



Τμήμα Ιατρικής
Σχολή Επιστημών
Υγείας Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ



Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

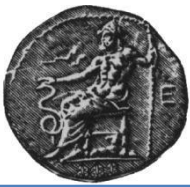
**Εξωεντερικές Εκδηλώσεις στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη
Πάθηση των Εντέρων σε Ενήλικες και Εφήβους, στην ΒΔ
Ελλάδα**

ΖΗΚΙΔΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ

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 -----

© ΖΗΚΙΔΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ



Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών



Τμήμα Ιατρικής
Σχολή Επιστημών
Υγείας Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΕΝΗΛΙΚΩΝ

Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Extraintestinal Manifestations in Idiopathic Inflammatory Bowel Disease in Adults and Adolescents, in NW Greece

ZIKIDOU KYRIAKI

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 -----

© ZIKIDOU KYRIAKI

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ-ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Επιβλέπων: Κωνσταντίνος Κατσάνος, Επίκουρος Καθηγητής
Γαστρεντερολογίας**

**Μέλη: Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
Ελένη Αλμπάνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Νοσηλευτικής**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ειλικρινά τον καθηγητή Κωνσταντίνο Κατσάνο για τη συνεχή υποστήριξή του, την κατανόησή του και την πολύτιμη συμβολή και καθοδήγηση του.

Ευγνωμοσύνη επίσης οφείλω στον καθηγητή Δημήτρη Χριστοδούλου για τη συμβολή του και για την επίβλεψη της ολοκλήρωσης αυτής της εργασίας ως μέλος της τριμελούς επιτροπής. Ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην καθηγήτρια Ελένη Αλμπάνη για τη συνεχή υποστήριξη και ενθάρρυνση της.

Θερμές ευχαριστίες ανήκουν σε όλους του καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος που με βοήθησαν να διευρύνω τους ορίζοντες μου και την επαγγελματική μου σταδιοδρομία.

Τέλος, ευχαριστώ όλους τους συμμετέχοντες σε αυτή τη μελέτη.

Ιωάννινα, Σεπτέμβριος 2020

Ζηκίδου Κυριακή

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι συχνές σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ). Αυτές οι εκδηλώσεις μπορούν να επηρεάσουν πολλά όργανα, αρθρώσεις, δέρμα, μάτια και ηπατοχολική οδό. Μεταξύ των ασθενών με ΙΦΝΕ περίπου 36% από αυτούς θα έχουν τουλάχιστον μια εξωεντερική εκδήλωση δια βίου.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η αναλυτική καταγραφή των εξωεντερικών εκδηλώσεων στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων σε Ενήλικες και Εφήβους 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 εξωεντερικών εκδηλώσεων των ασθενών με ΙΦΝΕ από το έτος 1982 έως και το έτος 2010, με στόχο την αναζήτηση όλων των επιδημιολογικών δεδομένων εξωεντερικών εκδηλώσεων των ΙΦΝΕ ασθενών. 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 556 ασθενείς. Το πρώτο μέρος του εργαλείου αφορούσε τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, το δεύτερο μέρος τα χαρακτηριστικά της ασθένειας και το τρίτο μέρος περιλάμβανε πληροφορίες σχετικές τις εξωεντερικές εκδηλώσεις. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το SPSS 25.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης το 70,06% των ασθενών έπασχε από ελκώδη κολίτιδα, ενώ το 29,94% από νόσο Crohn. Το 65,95% των ασθενών που έπασχε από ελκώδη κολίτιδα εντοπίστηκε η νόσος στην αριστερή κολίτιδα, ενώ το 59,15% των ασθενών που έπασχε από νόσο Crohn εντοπίστηκε η νόσος στην ειλείτιδα. Το 89,90% δεν εμφάνισε περιπρωκτική νόσο. Το 51,1% διέγνωσαν τη νόσο μεταξύ 1982 και 2000. Το 5,08% παραπέμφθηκε από άλλη ειδικότητα λόγω εξωεντερικής εκδήλωσης. Μόνο το 0,91% ασθενών απεβίωσε κατά τα έτη της παρούσας καταγραφής, ενώ μόνο 0,73% απεβίωσαν λόγω εξωεντερικής

εκδήλωσης. Η μέση τιμή των ημερών νοσηλείας λόγω ΙΦΝΕ ήταν $20,2 \pm 18,8$ ημέρες, ενώ των ημερών νοσηλείας λόγω εξωεντερικής εκδήλωσης ήταν $2,2 \pm 5,1$ ημέρες. Κάποιες εξωεντερικές εκδηλώσεις είχαν σχέση με την ενεργητικότητα της πάθησης.

Συμπεράσματα: Η καλύτερη κατανόηση και οι περαιτέρω εξελίξεις στη γνώση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση των εξωεντερικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι θεμελιώδους σημασίας για τη διασφάλιση της κατάλληλης διάγνωσης και διαχείρισης αυτών των καταστάσεων, οι οποίες μπορεί συχνά να είναι ακόμη πιο εξουθενωτικές από την πραγματική φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

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

ABSTRACT

Introduction: Extraintestinal manifestations are common in patients with inflammatory bowel disease (IBD). These manifestations can affect many organs, joints, skin, eyes and hepatobiliary tract. Among patients with IFN, approximately 36% of them will have at least one extra-intestinal manifestation for life.

Objective: The aim of this study is the detailed recording of extraintestinal manifestations in Idiopathic Inflammatory Bowel Disease in Adults and Adolescents who are monitored by the Hepato-Gastroenterology Unit of the A / P Clinic of the University Hospital of Ioannina and Ioannina of Ioannina and Ioannina.

Methodology: A retrospective study recorded the extraintestinal manifestations of patients with IBD from 1982 to 2010, with the aim of searching for all the epidemiological data of external manifestations of IBD patients. These patients are monitored in the Hepato-Gastroenterology unit of the AD Pathological Clinic of the P.G.N. Ioannina and the Gastroenterologists of NW Greece and the data collection was done from the medical files and the archive of the unit. A total of 556 patients participated in the study. The first part of the tool concerned the demographic characteristics of the patients, the second part the characteristics of the disease and the third part included information related to the extraintestinal manifestations. Statistical analysis was performed with SPSS 25.

Results: According to the results of the present study, 70.06% of patients suffered from ulcerative colitis, while 29.94% from Crohn's disease. 65.95% of patients with ulcerative colitis were diagnosed in left colitis, while 59.15% of patients with Crohn's disease were diagnosed in venous colitis. 89.90% did not show recurrent disease. 51.1% were diagnosed with the disease between 1982 and 2000. 5.08% were referred by another specialty due to extraintestinal manifestation. Only 0.91% of patients died during the years of this recording, while only 0.73% died due to extraintestinal manifestation. The mean days of hospitalization due to IBD was 20.2 ± 18.8 days, while the mean days of hospitalization due to extrauterine manifestation was $2.2. 5.1$ days. Some extraintestinal manifestations were related to the activity of the disease.

Conclusions: A better understanding and further advances in knowledge of the mechanisms involved in the pathogenesis of extraintestinal manifestations in patients with IBD are of fundamental importance to ensure an appropriate diagnosis and management of these conditions, which can often be even more debilitating than the actual inflammatory bowel disease.

Keywords: Extrauterine Manifestations, Idiopathic Inflammatory Bowel Disease, NW Greece

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ABSTRACT	6
Εισαγωγή	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
Κεφάλαιο 1. Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου	14
1.1. Ορισμός των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου.....	14
1.2. Αιτιολογία και παθογένεση	14
1.2.1. Γενετικοί παράγοντες	14
1.2.2. Επιγενετική	16
1.2.3. Ανοσοαπόκριση.....	17
1.2.4. Μικροβιότα	18
1.2.5. Περιβαλλοντικοί παράγοντες	19
Κεφάλαιο 2. Διάγνωση και κλινική παρουσίαση	24
2.1. Ελκώδης κολίτιδα	24
2.1.1 Κλινικά χαρακτηριστικά	24
2.1.2 Ταξινόμηση.....	24
2.1.3 Ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά	25
2.1.4 Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά.....	26
2.2 Η νόσος του Crohn	27
2.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	27
2.2.2 Ταξινόμηση.....	28
2.2.3 Ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά	29
2.2.4 Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά.....	29
2.3. Απροσδιόριστη φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.....	29
Κεφάλαιο 3. Επιδημιολογία φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου	31
3.1 Επίπτωση	31
3.1.1 Ελκώδης κολίτιδα	31
3.1.2. Νόσος Crohn.....	33
3.2 Επιπολασμός.....	35
3.2.1 Ελκώδης κολίτιδα	35
3.2.2 Η νόσος του Crohn	35
Κεφάλαιο 4. Διαχείριση φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου	38
4.1 Θεραπευτικοί στόχοι.....	38
4.2. Ιατρική θεραπεία.....	38
4.3. Χειρουργική θεραπεία	40
Κεφάλαιο 5. Εξωεντερικές εκδηλώσεις φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.....	42
5.1. Επιπολασμός.....	43
5.2. Μυοσκελετικές εκδηλώσεις.....	43
5.3. Δερματολογικές εκδηλώσεις.....	47
5.4. Εκδηλώσεις ηπατοπαγκρεατική χοληφόρων	50
5.5. Οφθαλμικές εκδηλώσεις	52
5.6. Νεφρική και πνευμονική εκδήλωση	53
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	55

Κεφάλαιο 6. Σκοπός και Μεθοδολογία Έρευνας	56
6.1. Σκοπός Έρευνας.....	56
6.2. Μεθοδολογία Έρευνας.....	56
Κεφάλαιο 7. Αποτελέσματα Έρευνας	58
7.1. Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Ασθενών.....	58
7.2. Χαρακτηριστικά Ασθενείας.....	58
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	77
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	79
Βιβλιογραφία	81

Εισαγωγή

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι χρόνιες ασθένειες του εντέρου με άγνωστη αιτιολογία. Τα γενετικά ευπαθή άτομα πιστεύεται ότι έχουν μια μη ρυθμιζόμενη ανοσοαπόκριση του βλεννογόνου στην κοινή χλωρίδα του εντέρου, η οποία οδηγεί σε φλεγμονή του εντέρου (Abraham and Cho 2009). Οι ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν την ελκώδη κολίτιδα (UC), τη νόσο του Crohn (CD) και τη μη καθορισμένη, το οποίο παλαιότερα ονομαζόταν αόριστη κολίτιδα. Ο όρος μη καθορισμένη εφαρμόζεται όταν δεν μπορεί να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ UC και CD (Geboes και van Eyken 2008, Magro et al. 2013). Αυτές οι ασθένειες μπορούν να διαφοροποιηθούν από τις διαφορές τους στη γενετική προδιάθεση, τους παράγοντες κινδύνου και τα κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά (Ordas et al. 2012). Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες θεωρούνται ότι έχουν ισχυρό ρόλο στη μεσολάβηση του κινδύνου των ΙΦΝΕ, αν και δεν έχει αποδειχθεί κανένας περιβαλλοντικός παράγοντας ότι έχει συγκεκριμένη αιτιολογική λειτουργία (Bernstein 2012).

Η διάγνωση ΙΦΝΕ επιβεβαιώνεται από ένα συνδυασμό ιατρικού ιστορικού, κλινικής αξιολόγησης, εργαστηριακών δεδομένων και τυπικών ενδοσκοπικών, ιστολογικών και ακτινολογικών ευρημάτων (van Assche et al 2010, Dignass et al. 2012).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της UC είναι η αιματηρή διάρροια και ο χρόνιος κοιλιακός πόνος, με υψηλή θερμοκρασία, ταχυκαρδία, απώλεια βάρους, ευαισθησία στο παχύ έντερο, κοιλιακή διάταση ή μειωμένος ήχος του εντέρου. Η φλεγμονή της UC περιορίζεται στην επιφάνεια του βλεννογόνου, αλλά μπορεί να προχωρήσει βαθύτερα σε σοβαρή πορεία της νόσου. Η φλεγμονή ξεκινά από το ορθό και γενικά εκτείνεται πλησίον σε συνεχή τρόπο σε ολόκληρο το παχύ έντερο (Silverberg et al. 2005).

Η CD είναι μια δια βίου ασθένεια που χαρακτηρίζεται από διάφορα κλινικά συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια, απώλεια βάρους και πυρετό. Είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος που ενδεχομένως επηρεάζει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα από το στόμα έως τον πρωκτό. Η CD χαρακτηρίζεται από ασυνεχή και ελκώδη διαδερμική φλεγμονή που συχνά περιλαμβάνει τον τελικό ειλεό (Van Assche et al. 2010).

Η συχνότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ ποικίλλει σημαντικά γεωγραφικά και είναι υψηλότερη στις δυτικοποιημένες χώρες (Rubin et al. 2000, Bernstein et al. 2006, Vind et al. 2006, Loftus et al. 2007, Wilson et al. 2010, Jussila et al. 2012), αλλά αύξηση έχει επίσης παρατηρηθεί σε προηγμένες χώρες με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όπως στην Ανατολική Ευρώπη και Ασία (Sincic et al. 2006, Yang et al. 2008). Αυτή η αύξηση συνδέεται με την ταχεία κοινωνικοοικονομική ανάπτυξη (Ng et al. 2013).

Οι ΙΦΝΕ μπορεί να οδηγήσουν σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές και να οδηγήσουν άμεσα ή έμμεσα στη θνησιμότητα. Οι ΙΦΝΕ, και ειδικά η UC, σχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC) (Crohn και Rosenberg 1925). Ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου στις ΙΦΝΕ πιστεύεται ότι εξηγείται από ένα συνδυασμό γενετικών και επίκτητων παραγόντων (Askling et al. 2001,). Η χρόνια φλεγμονή είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση του εν λόγω καρκίνου (Gupta et al. 2007).

Οι ΙΦΝΕ επηρεάζουν κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα, αλλά σχετίζονται με διάφορες εξωεντερικές εκδηλώσεις. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αρθροπάθειες, βλεννογόνους και οφθαλμολογικές εκδηλώσεις και καταστάσεις που επηρεάζουν το ηπατοχολικό σύστημα (Ott και Scholmercich 2013). Η πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) είναι μια χρόνια και προοδευτική φλεγμονώδης διαταραχή άγνωστης προέλευσης που επηρεάζει τη χολική οδό, η οποία οδηγεί σε εξάλειψη των χολικών αγωγών και της χολόστασης (Ponsioen et al. 2002). Οι ασθενείς με PSC με ΙΦΝΕ έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου από τους ασθενείς με ΙΦΝΕ χωρίς PSC (Broome et al. 2006, Boonstra et al. 2013). Οι ασθενείς με PSC έχουν επίσης υψηλό κίνδυνο χολαγγειοκαρκινώματος (Boonstra et al. 2013).

Αντικείμενο της μελέτης είναι η αναλυτική καταγραφή των εξωεντερικών εκδηλώσεων στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων σε Ενήλικες και Εφήβους οι οποίοι παρακολουθούνται από την Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα της Α' Π/Θ Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

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 η αιτιολογία και παθογένεση, οι γενετικοί παράγοντες, η επιγενετική ,ηανοσοαπόκριση, το μικροβίωμα και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Στο κεφάλαιο 2 περιγράφεται η διάγνωση και κλινική παρουσίαση των ΙΦΝΕ, η Ελκώδης κολίτιδα, η νόσος του Crohn και τα κλινικά χαρακτηριστικά, η Ταξινόμηση, τα Ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά και Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενειών καθώς και η απροσδιόριστη φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Στο κεφάλαιο 3 παρουσιάζεται η επιδημιολογία φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου και ειδικότερα η επίπτωση και ο επιπολασμός.

Στο κεφάλαιο 4 παρατίθεται η διαχείριση των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου, οι θεραπευτικοί στόχοι, η ιατρική θεραπεία και η χειρουργική θεραπεία.

Στο κεφάλαιο 5 αναφέρονται οι εξωεντερικές εκδηλώσεις της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και συγκεκριμένα, ο επιπολασμός, οι μυοσκελετικές εκδηλώσεις, δερματολογικές εκδηλώσεις, εκδηλώσεις ηπατοπαγκρεατικών χοληφόρων, οφθαλμικές εκδηλώσεις και νεφρική και πνευμονική εκδήλωση.

Στο κεφάλαιο 6 παρατίθεται ο σκοπός και μεθοδολογία της έρευνας και συγκεκριμένα αναλύεται η συλλογή των δεδομένων, το δείγμα, το ερωτηματολόγιο της παρούσας έρευνας και οι στατιστικές αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν.

Στο κεφάλαιο 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της έρευνας και συγκεκριμένα τα κοινωνικο-δημογραφικά των ασθενών, τα χαρακτηριστικά της ασθένειας και οι πληροφορίες για τις εξωεντερικές 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

1.1. Ορισμός των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι ασθένειες του εντέρου που χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα. Η αιτία των ΙΦΝΕ είναι άγνωστη. Γενετικά ευαίσθητα άτομα πιστεύεται ότι έχουν μια μη ρυθμιζόμενη ανοσοαπόκριση του βλεννογόνου στην χλωρίδα του εντέρου, η οποία οδηγεί σε φλεγμονή του εντέρου (Abraham και Cho 2009).

Οι ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν ελκώδη κολίτιδα (ulcerative colitis - UC), νόσο του Crohn (Crohn's disease - CD) και ΙΦΝΕ μη καθορισμένη (IBD unspecified -IBDU), η οποία παλαιότερα ονομαζόταν απροσδιόριστη κολίτιδα. Ο όρος IBDU εφαρμόζεται όταν δεν μπορεί να οριστεί η διαφορική διάγνωση μεταξύ UC και CD (Geboes and van Eyken 2008, Magro et al. 2013). Αυτές οι ασθένειες μπορούν να διαφοροποιηθούν από διαφορές στη γενετική προδιάθεση, παράγοντες κινδύνου και κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά (Ordas et al. 2012). Η διάγνωση των ΙΦΝΕ καθορίζεται από ένα συνδυασμό ιατρικού ιστορικού, κλινικής αξιολόγησης, εργαστηριακών δεδομένων, που περιλαμβάνει εξετάσεις κοπράνων για μολυσματικούς παράγοντες και τυπικά ενδοσκοπικά, ιστολογικά και ακτινολογικά ευρήματα (van Assche et al 2010, Dignass et al. 2012). Άλλες μη μολυσματικές αιτίες διάρροιας πρέπει να αποκλειστούν πριν από τη διάγνωση (Ordas et al. 2012).

Οι UC και CD αναγνωρίστηκαν ως προσδιορισμένες ασθένειες στα τέλη του 19ου αιώνα, πριν από εκείνη την εποχή εμφανιζόταν ως μεμονωμένες περιπτώσεις (Crohn and Rosenberg 1925, Kirsner 1988). Η νόσος του Crohn ονομάστηκε αρχικά τελική ή περιφερειακή ειλεΐτιδα και αργότερα πήρε το όνομά της από τον Δρ Burril B. Crohn (Crohn, Ginzburg και Orpenhaimer 1932).

1.2. Αιτιολογία και παθογένεση

1.2.1. Γενετικοί παράγοντες

Μέσω της χρήσης ανιχνεύσεων συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα (GWAS), έχουν αποδειχθεί 163 τόποι γενετικού κινδύνου που συμβάλλουν στον κίνδυνο της ελκώδους κολίτιδας, της νόσου του Crohn ή και στα δύο (Jostins et al. 2012). Οι αναλύσεις των γονιδίων και των γενετικών τύπων που εμπλέκονται στις ΙΦΝΕ δείχνουν αρκετές οδούς που είναι ζωτικής σημασίας για την εντερική

ομοιόσταση, συμπεριλαμβανομένων της λειτουργίας φραγμού, της επιθηλιακής αποκατάστασης, της μικροβιακής άμυνας, της έμφυτης ανοσολογικής ρύθμισης, των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, της ρύθμισης της προσαρμοστικής ανοσίας, του ενδοπλασμικού στρες και του μεταβολισμού που σχετίζονται με την κυτταρική ομοιόσταση (Khor et al. 2011). Σημαντικά σε αυτά τα γενετικά ευρήματα είναι οι γονιδιωματικές περιοχές που περιέχουν το νουκλεοτιδικό πεδίο ολιγομερισμού 2 (NOD2), τα γονίδια αυτοφαγίας και τα συστατικά της οδού ιντερλευκίνης-23 τύπου 17 βοηθητικό T κύτταρο (Th17) (Abraham και Cho 2009). Αυτοί οι τύποι περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στα γονίδια της αυτοφαγίας που προάγουν την εξάλειψη των βακτηρίων, γονίδια που είναι σημαντικά στην ακεραιότητα του επιθηλιακού φραγμού, τη διαφοροποίηση των T κυττάρων, τη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης και τη διατήρηση της ομοιόστασης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων (Khor et al. 2011, Scarpa et al. 2012). Οι μεταλλάξεις NOD2 έχουν συσχετιστεί με τη στερέωση του ειλεϊκού CD ενώ το DRB1 * 1502 έχει συσχετιστεί με σοβαρή UC (Futami et al. 1995, Ahmad et al. 2002).

Παρά τα ξεχωριστά κλινικά χαρακτηριστικά, περίπου το 30% των γενετικών τύπων που σχετίζονται με ΙΦΝΕ μοιράζονται μεταξύ της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτές οι ασθένειες έχουν κοινές οδούς (Khor et al. 2011). Το ποσοστό αντιστοιχίας στα μονοζυγωτικά δίδυμα 30-35% στη νόσο του Crohn σε σύγκριση με το 10-15% στην ελκώδη κολίτιδα υποδηλώνει ότι οι γενετικοί παράγοντες μπορεί να έχουν σημαντικότερο ρόλο στη νόσο του Crohn από ό, τι στην ελκώδη κολίτιδα (Spehlmann et al. 2008).

Περισσότερο από το 50% των τύπων ευαισθησίας ΙΦΝΕ έχουν επίσης συσχετιστεί με άλλες φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες ασθένειες (Khor et al. 2011). Τρεις τύποι ευαισθησίας, ομόλογο ιογενούς ογκογονιδίου δικτυοενδοθηλίωσης, ιντερλευκίνη 2 και CARD9, είναι κοινά σε ελκώδη κολίτιδα και πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) (Janse et al. 2011).

Αυτά δείχνουν ότι οι τύποι γενετικού κινδύνου δεν επαρκούν για να προκαλέσουν την ασθένεια και άλλοι παράγοντες κινδύνου πρέπει να παίζουν ρόλο στην παθογένεση. Μεταξύ αυτών των πιθανών παραγόντων είναι η ποικιλομορφία και η σύνθεση του μικροβίου του εντέρου, σημαντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ομοιόσταση του εντέρου. Πρόσφατες αναλύσεις από την κοινοπραξία Immunochip αποκάλυψαν αλληλεπικάλυψη μεταξύ τύπων κινδύνου IBD

και ευαισθησίας σε μυκοβακτηριακή λοίμωξη τονίζοντας τον ρόλο της αλληλεπίδρασης μικροβιακού ξενιστή στην παθογένεση της νόσου (Ananthakrishnan και Xavier 2013).

1.2.2. Επιγενετική

Η επιγονιδίωμα μπορεί να οριστεί ως μιτωτικά κληρονομική αλλαγή στη γονιδιακή λειτουργία που δεν μπορεί να εξηγηθεί από αλλαγές στην αλληλουχία DNA (Ventham et al. 2013). Σε μοριακό επίπεδο, η μεθυλίωση του DNA, οι τροποποιήσεις ιστόνης και η παρεμβολή RNA θεωρούνται συνήθως ως κινητικοί επιγενετικοί μηχανισμοί (Portela and Esteller 2010, Ventham et al. 2013).

Το επιγενές μπορεί να θεωρηθεί ως ένα σύστημα χημικών ετικετών που συνδέονται με το DNA και τις σχετικές πρωτεΐνες της ιστόνης. Αυτές οι ετικέτες διατηρούνται μέσω της κυτταρικής διαίρεσης για τη ρύθμιση της πρόσβασης και της πρόσληψης πρωτεϊνών που απενεργοποιούν και ενεργοποιούν τα γονίδια κατά την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση των κυττάρων και σε ασθένειες. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί επιτρέπουν στο κύτταρο να προσαρμοστεί στο περιβάλλον και να προσαρμόσει ανάλογα τη φαινοτυπική του ανάπτυξη (Scarpa and Stylianou 2012). Οι επιγενετικοί παράγοντες θα μπορούσαν να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος που εμπλέκονται στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Ο επιγενετικός προγραμματισμός ξεκινά από τη γονιμοποίηση και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (Ventham et al. 2013).

Μελέτες επί επιγενετικών δεικτών στις ΙΦΝΕ έδειξαν διαφορετική έκφραση μικροRNA στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου σε σύγκριση με δείγματα βλεννογόνου υγρών μαρτύρων (Wu et al. 2010), και οι αναλύσεις έχουν εντοπίσει μικροRNA στο περιφερικό αίμα που θα μπορούσαν να διακρίνουν τους υποτύπους των ΙΦΝΕ (Wu et al. 2011). Η αυξημένη μεθυλίωση του DNA έχει αποδειχθεί σε δυσπλαστικούς και μη-δυσπλαστικούς ιστούς του παχέος εντέρου σε ασθενείς με UC σε σύγκριση με άτομα ελέγχου ή ασθενείς με UC που δεν έχουν δυσπλαστικές αλλαγές στο βλεννογόνο (Issa et al. 2001). Οι αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA στα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου που συνήθως οφείλονται στη γήρανση επιταχύνονται στις ΙΦΝΕ λόγω του υψηλού κύκλου εργασιών στην φλεγμονή. Η αυξημένη μεθυλίωση του DNA θα μπορούσε να οδηγήσει σε γενετική αστάθεια και ανάπτυξη καρκίνου (Issa et al. 2001). Έχει προταθεί ότι στο μέλλον η επιγενετική

έρευνα μπορεί να παρέχει βιοδείκτες για τη διάγνωση των ΙΦΝΕ, την πρόβλεψη της πορείας της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία (Ventham et al. 2013).

1.2.3. Ανοσοαπόκριση

Το εντερικό επιθήλιο στη διεπαφή μεταξύ του εντερικού μικροβίου και του γαστρεντερικού λεμφοειδούς ιστού παίζει κρίσιμο ρόλο στη διαμόρφωση της ανοσολογικής απόκρισης του βλεννογόνου (Abraham and Cho 2009). Ένας γονικός φραγμός εξαρτάται από ενδοκυτταρικούς κόμβους, οι οποίοι βοηθούν στη στεγανοποίηση του παρακυτταρικού χώρου και στις στενές συνδέσεις. Στις ΙΦΝΕ, η διαπερατότητα του παρακυτταρικού χώρου αυξάνεται και η ρύθμιση των στενών συνδέσεων είναι ελαττωματική (Turner 2006). Εκτός από την παροχή ενός βιοφυσικού φραγμού, η βλέννα σχηματίζει μια μήτρα που επιτρέπει τη διατήρηση υψηλών συγκεντρώσεων αντιμικροβιακών μορίων, όπως οι αμυντικές και η εκκριτική IgA, κοντά στην επιθηλιακή επιφάνεια. Τα εξειδικευμένα επιθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα Paneth, μειώνονται στις ΙΦΝΕ, οδηγώντας σε μειωμένη έκκριση βλεννίνης, η οποία είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες στις ΙΦΝΕ (Maloy και Powrie 2011).

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ενεργού φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι η έντονη διείσδυση των ανοσοκυττάρων και των προσαρμοστικών ανοσοκυττάρων. Αυξημένοι αριθμοί και ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων στον εντερικό βλεννογόνο αυξάνουν τα τοπικά επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF- α), ιντερλευκίνης-1 β , ιντερφερόνης- γ και κυτοκινών της οδού ιντερλευκίνης-23-Th17 (Abraham και Cho 2009). Διαταραχή της ανοσοποιητικής ισορροπίας όπου τα προφλεγμονώδη κύτταρα Th1 και Th17 και οι αντίστοιχες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες τους υπερτερούν των ρυθμιστικών αποκρίσεων των T κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή (Heylen et al. 2014). Στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, η φλεγμονώδης απόκριση συχνά οδηγεί σε συνεχιζόμενη επιθηλιακή βλάβη, η οποία προκαλεί διαβρώσεις, έλκη και μείωση της παραγωγής της αμυντίνης (Abraham and Cho 2009).

Έχει προταθεί ένα πολύπλευρο μοντέλο παθογένεσης ΙΦΝΕ όπου η επαγωγή και η διαίωσιση της χρόνιας εντερικής παθολογίας απαιτεί τη σύγκλιση πολλών ανωμαλιών που επηρεάζουν πολλά αλληλεπικαλυπτόμενα στρώματα

ανοσομοιόστασης στο έντερο (Maloy και Powrie 2011). Αυτά τα στρώματα περιλαμβάνουν γενετική ευαισθησία, ελαττώματα φραγμού ή βακτηριακό χειρισμό, λοίμωξη, παρατεταμένη έμφυτη ανοσία και ελαττωματική ρύθμιση. Τα ελαττώματα σε ένα στρώμα είναι απίθανο να προκαλέσουν ΙΦΝΕ απουσία περαιτέρω παθογόνων αλλοιώσεων. Ελαττώματα σε ομοιοστατικές ενότητες (συμπεριλαμβανομένης της αυτοφαγίας, του ενδοπλασματικού στρες του δικτύου, των αντιμικροβιακών πεπτιδίων, των μικροβίων, των υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων, των κυτταροκινών και των ρυθμιστικών T κυττάρων) ενδέχεται να προδιαθέτουν την ανάπτυξη ΙΦΝΕ επηρεάζοντας πολλά επίπεδα ανοσομοιόστασης (Maloy και Powrie 2011)

1.2.4. Μικροβίωμα

Η ανθρώπινη εντερική οδός αποικίζεται κατά τη γέννηση από ένα πολύπλοκο μικρόβιο που αποτελείται συνολικά από 10¹³ έως 10¹⁴ μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων κυρίως βακτηρίων, αλλά και ιών, μυκήτων και πρωτόζωων (Dupaul-Chicoine et al. 2013). Το μικρόβιο του εντέρου είναι απαραίτητο σε πολλές φυσιολογικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού, της ανοσίας και της άμυνας του ξενιστή. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των μικροβίων, του εντερικού επιθηλίου και των έμφυτων και προσαρμοστικών ανοσοκυττάρων στην ομοιόσταση ευνοεί την κυριαρχία των ρυθμιστικών δικτύων που αποτρέπουν τη φλεγμονή ή τη νόσο που προκαλείται από το ανοσοποιητικό (Maynard et al. 2012).

Στην παθογένεση των ΙΦΝΕ, έχουν προταθεί τέσσερις υποθέσεις που περιλαμβάνουν μικροβίωμα. Πρώτον, η ασθένεια μπορεί να προκληθεί από ένα μόνο παθογόνο. Μολυσματικοί παράγοντες, όπως το *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP) και το προσκολλητικό επεμβατικό *E.coli*, έχουν εμπλακεί ως παράγοντες ενεργοποίησης του CD (Martinez-Medina et al. 2009, Mendoza et al. 2010, Comito και Romano 2012). Η δεύτερη υπόθεση προτείνει ότι μια φυσιολογική ισορροπία μεταξύ ευεργετικών και επιβλαβών βακτηριακών ειδών στο μικροβίωμα που σχετίζεται με το βλεννογόνο μπορεί να διαταραχθεί προκαλώντας δυσβίωση (Joossens et al. 2011, De Hertogh et al. 2012). Παρατηρήθηκε μείωση των Firmicutes και σχετική αφθονία Enterobacteriaceae σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Sokol et al. 2008). Μια μεγάλη μελέτη σε ασθενείς με CD που ξεκίνησε σε

μια πολυκεντρική παιδιατρική κλινική διαπίστωσε αυξημένη αφθονία σε βακτήρια συμπεριλαμβανομένων των Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Veillonellaceae και Fusobacteriaceae, και μειωμένη αφθονία σε Erysipelotrichales, Bacteroidales και Clostridiales (Gevers et al. 2014.). Η μελέτη προτείνει ότι ο βλεννογόνος μπορεί να είναι ασυνήθιστα διαπερατός στα βακτήρια που προκαλούν βακτηριακή μετατόπιση (De Hertogh et al. 2012). Τέλος, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί επίσης να αντιδράσει υπερβολικά σε ένα φυσιολογικά σύνθετο μικροβιοτικό έντερο (Maynard et al. 2012).

Οι επιδημιολογικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι η πρόωμη μικροβιακή έκθεση μπορεί να είναι σημαντική για τον προσδιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης ΙΦΝΕ. Οι αναπνευστικές λοιμώξεις και η γαστρεντερίτιδα στην παιδική ηλικία μπορεί να προστατεύσουν από ΙΦΝΕ (Lopez-Serrano et al. 2010). Ωστόσο, σε μια μελέτη ελέγχου περιπτώσεων από τον Καναδά, οι παιδικές λοιμώξεις μεταξύ της ηλικίας των 5 και των 10 ετών, φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης CD στα παιδιά (Amre et al. 2006). Τα Helminths ρυθμίζουν την ανοσοαπόκριση του ξενιστή τους προκαλώντας την ανοσοαπόκριση Th2 και πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι τα Helminths καταστέλλουν τη χρόνια φλεγμονή που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα στις ΙΦΝΕ (Heylen et al. 2014). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των Helminths που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με ΙΦΝΕ (Garg et al. 2014).

1.2.5. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

❖ Κάπνισμα

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες θεωρούνται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμεσολάβηση του κινδύνου ΙΦΝΕ, αν και κανένας περιβαλλοντικός παράγοντας δεν έχει αποδειχθεί ότι έχει συγκεκριμένη αιτιολογική λειτουργία (Bernstein 2012). Το κάπνισμα έχει τόσο θετικές όσο και αρνητικές επιδράσεις στις ΙΦΝΕ. Αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης CD, αλλά όχι UC (Calkins 1989, Mahid et al. 2006). Οι καπνιστές με CD ήταν πιο πιθανό να προχωρήσουν σε αυστηρό ή διεισδυτικό CD τύπου από τους ασθενείς που δεν καπνίζουν (Louis et al. 2003). Οι ασθενείς με UC είναι πιο πιθανό να υποτροπιάσουν εάν σταματήσουν το κάπνισμα,

ενώ οι ασθενείς με CD μπορεί να παρουσιάσουν βελτίωση στην πορεία της νόσου μαζί με τη διακοπή του καπνίσματος (Beaugerie et al. 2001, Cosnes et al. 2001, Higuchi et al. 2012). Ωστόσο, χαμηλά ποσοστά ΙΦΝΕ αναφέρονται σε χώρες με υψηλά ποσοστά καπνιστών, όπως η Κίνα. Η Σουηδία είναι ένα παράδειγμα με χαμηλό ποσοστό καπνιστών αλλά υψηλά ποσοστά ΙΦΝΕ (Bernstein 2012). Στη Φινλανδία, το καθημερινό κάπνισμα μειώθηκε μεταξύ ανδρών από 58 σε 28% από το 1960 έως το 2000, αλλά όχι μεταξύ των γυναικών, όπου ο επιπολασμός του ημερήσιου καπνίσματος παρέμεινε στο 20% από το 1985 (Heloma et al. 2004). Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ στη Φινλανδία έχει αυξηθεί (Jussila et al. 2013a), γεγονός που υποδηλώνει ότι μόνο το κάπνισμα δεν μπορεί να εξηγήσει υψηλά ποσοστά ΙΦΝΕ.

❖ Διατροφή

Η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονή του εντέρου μέσω πολλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίασης αντιγόνου και της αλλοίωσης στο μικροβιοτικό έντερο (Hou et al. 2011, De Filippo et al. 2010). Τα διατροφικά η-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) αναστέλλουν ανταγωνιστικά το σχηματισμό προφλεγμονωδών προσταγλανδινών και λευκοτριενίων (Marion-Letellier et al. 2013). Υψηλή διατροφική πρόσληψη ολικών λιπών, PUFAs, ωμέγα-6 λιπαρών οξέων και κρέατος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο UC και CD (Sakamoto et al. 2005, Amre et al. 2007, Jantchou et al. 2010) Υψηλή πρόσληψη υδρογονωμένα λίπη μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CD, ενώ η υψηλή πρόσληψη διατροφικών μακράς αλυσίδας n-3 PUFAs μπορεί να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο UC (Ananthakrishnan et al. 2014). Η υψηλή πρόσληψη ινών και φρούτων σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης CD (Sakamoto et al. 2005, Amre et al. 2007, Ananthakrishnan et al. 2013b) και υψηλή πρόσληψη λαχανικών με μειωμένο κίνδυνο UC (Geerling et al. 2000, Sakamoto et al. 2005). Η υψηλή πρόσληψη ζάχαρης σχετίζεται με την ανάπτυξη UC και CD (Sakamoto et al. 2005, Amre et al. 2007, Burisch et al. 2014).

❖ Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D συντονίζει τη δραστηριότητα της έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσίας, και του εντερικού επιθηλίου, με τρόπο που προάγει την ακεραιότητα του φραγμού, διευκολύνει την εκκαθάριση της μετατοπισμένης χλωρίδας βακτηρίων και εκτρέπει την ανάπτυξη των κυττάρων T CD4 μακριά από φλεγμονώδεις φαινότυπους (Palmer and Weaver 2013).

Η κατάσταση της βιταμίνης D σε ασθενείς με ΙΦΝΕ εκτιμάται ότι είναι χαμηλότερη από ό, τι στους υγιείς μάρτυρες (Silvennoinen 1996, El-Matary et al. 2011), αλλά υπάρχουν επίσης αντιφατικές μελέτες (Harries et al. 1985, Tajika et al. 2004). Το χαμηλό επίπεδο βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CD (Ananthakrishnan et al. 2012a). Μια χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης D μπορεί επίσης να συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της νόσου (Ulitsky et al. 2011). Η από του στόματος συμπλήρωση με 1200 ΙΕ βιταμίνη D3 μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής σε CD (Jørgensen et al. 2010).

❖ Φάρμακα

Αρκετά φάρμακα όπως αντιβιοτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), αντικατάσταση μετεμμηνοπαυσιακών ορμονών και αντισυλληπτικά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ΙΦΝΕ, αν και οι μηχανισμοί είναι ελάχιστα κατανοητοί (Ananthakrishnan 2013c). Μελέτες βάσει πληθυσμού έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αντιβιοτικών και του κινδύνου ΙΦΝΕ. Η χρήση αντιβιοτικών 2-5 χρόνια πριν από την έναρξη των ΙΦΝΕ μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο μικρόβιο του εντέρου που θα μπορούσαν να προκαλέσουν ΙΦΝΕ. Η επίδραση των αντιβιοτικών είναι πιο βαθιά στο CD από ό, τι στο UC (Hviid et al. 2011, Shaw et al. 2011, Virta et al. 2012). Η τακτική χρήση ασπιρίνης συσχετίστηκε με την εμφάνιση CD (Chan et al. 2011) και η συχνή χρήση ΜΣΑΦ φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης UC και CD (Ananthakrishnan et al. 2012b). Η θεραπεία αντικατάστασης ορμονών μεταξύ των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο τόσο UC όσο και CD (Garcia Rodriguez et al. 2005, Khalili et al. 2012). Η χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα συσχετίστηκε με κίνδυνο CD σε δύο μεγάλες προοπτικές ομάδες στις Ηνωμένες Πολιτείες, αλλά η συσχέτιση μεταξύ των

στοματικών αντισυλληπτικών και του UC περιορίστηκε σε γυναίκες με ιστορικό καπνίσματος (Khalili et al. 2013).

❖ Σκωληκοειδεκτομή

Μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ σκωληκοειδούς και UC αναφέρθηκε το 1994 (Rutgeerts et al. 1994, Gent et al. 1994). Έχουν αναφερθεί τόσο θετική συσχέτιση (Gilat et al. 1987, Russel et al. 1997, Andersson et al. 2003) και αρνητική συσχέτιση (Radford et al. 2002) μεταξύ σκωληκοειδεκτομής και CD. Υπάρχουν δύο θεωρίες σχετικά με τη θετική συσχέτιση: πρώτον, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε σκωληκοειδεκτομή διαφέρουν από εκείνους που αναπτύσσουν ΙΦΝΕ όσον αφορά τους γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου και δεύτερον, η πρόιμη σκωληκοειδεκτομή μπορεί να τροποποιήσει την εντερική ανοσοαπόκριση για προστασία έναντι της ανάπτυξης UC (Radford et al. 2002). Η σκωληκοειδεκτομή πριν από την ηλικία των 20 ετών και για φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η σκωληκοειδίτιδα και η λεμφαδενίτιδα προτείνεται να έχει προστατευτικό αποτέλεσμα έναντι της ανάπτυξης UC (Andersson et al. 2001). Η σκωληκοειδεκτομή πριν από τη διάγνωση των ΙΦΝΕ μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη της νόσου τόσο σε UC όσο και σε CD και να ανακουφίσει τον φαινότυπο του UC (Radford et al. 2002). Παρά τον φερόμενο προστατευτικό ρόλο της σκωληκοειδεκτομής, έχουν επίσης δημοσιευτεί αρνητικά αποτελέσματα, σε μια μετα-ανάλυση 16 μελετών ελέγχου περιπτώσεων και τριών μελετών κλινικής που έδειξαν σημαντικό κίνδυνο CD μετά από σκωληκοειδεκτομή (RR 1,61, 95% CI 1,28 - 2,02) (Kaplan et al. 2008). Ο ρόλος της σκωληκοειδεκτομής παραμένει αβέβαιος.

❖ Ψυχολογικό στρες

Υποψιάζεται ότι το άγχος παίζει ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ και στην πρόκληση φλεγμονών της νόσου (Ananthakrishnan 2013a), αλλά υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για το σοβαρό στρες στη ζωή και την επακόλουθη ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. Οι μηχανισμοί του στρες είναι άγνωστοι, πιθανές επιπτώσεις είναι η μείωση της έκκρισης των βλεννογόνων και η αύξηση της διαπερατότητας του εντέρου, οι οποίες έχουν αποδειχθεί σε μελέτες ποντικών (Collins 2001). Οι στρεσογόνοι παράγοντες μπορεί να είναι σωματικοί ή ψυχολογικοί (LeResche και Dworkin 2002). Σε μια

μεγάλη μελέτη μητρώου της Δανίας δεν υπήρχε αύξηση του κινδύνου νοσηλείας για ΙΦΝΕ σε γονείς που έχασαν παιδί σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Li et al. 2004). Οι προοπτικές μελέτες έχουν υποστηρίξει το ρόλο του ψυχολογικού στρες κατά τη διάρκεια του UC και για τα καταθλιπτικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια του CD (Maunder 2005, Ananthakrishnan et al. 2013d). Οι Mawdsley et al. (2006) έδειξε σε ένα πειραματικό τεστ ότι το οξύ ψυχολογικό στρες προκαλεί συστηματικές και βλεννογονικές προφλεγμονώδεις αποκρίσεις, οι οποίες μπορεί να συμβάλουν στις εκρήξεις της νόσου του UC. Σε μια προοπτική μελέτη των Bitton et al. (2008) άτομα με χαμηλότερα επίπεδα στρες και καλύτερους μηχανισμούς αντιμετώπισης είχαν μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου. Απαιτούνται περισσότερες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση πιθανών ψυχολογικών παρεμβάσεων στη μείωση του στρες και στη μείωση των ποσοστών υποτροπής (Martin et al. 2015).

❖ Υγιεινή

Η υπόθεση υγιεινής προέρχεται από την ιδέα ότι οι λοιμώξεις στην παιδική ηλικία μπορούν να προστατεύσουν από ΙΦΝΕ. Οι Gent et al. (1994) διαπίστωσαν ότι το CD ήταν πιο κοινό σε άτομα που είχαν βρύσες ζεστού νερού και ξεχωριστά μπάνια στα σπίτια τους. Σε μια πρόσφατη μελέτη από την Ισπανία, η διαμονή σε αστικές περιοχές, το υψηλό μορφωτικό επίπεδο και η κοινωνική κατάσταση ήταν παράγοντες κινδύνου για UC και CD, ενώ οι παιδικές αναπνευστικές λοιμώξεις και η γαστρεντερίτιδα ήταν προστατευτικοί παράγοντες (Lopez-Serrano et al. 2010). Αντιθέτως, μια προηγούμενη μελέτη από τον Καναδά δεν βρήκε καμία υποστήριξη για την υπόθεση υγιεινής (Amre et al. 2006). Η πρόσφατη υπόθεση για τη βιοποικιλότητα υποδηλώνει ότι η μειωμένη επαφή ατόμων με φυσικά περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το ανθρώπινο κοινό μικροβίωμα και την ανοσορυθμιστική του ικανότητα και ότι η φθίνουσα βιοποικιλότητα μπορεί να συμβάλει στην αύξηση του επιπολασμού αλλεργιών και άλλων χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών μεταξύ αστικών πληθυσμών (Hanski et al. 2012).

Κεφάλαιο 2. Διάγνωση και κλινική παρουσίαση

2.1. Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που προκαλεί φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου χωρίς κοκκιώματα στη βιοψία, επηρεάζοντας τον ορθό και μια μεταβλητή έκταση του παχέος εντέρου, η οποία χαρακτηρίζεται από μια υποτροπιάζουσα και επαναληπτική πορεία (Silverberg et al. 2005, Dignass et al. 2012a). Η φλεγμονή της ελκώδης κολίτιδας περιορίζεται στην επιφάνεια του βλεννογόνου, αλλά μπορεί να διεισδύσει βαθύτερα. Οι φλεγμονές ξεκινούν από τον ορθό και γενικά επεκτείνονται πλησίον σε συνεχή τρόπο σε ολόκληρο το κόλον (Silverberg et al. 2005). Μερικοί ασθενείς με πρωκτίτιδα ή κολίτιδα από την αριστερή πλευρά έχουν τυφλή φλεγμονή (D'Haens et al. 1997).

2.1.1 Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ελκώδης κολίτιδας αποτελούνται από αιματηρή διάρροια και χρόνια κοιλιακό άλγος. Οι ασθενείς με σοβαρές επιπτώσεις υποφέρουν από υψηλή θερμοκρασία, ταχυκαρδία, απώλεια βάρους, ευαισθησία του παχέος εντέρου, κοιλιακή διάταση ή μειωμένους ήχους του εντέρου. Οι εργαστηριακές εξετάσεις δεν είναι δείκτες για συγκεκριμένες ασθένειες, αλλά μπορεί να βοηθήσουν στην αξιολόγηση της δραστηριότητας και των επιπλοκών της νόσου. Ο αυξημένος ρυθμός καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αντικατοπτρίζουν φλεγμονώδεις διεργασίες, ενώ η αναιμία ανεπάρκειας σιδήρου και η υπολευκωματιναιμία είναι σημάδια υποσιτισμού (Diagnass et al. 2012a). Η καλπροτεκτίνη κοπράνων είναι δείκτης φλεγμονής του παχέος εντέρου (Sipponen and Kolho 2015). Ασθενείς με αιματηρή διάρροια ≥ 6 / ημέρα και τυχόν σημάδια συστηματικής τοξικότητας π.χ. ταχυκαρδία > 90 bpm, πυρετός $> 37,8$ ° C, αιμοσφαιρίνη $< 10,5$ g / dL ή ESR > 30 mm / h, έχουν σοβαρή κολίτιδα και πρέπει να εισαχθούν στο νοσοκομείο για εντατική θεραπεία (Truelove and Witts 1955, Dignass et al. 2012a).

2.1.2 Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση του Μόντρεαλ (Πίνακας 1) χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της κατανομής της νόσου με βάση τη μέγιστη μακροσκοπική έκταση της νόσου κατά την κολονοσκόπηση (Silverberg et al. 2005, Dignass et al. 2012a). Η έκταση της

ελκώδης κολίτιδας πρέπει να εκτιμάται κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η έκταση επηρεάζει τη διαχείριση του ασθενούς και τον τρόπο θεραπείας και καθορίζει εάν χρησιμοποιηθεί στοματική ή τοπική θεραπεία. Επηρεάζει επίσης την αρχή και τη συχνότητα παρακολούθησης (Silverberg et al. 2005, Dignass et al. 2012α).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της ελκώδους κολίτιδας του Μόντρεαλ

Ορισμός	Κατανομή	Περιγραφή
E1	Πρωκτίτιδα	η εμπλοκή περιορίζεται στο ορθό (δηλ. η εγγύς έκταση της φλεγμονής είναι απομακρυσμένη από τη σύνδεση του ορθοσιγμοειδούς)
E2	Αριστερή πλευρά	η εμπλοκή περιορίζεται στην αναλογία του παχέος εντέρου ως προς την κάμψη του σπλήνα
E3	Εκτενής	η εμπλοκή εκτείνεται πλησίον της σπληνικής κάμψης, συμπεριλαμβανομένης της πανκολίτιδα

Πηγή: Dignass et al. 2012, Silverberg et al. 2005

2.1.3 Ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά

Τα ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά της ελκώδης κολίτιδας περιλαμβάνουν την απώλεια αγγειακού μοτίβου, ερύθημα, κοκκώδη, ευθρυκτότητα, διαβρώσεις, έλκη και αυθόρμητη αιμορραγία. Ο νέος επικυρωμένος ενδοσκοπικός δείκτης σοβαρότητας της ελκώδους κολίτιδας (UCEIS) χρησιμοποιεί αγγειακό μοτίβο, αιμορραγία και έλκος, το καθένα με τρία ή τέσσερα επίπεδα σοβαρότητας, για να καταγράψει το πλήρες εύρος της ενδοσκοπικής σοβαρότητας (Πίνακας 2) (Dignass et al. 2012α, Travis et. κ.λπ. 2013). Το UCEIS χρησιμοποιείται κυρίως σε κλινικές δοκιμές. Το ενδοσκοπικό συστατικό της βαθμολογίας Mayo (Schroeder et al. 1987), μια κλιμακωτή κλίμακα τεσσάρων βαθμών με βάση την ερυθρότητα του βλενογόνου, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική.

Πίνακας 2. Ενδοσκοπικός δείκτης σοβαρότητας της ελκώδους κολίτιδας (UCEIS)

Περιγραφή	Σημεία αγκύρωσης κλίμακας Likert	Ορισμός
Αγγειακό μοτίβο	Φυσιολογικό (0)	Κανονικό αγγειακό μοτίβο με διαχωρισμό των τριχοειδών σαφώς καθορισμένων ή με θόλωση ή απώλεια τριχοειδών περιθωρίων

	Patchy obliteration (1)	Patchy obliteration of vascular pattern
	Obliterated (2)	Complete obliteration of vascular pattern
Αιμορραγία	Καμία (0)	Δεν υπάρχει ορατό αίμα
	Βλεννογόνος (1)	Μερικά σημεία ή ραβδώσεις του πήγματος αίματος στην επιφάνεια του βλεννογόνου
	Luminal ήπια (2)	Κάποιο ελεύθερο υγρό αίμα στον αυλό
	Luminal μέτρια ή σοβαρή (3)	Φράγμα αίματος στον αυλό μπροστά από το ενδοσκόπιο ή ορατή ροή από αιμορραγικό βλεννογόνο
Διαβρώσεις και έλκη	Καμία (0)	Κανονικό βλεννογόνο, χωρίς ορατές διαβρώσεις ή έλκη
	Διαβρώσεις (1)	Μικροσκοπικά (≤ 5 mm) ελαττώματα στον βλεννογόνο, λευκού ή κίτρινου χρώματος με επίπεδη άκρη
	Επιφανειακό έλκος (2)	Μεγαλύτερα (> 5 mm) ελαττώματα στον βλεννογόνο, τα οποία είναι διακριτά έλκη καλυμμένα με ινώδες σε σύγκριση με τις διαβρώσεις, αλλά παραμένουν επιφανειακά
	Βαθύ έλκος (3)	Βαθύτερα ελαττώματα στον βλεννογόνο, με ελαφρώς ανυψωμένη άκρη

Πηγή: Travis et al. 2013

2.1.4 Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά

Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ελκώδους κολίτιδας μπορούν να ταξινομηθούν σε αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά, επιθηλιακές ανωμαλίες και φλεγμονώδη χαρακτηριστικά. Τα αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν διακλάδωση, παραμόρφωση κρυπτών και ατροφία και ανωμαλία στην επιφάνεια. Οι ανωμαλίες των επιθηλιακών κυττάρων είναι εξάντληση βλεννίνης και μεταπλασία κυττάρων Paneth. Τα φλεγμονώδη χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την αυξημένη κυτταρικότητα του προπλάσματος του ελάσματος, τη βασική πλαστυμίαση, τα βασικά συσσωματώματα λεμφοειδών και τα ηωσινόφιλα προπύρου. Για αξιόπιστη διάγνωση, θα πρέπει να λαμβάνονται πολλαπλές βιοψίες από τουλάχιστον πέντε

θέσεις γύρω από το κόλον (συμπεριλαμβανομένου του ορθού) και του ειλεού. (Dignass et al. 2012α, Magro et al. 2013)

2.2 Η νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος του εντέρου που επηρεάζει ενδεχομένως οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα από το στόμα έως τον πρωκτό. Είναι μια ετερογενής οντότητα που περιλαμβάνει μια ποικιλία σύνθετων φαινοτύπων όσον αφορά την ηλικία έναρξης, τη θέση της νόσου και τη συμπεριφορά της νόσου. Δεν διατίθεται ενιαίο χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση του CD. Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς, τα συμπτώματα, την κλινική εξέταση και υποστηρίζεται από εργαστηριακά, ορολογικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα. (Van Assche et al. 2010).

2.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η νόσος του Crohn είναι μια δια βίου ασθένεια που χαρακτηρίζεται από διάφορα κλινικά συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια, απώλεια βάρους και υψηλή θερμοκρασία. Μπορεί να παρατηρηθεί αίμα ή βλέννα στα κόπρανα, αν και λιγότερο συχνά από ό, τι στο UC. Τα χρόνια μη ειδικά συμπτώματα που μιμούνται την ασθένεια ευερέθιστου εντέρου (IBS), ανεξήγητη αναιμία και ανεπάρκεια ανάπτυξης στα παιδιά μπορεί επίσης να είναι συμπτώματα CD. Η νόσος του Crohn μπορεί να εμφανιστεί με εξωεντερικές εκδηλώσεις προτού γίνουν εμφανή τα γαστρεντερικά συμπτώματα (Van Assche et al. 2010). Ασθενείς που παρουσιάζουν σε νεαρή ηλικία και ασθενείς με εκτεταμένη νόσο που χρειάζονται αρχική θεραπεία με στεροειδή ή με περινιακή νόσο κατά τη διάγνωση μπορεί να θεωρηθεί ότι έχουν κακή πρόγνωση και αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στη διαχείριση (Dignass et al. 2010).

Τα εργαστηριακά ευρήματα της CD δεν είναι ειδικά για τη νόσο. Η αναιμία και η θρομβοκυττάρωση αντιπροσωπεύουν τις πιο συχνές αλλαγές στον πλήρη αριθμό αίματος. Τα CRP και ESR είναι τυπικά εργαστηριακά υποκατάστατα της απόκρισης της οξείας φάσης στη φλεγμονή (Van Assche et al. 2010). Οι εκτιμήσεις των σημείων φλεγμονής στα κόπρανα συσχετίζονται καλά με την εντερική φλεγμονή, ιδιαίτερα με την καλπροτεκτίνη των κοπράνων και τη λακτοφερίνη (Sipponen et al. 2008). Αυτοί

οι δείκτες μπορούν να υποδηλώνουν ενεργή νόσο και μπορεί να προβλέψουν υποτροπή σε ασυμπτωματικό ασθενή, αλλά είναι μη ειδικοί δείκτες φλεγμονής (Sipponen 2013).

2.2.2 Ταξινόμηση

Οι ασθενείς με CD μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με την Ταξινόμηση CD του Μόντρεαλ σχετικά με την ηλικία έναρξης, τη θέση της νόσου και τη συμπεριφορά (Πίνακας 3). Η νόσος του Crohn χαρακτηρίζεται από ασυνεχή και ελκώδη διαδερμική φλεγμονή που συχνά περιλαμβάνει τον τελικό ειλεό. Η ειλεοκολονοσκόπηση αξιολογεί την ανατομική σοβαρότητα της κολίτιδας CD με υψηλή ευαισθησία. Τα ανατομικά κριτήρια σοβαρότητας ορίζονται ως βαθιά έλκη που διαβρώνουν το μυϊκό στρώμα, ή αποκολλήσεις βλεννογόνου ή έλκη που περιορίζονται στο υποβλεννογόνο αλλά επεκτείνονται σε περισσότερο από το 1/3 ενός καθορισμένου κολονικού τμήματος (δεξί, εγκάρσιο και αριστερό κόλον) (Van Assche et al. 2010).

Πίνακας 3. Ταξινόμηση Μόντρεαλ της νόσου του Crohn

Ηλικία κατά τη διάγνωση (A)	A1 κάτω των 17 ετών ^a
	A2 μεταξύ 17 και 40 ετών
	A3 above 40 years
Τοποθεσία (L)	L1 ειλεός
	L2 παχέος εντέρου
	L3 ειλεολογικός
	L4 απομονωμένη ανώτερη Γ-νόσος ^a
Συμπεριφορά (B)	B1 μη αυστηρό, μη διεισδυτικό
	B2 στερέωση
	B3 διαπεραστικός ^b
	p τροποποιητής περινιαίας νόσου ^c
<p><i>a</i> L4 ή αντίστοιχα το L4a / L4b είναι ένας τροποποιητής που προστίθεται στο L1-L3 όταν υπάρχει ταυτόχρονη νόσος του ανώτερου γαστρεντερικού (GI).</p> <p><i>b</i> Διαπεραστική νόσος: διάτρηση του εντέρου, ενδοκοιλιακά συρίγγια, φλεγμονώδεις μάζες ή / και αποστήματα ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου και όχι δευτερογενής μετεγχειρητική επιπλοκή (εξαιρούνται τα απομονωμένα περινιακά ή ορθοκολπικά συρίγγια).</p> <p><i>c</i> "p" προστίθεται στο B1-B3 όταν υπάρχει ταυτόχρονη περινιακή νόσος.</p>	

Πηγή: Silverberg et al. 2005, Laass et al. 2014

2.2.3 Ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά

Η πρώτη επικυρωμένη βαθμολογία για ενδοσκοπικά ευρήματα σε CD ήταν ο Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) (Mary and Modigliani 1989). Χρησιμοποιείται κυρίως σε κλινικές μελέτες. Η απλή ενδοσκοπική βαθμολογία για CD (SES-CD) μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική (Sirponen et al. 2010). Η βαθμολογία SES-CD από 0 έως 3 περιγράφει τέσσερις ενδοσκοπικές διακυμάνσεις (παρουσία και μέγεθος ελκών, έκταση ελκώδους επιφάνειας, έκταση προσβεβλημένης επιφάνειας και παρουσία και τύπος στενώσεων) στα πέντε τμήματα του ειλεόκολου όπου υψηλότερες βαθμολογίες δείχνουν υψηλότερη δραστηριότητα νόσου (Daperno et al. 2004).

Η νόσος του Crohn μπορεί να επηρεάσει τον ειλεό πέρα από την εμβέλεια ενός ενδοσκοπίου ή να περιλαμβάνει περισσότερο εγγύς λεπτό έντερο. Επιπλέον, κατά το χρόνο της διάγνωσης το 15% των ασθενών έχουν διεισδυτικές βλάβες. Τα CT και MR είναι τα ισχύοντα πρότυπα για την αξιολόγηση του λεπτού εντέρου (Van Assche et al. 2010).

2.2.4 Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά

Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που δικαιολογούν τη διάγνωση του CD στο παχύ έντερο είναι εστιακή (ασυνεχής) χρόνια φλεγμονή, εστιακή κρυπτική ανωμαλία (ασυνεχής παραμόρφωση κρύπτης) και κοκκιώματα. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση ενδοσκοπικών δειγμάτων βιοψίας από τον ειλεό. Η παρουσία ενός μόνο χαρακτηριστικού δεν θεωρείται επαρκής για μια σταθερή διάγνωση. Η παρουσία κοκκιωμάτων και τουλάχιστον ένα άλλο χαρακτηριστικό καθιερώνει τη διάγνωση του CD. Το κοκκώδες στην CD ορίζεται ως μια συλλογή επιθηλιοειδών ιστοκυττάρων, ενώ τα πολυπύρρηνα γιγαντιαία κύτταρα δεν είναι χαρακτηριστικά του CD, (Magro et al. 2013), αλλά το κοκκίωμα δεν είναι απαραίτητο εύρημα για διάγνωση του CD (van Assche et al. 2010).

2.3. Απροσδιόριστη φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Ο όρος απροσδιόριστη κολίτιδα περιορίστηκε αρχικά να χρησιμοποιηθεί ως παθολογική διάγνωση που εφαρμόζεται σε δείγματα κολεκτομής για τα οποία δεν

ήταν δυνατή η οριστική διάγνωση UC ή CD του παχέος εντέρου. Έκτοτε, ο όρος έχει χρησιμοποιηθεί για μια μορφή κολίτιδας που έχει διαγνωστεί με κλινικές δοκιμές ρουτίνας, αλλά δεν πληρεί τα κριτήρια για CD του παχέος εντέρου ή UC (Tremaine 2012). Η απροσδιόριστη κολίτιδα φαίνεται να είναι πιο συχνή στα παιδιά παρά στους ενήλικες, μια μετα-ανάλυση έδειξε συχνότητα 12,7% στα παιδιά και 6,0% στους ενήλικες (Prenzel και Uhlig 2009). Οι ασθενείς μπορεί τελικά να αναπτύξουν χαρακτηριστικό UC ή CD. Σε μια εθνική μελέτη του IBD σε παιδιά από το 1984 έως το 1998 στη Σουηδία η διάγνωση άλλαξε από απροσδιόριστη κολίτιδα σε UC ή CD στο 5% των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης (Lindberg et al. 2000).

Το 2005, μια ομάδα εργασίας στο Παγκόσμιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας του Μόντρεαλ πρότεινε ο όρος απροσδιόριστη φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBDU) να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει χρόνια ΙΦΝΕ με φλεγμονή που περιορίζεται στο παχύ έντερο και χωρίς εμπλοκή του λεπτού εντέρου, η ενδοσκόπηση είναι ασαφής και στην ιστοπαθολογία ενεργή χρόνια φλεγμονή με ελάχιστη ή μέτρια αρχιτεκτονική παραμόρφωση και χωρίς διαγνωστικά χαρακτηριστικά για CD ή UC (Silverberg et al. 2005).

Κεφάλαιο 3. Επιδημιολογία φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου

3.1 Επίπτωση

3.1.1 Ελκώδης κολίτιδα

Η συχνότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ ποικίλλει σημαντικά γεωγραφικά. Στην UC, οι χώρες με υψηλή συχνότητα είναι στη Βόρεια Ευρώπη (Vind et al. 2006, Rönnblom et al. 2010, Jussila et al. 2012), το Ηνωμένο Βασίλειο (Rubin et al. 2000), τη Βόρεια Αμερική (Bernstein et al. 2006, Loftus et al. 2007) και Αυστραλία (Wilson et al. 2010). Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης UC, 31,5 ανά 100.000, είναι στα Νησιά Φερόες (Burisch et al. 2014). Στις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά, η επίπτωση φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί (Bernstein et al. 2006, Loftus et al. 2007), αλλά στη Βόρεια Ευρώπη η επίπτωση εξακολουθεί να αυξάνεται (Rönnblom et al. 2010, Jussila et al. 2012). Σε χώρες με χαμηλότερη συχνότητα στην Ανατολική Ευρώπη και την Ασία, π.χ. Κροατία και Νότια Κορέα, παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας (Sincic et al. 2006, Yang et al. 2008). Αυτή η αύξηση συνδέεται με την ταχεία κοινωνικοοικονομική ανάπτυξη (Ng et al. 2013). Μια σύγκριση Βορρά-Νότου στη συχνότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ έχει αποδειχθεί σε μελέτες από τη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη (Shivananda et al. 1996, Blanchard et al. 2001, Sonnenberg 2009, Nerich et al. 2010). Οι ΙΦΝΕ είναι πιο συχνό στις αστικές παρά στις αγροτικές περιοχές (Blanchard et al. 2001, Klement et al. 2008, Sonnenberg 2009). Η προηγούμενη έρευνα ήταν συχνά μελέτες με βάση το νοσοκομείο, ενώ οι πιο πρόσφατες μελέτες βασίζονται συχνά σε πληθυσμό. Οι διαγνωστικές εγκαταστάσεις ενδέχεται να έχουν αλλάξει με την πάροδο του χρόνου.

Στη Φινλανδία, η πρώτη αναφορά επίπτωσης UC το 1971 προέρχεται από μια μελέτη που βασίζεται στο νοσοκομείο από τους Linden και Moller με χαμηλή συχνότητα 4,8 ανά 100.000 (Linden και Moller 1971). Σε μια πρόσφατη μελέτη βάσει πληθυσμού από τους Jussila et al. (2012) η συχνότητα εμφάνισης UC ήταν μία από τις υψηλότερες αναφερόμενες, 24,8 ανά 100.000. Η ετήσια επίπτωση UC σε διαφορετικές χώρες παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

Η μέγιστη ηλικία εμφάνισης UC είναι 25-34 ετών (Shivananda et al. 1996, Rubin et al. 2000, Lakatos et al. 2011, Jussila et al. 2012). Ορισμένες μελέτες έχουν

αναφέρει μια δεύτερη αιτία εμφάνισης UC στην ηλικία των 60-70 ετών (Bernstein et al. 2006, Sincic et al. 2006, Vind et al. 2006).

Πίνακας 4. Ετήσια επίπτωση ελκώδους κολίτιδας σε επιλεγμένες χώρες

Συγγραφέας	Έτος	Χώρα	Περίοδος μελέτης	Ετήσια επίπτωση /100,000	Αριθμός ασθενών
Wilson J	2010	Αυστραλία	2007-2008	11.2	29
Bernstein CN	1999	Καναδάς	1989-1994	14.3	977
Bernstein CN	2006		1998-2000	11.8	ND
Vucelic B	1991	Κροατία	1980-1989	1.5	173
Sincic BM	2006		2000-2004	4.3	70
Fonager K	1997	Δανία	1981-1992	13.2	8,125
Vind I	2006		2003-2005	13.4	326
Salupere R	2001	Εσθονία	1993-1998	1.7	16
Berner J	1986	Νήσοι Φερόες	1964-1983	7.5	72
Roin F	1989		1981-1988	20.3	66
Linden G	1971	Φιλανδία	1967	4.8	223
Jussila A	2012		2000-2007	24.8	10,352
Colombel JF	1989	Γαλλία	1988	4.6	207
Nerich V	2006		2000-2002	7.1	12,452
Lakatos L	2004	Ουγγαρία	1977-2001	5.89	560
Lakatos L	2011		2002-2006	11.9	220
Bjornsson S	1998	Ισλανδία	1980-1989	11.7	282
Bjornsson S	2000		1990-1993	16.5	215
Eason RJ	1982	Νέα Ζηλανδία	1969-1978	5.4	456
Gearry RB	2006		2004-2005	7.6	668
Haug K	1988	Νορβηγία	1984-1985	14.8	239
Moum B	1996		1990-1993	13.6	525
Yang SK	2008	Νότια Κορέα	1986-1990	1.34	18
			2001-2005	3.08	177
Stewenius J	1995	Σουηδία	1958-1982	8.3	354
Rönnblom A	2010		1945-1963	2.0	220
			2005-2007	19.2	165

Devlin HB	1980	Ηνωμένο Βασίλειο	1971-1977	15.1	212
Rubin GP	2000		1991-1994	13.9	334
Loftus EV	2000	Ηνωμένες Πολιτείες	1940-1993	7.6	278
Loftus CG	2007		1980-1989	8.9	ND
			1990-2000	8.8	ND

ND = χωρίς δεδομένα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι ελαφρώς πιο συνηθισμένο στους άνδρες από ό, τι στις γυναίκες (Shivananda et al. 1996, Rubin et al. 2000, Loftus et al. 2007, Jussila et al. 2012).

3.1.2. Νόσος Crohn

Η συχνότητα εμφάνισης CD είναι υψηλότερη στις δυτικοποιημένες χώρες. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης CD, 20,2 ανά 100.000, είναι αυτή που αναφέρεται στο Κεμπέκ του Καναδά (Lowe et al. 2009). Άλλες χώρες με υψηλή συχνότητα είναι η Αυστραλία (Wilson et al. 2010) και η Νέα Ζηλανδία (Gearry et al. 2006). Τα ποσοστά επίπτωσης είναι γενικά χαμηλότερα από ότι στην UC. Στις ευρωπαϊκές χώρες η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται από 5 έως 10 ανά 100.000 (Πίνακας 5). Σε προηγμένες χώρες με χαμηλή συχνότητα, η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης CD ήταν ακόμη πιο εμφανής από ότι στην UC (Sincic et al. 2006, Yang et al. 2008). Στη Φινλανδία, η πρώτη αναφορά είναι μια μελέτη που βασίζεται σε νοσοκομείο από τη μητροπολιτική περιοχή του Ελσίνκι που ανέφερε συχνότητα εμφάνισης CD 2,3 ανά 100.000 (Halme et al. 1989). Σε μια πρόσφατη μελέτη βάσει πληθυσμού από τη Φινλανδία, η επίπτωση αναφέρθηκε ότι ήταν 9,2 ανά 100.000 (Jussila et al. 2012).

Πίνακας 5. Ετήσια συχνότητα εμφάνισης της νόσου του Crohn σε επιλεγμένες χώρες.

Συγγραφέας	Έτος	Χώρα	Περίοδος μελέτης	Ετήσια επίπτωση/ 100,000	Αριθμός ασθενών
Wilson J	2010	Αυστραλία	2007-2008	17.4	45
Vucelic B	1991	Κροατία	1980-1989	0.7	77
Sincic BM	2006		2000-2004	7.0	100
Bernstein CN	1999	Καναδάς	1984-1995	14.6	997
Bernstein CN	2006		1998-2000	13.4	ND
Fonager K	1997	Δανία	1981-1992	4.6	2,806
Vind I	2006		2003-2005	8.6	209
Salupere R	2001	Εσθονία	1993-1998	1.4	13
Halme L	1989	Φινλανδία	1975-1985	2.3	193
Jussila A	2012		2000-2007	9.2	3,862
Colombel JF	1989	Γαλλία	1988	6.3	281
Nerich V	2006		2000-2002	8.1	14,213
Lakatos L	2004	Ουγγαρία	1977-2001	2.23	212
Lakatos L	2011		2002-2006	8.9	163
Bjornsson S	1998	Ισλανδία	1980-1989	3.1	75
Bjornsson S	2000		1990-1994	5.5	72
Eason RJ	1982	Νέα Ζηλανδία	1969-1978	1.75	137
Gearry RB	2006		2004-2005	16.5	715
Haug K	1989	Νορβηγία	1984-1985	5.3	86
Moum B	1996		1990-1993	5.8	225
Yang SK	2008	Νότια Κορέα	1986-1990	0.05	3
			2001-2005	0.34	81
Lapidus A	1997	Σουηδία	1955-1989	3.7	1,936
Lapidus A	2006		1990-2001	8.3	1,389

Devlin HB	1980	Ηνωμένο Βασίλειο	1971-1977	5.3	73
Rubin GP	2000		1991-1994	8.3	200
Loftus EV	1998	Ηνωμένες Πολιτείες	1940-1993	5.8	225
Loftus CG	2007		1980-1989	6.8	ND
			1990-2000	7.9	ND

ND = χωρίς δεδομένα

Η επίπτωση εμφάνισης σε CD είναι συχνότερη από ότι στην UC στην ηλικιακή ομάδα 15-24 ετών (Shivananda et al. 1996, Lapidus et al. 1997, Bernstein et al. 2006, Jussila et al. 2012). Ενώ ορισμένες μελέτες δείχνουν μια μικρή γυναικεία υπεροχή (Bernstein et al. 2006), φαίνεται ότι δεν υπάρχει προφανής διαφορά φύλου στη CD (Shivananda et al. 1996, Loftus et al. 2007, Jussila et al. 2012).

3.2 Επιπολασμός

3.2.1 Ελκώδης κολίτιδα

Ο επιπολασμός της UC στην Ευρώπη κυμαίνεται από 2,4 περιπτώσεις ανά 100.000 στη Ρουμανία (Gheorghe et al. 2004) έως 505 στη Νορβηγία (Bengtson et al. 2009). Ο υψηλότερος επιπολασμός είναι στη Βόρεια Ευρώπη (Tysk et al. 1987, Jakobsen et al. 2006, Bengtson et al. 2009, Jussila et al. 2013a) και το Ηνωμένο Βασίλειο (Stone et al. 2003). Οι χώρες με υψηλό επιπολασμό εκτός Ευρώπης είναι ο Καναδάς, οι Ηνωμένες Πολιτείες και η Νέα Ζηλανδία (Loftus et al. 2000, Bernstein et al. 2006, Gearry et al. 2006) (Πίνακας 6). Επεκτείνοντας τα ποσοστά επιπολασμού από ευρωπαϊκές μελέτες για τον συνολικό ευρωπαϊκό πληθυσμό, μπορεί να υπάρχουν έως και 2,1 εκατομμύρια άτομα με UC στην Ευρώπη (Burisch et al. 2013).

3.2.2 Η νόσος του Crohn

Ο υψηλότερος αναφερόμενος επιπολασμός της CD είναι 279 ανά 100.000 στον Καναδά (Bernstein et al. 2006). Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός της CD κυμαίνεται από 1,51 στην Κροατία (Gheorghe et al. 2004) έως 262 ανά 100.000 στη Νορβηγία (Bengtson et al. 2009) (Πίνακας 6). Οι αριθμοί για τον συνολικό ευρωπαϊκό

πληθυσμό μπορεί να είναι 1,6 εκατομμύρια άτομα με CD και συνολικά 3,7 εκατομμύρια άτομα με ΙΦΝΕ στην Ευρώπη. Ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ είναι πιθανό να συνεχίσει να αυξάνεται λόγω της πρώιμης ηλικίας της έναρξης και της χαμηλής θνησιμότητας των ΙΦΝΕ και της αυξανόμενης ή σταθερής επίπτωσης σε δυτικοποιημένες χώρες και της αύξησης της συχνότητας σε ορισμένες χώρες που είχαν προηγουμένως χαμηλή επίπτωση (Burisch et al. 2013).

Πίνακας 6. Επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn σε επιλεγμένες χώρες.

Συγγραφέας	Έτος	Χώρα	Επιπολασμός έτος	Επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας/100,000	Επιπολασμός της νόσου του Crohn/100,000
Bernstein CN	1999	Καναδά	1994	170	199
Bernstein CN	2006		2000	194	279
Vucelic N	1991	Κροατία	1989	21	8
Binder V	1982	Δανία	1978	117	34
Jakobsen BA	2006		2002	294	151
Berner J	1986	Νήσοι Φερόες	1983	157	32
Jussila A	2013	Φινλανδία	1993	177	38
Lakatos L	2004	Ουγγαρία	1991	59	17
			2001	143	53
Bjornsson S	1989	Ισλανδία	1979	122	38
Gearry RB	2006	Νέα Ζηλανδία	2005	145	155
Haug K	1988	Νορβηγία	1985	92	ND
Bengtson MB	2009		1993	505	262
Gheorghe C	2004	Ρουμανία	2003	2.42	1.51
Yang SK	2000	Νότια Κορέα	1997	8	ND
Yang SK	2008		2005	31	11
Tysk C	1992	Σουηδία	1987	234	ND
Lindberg E	1991		1987	ND	146

Lapidus A	2006		2001	ND	213
Rubin GP	2000	Ηνωμένο Βασίλειο	1994	243	145
Stone MA	2003		2002	243	130
Loftus EV	2000	Ηνωμένες Πολιτείες	2000	229	ND
Loftus EV	1998		1991	ND	133
Loftus CG	2007		2001	214	174

ND = χωρίς δεδομένα

Κεφάλαιο 4. Διαχείριση φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου

4.1 Θεραπευτικοί στόχοι

Οι θεραπευτικοί στόχοι έχουν αλλάξει με την πάροδο του χρόνου από τη θεραπεία των συμπτωμάτων και την πρόκληση κλινικής ύφεσης χωρίς στεροειδή, στην πρόληψη της εισαγωγής στο νοσοκομείο και τη χειρουργική επέμβαση, την επούλωση των βλεννογόνων, τη βελτιωμένη ποιότητας ζωής και την αποφυγή αναπηρίας (Peyrin-Biroulet et al. 2011). Οι τρέχοντες θεραπευτικοί στόχοι είναι να προκαλέσουν ύφεση τόσο κλινικά όσο και ενδοσκοπικά, και η επούλωση του βλεννογόνου είναι στόχος στην UC. Στην CD δεν υπάρχει επικυρωμένο κατώτατο όριο αποκοπής για την επούλωση των βλεννογόνων και ο τρέχων ορισμός της επούλωσης των βλεννογόνων είναι η εξαφάνιση των μεταβολών των βλεννογόνων (Armuzzi et al. 2012). Η επούλωση του βλεννογόνου μπορεί να αλλάξει την πορεία της νόσου και σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής, χαμηλότερα ποσοστά νοσηλείας, μειωμένη ανάγκη χειρουργικής επέμβασης σε ΙΦΝΕ και χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC) στην UC (Peyrin-Biroulet et al. 2011). Ο όρος βαθιά ύφεση έχει προταθεί στην κλινική ύφεση που σχετίζεται με την πλήρη επούλωση του βλεννογόνου (Allen and Peyrin-Biroulet 2013).

4.2. Ιατρική θεραπεία

4.2.1. Θεραπεία σε ελκώδη κολίτιδα

Η ιατρική θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ξεχωριστά ανάλογα με τη διάγνωση, την έκταση και τη σοβαρότητα της νόσου. Η ηλικία κατά την έναρξη και την διάρκεια της νόσου είναι σημαντικοί παράγοντες στη λήψη αποφάσεων (Dignass et al. 2012b). Η επιτυχία της θεραπείας εξαρτάται από τη σωστή ένδειξη, την επαγωγή ή τη συντήρηση, τη βελτιστοποίηση της δόσης και τη μεγιστοποίηση της προσκόλλησης στα φάρμακα (Ordas et al. 2012).

Συνιστώνται 5-αμινοσαλικυλικά οξέα (5-ASAs) για πρόκληση και διατήρηση ύφεσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια UC (Dignass et al. 2012b). Στην πρωκτίτιδα τα τοπικά 5-ASAs είναι αποτελεσματικά. Το ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές είναι το στήριγμα της συμβατικής θεραπείας σε σοβαρή κολίτιδα. Σε βαριά νόσο, οι

θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις θα πρέπει να εξεταστούν ήδη από την τρίτη ημέρα θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Οι εναλλακτικές λύσεις περιλαμβάνουν κυκλοσπορίνη, infliximab και tacrolimus. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 4-7 ημερών από τη θεραπεία διάσωσης, συνιστάται κολεκτομή (Dignass et al. 2012β).

4.2.2. Θεραπεία συντήρησης στην ελκώδη κολίτιδα

Συνιστάται θεραπεία συντήρησης για όλους τους ασθενείς με UC. Τα από του στόματος 5-ASAs είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς που ανταποκρίνονται σε 5-ASA ή κορτικοστεροειδή. Η σουλφασαλαζίνη είναι εξίσου αποτελεσματική, αλλά με περισσότερες παρενέργειες. Η αζαθειοπουρίνη ή η μερκαπτοπουρίνη συνιστάται σε ασθενείς που έχουν πρώιμες συχνές υποτροπές όταν λαμβάνουν τη βέλτιστη δόση του 5-ASA, οι οποίοι έχουν δυσανεξία στο 5-ASA, εξαρτώνται από στεροειδή και σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στην κυκλοσπορίνη ή την τακρόλιμους για επαγωγή ύφεσης. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία κατά του TNF, τόσο η διατήρηση ύφεσης με θειοπουρίνες όσο και η συνεχιζόμενη θεραπεία κατά του TNF με ή χωρίς θειοπουρίνες είναι κατάλληλες (Dignass et al. 2012b). Μια νέα αντι-α4-ιντεγκρίνη, το vedolizumab, μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής UC (Bickston et al. 2014).

4.2.3. Αρχική θεραπεία στη νόσο του Crohn

Συνιστάται η ήπια ενεργή ειλεοκολική νόσος CD budesonide (Sandborn and Feagan 2003, Dignass et al. 2010). Η ήπια ενεργό CD μπορεί να αντιμετωπιστεί με σουλφασαλαζίνη. Σε μέτρια ενεργό CD, η βουδεσονίδη ή τα συστηματικά κορτικοστεροειδή θα πρέπει να προτιμώνται και να προστίθενται αντιβιοτικά εάν υπάρχουν υποψίες για σηπτικές επιπλοκές. Σε σοβαρή ενεργό CD τα συστηματικά κορτικοστεροειδή είναι η αρχική θεραπεία. Οι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο του λεπτού εντέρου θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συστηματικά κορτικοστεροειδή και θειοπουρίνες ή μεθοτρεξάτη. Για υποτροπιάζοντες ασθενείς, θα πρέπει να επανεξεταστεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή με αζαθειοπουρίνη, μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη ή αντι-TNF (Dignass et al. 2010).

4.2.4. Θεραπεία συντήρησης στη νόσο του Crohn

Η αποτελεσματικότητα των 5-ASA σε ενεργό ή σε θεραπεία συντήρησης είναι ανεπαρκής σε CD (Bergman and Parkes 2006, Lim and Hanauer 2010, Dignass et al. 2010). Για ορισμένους ασθενείς με ήπια συμπτώματα, η θεραπεία δεν είναι επιλογή. Ασθενείς που έχουν κλινικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν κακή πρόγνωση είναι καταλληλότεροι για πρόωρη λήψη θειοπουρινών, μεθοτρεξάτης ή αντι-TNF. Τα κορτικοστεροειδή δεν είναι αποτελεσματικά και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση της ύφεσης (Dignass et al. 2010).

4.3. Χειρουργική θεραπεία

Οι ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση σε UC είναι η οξεία σοβαρή ασθένεια, χρόνια UC και δυσπλασία ή καρκίνος του παχέος εντέρου. Όταν δεν παρατηρείται βελτίωση σε οξεία σοβαρή UC με ιατρική θεραπεία, συνιστάται πρόωμη κολεκτομή για να αποφευχθεί περαιτέρω αύξηση της χειρουργικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Maser et al. 2008, Randall et al. 2010, Oresland et al. 2015). Η συνήθης θεραπεία φροντίδας είναι η κολεκτομή με ειλεοπρωκτική αναστόμωση (ileal-anal pouch anastomosis, IPAA) (Bordeianou and Maguire 2013). Η κολεκτομή συνιστάται επίσης σε ασθενείς με μη ορατή δυσπλασία υψηλού βαθμού, καθώς μπορεί να σχετίζεται με ταυτόχρονο καρκίνο του παχέος εντέρου (CRC) ή μπορεί να προχωρήσει σε CRC κατά την παρακολούθηση (Bernstein et al. 1994, Rutter et al. 2006). Σε πρόσφατες μελέτες το ποσοστό κολεκτομής στα δέκα χρόνια από τη διάγνωση είναι 10% σε χώρες με υψηλή συχνότητα εμφάνισης και 3-4% σε χώρες με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης (Park et al. 2007, Solberg et al. 2009, Bernstein et al. 2013).

Παρόλο που η εντερική χειρουργική επέμβαση σε CD δεν είναι θεραπευτική, μπορεί να επιτύχει μακροχρόνια ύφεση (Silverstein et al. 1999). Η τερματική ειλεϊκή θέση, η δομική νόσος, η διεισδυτική συμπεριφορά και η ηλικία <40 ετών κατά τη διάγνωση είναι ανεξάρτητοι δείκτες για χειρουργική επέμβαση (Solberg et al. 2007). Σε μια μελέτη βάσει πληθυσμού από το Ηνωμένο Βασίλειο, η πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης ήταν 19% και 25% σε ένα και πέντε χρόνια, αντίστοιχα (Ramadas et al. 2010). Το ποσοστό χειρουργικής επέμβασης φαίνεται να είναι

χαμηλότερο από ό, τι στην εποχή της προ-βιολογικής θεραπείας (Ramadas et al. 2010).

Κεφάλαιο 5. Εξωεντερικές εκδηλώσεις φλεγμονώδους νόσου του εντέρου

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι συχνές τόσο στην ελκώδη κολίτιδα (UC) όσο και στη νόσο του Crohn (CD). Αυτές οι εκδηλώσεις εμπλέκουν σχεδόν οποιοδήποτε σύστημα οργάνων - συμπεριλαμβανομένων των μυοσκελετικών, δερματολογικών, ηπατοκολικών, οφθαλμικών, νεφρικών και πνευμονικών συστημάτων - και μπορεί να προκαλέσουν σημαντική πρόκληση για τους γιατρούς που διαχειρίζονται ασθενείς με ΙΦΝΕ. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ και εξωεντερικές εκδηλώσεις έχουν φλεγμονή του παχέος εντέρου, αν και ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν εξωεντερικές εκδηλώσεις πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων του παχέος εντέρου. Μια επισκόπηση αυτών των εκδηλώσεων παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Εξωεντερικές εκδηλώσεις φλεγμονώδους νόσου του εντέρου

Μέρος	Εξωεντερικές εκδηλώσεις φλεγμονώδους νόσου του εντέρου
Μυοσκελετικό σύστημα	<ul style="list-style-type: none"> • Αρθρίτιδα: κολικός τύπος, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, • Υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια: κτύπημα, περιοστίτιδα • Διάφορες εκδηλώσεις: οστεοπόρωση, ασηπτική νέκρωση, πολυμυοσίτιδα
Δερματολογικά και στοματικά συστήματα	<ul style="list-style-type: none"> • Αντιδραστικές βλάβες: οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, έλκη αφθών, νεκρωτική αγγειίτιδα • Ειδικές βλάβες: συρίγγια, στοματική νόσος του Crohn, εξανθήματα φαρμάκων • Διατροφικές ελλείψεις: εντεροπάθεια ακροδερματίτιδας, πορφύρα, γλωσσίτιδα, τριχόπτωση, εύθραυστα νύχια • Σχετιζόμενες ασθένειες: λεύκη, ψωρίαση, αμυλοείδωση
Ηπατοπαγκρεατοβολικό σύστημα	<ul style="list-style-type: none"> • Πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, καρκίνωμα των χολών • Σχετιζόμενη φλεγμονή: αυτοάνοση χρόνια ενεργός ηπατίτιδα, περικολλαγγίτιδα, κίρρωση, κοκκιωματώδης νόσος • Μεταβολικές εκδηλώσεις: λιπώδες ήπαρ, χολόλιθοι που σχετίζονται με τη νόσο του ειλεού Crohn
Οφθαλμικό σύστημα	<ul style="list-style-type: none"> • Ραγοειδίτιδα / ιρίτιδα, επισκληρίτιδα, έλκη του κερατοειδούς, αγγειακή νόσος του αμφιβληστροειδούς
Μεταβολικό σύστημα	Καθυστέρηση ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση

5.1. Επιπολασμός

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις παρατηρούνται στο 25-40% των ασθενών με ΙΦΝΕ (Bernstein 2001). Οι φλεγμονώδεις εκδηλώσεις του δέρματος, των ματιών, του ήπατος και των αρθρώσεων θεωρούνται πρωταρχικές εκδηλώσεις. Εάν ληφθούν επίσης υπόψη οι δευτερογενείς επιδράσεις της δραστηριότητας της νόσου, σχεδόν το 100% των ασθενών με ΙΦΝΕ έχουν μια ανωμαλία έξω από τον αυλό του γαστρεντερικού σωλήνα (Isaacs 2008). 25% των ασθενών με ΙΦΝΕ έχουν περισσότερα από 1 εξωεντερική εκδήλωση. Η ανάπτυξη εξωεντερικής εκδήλωσης φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης μιας δεύτερης εξωεντερικής εκδήλωσης (Monsén et al., 1990). Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει συγκεκριμένα πόσο συχνά μια εξωεντερική εκδήλωση είναι το σύμπτωμα του ασθενούς ή είναι παρόν τη στιγμή της διάγνωσης έναντι του συμβάντος αργότερα κατά τη διάρκεια της νόσου. Σε μια αναδρομική μελέτη 448 ΙΦΝΕ ασθενείς, οι Aghazadeh και συνεργάτες έδειξαν ότι το 31,4% των ασθενών με UC και το 40,4% των ασθενών με CD είχαν 1 από τις 5 κύριες εκδηλώσεις. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών είχε περισσότερα από μια βασική εξωεντερική εκδήλωση (Aghazadeh et al., 2005). Περιορισμένα δεδομένα έδειξαν ότι περίπου το 1/3 των ασθενών θα εμφανίσει συμπτωματική /πρωτοπαθή σκληληντική χολαγγειίτιδα (PSC) πριν από τη διάγνωση της ΙΦΝΕ. Με βάση αρκετές μικρές μελέτες, το 10-30% των ασθενών με αρθρίτιδα που σχετίζονται με ΙΦΝΕ θα έχουν αρθρικά συμπτώματα πριν από τη διάγνωση.

5.2. Μυοσκελετικές εκδηλώσεις

Ο μυοσκελετικός πόνος εμφανίζεται στο 9-53% των ασθενών με ΙΦΝΕ και θεωρείται η πιο συνηθισμένη εξωεντερική εκδήλωση (Bernstein 2001, Isaacs 2008, Aghazadeh et al., 2005). Η διαφορετική διάγνωση αυτής της κατάστασης περιλαμβάνει αρθρική, περιαρθρική και μυϊκή εμπλοκή, οστεοπόρωση και σχετικά κατάγματα και ινομυαλγία.

Η αρθρίτιδα μπορεί να επηρεάσει τη σπονδυλική στήλη, τις περιφερικές αρθρώσεις ή έναν συνδυασμό αυτών των θέσεων. Κλασικά, η φλεγμονώδης

αρθρίτιδα ορίζεται από τον πόνο, την αύξηση της τοπικής θερμοκρασίας και το οίδημα των αρθρώσεων με ή χωρίς έκλυση, οδηγώντας σε μειωμένη κινητικότητα των αρθρώσεων. Τα συσχετιζόμενα προβλήματα στην αρθρίτιδα περιλαμβάνουν τενοντίτιδα, κτύπημα, περιοστίτιδα και κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις της άρθρωσης και των οστών. Η φλεγμονώδης αρθρίτιδα μπορεί να διαφοροποιηθεί από την οστεοαρθρίτιδα με πρωινή δυσκαμψία και βελτίωση με διέγερση.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, περιφερειακά ή αξονικά η ενδεχόμενη εμπλοκή μπορεί να προηγηθεί, να αναπτυχθεί μετά τη διάγνωση των ΙΦΝΕ, συχνά έως και 10 χρόνια. Η αρθροπάθεια που σχετίζεται με ΙΦΝΕ είναι μέρος ενός υποσυνόλου ασθενειών που ορίζονται ευρέως ως «οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες». Εκτός από τη νόσο που σχετίζεται με ΙΦΝΕ, αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει ψωριασική αρθρίτιδα, αντιδραστική αρθρίτιδα και ιδιοπαθή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (AS). Η αρθρίτιδα εμφανίζεται εξίσου σε άνδρες και γυναίκες και είναι γενικά πιο συχνή σε ασθενείς με νόσο του παχέος εντέρου, από εκείνους με νόσο του λεπτού εντέρου. Επιπλέον, η αρθρίτιδα είναι πιο συχνή σε ασθενείς με CD, ενώ η UC σε ασθενείς με πανκολίτιδα σε σύγκριση με την αριστερή κολίτιδα. Η υποκλινική φλεγμονή του παχέος εντέρου έχει τεκμηριωθεί σε περίπου τα 2/3 των ασθενών με σπονδυλοαρθροπάθειες.

Εμφανίζεται στο 5–20% των ασθενών με ΙΦΝΕ, η περιφερική αρθρίτιδα περιλαμβάνει κλασικά μεγάλες αρθρώσεις που είναι ασύμμετρες (Schorr-Lesnick et al., 1988). Η περιφερική αρθρίτιδα τύπου 1 περιλαμβάνει λιγότερες από 5 αρθρώσεις - και συνδέεται έντονα με τη δραστηριότητα ΙΦΝΕ και άλλα εξωεντερικές εκδηλώσεις. Το γόνατο είναι η πιο συχνά προσβεβλημένη περιοχή. Εμφανίζονται σε περίπου 3,6% των ασθενών με UC και στο 6% των ασθενών με CD, οι εξάρσεις είναι αυτοπεριοριζόμενες, με επιθέσεις που διαρκούν 5-10 εβδομάδες (Scarpa et al., 1992).

Η περιφερική αρθρίτιδα τύπου 2 είναι πολυαρθρική, ανεξάρτητη από τη δραστηριότητα της νόσου και σχετίζεται με εξάρσεις που μπορούν να διαρκέσουν μήνες ή χρόνια. Η μετακαρφαγγειακή άρθρωση είναι η πιο συχνά εμπλεκόμενη περιοχή. Οι λιγότερο συχνές περιοχές περιλαμβάνουν τα γόνατα, τους αστραγάλους, τους ώμους, την εγγύς μεσοφαλαγγική άρθρωση και τη μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση. Η περιφερική αρθρίτιδα τύπου 2 δεν σχετίζεται συνήθως με άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις, με εξαίρεση τη ραγοειδίτιδα. Η σοβαρότητα αυτής της αρθρίτιδας φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τη νόσο του ενεργού εντέρου.

Η σπονδυλίτιδα μπορεί να εμφανιστεί στο 1–26% των ασθενών με ΙΦΝΕ. Οι άνδρες επηρεάζονται συχνότερα από τις γυναίκες. Οι τυπικές παρουσιάσεις περιλαμβάνουν πόνο στην πλάτη ή στον γλουτό, ο οποίος επιδεινώνεται το πρωί ή μετά την ανάπαυση και ανακουφίζεται από την άσκηση. Ο νωτιαίος πόνος εξορμάται και συχνά κινείται από την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Ο πόνος στους γλουτούς συχνά εναλλάσσεται με τον πόνο στο στήθος. Μια φυσική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει περιορισμένη κάμψη της σπονδυλικής στήλης και μειωμένη επέκταση του στήθους. Η αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα εμφανίζεται στο 3-12% των ασθενών με ΙΦΝΕ. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ που είναι θετικοί για το ανθρώπινο αντιγόνο B27 λευκοκυττάρων θα αναπτύξουν αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα.

Η ασυμπτωματική ειλείτιδα αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο στον γενικό πληθυσμό, ιδιαίτερα λόγω βελτιώσεων στην ευαισθησία της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Μια ισπανική προοπτική μελέτη εξέτασε 62 ασθενείς με ΙΦΝΕ χωρίς αξονικά συμπτώματα που υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία. Η ιερολαγονίτιδα ανιχνεύθηκε ακτινογραφικά στο 24% των ασθενών που ήταν ασυμπτωματικοί (Queiro et al., 2000). Περίπου τα 2/3 των ασθενών είχαν ενδείξεις CD σύμφωνα με προηγούμενες αναφερόμενες κατανομές.

Η θεραπεία της περιφερικής αρθρίτιδας στοχεύει στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου του εντέρου καθώς και στην επίτευξη ανακούφισης από τα συμπτώματα. Υπήρξε ανησυχία για τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και εκλεκτικών αναστολέων κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ λόγω της καθιερωμένης τάσης τους για επιδείνωση των συμπτωμάτων. Ο Mahadevan και συν. (2002) πραγματοποίησαν αναδρομική ανασκόπηση 27 ασθενών με CD ή UC που έλαβαν celecoxib (Celebrex, Pfizer) ή rofecoxib (Vioxx, Merck). 22 ασθενείς δεν έδειξαν καμία αλλαγή στη δραστηριότητα ΙΦΝΕ και 14 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στα αρθρικά τους συμπτώματα. Μια ανοιχτή δοκιμή της rofecoxib σε 32 ασθενείς δεν έδειξε επιδείνωση των συμπτωμάτων ΙΦΝΕ κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής 20 ημερών και παρατηρήθηκε βελτίωση κατά 60% σε ασθενείς με αρθροπάθεια ή αρθραλγία (Reinisch et al., 2003).

Η σουλφασαλαζίνη έχει επίσης μελετηθεί για συμπτώματα ανακούφισης και χρησιμοποιείται συνήθως εάν τα ΜΣΑΦ δεν βελτιώνουν τα συμπτώματα. Μια μετα-ανάλυση 5 ερευνών με εικονικό φάρμακο δοκιμών έδειξε ότι η σουλφασαλαζίνη - σε

αρχική δόση 500 mg BID τιτλοδοτημένη σε μέγιστη δόση 1.500 mg TID - ήταν καλύτερη από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της πρωινικής δυσκαμψίας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής (Ferraz et al., 1990). Δεν έχουν διεξαχθεί ακόμη καλές μελέτες με εικονικό φάρμακο. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν βελτιώσουν τα συμπτώματα, μια δοκιμή αναστολέα παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με CD στις δόσεις που χρησιμοποιούνται για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε ασθενείς με UC, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας αναστολέας TNF- α ή μια βραχεία πορεία στεροειδών.

Η σπονδυλική και αξονική εμπλοκή αντιμετωπίζονται παρόμοια με άλλες σπονδυλοαρθροπάθειες. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει πάντα να απευθύνονται σε φυσιοθεραπευτή για ασκήσεις στην πλάτη, η οποία μπορεί να αποτρέψει τις παραμορφώσεις της πλάτης και του αυχένα. Τα ΜΣΑΦ και οι αναστολείς COX-2 χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Λόγω της αποτελεσματικότητας της αντι-TNF θεραπείας για αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα, το infliximab (Remicade, Centocor) έχει μελετηθεί για τη θεραπεία της νόσου που σχετίζεται με το ΙΦΝΕ. Ο Herfarth και συν. (2002) διεξήγαγαν μια ανοιχτή δοκιμή infliximab σε ασθενείς με ενεργό CD και αξονικά συμπτώματα. Το 61% των ασθενών εμφάνισε βελτίωση στην αρθρίτιδα ή στις αρθραλγίες και το 46% ήταν απαλλαγμένο από συμπτώματα. Το Etanercept (Enbrel, Immunex) φέρεται να έχει βελτιώσει τα μυοσκελετικά συμπτώματα, αλλά αυτό το φάρμακο δεν έχει καμία επίδραση στις εντερικές εκδηλώσεις. Η μερική ή ολική πρωκτοκολεκκτομή μπορεί να προκαλέσει ύφεση περιφερικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με UC, αλλά αυτές οι χειρουργικές επεμβάσεις δεν έχουν καμία επίδραση στην αξονική εμπλοκή. Αντιθέτως, η εκτομή του παχέος εντέρου σε CD δεν φαίνεται να επηρεάζει την πορεία της αρθρίτιδας.

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Πέρα από τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ηλικία που υπάρχουν στον γενικό πληθυσμό, οι ειδικοί παράγοντες κινδύνου ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, απορρόφηση οστού μεσολαβούμενης από φλεγμονώδη (αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης [IL] -1, IL-6, TNF), διατροφική δυσαπορρόφηση ασβεστίου και μαγνησίου, ανεπάρκεια βιταμίνης D, κακή πρόσληψη ασβεστίου διατροφής (που σχετίζεται με δυσανεξία στη λακτόζη), μειωμένα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό και

απορρόφηση του ειλεού. Ο συνολικός κίνδυνος κατάγματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι 1 ανά 100 ασθενείς-χρόνια - 40% υψηλότερος από τον γενικό πληθυσμό - και αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται με την ηλικία (American Gastroenterological Association 2003). Σε αντίθεση με τον κίνδυνο στον γενικό πληθυσμό, άνδρες και γυναίκες ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να έχουν παρόμοιους κινδύνους κατάγματος. Ομοίως, τα CD και UC σχετίζονται με παρόμοιους κινδύνους κατάγματος.

5.3. Δερματολογικές εκδηλώσεις

Έχουν αναφερθεί σημαντικές δερματολογικές εκδηλώσεις στο 2–34% των ασθενών με ΙΦΝΕ (Tavarella et al., 2004). Μπορεί να εμφανιστεί ένα ευρύ φάσμα δερματικών παθήσεων και οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν ταυτόχρονα πολλαπλές δερματολογικές εκδηλώσεις κατά τη διάρκεια της φυσικής πορείας της νόσου τους (Veloso et al., 1996). Το οζώδες ερύθημα και γαγγραινώδες πυόδερμα είναι οι πιο συχνές δερματικές εκδηλώσεις (Tavarella et al., 2004). Άλλες δερματικές βλάβες περιλαμβάνουν ψωρίαση, στοματική αφθώδη στοματίτιδα και σύνδρομο Sweet. Μια δερματολογική αξιολόγηση είναι υποχρεωτική για οποιαδήποτε από αυτές τις διαταραχές για να επιβεβαιώσετε τη διάγνωση και να βοηθήσετε στη διαχείριση.

Μια προοπτική μελέτη που διενήργησε ο Yüksel και συν. (2009) εξέτασαν τον επιπολασμό των δερματικών εκδηλώσεων σε 352 ασθενείς με ΙΦΝΕ σε διάστημα 4,5 ετών. 34 ασθενείς παρουσίασαν είτε οζώδες ερύθημα είτε γαγγραινώδες πυόδερμα, αποδίδοντας επιπολασμό 7,4% και 2,3%, αντίστοιχα. Η ψωρίαση βρέθηκε σε 11 ασθενείς, αφθώδη στοματίτιδα σε 132 ασθενείς και έλκη των γεννητικών οργάνων σε 15 ασθενείς.

Το οζώδες ερύθημα είναι η πιο συνηθισμένη δερματική βλάβη και εμφανίζεται ως μια σειρά από βαθιά, τρυφερά οζίδια που βρίσκονται συνήθως πάνω από τις κνήμες. Αν και το υπερκείμενο δέρμα μπορεί να φαίνεται να είναι μώλωπες ή ερυθρηματώδης, οι βλάβες στο οζώδες ερύθημα είναι συχνά ψηλαφητές και δεν είναι εύκολα ορατές. Η φλεγμονή εμφανίζεται στο υποδόριο λίπος (πανκολίτιδα) και μπορεί να αναπτυχθεί όπου υπάρχει υποδόριο λίπος. Η πρόσθια κνημιαία περιοχή είναι η πιο κοινή περιοχή, αλλά μπορεί επίσης να επηρεαστούν τα χέρια και ο κορμός. Οι βλάβες έχουν συνήθως διάμετρο 1-5 cm. Το οζώδες ερύθημα έχει επίσης συσχετιστεί με πολυάριθμες λοιμώξεις, όπως φυματίωση (φυματίωση),

κοκκιδιοειδομυκητίαση, ιστοπλάσμωση, βλαστομυκητίαση, σύνδρομο Behçet και σαρκοείδωση (Lofgren et al., 1946, Saslaw et al., 1959, Hannuksela et al., 1977, Soderstrom et al., 1978). Επιπλέον, το οζώδες ερύθημα έχει συσχετιστεί με τη χρήση φαρμάκων όπως σουλφοναμίδια, ιωδιδια, βρωμίδια και οιστρογόνα. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της υποτροπιάζουσας νόσου είναι περίπου 20% (Freeman et al., 2005).

Στο παρελθόν, το οζώδες ερύθημα θεωρήθηκε ότι ήταν 3-6 φορές πιο συχνό στις γυναίκες από ό, τι στους άνδρες. Ωστόσο, η διαφορά στον επιπολασμό μεταξύ των δύο φύλων δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε μια πρόσφατη τουρκική μελέτη (Tavarella et al., 2004, Yüksel et al., 2009). Αυτή η κατάσταση είναι πιο συχνή σε CD από ότι στην UC (Greenstein et al., 1976). Η εμφάνιση βλαβών παραλληλίζει τη δραστηριότητα της εντερικής νόσου και οι βλάβες συχνά επιλύονται όταν η νόσος του εντέρου υποχωρεί. Κατά συνέπεια, η θεραπεία στοχεύει συνήθως στην υποκείμενη νόσο του εντέρου. Μερικές φορές, το οζώδες ερύθημα μπορεί να προηγηθεί των παροξύνσεων του εντέρου και μπορεί να απαιτεί θεραπεία με στοματικά στεροειδή. Με βάση αυτά τα ευρήματα, οι ασθενείς με ιδιοπαθή οζώδες ερύθημα πρέπει να αξιολογούνται για ΙΦΝΕ.

Το γαγγραινώδες πυόδερμα ξεκινά με μια φλύκταινα ή ερυθηματώδη βλατίδα ή οζίδιο που διασπάται γρήγορα για να σχηματίσει έλκος. Τα έλκη μπορεί να είναι μόνα ή πολλαπλά, μονομερή ή διμερή, και μπορούν να κυμαίνονται σε μέγεθος από αρκετά εκατοστά έως ένα ολόκληρο άκρο. Αν και τα πόδια επηρεάζονται συχνότερα, τα έλκη από γαγγραινώδες πυόδερμα μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, κυρίως στο κοιλιακό τοίχωμα που βρίσκεται δίπλα σε ένα μετεγχειρητικό στόμιο.

Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα του γαγγραινώδες πυοδέρματος είναι το pathergy, το οποίο είναι μια υπερβολική φυσιολογική απόκριση σε μικρό τραύμα. Το Pathergy εμφανίζεται μόνο σε 2 καταστάσεις: το σύνδρομο γαγγραινώδες πυόδερμα και Behçet. Το γαγγραινώδες πυόδερμα μπορεί να αναπτυχθεί μετά από οποιοδήποτε είδος τραύματος, με μεταχειρουργικές πληγές στο ένα άκρο του φάσματος και τραυματισμούς τόσο μικρούς όσο η βελόνα κολλάει από φλεβοκέντηση στο άλλο άκρο.

Έχει αναφερθεί γαγγραινώδες πυόδερμα στο 1-10% των ασθενών με UC και στο 0,5-20% των ασθενών με CD (Lebwohl et al., 1998). Σε μια πρόσφατη τουρκική μελέτη, παρατηρήθηκε γαγγραινώδες πυόδερμα σε 6 από τους 234 ασθενείς με UC και σε 2 στους 118 ασθενείς με CD (Yüksel et al., 2009). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων, το οποίο υποστηρίζει προηγούμενες αναφορές (Trost et al., 2005). Υπήρξαν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την κατανομή των γαγγραινώδων πυόδερμα μεταξύ CD και UC. Η τουρκική μελέτη δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων.

Υπάρχει διαμάχη ως προς το εάν το γαγγραινώδες πυόδερμα συμπίπτει με τη δραστηριότητα της νόσου. Ορισμένες αναφορές έχουν δείξει ότι είναι περίπου οι μισές περιπτώσεις (Thornton et al., 1980). Σε πρόσφατη μελέτη, 6 από 8 ασθενείς με γαγγραινώδες πυόδερμα είχαν ενεργή εντερική νόσο. Τα στεροειδή συνήθως πρέπει να αποτελούν μέρος του σχήματος. Η εντοπισμένη ασθένεια μπορεί να αντιμετωπιστεί με ενδοβλαβική ένεση κορτικοστεροειδών. Άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως η κυκλοφωσφαμίδη και η αζαθειοπρίνη έχουν χρησιμοποιηθεί μόνοι ή σε συνδυασμό με στεροειδή για θεραπεία (Lebwohl et al., 1998). Η κυκλοσπορίνη έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά σε χαμηλές δόσεις σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία με στεροειδή (Matis et al., 1992). Οι ασθενείς συχνά θα εμφανίζουν ταχεία απόκριση, με βλάβες σε λιγότερο από 24 ώρες.

Η ψωρίαση φαίνεται να είναι πιο συχνή σε ασθενείς με CD από ότι στον γενικό πληθυσμό (Najarian et al., 2003). Οι ψωριασικές βλάβες έχουν υψηλή συγκέντρωση TNF, παρόμοια με τις βλάβες που παρατηρούνται στο CD, γεγονός που υποδηλώνει κάποια ανοσολογική αλληλεπικάλυψη. Σε τουρκική μελέτη, 11 από τους 352 ασθενείς είχαν ψωρίαση (Yüksel et al., 2009). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ψωρίασης μεταξύ CD και UC. Η ψωρίαση εμφανίστηκε κατά μέσο όρο 16,8 χρόνια πριν από την αρχική παρουσίαση της εντερικής νόσου. Σε μια μελέτη 15 ασθενών με ψωρίαση ή ψωριασική αρθρίτιδα (αλλά όχι ενεργή νόσος του εντέρου), 9 ασθενείς είχαν μικροσκοπικές αλλαγές στις βιοψίες μακροσκοπικά φυσιολογικών παχέων εντέρων (Scarpa et al., 2000). Αυτό το εύρημα υποστηρίζει μια κοινή παθογενετική σχέση μεταξύ ψωρίασης, ψωριασικής αρθρίτιδας και ΙΦΝΕ. Η αφθονική στοματίτιδα αποτελείται από έλκη του στόματος που είναι κοινά τόσο σε UC όσο και σε CD. Η αφθονική στοματίτιδα εμφανίζεται συνήθως στο στοματικό βλεννογόνο και στα χείλη. Αν και σπάνια απαιτείται βιοψία, η ιστολογική μπορεί να

αποκαλύπτει κοκκιώματα που δεν περιέχουν καρκινώματα σε CD παρόμοιο με εκείνο που εμφανίζεται στο παχύ έντερο. Η θεραπεία είναι συμπτωματική, με τοπικά αναισθητικά όπως η παχύρρευστη ξυλοκαΐνη. Τα τοπικά αντιβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για βακτηριακή υπερμόλυνση, αν και σπάνια απαιτούνται.

Άλλες δερματικές διαταραχές που είναι λιγότερο συχνές περιλαμβάνουν το σύνδρομο Sweet (οξεία φλεγμονώδης δερματίτιδα), το μεταστατικό CD (ελκώδη οζίδια με κοκκιώματα που δεν παρουσιάζουν καρκινώματα σε βιοψία που μπορεί να εμφανιστούν σε σχεδόν οποιοδήποτε μέρος του σώματος) και εκζυματώδης βλάβες (μερικές φορές θεωρούνται επιπλοκές της αντι-TNF- θεραπείας).

5.4. Εκδηλώσεις ηπαρ, πάγκρεας και χολιφόρα

Οι ηπατοπαγκρεατοβολικές εκδηλώσεις της ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, χολολιθίαση, θρόμβωση πυλαίας φλέβας, ηπατοτοξικότητα που προκαλείται από φάρμακα και παγκρεατίτιδα που προκαλείται από φάρμακα. Μία από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της ΙΦΝΕ είναι η πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, μια χρόνια, προοδευτική διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας που εκδηλώνεται ως φλεγμονή, στένωση και ίνωση μεσαίων και μεγάλων ενδο- και εξωηπατικών χολικών αγωγών (Lee et al., 1995). Η πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα έχει καθιερωμένη ισχυρή σχέση με την UC. Τουλάχιστον το 75% των ασθενών με πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα έχουν συνυπάρχουσα UC. Ένα άλλο 5-10% των ασθενών με πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα έχουν CD. Ωστόσο, μόνο το 5% των ασθενών με UC και το 2% των ασθενών με CD αναπτύσσουν πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Ασθενείς με UC και εκτεταμένη εμπλοκή του παχέος εντέρου με ή χωρίς ειλεΐτιδα, στο πλάσμα είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα από ασθενείς με μόνο εμπλοκή στο αριστερό κόλον. Η πρωτογενής σκληρυντικής χολαγγειίτιδας είναι πιο συχνή σε ασθενείς ηλικίας 30-59 ετών, και είναι 2: 1 στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Η κλινική πορεία της πρωτογενής σκληρυντικής χολαγγειίτιδα δεν έχει καμία σχέση με την υποκείμενη νόσο του εντέρου και την πρωτογενή σκληρυντική χολαγγειίτιδα και μπορεί να αναπτυχθεί είτε χρόνια πριν, είτε μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων του εντέρου.

Με την ανάπτυξη χολόστασης σε οποιονδήποτε ασθενή με ΙΦΝΕ, θα πρέπει να αξιολογείται και η πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Ο ίκτερος μπορεί να προκύψει ανά πάσα στιγμή λόγω των χολικών στενώσεων και συνήθως υποχωρεί αυθόρμητα. Οι εργαστηριακές ανωμαλίες δείχνουν αυξημένο επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης. Αντίθετα, τα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης και αλανίνης αμινοτρανσφεράσης είναι συνήθως φυσιολογικά. Τα επίπεδα λευκωματίνης και ο χρόνος προθρομβίνης είναι συνήθως φυσιολογικά μέχρι την ανάπτυξη προχωρημένης νόσου και κίρρωσης. Τα αυτοαντισώματα μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση. Περίπου το 33% των ασθενών έχουν αυξημένο επίπεδο αντιπυρηνικών αντισωμάτων και σχεδόν το 80% των ασθενών θα έχουν θετικό επίπεδο κυτταροπλασματικού αντισώματος αντινετροφίλων. Τέλος, η απεικόνιση του χολικού δέντρου είναι υποχρεωτική για τη διάγνωση. Τα τυπικά ευρήματα περιλαμβάνουν πολυεστιακές στενώσεις και ανωμαλία τόσο των ενδο- όσο και των εξωηπατικών χολικών αγωγών. Η ενδοσκοπική οπισθοδρομική χολαγγειοπαγκρέατογραφία (ERCp) μπορεί να προκαλέσει χολαγγειίτιδα σε ασθενείς με πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα λόγω ανεπαρκούς παροχέτευσης των χοληφόρων. Επομένως, αυτή η διαδικασία προορίζεται για stenting υψηλών προδιαγραφών.

Η πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη χολο αγγειοκαρκινώματος, που εμφανίζεται σε περίπου 12-15% των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος για πρωτογενή σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Η διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη λόγω των ομοιοτήτων μεταξύ των χολαγγειογραφικών εμφανίσεων της πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και του χολαγγειοκαρκινώματος. Ο κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου αυξάνεται επίσης σε ασθενείς με πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα με ή χωρίς ταυτόχρονα ΙΦΝΕ. Καμία ιατρική θεραπεία δεν ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη της εξέλιξης της πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Το Ursode-oxycholic acid, το οποίο κάποτε συνιστόταν για αυτούς τους ασθενείς, δεν έδειξε κανένα αποτέλεσμα σε 2 τυχαιοποιημένες δοκιμές. Επιπλέον, τουλάχιστον 1 μελέτη έδειξε αύξηση της θνησιμότητας που σχετίζεται με αυτή τη θεραπεία.

Οποιοσδήποτε ασθενής με ΙΦΝΕ και αυξημένες τιμές εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας πρέπει να δικαιολογεί συνεργασία με έναν ηπατολόγο, καθώς η μεταμόσχευση ήπατος είναι η μόνη θεραπευτική θεραπεία. Θα πρέπει επίσης να

πραγματοποιηθεί χειρουργική συμβουλή εάν υπάρχει πιθανότητα χολλο-αγγειοκαρκίνωμα ή καρκίνου του παχέος εντέρου.

Η χοληλιθίαση είναι συχνή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, ιδίως σε ασθενείς με CD με νόσο του ειλεού. Η διακοπή της εντεροηπατικής κυκλοφορίας που οφείλεται στην ειλεϊκή νόσο και η μειωμένη απορρόφηση του χολικού άλατος οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης 13-34% σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Lapidus et al., 1999) με ανωμαλίες πήξης που οφείλονται στη χρόνια φλεγμονή του εντέρου.

Τέλος, η παγκρεατίτιδα είναι μια κοινή παρενέργεια της θεραπείας με 6-μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη. Αυτή η παρενέργεια παρατηρείται λιγότερο συχνά με θεραπεία με 5-αμινοσαλικυλικό οξύ ή κορτικοστεροειδή. Η παγκρεατίτιδα μπορεί επίσης να εμφανιστεί με χολόλιθους, CD του δωδεκαδακτύλου ή σχετιζόμενη με CD κοκκιωματώδη φλεγμονή του παγκρέατος. Αρκετά φάρμακα έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν ηπατοτοξικότητα που προκαλείται από φάρμακα, όπως θειοπουρίνες, μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, κυκλοσπορίνη και βιολογικοί παράγοντες. Η ταυτόχρονη χρήση αλκοόλ μπορεί να αυξήσει αυτόν τον κίνδυνο. Ο έλεγχος της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β, της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C και της λοίμωξης από φυματίωση πρέπει πάντα να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη βιολογικών παραγόντων.

5.5. Οφθαλμικές εκδηλώσεις

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στο 0,3-5% όλων των ασθενών με ΙΦΝΕ (Petrelli et al., 1982). Μια αντίδραση υπερευαισθησίας ανοσοσυμπλόκου σε ένα αντιγόνο του παχέος εντέρου έχει θεωρηθεί ως εξήγηση για αυτήν τη διαφορά στην επίπτωση (Das et al., 1999). Οι οφθαλμικές επιπλοκές συχνά εμφανίζονται ταυτόχρονα με άλλα εξωεντερικές εκδηλώσεις.

Η πιο συνηθισμένη οφθαλμική εκδήλωση είναι η επισκληρίτιδα. Οι λάμψεις χαρακτηρίζονται από παράλληλη εντερική δραστηριότητα και υποχωρούν με τη θεραπεία της εντερικής νόσου (Mintz et al., 2004).

Η σκληρίτιδα είναι μια πιο σοβαρή διαταραχή, καθώς μπορεί να βλάψει την όραση. Η κλινική παρουσίαση αυτής της κατάστασης μπορεί να είναι παρόμοια με την επισκληρίτιδα. Οι καταστάσεις μπορούν να διαφοροποιηθούν από την συχνά ροζ

ή μοβ εμφάνιση φυσικού φωτός του σκληρού χιτώνα (Mintz et al., 2004). Η σκληρίτιδα απαιτεί πιο επιθετική θεραπεία με συστηματικά στεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά. Η κατάσταση απαιτεί επίσης άμεση αξιολόγηση από έναν οφθαλμίατρο. Ο έλεγχος της υποκείμενης νόσου του εντέρου είναι σημαντικός για να αποφευχθεί η υποτροπή.

Η ραγοειδίτιδα είναι λιγότερο συχνή και συχνά σχετίζεται με αρθρώσεις και δερματολογικές εκδηλώσεις. Αυτή η κατάσταση σχετίζεται επίσης με την περιφερειακή και την αξονική αρθρίτιδα. Η κλινική υποψία ραγοειδίτιδας πρέπει να είναι υψηλή σε οποιονδήποτε ασθενή με οφθαλμικά παράπονα και άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις. Η ραγοειδίτιδα είναι 4 φορές πιο συχνή στις γυναίκες και είναι συχνά χρόνιας φύσης (Lyons et al., 1997). Κλασικά, το μάτι εμφανίζει παραπάνω ακτινοβολία, στην οποία η ερυθρότητα είναι πιο έντονη στο κέντρο και ακτινοβολεί προς τα έξω με μειωμένη ένταση. Απαιτείται άμεση αξιολόγηση μέσω εξέτασης σχισμής. Τα ευρήματα της εξέτασης περιλαμβάνουν τον κερατοειδή και επιπεφυκότα. Η εμφάνιση ραγοειδίτιδας συχνά δεν συμβαδίζει με την εντερική δραστηριότητα. Η άμεση θεραπεία με τοπικά και συστηματικά στεροειδή είναι υποχρεωτική προκειμένου να αποφευχθεί η μόνιμη απώλεια όρασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η επιπεφυκίτιδα εξακολουθεί να είναι η πιο κοινή αιτία κόκκινων, και με φαγούρα ματιών στο γενικό πληθυσμό. Έτσι, η επιπεφυκίτιδα είναι επίσης διαδεδομένη στους ασθενείς με ΙΦΝΕ και οι κλινικοί γιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι αυτή η κατάσταση μπορεί να μιμείται πιο σοβαρές οφθαλμικές εκδηλώσεις.

Αρκετές θεραπείες ΙΦΝΕ μπορεί να προκαλέσουν οφθαλμική παθολογία (Mintz et al., 2004). Τα στεροειδή μπορούν να οδηγήσουν σε καταρράκτη και γλαύκωμα. Η κυκλοσπορίνη έχει συνδεθεί με οπτική νευροπάθεια, οφθαλμοπληγία και νυσταγμό.

5.6. Νεφρική και πνευμονική εκδήλωση

Η νεφρολιθίαση, η αποφρακτική ουροπάθεια και η συσσώρευση του ουροποιητικού συστήματος είναι οι σχετικά κοινές εξωεντερικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται στο 6-23% των ασθενών με ΙΦΝΕ (Banner et al., 1987). Η δευτερογενής αμυλοείδωση είναι μια σπάνια συστηματική επιλοκή που περιλαμβάνει τους νεφρούς. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν πρωτεϊνουρία, νεφρική ανεπάρκεια και ουραιμία. Μελέτες έχουν δείξει 3 φορές αυξημένο κίνδυνο

σε άνδρες και 10 φορές αυξημένο κίνδυνο σε ασθενείς με CD (σε ασθενείς με UC) (Wester et al., 2001). Στην πλειονότητα των ασθενών, άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις αναπτύσσονται ταυτόχρονα. Η διάγνωση μπορεί να γίνει με βιοψία ήπατος, ορθού ή νεφρού. Η ταχεία μεταμόσχευση νεφρού τα τελευταία χρόνια βελτίωσε την επιβίωση, αν και το ποσοστό επιβίωσης μετά από 15 χρόνια παραμένει μόνο 60% (Herrlinger et al., 2002).

Τέλος, οι υποκλινικές διαταραχές στη λειτουργία των πνευμόνων είναι συχνές σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (Herrlinger et al., 2002). Έχουν αναφερθεί χρόνια βρογχίτιδα, υπογλυκαιτική στένωση, βρογχιεκτασία και βρογχιολίτιδα σε συνδυασμό με ΙΦΝΕ. Η σουλφασαλαζίνη και η μεσαλαμίνη μπορούν να προκαλέσουν ενδιάμεση πνευμονοπάθεια σε σπάνιες περιπτώσεις.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6. Σκοπός και Μεθοδολογία Έρευνας

6.1. Σκοπός Έρευνας

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η αναλυτική καταγραφή των εξωεντερικών εκδηλώσεων στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων σε Ενήλικες και Εφήβους οι οποίοι παρακολουθούνται από την Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα της Α' Π/Θ Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

6.2. Μεθοδολογία Έρευνας

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική καταγραφή των εξωεντερικών εκδηλώσεων των ασθενών με ΙΦΝΕ από το έτος 1982 έως και το έτος 2010, με στόχο την αναζήτηση όλων των επιδημιολογικών δεδομένων εξωεντερικών εκδηλώσεων των ΙΦΝΕ ασθενών. 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 556 ασθενείς.

Εργαλείο έρευνας

Το πρώτο μέρος του εργαλείου αφορούσε τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών όπως ηλικία και φύλο.

Το δεύτερο μέρος αφορούσε τα χαρακτηριστικά της ασθένειας: νόσος, εντόπιση νόσου, περιπρωκτική νόσος, έτος διάγνωσης νόσου, ημέρες νοσηλείας λόγω ΙΦΝΕ, έτη παρακολούθησης, αναπηρία σημαντική λόγω ΙΦΝΕ, επίσημη ψυχική πάθηση υπό αγωγή, ζων ασθενής.

Το τρίτο μέρος περιλάμβανε πληροφορίες σχετικές τις εξωεντερικές εκδηλώσεις: παραπομπή από άλλη ειδικότητα λόγω εξωεντερικής, ημέρες νοσηλείας λόγω εξωεντερικής, αναπηρία σημαντική λόγω εξωεντερικής, απεβίωσε λόγω εξωεντερικής, κυρία θεραπεία πριν την εξωεντερική, κυρία θεραπεία κατά την εξωεντερική, κυρία θεραπεία μετά την εξωεντερική, ειδική θεραπεία ΙΦΝΕ,

ανταπόκριση στην ειδική θεραπεία εξωεντερικής, αριθμός επιπροσθέτων εργαστηριακών εξετάσεων λόγω της εξωεντερικής εκδήλωσης, καταγραφή εξωεντερικών εκδηλώσεων.

Το τέταρτο μέρος αφορούσε γενικότερες πληροφορίες του ασθενή σχετικές με την ασθένεια του: κάπνισμα πριν και μετά, αριθμός νοσηλειών για την πάθηση, σημαντική συ νοσηρότητα, καρκίνος, χειρουργείο εντερικό πριν την εξωεντερική, χειρουργείο εντερικό μετά την εξωεντερική, χειρουργείο εκτός εντέρου πριν την εξωεντερική, χειρουργείο εκτός εντέρου μετά την εξωεντερική, σχέση εξωεντερικής με ενεργότητα πάθησης.

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 εξωεντερικές εκδηλώσεις των ασθενών.

Κεφάλαιο 7. Αποτελέσματα Έρευνας

7.1. Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Ασθενών

Το 58,6% των ασθενών ήταν άνδρες και το 41,4% γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $54,4 \pm 22,3$ έτη.

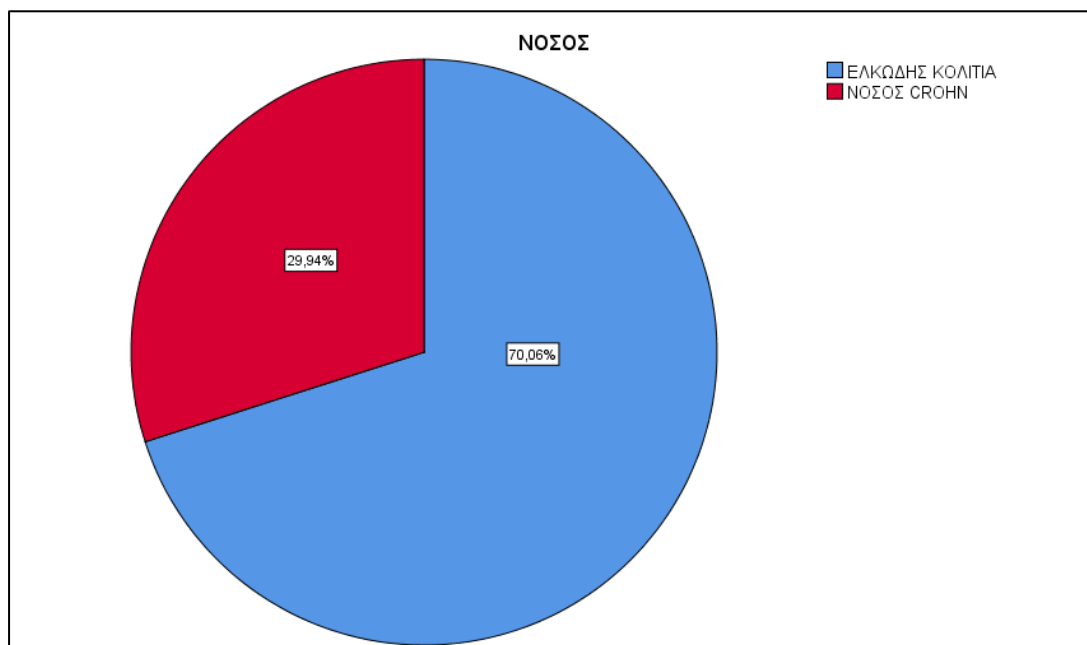
Πίνακας 8. Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Ασθενών

	Αριθμός	Ποσοστό
Φύλο		
Άρρεν	326	58,6
Θήλυ	230	41,4
Μέση τιμή ηλικίας: $54,4 \pm 22,3$		

7.2. Χαρακτηριστικά Ασθενείας

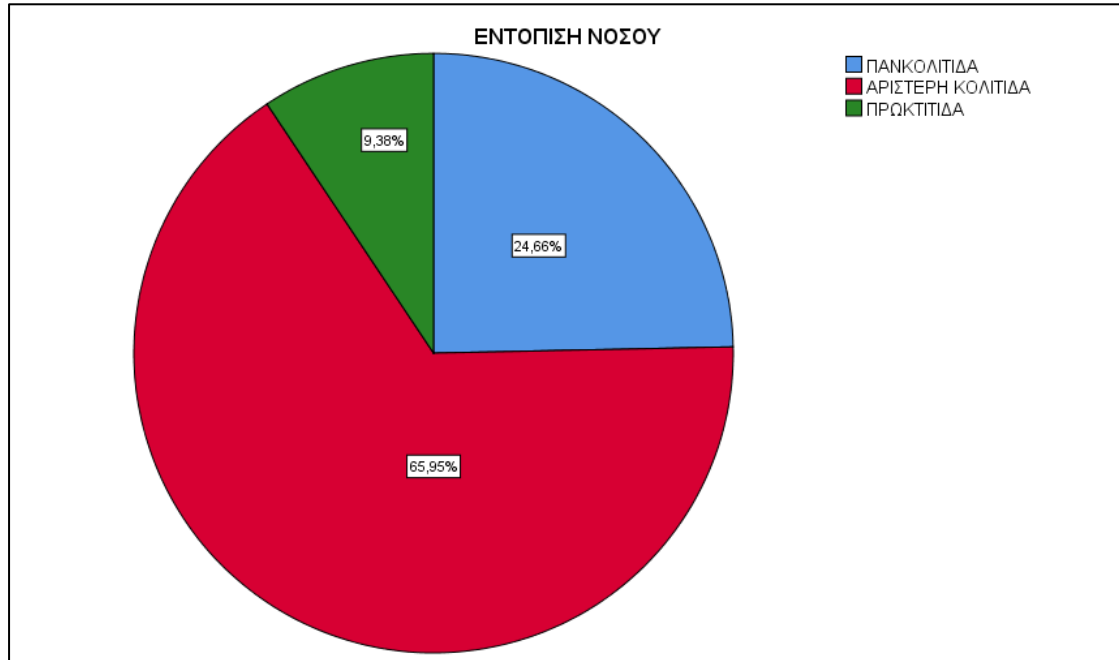
Το 70,06% των ασθενών έπασχε από ελκώδη κολίτιδα, ενώ το 29,94% από νόσο Crohn.

Διάγραμμα 1. Νόσος



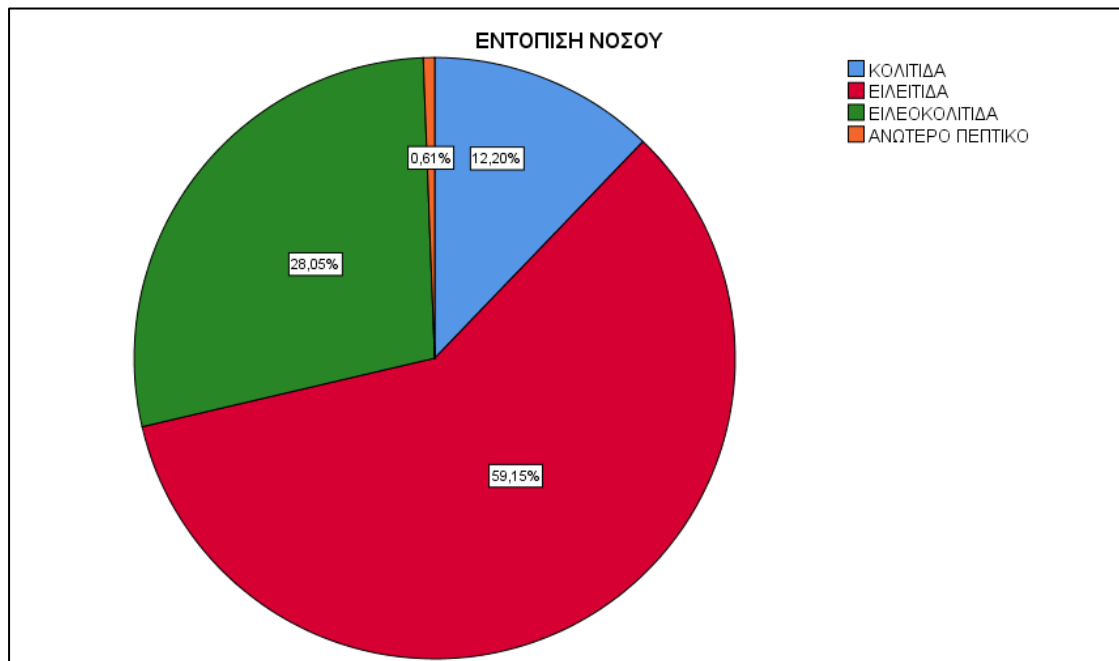
Το 65,95% των ασθενών που έπασχε από ελκώδη κολίτιδα εντοπίστηκε η νόσο στην αριστερή κολίτιδα, το 24,66% στην πανκολίτιδα και το 9,36% στην πρωκτίτιδα.

Διάγραμμα 2. Εντόπιση Νόσου της Ελκώδους κολίτιδας



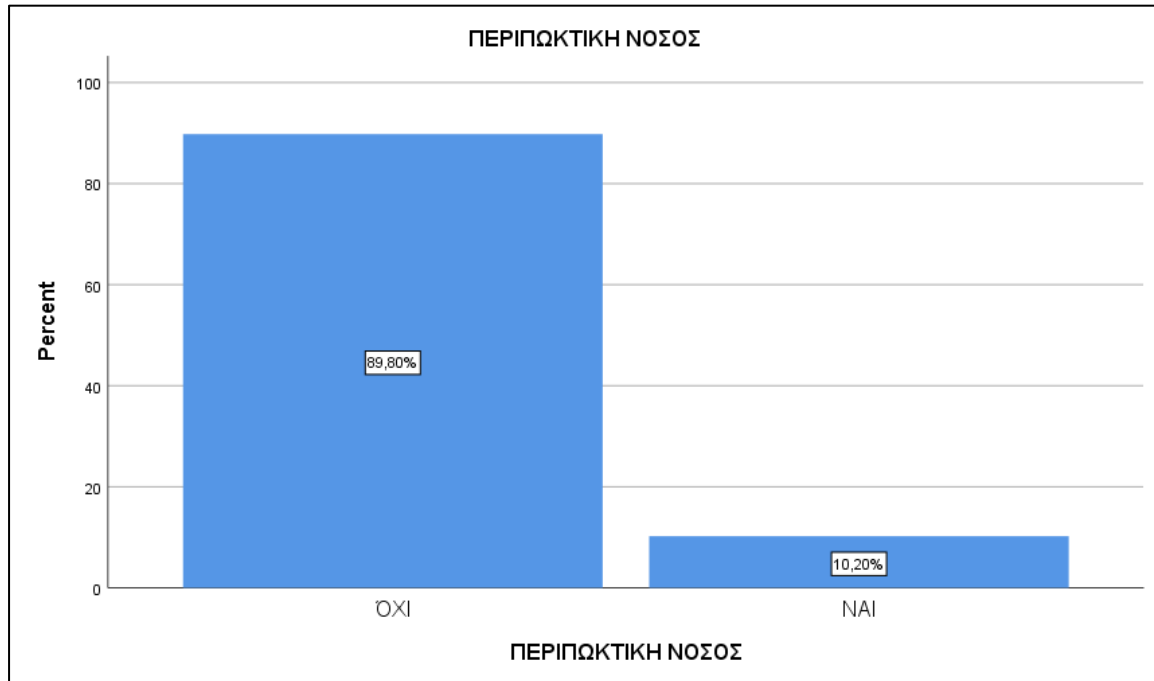
Το 59,15% των ασθενών που έπασχε από νόσο Crohn εντοπίστηκε η νόσο στην ειλεΐτιδα, το 28,05% στην ειλεοκολίτιδα και το 12,20% στην κολίτιδα και το 0,61% στο ανωτέρω πεπτικό.

Διάγραμμα 3. Εντόπιση νόσου στην νόσο Crohn



Το 89,90% των ασθενών δεν εμφάνισε περιπρωκτική νόσος, σε σύγκριση με το 10,20% των ασθενών που εμφάνισε.

Διάγραμμα 4. Περιπρωκτική νόσος



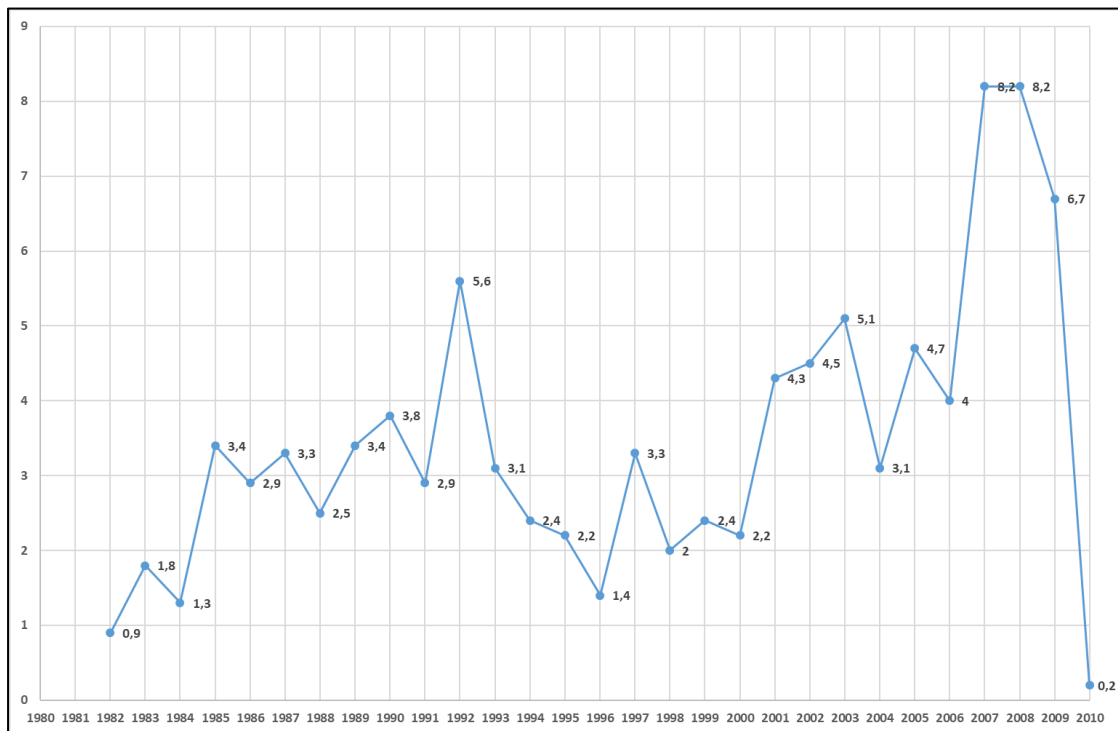
Το 51,1% των ασθενών διαγνώστηκε με την νόσο μεταξύ 1982 και 2000, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό μεταξύ 2001 και 2010. Τα έτη 2007 και 2008 παρατηρείται μια μικρή αύξηση στις νέες περιπτώσεις.

Πίνακας 9. Έτος Διάγνωσης Νόσου

	Αριθμός	Ποσοστό	Αθροιστικό ποσοστό
Καμία απάντηση	2	0,4	0,4
1982	5	0,9	1,3
1983	10	1,8	3,1
1984	7	1,3	4,3
1985	19	3,4	7,8
1986	16	2,9	10,7
1987	18	3,3	13,9
1988	14	2,5	16,5
1989	19	3,4	19,9
1990	21	3,8	23,7

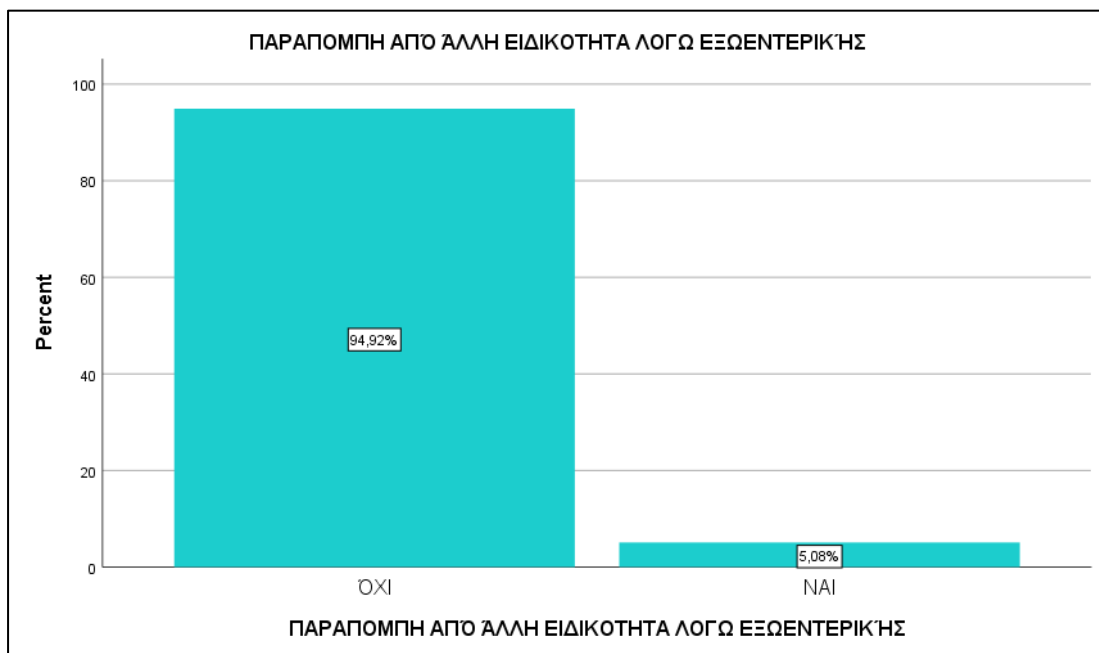
1991	16	2,9	26,6
1992	31	5,6	32,2
1993	17	3,1	35,3
1994,	13	2,4	37,7
1995	12	2,2	39,9
1996	8	1,4	41,3
1997	18	3,3	44,6
1998	11	2,0	46,6
1999	13	2,4	48,9
2000	12	2,2	51,1
2001	24	4,3	55,4
2002	25	4,5	60,0
2003	28	5,1	65,0
2004	17	3,1	68,1
2005	26	4,7	72,8
2006	22	4,0	76,8
2007	45	8,2	85,0
2008	45	8,2	93,1
2009	37	6,7	99,8
2010	1	0,2	100,0

Διάγραμμα 5. Έτος Διάγνωσης Νόσου



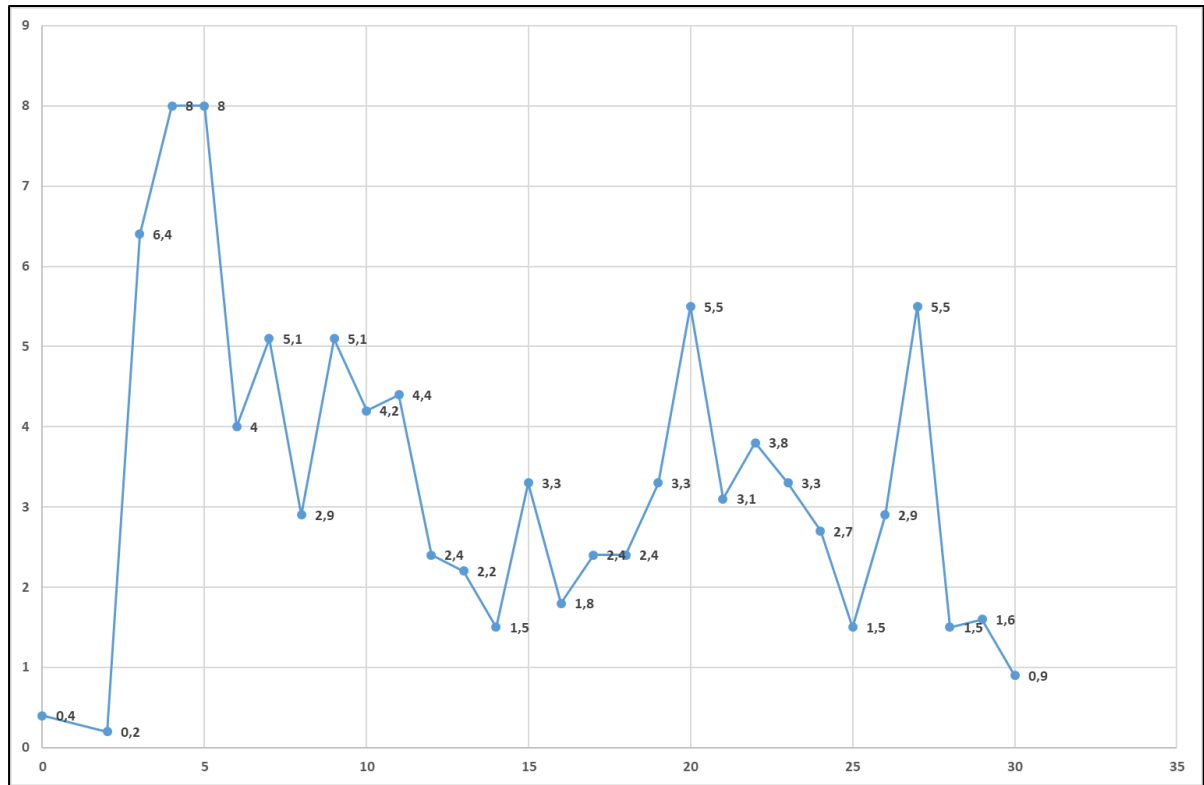
Το 94,92% δεν παραπέμφθηκε από άλλη ειδικότητα λόγω εξωεντερικής εκδήλωσης, ενώ το 5,08% παραπέμφθηκε.

Διάγραμμα 6. Παραπομπή από άλλη ειδικότητα λόγω εξωεντερικής



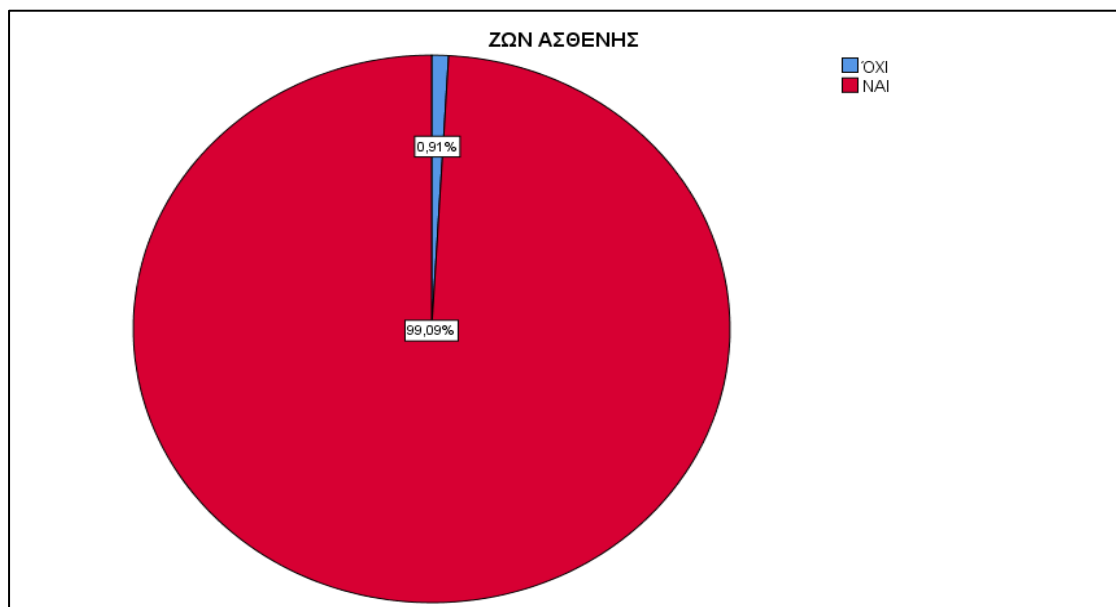
Το 51% των ασθενών παρακολουθούνται λιγότερο από 12 έτη, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό από 12 έως και 30 έτη.

Διάγραμμα 7. Έτη Παρακολούθησης



Μόνο το 0,91% (N=5) των ασθενών απεβίωσε, ενώ το υπόλοιπο 99,09% (N=543) ζει.

Διάγραμμα 8. Ζών Ασθενής



Η μέση τιμή των ημερών νοσηλείας λόγω ΙΦΝΕ ήταν $20,2 \pm 18,8$ ημέρες. Το 44,8% των ασθενών νοσηλεύτηκαν από 1 έως 20 ημέρες.

Πίνακας 10. Ημέρες Νοσηλείας Λόγω ΙΦΝΕ

	Αριθμός	Ποσοστό
Καμία	12	2,2
1-20 ημέρες	249	44,8
21-30 ημέρες	112	20,2
31-40 ημέρες	106	19
41+ ημέρες	77	14,2

Η μέση τιμή των ημερών νοσηλείας λόγω εξωεντερικής εκδήλωσης ήταν $2,2 \pm 5,1$ ημέρες. Το 76,9% των ασθενών δεν νοσηλεύτηκαν λόγω εξωεντερικής εκδήλωσης.

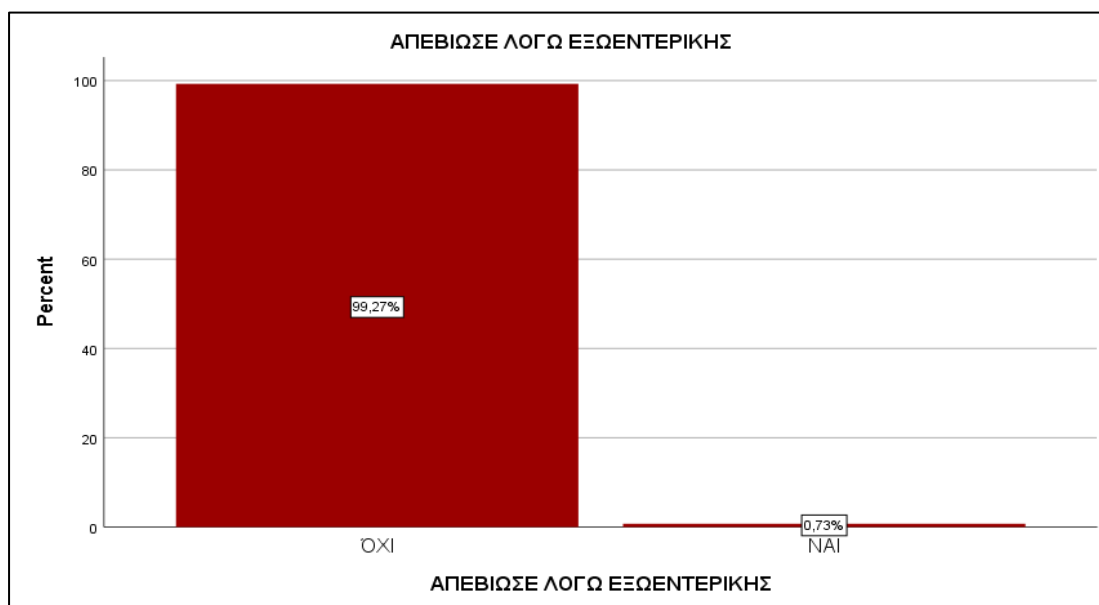
Πίνακας 11. Ημέρες Νοσηλείας Λόγω Εξωεντερικής

	Αριθμός	Ποσοστό
Καμία	417	76,9
<10 ημέρες	97	18
11-20 ημέρες	21	3,9
21-30 ημέρες	6	1,2
31+ ημέρες	3	0,6

Σχετικά με την αναπηρία, το 100% των ασθενών δεν δήλωσε αναπηρία σημαντική λόγω εξωεντερικής εκδήλωσης είτε λόγω ΙΦΝΕ. Ωστόσο, το 5,2% των ασθενών πάσχει από επίσημη ψυχική πάθηση υπό αγωγή.

Το 0,73% (N=4) των ασθενών απεβίωσαν λόγω εξωεντερικής εκδήλωσης, ενώ η πλειοψηφία 99,27% ζει.

Διάγραμμα 9. Απεβίωσε λόγω εξωεντερικής



Το 15,4% των ασθενών λαμβάνει συνδυασμό ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ, ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ, και ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, το 10,1% ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ και το 19,1% ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ.

Πίνακας 12. Κύρια Θεραπεία Πριν Την Εξωεντερική

	Αριθμός	Ποσοστό
Καμία	24	4,4
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,	46	8,5
ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,	1	0,2
REMICADE,	1	0,2
ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	6	1,1
ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	104	19,1
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,	6	1,1
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	30	5,5
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	55	10,1
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	6	1,1
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
REMICADE,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	54	9,9
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	21	3,9
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	3	0,6
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,REMICADE,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	84	15,4

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	14	2,6
ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	1	0,2
ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,REMICADE,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	4	0,7
REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	2	0,4
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	40	7,4
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	4	0,7
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,HUMIRA,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	4	0,7
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	4	0,7
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,HUMIRA,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,HUMIRA,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,REMICADE,HUMIRA,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	4	0,7
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,HUMIRA,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,HUMIRA,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2

Η πλειοψηφία των ασθενών (75%) δεν έλαβαν κύρια θεραπεία κατά την εξωεντερική εκδήλωση.

Πίνακας 13. Κύρια Θεραπεία Κατά Την Εξωεντερική

	Αριθμός	Ποσοστό
ΚΑΜΙΑ	410	75,0
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ	6	1,1

ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ	1	0,2
REMICADE	1	0,2
ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	1	0,2
ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	14	2,6
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ	4	0,7
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	7	1,3
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	15	2,7
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	4	0,7
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	1	0,2
REMICADE,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	16	2,9
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	8	1,5
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,HUMIRA,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	13	2,4
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	1	0,2
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	12	2,2
ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	3	0,5
REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,REMICADE	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	9	1,6
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,REMICADE,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
REMICADE,HUMIRA,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ,00	1	0,2
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4

Η πλειοψηφία των ασθενών (76,4%) δεν έλαβαν κύρια θεραπεία μετά την εξωεντερική εκδήλωση.

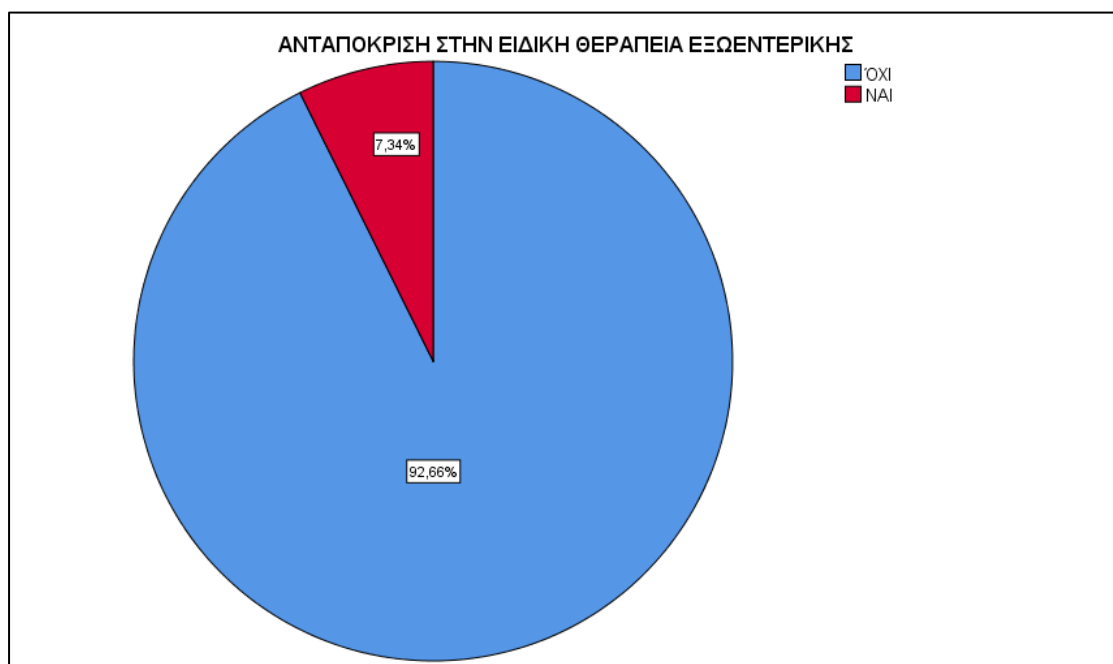
Πίνακας 14. Κύρια Θεραπεία Μετά Την Εξωεντερική

	Αριθμός	Ποσοστό
ΚΑΜΙΑ	418	76,4
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ	7	1,3
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ	1	0,2
REMICADE	2	0,4

ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	1	0,2
ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	14	2,6
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,	3	0,5
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	3	0,5
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	12	2,2
ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	1	0,2
REMICADE,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
HUMIRA,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	13	2,4
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	5	0,9
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	25	4,6
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	1	0,2
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	1	0,2
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	8	1,5
ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	3	0,5
REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	3	0,5
HUMIRA,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	1	0,2
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,REMICADE,	2	0,4
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	4	0,7
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	1	0,2
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	2	0,4
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,HUMIRA,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,REMICADE,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,ΆΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	1	0,2
ΜΕΣΑΛΛΑΖΙΝΗ,ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ,ΜΕΘΟΤΡΕΑΤΗ,REMICADE,HU MIRA,ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ,	1	0,2

Το 7,34% των ασθενών ανταποκρίθηκε στην ειδική θεραπεία εξωεντερικής εκδήλωσης.

Διάγραμμα 10. Ανταπόκριση στην ειδική θεραπεία εξωεντερικής



Το 89,9% των ασθενών δεν χρειάστηκε να υποβληθεί σε επιπροσθέτες εργαστηριακές εξετάσεις λόγω της εξωεντερικής εκδήλωσης.

Πίνακας 15. Αριθμός Επιπροσθέτων Εργαστηριακών Εξετάσεων Λόγω Της Εξωεντερικής Εκδήλωσης

	Αριθμός	Ποσοστό
0	490	89,9
1	40	7,3
2	9	1,7
3	6	1,1

Το 76,6% δεν ανέφερε πρώτη Εξωεντερική Εκδήλωση, ενώ το υπόλοιπο 23,4% ανέφερε τα παρακάτω:

- αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- αρθρίτιδα
- αιμωειδές εξ.προσ.κορμού
- αποφολίδωση
- αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- ΑΡ μικρολιθίαση
- άφθες στόματος
- βλατιδώδες εξάνθημα

- γαγγραινώδες πυόδεσμα
- εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες
- εξάνθημα κορμού ακρών
- εξάνθημα πορφυρικό
- επισκληρίτιδα
- έρπηγ ζωστήρ
- έρπητα γλώσσας
- θρομβοκυττάρωση
- θρομβοφλεβίτιδα
- θρόμβωση
- ιερολαγονίτιδα
- ιριδοκυκλίτιδα
- καρδιακή αρρυθμία
- καταρράκτης
- κηλιδώδες εξάνθημα
- κίρρωση
- κνιδωτικό εξάνθημα
- μετατραυματική αρθρίτις
- μυκητίαση ποδιών
- νεφρική ανεπάρκεια
- νεφρολιθίαση
- οζώδες ερύθημα
- οξεία παγκρεατίτιδα (αλκ)
- οξεία πυελονεφρίτιδα
- οροαρνητική σπονδυλοαρθροπάθεια
- οστεοαρθρίτιδα
- περιαρθρίτιδα κατ'ισχίον
- πιτυρίαση
- σκληρυντική χολλαγγειίτιδα
- χολαγγειίτιδα
- χολολιθίαση
- ψωριασικό εξ.κορμού αγκ.
- HBV
- HCV

Το 93,3% δεν ανέφερε δεύτερη Εξωεντερική Εκδήλωση, ενώ το υπόλοιπο 6,7% ανάφερε τα παρακάτω:

- αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- αξονική νευρίτιδα
- αρθρίτιδα
- άφθες στόματος
- γλαύκωμα
- έλκη στοματικής κοιλότητας
- έμφραγμα
- εξάνθημα κνημών

- έρπης ζωστήρ
- θάμβος όρασης
- θρομβοφλεβίτιδα
- θρόμβωση αγγείων
- ιερολαγονίτιδα
- ιριδοκικλίτιδα
- ισχαιμικό ΑΕΕ
- καταρράκτης
- λιθίαση αριστερού νεφρού
- Μηριαία νευρίτις
- μυκητίαση οισοφ.
- Νεφρική ανεπάρκεια
- νεφρολιθίαση
- οζώδες ερύθημα
- οξεία πυελονεφρίτιδα
- ραγοειδίτιδα
- σπονδυλοαρθροπάθεια
- φλυκταινα εξάνθημα
- ΧΝΑ
- χολολιθίαση
- HBV
- HCV

Το 98,4% δεν ανέφερε τρίτη Εξωεντερική Εκδήλωση, ενώ το υπόλοιπο 1,6% ανέφερε τα παρακάτω:

- γαγγραινώδες πυόδεσμα
- γλωσσίτιδα
- έλκη στοματικής κοιλότητας
- λίθοι νεφρών
- μυκητίαση γλώσσας
- οστεοαρθρίτιδα
- πνευμονική εμβολή
- χολολιθίαση

Το 99,5% δεν ανέφερε τέταρτη Εξωεντερική Εκδήλωση, ενώ το υπόλοιπο 0,5% ανέφερε τα παρακάτω:

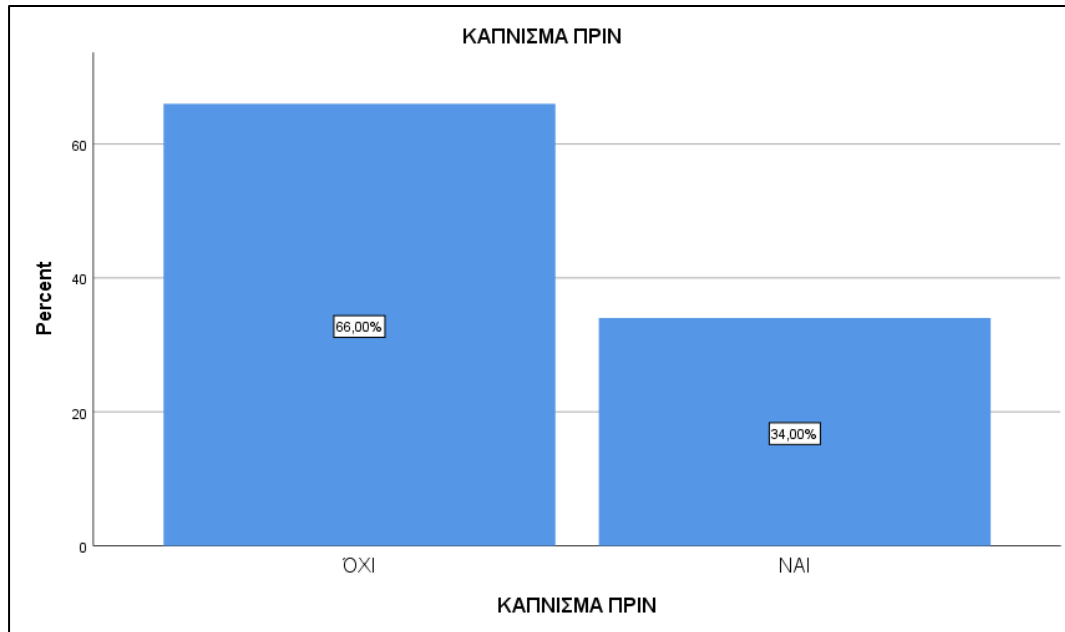
- Αποφρακτική ουροπάθεια
- θρομβοφλεβίτιδα
- καταρράκτης

Το 99,4% δεν ανέφερε πέμπτη Εξωεντερική Εκδήλωση, ενώ το υπόλοιπο 0,6% ανέφερε τα παρακάτω:

- έρπης ζωστήρ
- νεφρολιθίαση
- υποκαψικό καταρράκτη

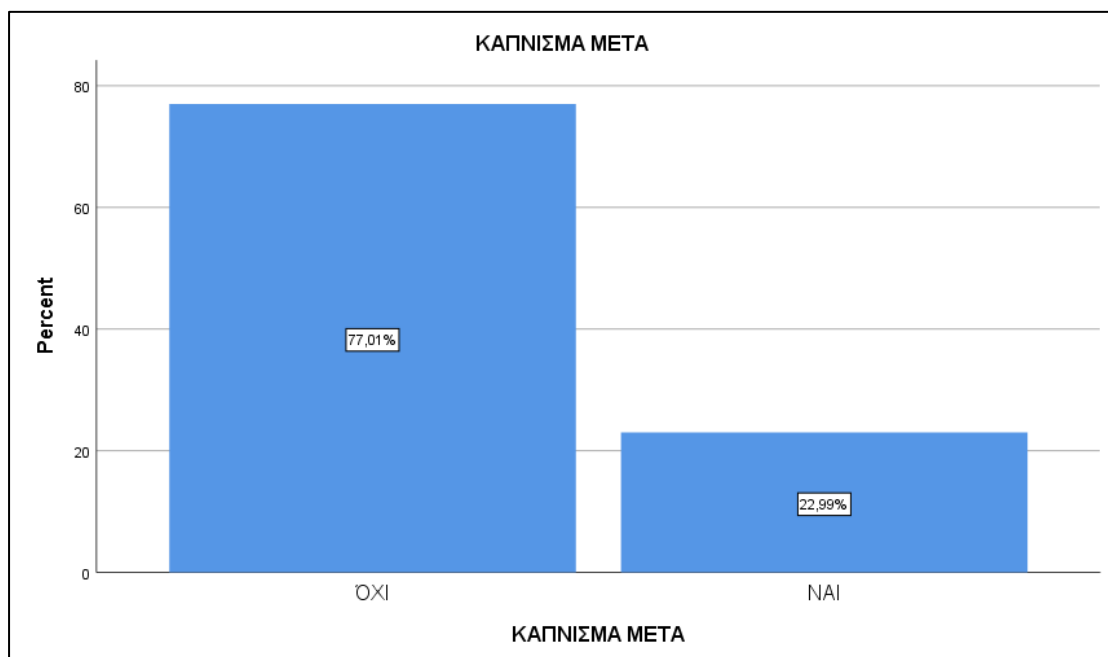
Το 34% των ασθενών κάπνιζαν πριν την νόσο, ενώ το 66% των ασθενών δεν κάπνιζε.

Πίνακας 16. Κάπνισμα πριν



Το 22,9% των ασθενών κάπνιζαν μετά την νόσο και το 77,01% δεν κάπνιζε.

Πίνακας 17. Κάπνισμα μετά



Η μέση τιμή του αριθμού νοσηλειών για την πάθηση ήταν $1,4 \pm 2,5$ ημέρες. Το 54.3% των ασθενών δεν παρέμεινε στο νοσοκομείο για νοσηλεία.

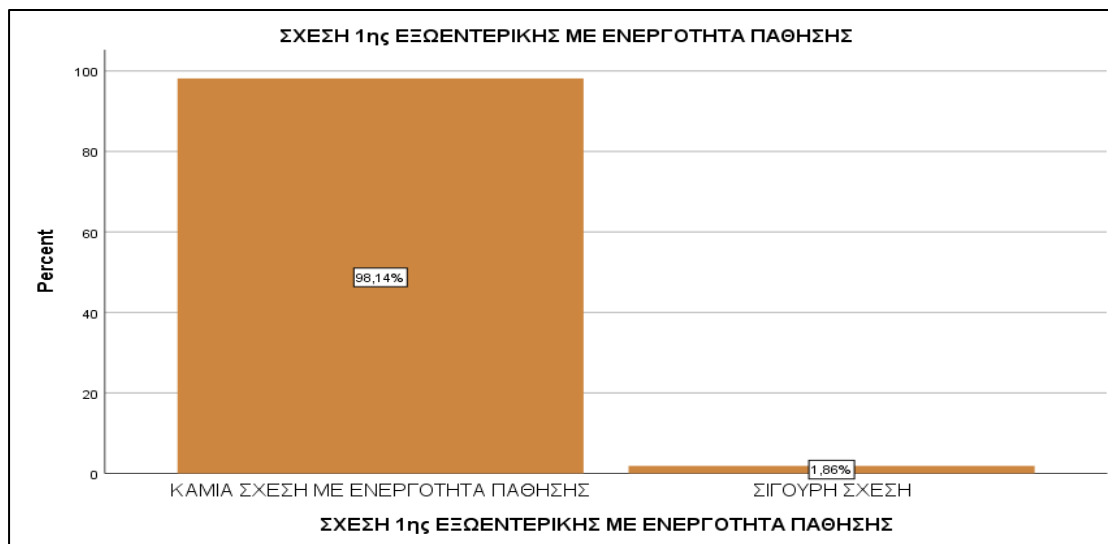
Πίνακας 18. Αριθμός Νοσηλειών Για Την Πάθηση

	Αριθμός	Ποσοστό
0	295	54,3
1	93	17,1
2	60	11
3	27	5
4	27	5
5+	41	7,8

- ❖ Το 74,5% των ασθενών δεν είχε σημαντική συνοσηρότητα.
- ❖ Το 96,4% των ασθενών δεν είχε καρκίνο.
- ❖ Το 94,1% των ασθενών δεν χειρουργήθηκε στο έντερο πριν την εξωεντερική.
- ❖ Το 96,2% των ασθενών δεν χειρουργήθηκε στο έντερο μετά την εξωεντερική.
- ❖ Το 96,2% των ασθενών δεν χειρουργήθηκε εκτός έντερο πριν την εξωεντερική.
- ❖ Το 96,9% των ασθενών δεν χειρουργήθηκε εκτός έντερο μετά την εξωεντερική.

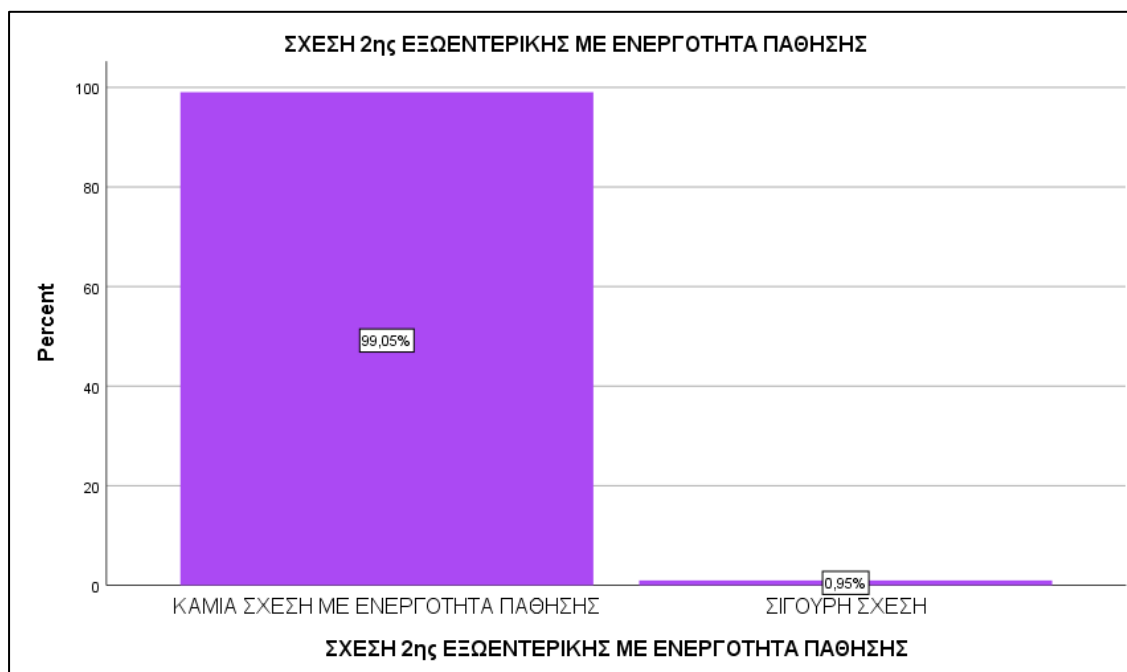
Το 1,86% αποδειχθεί ότι η πρώτη εξωεντερική εκδήλωση είχε σχέση με την ενεργότητα της πάθησης.

Διάγραμμα 11. Σχέση 1^{ης} εξωεντερικής με ενεργότητα πάθησης



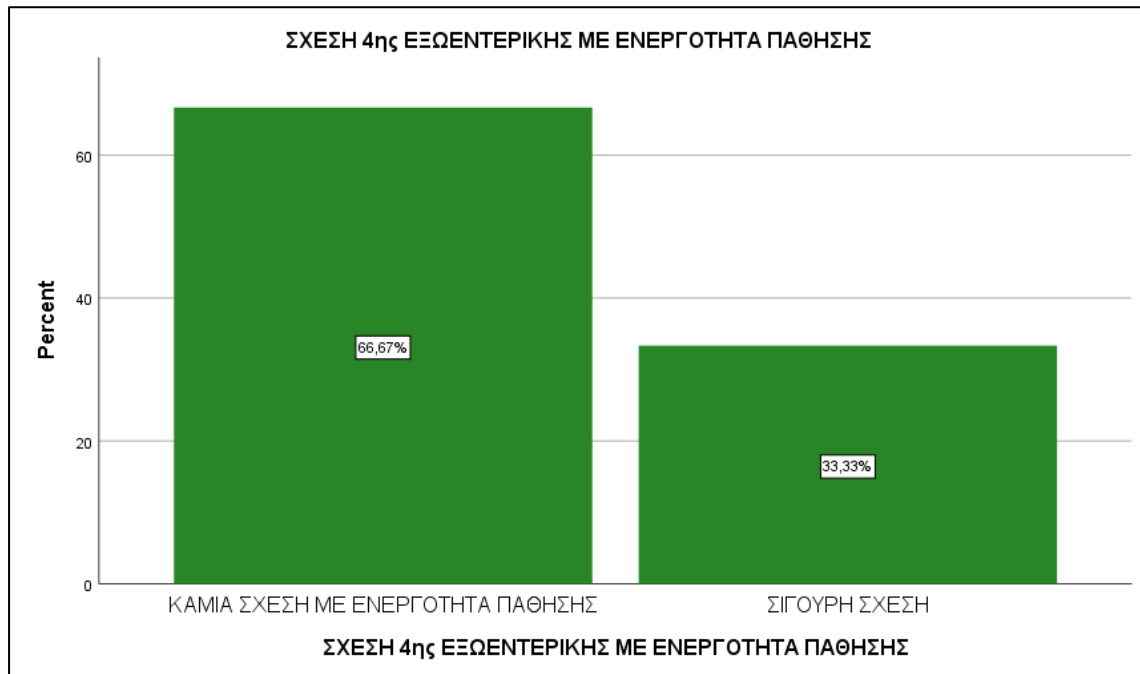
Το 0,95% αποδειχθεί ότι η δεύτερη εξωεντερική εκδήλωση είχε σχέση με την ενεργότητα της πάθησης.

Διάγραμμα 12. Σχέση 2^{ης} εξωεντερικής με ενεργότητα πάθησης



Το 33,3% αποδειχθεί ότι η τέταρτη εξωεντερική εκδήλωση είχε σχέση με την ενεργότητα της πάθησης.

Διάγραμμα 13. Σχέση 4^{ης} εξωεντερικής με ενεργότητα πάθησης



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ), που αντιπροσωπεύεται κυρίως από την ελκώδη κολίτιδα (UC) και τη νόσο του Crohn (CD) είναι μια ομάδα χρόνιων ασθενειών άγνωστης προέλευσης και αυθόρμητα επαναλαμβανόμενες. Οι ανοσοποιητικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεση αυτών των διαταραχών σε γενετικά ευαίσθητα άτομα. Μεταξύ αυτών των μηχανισμών περιλαμβάνονται η απορύθμιση των έμφυτων και προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων που στρέφονται εναντίον των εντερικών βακτηρίων ή των προϊόντων τους που βρίσκονται στον εντερικό αυλό και αλλαγές στη εγγενή λειτουργία φραγμού του εντερικού βλεννογόνου. Ωστόσο, παρά τις πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση, οι ακριβείς αιτίες των ΙΦΝΕ παραμένουν αόριστες.

Εξωεντερικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου είναι καταστάσεις που παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn. Αυτά τα συμβάντα μπορεί να επηρεάσουν διάφορα όργανα και μπορεί να αναπτυχθούν πριν από την έναρξη των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Οι Εξωεντερικές εκδηλώσεις επηρεάζουν συχνότερα τις αρθρώσεις (περιφερική και αξονική αρθροπάθεια), το δέρμα (οζώδες ερύθημα, γαστρεντερική πυοδερμία, αφθονική στοματίτιδα), τα μάτια (επισκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα) και την ηπατοχολική οδό (πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα). Άλλα όργανα και συστήματα, όπως πνεύμονες, νεφρά, πάγκρεας και φλεβικό σύστημα επηρεάζονται λιγότερο συχνά από τις εξωεντερικές εκδηλώσεις. Μερικές εξωεντερικές εκδηλώσεις όπως η αρθρίτιδα *rauciarticularis*, το οζώδες του ερυθήματος, η επισκληρίτιδα και τα στοματικά έλκη σχετίζονται με δραστηριότητα φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως ραγοειδίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα έχουν ανεξάρτητη πορεία με δραστηριότητα ΙΦΝΕ. Και τέλος, οι εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως η πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και το γογγενικό πυόδερμα μπορεί ή δεν σχετίζονται με τη δραστηριότητα της εντερικής νόσου.

Μεταξύ των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου περίπου το 1/3 έχει τουλάχιστον μια εξωεντερική εκδήλωση δια βίου. Ο κίνδυνος εμφάνισης τουλάχιστον μίας εξωεντερικής εκδήλωσης που κυμαίνεται από 6 έως 47%. Το ιστορικό της νόσου του Crohn, η εμπλοκή του παχέος εντέρου και το κάπνισμα σχετίζονται με αυξημένη

ευαισθησία στην ανάπτυξη εξωεντερικών εκδηλώσεων. Η παρουσία προηγούμενων εξωεντερικών εκδηλώσεων φαίνεται επίσης να παρέχει μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης άλλων εξωεντερικών εκδηλώσεων.

Η παθογένεση των εξωεντερικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν είναι πλήρως κατανοητή. Επί του παρόντος, η πιο αποδεκτή υπόθεση είναι ότι ο γαστρεντερικός βλεννογόμος του ασθενούς μπορεί να προκαλέσει ανοσοαπόκριση σε εξωεντερικές θέσεις, λόγω κοινών επιτόπων σε γενετικά προδιαθετιμένα ευαίσθητα άτομα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης 70,06% των ασθενών έπασχε από ελκώδη κολίτιδα, ενώ το 29,94% από νόσο Crohn. Η πλειοψηφία των ασθενών που έπασχε από ελκώδη κολίτιδα εντοπίστηκε η νόσο στην αριστερή κολίτιδα, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών που έπασχε από νόσο Crohn εντοπίστηκε η νόσος στην ειλιειτιδα. Σχεδόν 9 στους 10 ασθενείς δεν εμφάνισαν περιπρωκτική νόσο. 5 στους 10 ασθενείς διέγνωσαν τη νόσο μεταξύ 1982 και 2000, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό μεταξύ 2001 και 2010. Το 5,08% παραπέμφθηκε από άλλη ειδικότητα λόγω εξωεντερικής εκδήλωσης. Μόνο 5 ασθενείς απεβίωσαν κατά τα έτη της παρούσας καταγραφής, ενώ μόνο 4 ασθενείς απεβίωσαν λόγω εξωεντερικής εκδήλωσης. Η μέση τιμή των ημερών νοσηλείας λόγω ΙΦΝΕ ήταν $20,2 \pm 18,8$ ημέρες, ενώ η μέση τιμή των ημερών νοσηλείας λόγω εξωεντερικής εκδήλωσης ήταν $2,2 \pm 5,1$ ημέρες.

Η κύρια θεραπευτική αγωγή που λαμβάνεται πριν την εξωεντερική εκδήλωση είναι: μεσαλαζίνη, κορτιζόνη, και άλλο φάρμακο, ενώ από την πλειοψηφία των ασθενών δεν λήφθηκε θεραπευτική αγωγή κατά την εξωεντερική εκδήλωση ή μετά από αυτή. 9 στους 10 ασθενείς δεν χρειάστηκε να υποβληθεί σε επιπροσθέτες εργαστηριακές εξετάσεις λόγω της εξωεντερικής εκδήλωσης. Η μέση τιμή του αριθμού νοσηλειών για την πάθηση ήταν $1,4 \pm 2,5$ ημέρες. Κάποιες εξωεντερικές εκδηλώσεις είχαν σχέση με την ενεργητικότητα της πάθησης.

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι συχνές σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, που εμφανίζονται περίπου στο 1/3 αυτών. Μπορούν να επηρεάσουν ορισμένα όργανα και συστήματα, καθώς και τη γαστρεντερική οδό, αποδεικνύοντας ότι τόσο η νόσος του Crohn, η ελκώδης κολίτιδα είναι συστηματική ασθένεια, των οποίων οι εκδηλώσεις και οι συνέπειες δεν περιορίζονται μόνο στο έντερο. Μερικές από τις εξωεντερικές εκδηλώσεις, καθώς η αρθροπάθεια τύπου I και το οζώδες του ερυθήματος σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου του εντέρου ενώ άλλες όπως η PSC και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ακολουθούν μια ανεξάρτητη πορεία της υποκείμενης δραστηριότητας ΙΦΝΕ.

Η παθογένεση των ΙΦΝΕ, αν και δεν είναι πλήρως κατανοητή, πιστεύεται ότι είναι το αποτέλεσμα μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ μιας παρεκκλίνουσας προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης που κατευθύνεται έναντι εξωεντερικών θέσεων λόγω κοινών επιτόπων ως συνέπεια της απώλειας της ακεραιότητας του εντερικού

φραγμού σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Η καλύτερη κατανόηση και οι περαιτέρω εξελίξεις στη γνώση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση των εξωεντερικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι θεμελιώδους σημασίας για τη διασφάλιση της κατάλληλης διάγνωσης και διαχείρισης αυτών των καταστάσεων, οι οποίες μπορεί συχνά να είναι ακόμη πιο εξουθενωτικές από την πραγματική φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε αυτόν τον τομέα.

Βιβλιογραφία

- Abraham C & Cho JH. (2009) Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 361(21): 2066-2078.
- Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20: 1691-1695.
- Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI & Jewell DP. (2002) The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 122(4): 854-866.
- American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003;124: 791-794.
- Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, Grimard G, Israel D, Mack D & Seidman EG. (2006) Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 101(5): 1005-1011.
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM & Chan AT. (2013) A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 145(5): 970-977.
- Andersson RE, Olaison G, Tysk C & Ekblom A. (2003) Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 124(1): 40-46.
- Armuzzi A, Van Assche G, Reinisch W, Pineton de Chambrun G, Griffiths A, Sladek M, Preiss JC, Lukas M & D'Haens G. (2012) Results of the 2nd scientific workshop of the ECCO (IV): therapeutic strategies to enhance intestinal healing in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 6(4): 492-502.
- Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R & Ekblom A. (2001) Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 120(6): 1356-1362.

- Banner MP. Genitourinary complications of inflammatory bowel disease. *Radiol Clin North Am.* 1987;25:199-209.
- Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP & Cosnes J. (2001) Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 96(7): 2113-2116.
- 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 CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:795-841.
- Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D & Blanchard JF. (2006) The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 101(7): 1559-1568.
- Bernstein CN. (2012) Why and where to look in the environment with regard to the etiology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 30(Suppl 3): 28-32.
- Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, Cohen A, Vermeire S, Dufresne L, Franchimont D & Wild GE. (2008) Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 57(10): 1386-1392.
- Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, van Nieuwkerk KM, Drenth JP, Witteman BJ, Tuijnman HA, Naber AH, Kingma PJ, van Buuren HR, van Hoek B, Vleggaar FP, van Geloven N, Beuers U, Ponsioen CY & EpiPSCPC Study Group. (2013) Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 58(6): 2045-2055.
- Broome U & Bergquist A. (2006) Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 26(1): 31-41.
- Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al., (2014) East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel

- disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 63(4): 588-597.
- Calkins BM. (1989) A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 34(12): 1841-1854.
- Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72:151-183.
- Collins SM. (2001) Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 280(3): G315-8.
- Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F & Gendre JP. (2001) Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 120(5): 1093-1099.
- Crohn BBMD & Rosenberg HMD. (1925) The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am J Med Sci* 170(2): 220-227.
- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF & Rutgeerts P. (2004) Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SESCO. *Gastrointest Endosc* 60(4): 505-512.
- Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1-13.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G & Lionetti P. (2010) Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(33): 14691-14696.
- De Hertogh G, Lemmens B, Verhasselt P, de Hoogt R, Sagaert X, Joossens M, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S & Aerssens J. (2012) Assessment of the microbiota in microdissected tissues of Crohn's disease patients. *Int J Inflam* 2012: 505674.

- D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N & Rutgeerts P. (1997) Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 92(8): 1275-1279.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO & Van Assche G. (2012) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 6(10): 965-990.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S & Van Assche G. (2012) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 6(10): 991-1030.
- El-Matary W, Sikora S & Spady D. (2011) Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 56(3): 825-829.
- Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1990;17:1482-1486.
- Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2005;19:603-606.
- Futami S, Aoyama N, Honsako Y, Tamura T, Morimoto S, Nakashima T, Ohmoto A, Okano H, Miyamoto M & Inaba H. (1995) HLA-DRB1*1502 allele, subtype of DR15, is associated with susceptibility to ulcerative colitis and its progression. *Dig Dis Sci* 40(4): 814-818.
- Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A, Johansson S & Wallander MA. (2005) Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 22(4): 309-315.
- Garg SK, Croft AM & Bager P. (2014) Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1: 009400.

- Geboes K & Van Eyken P. (2009) Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J Clin Pathol* 62(3): 201-205.
- Geboes K & Van Eyken P. (2009) Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J Clin Pathol* 62(3): 201-205.
- Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET & Coggon D. (1994) Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 343(8900): 766-767.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vazquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al., (2014) The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell host microbe* 15(3): 382-392.
- Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, Vadan R, Goldis A, Balan G, Iacob S, Dobru D & Saftoiu A. (2004) Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16(11): 1153-1159.
- Gilat T, Hacoheh D, Lilos P & Langman MJ. (1987) Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 22(8): 1009-1024.
- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Balti- more)*. 1976;55:401-412.
- Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, Bodian C & Ullman T. (2007) Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 133(4): 1099-1105.
- Hannuksela M. Human yersiniosis: a common cause of erythematous skin eruptions. *Int J Dermatol*. 1977;16:665-666.

- Heloma A, Nurminen M, Reijula K & Rantanen J. (2004) Smoking prevalence, smoking-related lung diseases, and national tobacco control legislation. *Chest* 126(6): 1825- 1831.
- Herfarth H, Obermeier F, Andus T, et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, 2002;97:2688-2690.
- Herrlinger KR, Nofzt MK, Dalhoff K, Ludwig D, Stange EF, Fellermann K. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:377-381.
- Heylen M, Ruysers NE, Gielis EM, Vanhomwegen E, Pelckmans PA, Moreels TG, De Man JG & De Winter BY. (2014) Of worms, mice and man: an overview of experimental and clinical helminth-based therapy for inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 143(2): 153-167.
- Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A & Fuchs CS. (2012) A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 107(9): 1399-1406.
- Hviid A, Svanstrom H & Frisch M. (2011) Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 60(1): 49-54.
- Isaacs KL. How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD? *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(suppl 2):S198-S199.
- Issa JP, Ahuja N, Toyota M, Bronner MP & Brentnall TA. (2001) Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. *Cancer Res* 61(9): 3573-3577.
- Janse M, Lamberts LE, Franke L, Raychaudhuri S, Ellinghaus E, Muri Boberg K, et al., (2011) Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL, and CARD9. *Hepatology* 53(6): 1977- 1985.
- Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, Vandamme P & Vermeire S. (2011) Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 60(5): 631-637.

- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY et al., (2012) Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 491(7422): 119-124.
- Jussila A, Virta LJ, Kautiainen H, Rekiaro M, Nieminen U & Farkkila MA. (2012) Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: a nationwide register study in Finland. *Inflamm Bowel Dis* 18(3): 555-561.
- Kaplan GG, Heitman SJ, Hilsden RJ, Urbanski S, Myers RP, Lee SS, Burak KW, Swain M & Panaccione R. (2007) Population-based analysis of practices and costs of surveillance for colonic dysplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and colitis. *Inflamm Bowel Dis* 13(11): 1401-1407.
- Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, Fuchs CS & Chan AT. (2012) Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* 143(5): 1199-1206.
- Khor B, Gardet A & Xavier RJ. (2011) Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 474(7351): 307-317.
- Kirsner JB, M, D, P & D. (1988) Historical Aspects of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 10(3): 286-297.
- Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E & Lakatos PL. (2011) Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis* 17(12): 2558-2565.
- Lapidus A, Bångstad M, Aström M, Muhrbeck O. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1261-1266.
- Lebwohl M, Lebwohl O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4:142-148.
- Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 1995; 332:924-933.

- LeResche L & Dworkin SF. (2002) The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontol* 2000 30: 91-103.
- Lofgren S. Erythema nodosum: studies on etiology and pathogenesis in 185 adults cases. *Acta Med Scand*. 1946;124(suppl 174):1-197.
- Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd & Sandborn WJ. (2007) Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 13(3): 254-261.
- Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Perez-Fernandez MT, Fernandez-Font JM, Boixeda de Miguel D & Fernandez-Rodriguez CM. (2010) Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish casecontrol study. *Scand J Gastroenterol* 45(12): 1464-1471.
- Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, El Yafi F, Colombel JF & Belaiche J. (2003) Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 52(4): 552-557.
- Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthritis. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:61-64.
- Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R, European Society of Pathology (ESP), European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2013) European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 7(10): 827-851.
- Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:910-914.

- Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA & Galandiuk S. (2006) Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 81(11): 1462-1471.
- Maloy KJ & Powrie F. (2011) Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 474(7351): 298-306.
- Martinez-Medina M, Aldeguer X, Lopez-Siles M, Gonzalez-Huix F, Lopez-Oliu C, Dahbi G, Blanco JE, Blanco J, Garcia-Gil LJ & Darfeuille-Michaud A. (2009) Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 15(6): 872-882.
- Matis WL, Ellis CN, Griffiths CE, Lazarus GS. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol.* 1992;128:1060-1064.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD & Weaver CT. (2012) Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 489(7415): 231-241.
- Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:135-139.
- Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:711-716.
- Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:805-821; quiz 822-824.
- Nerich V, Monnet E, Weill A, Vallier N, Vanbockstael V, Auleley GR, Balaire C, Dubost P, Rican S, Allemand H & Carbonnel F. (2010) Fine-scale geographic variations of inflammatory bowel disease in France: correlation with socioeconomic and house equipment variables. *Inflamm Bowel Dis* 16(5): 813-821.
- Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C, O'Morain C, Moum B, Colombel JF. Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). (2013) Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 62(4): 630-649.

- Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC & Sandborn WJ. (2012) Ulcerative colitis. *Lancet* 380(9853): 1606-1619.
- Ott C & Scholmerich J. (2013) Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10(10): 585-595.
- Palmer MT & Weaver CT. (2013) Linking vitamin d deficiency to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 19(10): 2245-2256.
- Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Ann Ophthalmol*. 1982;14:356-360.
- Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W, Rajaram R, Rauws EA, Mulder CJ, Reitsma JB, Heisterkamp SH & Tytgat GN. (2002) Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut* 51(4): 562-566.
- Portela A & Esteller M. (2010) Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol* 28(10): 1057-1068.
- Queiro R, Maiz O, Intxausti J, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2000;19:445-449.
- Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, Green A, Newman B & Florin TH. (2002) Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 51(6): 808-813.
- Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, et al. An open-label trial of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1371-1380.
- Ronnbom A, Samuelsson SM & Ekblom A. (2010) Ulcerative colitis in the county of Uppsala 1945-2007: incidence and clinical characteristics. *J Crohns Colitis* 4(5): 532-536.
- Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ & Ling J. (2000) Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 14(12): 1553-1559.

- Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Kruijs MA, Muris JW, Bergers JM, Goedhard J & Stockbrugger RW. (1997) Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 113(2): 377-382.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K & Vantrappen G. (1994) Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 106(5): 1251-1253.
- Saslaw S, Beman FM. Erythema nodosum as a manifestation of histoplasmosis. *JAMA*. 1959;170:1178-1179.
- Scarpa M & Stylianou E. (2012) Epigenetics: Concepts and relevance to IBD pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 18(10): 1982-1996.
- Scarpa R, del Puente A, D'Arienzo A, et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol*. 1992;19:373-377.
- Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol*. 2000;27:1241-1246.
- Schorr-Lesnick B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:216-223.
- Schroeder KW, Tremaine WJ & Ilstrup DM. (1987) Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 317(26): 1625-1629.
- Shaw SY, Blanchard JF & Bernstein CN. (2011) