



Τμήμα Ιατρικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΕΝΗΛΙΚΩΝ



Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

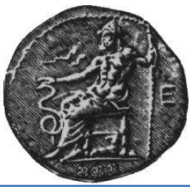
**Οφθαλμολογικές Εκδηλώσεις στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη
Νόσο των Εντέρων σε Ενήλικες και Εφήβους στη ΒΔ
Ελλάδα**

ΠΑΦΙΛΑ ΕΛΕΝΗ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
υποβληθείσα για την εκπλήρωση των
προϋποθέσεων απονομής του Μεταπτυχιακού
Διπλώματος Ειδίκευσης
του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
Νοσηλευτικής Φροντίδας Ενηλίκων
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

----- 2020 -----

© ΠΑΦΙΛΑ ΕΛΕΝΗ



Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών



Τμήμα Ιατρικής

Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΕΝΗΛΙΚΩΝ

Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ophthalmological Events in Idiopathic Inflammatory Bowel Disease in Adults and Adolescents in NW Greece

PAFILA ELENI

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

----- 2020 -----

© PAFILA ELENI

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ -ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: Κωνσταντίνος Κατσάνος, Αναπληρωτής Καθηγητής
Γαστρεντερολογίας

Μέλη: Ανδρέας Κατσάνος, Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας
Ελένη Αλμπάνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Νοσηλευτικής

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να απευθύνω θερμές ευχαριστίες στον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Κατσάνο, για τις καίριες υποδείξεις και για την υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησής της.

Πολλές ευχαριστίες οφείλω επίσης και στα άλλα δυο μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής στον κ. Ανδρέα Κατσάνο, και στην κ. Ελένη Αλμπάνη, τόσο για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους, όσο και για την εν γένει συμβουλευτική τους μέριμνα.

Επιπλέον, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος για τις πολύτιμες γνώσεις που μου μετέδωσαν, καθώς και στην οικογένειά μου για την κατανόηση και την υπομονή που έδειξαν όλα αυτά τα χρόνια.

Τέλος, δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω και τους συμμετέχοντες αυτής έρευνας, γιατί χωρίς αυτούς η πραγματοποίησή της δεν θα ήταν εφικτή.

Ιωάννινα, Ιούνιος 2020

Παφιλιά Ελένη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι κλινικές εκδηλώσεις της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ) δεν περιορίζονται τοπικά στη γαστρεντερική οδό και σε ένα σημαντικό μέρος των ασθενών προσβάλλει και άλλα όργανα. Το οπτικό σύστημα είναι ένα από τα πιο συχνά προσβεβλημένα όργανα, κυρίως από φλεγμονώδες διαταραχές.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η αναλυτική καταγραφή των οφθαλμολογικών εκδηλώσεων των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) οι οποίοι παρακολουθούνται από την Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα της Α' Π/Θ Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική καταγραφή των οφθαλμολογικών εκδηλώσεων των ασθενών με ΙΦΠΕ από το έτος 1981 έως και το έτος 2019, με στόχο την αναζήτηση όλων των επιδημιολογικών δεδομένων οφθαλμολογικών εκδηλώσεων των ΙΦΝΕ ασθενών και κατόπιν συσχέτιση με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα. Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά 17 ασθενείς. Η συλλογή των στοιχείων πραγματοποιήθηκε με ένα πρωτόκολλο. Το πρώτο μέρος του πρωτοκόλλου αφορούσε πάθηση του εντέρου, θεραπεία, ύπαρξη άλλων παθήσεων, χειρουργικές επεμβάσεις κ.α. Το δεύτερο μέρος αφορούσε οφθαλμολογικές παθήσεις (αν υπήρχαν), θεραπεία, χειρουργικές επεμβάσεις και την καταγραφή συμπτωμάτων ή ενοχλήσεων που μπορεί να είχαν παρατηρήσει οι ασθενείς στα μάτια τους.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, το 76,5% των ασθενών με ΙΦΝΕ που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν άνδρες, και το 47,1% ήταν άνω των 61 ετών. Το 50% ήταν καπνιστές. Σχετικά με τα χαρακτηριστικά ασθένειας ΙΦΝΕ, 52,9% των ασθενών νοσούσαν από Crohn και 47,1% από ελκώδη κολίτιδα. Επίσης, 47,1% έπασχαν από την ασθένεια λιγότερο από 20 έτη. Η θέση της ελκώδους κολίτιδας ήταν κυρίως σε πρωκτίτιδα και η θέση της νόσου Crohn ήταν κυρίως σε ειλεοκολίτιδα. Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των οφθαλμολόγων εκδηλώσεων, η πλειοψηφία του δείγματος έδειξε οπτική οξύτητα στον δεξί (82,4%) και αριστερό οφθαλμό (70,6%) βαθμό 10. Το 17,7% των ασθενών με ΙΦΝΕ παρουσίασε οφθαλμολογικές εκδηλώσεις. Το 47,1% των ασθενών με ΙΦΝΕ υπό μεθοτρεξάτη

έδειξε καταρράκτη στα πρόσθια μέρη και το 70,6% των ασθενών με ΙΦΝΕ έδειξε καταρράκτη στο βυθό. Η σύγκριση των ΙΦΝΕ με τις οφθαλμολογικές εκδηλώσεις έδειξε ότι το 55,6% των ασθενών με νόσο Chron βρέθηκε με κατά φύση στα πρόσθια μέρη και το 62,5% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα βρέθηκε με καταρράκτη. Επίσης, το 55,6% των ασθενών με νόσο Chron βρέθηκε με κατά φύση στο βυθό, και το 87,5% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα βρέθηκε με καταρράκτη.

Συμπεράσματα: Η συνεργατική ομάδα κλινικής φροντίδας για διαχείριση των ΙΦΝΕ που θα περιλαμβάνει οφθαλμιάτρους, παθολόγους και γαστρεντερολόγους είναι κεντρικό σημείο για τη βελτίωση της ποιοτικής φροντίδας για αυτούς τους ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: οφθαλμολογικές Εκδηλώσεις, Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο των Εντέρων, ΒΔ Ελλάδα

ABSTRACT

Introduction: The clinical manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) are not locally confined to the gastrointestinal tract and in a significant proportion of patients it affects other organs. The visual system is one of the most commonly affected organs, mainly from inflammatory disorders.

Aim: The aim of this study is to analyze the ophthalmological events of patients with idiopathic inflammatory bowel disease (IBD) who are monitored by the Hepato-Gastroenterology Unit of the A' Pathological Clinic of the University Hospital of Ioannina in Northwestern Greece.

Methodology: Retrospective recording of ophthalmological events of patients with IBD from the year 1981 to the year 2019, with the aim of searching all epidemiological data of ophthalmological events of IBD patients and then correlation with the existing bibliographic data. Totally, 17 patients participated in the study. Data collection was done with a protocol. The first part of the protocol concerned intestinal disease, treatment, the presence of other diseases, surgeries, etc. The second part was about eye diseases (if any), treatment, surgery and recording symptoms or discomfort that patients may have noticed in their eyes.

Results: According to the results of the research, 76.5% of the patients with IBD who participated in the research were men, and 47.1% were over 61 years old. 50% were smokers. Regarding IBD disease characteristics, 52.9% of patients suffered from Crohn's disease and 47.1% from colitis. Also, 47.1% suffered from the disease in less than 20 years. The site of ulcerative colitis was mainly in proctitis and the site of Crohn's disease was mainly in ileocolitis. Regarding the characteristics of ophthalmological manifestations, the majority of the sample showed visual acuity in the right (82.4%) and left eye (70.6%) degree 10. 17.7% of patients with IBD presented ophthalmological manifestations. 47.1% of patients with IBD under methotrexate showed a cataract in the anterior molecules and 70.6% of patients with IBD showed a cataract in the bottom of the eye. A comparison of IBD with ocular manifestations showed that 55.6% of patients with Chron disease were found to be naturally present in the anterior molecules and 62.5% of patients with ulcerative colitis were found to have cataracts. Also, 55.6% of patients with Chron disease were

found by nature at the bottom of the eye, and 87.5% of patients with ulcerative colitis were found to have cataracts.

Conclusions: The collaborative clinical care team for the management of IFNE that will include ophthalmologists, physicians and gastroenterologists is a central point for improving the quality of care for these patients.

Keywords: Ophthalmological Events, Idiopathic Inflammatory Bowel Disease, NW Greece

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ABSTRACT	6
Εισαγωγή	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	14
Κεφάλαιο 1. Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου.....	15
1.1. Νόσος του Crohn	15
1.1.2. Παθολογία και ενδοσκόπηση	16
1.1. 3. Κλινικά χαρακτηριστικά	16
1.2. Ελκώδης κολίτιδα	17
1.2.1. Παθολογία και ενδοσκόπηση	17
1.2.2. Κλινικά χαρακτηριστικά	18
1.3. Μη καθορισμένη ΙΦΝΕ	20
1.4. Αιτιολογία και παθογένεση: Εδραιωμένες επιρροές	21
1.5. Γενεσιολογία	21
Κεφάλαιο 2. Επιδημιολογία ΙΦΝΕ.....	25
2.1. Ιστορία των επιδημιολογικών πληροφοριών στις ΙΦΝΕ	25
2.2. Ορισμός και σημαντικότητα της συχνότητας και του επιπολασμού των ΙΦΝΕ.....	26
2.3. Γεωγραφική μεταβλητότητα στην επιδημιολογία ΙΦΝΕ.....	29
2.4. Σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες.....	30
2.5. Ηλικιακή μεταβλητότητα στην επιδημιολογία ΙΦΝΕ.....	39
Κεφάλαιο 3. Οφθαλμικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με φλεγμονώδη ασθένεια του εντέρου	42
3.1. Οφθαλμική εξωεντερική εκδήλωση	42
3.2. Συμμετοχή οφθαλμού.....	44
3.3. Επισκληρίτιδα.....	49

3.4. Ραγοειδίτιδα.....	51
3.5. Άλλες οφθαλμικές εκδηλώσεις	52
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	55
Κεφάλαιο 4. Σκοπός και Μεθοδολογία Έρευνας.....	56
4.1. Σκοπός Έρευνας.....	56
4.2. Μεθοδολογία Έρευνας	56
Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα Έρευνας.....	59
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	72
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	74
Βιβλιογραφία	75

Εισαγωγή

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης γαστρεντερική διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας και περιλαμβάνει την ελκώδη κολίτιδα (UC) και τη νόσο του Crohn (CD) (Fenoglio-Preiser et al., 2008). Και οι δύο νόσοι είναι συνήθως χρόνιες διαταραχές που χαρακτηρίζονται από επεισόδια επαναλαμβανόμενων οξέων επιθέσεων. Παρουσιάζονται με συμπτώματα αιμορραγίας από το ορθό, διάρροια, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους και χαμηλό πυρετό. Παρόμοιες κλινικές παρουσιάσεις συχνά καθιστούν δύσκολη τη διάκριση μεταξύ αυτών δύο ασθενειών.

Η ελκώδη κολίτιδα επηρεάζει το παχύ έντερο και το ορθό ενώ η νόσο του Crohn μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα, αν και η νόσο του Crohn τείνει να ελευθερώνει το ορθό. Η ελκώδη κολίτιδα διακρίνεται από τη νόσο του Crohn με τη θέση και την έκταση των βλαβών. Οι βλάβες στην ελκώδη κολίτιδα είναι συνεχής και εμπλέκει μόνο τα επιφανειακά στρώματα του τοιχώματος του εντέρου, συμπεριλαμβανομένου του υποβλεννογόνου και του βλεννογόνου. Στην νόσο του Crohn, οι βλάβες είναι συχνά ασυνεχές και τείνουν να εμπλέκουν όλα τα στρώματα του εντέρου τείχος. Η δραστηριότητα της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Αρχικά, η ιατρική διαχείριση είναι η αλλαγή της διατροφής, κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σε μεσαίες και σοβαρές περιπτώσεις, η βιολογική θεραπεία αναφέρεται πρώτα. Η χειρουργική επέμβαση προορίζεται για επιπλοκές των ΙΦΝΕ.

Η αιτιολογία της IBD είναι πολύπλοκη και γνωστή. Πολλαπλοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την αιτιολογία, όπως λοιμώξεις, γενετική και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Οι επιδημιολογικές μελέτες επισημαίνουν τις διαφορές στην επίπτωση της νόσου μεταξύ εθνοτικών ομάδων και προσδίδουν αξιοπιστία σε μια γενετική βάση για την ασθένεια (Mintz et al., 2004, Salmon et al., 1999, Krachmer et al., 2011). Για παράδειγμα, οι ΙΦΝΕ τείνουν να συμβαίνουν περισσότερο συχνά σε ευρωπαϊκές χώρες και Ηνωμένες Πολιτείες από ό, τι σε χώρες της Ασίας και της Μέσης Ανατολής. Οι ΙΦΝΕ σημειώνεται ότι συμβαίνουν εντός των οικογενειών, υποστηρίζοντας περαιτέρω τη θεωρία ότι η γενετική μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της (Fenoglio-Preiser et al., 2008).

Εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν συχνά το δέρμα, τις αρθρώσεις, τα μάτια και το ηπατοβολικό σύστημα. Έχει αναφερθεί συχνότητα εμφάνισης οφθαλμικών επιπλοκών από 4 έως 10%, εμφανίζεται συχνότερα σε CD από το UC (Mintz et al., 2004, Salmon et al., 1999, Krachmer et al., 2011). Αυτά περιλαμβάνουν επιπεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα, σκλήρυνση, κερατίτιδα, πρόσθια ραγοειδίτιδα, αμφιβληστροειδίτιδα, αποφρακτική αγγειακή αμφιβληστροειδή νόσος, οπτική νευρίτιδα και τροχιακή φλεγμονώδης νόσος.

Η οφθαλμική εκδήλωση μπορεί είτε να προηγηθεί είτε να ακολουθήσει την διάγνωση των ΙΦΝΕ (Petrelli et al., 1982). Αρκετοί παράγοντες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο οφθαλμικών εκδηλώσεων. Ασθενείς με κολίτιδα και ειλεοκολίτιδα τείνουν να έχουν υψηλότερο κίνδυνο οφθαλμικής εκδήλωσης σε σύγκριση με εκείνους με μόνο ειλεΐτιδα (Salmon et al., 1999, Krachmer et al., 2011).

Η παρουσία άλλων εκδηλώσεων σε όργανα αυξάνει επίσης τον κίνδυνο (Salmon et al., 1999, Krachmer et al., 2011). Ιδιαίτερα, σε ασθενείς με CD και αρθραλγία, ο κίνδυνος της οφθαλμικής εκδήλωσης αυξάνεται στο 33% (Hopkins et al., 1974).

Η παθοφυσιολογία των εξωεντερικών εκδηλώσεων των ΙΦΝΕ δεν είναι καλά κατανοητή, αλλά πιθανότατα διαμεσολαβείται από τη φλεγμονώδη φύση της νόσου. Αρκετοί προτάθηκαν ότι οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν κυκλοφορούντα σύμπλοκα αντιγόνου-αντισώματος ή παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι κυτταρικών αντιγόνων που μοιράζονται από το παχύ έντερο και τα εξωεντερικά όργανα (Das 1999). Η φλεγμονή προκαλώντας βλάβη στο βλεννογόνο εντερικό επιθήλιο επιτρέπει στις πρωτεΐνες ή τους μικροοργανισμούς να περάσουν από το έντερο και προκαλεί αντιδραστική απόκριση λεμφοειδούς ιστού. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε παραγωγή αντισωμάτων ή αντιγονικού αντισώματος συμπλεγμάτων που κυκλοφορούν στο σώμα και προκαλούν συστηματική φλεγμονή. Αυτή η ανοσοαπόκριση σε ένα παχύ έντερο αντιγόνο μπορεί να εξηγήσει γιατί μπορεί να εμφανιστούν οφθαλμικές εκδηλώσεις πιο συχνά με κολίτιδα και ειλεοκολίτιδα.

Ασθενείς με εξωεντερικές εκδηλώσεις του CD έχουν υψηλότερο επιπολασμό λευκοκυττάρων τύπου HLA-B27 από τον κανονικό πληθυσμό (Mallas et al., 1976). Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις κατηγοριοποιούνται ως πρωτογενείς, δευτερογενείς, και συμπτωματικές (Akpek et al., 2004). Οι πρωτογενείς επιπλοκές συνδέονται

προσωρινά με παροξύνσεις ΙΦΝΕ και τείνουν επίλυσης με συστηματική θεραπεία της εντερικής φλεγμονής.

Αυτές περιλαμβάνουν την κερατοπάθεια, την επισκληρίτιδα και τη σκλήρυνση. Δευτερογενείς επιπλοκές προκύπτουν από πρωτογενείς επιπλοκές. Παραδείγματα περιλαμβάνουν σχηματισμό καταρράκτη λόγω θεραπείας με κορτικοστεροειδή, σκληρομαλακία λόγω σκληρίτιδας και οφθαλμικά ξηροφθαλμία στην υποβιταμίνωση Α μετά από εκτομή του εντέρου. Συμπτωματικές επιπλοκές συμβαίνουν συνήθως στον γενικό πληθυσμό και δεν μπορεί να συσχετιστεί μόνο με τις ΙΦΝΕ. Αυτές περιλαμβάνουν επιπεφυκίτιδα, επαναλαμβανόμενες διαβρώσεις του κερατοειδούς και έλκος του κερατοειδούς.

Αντικείμενο της μελέτης είναι η μελέτη των εξωεντερικών εκδηλώσεων της ΙΦΝΕ στη ΒΔ Ελλάδα. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική καταγραφή των ασθενών με ΙΦΝΕ από το έτος 1981 έως και το έτος 2019 (38 χρόνια), με στόχο την επιδημιολογική καταγραφή των οφθαλμολογικών εκδηλώσεων των ΙΦΝΕ και την αποτύπωση κλινικών-θεραπευτικών δεδομένων. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρακολουθούνται στην Ηπατο-Γαστρεντερολογική μονάδα της Α΄ Παθολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της ΒΔ Ελλάδας. Η συλλογή των στοιχείων έγινε από τους ιατρικούς φακέλους και το αρχείο της μονάδας και από τους Γαστρεντερολόγους της ΒΔ Ελλάδας. Στόχος είναι η δημιουργία και η οργάνωση του μεγαλύτερου επιδημιολογικού αρχείου οφθαλμολογικών εκδηλώσεων ΙΦΠΕ στην Ελλάδα.

Η παρούσα διπλωματική αποτελείται από δυο κύριες ενότητες. Στην πρώτη ενότητα παρουσιάζεται η βιβλιογραφική ανασκόπηση του θέματος και στην δεύτερη ενότητα παρατίθενται τα αποτελέσματα της έρευνας. Ειδικότερα:

Στο κεφάλαιο 1 παρουσιάζονται οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου και συγκεκριμένα η Νόσος του Crohn, η Ελκώδης κολίτιδα και η Μη καθορισμένη ΙΦΝΕ. Επίσης, παρουσιάζεται η αιτιολογία και παθογένεση και η γενεσιολογία.

Στο κεφάλαιο 2 περιγράφεται η επιδημιολογία των ΙΦΝΕ, δίνεται η σημαντικότητα της συχνότητας και του επιπολασμού των ΙΦΝΕ, η γεωγραφική μεταβλητότητα στην επιδημιολογία ΙΦΝΕ, οι σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες και η ηλικιακή μεταβλητότητα στην επιδημιολογία ΙΦΝΕ.

Στο κεφάλαιο 3 αναφέρονται οι οφθαλμικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με φλεγμονώδη ασθένεια του εντέρου και ειδικότερα η οφθαλμική εξωεντερική εκδήλωση, η συμμετοχή οφθαλμού, η επισκληρίτιδα, η ραγοειδίτιδα και άλλες οφθαλμικές εκδηλώσεις.

Στο κεφάλαιο 4 παρατίθεται ο σκοπός και μεθοδολογία της έρευνας, όπου αναφέρονται αναλύεται η συλλογή των δεδομένων, το δείγμα, το ερωτηματολόγιο της παρούσας έρευνας και οι στατιστικές αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν.

Στο κεφάλαιο 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της έρευνας και συγκεκριμένα τα κοινωνικο-δημογραφικά των ασθενών, τα χαρακτηριστικά της ασθένειας και οι σχετικές μετρήσεις με τις οφθαλμολογικές εκδηλώσεις.

Η εργασία ολοκληρώνεται με την συζήτηση των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας και γίνεται σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων ελληνικών και ξένων ερευνών.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου

Οι δύο κύριες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι η νόσος του Crohn (Crohn's disease, CD) και η ελκώδης κολίτιδα (ulcerative colitis, UC). Μια τρίτη, μικρότερη ομάδα ασθενών με IBD δεν πληροί αυστηρά διαγνωστικά κριτήρια για CD ή UC, και επισημαίνεται ως IBD μη καθορισμένη (IBD unspecified, IBDU). Σε γενικές γραμμές, αυτές οι καταστάσεις είναι χρόνιες, ιδιοπαθείς, φλεγμονώδεις καταστάσεις που έχουν τα πρωταρχικά τους αποτελέσματα στην ανθρώπινη γαστρεντερική οδό. Μπορεί επίσης να έχουν δυνητικά σοβαρές εκδηλώσεις εκτός του εντέρου, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος, των αρθρώσεων, του ήπατος και των ματιών. Θεωρούνται χρόνιες συνθήκες και συνήθως έχουν την εμφάνισή τους στα τέλη της εφηβείας ή στα πρώτα ενήλικα χρόνια. Η διάγνωση των ΙΦΝΕ μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη σωματική λειτουργία και την ποιότητα ζωής και να οδηγήσει σε υψηλό προσωπικό και κοινωνικό κόστος που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη. Τα πρότυπα και τα χαρακτηριστικά της νόσου ποικίλλουν μεταξύ CD, UC και IBDU.

1.1. Νόσος του Crohn

Το 1913 δημοσιεύθηκαν οι πρώτες αναφορές ανεξήγητης χρόνιας φλεγμονής του γαστρεντερικού σωλήνα (Dalziel, 1913). Ήταν ακόμη 19 χρόνια πριν οι γιατροί Crohn, Ginsberg και Oppenheimer καθόρισαν μια ξεχωριστή κλινική νόσο που τελικά ονομάστηκε νόσος του Crohn (Crohn et al., 1932).

Στη συνέχεια, το 1954, δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Gastroenterology μια μεγαλύτερη σειρά παρατηρήσεων από την κλινική Mayo, η οποία παρείχε μερικές από τις πρώτες πληροφορίες σχετικά με το κλινικό και παθολογικό προφίλ της νόσου (Van Patter et al., 1954).

Από αυτές τις πρώτες περιγραφές ορόσημων, η γνώση μας για το CD έχει προχωρήσει πάρα πολύ. Μία από τις πιο εντυπωσιακές παρατηρήσεις που έγιναν τα τελευταία 50-60 χρόνια αφορά συγκεκριμένα τα χαρακτηριστικά της επιδημιολογίας της νόσου. Αυτό περιλαμβάνει την παρατήρηση μιας σημαντικής αύξησης της συχνότητας εμφάνισης ασθενειών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, εκτός από ανεξήγητες γεωγραφικές διακυμάνσεις στην επίπτωση, τον επιπολασμό και τη συμπεριφορά των ΙΦΝΕ.

1.1.2. Παθολογία και ενδοσκόπηση

Η CD χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή που μπορεί να εμφανιστεί οπουδήποτε στο γαστρεντερικό σωλήνα, από τα χείλη μέχρι τον πρωκτικό σωλήνα. Η CD σχετίζεται με πλήρες πάχος ή εγκάρσια φλεγμονή του εντέρου (Thoreson και Cullen, 2007). Σοβαρές επιπλοκές από αυτή τη διαδικασία περιλαμβάνουν στενώσεις που οδηγούν σε εντερική απόφραξη, αποστήματα και σχηματισμό συριγγίου. Αυτά τα συρίγγια συμβαίνουν συχνότερα μεταξύ βρόχων του εντέρου (εντερο-εντερικό συρίγγιο) ή μεταξύ του ανορκίου και του περινεϊκού δέρματος (περιπρωκτικό συρίγγιο), αλλά μπορεί να συμβούν μεταξύ του εντέρου και οποιουδήποτε γειτονικού οργάνου ή δομής (Bernstein et al., 2010).

Μακροσκοπικά, η ενδοσκοπική εμφάνιση της CD είναι μία από την ετερόκλητη φλεγμονή του βλεννογόνου και τις διακριτές περιοχές του έλκους, που συχνά περιγράφεται ως «λιθόστρωτη» στην εμφάνιση. Αν και οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να επηρεαστεί, η CD έχει βρεθεί ότι συνήθως επηρεάζει τον τελικό ειλεό και το παχύ έντερο (Bernstein et al., 2010). Τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της ενεργού CD περιλαμβάνουν μια βαριά φλεγμονώδη διήθηση κυττάρων, αποτελούμενη κυρίως από κύτταρα πλάσματος και λεμφοκύτταρα, εκτός από χρόνια διαρθρωτική ή αρχιτεκτονική παραμόρφωση. Αν και δεν είναι καθολικά εμφανές, η παρουσία οργανωμένου, μη περιπρωσιολογικού κοκκώματος που αποτελείται κυρίως από επιθηλιοειδή ιστιοκύτταρα, αναγνωρίζεται ως παθογνωμονικό σήμα κατατεθέν της CD (Lichtenstein et al., 2009).

1.1.3. Κλινικά χαρακτηριστικά

Εκτός από τις επιπλοκές της CD που περιγράφεται παραπάνω, η παρουσία εντερικής φλεγμονής από μόνη της μπορεί να προκαλέσει έναν αριθμό συμπτωμάτων. Αυτά περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, διάρροια, επείγουσα ανάγκη κοπράνων, εντερική αιμορραγία και απώλεια βάρους (Stange et al., 2005). Αυτά τα ενοχλητικά συμπτώματα επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς, επηρεάζοντας τομείς όπως η λειτουργική ικανότητα, η ευκαιρία απασχόλησης και η συναισθηματική κατάσταση (Andrews et al., 2010, Clearfield, 2008). Οι ασθενείς απαιτούν γενικά μια περίοδο εντατικής ιατρικής παρέμβασης στα αρχικά στάδια για να επιτύχουν ύφεση της νόσου. Μελέτες πληθυσμού υποδηλώνουν ότι χωρίς

θεραπεία συντήρησης, έως και το 90% των ασθενών θα παρουσιάσουν υποτροπή της κατάστασής τους σε κάποιο στάδιο, καθιστώντας πιθανότερες τις επιπλοκές και την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης (Loftus et al., 2002).

