της ηπατίτιδας Β ο ασθενής λάμβανε διπλή ανοσοκατασταλτική θεραπεία (κορτικοστεροειδή και αζαθειοπρίνη). Ο Logas και οι συνεργάτες του σε μία πολυκεντρική αναδρομική μελέτη διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με δύο οι περισσότερα ανοσοκατασταλτικά αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αναζωπύρωση του HBV (OR 8.75; 95% CI 1.16 to 65.66) (169).

Η μεθοτρεξάτη και η αζαθειοπρίνη ήταν τα φάρμακα με τα οποία σημειώθηκαν οι περισσότερες περιπτώσεις φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας. Περίπου το 15% των ασθενών που έλαβε μεθοτρεξάτη εμφάνισε κάποιο βαθμό ηπατοτοξικότητας. Η μεθοτρεξάτη αποτελεί γνωστό ηπατοτοξικό φάρμακο, καθώς σύμφωνα με μία μετά-ανάλυση, η αθροιστική επίπτωση των αυξημένων ηπατικών ενζύμων (αύξηση των ηπατικών ενζύμων μέχρι τη διπλάσια τιμή από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, <2 ULN) στους ασθενείς με ΙΦΠΕ που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη είναι 1,4 ανά 100 ασθενείς-μήνες, ενώ η συχνότητα της ηπατοτοξικότητας (>2 ULN) είναι 0,9 ανά 100 ασθενείς-μήνες. Ακόμη, η συχνότητα της διακοπής της θεραπείας λόγω ηπατοτοξικότητας είναι 0,8 ανά 100 ασθενείς-μήνες (151). Στη μελέτη μας, το 4,6% (9/192) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν αζαθειοπρίνη εμφάνισαν ηπατική καταστροφή. Η επίπτωση της ηπατοτοξικότητας από αζαθειοπρίνη ποικίλει και κυμαίνεται από 3% (σε αναδρομικές μελέτες) έως 10% (σε

προοπτικές μελέτες) (163, 164). Η ηπατοτοξικότητα από ανάλογα του 5-αμινοσαλικυλικού ήταν πολύ ήπια. Σε όλες τις περιπτώσεις μετά τη διακοπή του φαρμάκου, τα ηπατικά ένζυμα επέστρεψαν στα προηγούμενα φυσιολογικά επίπεδα.

Η αθροισόμενη επίπτωση της οξείας παγκρεατίτιδας ήταν 0,76% με μέση περίοδο παρακολούθησης των ασθενών τα 5.8 έτη. Σε μία άλλη μελέτη, η επίπτωση ήταν μεγαλύτερη αλλά ο χρόνος παρακολούθησης ήταν μεγαλύτερος (επίπτωση 1,6% με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 14 έτη) (213). Η φαρμακευτική παγκρεατίτιδα συνέβη λίγες μέρες μετά την έναρξη της αγωγής (από αζαθειοπρίνη μετά από 10 και 25 ημέρες και από μεσαλαμίνη μετά από 28 ημέρες). Ο χρόνος εμφάνισης της οξείας παγκρεατίτιδας ήταν παρόμοιος με αυτόν που ο Bermejo και οι συνεργάτες του περιέγραψαν (213).

Ο επιπολασμός της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας στους ασθενείς με ΙΦΠΕ και ειδικά σε αυτούς με ελκώδη κολίτιδα ήταν χαμηλότερος από αυτόν που αναφέρει η βιβλιογραφία (Ελκώδη κολίτιδα 0,7% και νόσος του Crohn 2,5% έναντι 5% και 3%, αντιστοίχως) (251). Επίσης, οι άνδρες με ΠΣΧ ήταν περισσότεροι σε σχέση με τις γυναίκες (5:2) και η αναλογία αυτή συμβαδίζει με την αναλογία ανδρών γυναικών που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία (2:1) (252). Χολολιθίαση ανευρέθηκε στο 28% (2/7) των ασθενών με ΠΣΧ, καθώς η χολολιθίαση στη ΠΣΧ είναι συχνό εύρημα και περίπου το 25% των ασθενών με ΠΣΧ έχει χολόλιθους (253).





## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ύπαρξη αυξημένης συχνότητας εκδηλώσεων από το ήπαρ, της χοληφόρους οδούς και το πάγκρεας στους ασθενείς με ΙΦΠΕ, καθώς περίπου ένα στους τέσσερις ασθενείς με ΙΦΠΕ στη μελέτη μας είχε κάποιο εύρημα ή εκδήλωση από το ήπαρ, τις χοληφόρους οδούς ή το πάγκρεας.
- Η πιο συχνή εκδήλωση από το ήπαρ ήταν η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (NAFLD), από τις χοληφόρους οδούς η χολολιθίαση και από το πάγκρεας η οξεία παγκρεατίτιδα.
- Σημαντικό να υπάρχει παρακολούθηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα του ήπατος, των χοληφόρων οδών με εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο.
- Η διαφορική διάγνωση των αυξημένων ηπατικών βιοχημικών δοκιμασιών στους ασθενείς με ΙΦΠΕ, θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα παθήσεων.
- Έλεγχος για προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων έναντι των ιογενών ηπατίτιδων πριν την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, αλλά και κατά τη διάρκειά της.
- Εμβολιασμός και χημειοπροφύλαξη ή θεραπεία έναντι των ιογενών ηπατίτιδων όταν απαιτείται.
- Η αζαθειοπρίνη και η μεθοτρεξάτη προκάλεσαν πιο συχνά φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Εξωεντερικές εκδηλώσεις από το ήπαρ και τις χοληφόρους οδούς έχουν περιγραφεί λεπτομερώς στους ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η καταγραφή της συχνότητας εμφάνισης των εκδηλώσεων αυτών στους ασθενείς με ΙΦΠΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα, καθώς και η συσχέτισή τους με την νόσο και τη φαρμακευτική αγωγή την οποία λαμβάνουν οι ασθενείς με ΙΦΠΕ. Ακόμη δόθηκε έμφαση επιπλέον και στις εκδηλώσεις από το πάγκρεας.

**Μέθοδοι:** Τα δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά από τα αρχεία των ασθενών με ΙΦΠΕ της Γαστρεντερολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

**Αποτελέσματα:** Στη μελέτη μας συμπεριελήφθησαν 602 ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΠΕ και είχαν ανά τακτά χρονικά διαστήματα εργαστηριακούς βιοχημικούς ελέγχους της ηπατικής βιολογίας. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών αυτών ήταν 5.8 έτη (Std. Dev.: 6.72). Σε απεικονιστικές εξετάσεις του ήπατος και των χοληφόρων οδών υποβλήθηκαν 220 ασθενείς και απεικονιστικά ευρήματα ανευρέθηκαν από το ήπαρ, τις χοληφόρους οδούς και το πάγκρεας στο 54.5% των εξετασθέντων ασθενών (120 ασθενείς). Οι πιο συχνές εκδηλώσεις από το ήπαρ, τις χοληφόρους οδούς και το πάγκρεας ήταν το λιπώδες ήπαρ, η χολολιθίαση και η οξεία παγκρεατίτιδα, αντιστοίχως. Επιπλέον, 7 ασθενείς έπασχαν από πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Σχετικά με τις ιογενείς ηπατίτιδες, το ένα τρίτο των ασθενών είχε υποβληθεί σε έλεγχο για τις ιογενείς ηπατίτιδες Β και C. Το 5.3% από αυτούς έπασχαν από ηπατίτιδα Β και είχαν θετικό αυστραλιανό αντιγόνο, ενώ το 13.4% των ελεγμένων ασθενών είχε παρελθούσα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β (anti-HBcore: θετικό). Επιπροσθέτως, οι περισσότεροι από τους ασθενείς δεν είχαν αντισώματα έναντι της ηπατίτιδας Β (anti-HBs: αρνητικό). Όσον αφορά την ιογενή ηπατίτιδα C, το 3% των ασθενών είχε anti-HCV αντισώματα θετικά αλλά μόνο ένας ασθενής έπασχε από ιογενή ηπατίτιδα C. Επιπλέον, ανεπιθύμητες ενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή, οι οποίες σχετίζονται με το ήπαρ τις χοληφόρους οδούς και το πάγκρεας, καταγράφηκαν σε 26 ασθενείς. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται 23 περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας και 3 περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας. Επιπλέον, καταγράφηκαν 2 περιπτώσεις επανεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β και μια περίπτωση έξαρσης χρόνιας ηπατίτιδας C, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς.

**Συμπεράσματα:** Στη μελέτη μας, περίπου ένα στους τέσσερις ασθενείς με ΙΦΠΕ είχε κάποιο εύρημα ή εκδήλωση από το ήπαρ, τις χοληφόρους οδούς ή το πάγκρεας. Επομένως, είναι σημαντικό να υπάρχει παρακολούθηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα του ήπατος και των χοληφόρων οδών και η διαφορική διάγνωση για ανωμαλίες των βιοχημικών δεικτών πρέπει να κυμαίνεται από καλοήθεις νόσους και ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων έως σοβαρές παθήσεις, όπως η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα.

## ABSTRACT

**Background:** Hepatobiliary and pancreatic manifestations have been reported in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. Our aim was to describe the prevalence of hepatobiliary and pancreatic manifestations in inflammatory bowel disease and their association with the disease itself and the medications used.

**Methods:** Data were retrospectively extracted from the clinical records of patients followed up at our tertiary IBD referral Center.

**Results:** Our study included 602 IBD patients, with liver function tests at regular intervals. The mean follow-up was 5.8 years (Std. Dev.: 6.72). Abdominal imaging examinations were present in 220 patients and revealed findings from the liver, biliary tract and pancreas in 54.5% of examined patients (120 patients). The most frequent findings or manifestations from the liver, biliary tract and pancreas were fatty liver, cholelithiasis and acute pancreatitis, respectively. There were 7 patients with primary sclerosing cholangitis. Regarding hepatitis viruses, one-third of the patients had been tested for hepatitis B and C. 5.3% of them had positive hepatitis B surface antigen and 13.4% had past infection with hepatitis B virus (positive anti-HBcore). In addition, most of the patients were not immune against hepatitis B (negative anti-HBs), while 3% of patients were anti-HCV positive and only one patient had active hepatitis C. Furthermore, 28 patients had drug-related side effects from the liver and pancreas. The side effects included 23 cases of hepatotoxicity, 3 cases of acute pancreatitis. Moreover, there were two cases of HBV reactivation and one case of exacerbation of HCV infection, which were successfully treated.

**Conclusion:** In our study, approximately one out of four patients had some kind of hepatobiliary or pancreatic manifestation. Therefore, it is essential to monitor liver function at regular intervals and differential diagnosis should range from innocent diseases and various drug related side effects to severe disorders, such as primary sclerosing cholangitis.



## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2005;19 Suppl A:5A-36A.
3. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1(8167):514.
4. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
5. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505-12.
6. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041-8.
7. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(8):971-6.
8. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29-32.
9. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between Observers in Describing Mucosal Appearances in Proctocolitis. *British medical journal*. 1964;1(5375):89-92.
10. Lobaton T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G, et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):846-52.
11. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):28-62.

12. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(12):1915-24.
13. Mady R, Grover W, Butrus S. Ocular complications of inflammatory bowel disease. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:438402.
14. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(4):1034-45.
15. Lima CA, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(4):210-8.
16. Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4659-65.
17. Ferro JM. Neurologic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2014;10(9):599-600.
18. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV, Jr., Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(2):344-50.
19. Smith MP, Loe RH. Sclerosing Cholangitis; Review of Recent Case Reports and Associated Diseases and Four New Cases. *American journal of surgery*. 1965;110:239-46.
20. Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Lindstrom E, Loof L, Rolny P, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1991;100(5 Pt 1):1319-23.
21. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, MacCarty RL, Hunter EB, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology*. 1989;10(4):430-6.
22. Parlak E, Kosar Y, Ulker A, Dagli U, Alkim C, Sahin B. Primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease in Turkey. *Journal of clinical gastroenterology*. 2001;33(4):299-301.
23. Sano H, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2011;18(2):154-61.
24. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(5):1590-9.



25. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *The New England journal of medicine*. 1995;332(14):924-33.
26. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S, et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(8):939-43.
27. Farrant JM, Doherty DG, Donaldson PT, Vaughan RW, Hayllar KM, Welsh KI, et al. Amino acid substitutions at position 38 of the DR beta polypeptide confer susceptibility to and protection from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1992;16(2):390-5.
28. Olerup O, Olsson R, Hultcrantz R, Broome U. HLA-DR and HLA-DQ are not markers for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1995;108(3):870-8.
29. Mulder AH, Horst G, Haagsma EB, Limburg PC, Kleibeuker JH, Kallenberg CG. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatology*. 1993;17(3):411-7.
30. Bansi DS, Fleming KA, Chapman RW. Importance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: prevalence, titre, and IgG subclass. *Gut*. 1996;38(3):384-9.
31. Terjung B, Spengler U. Role of auto-antibodies for the diagnosis of chronic cholestatic liver diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2005;28(2):115-33.
32. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, DeSotel CK, Shoenfeld Y, Ahmed AE, et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2000;32(2):182-7.
33. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Primary sclerosing cholangitis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24(5):655-66.
34. Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F, Smith T, Swaroop P, Gardner L, et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(6):854-62.
35. Loftus EV, Jr., Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2005;54(1):91-6.

36. Lundqvist K, Broome U. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Diseases of the colon and rectum*. 1997;40(4):451-6.
37. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(6):1956-71.
38. Halliday JS, Djordjevic J, Lust M, Culver EL, Braden B, Travis SP, et al. A unique clinical phenotype of primary sclerosing cholangitis associated with Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(2):174-81.
39. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(6):604-10.
40. Penna C, Dozois R, Tremaine W, Sandborn W, LaRusso N, Schleck C, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996;38(2):234-9.
41. Zins BJ, Sandborn WJ, Penna CR, Landers CJ, Targan SR, Tremaine WJ, et al. Pouchitis disease course after orthotopic liver transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis and an ileal pouch-anal anastomosis. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90(12):2177-81.
42. Freeman K, Shao Z, Remzi FH, Lopez R, Fazio VW, Shen B. Impact of orthotopic liver transplant for primary sclerosing cholangitis on chronic antibiotic refractory pouchitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(1):62-8.
43. Gorgun E, Remzi FH, Manilich E, Preen M, Shen B, Fazio VW. Surgical outcome in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing ileal pouch-anal anastomosis: a case-control study. *Surgery*. 2005;138(4):631-7; discussion 7-9.
44. Block M, Jorgensen KK, Oresland T, Lindholm E, Grzyb K, Cvancarova M, et al. Colectomy for patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis - what next? *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(5):421-30.
45. Wasmuth HH, Trano G, Endreseth BH, Wibe A, Rydning A, Myrvold HE. Primary sclerosing cholangitis and extraintestinal manifestations in patients with ulcerative colitis and ileal pouch-anal anastomosis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(7):1099-104.

46. Wiesner RH, LaRusso NF, Dozois RR, Beaver SJ. Peristomal varices after proctocolectomy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1986;90(2):316-22.
47. Singh S, Loftus EV, Jr., Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1417-25.
48. Mouchli MA, Singh S, Boardman L, Bruining DH, Lightner AL, Rosen CB, et al. Natural History of Established and De Novo Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(5):1074-81.
49. Jorgensen KK, Lindstrom L, Cvancarova M, Karlsen TH, Castedal M, Friman S, et al. Immunosuppression after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis influences activity of inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(5):517-23.
50. Navaneethan U, Venkatesh PG, Lashner BA, Shen B, Kiran RP. The impact of ulcerative colitis on the long-term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(9):1045-53.
51. Kochhar G, Singh T, Dust H, Lopez R, McCullough AJ, Liu X, et al. Impact of De Novo and Preexisting Inflammatory Bowel Disease on the Outcome of Orthotopic Liver Transplantation. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(7):1670-8.
52. Joshi D, Bjarnason I, Belgaumkar A, O'Grady J, Suddle A, Heneghan MA, et al. The impact of inflammatory bowel disease post-liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013;33(1):53-61.
53. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999;30(5):1121-7.
54. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2009;50(1):158-64.
55. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2008;48(4):598-605.

56. Gidwaney NG, Pawa S, Das KM. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(14):2459-69.
57. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1975-84 e8.
58. Rudolph G, Gotthardt D, Kloeters-Plachky P, Rost D, Kulaksiz H, Stiehl A. In PSC with dominant bile duct stenosis, IBD is associated with an increase of carcinomas and reduced survival. *Journal of hepatology*. 2010;53(2):313-7.
59. Janse M, Lamberts LE, Verdonk RC, Weersma RK. IBD is associated with an increase in carcinoma in PSC irrespective of the presence of dominant bile duct stenosis. *Journal of hepatology*. 2012;57(2):473-4; author reply 5.
60. Deneau M, Adler DG, Schwartz JJ, Hutson W, Sorensen J, Book L, et al. Cholangiocarcinoma in a 17-year-old boy with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52(5):617-20.
61. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Colorectal cancer surveillance in patients with inflammatory bowel disease: What is new? *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2012;4(4):108-16.
62. Torres J, Pineton de Chambrun G, Itzkowitz S, Sachar DB, Colombel JF. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(5):497-508.
63. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(1):48-54.
64. Navaneethan U, Rai T, Venkatesh PG, Kiran RP. Primary sclerosing cholangitis and the risk of colon neoplasia in patients with Crohn's colitis. *Gastroenterology report*. 2015.
65. Lindstrom L, Lapidus A, Ost A, Bergquist A. Increased risk of colorectal cancer and dysplasia in patients with Crohn's colitis and primary sclerosing cholangitis. *Diseases of the colon and rectum*. 2011;54(11):1392-7.
66. Thackeray EW, Charatcharoenwitthaya P, Elfaki D, Sinakos E, Lindor KD. Colon neoplasms develop early in the course of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(1):52-6.

67. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, Sinakos E, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(9):1638-45.
68. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124(4):889-93.
69. Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(9):783-8.
70. Mathis KL, Dozois EJ, Larson DW, Cima RR, Sarmiento JM, Wolff BG, et al. Ileal pouch-anal anastomosis and liver transplantation for ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis. *Br J Surg*. 2008;95(7):882-6.
71. Othman MO, Dunkelberg J, Roy PK. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis and systematic review. *Arab J Gastroenterol*. 2012;13(3):103-10.
72. Ashraf I, Choudhary A, Arif M, Matteson ML, Hammad HT, Puli SR, et al. Ursodeoxycholic acid in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis for prevention of colon cancer: a meta-analysis. *Indian J Gastroenterol*. 2012;31(2):69-74.
73. Goode EC, Rushbrook SM. A review of the medical treatment of primary sclerosing cholangitis in the 21st century. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2016;7(1):68-85.
74. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *Journal of hepatology*. 2002;36(2):151-6.
75. Lutz H, Trautwein C, Tischendorf JW. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(51-52):867-74.
76. Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W, Rajaram R, Rauws EA, Mulder CJ, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut*. 2002;51(4):562-6.

77. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, Malinchoc M, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(7):688-94.
78. Kato T, Komori A, Bae SK, Migita K, Ito M, Motoyoshi Y, et al. Concurrent systemic AA amyloidosis can discriminate primary sclerosing cholangitis from IgG4-associated cholangitis. *World journal of gastroenterology.* 2012;18(2):192-6.
79. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010;51(2):660-78.
80. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2008;134(4):975-80.
81. Bjornsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut.* 2002;51(5):731-5.
82. Dastis SN, Latinne D, Sempoux C, Geubel AP. Ulcerative colitis associated with IgG4 cholangitis: similar features in two HLA identical siblings. *Journal of hepatology.* 2009;51(3):601-5.
83. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Journal of gastroenterology.* 2011;46(3):277-88.
84. Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, et al. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2006;367(1-2):181-4.
85. Novotny I, Dite P, Trna J, Lata J, Husova L, Geryk E. Immunoglobulin G4-related cholangitis: a variant of IgG4-related systemic disease. *Digestive diseases.* 2012;30(2):216-9.
86. Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms - IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2011;33(12):1273-91.
87. Silveira MG. IgG4-associated cholangitis. *Clinics in liver disease.* 2013;17(2):255-68.

88. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544-53.
89. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-19.
90. Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E, Ampuero J, Romero-Gomez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(42):7327-40.
91. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;36(5):417-20.
92. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003;37(2):343-50.
93. Barbuio R, Milanski M, Bertolo MB, Saad MJ, Velloso LA. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. *The Journal of endocrinology*. 2007;194(3):539-50.
94. Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1937-44.
95. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(8):e279-85.
96. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(1):3-15.
97. Navaneethan U, Choure A, Venkatesh PG, Hammel J, Lin J, Goldblum JR, et al. Presence of concomitant inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of postcholecystectomy complications. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(9):1682-8.
98. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology*. 2007;45(5):1267-74.

99. Maurer P, Haag K, Roth M, Kuder C, Scholmerich J. No evidence for abnormal gallbladder emptying in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(10):807-12.
100. Mibu R, Makino I, Chijiwa K. Gallstones and their composition in patients with ileoanal anastomosis. *J Gastroenterol*. 1995;30(3):413-5.
101. Lapidus A, Einarsson C. Bile composition in patients with ileal resection due to Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 1998;4(2):89-94.
102. Heneghan HM, Healy NA, Martin ST, Ryan RS, Nolan N, Traynor O, et al. Modern management of pyogenic hepatic abscess: a case series and review of the literature. *BMC research notes*. 2011;4:80.
103. Zhu X, Wang S, Jacob R, Fan Z, Zhang F, Ji G. A 10-year retrospective analysis of clinical profiles, laboratory characteristics and management of pyogenic liver abscesses in a chinese hospital. *Gut and liver*. 2011;5(2):221-7.
104. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, Osterman FA, Jr., Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. *Annals of surgery*. 1996;223(5):600-7; discussion 7-9.
105. Kurland JE, Brann OS. Pyogenic and amebic liver abscesses. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(4):273-9.
106. Branum GD, Tyson GS, Branum MA, Meyers WC. Hepatic abscess. Changes in etiology, diagnosis, and management. *Ann Surg*. 1990;212(6):655-62.
107. Mavilia MG, Molina M, Wu GY. The Evolving Nature of Hepatic Abscess: A Review. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2016;4(2):158-68.
108. Mir-Madjlessi SH, McHenry MC, Farmer RG. Liver abscess in Crohn's disease. Report of four cases and review of the literature. *Gastroenterology*. 1986;91(4):987-93.
109. van Bokhoven MM, Drenth JP, Nagengast FM. [Liver abscesses as a complication of Crohn's disease]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149(28):1584-7.
110. Rickes S, von Arnim U, Peitz U, Ebert M, Monkemuller K, Malfertheiner P. [Sonographic diagnosis of a liver abscess caused by an enterohepatic fistula in a patient with Crohn's disease]. *Ultraschall in der Medizin*. 2006;27(6):572-6.
111. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. Al amyloidosis. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7:54.
112. Real de Asua D, Costa R, Galvan JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadinanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clinical epidemiology*. 2014;6:369-77.



113. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:31.
114. Stoppini M, Bellotti V. Systemic amyloidosis: lessons from beta2-microglobulin. *The Journal of biological chemistry*. 2015;290(16):9951-8.
115. Meyers S, Janowitz HD, Gumaste VV, Abramson RG, Berman LJ, Venkateshan VS, et al. Colchicine therapy of the renal amyloidosis of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1988;94(6):1503-7.
116. Serra I, Oller B, Manosa M, Naves JE, Zabana Y, Cabre E, et al. Systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: retrospective study on its prevalence, clinical presentation, and outcome. *J Crohns Colitis*. 2010;4(3):269-74.
117. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):2019-24.
118. Bergasa NV. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Clinics in liver disease*. 2003;7(4):879-900.
119. Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune tests in primary biliary cirrhosis. *Bailliere's best practice & research Clinical gastroenterology*. 2000;14(4):585-99.
120. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Sasaki M, Harada K. Destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Bailliere's best practice & research Clinical gastroenterology*. 2000;14(4):549-70.
121. Ludwig J. The pathology of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Bailliere's best practice & research Clinical gastroenterology*. 2000;14(4):601-13.
122. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000;32(6):1196-9.
123. Lazaridis KN, Lindor KD. Management of primary biliary cirrhosis: from diagnosis to end-stage disease. *Current gastroenterology reports*. 2000;2(2):94-8.
124. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(1):291-308.

125. Koulentaki M, Koutroubakis IE, Petinaki E, Tzardi M, Oekonomaki H, Mouzas I, et al. Ulcerative colitis associated with primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1999;44(10):1953-6.
126. Xiao WB, Liu YL. Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2003;9(4):878-80.
127. Jang HJ, Kim GS, Eun CS, Kae SH, Jang WY, Lee J. Development of primary biliary cirrhosis in a patient with Crohn's disease: a case report and review of the literature. *Digestive diseases and sciences.* 2005;50(12):2335-7.
128. Flamm SL. Granulomatous liver disease. *Clinics in liver disease.* 2012;16(2):387-96.
129. Barrera L, Alvarez J, Tapias M, Idrovo V, Lopez R. Granulomatous hepatitis secondary to histoplasma infection after treatment with infliximab. *Case reports in hepatology.* 2013;2013:807537.
130. Braun M, Fraser GM, Kunin M, Salamon F, Tur-Kaspa R. Mesalamine-induced granulomatous hepatitis. *The American journal of gastroenterology.* 1999;94(7):1973-4.
131. Sheen CL, Lamparelli H, Milne A, Green I, Ramage JK. Clinical features, diagnosis and outcome of acute portal vein thrombosis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* 2000;93(8):531-4.
132. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology.* 2005;41(3):603-8.
133. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G, American Association for the Study Liver D. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 2009;49(5):1729-64.
134. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc.* 1986;61(2):140-5.
135. Maconi G, Bolzacchini E, Dell'Era A, Russo U, Ardizzone S, de Franchis R. Portal vein thrombosis in inflammatory bowel diseases: a single-center case series. *J Crohns Colitis.* 2012;6(3):362-7.
136. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):63-101.
137. Valla DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatology international.* 2017.

138. Dacha S, Devidi M, Osmundson E. Budd-Chiari syndrome in a patient with ulcerative colitis and no inherited coagulopathy. *World J Hepatol.* 2011;3(6):164-9.
139. Vassiliadis T, Mpoumponaris A, Giouleme O, Hatzidakis A, Patsiaoura K, Zezos P, et al. Late onset ulcerative colitis complicating a patient with Budd-Chiari syndrome: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(1):109-13.
140. Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia.* 2000;14(6):991-7.
141. Macon WR, Levy NB, Kurtin PJ, Salhany KE, Elkhalfa MY, Casey TT, et al. Hepatosplenic alphabeta T-cell lymphomas: a report of 14 cases and comparison with hepatosplenic gammadelta T-cell lymphomas. *The American journal of surgical pathology.* 2001;25(3):285-96.
142. Alonsozana EL, Stamberg J, Kumar D, Jaffe ES, Medeiros LJ, Frantz C, et al. Isochromosome 7q: the primary cytogenetic abnormality in hepatosplenic gammadelta T cell lymphoma. *Leukemia.* 1997;11(8):1367-72.
143. Jonveaux P, Daniel MT, Martel V, Maarek O, Berger R. Isochromosome 7q and trisomy 8 are consistent primary, non-random chromosomal abnormalities associated with hepatosplenic T gamma/delta lymphoma. *Leukemia.* 1996;10(9):1453-5.
144. Jaeger G, Bauer F, Brezinschek R, Beham-Schmid C, Mannhalter C, Neumeister P. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma successfully treated with a combination of alemtuzumab and cladribine. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2008;19(5):1025-6.
145. Thai A, Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis.* 2010;4(5):511-22.
146. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2006;15(11):2069-77.
147. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama.* 2006;295(19):2275-85.

148. Vega F, Medeiros LJ, Gaulard P. Hepatosplenic and other gammadelta T-cell lymphomas. *American journal of clinical pathology*. 2007;127(6):869-80.
149. Gisbert JP, Luna M, Gonzalez-Lama Y, Pousa ID, Velasco M, Moreno-Otero R, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(9):1106-14.
150. Wessels JA, Huizinga TW, Guchelaar HJ. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(3):249-55.
151. Khan N, Abbas AM, Whang N, Balart LA, Bazzano LA, Kelly TN. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(2):359-67.
152. Fournier MR, Klein J, Minuk GY, Bernstein CN. Changes in liver biochemistry during methotrexate use for inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(7):1620-6.
153. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(1):47-59.
154. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(11):3150-6.
155. Schmajuk G, Miao Y, Yazdany J, Boscardin WJ, Daikh DI, Steinman MA. Identification of risk factors for elevated transaminases in methotrexate users through an electronic health record. *Arthritis care & research*. 2014;66(8):1159-66.
156. Singh JA. Folic acid supplementation for rheumatoid arthritis patients on methotrexate: the good gets better. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;7:ED000063.
157. Almeyda J, Baker H, Levene GM, Barnardo D, Landells JW. Methotrexate, alcohol, and liver damage. *British medical journal*. 1971;2(5754):167.
158. Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(37):4166-73.

159. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Annals of internal medicine*. 1998;129(9):716-8.
160. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(4):904-15.
161. Dong XW, Zheng Q, Zhu MM, Tong JL, Ran ZH. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and thiopurine toxicity in treatment of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(25):3187-95.
162. Chaparro M, Ordas I, Cabre E, Garcia-Sanchez V, Bastida G, Penalva M, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(7):1404-10.
163. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1518-27.
164. de Jong DJ, Derijks LJ, Naber AH, Hooymans PM, Mulder CJ. Safety of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 2003(239):69-72.
165. Elsing C, Placke J, Herrmann T. Alcohol bingeing causes peliosis hepatis during azathioprine therapy in Crohn's disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13(34):4646-8.
166. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*. 2002;50(4):485-9.
167. Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltran B, Rubin A, Dasi F, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(9):775-82.
168. Schroder T, Schmidt KJ, Olsen V, Moller S, Mackenroth T, Sina C, et al. Liver steatosis is a risk factor for hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease under immunosuppressive treatment. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(6):698-704.
169. Loras C, Gisbert JP, Minguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut*. 2010;59(10):1340-6.

170. Zeitz J, Mullhaupt B, Fruehauf H, Rogler G, Vavricka SR. Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone. *Hepatology*. 2009;50(2):653-4.
171. Sacco R, Bertini M, Bresci G, Romano A, Altomare E, Capria A. Entecavir for hepatitis B virus flare treatment in patients with Crohn's disease. *Hepato-gastroenterology*. 2010;57(98):242-5.
172. Daniel F, Cadranel JF, Seksik P, Cazier A, Duong Van Huyen JP, Ziol M, et al. Azathioprine induced nodular regenerative hyperplasia in IBD patients. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2005;29(5):600-3.
173. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut*. 2007;56(10):1404-9.
174. Katz JA. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. *Gastroenterology clinics of North America*. 2004;33(2):171-89, vii.
175. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *Journal of clinical gastroenterology*. 2001;33(4):289-94.
176. Matsumoto T, Yamasaki S, Arakawa A, Abe K, Abe H, Kon K, et al. Exposure to a high total dosage of glucocorticoids produces non-alcoholic steatohepatitis. *Pathology international*. 2007;57(6):388-9.
177. Itoh S, Igarashi M, Tsukada Y, Ichinoe A. Nonalcoholic fatty liver with alcoholic hyalin after long-term glucocorticoid therapy. *Acta hepato-gastroenterologica*. 1977;24(6):415-8.
178. Hoofnagle JH, Davis GL, Pappas SC, Hanson RG, Peters M, Avigan MI, et al. A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Report of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1986;104(1):12-7.
179. Shiota G, Harada K, Oyama K, Udagawa A, Nomi T, Tanaka K, et al. Severe exacerbation of hepatitis after short-term corticosteroid therapy in a patients with "latent" chronic hepatitis B. *Liver*. 2000;20(5):415-20.
180. Fong TL, Valinluck B, Govindarajan S, Charboneau F, Adkins RH, Redeker AG. Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1994;107(1):196-9.
181. Ye B, van Langenberg DR. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(4):137-44.

182. Hanauer SB. Review article: aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20 Suppl 4:60-5.
183. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert review of clinical pharmacology*. 2012;5(2):113-23.
184. Loftus EV, Jr., Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(2):179-89.
185. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51(4):536-9.
186. Hernandez-Rocha C, Ibanez P, Molina ME, Klaassen J, Valenzuela A, Candia R, et al. [Management of severe ulcerative colitis: An up-to-date]. *Revista medica de Chile*. 2017;145(1):75-84.
187. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickeleit V, Ryffel B. The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus. *Clin Nephrol*. 1998;49(6):356-63.
188. Shelton E, Chaudrey K, Sauk J, Khalili H, Masia R, Nguyen DD, et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015.
189. de Vries HS, de Heij T, Roelofs HM, te Morsche RH, Peters WH, de Jong DJ. Infliximab exerts no direct hepatotoxic effect on HepG2 cells in vitro. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1604-8.
190. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, Davern T, Hayashi PH, Kleiner DE, et al. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):558-64 e3.
191. Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European gastroenterology journal*. 2015;3(5):419-28.
192. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert opinion on drug safety*. 2005;4(4):637-41.
193. Rodrigues S, Lopes S, Magro F, Cardoso H, Horta e Vale AM, Marques M, et al. Autoimmune hepatitis and anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A single center report of 8 cases. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(24):7584-8.

194. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009;3(2):47-91.
195. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(4):964-75.
196. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(11):3402-12.
197. Shelton E, Chaudrey K, Sauk J, Khalili H, Masia R, Nguyen DD, et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(10):972-9.
198. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):711-21.
199. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):699-710.
200. Ramos LR, Sachar DB, DiMaio CJ, Colombel JF, Torres J. Inflammatory Bowel Disease and Pancreatitis: A Review. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016;10(1):95-104.
201. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, Gisbert JP, Perez-Calle JL, Vera I, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(5):623-8.
202. Weber P, Seibold F, Jenss H. Acute pancreatitis in Crohn's disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 1993;17(4):286-91.
203. Rasmussen HH, Fonager K, Sorensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1999;34(2):199-201.



204. Matsushita M, Nagasawa M, Sato Y, Souda K, Kobayashi Y. Primary sclerosing cholangitis associated with limy bile and acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2005;5(4-5):466-9.
205. Moolsintong P, Loftus EV, Jr., Chari ST, Egan LJ, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Acute pancreatitis in patients with Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(12):1080-4.
206. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Current gastroenterology reports*. 2012;14(2):131-8.
207. van Geenen EJ, de Boer NK, Stassen P, Linskens RK, Bruno MJ, Mulder CJ, et al. Azathioprine or mercaptopurine-induced acute pancreatitis is not a disease-specific phenomenon. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(12):1322-9.
208. Liu YP, Wu HY, Yang X, Xu HQ, Li YC, Shi DC, et al. Association between thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and thiopurine-induced adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(3):e0121745.
209. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386(9988):85-96.
210. Bokemeyer B. Asymptomatic elevation of serum lipase and amylase in conjunction with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2002;40(1):5-10.
211. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61.
212. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011;377(9772):1184-97.
213. Garrido Gomez E, Lopez San Roman A, Bermejo San Jose F. Idiopathic pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2008;2(3):237-40.
214. Ravi K, Chari ST, Vege SS, Sandborn WJ, Smyrk TC, Loftus EV, Jr. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(9):1326-30.
215. Veloso FT, Dias LM, Carvalho J, Fraga J, Saleiro J. Ulcerative colitis, primary biliary cirrhosis, and chronic pancreatitis: coincident or coexistent? *Journal of clinical gastroenterology*. 1993;16(1):55-7.

216. Said K, Albiin N, Lindberg B, Brismar TB, Karrar A, Permert J, et al. Pancreatic duct changes are not associated with early signs of chronic pancreatitis at magnetic resonance imaging (MRI) in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2010;45(7-8):980-6.
217. Barthet M, Hastier P, Bernard JP, Bordes G, Frederick J, Allio S, et al. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(8):2141-8.
218. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352-8.
219. Soubieres AA, Poullis A. Emerging role of novel biomarkers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2016;7(1):41-50.
220. Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, Godefridis G, Claessens G, Pierik M, et al. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(6):771-7.
221. Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Smyk DS, Roggenbuck D, Reinhold D, Forbes A, et al. Diagnostic value, clinical utility and pathogenic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies. *Autoimmunity reviews*. 2011;11(2):143-8.
222. Bogdanos DP, Roggenbuck D, Reinhold D, Wex T, Pavlidis P, von Arnim U, et al. Pancreatic-specific autoantibodies to glycoprotein 2 mirror disease location and behaviour in younger patients with Crohn's disease. *BMC gastroenterology*. 2012;12:102.
223. Pavlidis P, Romanidou O, Roggenbuck D, Mytilinaiou MG, Al-Sulttan F, Liaskos C, et al. Ileal inflammation may trigger the development of GP2-specific pancreatic autoantibodies in patients with Crohn's disease. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:640835.
224. Gross S, Bakker SF, van Bodegraven AA, van Hoogstraten IM, Gelderman KA, Bouma G, et al. Increased IgA glycoprotein-2 specific antibody titres in refractory celiac disease. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2014;23(2):127-33.
225. Tornai T, Tornai D, Sipeki N, Tornai I, Alsulaimani R, Fechner K, et al. Loss of tolerance to gut immunity protein, glycoprotein 2 (GP2) is associated with progressive disease course in primary sclerosing cholangitis. *Scientific reports*. 2018;8(1):399.

226. Tromm A, Holtmann B, Huppe D, Kuntz HD, Schwegler U, May B. [Hyperamylasemia, hyperlipasemia and acute pancreatitis in chronic inflammatory bowel diseases]. *Leber, Magen, Darm*. 1991;21(1):15-6, 9-22.
227. Katz S, Bank S, Greenberg RE, Lendvai S, Lesser M, Napolitano B. Hyperamylasemia in inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 1988;10(6):627-30.
228. Toda N, Akahane M, Kiryu S, Matsubara Y, Yamaji Y, Okamoto M, et al. Pancreas duct abnormalities in patients with ulcerative colitis: a magnetic resonance pancreatography study. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(10):903-8.
229. Park SH, Yang SK, Park SK, Kim JW, Yang DH, Jung KW, et al. Efficacy of hepatitis A vaccination and factors impacting on seroconversion in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):69-74.
230. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S64-9.
231. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol*. 2005;34 Suppl 1:S1-3.
232. Fonseca JC. [Natural history of chronic hepatitis B]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(6):672-7.
233. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S50-8.
234. Kumar A, Dwivedi M, Misra SP, Narang S, Tiwari BK, Pandey R. Clinical profile, genotype and management updates of hepatitis B virus. *Indian J Virol*. 2011;22(1):1-10.
235. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Minguez M, Merino O, Gisbert JP, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):57-63.
236. Loras C, Gisbert JP, Minguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut*. 2010;59(10):1340-6.
237. Vida Perez L, Gomez Camacho F, Garcia Sanchez V, Iglesias Flores EM, Castillo Molina L, Cerezo Ruiz A, et al. [Adequate rate of response to hepatitis B virus vaccination in patients with inflammatory bowel disease]. *Medicina clinica*. 2009;132(9):331-5.
238. Sempere L, Almenta I, Barrenengoa J, Gutierrez A, Villanueva CO, de-Madaria E, et al. Factors predicting response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2013;31(30):3065-71.

239. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodriguez-Nogueiras A, Chaparro M. Kinetics of anti-hepatitis B surface antigen titers after hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(3):554-8.
240. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):107-15.
241. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):47-52.
242. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):41-6.
243. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment Web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27.
244. Allen AM, Kim WR, Larson J, Loftus EV, Jr. Efficacy and safety of treatment of hepatitis C in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1655-60 e1.
245. Lin MV, Blonski W, Buchner AM, Reddy KR, Lichtenstein GR. The influence of anti-TNF therapy on the course of chronic hepatitis C virus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58(4):1149-56.
246. Pittaras T, Valsami S, Mavrouli M, Kapsimali V, Tsakris A, Politou M. Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Greece. *Vox sanguinis*. 2014;106(4):387.
247. Senosiain C, Gonzalez-Tallon AA, Lopez-Sanroman A, Mateos ML, Perez-Gracia MT, Garcia-Sanchez MC, et al. Hepatitis E seroprevalence in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2016;39(3):185-90.
248. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Minguez M, Merino O, Gisbert JP, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(1):57-63.
249. Ben Musa R, Gampa A, Basu S, Keshavarzian A, Swanson G, Brown M, et al. Hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(41):15358-66.

250. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2009;3(2):47-91.
251. Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World journal of hepatology*. 2014;6(4):178-87.
252. Toy E, Balasubramanian S, Selmi C, Li CS, Bowlus CL. The prevalence, incidence and natural history of primary sclerosing cholangitis in an ethnically diverse population. *BMC gastroenterology*. 2011;11:83.
253. Vazquez-Elizondo G, Mucino-Bermejo J, Mendez-Sanchez N. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Annals of hepatology*. 2008;7(2):182-3.