Εκτός από τις διαδικασίες εντερικής νόσου που περιγράφονται μέχρι στιγμής, η CD μπορεί να συσχετιστεί με ενοχλητικές εξωεντερικές εκδηλώσεις σε έως και 25% των περιπτώσεων (Bernstein et al., 2010). Τα συμπτώματα των αρθρώσεων είναι κοινά, με αναφερόμενο επιπολασμό να κυμαίνεται από 7 - 25% (Danese et al., 2005). Η κοινή συμμετοχή μπορεί να είναι περιφερειακή ή αξονική και μπορεί να προχωρήσει πριν από τη διάγνωση των ΙΦΝΕ για αρκετά χρόνια (Peyrin-Biroulet et al., 2011). Οι αλλαγές στο δέρμα περιλαμβάνουν το gangrenosum pyoderma και το ερύθημα οζώδες. Η οφθαλμική εκδήλωση μπορεί να περιλαμβάνει ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα και επισκληρίτιδα. Καταστάσεις όπως η οστεοπόρωση, η αγγειακή νέκρωση, η φλεβική και αρτηριακή θρομβοεμβολή είναι πιο συχνές σε ασθενείς με CD σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, που σχετίζονται τόσο με τη νόσο όσο και με τη σχετική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών (Danese et al., 2005). Οι συσχετίσεις του ήπατος περιλαμβάνουν πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) με τον κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης (Lichtenstein et al., 2009). Η μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος (NAFLD) παρατηρείται επίσης συχνότερα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Bernstein et al., 2010). Οι χολόλιθοι και οι νεφρολογικοί λίθοι εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με CD από τον γενικό πληθυσμό. Τέλος, οι διαταραχές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένου του άγχους και της κατάθλιψης, είναι πολύ πιο συχνές στην ΙΦΝΕ, με ψυχολογικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται σε πάνω από το 50% των ασθενών με CD (van Langenberg et al., 2008).

1.2. Ελκώδης κολίτιδα

1.2.1. Παθολογία και ενδοσκόπηση

Το βασικό χαρακτηριστικό που διακρίνει την UC από την CD είναι ότι η UC επηρεάζει μόνο το παχύ έντερο. Αν και η ήπια φλεγμονή μπορεί περιστασιακά να παρατηρηθεί στο πολύ απομακρυσμένο λεπτό έντερο κατά την ενδοσκόπηση, αυτή η τοπική αλλαγή θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει "backwash" από το φλεγμονή του

παχέος εντέρου παρά την πρωτογενή εμπλοκή του λεπτού εντέρου (Meier και Sturm, 2011).

Μια άλλη διαφορά μεταξύ UC και CD σχετίζεται τόσο με τη μακροσκοπική όσο και τη μικροσκοπική εμφάνιση του εντέρου. Ενώ η φλεγμονή της CD είναι γενικά διακριτή, ανομοιογενής και χαρακτηριστικά βαθιά, η εμφάνιση με UC έχει συνεχή περιφερειακή φλεγμονή και επιφανειακό έλκος. Μικροσκοπικά, η φλεγμονή στη UC περιορίζεται επίσης στα στρώματα βλεννογόνου ή υποβλεννογόνου μόνο (Thoreson and Cullen, 2007).

Ένα τρίτο χαρακτηριστικό που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον διαχωρισμό των δύο καταστάσεων σχετίζεται με τις παρατηρούμενες εντερικές επιπλοκές που σχετίζονται με κάθε ασθένεια. Όπως περιγράφηκε, η CD έχει συσχετιστεί με εντερική διάτρηση, συρίγγια, συλλογές και στενώσεις, αλλά αυτά τα χαρακτηριστικά σχετίζονται λιγότερο συχνά με την UC. Η κύρια σοβαρή εντερική επιπλοκή της UC σχετίζεται με σοβαρή φλεγμονή του παχέος εντέρου που οδηγεί σε τοξική διαστολή, με κίνδυνο διάτρησης του παχέος εντέρου, σημαντική νοσηρότητα και ακόμη και θνησιμότητα (Thoreson and Cullen, 2007). Υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC) έχουν περιγραφεί σε κοόρτες UC σε σύγκριση με κοόρτες CD, ιδιαίτερα που σχετίζονται με το μήκος και τη διάρκεια της χρόνιας φλεγμονής (Lakatos and Lakatos, 2008) (Bergeron et al., 2010). Ως συνέπεια αυτού του κινδύνου, η κολonosκοπική παρακολούθηση του παχέος εντέρου για νεοπλασία κατά τη μακροχρόνια φροντίδα αυτών των ασθενών είναι σημαντική (Carter et al., 2004).

1.2.2. Κλινικά χαρακτηριστικά

Μια ανασκόπηση προηγούμενων ομάδων πληθυσμού μεγάλης κλίμακας αποκάλυψε ότι η ηλικία εμφάνισης είναι συχνά διαφορετική μεταξύ CD και UC. Γενικά, η UC εμφανίζεται 5-10 χρόνια αργότερα από την CD. Ορισμένες μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μια μικρή ανδρική κυριαρχία της UC (Engal και Neurath, 2010). Αυτοί οι επιδημιολογικοί παράγοντες έχουν καταστεί εμφανείς μόνο μέσω της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης των κοόρτων ΙΦNE που βασίζονται στον πληθυσμό, τονίζοντας τη σημασία αυτής της μορφής επιδημιολογικής έρευνας.

Στις περισσότερες περιπτώσεις UC, το μήκος του παχέος εντέρου και η ένταση της φλεγμονής μπορούν να προβλέψουν τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Τα κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλιακή δυσφορία, αλλοιωμένη λειτουργία του εντέρου

και διέλευση αίματος ανά ορθό. Η επείγουσα ανάγκη των κοπράνων και ο τενεσμός που οφείλονται στη φλεγμονή του ορθού μπορεί να είναι ιδιαίτερα ενοχλητικές (Thoreson and Cullen, 2007).

Όπως η CD και η UC μπορεί επίσης να συσχετιστεί με εξω-εντερικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων πολλών από αυτά που αναφέρονται προηγουμένως για CD. Υπάρχουν, ωστόσο, μερικά που σχετίζονται στενότερα με την UC. Εκτός από τη γενική αρθροπάθεια, ειδική HLA-B27 που σχετίζεται με τη σπονδυλίτιδα παρατηρείται συχνότερα στην UC. Αυτό μπορεί να είναι μια σημαντική κλινική διαταραχή ανεξάρτητη από τα συμπτώματα του εντέρου, με αποτέλεσμα τη μεγάλη φλεγμονή των αρθρώσεων, την καταστροφή και την παραμόρφωση, και σχετίζεται με υψηλά επίπεδα αναπηρίας. Επιπλέον, οι ασθενείς με UC που είναι θετικοί στο HLA-B27 έχουν υψηλότερα ποσοστά οφθαλμικών επιπλοκών συμπεριλαμβανομένης της ραγοειδίτιδας (Danese et al., 2005). Επίσης, το gangrenosum pyoderma συνδέεται πιο έντονα με την UC από την CD (Thoreson and Cullen, 2007). Παρά τις διαφορές που περιγράφονται παραπάνω, μερικές φορές μπορεί να είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί την UC από την CD. Ο Πίνακας 1 παρέχει μια σύγκριση των κύριων χαρακτηριστικών που διαφέρουν μεταξύ των δύο καταστάσεων και βοηθούν τους κλινικούς για την ακριβή διάγνωση.

Πίνακας 1. Σύγκριση της νόσου του UC και του Crohn

<u>Χαρακτηριστικό</u>	<u>UC</u>	<u>CD</u>
Κατανομή	Συνεχές έλκος και ευθραυστότητα	Από το στόμα στον πρωκτό
Μακροσκοπική περιγραφή	Συνεχές έλκος και ευθραυστότητα	Εμπλουτισμένο έλκος και φλεγμονή Παράλειψη βλαβών / λιθόστρωτο
Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά	Συνεχές έλκος και ευθραυστότητα	Διαμορφικές αλλαγές, αφθοειδή έλκη, κοκκίωμα
Συνήθη συμπτώματα	Συνεχές έλκος και ευθραυστότητα	Κοιλιακός πόνος, διάρροια, απώλεια βάρους, αιμορραγία
Τυπική ηλικία κατά την έναρξη	Συνεχές έλκος και ευθραυστότητα	30-40 χρόνια
Εντερικές επιπλοκές	Συνεχές έλκος και ευθραυστότητα	Συρίγγια, αποστήματα, διάτρηση, σχηματισμός στερέωσης

Ορολογία	Συνεχές έλκος και ευθραυστότητα	+ve ASCA#
----------	---------------------------------	-----------

*ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibody. #ASCA – anti-Saccharomyces cerevisiae antibody.

1.3. Μη καθορισμένη ΙΦΝΕ

Σε μια μειονότητα περιπτώσεων ΙΦΝΕ δεν μπορεί να γίνει σαφής διάκριση μεταξύ CD και UC παρά την προσεκτική εξέταση των κλινικών, ακτινολογικών, ενδοσκοπικών και παθολογικών χαρακτηριστικών που περιγράφηκαν προηγουμένως. Σε αυτή τη μικρή ομάδα ασθενών εφαρμόζεται μια ετικέτα φλεγμονώδους νόσου του εντέρου μη καθορισμένη (IBDU). Η μη καθορισμένη ΙΦΝΕ είχε προηγουμένως αναφερθεί ως Απροσδιόριστη Κολίτιδα (IC) ή ΙΦΝΕ χωρίς ταξινόμηση και θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει περίπου το 5% των ασθενών με IBD (Carter et al., 2004).

Οι ασθενείς με μη καθορισμένη ΙΦΝΕ μπορεί να έχουν έναν συνδυασμό χαρακτηριστικών CD και UC κατά τη διάγνωση, αν και ένας πιο προσδιορισμός φαινότυπος της νόσου γίνεται συχνά εμφανής μετά από μια περίοδο παρατήρησης. Μια πρόσφατη ανασκόπηση μελετών παρακολούθησης με βάση τον πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μη καθορισμένη ΙΦΝΕ, αποκάλυψε ότι είτε φαινότυποι CD είτε UC εμφανίστηκαν τελικά σε έως και 80% των περιπτώσεων (Meucci, 2008).

Ένας αριθμός χαρακτηριστικών μπορεί να καθοδηγήσει έναν κλινικό για τον ποιο φαινότυπο είναι πιθανό να εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου σε περιπτώσεις μη καθορισμένης ΙΦΝΕ. Οι διαφορές στην απόκριση σε διάφορες θεραπείες μπορεί να προβλέψουν τον πραγματικό υποκείμενο φαινότυπο και η παρουσία συγκεκριμένων αντισωμάτων μπορεί να βοηθήσει περαιτέρω σε ορισμένες περιπτώσεις (Bernstein et al., 2010). Τα αντισώματα Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) συνδέονται στενότερα με την CD, ενώ τα περιπυρηνικά αντι-ουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα (p-ANCA) είναι πιο συχνά θετικά στην UC. Σε μια προοπτική μελέτη 97 ασθενών με μη καθορισμένη ΙΦΝΕ από την Ευρώπη, οι Joossens et al. (2002) διαπίστωσαν ότι η θετική ορολογία είχε θετική προγνωστική αξία (PPV) για την οριοθέτηση του πραγματικού φαινοτύπου ΙΦΝΕ μεταξύ 66-80% για ANCA και ASCA αντίστοιχα. Επιπλέον, ο ρόλος της ενδοσκόπησης της κάψουλας στην

αξιολόγηση των ασθενών με μη καθορισμένη ΙΦΝΕ εξελίσσεται, με την παρουσία τυπικού έλκους του εντέρου που υποδηλώνει έναν φαινότυπο CD (Meucci, 2008).

Είναι πιθανό ότι η μη καθορισμένη ΙΦΝΕ έχει αναγνωριστεί σε ιστορικές μελέτες κοόρτης. Πολλές περιπτώσεις κολίτιδας χαρακτηρίζονταν παραδοσιακά ως UC εάν δεν υπήρχαν σαφή χαρακτηριστικά του CD, ωστόσο θα μπορούσε να είχε εφαρμοστεί πιο ακριβής διάγνωση της μη καθορισμένης ΙΦΝΕ. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία όσον αφορά την ανασκόπηση ιστορικών δεδομένων επίπτωσης ΙΦΝΕ, με πιθανή υπερβολική διάγνωση UC σε αυτές τις ομάδες σε ασθενείς που επί του παρόντος θα φέρουν την ένδειξη μη καθορισμένη ΙΦΝΕ (Henderson et al., 2011).

1.4. Αιτιολογία και παθογένεση: Εδραιωμένες επιρροές

Αν και οι ανοσοδιαμεσολαβούμενες αλλαγές χαρακτηριστικές της ΙΦΝΕ περιγράφονται καλά, η υποκείμενη σκανδάλη που είναι υπεύθυνη για την έναρξη αυτών των αλλαγών παραμένει άγνωστη. Είναι σήμερα αποδεκτό ότι οι ΙΦΝΕ προκύπτει από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ πολλών παραγόντων. Θεωρείται ότι συμβαίνει ως αποτέλεσμα του τρόπου με τον οποίο ένα γενετικά ευαίσθητο άτομο αλληλεπιδρά με συγκεκριμένες περιβαλλοντικές και μικροβιακές επιδράσεις του εντέρου. Η παρουσία ορισμένων μικροβίων του εντέρου φαίνεται να είναι ζωτικής σημασίας για την ενεργοποίηση και τη διαίωσιση της φλεγμονώδους διαδικασίας που παρατηρείται στις ΙΦΝΕ. Για παράδειγμα, ζωικά μοντέλα καταδεικνύουν ότι οι ΙΦΝΕ δεν αναπτύσσεται σε ποντίκια που διατηρούνται μικρόβια από τη γέννηση (Veltkamp et al., 2001).

1.5. Γενεσιολογία

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που υποστηρίζουν έναν βασικό ρόλο των γενετικών παραγόντων των ασθενών στην ανάπτυξη ΙΦΝΕ. Αυτό περιλαμβάνει την παρακολούθηση της ομαδοποίησης περιπτώσεων εντός οικογενειακών ομάδων, εκτός από την αντιστοιχία των ΙΦΝΕ σε δίδυμες μελέτες. Πολλά από τα γονίδια που συνδέονται με τις ΙΦΝΕ επηρεάζουν το ενδογενές ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και τον τρόπο με τον οποίο τα άτομα αλληλοεπιδρούν με την εντερική χλωρίδα που κατοικεί.

Παρατηρήσεις εδώ και πολλά χρόνια έχουν δείξει την τάση των ΙΦΝΕ να συσσωρεύεται εντός οικογενειών. Το 1991, ένα έγγραφο ορόσημο από τη Σκανδιναβία αξιολόγησε την οικογενειακή ομαδοποίηση των ΙΦΝΕ στην Κοπεγχάγη (Orholm et al., 1991). Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, τα άτομα που είχαν συγγενή πρώτου βαθμού με ΙΦΝΕ είχαν 10 φορές αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν οι ίδιοι ΙΦΝΕ. Σε μια άλλη μελέτη, οι Peeters et al., παρατήρησαν μια ισχυρή οικογενειακή συσχέτιση για την CD, ιδιαίτερα σχετικά με την ηλικία έναρξης και τη θέση της νόσου (Peeters et al., 1996). Μια γαλλική μελέτη την ίδια στιγμή παρατήρησε ότι όσο μεγαλύτερος αριθμός συγγενών είχε ένα άτομο με ΙΦΝΕ, τόσο υψηλότερος ήταν ο κίνδυνος ανάπτυξης στη συνέχεια ΙΦΝΕ (Colombel et al., 1996). Είναι πλέον αποδεκτό ότι ο μεγαλύτερος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΙΦΝΕ είναι να έχει ένα άλλο μέλος της οικογένειας την πάθηση (Russel και Satsangi, 2008). Δίδυμες μελέτες έχουν επιτρέψει περαιτέρω ποσοτικοποίηση του γενετικού κινδύνου. Τα παρατηρούμενα ποσοστά αντιστοιχίας για ΙΦΝΕ σε μονοζυγωτικές δίδυμες μελέτες κυμαίνονταν από 20-50% (Halfvarson, 2011, Orholm et al., 2000).

Ο συσχετισμός είναι ισχυρότερος για την CD από την UC (Halme et al., 2006). Ένα πρόσφατο έγγραφο από το 2011 εντόπισε πάνω από 264 βρετανικά δίδυμα ζευγάρια με τουλάχιστον ένα δίδυμο να έχει ΙΦΝΕ (Ng et al., 2011). Σε 28 από αυτά τα δίδυμα ζευγάρια, και τα δύο δίδυμα είχαν ΙΦΝΕ (σύμφωνα με την ασθένεια). Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η αντιστοιχία συνέβη τόσο σε μονοζυγωτικά όσο και σε διζυγωτικά δίδυμα ζευγάρια. Μια επιπρόσθετη παρατήρηση από αυτήν τη μελέτη ήταν ότι η φαινοτυπική έκφραση ποικίλλει σε ορισμένα αντίστοιχα δίδυμα ζευγάρια, με μερικά δίδυμα αμφότερα να έχουν CD, και μερικά να έχουν UC, και σε ορισμένες περιπτώσεις ένα δίδυμο να έχει UC ενώ το άλλο να έχει CD. Ορισμένες συνέπειες στα χαρακτηριστικά της νόσου σημειώθηκαν όταν και τα δύο δίδυμα είχαν την ίδια μορφή ΙΦΝΕ. Ωστόσο, αυτός ο συσχετισμός ήταν και πάλι ισχυρότερος για την CD παρά για την UC. Σε αμιγώς γενετικά καθοδηγούμενες διαταραχές, η αντιστοιχία της νόσου μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων πρέπει να είναι 100%. Τα δίδυμα δεδομένα παρέχουν, επομένως, στοιχεία που δείχνουν ότι αν και η γενετική είναι σημαντική στην έναρξη της ΙΦΝΕ και στη συμπεριφορά της νόσου, δεν είναι ο μόνος παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Όσον αφορά τον γενετικό κίνδυνο, είναι σαφές ότι οι ΙΦΝΕ είναι μια πολύπλοκη πολυγενής ασθένεια, με πολλαπλές γενετικές μεταλλάξεις να συμβάλλουν στην ευαισθησία της ΙΦΝΕ σε διάφορους βαθμούς. Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα των μελετών ευρείας συσχέτισης γονιδιώματος (GWAS) επέτρεψαν στους ερευνητές να εντοπίσουν γρήγορα έναν μεγάλο αριθμό νέων σημείων ευαισθησίας, οι οποίοι πιθανώς θα αντιπροσωπεύουν υψηλότερο βαθμό παρατηρούμενης επιβάρυνσης της νόσου. Λειτουργικές μελέτες δείχνουν ότι πολλά από τα γονίδια που εμπλέκονται ελέγχουν την ανοσολογική ρύθμιση και την απόκριση του ξενιστή στην παθογόνο διέγερση.

Ο Hugot et al., ανέφεραν την πρώτη μελέτη συσχέτισης ευρέος γονιδιώματος στην CD το 1996 (Hugot et al., 1996). Το NOD 2 / CARD 15 στη συνέχεια καθιερώθηκε ως το πρώτο πραγματικό γονίδιο ευαισθησίας για CD πέντε χρόνια αργότερα, με επακόλουθες λειτουργικές μελέτες που αποκαλύπτουν ότι αυτό το γονίδιο εμπλέκεται στην πραγματικότητα στη βακτηριακή αναγνώριση και στη μεσολάβηση της ανοσοαπόκρισης του εντέρου (Gaya et al., 2006). Έκτοτε, οι μεταγενέστερες μελέτες έχουν αποκαλύψει μια σειρά από άλλες περιοχές ευαισθησίας σε ασθένειες, που ονομάζονται ΙΦΝΕ 1-9. Ενώ ορισμένοι τόποι φαίνονται συγκεκριμένοι για το CD (IBD1 on 16q-OMIM 266600) ή το UC (IBD2 12q-OMIM 601458), άλλοι φαίνεται να προσδίδουν ευαισθησία στις ΙΦΝΕ γενικά (IBD3 6p-OMIM 604519). Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύουν την ιδέα ότι αυτές οι διαταραχές είναι πραγματικά πολυγονικές (Gaya et al., 2006). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έξι μελετών συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα CD εξέτασε πάνω από 6000 περιπτώσεις και 14000 μάρτυρες, και αποκάλυψε επιπλέον 30 νέες θέσεις πιθανής ευαισθησίας, φέρνοντας τον συνολικό αριθμό πιθανών λειτουργικά σημαντικών υποψήφιων γονιδίων σε πάνω από 70 (Franke et al., 2010).

Η λειτουργική έρευνα αποκάλυψε ότι αυτά τα γονίδια παίζουν κεντρικό ρόλο στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, ειδικά στη διατήρηση του εντερικού φραγμού, στη μεταφορά τοξινών που προέρχονται από το έντερο και στην αίσθηση των εντερικών μικροβίων (Pena, 2008). Ένα πρόσφατο έγγραφο από τη Νοτιοανατολική Ασία εξέτασε συγκεκριμένες φυλετικές γενετικές επιδράσεις και λειτουργικές συνέπειες. Σε αυτό το άρθρο, συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί IL23R φαίνεται να είναι προστατευτικοί έναντι της ανάπτυξης CD σε δυτικούς πληθυσμούς, αλλά όχι στον ιαπωνικό πληθυσμό. Αντίθετα, οι πολυμορφισμοί γονιδίων TNF SF 15 δημιουργούν

κίνδυνο CD τόσο σε ιαπωνικούς όσο και σε δυτικούς πληθυσμούς (Leong et al., 2010).

Οι καλά σχεδιασμένες, διαμήκεις, γενετικές / φαινοτυπικές μελέτες σύνδεσης σε ένα εύρος γεωγραφικών τοποθεσιών θα παραμείνουν κεντρικές για την πρόοδο της κατανόησής, για την παθογένεση των ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα σε σχέση με τις πολυπλοκότητες των γενετικών και περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων στον φαινότυπο και την εξέλιξη της νόσου.

Κεφάλαιο 2. Επιδημιολογία ΙΦΝΕ

Η μελέτη της επιδημιολογίας CD και UC υπήρξε κεντρική για την πρόοδο της κατανόησής για αυτές τις πολύπλοκες χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η μελέτη μεγάλων πληθυσμών με αυτές τις καταστάσεις παρείχε μοναδικές και πολύτιμες γνώσεις, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού του μεγέθους του προβλήματος (που σχετίζεται με την επίπτωση και τον επιπολασμό) και την παρατήρηση του τρόπου με τον οποίο σημειώθηκαν αλλαγές στα ποσοστά ασθενειών με την πάροδο του χρόνου.

Οι γεωγραφικές και κοινωνικοοικονομικές επιρροές έχουν παρατηρηθεί ότι είναι σημαντικές στην επιδημιολογία των ΙΦΝΕ και η μελέτη αυτών των πληθυσμών έχει δώσει στοιχεία για παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την ανάπτυξη ασθενειών. Υπάρχει ακόμη, ωστόσο, σημαντικό έργο που πρέπει να γίνει σε αυτόν τον τομέα.

Ενώ οι θεωρίες που σχετίζονται με την αστικοποίηση και τη δυτικοποίηση έχουν προταθεί για να ληφθούν υπόψη οι παρατηρούμενες περιφερειακές παραλλαγές στις ΙΦΝΕ, δεν υπάρχει ακόμη οριστική εξήγηση. Η επίδραση της βιταμίνης D στις διαμήκεις παραλλαγές εντός των περιοχών είναι υπό διερεύνηση. Παρατηρούνται τώρα ενδιαφέρουσες και σε μεγάλο βαθμό ανεξήγητες διαφορές μεταξύ παιδιατρικών ΙΦΝΕ και ενηλίκων ΙΦΝΕ. Επιπλέον, δεν είναι σαφές εάν οι εξελίξεις στη θεραπεία των ΙΦΝΕ μεταφράζονται σε αλλαγές στην εξέλιξη της νόσου. Τέλος, απαιτείται ακόμη σημαντική εργασία σχετικά με την αναπηρία ΙΦΝΕ, τη μείωση της παραγωγικότητας και το κόστος που σχετίζεται με την υγεία.

2.1. Ιστορία των επιδημιολογικών πληροφοριών στις ΙΦΝΕ

Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα ποσοστά ΙΦΝΕ έχουν αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 50 χρόνια (Vind et al., 2006). Οι τάσεις από την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική υποδηλώνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης UC αυξήθηκε στις αρχές έως τα μέσα του 20ου αιώνα πριν σταθεροποιηθεί, ενώ η CD συνέχισε να αυξάνεται καθ' όλη τη διάρκεια του αιώνα (Logan and Bowlus, 2010). Μια δημοσίευση με βάση τον πληθυσμό από τη Δανία κατέδειξε σαφώς ότι το ποσοστό ΙΦΝΕ συνέχισε να αυξάνεται στην τοπική περιοχή της Κοπεγχάγης μόλις το 2005 (Vind et al., 2006). Τα δεδομένα από τις αναπτυσσόμενες χώρες δείχνουν μια συνεχή και ταχεία άνοδο

(Loftus Jr, 2004). Προηγούμενες παρατηρήσεις δείχνουν ότι η αύξηση της συχνότητας της UC προηγείται της αύξησης της συχνότητας εμφάνισης CD κατά 10-20 χρόνια, αν και ο λόγος για αυτό είναι ασαφής (Loftus Jr, 2004).

Η πλειονότητα της επιδημιολογικής βιβλιογραφίας στις ΙΦΝΕ προέρχεται παραδοσιακά από τη Βόρεια Αμερική, το Ηνωμένο Βασίλειο και τη Δυτική Ευρώπη. Αυτές οι περιοχές είχαν προηγουμένως δείξει υψηλά ποσοστά ΙΦΝΕ, και επίσης διαθέτουν προηγμένα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης με μηχανισμούς για να βοηθήσουν στην παρακολούθηση της νόσου. Ορισμένα δεδομένα άρχισαν να αναδύονται από την Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη στις αρχές της δεκαετίας του 1990, υποδηλώνοντας ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τους πιο δυτικούς ομολόγους τους (Vucelj et al., 1991). Ωστόσο, πιο πρόσφατες εργασίες από αυτήν την περιοχή δείχνουν ότι τα ποσοστά στην πραγματικότητα αυξάνονται. Για παράδειγμα, τα ποσοστά ΙΦΝΕ στην Ουγγαρία έχουν αποδειχθεί πρόσφατα συγκρίσιμα με αυτά της Δυτικής Ευρώπης (Lakatos et al., 2011). Τα δραματικά αυξανόμενα ποσοστά ΙΦΝΕ παρατηρήθηκαν επίσης πιο πρόσφατα σε μέρη της Ασίας, όπου ιστορικά υπήρχαν πολύ χαμηλά ποσοστά ασθενειών (Thia et al., 2008).

2.2. Ορισμός και σημαντικότητα της συχνότητας και του επιπολασμού των ΙΦΝΕ

Η επίπτωση της νόσου ορίζεται ως η συχνότητα των νέων περιπτώσεων μιας ασθένειας που διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια μιας καθορισμένης χρονικής περιόδου σε έναν καθορισμένο πληθυσμό. Συμβατικά στη βιβλιογραφία των ΙΦΝΕ αυτό έχει εκφραστεί ως περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ετών. Αυτός ο αριθμός μπορεί να χωριστεί περαιτέρω σε υποομάδες με βάση το φύλο και την ηλικία, όπως απαιτείται. Η σημασία του υπολογισμού της επίπτωσης έγκειται στην ικανότητά της να αξιολογεί τις τάσεις της νόσου με την πάροδο του χρόνου. Ο επιπολασμός των ασθενειών ορίζεται ως ο αριθμός των ανθρώπων που ζουν εντός ενός πληθυσμού που έχουν τη συγκεκριμένη ασθένεια σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Ο επιπολασμός σχετίζεται ιδιαίτερα με τις χρόνιες ασθένειες, με ασθενείς που ζουν με την ασθένειά τους για πολλά χρόνια. Η μελέτη του επιπολασμού των ασθενειών παρέχει μοναδικές γνώσεις για την επιβάρυνση των ασθενειών στην κοινωνία και είναι ζωτικής

σημασίας για τον προγραμματισμό της παροχής υγειονομικής περίθαλψης και της κατανομής πόρων. Ο υπολογισμός των ποσοστών συχνότητας και επιπολασμού γενικά προκύπτει από την περιγραφική έρευνα επιδημιολογίας (Webb et al., 2006).

Οι ακριβείς πληροφορίες για τη συχνότητα εμφάνισης και τον επιπολασμό βασίζονται στη συλλογή κλινικών πληροφοριών υψηλής ποιότητας. Αυτό απαιτεί μια σειρά σημαντικών επιδημιολογικών εκτιμήσεων (Webb et al., 2006). Πρώτον, είναι ζωτικής σημασίας να καθοριστεί και να τυποποιηθεί ο τρόπος διάγνωσης της πάθησης. Τηρώντας αυστηρά τους διαγνωστικούς ορισμούς, οι ερευνητές είναι σε θέση να μειώσουν τη συμπερίληψη ψευδών θετικών και τον αποκλεισμό ψευδών αρνητικών από τον τελικό υπολογισμό. Η χρήση τυποποιημένων διαγνωστικών κριτηρίων επιτρέπει έτσι έγκυρες συγκρίσεις μεταξύ των μελετών.

Αυτό είναι ένα ιδιαίτερο ζήτημα, για παράδειγμα, όταν βασίζεται η διάγνωση μιας πάθησης μόνο σε έναν κώδικα που δημιουργείται από υπολογιστή, παρά από την αναγνώριση περίπτωσης και την παραπομπή που προέρχεται από τον ιατρό. Αυτό έχει σημασία κατά την εξέταση προηγούμενων δημοσιευμένων μελετών επιδημιολογίας ΙΦΝΕ, μερικές από τις οποίες βασίστηκαν μόνο σε αριθμητικά αναγνωριστικά ασθενών που παραπέμπονται σε διάφορες κλινικές βάσεις δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των αναζητήσεων κωδικοποίησης απαλλαγής νοσοκομείου ή ασφαλιστικών αξιώσεων (Stausberg et al., 2008).

Για παράδειγμα, οι Barton et al. (1989) έδειξαν τριπλάσια αύξηση στη CD σε παιδιά στην Σκωτία από το 1968 έως το 83, σε τελικό ποσοστό 2,29 / 100.000 ετησίως (Barton et al., 1989). Αυτά τα δεδομένα βασίστηκαν σε έρευνα που συνδέεται με δεδομένα εισαγωγής στο νοσοκομείο χρησιμοποιώντας κωδικούς Διεθνούς Ταξινόμησης Νόσων (ICD) που σχετίζονται με ΙΦΝΕ. Μετά από μια μερική ανασκόπηση ορισμένων περιπτώσεων σε αυτήν τη μελέτη, αποκαλύφθηκε ότι η εσφαλμένη τεκμηρίωση της κωδικοποίησης σημειώθηκε σε 11 από τις 83 διαγνώσεις CD και σε 13 από τις 61 UC, με συνολικό λανθασμένο ρυθμό κωδικοποίησης που προσεγγίζει το 17%. Μια πρόσφατη δανική δημοσίευση που εξέτασε την τήρηση ιατρικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για γυναίκες με UC διαπίστωσε ότι περίπου το 10% των περιπτώσεων που προήλθαν αρχικά από το Περιφερειακό Σύστημα Διαχείρισης Ασθενών δεν πληρούσαν διαγνωστικά κριτήρια για διάγνωση ΙΦΝΕ όταν εξετάστηκαν πιο προσεκτικά ιατρικά αρχεία (Julsgaard et al., 2011). Παλαιότερα δεδομένα από την ίδια περιοχή βρήκαν ελαφρώς υψηλότερα

ποσοστά αντιστοιχίας με κωδικοποιημένα και κλινικά επιβεβαιωμένα κριτήρια ΙΦΝΕ, με αναφερόμενο ποσοστό ψευδούς ταυτοποίησης 6% (Fonager et al., 1996).

Δεύτερον, κάποιος πρέπει να έχει σχετικά σταθερό και σαφώς καθορισμένο πληθυσμό για να μελετήσει μια ασθένεια. Αυτός ο πληθυσμός αντιπροσωπεύει τον αριθμό των ατόμων που κινδυνεύουν να αναπτύξουν την κατάσταση, καθιστώντας τον παρονομαστή στον υπολογισμό των τελικών ποσοστών συχνότητας και επικράτησης (Webb et al., 2006). Για παράδειγμα, εάν τα γεωγραφικά όρια μιας περιοχής δεν είναι καλά καθορισμένα ή υπάρχει σημαντική μετακίνηση πληθυσμού μέσα και έξω από την εν λόγω περιοχή μελέτης, οι τελικοί υπολογισμοί επίπτωσης και επιπολασμού θα είναι αναξιόπιστοι λόγω του κινδύνου υπερεκτίμησης ή υποεκτίμησης. Αυτό θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερο ζήτημα σε ορισμένες ασιατικές μελέτες ΙΦΝΕ, με πληθυσμούς υψηλής πυκνότητας και πολύ κινητούς που καθιστούν δύσκολο τον ορισμό του πληθυσμού που κινδυνεύει.

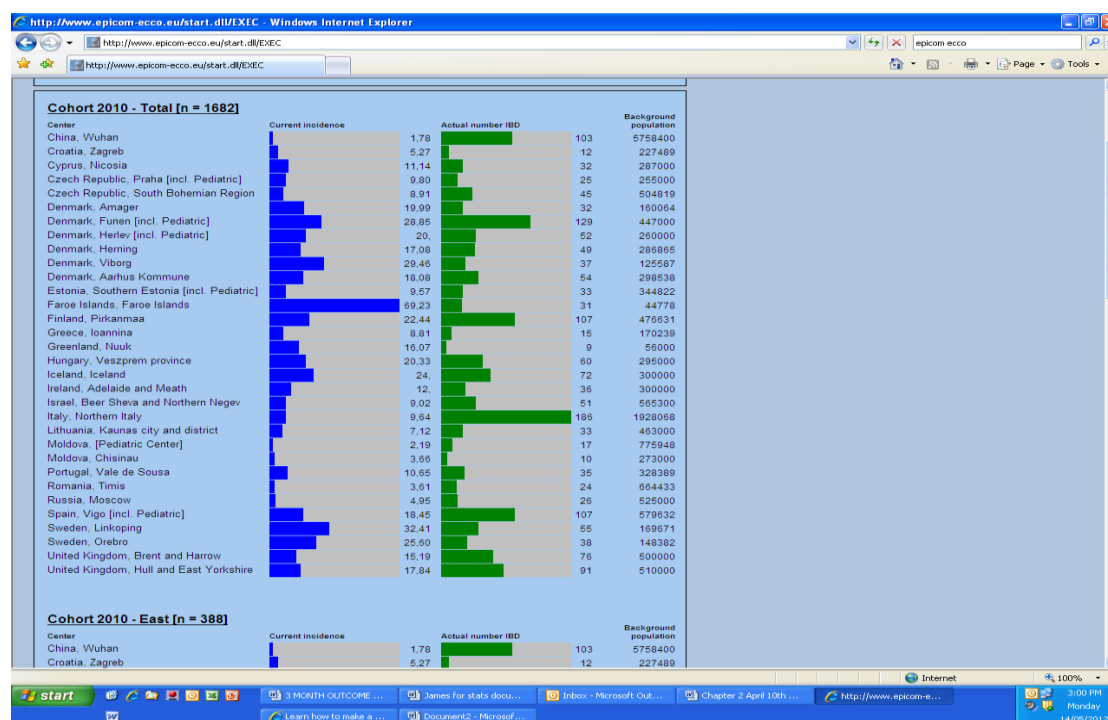
Τρίτον, για να είναι πραγματικά ακριβείς οι αριθμοί επίπτωσης, πρέπει να εντοπιστούν όλες οι νέες περιπτώσεις από μια περιοχή. Αυτό αναφέρεται ως πληρότητα της διαπίστωσης της υπόθεσης (Webb et al., 2006). Εάν αυτό δεν επιτευχθεί, τα τελικά ποσοστά ασθενειών θα υποτιμηθούν. Αυτό υπήρξε ένα ιδιαίτερο πρόβλημα στο παρελθόν, όταν τα ποσοστά συχνότητας εμφάνισης και επιπολασμού υπολογίστηκαν με βάση τα δεδομένα ασθενειών που προέρχονται από το νοσοκομείο, αντί να εξετάζονται πολλές πηγές παραπομπών ασθενών, επίσης γνωστές ως η τεχνική της μεθοδολογίας σύλληψης-ανάκτησης (Wilson et al., 2010, Gismera και Aladrén, 2008).

Η τήρηση αυτών των αυστηρών κριτηρίων όταν σχεδιάζουμε μεθοδολογικά ορθή, επιδημιολογική έρευνα βάσει πληθυσμού, παραμένει μια πρόκληση. Υπήρξαν στο παρελθόν εκατοντάδες δημοσιεύσεις που περιγράφουν τα περιστατικά και τον επιπολασμό των ΙΦΝΕ από όλο τον κόσμο, ωστόσο η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται σε αυτά τα έργα έχει ποικίλλει σημαντικά. Υπάρχει, επομένως, ο κίνδυνος ορισμένες από τις διακυμάνσεις των ποσοστών συχνότητας και επιπολασμού ΙΦΝΕ που παρατηρούνται μεταξύ των μελετών να αντικατοπτρίζουν τις διαφορές στον ερευνητικό σχεδιασμό παρά στις πραγματικές παραλλαγές. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν συγκρίνουμε πιο πρόσφατα αποτελέσματα με ιστορικά δεδομένα. Οι σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες έχουν γενικά χρησιμοποιήσει πιο εύρωστες μεθόδους για τον υπολογισμό της συχνότητας της νόσου και ως εκ τούτου

παράγουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Η αναγνώριση της σημασίας της ορθής μεθοδολογίας έρευνας και ο προσδιορισμός των περιορισμών της προηγούμενης έρευνας, αποτελούν σημαντικό μέρος του σχεδιασμού μελλοντικής έρευνας επιδημιολογίας με βάση τον πληθυσμό.

2.3. Γεωγραφική μεταβλητότητα στην επιδημιολογία ΙΦΝΕ

Υπάρχει μεγάλη διακύμανση στην παγκόσμια δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με την επίπτωση και τον επιπολασμό των ΙΦΝΕ (Baumgart et al., 2011). Μια ανασκόπηση των πιο ισχυρών δεδομένων που διατίθενται επί του παρόντος αποκαλύπτει ότι τα παγκόσμια ποσοστά εμφάνισης ΙΦΝΕ κυμαίνονται από 0,5 έως 29,3 ανά 100.000, με τα ποσοστά για CD να κυμαίνονται από 0,5 έως 17,4 ανά 100.000 και για UC από 1,2 έως 13,4 ανά 100.000. Οι εκτιμήσεις ποσοστών επικράτησης για το συνολικό ΙΦΝΕ κυμαίνονται από 7,0 έως 444 ανά 100.000, με ρυθμούς CD και UC που κυμαίνονται από 1,9 έως 271 ανά 100.000 και από 6,0 έως 249 ανά 100.000, αντίστοιχα. Τα ποσοστά για τις ΙΦΝΕ παραμένουν σχετικά χαμηλά, με ποσοστά συχνότητας που κυμαίνονται από 0,8 έως 1,1 ανά 100.000 και τα ποσοστά επικράτησης κυμαίνονται από 3,0 έως 8,0 ανά 100.000. Παραδείγματα παγκόσμιων διακυμάνσεων στις τιμές ΙΦΝΕ παρέχονται στην εικόνα 1.



Πηγή: www.epicom-ecco.eu

Οι λόγοι για τη μεταβλητότητα στα δημοσιευμένα δεδομένα συχνότητας και επιπολασμού ΙΦΝΕ είναι πολυπαραγοντικοί. Είναι πολύ πιθανό ότι συμβαίνουν πραγματικές γεωγραφικές διαφορές, για παράδειγμα τα χαμηλά ποσοστά ΙΦΝΕ που παρατηρήθηκαν προηγουμένως σε ολόκληρη την Ασία σε σύγκριση με την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική (Thia et al., 2008).

Ωστόσο, παραμένει σημαντικό να ληφθούν υπόψη τα πολύ διαφορετικά σχέδια μελέτης, το καθένα με τα δικά του εγγενή ελαττώματα και προκαταλήψεις. Ορισμένες είναι αναδρομικές κριτικές, ενώ άλλοι βασίζονται σε πιθανή αναγνώριση περιπτώσεων. Επιπλέον, έχει χρησιμοποιηθεί μια μεγάλη ποικιλία πληθυσμών αναφοράς, που κυμαίνονται από νοσοκομεία έως πραγματικούς πληθυσμούς που βασίζονται στην κοινότητα.

2.4. Σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, έρευνα από την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική παρήγαγε τα πιο αξιόπιστα και ισχυρά δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά συχνότητας και επιπολασμού των ΙΦΝΕ. Αυτό αντικατοπτρίζεται στο γεγονός ότι αυτές οι περιοχές έχουν τα υψηλότερα ποσοστά ΙΦΝΕ σε σύγκριση με άλλα μέρη του κόσμου, καθώς επίσης και το γεγονός ότι τα συστήματα υγείας από αυτές τις περιοχές είναι αρκετά εξελιγμένα για να υποστηρίξουν την επιδημιολογική έρευνα με βάση τον πληθυσμό μεγάλης κλίμακας.

- **Ευρώπη**

Αξιόπιστα δεδομένα άρχισαν να εμφανίζονται στην Ευρώπη στα τέλη της δεκαετίας του 1980 και στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Οι Vucelj et al. (1991) δημοσίευσαν τιμές UC από το Ζάγκρεμπ της Γιουγκοσλαβίας, το 1991. Σε μια σχετικά μικρή γεωγραφική περιοχή, αυτή η ομάδα εξέτασε δέκα χρόνια δεδομένων για την ελκώδη κολίτιδα από το 1980-1989. Η μελέτη περιελάμβανε εξωτερικούς ασθενείς και εσωτερικούς ασθενείς, αποκαλύπτοντας μέσο ετήσιο ποσοστό επίπτωσης μόνο 1,5 ανά 100.000 και ποσοστό επιπολασμού 21,4 ανά 100.000. Δεν παρατήρησαν καμία αλλαγή στην επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας κατά τη διάρκεια της δεκαετούς περιόδου μελέτης. Ωστόσο, είναι εμφανείς αρκετές αδυναμίες σε αυτά τα δεδομένα. Δεν δόθηκαν πληροφορίες σχετικά με τους ορισμούς ή τις εκτιμήσεις του πληθυσμού,

τα ποσοστά τοπικής μετανάστευσης, τα διαγνωστικά κριτήρια ή το πόσο πλήρης ήταν η διαπίστωση της περίπτωσης.

Το 1995 οι Thomas et al. δημοσίευσαν ποσοστά εμφάνισης CD στο Κάρντιφ της Ουαλίας, με συνολικό ποσοστό 5,9 / 100.000 (Thomas et al., 1995). Βρήκαν τα υψηλότερα ποσοστά στην ηλικιακή ομάδα 15-34 ετών. Ενώ τα περισσότερα από τα δεδομένα τους βασίστηκαν σε αναζητήσεις κωδικοποίησης νοσοκομείου, πραγματοποίησαν επίσης κλινικές ανασκοπήσεις και έρευνες παθολογίας, βελτιώνοντας την πληρότητα της διαπίστωσης της περίπτωσης και επιτρέποντας μια πιο ακριβή εκτίμηση της συχνότητας της νόσου με βάση τον πληθυσμό.

Μια πρώιμη προσπάθεια αξιολόγησης των αλλαγών στα ποσοστά ΙΦΝΕ σε επίπεδο πληθυσμού δημοσιεύθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1990 από τους Russel et al., (1998). Πολλές πτυχές αυτής της σημαντικής πρώιμης επιδημιολογικής μελέτης έχουν σχέση με τη μεθοδολογία αυτής της τρέχουσας ερευνητικής εργασίας. Πρώτον, οι συγγραφείς αξιολόγησαν αναδρομικά δεδομένα από την περιοχή του Λάιντεν της Ολλανδίας από το 1978 έως το 81, εκτιμώντας τα ποσοστά εμφάνισης για CD 3,9 / 100.000 και για UC 6,6 / 100.000. Στη συνέχεια, πραγματοποίησαν μια προοπτική, με βάση τον πληθυσμό μελέτη για να επανεκτιμήσουν τα τοπικά ποσοστά. Η προοπτική μελέτη, από το 1991-1994, βασίστηκε σε μια γεωγραφικά καθορισμένη περιοχή στη Νοτιοανατολική Ολλανδία, με πληθυσμό μελέτης 642.240. Η περιοχή εξυπηρετήθηκε από έξι κύρια νοσοκομεία. Η πρωταρχική πηγή της περίπτωσης ήταν τοπικοί ιατροί, συμπεριλαμβανομένων των γαστρεντερολόγων, των γιατρών, των χειρουργών και των παιδίατρων, καθώς και 300 Γενικοί Ιατροί. Η ερευνητική ομάδα ήταν εκτεταμένη, με 9 ερευνητές κλινικών και μια ομάδα φοιτητών ιατρικής που συμμετείχαν στη συλλογή δεδομένων. Πραγματοποιήθηκαν επίσης αναζητήσεις βάσεων δεδομένων για νοσοκομειακή κωδικοποίηση, παθολογία και ενδοσκόπηση. Πραγματοποιήθηκαν τακτικές συναντήσεις με τους τοπικούς ιατρούς καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Στο τέλος της μελέτης, διαπίστωσαν ποσοστά συχνότητας για CD 6,9 / 100.000 ετησίως και UC 10 / 100,000, με τους συγγραφείς να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπήρξε σημαντική αύξηση των τοπικών τιμών ΙΦΝΕ. Ωστόσο, αυτή η μελέτη υπογράμμισε ορισμένα σημαντικά ζητήματα που σχετίζονται με τη σύγκριση των ποσοστών ασθενειών. Τα προβλήματα περιελάμβαναν έναν ανακριβή ορισμό του πληθυσμού της μελέτης ή της γεωγραφικής περιοχής, ελλείψεις σε περίπτωση επιβεβαίωσης, μεταβλητότητα σε διαγνωστικούς ορισμούς και ζητήματα

που σχετίζονται με την εγκυρότητα της σύγκρισης των πιθανών δεδομένων με αναδρομικές πληροφορίες. Μια άλλη σημαντική πτυχή που προέκυψε από αυτήν την έρευνα ήταν ο μεγάλος όγκος εργασίας που απαιτείται για την εκτέλεση και τη διατήρηση μελλοντικών ερευνών με βάση τον πληθυσμό, απαιτώντας μια μεγάλη ομάδα ερευνητών.

Το 1994, οι Gower-Rousseau et al., δημοσίευσαν υψηλής ποιότητας πληθυσμιακά δεδομένα από τη Βόρεια Γαλλία. Η προοπτική μελέτη τους, από το 1988-90, ενσωμάτωσε τρεις γεωγραφικά καθορισμένες περιοχές. Ο πληθυσμός άνω των 4 εκατομμυρίων ορίστηκε με ακρίβεια με βάση τα απογραφικά στοιχεία της Εθνικής Γαλλίας. Η εργασία περιελάμβανε 125 γαστρεντερολόγους σε όλη την περιοχή και συντονίστηκε από 11 κλινικούς ΙΦΝΕ που εδρεύουν στο νοσοκομείο. Η επικοινωνία μέσω τηλεφώνου και αλληλογραφίας διατηρήθηκε με τους τοπικούς γαστρεντερολόγους και οι περιπτώσεις επαληθεύτηκαν με έλεγχο ιστορικού. Υπολόγισαν τα ποσοστά εμφάνισης για CD 4,4 / 100,000 και για UC 3,2 / 100,000. Για να εκτιμήσουν την πληρότητα της σύλληψης των περιπτώσεων, οι συγγραφείς πραγματοποίησαν μια εσωτερική μελέτη επικύρωσης της υπόθεσης. Αυτό συνέβη σε διάστημα 12 μηνών και αφορούσε την επικοινωνία με τους 498 ιατρούς, εκτός από όλους τους ακτινολόγους, παθολόγους, χειρουργούς και παιδίατρος. Όταν εντοπίστηκαν περιπτώσεις παραπομπής με αυτές τις πρόσθετες μεθόδους, βρέθηκαν μόνο 3 επιπλέον περιπτώσεις, γεγονός που υποδηλώνει ότι το 96,5% των νέων περιπτώσεων εντοπίστηκε μόνο από ειδικούς γαστρεντερολόγους, επιβεβαιώνοντας περαιτέρω τους υπολογισμούς της τελικής συχνότητας και του επιπολασμού.

Οι Chouraki et al. (2011) δημοσίευσαν στη συνέχεια μια μελέτη παρακολούθησης από την ίδια περιοχή. Η συνεχιζόμενη διαπίστωση και συλλογή υποθέσεων συνεχίστηκε από το 1990, με όλες τις νέες λεπτομέρειες της υπόθεσης να καταγράφονται κεντρικά στο μητρώο EPIMAD. Η περιοχή της μελέτης επεκτάθηκε και μέχρι το 2007 συμμετείχαν πάνω από 5,7 εκατομμύρια άτομα, ή 9,3% του συνολικού γαλλικού πληθυσμού. Τα στοιχεία για τα τοπικά πρότυπα μετανάστευσης αποκάλυψαν έναν πολύ σταθερό πληθυσμό. Το 2007 τα ποσοστά συχνότητας εμφάνισης CD είχαν αυξηθεί κατά 29% σε 6,7 ανά 100.000, με τη μεγαλύτερη αύξηση κατά 71% να παρατηρείται στην ηλικιακή ομάδα 10-19 ετών (6,5 έως 11,1 / 100.000). Είναι ενδιαφέρον ότι η συχνότητα εμφάνισης UC μειώθηκε από 4,3 ανά 100.000 το 1988-90 σε 3,4 ανά 100.000 το 2007.

Υπήρξε μεγάλος όγκος ερευνών σχετικά με την επιδημιολογία ΙΦΝΕ από τις σκανδιναβικές χώρες. Τα ευνοϊκά χαρακτηριστικά του πληθυσμού περιλαμβάνουν σχετική γεωγραφική απομόνωση και ισχυρά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης που επιτρέπουν την ακριβή εξαγωγή δεδομένων για συγκεκριμένες ασθένειες.

Η Ισλανδία είναι μια τέτοια περιοχή με πολλά χαρακτηριστικά που επιτρέπουν την επιδημιολογική έρευνα υψηλής ποιότητας, συμπεριλαμβανομένης της γεωγραφικής απομόνωσης και των πολύ χαμηλών ποσοστών μετανάστευσης με αποτέλεσμα έναν πολύ σταθερό πληθυσμό (Björnsson et al., 1998). Επιπλέον, η υγειονομική περίθαλψη παρέχεται μόνο από περιορισμένο αριθμό νοσοκομείων, καθιστώντας την παρακολούθηση ασθενειών σχετικά εύκολη και παρέχοντας την ευκαιρία για αξιόπιστες μακροπρόθεσμες αλλαγές στο ποσοστό. Οι Björnsson et al. (1998) δημοσίευσαν δεδομένα για ΙΦΝΕ σε όλη την Ισλανδία το 1998. Πρώτον, μια αναδρομική μελέτη από το 1970 αποκάλυψε ποσοστά συχνότητας 5 / 100.000 για UC και <1 / 100,000 για CD. Στη συνέχεια, σε εθνικό επίπεδο συγκριτικές μελέτες μεταξύ 1950 και 1989 έδειξαν μια συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ. Στη συνέχεια, το 1998, δημοσιεύθηκε μια προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το 1990-94. Αυτό αποκάλυψε ένα ποσοστό εμφάνισης για CD 5,5 / 100.000 και UC 16,5 / 100.000, επιβεβαιώνοντας μια σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ΙΦΝΕ σε όλη την Ισλανδία.

Η Δανία παραμένει στο παγκόσμιο προσκήνιο της έρευνας σχετικά με την επιδημιολογία ΙΦΝΕ για διάφορους λόγους. Η γεωγραφική απομόνωση, και ίσως το πιο σημαντικό, οι μοναδικοί αριθμοί ταυτοποίησης της υγείας που διατίθενται σε κάθε πολίτη, επέτρεψαν προσεκτικές και ακριβείς παρατηρήσεις σε ολόκληρο τον δανικό πληθυσμό με την πάροδο του χρόνου. Το 1991 ο Langholz et al. δημοσίευσε τοπικά δεδομένα με ποσοστά εμφάνισης UC 8,1 / 100.000 και επιπολασμό 161 / 100.000. Έδειξαν μια σταθερή αύξηση και στα δύο ποσοστά από το 1960-1987, και έδειξαν επίσης μια κατανομή στην ηλικία έναρξης του UC στους άνδρες, με μια δεύτερη κορυφή αργότερα στη ζωή.

Ερευνητές από την Κοπεγχάγη συνέκριναν τα ποσοστά ασθενειών μεταξύ των ομάδων έναρξης από το 1962-1987 και με μια πιο πρόσφατη ομάδα από το 2003-2004 (Vind et al., 2006). Η μέση ετήσια συχνότητα εμφάνισης CD στην Κοπεγχάγη αυξήθηκε από <1 / 100.000 στη δεκαετία του 1960, σε 8,6 / 100.000 το 2003-04. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για το UC, με τα ποσοστά να αυξάνονται από 6,9 σε

13,4 / 100.000. Τα πλεονεκτήματα αυτών των δεδομένων περιλαμβάνουν την προοπτική φύση της συλλογής δεδομένων, τη χρήση αυστηρών διαγνωστικών ορισμών και τα υψηλά επίπεδα εμπλοκής του κλινικού ιατρού στην αναγνώριση και επικύρωση περιπτώσεων.

Πολύτιμες γνώσεις για τη συμπεριφορά ΙΦΝΕ ήταν επίσης δυνατές από τη διαχρονική παρατήρηση αυτών των ομάδων που βασίζονται στον πληθυσμό. Οι Jess et al. (2007) έδειξαν ποσοστά κολεκτομής 6% εντός 1 έτους από τη διάγνωση για ασθενείς με UC. Έδειξαν επίσης αλλαγές στην αναλογία των ασθενών με CD, μείωση του χρόνου από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη διάγνωση, αύξηση της μέσης ηλικίας της διάγνωσης για UC και αλλαγές στα πρότυπα επιπολασμού της ανώτερης GI και της εμπλοκής του παχέος εντέρου στο CD. Παρατήρησαν επίσης μειωμένους χειρουργικούς ρυθμούς για CD, αλλά όχι UC, στις μεταγενέστερες ομάδες. Αυτές οι νέες ιδέες καταδεικνύουν τη χρησιμότητα των καλά σχεδιασμένων κοόρτων με βάση τον πληθυσμό.

Οι Moum et al. (1996) δημοσίευσαν προοπτικά συλλεγόμενα δεδομένα επίπτωσης με βάση τον πληθυσμό από τέσσερις κομητείες στη Νοτιοανατολική Νορβηγία από το 1990-93, δείχνοντας ποσοστά εμφάνισης CD 5,8 / 100.000 και ποσοστά εμφάνισης UC 13,5 / 100.000. Όσον αφορά την CD, παρατηρήθηκε μέγιστη συχνότητα 11,2 / 100.000 στην ηλικιακή ομάδα 15-24. Αυτός ο πληθυσμός στη συνέχεια αποτέλεσε τη βάση της κοόρτης IBSEN (η κοόρτη του φλεγμονώδους εντέρου Νοτιοανατολική Νορβηγία). Μια μελέτη παρακολούθησης των αρχικών περιστατικών περιστατικού μετά από 12-24 μήνες έδειξε ότι περίπου το 10% των ασθενών ταξινομήθηκαν εκ νέου είτε όσον αφορά τη διάγνωση είτε τον φαινότυπο (Moum et al., 1997a). Αυτό το σημείο υπογραμμίζει τη δυσκολία επιβεβαίωσης της ακριβούς διάγνωσης των ΙΦΝΕ ελλείψει ενός μόνο αξιόπιστου διαγνωστικού ελέγχου και τη σημασία της τήρησης αναγνωρισμένων διαγνωστικών κριτηρίων για μελλοντικές κοόρτες έναρξης.

Η ομάδα IBSEN δημοσίευσε πρόσφατα δεδομένα παρακολούθησης για 10 χρόνια διαχρονικής παρατήρησης (Solberg et al., 2009). Αυτό περιλαμβάνει, για UC, ποσοστά υποτροπής άνω του 80%, ποσοστό κολεκτομής 9,3% και επέκταση θέσης ασθένειας στο περίπου 20% της αρχικής κοόρτης έναρξης.

Πριν εξετάσουμε τα δεδομένα από τη Βόρεια Αμερική, αξίζει να αναθεωρήσουμε τον τρόπο εμφάνισης και συχνότητας που παρατηρείται στην Ευρώπη, καθώς και την επίδραση του γεωγραφικού μήκους και πλάτους. Στη Δυτική Ευρώπη, οι ΙΦΝΕ εμφανίζεται τουλάχιστον τρεις φορές πιο συχνό στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη από ό,τι στο νότο (Wolters et al., 2007). Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, όλες οι περιπτώσεις περιστατικών ΙΦΝΕ από 20 ευρωπαϊκά κέντρα εγγράφηκαν μελλοντικά στη μελέτη European Collaborative Study Group on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Τα ποσοστά τόσο των CD όσο και των UC από τα πιο βόρεια κέντρα ήταν υψηλότερα από ό,τι από τα νότια κέντρα (UC ρυθμοί 40% υψηλότεροι και ρυθμοί CD πάνω από 80% υψηλότεροι με περισσότερα βόρεια γεωγραφικά πλάτη) (Shivananda et al., 1996). Ωστόσο, τέθηκαν ορισμένα ζητήματα σχετικά με την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων, και μετά τη διόρθωση της διακύμανσης στην κατανάλωση καπνού και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, οι αρχικά παρατηρούμενες διαφορές ήταν λιγότερο σαφείς.

- **Βόρεια Αμερική - Καναδάς και ΗΠΑ**

Ο Καναδάς έχει μακρά ιστορία μεγάλης κλίμακας και μεθοδολογικά ισχυρής έρευνας επιδημιολογίας. Ένα παράδειγμα είναι η βάση δεδομένων ασφάλισης υγείας Manitoba, που βασίζεται σε μοναδικούς αριθμούς ταυτοποίησης ασθενών που χρησιμοποιούνται για πρόσβαση σε τοπικές υπηρεσίες υγείας (Blanchard et al., 2001). Οι ερευνητές εξήγαγαν πληροφορίες σχετικά με τις ΙΦΝΕ από αυτήν τη βάση δεδομένων το 2001, από πληθυσμό 1,4 εκατομμυρίων. Από το 1987 έως το 1996 τα ποσοστά εμφάνισης τόσο για CD όσο και για UC ήταν 15,6 / 100.000. Αναθεωρώντας τα κοινωνικοοικονομικά δεδομένα, οι συγγραφείς μπόρεσαν επίσης να συνδέσουν τα υψηλότερα ποσοστά ασθενειών με τα υψηλότερα μεσαία εισοδήματα των νοικοκυριών και τα μικρότερα οικογενειακά μεγέθη.

Το 2006, ο Bernstein et al. υπολόγισαν τα ποσοστά συχνότητας και επιπολασμού για ΙΦΝΕ με βάση παρόμοιες αναζητήσεις βάσεων δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης σε περισσότερες από 5 περιοχές του Καναδά, συμπεριλαμβανομένης της Βρετανικής Κολομβίας, της Αλμπέρτα, του Σασκάτσουαν, της Νέας Σκωτίας, εκτός από την περιφέρεια Manitoba που αναφέρθηκε προηγουμένως. Βρήκαν περιφερειακές διακυμάνσεις στα ποσοστά εμφάνισης για CD που κυμαίνονται από 8,8 / 100.000 στη

Βρετανική Κολομβία έως 20,2 / 100.000 στη Νέα Σκωτία, με ποσοστά επικράτησης περίπου 15-20 φορές μεγαλύτερο από το ποσοστό επίπτωσης (εύρος 161-319 / 100.000). Ομοίως, για την UC τα ποσοστά επίπτωσης ήταν 9,9 / 100.000 στη Βρετανική Κολομβία έως 19,5 / 100.000 στη Νέα Σκωτία, με τον επιπολασμό να κυμαίνεται από 162 - 249 / 100.000. Όταν επεκτάθηκε σε ολόκληρο τον канаδικό πληθυσμό, εκτιμήθηκε ότι 111.000 άνθρωποι ζούσαν με ΙΦΝΕ το 2006, αντιπροσωπεύοντας το 0,5% του συνολικού πληθυσμού.

Οι ΗΠΑ έχουν μακρά ιστορία δημοσιεύσεων που σχετίζονται με την επιδημιολογία ΙΦΝΕ, που κυμαίνονται από μελέτες που βασίζονται στο νοσοκομείο έως και σε πληθυσμό. Έρευνα που προέκυψε από τη Βαλτιμόρη στις αρχές της δεκαετίας του 1980 έδειξε αύξηση των ποσοστών IBD (Calkins et al., 1984). Μια σειρά τριών νοσοκομειακών μελετών από το 1960-1979 έδειξε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης τόσο σε CD όσο και σε UC, από 1,2 / 100,000 και 1,3 / 100,000 αντίστοιχα το 1960-63, σε 2,9 / 100,000 και 3,39 / 100,000 το 1977-79. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μέσω 24 νοσοκομείων στην περιοχή της Βαλτιμόρης και βασίστηκε σε διαγνωστικά δεδομένα κωδικοποίησης νοσοκομείων. Ενώ η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια των τριών χρονικών περιόδων ήταν η ίδια και ο πληθυσμός που κινδυνεύει να προσδιοριστεί μέσω απογραφικών δεδομένων, καταγράφηκαν μόνο περιπτώσεις ΙΦΝΕ που απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο, πιθανώς υποεκτιμούν τα πραγματικά τοπικά ποσοστά ασθενειών.

Στη συνέχεια δημοσιεύθηκαν δεδομένα αμερικανικής έρευνας για τις ΙΦΝΕ υψηλότερης ποιότητας. Τα πιο πρόσφατα ποσοστά επιπολασμού για ενήλικες κυμαίνονται από 129-201 / 100.000 για CD και 191-238 / 100.000 για UC, με συνολικό ποσοστό επικράτησης ΙΦΝΕ 388-444 / 100,000, μεταφράζοντας σε περίπου 1 εκατομμύριο πολίτες των ΗΠΑ που ζουν με ΙΦΝΕ (Herrinton et al., 2007, Karpelman et al., 2007). Αυτά τα στοιχεία βασίστηκαν στους ισχυρισμούς ασφάλισης υγείας περίπου 9 εκατομμυρίων ανθρώπων σε περισσότερες από 33 πολιτείες, εκτός από τα δεδομένα κωδικοποίησης και τα αρχεία διανομής φαρμακείων, και υποστηρίχθηκαν περαιτέρω από μια μελέτη πληθυσμού μεγάλης κλίμακας από το Olmstead County στη Μινεσότα (Loftus et al., 2007).

Όπως και στην Ευρώπη, παρατηρήθηκαν επίσης περιφερειακές διαφορές στις ΗΠΑ σχετικά με το γεωγραφικό πλάτος και μήκος για των ΙΦΝΕ. Τα ποσοστά επιπολασμού στις νότιες πολιτείες είναι χαμηλότερα από ό, τι στα βόρεια κράτη

(Herrinton et al., 2007, Kappelman et al., 2007). Περαιτέρω στοιχεία για μια κλίση γεωγραφικού πλάτους προέρχονται από την πρόσφατη δημοσίευση των ποσοστών συχνότητας ΙΦΝΕ μεταξύ των γυναικών των ΗΠΑ που προέρχονται από μια μακροχρόνια μελέτη παρατήρησης (Khalili et al., 2012). Οι γυναίκες που κατοικούν σε περισσότερα βόρεια γεωγραφικά πλάτη είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ΙΦΝΕ από εκείνα από περισσότερες νότιες πολιτείες.

- **Ασία**

Πριν από 30 χρόνια πριν, οι ΙΦΝΕ ήταν σχεδόν άγνωστη σε ολόκληρη την Ασία. Η αναφορά στις ΙΦΝΕ έγινε σε μεγάλο βαθμό μέσω μικρών μεμονωμένων αναφορών περιπτώσεων. Πιο πρόσφατα, σημειώθηκε αύξηση της συχνότητας και του επιπολασμού των ΙΦΝΕ σε ολόκληρη την Ασία (Goh και Xiao, 2009, Hou et al., 2009). Ενώ οι λεπτομερείς πληροφορίες παραμένουν περιορισμένες, με τα δεδομένα ΙΦΝΕ να δημοσιεύονται από μικρό μόνο αριθμό ασιατικών χωρών, η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης UC και, σε μικρότερο βαθμό, του CD, φαίνεται να είναι πραγματική. Η άνοδος των ΙΦΝΕ φαίνεται να είναι παράλληλη με την περιφερειακή ανάπτυξη, την οικονομική ανάπτυξη, τη δυτικοποίηση και την αυξανόμενη ευημερία (Ouyang et al., 2005). Στα περισσότερα μέρη της Ασίας, η UC εξακολουθεί να υπερισχύει της CD, ένα μοτίβο επιβάρυνσης ασθενειών που παραδοσιακά παρατηρήθηκε στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη προς τα τέλη του περασμένου αιώνα (Leong et al., 2010). Αυτό υποδηλώνει ότι μια φαινοτυπική αλλαγή από UC σε CD εμφανίζεται με την πάροδο του χρόνου σε αναδυόμενους πληθυσμούς ΙΦΝΕ.

Υπάρχουν διάφορα εμπόδια κατά τον προγραμματισμό επιδημιολογικής έρευνας στην περιοχή της Ασίας (Leong et al., 2010). Πρώτον, υπάρχουν σημαντικοί οικονομικοί παράγοντες, έλλειψη πόρων και κακή συντονισμένη παροχή υγειονομικής περίθαλψης σε πολλά μέρη της Ασίας. Ορισμένες περιοχές δεν έχουν πρόσβαση σε πολλές υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, όπως ενδοσκόπηση, παθολογία και υπηρεσίες ιατρικής απεικόνισης, που απαιτούνται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης των ΙΦΝΕ. Η μετακίνηση του τοπικού πληθυσμού είναι σημαντική, επηρεάζοντας την ικανότητα καθορισμού του πραγματικού πληθυσμού σε κίνδυνο.

Οι ιατροί με μικρή εμπειρία στη διάγνωση ΙΦΝΕ και τον κίνδυνο κινδυνεύουν να χάσουν πιθανές νέες περιπτώσεις ΙΦΝΕ. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς σε ολόκληρη την

Ασία προτιμούν να ζητούν συμβουλές από παραδοσιακούς και εναλλακτικούς επαγγελματίες υγείας, παρά να ακολουθούν ιατρική της Δύσης. Τέλος, πολύ υψηλά ποσοστά μολυσματικής κολίτιδας παρατηρούνται σε ολόκληρη την Ασία, συμπεριλαμβανομένης της εντερικής φυματίωσης, με τη δυνατότητα να συγχέουν την ακριβή διάγνωση των ΙΦΝΕ (Goh και Xiao, 2009). Όλοι αυτοί οι παράγοντες ενδέχεται να έχουν επηρεάσει τα προηγούμενα χαμηλά ποσοστά ΙΦΝΕ που αναφέρθηκαν από την Ασία.

Οι πρώτες αναφορές των ΙΦΝΕ εμφανίστηκαν από την Ασία το 1969, με μια αναφορά περίπτωσης από τους Fung και Khoo σε δύο ασθενείς με UC (Fung και Khoo, 1969). Ήταν ακόμη 20 χρόνια πριν οι Goh et al. (1990) στη συνέχεια αναφερθούν σε 12 ασθενείς με CD, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η ασθένεια ήταν ακόμη πολύ ασυνήθιστη σε αυτήν την περιοχή (Goh et al., 1990). Στη συνέχεια, στοιχεία από την Κίνα έχουν προτείνει μια δραματική αύξηση των ΙΦΝΕ που αναγνωρίζεται σε αυτές τις περιοχές, ιδίως σε σχέση με την UC, με τριπλάσια αύξηση στις αναφερόμενες περιπτώσεις (Jiang και Cui, 2002). Οι Thia et al. (2008) πραγματοποίησαν μια ολοκληρωμένη αναζήτηση MEDLINE από το 1950 έως το Δεκέμβριο του 2007 σχετικά με τις ΙΦΝΕ στην. Από τα 298 άρθρα που εντοπίστηκαν αρχικά, εξέτασαν ένα υποσύνολο 151 μελετών που εστιάζουν σε καθορισμένους παράγοντες, όπως η επίπτωση, ο επιπολασμός, τα κλινικά χαρακτηριστικά, η πορεία της νόσου και οι επιπλοκές σε ασιατικούς πληθυσμούς. Σημείωσαν μια ραγδαία αύξηση δημοσιεύσεων που σχετίζονται με την ασιατική επιδημιολογία ΙΦΝΕ, με 4 μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1960 και 1969, σε σύγκριση με 57 μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2000 και 2007. Δεύτερον, διαπίστωσαν ότι τα ισχυρότερα, διαχρονικά δεδομένα είχαν παραχθεί από την Κορέα, την Ιαπωνία και το Χονγκ Κονγκ, με στοιχεία από αυτές τις χώρες της Ανατολικής Ασίας.

Οι ασιατικές μελέτες ΙΦΝΕ αποκάλυψαν κάποια νέα ευρήματα. Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι η έλλειψη συσσωρευσης οικογενειών σε ασιατικούς πληθυσμούς, σε αντίθεση με την ισχυρότερη οικογενειακή σχέση με τη νόσο που παρατηρείται στη Δύση. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με μικρούς αριθμούς περιπτώσεων, με τους περισσότερους συγγραφείς να προτείνουν ότι καθώς η συχνότητα και ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ αυξάνεται στην Ασία, μια παρόμοια οικογενειακή σχέση που έχει παρατηρηθεί σε δυτικούς πληθυσμούς θα εμφανιστεί επίσης στην Ασία (Leong et al., 2010). Δεύτερον, στην Ασία είναι σαφές ότι ορισμένες εθνικές υποομάδες είναι πιο

επιρρεπείς στην ανάπτυξη ΙΦΝΕ από άλλες. Για παράδειγμα, οι Ινδοί που ζουν στη Νοτιοανατολική Ασία έχουν υψηλότερα ποσοστά ασθενειών από ότι οι Κινέζοι και οι Μαλαισιανοί που ζουν στην ίδια περιοχή (Goh και Xiao, 2009). Παρόλο που δεν είναι σαφές ποιοι συγκεκριμένοι παράγοντες είναι υπεύθυνοι για αυτό, τόσο η γενετική του ξενιστή όσο και οι περιβαλλοντικές επιρροές (συμπεριλαμβανομένης της διατροφής και των μικροβίων) είναι πιθανό να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο (Prideaux et al., 2012).

2.5. Ηλικιακή μεταβλητότητα στην επιδημιολογία ΙΦΝΕ

Αν και οι ΙΦΝΕ μπορεί να διαγνωστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, περίπου το ¼ των νέων διαγνώσεων θα γίνει πριν από την ηλικία των 20 ετών (Henderson et al., 2011). Όπως και με τα δεδομένα των ενηλίκων, τα δημοσιευμένα ποσοστά παιδιατρικού ΙΦΝΕ ποικίλλουν παγκοσμίως.

Ενώ μια μικρή προοπτική μελέτη με βάση τον πληθυσμό από τη Νότια Ουαλία που δημοσιεύθηκε το 2006 έδειξε ένα τοπικό οροπέδιο σε ποσοστά τόσο CD όσο και UC σε παιδιά της Ουαλίας (Ahmed et al., 2006), η πλειονότητα της παιδιατρικής βιβλιογραφίας IBD προτείνει αύξηση των ποσοστών παιδιατρικού IBD. Αυτή η παρατήρηση υποστηρίζεται από στοιχεία από διάφορες μελέτες συμπεριφοράς ασθενειών εκτός από πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις.

Μια μικρή μελέτη με βάση το νοσοκομείο από τη Μελβούρνη, η οποία δημοσιεύθηκε το 2003, έδειξε 15 φορές αύξηση της συχνότητας εμφάνισης παιδιατρικών CD για 31 χρόνια παρατήρησης (Phavichitr et al., 2003). Μια καλά σχεδιασμένη, συνεργατική μελέτη με βάση τον πληθυσμό από το Wisconsin στις ΗΠΑ που δημοσιεύθηκε το 2003, εξέτασε όλες τις νέες περιπτώσεις ΙΦΝΕ που αναφέρθηκαν για περίοδο δύο ετών από 21 παιδιατρικούς γαστρεντερολόγους (Kugathasan et al., 2003). Η συχνότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν 7,05 ανά 100.000, με CD να εμφανίζεται δύο φορές πιο συχνά από το UC (4,7 έναντι 2,1 ανά 100.000). Σημαντικά, αυτή η μελέτη ήταν η πρώτη με βάση τον πληθυσμό μελέτη της επίπτωσης ΙΦΝΕ που προέκυψε από τη Βόρεια Αμερική, με όλα τα προηγούμενα ιστορικά δεδομένα που βασίζονται μόνο σε πληροφορίες τριτοβάθμιου νοσοκομείου.

Μια πιο πρόσφατη δημοσίευση από τους Lehtinen et al., (2010) που εξέτασε την επίπτωση ΙΦΝΕ μεταξύ των παιδιών της Φινλανδίας έδειξε επίσης σημαντική αύξηση

των ποσοστών ασθενειών. Χρησιμοποιώντας τα αρχεία ασφαλιστικών βάσεων δεδομένων της Φινλανδίας, αυτοί οι συγγραφείς κατέδειξαν αύξηση της συχνότητας ΙΦΝΕ από 5 / 100.000 το 1987, σε 15 / 100.000 το 2003, αντιπροσωπεύοντας αύξηση 6,5% ετησίως. Μια παρόμοια τάση αύξησης των ποσοστών ΙΦΝΕ έχει επίσης παρατηρηθεί προηγουμένως σε παιδιατρικούς πληθυσμούς από τον Καναδά (Benchimol et al., 2009). Ωστόσο, όταν εξετάστηκαν από διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, αυτοί οι συγγραφείς παρατήρησαν μόνο στατιστικά σημαντική αύξηση στην ηλικιακή ομάδα 0-9, με σταθερά ποσοστά να παρατηρούνται στην ηλικιακή ομάδα 10-16.

Περαιτέρω στοιχεία για την αύξηση των ποσοστών παιδιατρικού ΙΦΝΕ περιλαμβάνει μια δημοσιευμένη συστηματική ανασκόπηση από το 2010 (Benchimol et al., 2010). Αφού αξιολόγησαν τις παγκόσμιες δημοσιεύσεις για την παιδιατρική ΙΦΝΕ, αυτοί οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα παγκόσμια ποσοστά παιδιατρικού ΙΦΝΕ αυξάνονται, κυρίως λόγω της σημαντικής αύξησης του CD. Τέλος, δημοσιεύθηκαν πρόσφατα αποτελέσματα μιας συγκριτικής μελέτης κοόρτης που υποστηρίζει την παρατήρηση των αυξανόμενων ποσοστών ΙΦΝΕ στα παιδιά (Henderson et al., 2011). Αυτή η μελέτη της Σκωτίας συνέκρινε τα ποσοστά εμφάνισης παιδιατρικών ΙΦΝΕ σε όλη τη Σκωτία μεταξύ δύο χρονικών περιόδων, χρησιμοποιώντας ένα εύρος μεθόδων επιδημιολογίας με βάση τον πληθυσμό. Μεταξύ 1990-95 (κοόρτη 1) και 2003-08 (κοόρτη 2), καταγράφηκε μια δραματική αύξηση κατά 76% στην επίπτωση ΙΦΝΕ, με τα αργά ποσοστά να αυξάνονται από 4,45 / 100.000 για την κοόρτη 1 έως 7,82 / 100.000 για την τελευταία κοόρτη. Η πιο εντυπωσιακή αύξηση παρατηρήθηκε για το CD. Επιπλέον, υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση στην ηλικία της διάγνωσης ΙΦΝΕ (από 12,7 σε 11,9 έτη $p = 0,003$), με συνεχιζόμενη ανδρική υπεροχή. Η ηλικιακή ομάδα μεταξύ 11-15 ετών είχε την υψηλότερη συχνότητα προσαρμοσμένη στην ηλικία, με ποσοστό 16,44 / 100.000 να φαίνεται στη δεύτερη, αργότερα κοόρτη.

Ωστόσο, η σύγκριση επιδημιολογικών αποτελεσμάτων από διαφορετικές περιοχές είναι επιρρεπής σε σφάλμα. Οι παράγοντες περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα σχεδίων μελέτης, έλλειψη τυποποιημένων διαγνωστικών κριτηρίων και μεταβλητότητα στον ορισμό των παιδιατρικών ηλικιακών ορίων. Σε αυτήν την προειδοποίηση, αξίζει να σημειωθούν ορισμένες επιδημιολογικές τάσεις της ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα όταν συγκρίνουμε την παιδιατρική ΙΦΝΕ με την ασθένεια έναρξης ενηλίκων.

Για παράδειγμα, ο λόγος των νέων περιπτώσεων CD σε σύγκριση με την UC είναι περίπου τρία προς ένα στα παιδιά, υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε για τους ενήλικες (Shikhare και Kugathasan, 2010). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ένας μικρός επιπολασμός των γυναικών σε CD έναρξης ενηλίκων σε ορισμένες μελέτες, ενώ το πρότυπο στα παιδιά αποκαλύπτει έναν ισχυρότερο επιπολασμό στα αγόρια (Van Limbergen et al., 2008). Τέλος, η έκταση της νόσου στα παιδιά είναι πιθανότερο να επεκταθεί εντός των πρώτων 2 ετών από τη διάγνωση σε σύγκριση με τους ενήλικες (Goodhand et al., 2011). Επί του παρόντος, δεν έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένοι γενετικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες για να ληφθούν υπόψη αυτές οι διαφορές, με συνεχιζόμενη έρευνα σε αυτόν τον τομέα.

Τα πρότυπα παιδιατρικού ΙΦΝΕ στην Ασία είναι πιθανό να είναι παρόμοια με αυτά που περιγράφονται παραπάνω, αν και υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα. Τα ποσοστά εμφάνισης παιδιατρικού ΙΦΝΕ μεταξύ των ασιατικών χωρών είχαν εκτιμηθεί σε 5,2 / 100.000 (Thia et al., 2008), παρόμοια με τα δημοσιευμένα δεδομένα της Δύσης. Μελέτες μεταναστών υποδηλώνουν υψηλότερα ποσοστά παιδιών μεταναστών από την Ασία που ζουν σε δυτικές χώρες, με ποσοστά έως και 15,2 / 100.000 να παρατηρούνται μεταξύ παιδιών της Νότιας Ασίας που ζουν στον Καναδά (Pinsk et al., 2007).

Κεφάλαιο 3. Οφθαλμικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με φλεγμονώδη ασθένεια του εντέρου

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης γαστρεντερική νόσο άγνωστης αιτιολογίας (Ye et al., 2015, Lakatos et al., 2003, Ungaro et al., 2017, Silva et al., 2016). Η ελκώδης κολίτιδα (UC) και η νόσος του Crohn (CD) είναι οι κύριοι τύποι ΙΦΝΕ, με διαφορετικά παθοφυσιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά, αλλά και τα δύο χαρακτηρίζονται από επεισόδια επαναλαμβανόμενων οξέων επιθέσεων (de Souza HS et al., 2016, Yamamoto-Furusho et al., 2017, Uniken Venema et al., 2017, Torres et al., 2017, Ordás et al., 2012).

Η συχνότητα και ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ αλλάζει, ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε (Torres et al., 2017, Malik et al., 2015- Prideaux et al., 2012), με εκτιμώμενο παγκόσμιο επιπολασμό 146,9 περιπτώσεων / 100000 άτομα. Οι ΙΦΝΕ έχουν δείξει προοδευτικές αυξήσεις σε νέες βιομηχανικές χώρες στην Ασία, τη Νότια Αμερική και τη Μέση Ανατολή και έχει εξελιχθεί σε μια παγκόσμια ασθένεια με αυξανόμενο επιπολασμό σε κάθε ήπειρο (Kaplan 2015). Ο υψηλότερος παγκόσμιος επιπολασμός των ΙΦΝΕ βρίσκεται στην Ευρώπη, με 322 και 505 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα για CD και UC, αντίστοιχα (Ungaro et al., 2017, Torres et al., 2017).

Οι ΙΦΝΕ είναι μια χρόνια ασθένεια και απαιτεί χρόνια θεραπεία. Επιπλέον, η ασθένεια έχει μεγάλο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, που συνήθως απαιτεί φροντίδα για όλη τη ζωή. Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν ως εξωεντερική εκδήλωση της νόσου ή μπορεί να σχετίζονται με τα φάρμακα. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να είναι μη ειδικές, χωρίς κλινική σημασία για τον ασθενή ή / και τον ιατρό, αλλά ο κίνδυνος επιπλοκών είναι υπαρκτός. Επομένως, είναι απαραίτητη η έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία.

3.1. Οφθαλμική εξωεντερική εκδήλωση

Λαμβάνοντας υπόψη την υποκείμενη ασθένεια, ο επιπολασμός των οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων είναι μεταβλητός και κυμαίνεται μεταξύ 12% έως 35% σε UC και 25% έως 70% σε CD (Peyrin-Biroulet et al., 2017, Ruiz Serrato et al., 2013, Goudet et al., 2001). Πράγματι, το 6% -40% των ασθενών με ΙΦΝΕ έχουν ένα ή

περισσότερα οφθαλμικές εξωεντερικές εκδηλώσεις που μπορεί να είναι πιο εξουθενωτικά από την ίδια την νόσο των ΙΦΝΕ (Bernstein et al., 2001). Παρόλο που οι οφθαλμικές εξωεντερικές εκδηλώσεις έχουν πολυπαραγοντική παθογένεση, δεν είναι καλά κατανοητές (Goudet et al., 2001). Φαίνεται ότι σχετίζεται με μια ανοσοαπόκριση έναντι των τοξινών και των αντιγόνων που φτάνουν στην κυκλοφορία του αίματος από το γαστρεντερικό σωλήνα, οδηγώντας σε εναπόθεση συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος σε διαφορετικούς εξωεντερικούς ιστούς (Podolsky et al., 2011).

Έχει προταθεί ότι ένα ανθρώπινο επιθηλιακό αυτοαντιγόνο του παχέος εντέρου που υπάρχει επίσης στο δέρμα, τους χολικούς αγωγούς, τα μάτια και τις αρθρώσεις ενεργοποιεί μια ανοσοαπόκριση που προκαλείται από αντισώματα (Vavricka et al., 2011, Orchard et al., 2002) και ότι αυτό σχετίζεται με εντερικά και εξωεντερικά συμπτώματα στο UC ασθενείς, αλλά όχι σε CD. Υψηλότερη συχνότητα θετικότητας HLA-B27 και HLA-DRB1 * 0103 καταδείχθηκε σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και έχει αναφερθεί συσχέτιση με εκτεταμένη νόσο και την ανάπτυξη οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων, κυρίως οφθαλμικών και αρθρικών (Vavricka et al., 2011, Taylor et al., 2006). Ωστόσο, οι Lanna et al., (2008) ανέλυσαν 96 ασθενείς με ΙΦΝΕ και δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ θετικής HLA και οφθαλμικών ή αρθρώσεων, υποδηλώνοντας ότι αυτό το εύρημα θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από τη μεγάλη γενετική ετερογένεια σε διαφορετικούς παγκόσμιους πληθυσμούς.

Η συχνότητα των οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων σε κάθε τύπο ασθενή με ΙΦΝΕ είναι αμφιλεγόμενη. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν υψηλότερη συχνότητα οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με CD (Abbasian et al., 2012, Bandyopadhyay et al., 2015, Zippi et al., 2014), ενώ ορισμένες αναφέρουν παρόμοιες συχνότητες και στις δύο ασθένειες (Mendoza et al., 2005). Οι οφθαλμικές εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν πριν από τη διάγνωση ΙΦΝΕ και ακόμη και πριν από υποτροπιάζοντα εντερικά επεισόδια (Tarpeiner et al., 2007). Η διάγνωση του IBD σε άτομα κάτω των 40 ετών και σε γυναικείο φύλο θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων (Pham et al., 2011).

Μεταξύ των οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων, οι μυοσκελετικές παθήσεις είναι πιο συχνές, ακολουθούμενες από βλεννογόνους και οφθαλμικές παθήσεις (Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases 2010). Ωστόσο, σχεδόν

οποιοδήποτε όργανο, συμπεριλαμβανομένων εκείνων των δερματολογικών, ηπατοπαγκρεατικών βολικών, νεφρικών, πνευμονικών και ενδοκρινολογικών συστημάτων, μπορεί να εμπλακεί, οδηγώντας σε μια σημαντική πρόκληση για τους φυσικούς που διαχειρίζονται ασθενείς με ΙΦΝΕ. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ με οφθαλμικές εξωεντερικές εκδηλώσεις έχουν ενεργή φλεγμονή του παχέος εντέρου. Αν και, μπορεί να εμφανιστούν πριν ή μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του παχέος εντέρου. Η έγκαιρη αναγνώριση των οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων είναι σημαντική καθώς μπορεί να χαρακτηρίσει υποκλινική φλεγμονή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, με πιθανό αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας (Yilmaz et al., 2007, Verbraak et al., 2001).

3.2. Συμμετοχή οφθαλμού

Το οφθαλμικό σύστημα μπορεί να επηρεαστεί από αρκετές ανοσοποιητικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης των ΙΦΝΕ [29,37-42]. Ο Crohn (Crohn1925) δημοσίευσε την πρώτη έκθεση οφθαλμικής εμπλοκής των ΙΦΝΕ το 1925, στην οποία προτάθηκε ότι δύο ασθενείς που αντιμετώπισε πιθανώς υπέφεραν από κερατομαλακία και ξηροφθαλμία.

Από την πρώτη έκθεση, τα κύρια οφθαλμικά ευρήματα σχετίζονται με φλεγμονώδεις εκδηλώσεις που εμφανίστηκαν τα πρώτα χρόνια μετά από διάγνωση ΙΦΝΕ. Αν και αυτά τα ευρήματα μπορούν να δείξουν τη δραστηριότητα της νόσου, η συσχέτιση με την περιοχή που έχει προσβληθεί από το γαστρεντερικό σωλήνα δεν είναι καθιερωμένη. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει μεγαλύτερη τάση οφθαλμικής φλεγμονής σε ασθενείς με CD, κυρίως με κολίτιδα ή ειλεοκολίτιδα, και UC ασθενείς με παγκολίτιδα. Οι Zippi et al., (2014) επιβεβαιώνουν τα βιβλιογραφικά δεδομένα στην αναδρομική τους μελέτη σε Ιταλούς ασθενείς με ΙΦΝΕ, καταδεικνύοντας μια σημαντική σχέση μεταξύ του οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων και του CD.

Ο επιπολασμός των οφθαλμικών φλεγμονωδών διαταραχών είναι μεταβλητός, σύμφωνα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε, που κυμαίνεται από 0,3% έως 13,0% μεταξύ όλων των ασθενών με ΙΦΝΕ (Lanna et al., 2008, Bandyopadhyay et al., 2015, Mendoza et al., 2005, Levine et al., 2011, Veloso et al., 1996, Ricart et al., 2004), 1,6% -5,4% μεταξύ εκείνοι με UC και 3,5% -6,8% μεταξύ εκείνων με CD (Lanna et al., 2008, Mendoza et al., 2005). Αν και έχει αποδειχθεί μεγαλύτερη συχνότητα

οφθαλμικής εμπλοκής σε ασθενείς με CD έναντι UC (Orchard et al., 2002, Katsanos et al., 2013), τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα (Lanna et al., 2008, Bandyopadhyay et al., 2015).

Λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οφθαλμικής εκδήλωσης στις ΙΦΝΕ, έχει αναφερθεί συσχέτιση με το γυναικείο φύλο και την παρουσία αρθρίτιδας ή αρθραλγίας σε ασθενείς με CD. Έχει αποδειχθεί παράδοξη θετική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της οφθαλμικής εκδήλωσης σε ασθενείς με UC, επειδή είναι γνωστό ότι το κάπνισμα ασκεί προστατευτικό αποτέλεσμα τόσο στην ανάπτυξη όσο και στην εξέλιξη του UC (McGrath et al., 2004, Thomas et al., 1998).

Η φυσιοπαθολογία των οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων παραμένει ασαφής. Έχει προταθεί ότι η τοπική δράση συμπλοκών αντιγόνου-αντισώματος που παράγονται έναντι των αγγείων του εντέρου και μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για την εμπλοκή των ματιών. Ωστόσο, οι Santeford et al., (2016) πρότειναν μια διαταραχή στη φυσιολογική αυτοφαγία που προκαλείται από μακροφάγα ως πιθανή μοριακή σύνδεση μεταξύ συστημικής νόσου και ραγοειδίτιδας. Οι Lin et al., (2006), σε μια μεγάλη αναδρομική ανάλυση, πρότειναν ότι το οικογενειακό ιστορικό της ίδιας της ΙΦΝΕ μπορεί να προσφέρει ανεξάρτητη, αυξημένη ευαισθησία στην ανάπτυξη οφθαλμικής φλεγμονής, παρά την απουσία νόσου του εντέρου ή γνωστής γενετικής ευαισθησίας (HLA-B27). Οι πιο συχνές οφθαλμικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ είναι η επισκληρίτιδα (2% -5%) και η ραγοειδίτιδα (0,5% - 3,5%) (Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases 2010).

Οι Karmiris et al (2016) πραγματοποίησαν μια σημαντική μελέτη λόγω του μεγάλου αριθμού των θεμάτων που αξιολογήθηκαν. Αυτοί ανέλυσαν αναδρομικά το 1860 (1001 με CD και 859 με UC) Ιατρικές αναφορές Ελλήνων ΙΦΝΕ ασθενών. Ο αρθριτικός, βλεννογόνος και η οφθαλμική (3% των ασθενών με ΙΦΝΕ, 8,9% όλων των εμφανίσεων οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων) ήταν οι πιο συνηθισμένοι τύποι εκδηλώσεων. Οι οφθαλμικές εξωεντερικές εκδηλώσεις ήταν πιο συχνά σε γυναίκες (54,55%) και ασθενείς με CD (81,82%), με εξαίρεση την οπίσθια ραγοειδίτιδα, η οποία είχε υπεροχή σε ασθενείς με UC. Οι συγγραφείς ανέφεραν την επισκληρίτιδα ως η πιο συχνή εκδήλωση, και 31 περιπτώσεις πρόσθιας ραγοειδίτιδας και 16 περιπτώσεις βρέθηκαν επισκληρίτιδα. Η δραστηριότητα της ασθένειας

αξιολογήθηκε κλινικά σε 346 συμμετέχοντες, σύμφωνα με τη θεραπεία εκτίμησης του ιατρού (παρουσία σχετιζόμενων συμπτωμάτων με αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες, κυρίως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων, παρά την κατάλληλη θεραπεία κατά τη στιγμή του οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων). Βρήκαν 225 (65%) ενεργά ΙΦΝΕ και 121 (35%) ήρεμες περιπτώσεις. Οι σχέσεις μεταξύ οφθαλμικής δραστηριότητας και ΙΦΝΕ και η έκταση, ή συμπεριφορά και οι συνήθειες καπνίσματος δεν αναφέρονται σαφώς στη μελέτη.

Ομοίως, οι Bandyopadhyay et al (2015) ανέφεραν στη μελέτη τους σε 120 Ινδούς ασθενείς με ΙΦΝΕ συσχέτιση μεταξύ γενικών οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων και γυναικείου φύλου, ιδουιστικής θρησκείας, σοβαρής γαστρεντερικής νόσου και χρήσης στεροειδών, αλλά δεν ανέφεραν συγκεκριμένους συσχετισμούς με οφθαλμικές εξωεντερικές εκδηλώσεις. Η συχνότητα των οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων που αναφέρθηκε ήταν παρόμοια με εκείνη των αμερικανικών και ευρωπαϊκών πληθυσμών. Οι Manser et al., (2016) εντόπισαν ραγοειδίτιδα στο 15,7% των ασθενών με εξωεντερικές επιπλοκές και το 12,3% και των 179 ασθενών με UC αξιολογήθηκαν. Πρότειναν ότι η εισαγωγή της πρώιμης θεραπείας με μεσαλαζίνη, έως 2 μήνες μετά τη διάγνωση UC, θα μπορούσε να είναι ένας προστατευτικός παράγοντας έναντι της ανάπτυξης οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων.

Οι Cloché et al (2013) αξιολόγησαν 74 από 305 ασθενείς με ΙΦΝΕ με οφθαλμολογικά συμπτώματα. Μόνο ένας ασθενής παρουσίασε σκλήρυνση και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα οφθαλμικά συμπτώματα δεν ήταν ούτε συγκεκριμένα ούτε συσχετιζόμενα με οφθαλμική φλεγμονή. Ένας περιορισμός της μελέτης ήταν ότι μόνο οι συμπτωματικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξετάσεις. Δεν διερευνήθηκε υποκλινικό περιστατικό. Επομένως, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί η πραγματική εμφάνιση οφθαλμικών εκδηλώσεων στο συνολικό δείγμα. Ακόμη και αξιολογώντας μόνο συμπτωματικούς ασθενείς, βρέθηκε συχνότητα οφθαλμικής εκδήλωσης 1,4%, χαμηλότερη από εκείνη που βρέθηκε στη βιβλιογραφία. Μια πιθανή εξήγηση βασίζεται στον μεγάλο αριθμό ασθενών που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες, περίπου 50%, οι οποίοι μπορεί να έχουν υποβληθεί σε θεραπεία ΙΦΝΕ και να αποτρέψουν την οφθαλμική φλεγμονή.

Σε μια σημαντική μελέτη προοπτικών, οι Felekis et al., (2010) πραγματοποίησαν πλήρη οφθαλμολογική εξέταση σε 60 ασθενείς με ΙΦΝΕ, βρίσκοντας υψηλή

συχνότητα 43% των οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν ήταν συμπτωματικά και δεν σχετίζονται με IBD, όπως ξηροφθαλμία και βλεφαρίτιδα.

Πίνακας 2. Μελέτες αξιολόγησης οφθαλμικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου

Συγγραφείς	Χώρα έρευνας	Σχεδιασμός έρευνας	Δείγμα οφθαλμικών εξετάσεων	Συχνότητα οφθαλμικής εκδήλωσης	Σχόλια
Karmiris et al (2016)	Ελλάδα	Προοπτική κοόρτη	1860 (1001 CD; 859 UC)	55 (3%) (45 CD; 10 UC): 31 πρόσθια ραγοειδίτιδα (25 CD; 6 UC) 16 Επισκληρίτιδα (16 CD); 7 οπίσθια ραγοειδίτιδα (3 DC; 4 UC); 1 κεντρική ορού αμφιβληστροειδοπάθεια (CD) 22 (15,7%) Ραγοειδίτιδα	Όλοι οι ασθενείς με επισκληρίτιδα υπέφεραν από CD. Υπήρχαν ασθενείς με πρόσθιο και οπίσθια ραγοειδίτιδα
Manser et al (2016)	Ελβετία		140 UC ασθενείς με EIM ή επιπλοκές		Διερεύνησε τον επιπολασμό της ραγοειδίτιδας στο ασθενείς με UC
Bandyopadhyay et al (2015)	Ινδία		120 (62 CD; 58 UC)	16 (13%) (8 CD; 8 UC) 7 ραγοειδίτιδα (7 CD); 9 Επισκληρίτιδα (1 CD, 8 UC)	Οι συγγραφείς περιγράφουν δύο περιπτώσεις σκλήρυνσης (2 CD) και μία ενδοφθαλμίτιδας (CD) που δεν θεωρήθηκαν οφθαλμικά εκδηλώσεις.
Isene et al (2015)	Ευρώπη (Νορβηγία, Δανία, Ολλανδία, Ισπανία, Ιταλία, Ελλάδα, και Ισραήλ)	Προοπτική κοόρτη	1145 (364 CD; 781 UC)	12 (1,0%) 10 (0,9%) πρόσθια ραγοειδίτιδα; 2 (0,2%) Επισκληρίτιδα	Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το οικογενειακό ΙΦΝΕ δεν προβλέπει αυξημένο κίνδυνο οφθαλμικών εξωεντερικών εκδηλώσεων, όπως το κάπνισμα δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο
Zippi et al (2014)	Ιταλία	Αναδρομικός	811 (216 CD, 595 UC)	26 ραγοειδίτιδα (3,2%) (16 CD, 10 UC)	ραγοειδίτιδα
Cloch�e et al (2013)	Γαλλία		74 ΙΦΝΕ	1 (1,4%): Σκληρίτιδα	Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών λάμβαναν βιολογικούς παραγόντες, περίπου 50%, αυτό μπορεί να θεραπεύσει ΙΦΝΕ και να αποτρέψει την οφθαλμική φλεγμονή.
Vavricka et al (2011)	Ελβετία	Προοπτική κοόρτη	950 (580 CD; 370 UC)	50 (5,3%) (36 CD, 14 UC): 50 ραγοειδίτιδα	Μόνο ραγοειδίτιδα θεωρήθηκε οφθαλμική EIM και συχετίστηκε με ενεργό CD, αλλά δεν βρέθηκε σχέση με το UC δραστηριότητα
Cury et al (2010)	Βραζιλία		88 (48 CD; 40 UC)	7 (6,25%) (καμία υποκείμενη προδιαγραφή ασθένειας): 1 επιπεφυκίτιδα; 3 Βλεφαρίτιδα 1 Επισκληρίτιδα;	Η μελέτη χρησιμοποίησε μια ομάδα ελέγχου 24 ασθενών.

				2 ραγοειδίτιδα 2 Καταρράκτης	
Felekis et al (2009)	Ελλάδα	Προοπτική κούρτη	60 (23 CD; 37 UC)	26 (43%) (12 CD; 14 UC): 13 Στεγνό μάτι. 8 επαγόμενο από γλυκοκορτικοειδή καταρράκτης; 3 Ιριδοκυκλίτιδα 3 Χρωστική του αμφιβληστροειδούς διαταραχές του επιθηλίου. 2 Επισκληρίτιδα; 2 αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς; 1 επιπεφυκίτιδα; 1 Χοροειδίτιδα; 1 Αγγειίτιδα 1 Οπτική νευρίτιδα	Η μελέτη χρησιμοποίησε μια ομάδα ελέγχου 276 ατόμων. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι οφθαλμικές εκδηλώσεις εμφανίζονται σε ασθενείς με UC πιο συχνά από ότι σε ασθενείς με CD.
Lanna et al (2008)	Βραζιλία		96 (59 CD; 37 UC)	6 (6,2%) (4 CD; 2 UC): 4 ραγοειδίτιδα (2 διμερές; 2 CD; 2 UC); 1 Σκληρίτιδα (CD); 1 Επισκληρίτιδα (CD)	Δεν ήταν δυνατή η ανάλυση της σχέσης μεταξύ του HLA-B27 και των οφθαλμικών ανωμαλιών επειδή μόνο 3 από τους 6 ασθενείς είχαν δοκιμαστεί για HLA-B27; όλα ήταν αρνητικά για αυτό το αντιγόνο
Yilmaz et al (2007)	Τουρκία	Προοπτική κούρτη	116 (20 CD; 96 UC)	28 (24,13%) (12 CD, 22 UC): 10 Φλόγωση της μεμβράνης των βλεφάρων; 8 Βλεφαρίτιδα 6 ραγοειδίτιδα 6 Καταρράκτης; 4 Επισκληρίτιδα	
Mendoza et al (2005)	Ισπανία	Προοπτική κούρτη	566 (295 CD; 271 UC)	13 (2,3%) (6 CD; 7 UC): 8 ραγοειδίτιδα (2 CD, 6 UC); 5 Επισκληρίτιδα (4 CD, 1 UC)	Σε 2 ασθενείς το οφθαλμολογικό κλινικό προηγήθηκε της διάγνωσης των ΙΦΝΕ, αλλά η συχνότητά του είναι πιθανώς υποτιμημένη λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό επιπολασμό της ασυμπτωματικής ραγοειδίτιδας
Ricart et al (2004)	Ηνωμένες Πολιτείες		243 IBD [47 οικογενειακό IBD (25 CD, 22 UC); 196 σποραδικά IBD (114 CD, 82 UC)]	Οικογενειακό IBD: 3 (2 CD, 1 UC) Σποραδικά IBD: 10 (7 CD, 3 UC)	Σημαντική σχέση μεταξύ οφθαλμικών ανωμαλιών και κατάσταση ασθένειας (οικογενειακό έναντι σποραδικού) δεν εντοπίστηκε. Αυτό υποδηλώνει ότι γονίδια ευαισθησίας για την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ και των γονιδίων ευαισθησίας για η ανάπτυξη του οφθαλμικών εκδηλώσεων είναι διαφορετική
Lakatos et al (2003)	Ουγγαρία	Προοπτική κούρτη	873 (254 CD; 619 UC)	28 (3,2%) (8 CD, 20 UC): 13 Επιπεφυκίτιδα (4 CD; 9 UC), 10 πρόσθια ραγοειδίτιδα (4 CD, 6 UC); 5 Σκληρίτιδα (1 CD, 4 UC); 1 Τροχιακό ψευδοόγκο (γυναίκα ασθενής UC)	Ο επιπολασμός ήταν πιο συχνός στις γυναίκες τόσο σε UC όσο και σε CD.

Christodoulou et al (2002)	Ελλάδα	Αναδρομική	248 (37 CD, 215 UC)	4 (1,61%) (1 CD, 3 UC): 4 Ιριδοκυκλίτιδα	Αξιολογήθηκε μόνο η ιριδοκυκλίτιδα ως οφθαλμική εκδήλωσή
----------------------------	--------	------------	---------------------	---	--

Πηγή Troncoso et al., 2017

Οι Lanna et al (2008) πραγματοποίησαν οφθαλμολογικές εξετάσεις σε 96 από 130 ασθενείς με ΙΦΝΕ. Έξι ασθενείς (4 με CD, 2 με UC) παρουσίασαν οφθαλμικές εκδηλώσεις. Η ραγοειδίτιδα διαγνώστηκε σε 4 ασθενείς, η πρόσθια οζώδης σκληρίτιδα σε 1 γυναίκα με CD και η επισκληρίτιδα σε 1 άνδρα με CD με υποτροπιάζουσα περιφερική αρθρίτιδα και ψωρίαση. 1 από τους 2 άνδρες με πρόσθια ραγοειδίτιδα είχε επίσης αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Οι Yilmaz et al (2007) και Cury et al (2010) θεώρησαν όλα τα οφθαλμικά ευρήματα ως οφθαλμολογικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένης της επιπεφυκίτιδας, της βλεφαρίτιδας και του καταρράκτη. Ορισμένες οντότητες έχουν υψηλό επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό, ανεξάρτητα από την παρουσία εντερικής νόσου, αυτό που μπορεί να θεωρηθεί συγγέοντα παράγοντα στην ανάλυση. Είναι δύσκολο να καθοριστεί οποιαδήποτε σχέση μεταξύ αυτών των περιστατικών και του ΙΦΝΕ, επειδή μπορεί να σχετίζονται με άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία και άλλοι υποκείμενοι παράγοντες.

Οι Cury et al (2010) περιέγραψαν μια συσχέτιση μεταξύ ξηροφθαλμίας και χρήσης 5-αμινοσαλικυλικών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Προφανώς, η ασθένεια ξηροφθαλμίας μπορεί να σχετίζεται με ΙΦΝΕ και μπορεί επίσης να σχετίζεται με τη θεραπεία της. Η βλεφαρίτιδα ήταν λιγότερο συχνή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ από ότι οι μάρτυρες (3% έναντι 33%), γεγονός που υποδηλώνει προστατευτική δράση του φαρμάκου που χρησιμοποιείται στη θεραπεία με ΙΦΝΕ.

3.3. Επισκληρίτιδα

Η επισκληρίτιδα είναι μια καλοήθης φλεγμονή του επίσκελου, του λεπτού στρώματος ιστού πλούσιου στο αίμα που καλύπτει τον σκληρό χιτώνα. Είναι η πιο κοινή οφθαλμική εκδήλωση και προκαλεί μέτρια δυσφορία, οξεία ερυθρότητα σε ένα ή και στα δύο μάτια, και διάχυτο ή εντοπισμένο επεισόδιο οιδήματος, ιδιαίτερα που περιβάλλει τα επισκληρικά αγγεία (Generali et al., 2015).

Η επισκληρίτιδα φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με τη δραστηριότητα ΙΦΝΕ σε σύγκριση με άλλες οφθαλμικές εκδηλώσεις. Εμφανίζεται κατά τη διάρκεια εξάρσεων των ΙΦΝΕ και η θεραπεία συμβαίνει με αποτελεσματική θεραπεία της εντερικής

νόσου (Cheung et al., 2003). Συνήθως επαναλαμβάνεται και μπορεί να εξαπλωθεί στον σκληρό χιτώνα, προκαλώντας σκλήρυνση (Generali et al., 2015, Danese et al., 2005). Η διαφοροποίηση από την επιπεφυκίτιδα, η οποία είναι συχνή πάθηση στον γενικό πληθυσμό και μπορεί να συμβεί συμπτωματικά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, μπορεί επίσης να είναι δύσκολη.

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ της επισκληρίτιδας, της ραγοειδίτιδας και της σκληρίτιδας βασίζεται στην απουσία από σοβαρού έως σοβαρού οφθαλμικού πόνου, φωτοφοβίας, θόλωσης και χαμηλής όρασης στην προηγούμενη. Επισκρυσταλλικές ενέσεις με τοπική εφαρμογή φαινυλεφρίνης και μαλακώσουν με ψηλάφηση (Mady et al., 2004). Ως καλοήθης κατάσταση, δεν απαιτείται πάντα ειδική θεραπεία. Ωστόσο, περιστασιακά απαιτούνται δροσερές συμπίεσεις, λιπαντικές οφθαλμικές σταγόνες, τοπικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τοπικά κορτικοστεροειδή. Επιδεινώνεται τη νύχτα και σχετίζεται με οφθαλμική υπεραϊμία και απώλεια όρασης.

Η σκλήρυνση και η ενδιάμεση ή οπίσθια ραγοειδίτιδα είναι πολύ πιο σπάνια από την επισκληρίτιδα και την πρόσθια ραγοειδίτιδα στις ΙΦΝΕ, που εμφανίζονται σε λιγότερο από το 1% των περιπτώσεων, αλλά θα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή επειδή, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να εξελιχθεί σε μόνιμη απώλεια όρασης. Η ταξινόμηση της σκληρίτιδας είναι σημαντική επειδή σχετίζεται με τη σοβαρότητα και την πρόγνωση. Οι Watson και Hayreh (1976) ταξινόμησαν τη σκληρίτιδα ως πρόσθια (διάχυτη, οζώδης ή νεκρωτική, με ή χωρίς φλεγμονή) και οπίσθια. Η εμπλοκή του πρόσθιου τμήματος του σκληρού χιτώνα είναι πιο συχνή και η οπίσθια σκλήρυνση δεν σχετίζεται με οφθαλμική υπεραϊμία. Μια τροποποιημένη ταξινόμηση της σκληρίτιδας προτάθηκε από τους Watson et al., (2004) σύμφωνα με τη θέση (πρόσθια ή οπίσθια) και την κλινική παρουσίαση (διάχυτη, οζώδης ή νεκρωτική). Η νεκρωτική πρόσθια σκληρίτιδα ταξινομήθηκε σύμφωνα με την αιτιολογία της, ως αγγειοαποφρακτική, κοκκιοματώδη, χειρουργικά επαγόμενη, και σκληρομαλακία perforans.

Η συστηματική θεραπεία είναι απαραίτητη σε όλες τις περιπτώσεις, συνήθως με από του στόματος μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αλλά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή στο ενεργό ΙΦΝΕ. Συστηματικά στεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά μπορεί να είναι απαραίτητα σε σοβαρές περιπτώσεις και ο έλεγχος της υποκείμενης νόσου του εντέρου είναι σημαντικός για την αποφυγή

υποτροπής. Για να αποφευχθούν παρενέργειες μακροχρόνιας χρήσης κορτικοστεροειδών, απαιτείται ανοσοκατασταλτική θεραπεία (Generali et al., 2015).

3.4. Ραγοειδίτιδα

Η ραγοειδίτιδα είναι η τρίτη κύρια αιτία μη αναστρέψιμης τύφλωσης στις ανεπτυγμένες χώρες (Pasadhika et al., 2014) Ορίζεται ως φλεγμονή του ραγοειδούς σωλήνα, το μεσαίο στρώμα του ματιού, το οποίο περιλαμβάνει την ίριδα, το ακτινωτό σώμα και το χοριοειδές. Κατατάσσεται σύμφωνα με την κύρια θέση της φλεγμονής ως πρόσθια, ενδιάμεση, οπίσθια ή παγκουλίτιδα (Jabs et al., 2005).

Η ραγοειδίτιδα χαρακτηρίζεται από αγγειακή διαστολή, που οδηγεί σε ένεση επιπεφυκότα, υδατική έκρηξη που σχετίζεται με αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και υδατικά και υαλώδη φλεγμονώδη κύτταρα. Η ραγοειδίτιδα μπορεί να είναι ιδιοπαθής, σχετιζόμενη με φάρμακα ή συστηματική νόσος (Birnbbaum et al., 2011). σε περίπου 50% των περιπτώσεων, μπορεί να εντοπιστεί μια υποκείμενη ασθένεια. Η πρόσθια ραγοειδίτιδα είναι η πιο συνηθισμένη και σχετίζεται με οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες (Birnbbaum et al., 2011).

Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, η πρόσθια ραγοειδίτιδα έχει μια ύπουλη έναρξη, είναι μακροχρόνια και διμερής (Colia et al., 2016) και δεν σχετίζεται με τη δραστηριότητα της εντερικής νόσου. Αντίθετα, οι Vavricka et al (2011), μετά από προοπτική αξιολόγηση ενός μεγάλου δείγματος ασθενών με ΙΦΝΕ, έδειξαν συσχέτιση μεταξύ ραγοειδίτιδας και δραστηριότητας CD, αλλά όχι με UC.

Αναφέρθηκε κλινική επικάλυψη της πρόσθιας ραγοειδίτιδας, δερματολογικές εκδηλώσεις (ερύθημα οζώδες), και μυοσκελετικά συμπτώματα (αρθρίτιδα και ιερατιλίτιδα) (Taleban et al., 2016) σε CD. Προτάθηκε ότι ένα κοινό αντιγόνο (μια ισομορφή της τροπομυοσίνης) στο μη χρωματισμένο ακτινωτό επιθήλιο του ματιού, τα κερατινοκύτταρα, τα χονδροκύτταρα και το έντερο πυροδότησαν μια αυτοάνοση αντίδραση. Έτσι, σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με οφθαλμικές εκδηλώσεις, η παρουσία ραγοειδίτιδας πρέπει να εξεταστεί. Επειδή η ραγοειδίτιδα έχει μεταβλητότητα χρόνιας και σοβαρότητας, μπορεί να είναι περίπλοκη, σύμφωνα με την κύρια θέση της φλεγμονής, από καταρράκτη, γλαύκωμα, κερατοπάθεια της ζώνης, υφέωμα, αιμορραγία υαλοειδούς, οίδημα κυστοειδούς ωχράς κηλίδας, αποκόλληση

αμφιβληστροειδούς, ισχαιμία αμφιβληστροειδούς, οπτική ατροφία, χρόνια μάτι πόνος και τύφλωση.

3.5. Άλλες οφθαλμικές εκδηλώσεις

Άλλες οφθαλμικές εκδηλώσεις έχουν περιγραφεί σε σχέση με τις ΙΦΝΕ. Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει αναφορές περιπτώσεων παρατήρησης, επεμβατικές αναφορές περιπτώσεων και σειρές περιπτώσεων που περιγράφουν άλλες οφθαλμικές διαταραχές σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Μερικές από αυτές τις εκδηλώσεις μπορεί να είναι εξουθενωτικές εάν δεν αναγνωρίζονται και αντιμετωπίζονται σε πρώιμο στάδιο.

Πίνακας 3. Αναφορές περιπτώσεων και σειρά περιπτώσεων άλλων οφθαλμικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου

Μελέτη	Χώρα	Οφθαλμική δυσλειτουργία	ΙΦΝΕ
Hwang et al (2001)	Καναδάς	Δακρυαδενίτιδα	CD
Mochizuki et al (2010)	Ιαπωνία		UC
Boukouvala et al (2012)	Ην. Βασίλειο		CD
Jakobiec et al (2014)	Ην. Πολιτείες		2 CD
Ruiz Serrato et al (2013)	Ισπανία	Πτώση του βλεννογόνου	CD
Leibovitch et al (2005)	Αυστραλία	Πυοδερματίτιδα των βλεφάρων	UC
Garrity et al (2004)	Ην. Πολιτείες	Τροχιακή μυοσίτιδα	2 CD
Verma et al (2013)	Καναδάς		CD
Foroozan et al (2003)	Ην. Πολιτείες	Οφθαλμική μυασθένεια gravis	UC
Pham et al (2011)	Ην. Πολιτείες	Περιφερική ελκώδης κερατίτιδα	3 CD
Roszkowska et al (2013)	Ιταλία	Οζώδης εκφύλιση Salzmann	CD
Zullo et al (2017)	Ην. Πολιτείες	Κεντρικός ορός	UC
Geyshis et al (2013)	Ισραήλ	χοριορετινοπάθεια	UC
Assadsangabi et al (2010)	Ην. Βασίλειο		CD
Casalino et al (2014)	Ιταλία	Χοροειδές	CD
Thomas et al (2014)	Ην. Πολιτείες	νεοαγγείωση	CD
Unal et al (2008)	Τουρκία		CD
Saatci et al (2002)	Τουρκία	Αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς	CD
Larsson et al (2000)	Σουηδία	Απόφραξη του αμφιβληστροειδούς φλέβας	1 CD,
Buchman et al (2006)	Ην. Πολιτείες		UC
Unal et al (2008)	Τουρκία		CD
Yamane et al (2007)	Βραζιλία		CD
Vayalambone et al (2011)	Ην. Βασίλειο		UC

Falavarjani et al (2012)	Ιραν	Αμφιβληστροειδής αρτηρία	CD
Abdul-Rahman et al (2010)	Νέα Ζηλανδία	έμφραξη	CD
Saatci et al (2002)	Τουρκία		CD
Siqueira et al (2016)	Βραζιλία		CD
Saatci et al (2002)	Τουρκία	Νεοαγγείωση του αμφιβληστροειδούς	CD
FuentesPáez et al (2007)	Ισπανία	Σύνδρομο υποφυσικής ίνωσης και ραγοειδίτιδας	UC
Munk et al (2016)	Ην. Πολιτείες	Οξεία νευρορετινοπάθεια της ωχράς κηλίδας	UC
McClelland et al (2012)	Ην. Πολιτείες	Οπτική περινερίτιδα	CD
Felekis et al (2010)	Ελλάδα	Μπροστινή ισχαιμική οπτική νευροπάθεια	CD
Mason et al (2002)	United States	Οίδημα της ωχράς κηλίδας	CD
De Franceschi et al (2000)	Ιταλία	Δυστροφία του επιθηλίου της χρωστικής του αμφιβληστροειδούς	CD

- *Οφθαλμικές επιπλοκές*

Η οφθαλμική δυσλειτουργία μπορεί να σχετίζεται με ΙΦΝΕ, φαρμακευτική αγωγή ή με άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία, η γενετική και άλλες συνακόλουθες ασθένειες. Ο καταρράκτης και το γλαύκωμα ανοικτής γωνίας είναι επιπλοκές μακροχρόνιας οφθαλμικής φλεγμονής ή παρατεταμένη χρήση κορτικοστεροειδών. Ορισμένες οφθαλμικές εκδηλώσεις έχουν συσχετιστεί με φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ΙΦΝΕ, όπως ανοσοδιηθήσεις του κερατοειδούς [Matet et al., 2015] και διάχυτη αμφιβληστροειδοπάθεια (Marticorena-Álvarez et al., 2012) που σχετίζονται με το adalimumab, την πρόσθια οπτική νευροπάθεια (Chan et al., 2010) και τη θρόμβωση του αμφιβληστροειδούς (Puli et al., 2003, Veerappan et al., 2008) που αναπτύσσεται μετά το infliximab, και κυκλοσπορίνη, που χρησιμοποιούνται σε CD, προκαλώντας σπάνια οπτική νευροπάθεια. Τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στα δάκρυα προσεγγίζουν τα επίπεδα στον ορό μετά βραχυπρόθεσμη χρήση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ερεθισμό του επιπεφυκότα, του κερατοειδούς και των βλεφάρων.

Η ραγοειδίτιδα έχει συσχετιστεί με τη χρήση βιολογικών φαρμάκων κατά του TNF. Έχει περιγραφεί σε συνδυασμό με etanercept, infliximab, adalimumab και rifabutin (Haider et al., 2007, Awotesu et al., 2004). Η φλεγμονή μειώνεται με την απόσυρση του φαρμάκου, η οποία συνιστάται και η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών μπορεί να είναι απαραίτητη για την ολοκλήρωση της ύφεσης της φλεγμονώδους κατάστασης.

Επιπλέον, οι νευρολογικές παρενέργειες από τη φαρμακευτική θεραπεία μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα όρασης χωρίς να επηρεάσουν άμεσα τα μάτια.

Οι Katsanos et al (2012) πραγματοποίησαν μια ανασκόπηση της εμπλοκής του τροχιακού και του οπτικού νεύρου στις ΙΦΝΕ. Διαπιστώθηκε ότι η βλάβη του οπτικού νεύρου μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα βλάβης του ιστού του οπτικού νεύρου αφ' εαυτού, ως αποτέλεσμα φλεγμονής και / ή ισχαιμίας, λόγω ενδοκρανιακής υπέρτασης, και δευτερογενών έναντι των αντι-TNF παραγόντων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ήταν δύσκολο να προσδιοριστεί η ακριβής αιτία της οφθαλμικής εμπλοκής στις ΙΦΝΕ.

Μετά την εκτομή του εντέρου, τα σύνδρομα βραχέος εντέρου και δυσαπορρόφησης μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια βιταμίνης Α, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νυκτερινή τύφλωση (νυκταλοπία) και συνδυασμός ξηρής κερατοεπιπεφυκίτιδας (Abegunde et al., 2016, da Rocha Lima et al., 2014). Ο εμετός και η μονομερής επώδυνη ερυθρά μάτια οδηγούν σε υποψία γλαυκώματος οξείας γωνίας κλεισίματος. Τέλος, έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ της χρήσης οφθαλμικών σταγόνων λατανοστασίου για τη θεραπεία του γλαυκώματος και της υποτροπής ΙΦΝΕ (Paul et al., 2014). Συνήχθη το συμπέρασμα ότι η συστηματική απορρόφηση του αναλόγου προσταγλανδίνης θα μπορούσε να είχε προκαλέσει αύξηση της εντερικής φλεγμονής σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4. Σκοπός και Μεθοδολογία Έρευνας

4.1. Σκοπός Έρευνας

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η αναλυτική καταγραφή των οφθαλμολογικών εκδηλώσεων των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) οι οποίοι παρακολουθούνται από την Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα της Α' Π/Θ Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

4.2. Μεθοδολογία Έρευνας

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική καταγραφή των οφθαλμολογικών εκδηλώσεων των ασθενών με ΙΦΠΕ από το έτος 1981 έως και το έτος 2019, με στόχο την αναζήτηση όλων των επιδημιολογικών δεδομένων οφθαλμολογικών εκδηλώσεων των ΙΦΠΕ ασθενών και κατόπιν συσχέτιση με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα. Η μελέτη αποτέλεσε τη συνέχεια προηγούμενων μελετών στο τμήμα. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρακολουθούνται στην Ηπατο-Γαστρεντερολογική μονάδα της Α' Παθολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων και από τους Γαστρεντερολόγους της ΒΔ Ελλάδας και η συλλογή των στοιχείων έγινε από τους ιατρικούς φακέλους και το αρχείο της μονάδας.

Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά 29 ασθενείς, ωστόσο τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν ως τελικό δείγμα ήταν 17 ασθενείς. Κατόπιν τηλεφωνικής, κλήσεως προσήλθαν στα Ε.Ι. Οφθαλμολογίας για την πλήρη οφθαλμολογική εκτίμηση. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε βάση μιας λίστας ασθενών με (Crohn και ελκώδη κολίτιδα) με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των εντέρων υπό μεθοτρεξάτη.

Η ενημέρωση των ασθενών για την προέλευση τους στο νοσοκομείο και την διαδικασία της εξέτασης έγινε τηλεφωνικά. Η εξέταση τους έγινε στα εξωτερικά ιατρεία στραβισμού του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου με ραντεβού, προκειμένου να αποφύγουμε την ταλαιπωρία των ασθενών. Με την προσέλευση των ασθενών στο ιατρείο γινόταν λήψη του ιστορικού τους και στην συνέχεια η συμπλήρωση ενός πρωτοκόλλου (ή ερωτηματολογίων).

Ερωτηματολόγιο έρευνας

Το πρώτο μέρος του πρωτοκόλλου αφορούσε την πάθηση του εντέρου του εκάστοτε ασθενή, την θεραπεία που έπαιρνε εκείνο το διάστημα, την ύπαρξη άλλων παθήσεων, χειρουργικές επεμβάσεις κ.α.

Το δεύτερο μέρος αφορούσε οφθαλμολογικές παθήσεις (αν υπήρχαν), την θεραπεία που ακολουθούσαν, τις χειρουργικές επεμβάσεις και την καταγραφή συμπτωμάτων ή ενοχλήσεων που μπορεί να είχαν παρατηρήσει οι ασθενείς στα μάτια τους.

Δοκιμασίες

Υπάρχουν δοκιμασίες με τις οποίες ελέγχεται αφενός η ποιότητα και η ποσότητα των δακρύων και αφετέρου οι επιπτώσεις της μη καλής δακρυϊκής λειτουργίας. Οι πιο κοινές και προσιτές στην καθημερινή πρακτική είναι:

α) Χρόνος διάσπασης της προκεράτιας δακρυϊκής στιβάδας (Break up time)

Μετρίεται ο χρόνος που παραμένει σταθερή η προκεράτια δακρυϊκή στιβάδα, ως εξής: Ενσταλάζεται στον οφθαλμό διάλυμα fluoresceine 1% και μετρίεται ο χρόνος από το τελευταίο ανοιγοκλείσιμο των βλεφάρων μέχρι την εμφάνιση της "πρώτης ξηρής κηλίδας", η οποία, φαίνεται σαν μία μαύρη κηλίδα στη χρωματισμένη προκεράτια δακρυϊκή στιβάδα. Το κατώτερο φυσιολογικό όριο είναι 10sec.

β) Δοκιμασία Schirmer

Με τη δοκιμασία αυτή μετρίεται η ποσοτική έκκριση των δακρύων. Γίνεται με ειδικές ταινίες απορροφητικού χαρτιού που τοποθετούνται στο κάτω κόλπωμα του επιπεφυκότα, προς το έξω τριτημόριο του βλεφαρικού χείλους. Μετρίεται το μήκος της ταινίας που διαβρέχεται από τα δάκρυα σε 5 min. Ως κατώτερο φυσιολογικό όριο θεωρείται η διαβροχή τουλάχιστον 5 mm.

γ) Χρώση με ερυθρό της Βεγγάλης

Η χρωστική του ερυθρού της Βεγγάλης χρωματίζει τα νεκρά κύτταρα επί της επιφανείας του οφθαλμού. Ενσταλάζεται σταγόνα διαλύματος ερυθρού της Βεγγάλης 1% στο κόλπωμα του επιπεφυκότα και μετά 2 min αξιολογείται η έκταση της κατακράτησης της χρωστικής από τον κερατοειδή και τον επιπεφυκότα. Με τη δοκιμασία αυτή αξιολογείται η προστασία που προσφέρουν τα δάκρυα στην πρόσθια

επιφάνεια του οφθαλμού. Όσο πιο ελαττωμένη είναι η προστασία του επιθηλίου από τα δάκρυα, τόσο μεγαλύτερη είναι η κατακράτηση της χρωστικής λόγω του αυξημένου αριθμού των αποξηραμένων (νεκρωθέντων) κυττάρων.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τους ασθενείς με ΙΦΝΕ εισήχθησαν στο στατιστικό πρόγραμμα S.P.S.S. 25 (Statistical Package for Social Sciences) προκειμένου να διεξαχθεί η στατιστική τους επεξεργασία και τα τελικά συμπεράσματα.

Η στατιστική επεξεργασία βασίστηκε στην παρουσίαση περιγραφικών αποτελεσμάτων με τη μορφή ποσοστιαίων κατανομών, μέσων τιμών και τυπικών αποκλίσεων. Σύγκριση με βάση τις ποσοστιαίες κατανομές και τις μέσες τιμές μεταξύ των χαρακτηριστικών του δείγματος και των σχετικών με τις οφθαλμολογικές εκδηλώσεις των ασθενών.

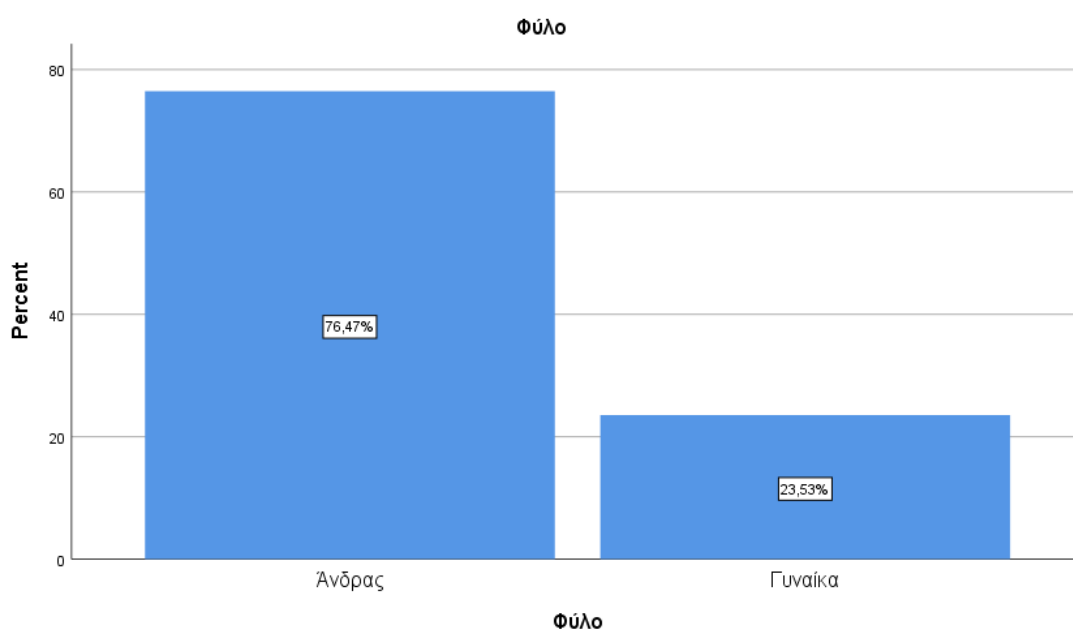
Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα Έρευνας

Το 76,5% των ασθενών με ΙΦΝΕ ήταν άνδρες και το 23,5% ήταν γυναίκες.

Πίνακας 4. Φύλο Ασθενών

	Αριθμός	Ποσοστό
Άνδρας	13	76,5
Γυναίκα	4	23,5

Διάγραμμα 1. Φύλο Ασθενών

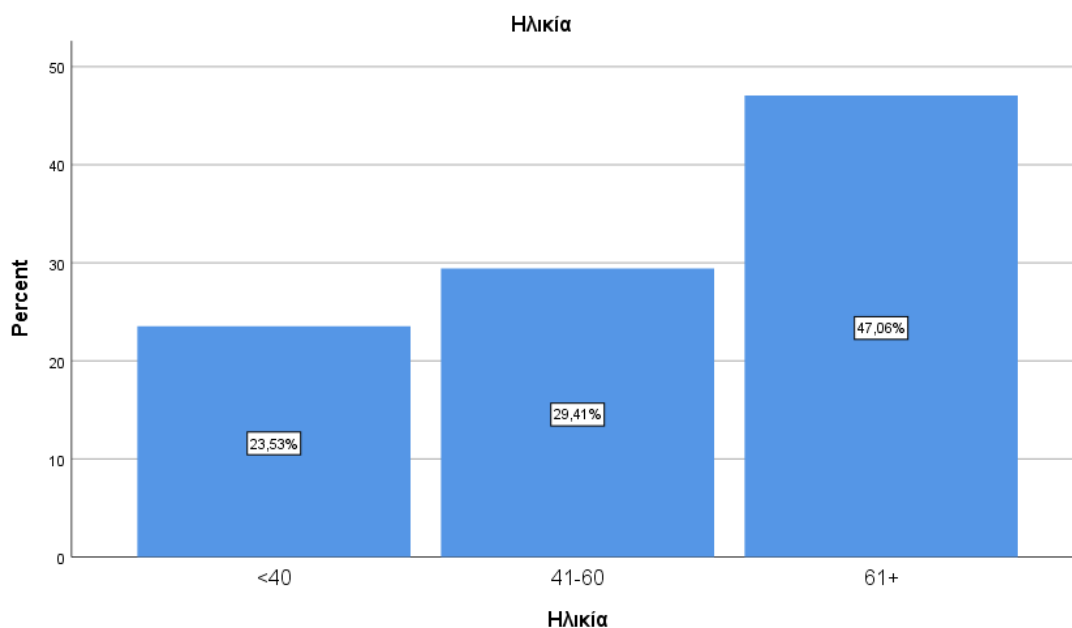


Το 47,1% των ασθενών με ΙΦΝΕ ήταν 61+ ετών, 29,4% άνηκε στην ηλικιακή ομάδα 41-60 ετών και το 23,5% στην ηλικιακή ομάδα <40 ετών.

Πίνακας 5. Ηλικία Ασθενών

	Αριθμός	Ποσοστό
<40	4	23,5
41-60	5	29,4
61+	8	47,1

Διάγραμμα 2. Ηλικία



Το 50% των ασθενών με ΙΦΝΕ ήταν καπνιστές, 25% δεν κάπνιζαν και το υπόλοιπο 25% ήταν πρώην καπνιστές.

Πίνακας 6. Κάπνισμα Ασθενών

	Αριθμός	Ποσοστό
όχι	4	25,0
καπνιστής	8	50,0
πρώην καπνιστής	4	25,0

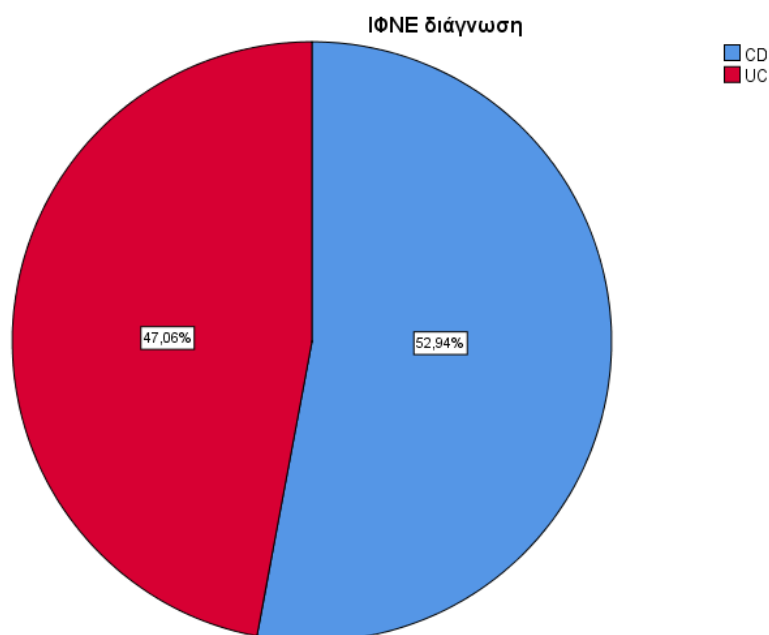
Χαρακτηριστικά ασθένειας ΙΦΝΕ

Το 52,9% των ασθενών με ΙΦΝΕ νοσούσε από Crohn και το 47,1% από ελκώδη κολίτιδα.

Πίνακας 7. ΙΦΝΕ διάγνωση

	Αριθμός	Ποσοστό
CD	9	52,9
UC	8	47,1

Διάγραμμα 3. ΙΦΝΕ διάγνωση



Το 47,1% των ασθενών με ΙΦΝΕ νοσούσε λιγότερο από 20 έτη και το ίδιο ποσοστό περισσότερο από 20 έτη.

Πίνακας 8. Έτη διάγνωσης

	Αριθμός	Ποσοστό
<20 έτη	8	47,1
>21 έτη	8	47,1

Η θέση της ελκώδους κολίτιδας ήταν σε πρωκτίτιδα για το 17,6%, αριστερή πλευρά κολίτιδα για το 11,8%, παγκολίτιδα για το 11,8%.

Πίνακας 9. Θέση UC

	Αριθμός	Ποσοστό
πρωκτίτιδα	3	17,6
αριστερή πλευρά κολίτιδα	2	11,8
παγκολίτιδα	2	11,8

Η θέση της νόσο Crohn ήταν σε ειλεοκολίτιδα για το 66,7%, κωλίτης για το 22,2%, ειλεΐτιδα για το 11,1%.

Πίνακας 10. Θέση CD

	Αριθμός	Ποσοστό
ειλεΐτιδα	1	11,1
κωλίτης	2	22,2
ειλεοκολίτιδα	6	66,7

Ο φαινότυπος της νόσου Crohn έδειξε φλεγμονώδης για το 23,5%, Φλεγμονώδης, στενωτικό για το 11,8%, Φλεγμονώδης, διαπεραστικό για το 11,8% και Στενωτικό για το 5,9%.

Πίνακας 11. CD φαινότυπος

	Αριθμός	Ποσοστό
Φλεγμονώδης	4	23,5
Φλεγμονώδης, στενωτικό	2	11,8
Φλεγμονώδης, διαπεραστικό	2	11,8
Στενωτικό	1	5,9

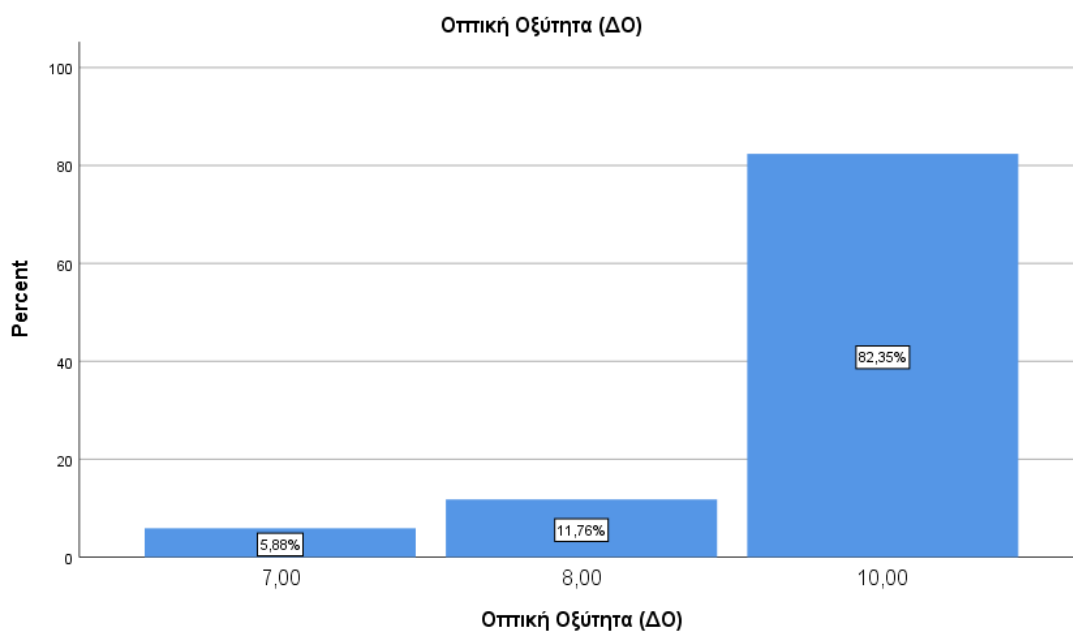
Χαρακτηριστικά οφθαλμολόγων εκδηλώσεων

Το 82,4% των ασθενών είχε οπτική οξύτητα στον δεξί οφθαλμό 10, το 11,8% είχε 8, και το 5,9% είχε 7.

Πίνακας 12. Οπτική Οξύτητα (ΔΟ)

	Αριθμός	Ποσοστό
7,00	1	5,9
8,00	2	11,8
10,00	14	82,4

Διάγραμμα 4. Οπτική Οξύτητα (ΔΟ)

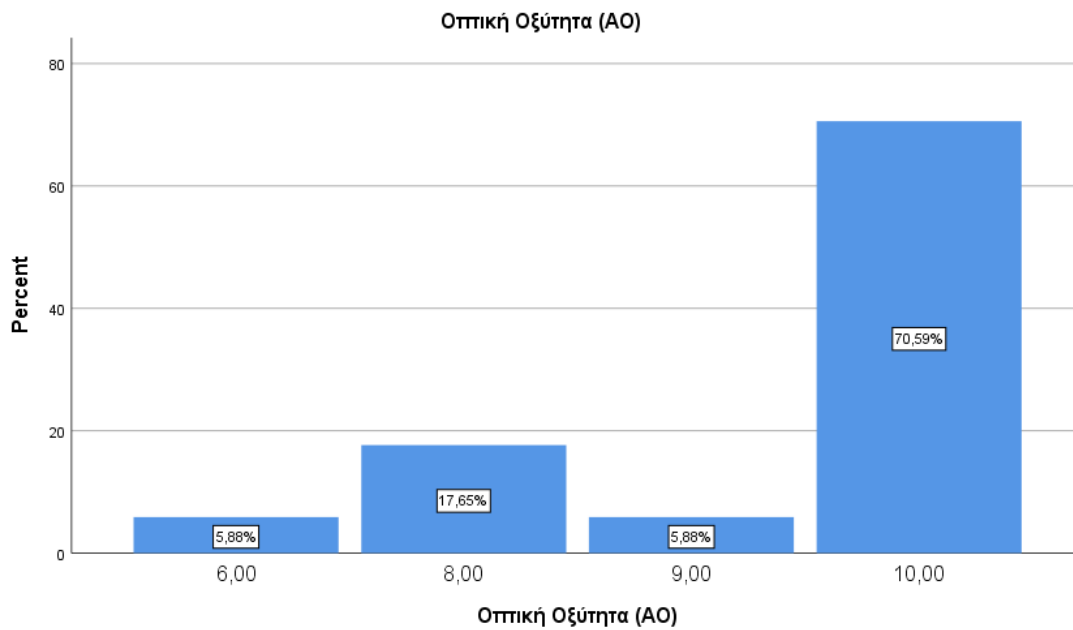


Το 70,6% των ασθενών είχε οπτική οξύτητα στον αριστερό οφθαλμό 10, το 5,9% είχε 9, το 17,6% είχε 8 και το 5,9% είχε 6.

Πίνακας 13. Οπτική Οξύτητα (ΑΟ)

	Αριθμός	Ποσοστό
6,00	1	5,9
8,00	3	17,6
9,00	1	5,9
10,00	12	70,6

Διάγραμμα 5. Οπτική Οξύτητα (ΑΟ)



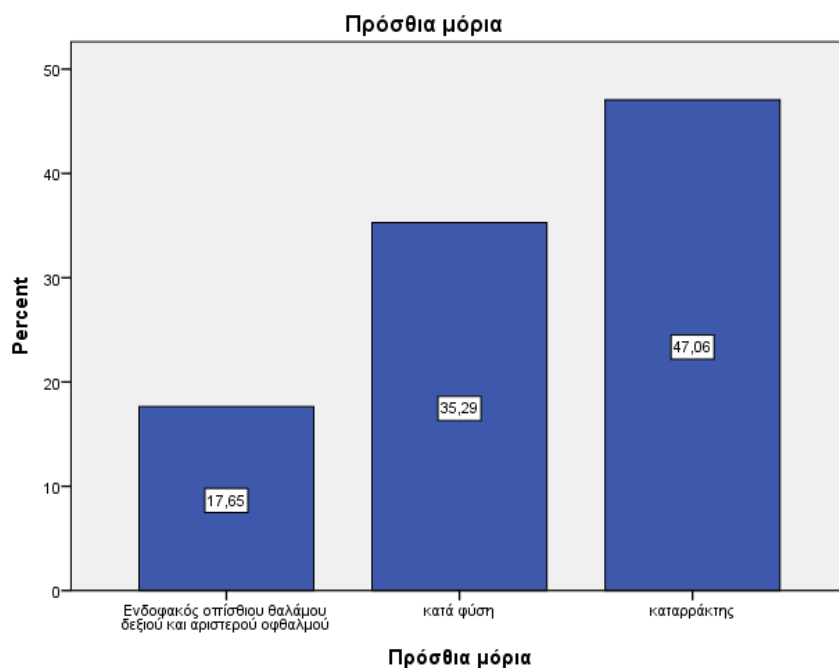
Χαρακτηριστικά Οφθαλμολογικών εκδηλώσεων

Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό μεθοτρεξάτη μετρήθηκαν τα πρόσθια μόρια και η εξέταση απέδειξε 47,1% με καταρράκτη, 35,3% με κατά φύση, 17,6% με Ενδοφακός οπίσθιου θαλάμου δεξιού και αριστερού οφθαλμού.

Πίνακας 14. Πρόσθια μόρια

	Αριθμός	Ποσοστό
Ενδοφακός οπίσθιου θαλάμου δεξιού και αριστερού οφθαλμού	3	17,6
κατά φύση	6	35,3
καταρράκτης	8	47,1

Διάγραμμα 6. Πρόσθια μόρια

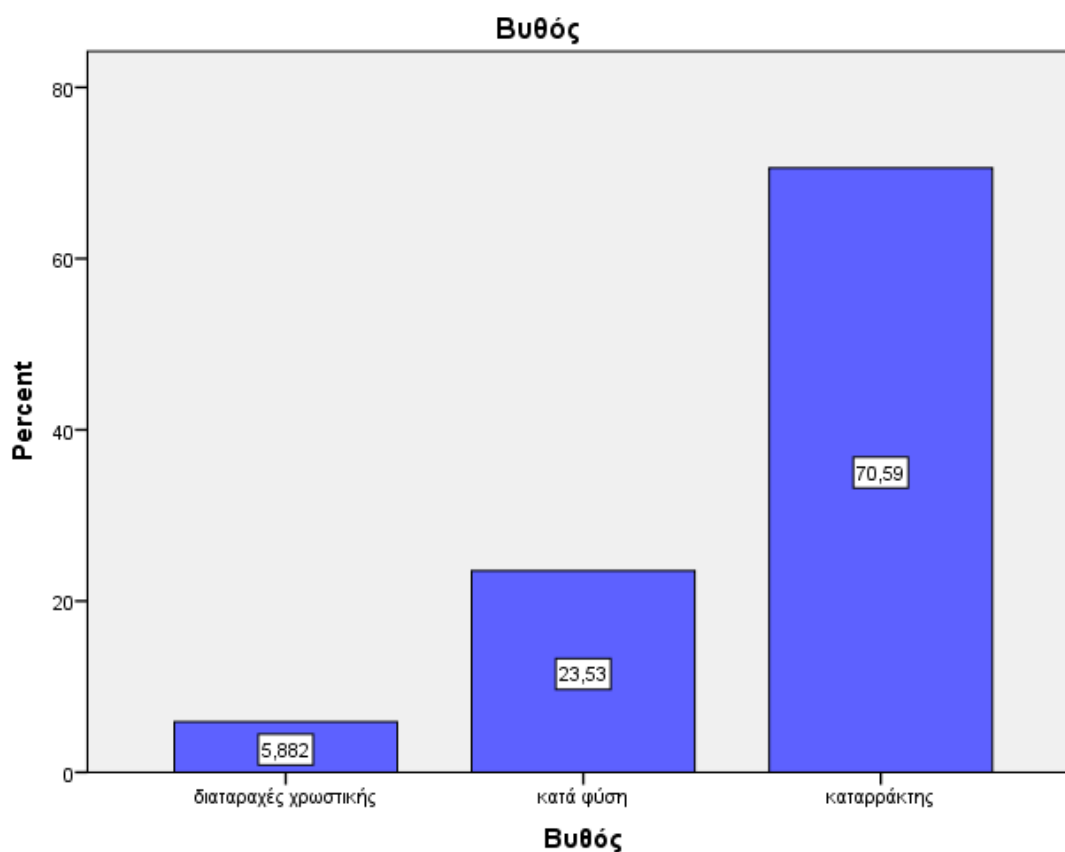


Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό μεθοτρεξάτη μετρήθηκε ο βυθός του οφθαλμού και η εξέταση απέδειξε 70,6% με καταρράκτη, 23,5% με κατά φύση και 5,9% με διαταραχές χρωστικής.

Πίνακας 15. Βυθός

	Αριθμός	Ποσοστό
διαταραχές χρωστικής	1	5,9
κατά φύση	4	23,5
καταρράκτης	12	70,6

Διάγραμμα 7. Βυθός



Η πλειοψηφία των ασθενών (64,7%) δεν παρουσίασε εξωεντερικές εκδηλώσεις. Ωστόσο, το 11,8% παρουσίασε ρευματολογικές, 5,9% ρευματολογικές και οφθαλμολογικές, 5,9% δερματολογικές και οφθαλμολογικές, 5,9% μόνο οφθαλμολογικές και 5,9% ψυχιατρικές. Συνολικά το 17,7% των ασθενών με ΙΦΝΕ παρουσίασε οφθαλμολογικές εκδηλώσεις.

Πίνακας 16. Εξωεντερικές εκδηλώσεις

	Αριθμός	Ποσοστό
καμία	11	64,7
ρευματολογικές	2	11,8
ρευματολογικές, οφθαλμολογικές	1	5,9
δερματολογικές, οφθαλμολογικές	1	5,9
οφθαλμολογικές	1	5,9
ψυχιατρικές	1	5,9

Επίσης, η πλειοψηφία των ασθενών (76,5%) δεν παρουσίασε άλλες σημαντικές εξωεντερικές εκδηλώσεις. Ωστόσο, το 5,9% παρουσίασε αναιμία + σκληρυντική, 5,9% χολλαγγειίτιδα, 5,9% θρόμβωση μηριαίων, 5,9% υπέρταση και 5,9% αναιμία.

Πίνακας 17. Άλλες σημαντικές Εξωεντερικές εκδηλώσεις

	Αριθμός	Ποσοστό
Καμία	13	76,5
αναιμία + σκληρυντική χολλαγγειίτιδα	1	5,9
θρόμβωση μηριαίων	1	5,9
υπέρταση	1	5,9
αναιμία	1	5,9

Το 70,6% των ασθενών έλαβαν μεθοτρεξάτη από το στόμα. Το 50% των ασθενών έλαβε 25 mg/week, 41,7% 15 mg/week και 8,3% 12,5 mg/week.

Πίνακας 18. MTX δόσεις (mg/week)

	Αριθμός	Ποσοστό
12,50	1	8,3
15,00	5	41,7
25,00	6	50,0

Το 55,6% των ασθενών με νόσο Chron βρέθηκε με κατά φύση στα πρόσθια μόρια, ενώ το 62,5% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα βρέθηκε με καταρράκτη.

Πίνακας 19. Σύγκριση ΙΦΝΕ διάγνωση και Πρόσθια μόρια

ΙΦΝΕ διάγνωση		Πρόσθια μόρια		
		Ενδοφακός οπίσθιου θαλάμου δεξιού και αριστερού οφθαλμού	καταρράκτης	κατά φύση
CD	Αριθμός	1	2	5
	%	11,1%	33,3%	55,6%
UC	Αριθμός	2	5	1
	%	25,0%	62,5%	12,5%

Το 55,6% των ασθενών με νόσο Chron βρέθηκε με κατά φύση στο βυθό, ενώ το 87,5% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα βρέθηκε με καταρράκτη.

Πίνακας 20. Σύγκριση ΙΦΝΕ διάγνωση και Βυθός

		Βυθός		
		διαταραχές χρωστικής	καταρράκτης	κατά φύση
CD	Αριθμός	1	5	3
	%	11,1%	55,6%	33,3%
UC	Αριθμός	0	7	1
	%	0,0%	87,5%	12,5%

Το 75% των ασθενών που ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα κάτω 40 ετών εμφάνισαν κατά φύση στα πρόσθια μόρια. Το 60% των ασθενών που ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα των 41- 60 ετών εμφάνισαν κατά φύση. Το 62,5% των ασθενών που ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα άνω των 61+ ετών εμφάνισαν καταρράκτη.

Πίνακας 21. Σύγκριση ηλικίας και πρόσθια μόρια

		Πρόσθια μόρια		
		Ενδοφακός οπίσθιου θαλάμου δεξιού και αριστερού οφθαλμού	καταρράκτης	Κατά φύση
<40	Αριθμός	0	1	3
	%	0,0%	25,0%	75,0%
41-60	Αριθμός	0	4	3
	%	0,0%	20,0%	60,0%
61+	Αριθμός	3	5	0
	%	37,5%	62,5%	0,0%

Το 50% των ασθενών που ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα κάτω 40 ετών εμφάνισαν κατά φύση στο βυθό και το υπόλοιπο ποσοστό καταρράκτη. Το 60% των ασθενών που ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα των 41- 60 ετών εμφάνισαν καταρράκτη. Το 87,5% των ασθενών που ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα άνω των 61+ ετών εμφάνισαν καταρράκτη.

Πίνακας 22. Σύγκριση ηλικίας και βυθός

		Βυθός		
		διαταραχές χρωστικής	καταρράκτη	κατά φύση
<40	Αριθμός	0	2	2
	%	0,0%	50,0%	50,0%
41-60	Αριθμός	0	3	2
	%	0,0%	60,0%	40,0%
61+	Αριθμός	1	7	0
	%	12,5%	87,5%	0,0%

Το 46,2% των ανδρών ασθενών εμφάνισαν καταρράκτη στα πρόσθια μόρια, ενώ το 50% των γυναικών ασθενών εμφάνισαν καταρράκτη και το υπόλοιπο κατά φύση.

Πίνακας 23. Σύγκριση φύλου και πρόσθια μόρια

		Πρόσθια μόρια		
		Ενδοφακός οπίσθιου θαλάμου δεξιού και αριστερού οφθαλμού	καταρράκτη	Κατά φύση
Άνδρας	Αριθμός	3	6	4
	%	23,1%	46,2%	30,8%
Γυναίκα	Αριθμός	0	2	2
	%	0,0%	50,0%	50,0%

Το 69,2% των ανδρών ασθενών εμφάνισαν καταρράκτη στο βυθό, καθώς και το 75% των γυναικών ασθενών.

Πίνακας 24. Σύγκριση φύλου και βυθός

		Βυθός		
		διαταραχές χρωστικής	καταρράκτη	Κατά φύση
Άνδρας	Αριθμός	1	9	3
	%	7,7%	69,2%	23,1%
Γυναίκα	Αριθμός	0	3	1
	%	0,0%	75,0%	25,0%

Το 37,5% των ασθενών με διάγνωση λιγότερο των 20 ετών εμφάνισαν καταρράκτη στα πρόσθια μόρια και το ίδιο ποσοστό με κατά φύση. Αντίστοιχα, το 62,5% των ασθενών με έτη διάγνωσης άνω των 20 ετών παρουσίασαν καταρράκτη.

Πίνακας 25. Σύγκριση ετών διάγνωσης και πρόσθια μόρια

		Πρόσθια μόρια		
		Ενδοφακός οπίσθιου θαλάμου δεξιού και αριστερού οφθαλμού	καταρράκτης	Κατά φύση
<20 έτη	Αριθμός	2	3	3
	%	25,0%	37,50%	37,5%
>21 έτη	Αριθμός	1	5	2
	%	12,5%	62,5%	25,0%

Το 75% των ασθενών με διάγνωση λιγότερο των 20 ετών εμφάνισαν καταρράκτη στο βυθό. Αντίστοιχα, το 75% των ασθενών με έτη διάγνωσης άνω των 20 ετών παρουσίασαν επίσης καταρράκτη.

Πίνακας 26. Σύγκριση ετών διάγνωσης και βυθός

		Βυθός		
		διαταραχές χρωστικής	καταρράκτης	Κατά φύση
<20 έτη	Αριθμός	0	6	2
	%	0,0%	75,0%	25,0%
>21 έτη	Αριθμός	1	6	1
	%	12,5%	75,0%	12,5%

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αναλυτική καταγραφή των οφθαλμολογικών εκδηλώσεων των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) οι οποίοι παρακολουθούνται από την Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα της Α' Π/Θ Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, η πλειοψηφία των ασθενών με ΙΦΝΕ που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν άνδρες, άνω των 61 ετών. Οι μισοί ασθενείς ήταν καπνιστές. Σχετικά με τα χαρακτηριστικά ασθένειας ΙΦΝΕ, 5 στους 10 ασθενείς νοσούσαν από Crohn και οι υπόλοιποι από ελκώδη κολίτιδα. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς έπασχαν από την ασθένεια λιγότερο από 20 έτη. Η θέση της ελκώδους κολίτιδας ήταν κυρίως σε πρωκτίτιδα και η θέση της νόσο Crohn ήταν κυρίως σε ειλεοκολίτιδα.

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των οφθαλμολόγων εκδηλώσεων, η πλειοψηφία του δείγματος έδειξε οπτική οξύτητα στον δεξί και αριστερό οφθαλμό βαθμό 10. Το 17,7% των ασθενών με ΙΦΝΕ παρουσίασε οφθαλμολογικές εκδηλώσεις. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό μεθοτρεξάτη έδειξαν καταρράκτη στα πρόσθια μύρια και στο βυθό. Η σύγκριση των ΙΦΝΕ με τις οφθαλμολογικές εκδηλώσεις έδειξε ότι άνω των 50% των ασθενών με νόσο Chron βρέθηκε με κατά φύση στα πρόσθια μύρια και άνω των 50% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα βρέθηκε με καταρράκτη. Επίσης, άνω των 50% των ασθενών με νόσο Chron βρέθηκε με κατά φύση στο βυθό, και άνω των 50% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα βρέθηκε με καταρράκτη.

Η διεθνή βιβλιογραφία δείχνει ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζουν κυρίως 4 οφθαλμολογικές εκδηλώσεις α) κερατοπάθεια, β) επισκληρίτιδα, γ) σκληρίτιδα και δ) ραγοειδίτιδα. Ειδικότερα:

Η νόσος του κερατοειδούς (κερατοπάθεια) είναι μια σπάνια εκδήλωση στις ΙΦΝΕ, αλλά εάν συμβεί, ο ασθενής θα εμφανίσει στα μάτια πόνο, αίσθηση ξένου σώματος, ερεθισμό και περιστασιακά μειωμένης όρασης. Εάν συμβεί μεμονωμένα, δεν θα υπάρχει ερυθρότητα των ματιών ή μεταβολές των μαθητών. Η κερατοπάθεια σχετίζεται με τις ΙΦΝΕ και παρουσιάζεται ως υποεπιθηλιακή κερατοπάθεια (Knox et al., 1984). Οι ασθενείς παρουσιάζουν συνήθως μια γνωστή διάγνωση ΙΦΝΕ, αλλά σπάνια μπορεί να προηγηθεί η κερατοπάθεια της διάγνωσης.

Η επισκληρίτιδα είναι η πιο κοινή οφθαλμική εκδήλωση ΙΦΝΕ (Salmon et al., 1991, Akpek et al., 2004). Η επισκληρίτιδα σχετίζεται με ενεργό νόσο Chron και μπορεί θεωρείται δείκτης ενεργού νόσου του εντέρου (Mintz et al., 2004, Krachmer et al., 2011). Η θεραπεία της νόσου ΙΦΝΕ είναι συνήθως αιτία των οφθαλμολογικών συμπτωμάτων. Η επισκληρίτιδα συγγέεται συνήθως με επιπεφυκίτιδα, η οποία είναι μια κοινή πάθηση και μπορεί να εμφανιστεί συμπτωματικά σε έναν ασθενή με ΙΦΝΕ. Δεν υπάρχει καμία γνωστή συσχέτιση επιπεφυκίτιδας με τις ΙΦΝΕ.

Η σκλήρυνση, μια πιο σπάνια επιπλοκή των ΙΦΝΕ, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή οπτική νοσηρότητα. Αυτό παρουσιάζεται με βαθιά σκληρή ένεση που δεν λεύκανε με φαινυλεφρίνη και πιο σοβαρή, βαθιά πόνος από την επισκληρίτιδα. Σπάνια μπορεί να συσχετιστεί η σκληρίτιδα με διηθήματα περιφερειακού στρωματικού κερατοειδούς (Salmon et al., 1991). Η σκληρίτιδα, σε αντίθεση με την η επισκληρίτιδα, δεν σχετίζεται πάντα με ενεργό Chron και μπορεί να συμβεί σε οποιονδήποτε ασθενή με ΙΦΝΕ. Το 50% των ασθενών με σκλήρυνση έχουν υποκείμενη η συστηματική νόσος, εκτός εάν υπάρχει γνωστή υποκείμενη ασθένεια όπως ΙΦΝΕ (Akpek et al., 2004).

Ο όρος ραγοειδίτιδα περιγράφει μια ετερογενή ομάδα ασθενειών και χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των ενδοφθάλμιων δομών. Συνήθως ομαδοποιείται σε πρόσθια ραγοειδίτιδα (ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα), ενδιάμεση ραγοειδίτιδα που επηρεάζει το υαλώδες και οπίσθια ραγοειδίτιδα που προσβάλλει τον αμφιβληστροειδή. Εάν η φλεγμονή εμφανίζεται σε ολόκληρο το μάτι και αναφέρεται ως πανουίτιδα. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν κόκκινα μάτια που μπορεί να έχουν χαρακτηριστική συγκέντρωση της ένεσης επιπεφυκότα γύρω το άκρο που ονομάζεται περιφερική έξαψη. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να έχουν θολή όραση ή πονοκέφαλο. Αν και οι ΙΦΝΕ μπορεί να εκδηλωθεί με οπίσθια ή παγκουλίτιδα, η τυπική παρουσίαση είναι μια οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα, συνήθως η μη κοκκιοσωματική μορφή (Salmon et al., 1991). Η Ιρίτιδα, εδώ χρησιμοποιείται εναλλακτικά με πρόσθια ραγοειδίτιδα, συνήθως δεν συσχετίζεται με τη νόσο του ενεργού εντέρου. Μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια ηρεμίας ή ενεργές περιόδους εντερικής φλεγμονής και μπορεί να προηγηθεί της διάγνωση των ΙΦΝΕ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ΙΦΝΕ αν και στοχεύουν κυρίως στον εντερικό σωλήνα, είναι μια χρόνια συστηματική ασθένεια. Η υποκείμενη παθοφυσιολογία που οδηγεί σε οφθαλμολογικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ δεν είναι ακόμη καλά κατανοητή. Πολλές μακροπρόθεσμες συνέπειες της νόσου μπορούν να αποφευχθούν ή καθυστερήσουν. Η οφθαλμική εκδήλωση δεν συμπίπτει πάντα με ενεργή εντερική έξαρση. Ωστόσο, σε περιπτώσεις που το κάνει, όπως είναι τυπικό της επισκληρίτιδας, αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της δραστηριότητας της νόσου που δείχνει την ανάγκη για πιο επιθετική διαχείριση.

Οι γιατροί πρέπει να θυμούνται ότι οι οφθαλμολογικές εκδηλώσεις είναι πιο διαδεδομένες στη νόσο Chron και σε ενεργό ΙΦΝΕ. Τα οφθαλμικά συμπτώματα στην των ΙΦΝΕ είναι κυρίως μη συγκεκριμένα και η συνάφεια τους μπορεί να μην αναγνωριστεί από τον κλινικό ιατρό. Επιπλέον, τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες οφθαλμικές εκδηλώσεις είναι θεραπεύσιμες χωρίς συνέχεια εάν αναγνωριστεί αμέσως.

Οι οφθαλμίατροι πρέπει να έχουν υπόψη τους ότι αυτές οι οφθαλμολογικές εκδηλώσεις ενδέχεται να προηγούνται της ασθένειας των ΙΦΝΕ. Ασθενείς με χρόνια ή επαναλαμβανόμενη χρήση συστημικών κορτικοστεροειδών θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο καταρράκτη και γλαυκώματος.

Μια διεπιστημονική προσέγγιση με εμπλεκόμενους τους οφθαλμίατρους, παθολόγους και γαστρεντερολόγους θα εξυπηρετήσουν καλύτερα αυτούς τους ασθενείς. Η συνεργατική ομάδα κλινικής φροντίδας για διαχείριση των ΙΦΝΕ είναι κεντρικό σημείο για τη βελτίωση της ποιοτικής φροντίδας για αυτούς τους ασθενείς.

Βιβλιογραφία

- Abbasian J, Martin TM, Patel S, Tessler HH, Goldstein DA. Immunologic and genetic markers in patients with idiopathic ocular inflammation and a family history of inflammatory bowel disease. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 72-77
- Abegunde AT, Muhammad BH, Ali T. Preventive health measures in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7625-7644
- Ahmed, M., davies, I., hood, K. & jenkins, H. (2006) Incidence of paediatric inflammatory bowel disease in South Wales. *Archives Of Disease In Childhood*, 91, 344.
- Akpek E. K., Thorne J. E., Qazi F. A., Do D. V., and Jabs D. A., “Evaluation of patients with scleritis for systemic disease,” *Ophthalmology*, vol. 111, no. 3, pp. 501–506, 2004.
- Andrews, J. M., Mountifield, R. E., Van Langenberg, D. R., Bampton, P. A. & Holtmann, G. J. (2010) Un-promoted issues in inflammatory bowel disease: opportunities to optimize care. *Internal Medicine Journal*, 40, 173-182.
- Awotesu O, Missotten T, Pitcher MC, Lynn WA, Lightman S. Uveitis in a patient receiving rifabutin for Crohn’s disease. *J R Soc Med* 2004; 97: 440-441
- Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Ghosh P, De A, Bhattacharya A, Dhali GK, Das K. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in Indian patients. *Indian J Gastroenterol* 2015; 34: 387-394
- Barton, J., Gillon, S. & Ferguson, A. (1989) Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut*, 30, 618.
- Baumgart, D. C., Bernstein, C. N., Abbas, Z., Colombel, J. F., Day, A. S., D'haens, G., et al. (2011) IBD Around the world: Comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: Proceedings of the World Digestive Health Day 2010 – Inflammatory bowel disease task force meeting. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17, 639-644.

- Benchimol, E. I., Guttman, A., Griffiths, A. M., Rabeneck, L., Mack, D. R., Brill, H., Howard, J., Guan, J. & To, T. (2009) Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*, 58, 1490-1497.
- Benchimol, E., Fortinsky, K., Gozdyra, P., Van Den Heuvel, M., Van Limbergen, J. & Griffiths, A. (2010) Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of International Trends. *Inflammatory Bowel Diseases*.
- Bergeron, V., Vienne, A., Sokol, H., Seksik, P., Nion-Larmurier, I., Ruskone-Fourmestraux, A., Svrcek, M., Beaugerie, L. & Cosnes, J. (2010) Risk Factors for Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease Patients With Pancolitis. *Am J Gastroenterol*, 105, 2405-2411.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122
- Bernstein, C. N., Fried, M., Krabshuis, J. H., Cohen, H., Eliakim, R., Fedail, S., Garry, R., Goh, K. L., Hamid, S., Khan, A. G., Lemair, A. W., Malfertheiner, Ouyang, Q., Rey, J. F., Sood, A., Steinwurz, F., Thomsen, O. O., Thomson, A. & Watermeyer, G. (2010) World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16, 112-124
- Birnbaum AD, Little DM, Tessler HH, Goldstein DA. Etiologies of chronic anterior uveitis at a tertiary referral center over 35 years. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 19-25
- Björnsson, S., Johannsson, J. & Oddsson, E. (1998) Inflammatory bowel disease in Iceland, 1980-89: a retrospective nationwide epidemiologic study. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, 33, 71-77.
- Blanchard, J., Bernstein, C., Wajda, A. & Rawsthorne, P. (2001) Small-area Variations and Sociodemographic Correlates for the Incidence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *American Journal Of Epidemiology*, 154, 328-335.

- Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 313-325
- Calkins, B., Lilienfeld, A., Garland, C. & Mendeloff, A. (1984) Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*, 29, 913-920.
- Carter, M., Lobo, A. & Travis, S. (2004) Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *British Medical Journal*, 53, v1.
- Chan JW, Castellanos A. Infliximab and anterior optic neuropathy: case report and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 283-287
- Cherian A, Soumya CV, Iype T, Mathew M, Sandeep P, Thadam JK, Chithra P. Posterior reversible encephalopathy syndrome with PLEDs-plus due to mesalamine. *J Neurosci Rural Pract* 2014; 5: 72-75
- Cheung O, Regueiro MD. Inflammatory bowel disease emergencies. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 1269-1288
- Chouraki, V., Savoye, G., Dauchet, L., Vernier-Massouille, G., Dupas, J. L., Merle, V., Laberrenne, J. E., Salomez, J. L., Lerebours, E., Turck, D., Cortot, A., Gower-Rousseau, C. & Colombel, J. F. (2011) The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33, 1133-1142.
- Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 781-786
- Clearfield, H. (2008) How does IBD affect Quality of Life? *Inflammatory Bowel Diseases*, 14, s45-46.
- Cloché V, Buisson A, Tréchet F, Batta B, Locatelli A, Favel C, et al., Ocular symptoms are not predictive of ophthalmologic inflammation in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 195-199

- Colia R, Corrado A, Cantatore FP. Rheumatologic and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Ann Med* 2016; 48: 577-585
- Colombel, J. F., Grandbastien, B., Gower-Rousseau, C., Plegat, S., Evrard, J. P., Dupas, J. L., Gendre, J. P., Modigliani, R., Belaiche, J., Hostein, J., Hugot, J. P., Van Kruiningen, H. & CORTOT, A. (1996) Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology*, 111, 604-607.
- Crohn BB. Ocular lesions complicating ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 1925; 169: 260-267
- Crohn, B., Ginsburg, L. & G, O. (1932) Regional ileitis. *Journal of the American Medical Association*, 99, 1323-29.
- Cury DB, Moss AC. Ocular manifestations in a communitybased cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1393-1396
- da Rocha Lima B, Pichi F, Lowder CY. Night blindness and Crohn' s disease. *Int Ophthalmol* 2014; 34: 1141-1144
- Dalziel, T. (1913) Chronic interstitial enteritis. *British Medical Journal*, 2, 1068-70.
- Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7227-7236
- Danese, S., Semeraro, S., Papa, A., Roberto, I., Scaldaferrri, F., Fedeli, G., Gasbarrini, G. & Gasbarrini, A. (2005) Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World Journal Of Gastroenterology: WJG*, 11, 7227-7236.
- Das K. M., "Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 44, no. 1, pp. 1–13, 1999.
- Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1-13
- de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 13-27
- Engal, M. & Neurath, M. (2010) New pathophysiological insights and modern treatment of IBD *Journal of Gastroenterology*, 45, 571-583.

- Evans PE, Pardi DS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: focus on the musculoskeletal, dermatologic, and ocular manifestations. *MedGenMed* 2007; 9: 55
- Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, Asproudis I, Tsianos EV. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 29-34
- Fenoglio-Preiser C.M., Noffsinger A. E., Stemmermann G. N., Lantz P. E., and Isaacson P. G., *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*, LippincottWilliams&Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 3rd edition, 2008.
- Fonager, K., Sorensen, H., Rasmussen, S. & Al, E. (1996) Assessment of the diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis in a Danish hospital information system. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, 31, 154-159.
- Franke, A., MCGovern, D. & Al, E. (2010) Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature Genetics*, 42, 1118-25.
- Fung, W. & Khoo, O. (1969) Non-specific ulcerative colitis in two Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal*, 10, 54-6.
- Gaya, D. R., Russell, R. K., Nimmo, E. R. & Satsangi, J. (2006) New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *The Lancet*, 367, 1271-1284.
- Generali E, Cantarini L, Selmi C. Ocular Involvement in Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49: 263-270
- Ghanchi FD, Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 663-676
- Girardin M, Waschke KA, Seidman EG. A case of acute loss of vision as the presenting symptom of Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 695-698
- Gismera, C. S. & Aladrén, B. S. (2008) Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World Journal Of Gastroenterology: WJG*, 14, 5491-5498.

- Goh, K., Mohd, R. & Wong, N. (1990) Crohn's disease - an uncommon problem in the tropics. *Abstracts of the World Congress of Gastroenterology. Sydney 1990.*
- Goodhand, J. R., Kamperidis, N., Rao, A., Laskaratos, F., Mcdermott, A., Wahed, M., Naik, S., Croft, N. M., Lindsay, J. O., Sanderson, I. R. & Rampton, D. S. (2011) Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, n/a-n/a.
- Goudet P, Dozois RR, Kelly KA, Ilstrup DM, Phillips SF. Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. *Dig Surg* 2001; 18: 51-55
- Gower-Rousseau, C., Salomez, J., Dupas, J., Marti, R., Nuttens, M., Votte, A., Lemahieu, M., Lemaire, B., Colombel, J. & Cortot, A. (1994) Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut*, 35, 1433.
- Haider D, Dhawahir-Scala FE, Strouthidis NG, Davies N. Acute panuveitis with hypopyon in Crohn's disease secondary to medical therapy: a case report. *J Med Case Rep* 2007; 1: 42
- Halfvarson, J. (2011) Genetics in twins with Crohn's disease: Less pronounced than previously believed? *Inflammatory Bowel Diseases*, 17, 6-12.
- Halme, L., Paavola-Sakki, P., Turunen, U., Lappalainen, M., Farkkila, M. & Kontula, K. (2006) Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 12, 3668-72.
- Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-254
- Henderson, P., Hansen, R., Cameron, F. L., Gerasimidis, K., Rogers, P., Bisset, W. M., Reynish, E. L., Drummond, H. E., Anderson, N. H., Van Limbergen, J., Russell, R. K., Satsangi, J. & Wilson, D. C. (2011) Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflammatory Bowel Diseases*, n/a-n/a.
- Henderson, P., Hansen, R., Cameron, F. L., Gerasimidis, K., Rogers, P., Bisset, W. M., Reynish, E. L., Drummond, H. E., Anderson, N. H., Van Limbergen, J.,

- Russell, R. K., Satsangi, J. & Wilson, D. C. (2011) Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflammatory Bowel Diseases*, n/a-n/a.
- Herrinton, L., Liu, L., Lafata, J., Allison, J., Andrade, S., Korner, E., Chan, K., Platt, R., Hiatt, D. & O'connor, S. (2007) Estimation of the period prevalence of inflammatory bowel disease among nine health plans using computerized diagnoses and outpatient pharmacy dispensings. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13, 451-461.
- Herrinton, L., Liu, L., Lafata, J., Allison, J., Andrade, S., Korner, E., Chan, K., Platt, R., Hiatt, D. & O'connor, S. (2007) Estimation of the period prevalence of inflammatory bowel disease among nine health plans using computerized diagnoses and outpatient pharmacy dispensings. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13, 451-461.
- Hopkins D. D. J., Horan E., Burton I. L., Clamp S. E., Dombal F. T. de, and Goligher J. C., "Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 58, no. 8, pp. 732-737, 1974.
- Hou, J. K., El-Serag, H. & Thirumurthi, S. (2009) Distribution and manifestations of inflammatory bowel disease in Asians, Hispanics, and African Americans: a systematic review. *The American Journal Of Gastroenterology*, 104, 2100-2109.
- Hugot, J. P., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C., Olson, B., Lee, J. & Al, E. (1996) Mapping of susceptibility locus for Crohn'd disease on chromosome 16. *Nature*, 379, 772-73.
- Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrügger R, Odes S, Palm Ø, Småstuen M, Moum B; EC-IBD Study Group. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, populationbased European inception cohort. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 300-305
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 509-516

- Jess, T., Rills, L., Vind, I., Winther, K., Borg, S., V, B. & Munkholm, P. (2007) Changes in Clinical Characteristics, Course, and Prognosis of Inflammatory Bowel Disease during the Last 5 Decades: A Population-Based Study from Copenhagen, Denmark. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13, 481-89.
- Jiang, X. & Cui, H. (2002) An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World Journal of Gastroenterology*, 8, 158-61.
- Joossens, S., Reinisch, W., Vermeire, S., Sendid, B., Poulain, D., Peeters, M., Geboes, K., Bossuyt, X., Vandewalle, P., Oberhuber, G., Vogelsang, H., Rutgeerts, P. & Colombel, J.-F. (2002) The value of serologic markers in indeterminate colitis: A prospective follow-up study. *Gastroenterology*, 122, 1242-1247.
- Julsgaard, M., Nørgaard, M., Hvas, C. L., Buck, D. & Christensen, L. A. (2011) Self-reported adherence to medical treatment prior to and during pregnancy among women with ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17, 1573-1580.
- Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727
- Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I, Neumann R. Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003; 11: 131-139
- Kappelman, M. D., Rifas-Shiman, S. L., Kleinman, K., Ollendorf, D., Bousvaros, A., Grand, R. J. & Finkelstein, J. A. (2007) The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5, 1424-1429.
- Kappelman, M. D., Rifas-Shiman, S. L., Kleinman, K., Ollendorf, D., Bousvaros, A., Grand, R. J. & Finkelstein, J. A. (2007) The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5, 1424-1429
- Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000; 35: 154-167
- Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, Zeglinas C, Karatzas P, Koukouratos T, et al., Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large

Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 429-436

Katsanos A, Asproudis I, Katsanos KH, Dastiridou AI, Aspiotis M, Tsianos EV. Orbital and optic nerve complications of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 683-693

Khalili, H., Huang, E. S., Ananthakrishnan, A. N., Higuchi, L., Richter, J. M., Fuchs, C. S. & Chan, A. T. (2012) Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*.

Knox D. L., Schachat A. P., and Mustonen E., "Primary, secondary and coincidental ocular complications of Crohn's disease," *Ophthalmology*, vol. 91, no. 2, pp. 163–173, 1984.

Krachmer J.H., Mannis M. J., and Holland E. J., *Cornea*, Elsevier, 3rd edition, 2011.

Kugathasan, S., Judd, R., Hoffmann, R., Heikenen, J., Telega, G., Khan, F. & Weisdorf-Schindele, S. (2003) Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *The Journal of pediatrics*, 143, 525-531.

Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, TollasA, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2300-2307

Lakatos, L., Kiss, L. S., David, G., Pandur, T., Erdelyi, Z., Mester, G., Balogh, M., Szipocs, I., Molnar, C., Komaromi, E. & Laszlo Lakatos, P. (2011) Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17, 2558-2565

Lakatos, P. & Lakatos, L. (2008) Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and management strategies. *World Journal of Gastroenterology*, 14, 3937-3947.

Langholz, E., Munkholm, P., Nielsen, O., Kreiner, S. & Binder, V. (1991) Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, 26, 1247-1256.

- Lanna CC, Ferrari Mde L, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 503-509
- Lau CH, Comer M, Lightman S. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in the control of severe intraocular inflammation. *Clin Exp Ophthalmol* 2003; 31: 487-491
- Lehtinen, P., Ashorn, M., Iltanen, S., Jauhola, R., Jauhonen, P., Kolho, K. & Auvinen, A. (2010) Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflammatory Bowel Diseases*.
- Leong, R., Kamm, M., Hu, P. & Sung, J. (2010) Inflammatory bowel disease in Asia. *Journal Of Gastroenterology And Hepatology*, 25, 436-7.
- Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2011; 7: 235-241
- Lichtenstein, G., Feagan, B., Cohen, R., Salzberg, B., Diamond, R., Chen, D., Pritchard, M. & Sandbron, W. (2006) Serious Infections and Mortality in Association With Therapies for Crohn's Disease: TREAT Registry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4, 621-630.
- Lin P, Tessler HH, Goldstein DA. Family history of inflammatory bowel disease in patients with idiopathic ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 1097-1104
- Loftus EV Jr. Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 506-513
- Loftus Jr, E. V. (2004) Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. *Gastroenterology*, 126, 1504-1517.
- Loftus, E. V., Schoenfeld, P. & Sandborn, W. J. (2002) The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16, 51-60.

- Logan, I. & Bowlus, C. (2010) The geoepidemiology of autoimmune intestinal diseases. *Autoimmunity Reviews*, 9, A372-8.
- Mady R, Grover W, Butrus S. Ocular complications of inflammatory bowel disease. *ScientificWorldJournal* 2015; 2015: 438402
- Malekzadeh MM, Vahedi H, Gohari K, Mehdipour P, Sepanlou SG, Ebrahimi Daryani N., et al., Emerging Epidemic of Inflammatory Bowel Disease in a Middle Income Country: A Nation-wide Study from Iran. *Arch Iran Med* 2016; 19: 2-15
- Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 1105-1122, v
- Mallas E. G., P. Mackintosh, Asquith P., and Cooke W. T., “Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease; their clinical significance and their association with arthropathy with special reference to HLAB27 (W27),” *Gut*, vol. 17, no. 11, pp. 906–910, 1976
- Manser CN, Borovicka J, Seibold F, Vavricka SR, Lakatos PL, Fried M, Rogler G; investigators of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. Risk factors for complications in patients with ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 281-287
- Marticorena-Álvarez P, Chaparro M, Pérez-Casas A, Muriel-Herrero A, Gisbert JP. Probable diffuse retinopathy caused by adalimumab in a patient with Crohn’s disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 950-953
- Matet A, Daruich A, Beydoun T, Cosnes J, Bourges JL. Systemic adalimumab induces peripheral corneal infiltrates: a case report. *BMC Ophthalmol* 2015; 15: 57
- McGrath J, McDonald JW, Macdonald JK. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004722
- Meier, J. & Sturm, A. (2011) Current treatment of ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, 17, 3204-12.
- Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz- Rubio M. [Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences

- between Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 297-300
- MEUCCI, G. (2008) What is the incidence, prevalence, and natural history of indeterminate colitis? *Inflammatory Bowel Diseases*, 14, S159-60.
- Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 135-139
- Mintz R., Feller E., Bahr R. L., Shah and S. A., "Ocular manifestations of inflammatory bowel disease," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 10, no. 2, pp. 135–139, 2004.
- Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K, Takase H. A new era of uveitis: impact of polymerase chain reaction in intraocular inflammatory diseases. *Jpn J Ophthalmol* 2017; 61: 1-20
- Moum, B., Vatn, M., Ekbo, A., Aadland, E., Fausa, O., Lygren, I., Sauar, J., Schulz, T. & Stray, N. (1996) Incidence of Ulcerative Colitis and Indeterminate Colitis in Four Counties of Southeastern Norway, 1990–93 A Prospective Population-Based Study. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, 31, 362-366.
- Ng, S. C., Woodrow, S., Patel, N., Subhani, J. & Harbord, M. (2011) Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, n/a-n/a.
- Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718
- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619
- Orholm, M., Munkholm, P., Langholz, E., Nielsen, O. H., Sørensen, T. I. A. & Binder, V. (1991) Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*, 324, 84-88.
- Ouyang, Q., Tandon, R., Goh, K., Ooi, C., Ogata, H. & Fiocchi, C. (2005) The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. *Current opinion in gastroenterology*, 21, 408.

- Paroli MP, Spinucci G, Bruscolini A, La Cava M, Abicca I. Uveitis preceding Crohn's disease by 8 years. *Int Ophthalmol* 2011; 31: 413-
- Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics* 2014; 8: 67-81
- Patil SA, Cross RK. Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 314
- Paul S, Wand M, Emerick GT, Richter JM. The role of latanoprost in an inflammatory bowel disease flare. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014; 2: 232-234
- Peeters, M., Nevens, H., Baert, F., Hiele, M., De Meyer, A. M., Vlietinck, R. & Rutgeerts, P. (1996) Familial aggregation in Crohn's disease: Increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology*, 111, 597-603.
- Pena, A. (2008) Why are genetic studies important in IBD? *Inflammatory Bowel Diseases*, 14.
- Petrelli E. A., McKinley M., and Troncale F. J., "Ocular manifestations of inflammatory bowel disease," *Annals of Ophthalmology*, vol. 14, no. 4, pp. 356-360, 1982.
- Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, GarcíaÁlvarez L, Lara N, Black CM, Kachroo S. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 25-36.e27
- Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E. V., Colombel, J.-F. & Sandborn, W. J. (2011) Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17, 471-478.
- Pham M, Chow CC, Badawi D, Tu EY. Use of infliximab in the treatment of peripheral ulcerative keratitis in Crohn disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 183-188.e2
- Phavichitr, N., Cameron, D. & Catto-Smith, A. (2003) Increasing incidence of Crohn's disease in Victorian children. *Journal Of Gastroenterology And Hepatology*, 18, 329-332.

- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-429
- Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280
- Prideaux, L., Kamm, M., De Cruz, P., Williams, J. & Al, E. (2012) Comparison of clinical characteristics and management of inflammatory bowel disease in Hong Kong versus Melbourne. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27, 919-27.
- Puli SR, Benage DD. Retinal vein thrombosis after infliximab (Remicade) treatment for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 939-940
- Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 207-214
- Roberts H, Rai SN, Pan J, Rao JM, Keskey RC, Kanaan Z, Short EP, Mottern E, Galandiuk S. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and the influence of smoking. *Digestion* 2014; 90: 122-129
- Ruiz Serrato A, Marín García D, Guerrero León MA, Vallejo Herrera MJ, Villar Jiménez J, Cárdenas Lafuente F, García Ordóñez MA. [Palpebral ptosis, a rare ocular manifestation of Crohn's disease]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013; 88: 323-326
- Russel, M. G. & Satsangi, J. (2008) Does IBD run in families? *Inflammatory Bowel Diseases*, 14, S20-21.
- Russel, M., Dorant, E., Volovics, A., Brummer, R., Pop, P., Muris, J., Bos, L., Limonard, C. & Stockbrügger, R. (1998) High incidence of inflammatory bowel disease in the Netherlands. *Diseases of the Colon & Rectum*, 41, 33-40.
- Salmon JF, Wright JP, Murray AD. Ocular inflammation in Crohn's disease *Ophthalmology* 1991; 98: 480-484
- Santeford A, Wiley LA, Park S, Bamba S, Nakamura R, Gdoura A, Ferguson TA, Rao PK, Guan JL, Saitoh T, Akira S, Xavier R, Virgin HW 4th, Apte RS. Impaired autophagy in macrophages promotes inflammatory eye disease. *Autophagy* 2016; 12: 1876-1885

- Shikhare, G. & Kugathasan, S. (2010) Inflammatory bowel disease in children: current trends. *Journal Of Gastroenterology*, 45, 673-682.
- Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., Fear, N., Price, A., Carpenter, L. & Van Blankenstein, M. (1996) Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut*, 39, 690-97.
- Solberg, I., Lygren, I., Jahnsen, J., Aadland, E., Høie, O., Cvancarova, M., Bernklev, T., Henriksen, M., Sauar, J. & Vatn, M. (2009) Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, 44, 431-440.
- Stange, E., Travis, S., Vermeire, S., Beglinger, C., Kupcinkas, L., Geboes, K., Barakauskienne, A. & Al, E. (2005) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 55, i1-15.
- Stausberg, J., Lehmann, N., Kaczmarek, D. & Stein, M. (2008) Reliability of diagnoses coding with ICD-10. *International Journal of Medical Informatics*, 77, 50-57.
- Taleban S, Li D, Targan SR, Ippoliti A, Brant SR, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, Silverberg MS, Vasiliauskas EA, Rotter JJ, Haritunians T, Shih DQ, Dubinsky M, Melmed GY, McGovern DP. Ocular Manifestations in Inflammatory Bowel Disease Are Associated with Other Extra-intestinal Manifestations, Gender, and Genes Implicated in Other Immune-related Traits. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 43-49
- Tappeiner C, Dohrmann J, Spital G, Heiligenhaus A. Multifocal posterior uveitis in Crohn's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 457-459
- Taylor SR, McCluskey P, Lightman S. The ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 538-544
- Thia, K. T., Loftus, E. V., Jr., Sandborn, W. J. & Yang, S.-K. (2008) An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *The American Journal Of Gastroenterology*, 103, 3167-3182.

- Thomas AS, Lin P. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2016; 27: 552-560
- Thomas GA, Rhodes J, Green JT. Inflammatory bowel disease and smoking-- a review. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 144-149
- Thomas, G., Millar-Jones, D., Rhodes, J., Roberts, G., Williams, G. & Mayberry, J. (1995) Incidence of Crohn's disease in Cardiff over 60 years: 1986-1990 an update. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 7, 401.
- Thoreson, R. & Cullen, J. J. (2007) Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *The Surgical Clinics Of North America*, 87, 575-585.
- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741-1755
- Troncoso, L. L., Biancardi, A. L., de Moraes Jr, H. V., & Zaltman, C. (2017). Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a review. *World journal of gastroenterology*, 23(32), 5836.
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770 [PMID: 27914657 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2] 4 Silva FA, Rodrigues BL, Ayrizono ML, Leal RF. The Immunological Basis of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 2097274
- Uniken Venema WT, Voskuil MD, Dijkstra G, Weersma RK, Festen EA. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J Pathol* 2017; 241: 146-158
- Van Langenberg, D. R., Lange, K., Hetzel, D., Holtmann, G. & Andrews, J. (2008) Psychiatric comorbidities and prior surgery are associated with poorer outcomes in IBD patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23, A176.
- Van Patter, W., Bargen, J., Dockerty, M. & Al, E. (1954) Regional enteritis. *Gastroenterology*, 26, 347-450.
- Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 110-119

- Veerappan SG, Kennedy M, O'Morain CA, Ryan BM. Retinal vein thrombosis following infliximab treatment for severe left-sided ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 588-589
- Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29-34
- Veltkamp, C., Tonkonogy, S. L., De Jong, Y. P., Albright, C., Grenther, W. B., Balish, E., Terhorst, C. & Balfour Sartor, R. (2001) Continuous stimulation by normal luminal bacteria is essential for the development and perpetuation of colitis in Tg[epsilon]26 mice. *Gastroenterology*, 120, 900-913.
- Verbraak FD, Schreinemachers MC, Tiller A, van Deventer SJ, de Smet MD. Prevalence of subclinical anterior uveitis in adult patients with inflammatory bowel disease. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 219-221
- Vind, I., Riis, L., Jess, T., Knudsen, E., Pedersen, N., Elkjaer, M., Bak Andersen, I., Wewer, V., Nørregaard, P., Moesgaard, F., Bendtsen, F. & Munkholm, P. (2006) Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *The American Journal Of Gastroenterology*, 101, 1274-1282.
- Vuceljc, B., Korac, B., Sentic, M., Millicic, D., Hadzic, N., Juresa, V., Bozikov, J., Rotkvic, I., Buljevac, M. & Kovacevic, I. (1991) Ulcerative colitis in Zagreb, Yugoslavia: incidence and prevalence 1980-1989. *International journal of epidemiology*, 20, 1043
- Vuceljc, B., Korac, B., Sentic, M., Millicic, D., Hadzic, N., Juresa, V., Bozikov, J., Rotkvic, I., Buljevac, M. & Kovacevic, I. (1991) Ulcerative colitis in Zagreb, Yugoslavia: incidence and prevalence 1980-1989. *International journal of epidemiology*, 20, 1043.
- Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 163-191
- Watson PG, Young RD. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Exp Eye Res* 2004; 78: 609-623

- Webb, P., Bain, C. & Pirozzo, S. (2006) *Essential Epidemiology: An introduction for Students and Health Professionals.*, Cambridge University Press.
- Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 597-605
- Wilson, J., Hair, C., Knight, R., Catto-Smith, A., Bell, S., Kamm, M., Desmond, P., Mcneil, J. & Connell, W. (2010) High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: A prospective population-based Australian incidence study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16, 1550-1556.
- Wolters, F. L., Joling, C., Russel, M. G., Sijbrandij, J., De Bruin, M., Odes, S., Riis, L., Munkholm, P., Bodini, P., Ryan, B., O'morain, C., Mouzas, I. A., Tsianos, E., Vermeire, S., Monteiro, E., Limonard, C., Vatn, M., Fornaciari, G., Rodriguez, D., Groot, W., Moum, B. & Stockbrügger, R. W. (2007) Treatment inferred disease severity in Crohn's disease: Evidence for a European gradient of disease course. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, 42, 333-334.
- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, Kotze PG, Rocha JL, Steinwurz F, Veitia G, Zaltman C. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82: 46-84
- Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 22529-22542
- Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, Unsal B. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1027-1030
- You C, Sahawneh HF, Ma L, Kubaisi B, Schmidt A, Foster CS. A review and update on orphan drugs for the treatment of noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 257-265 [PMID: 28203051 DOI: 10.2147/OPHTH.S121734]
- Schwartzman S. Advancements in the management of uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 304-315

Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, De Nitto D, Paoluzi P, Vernia P. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17463-17467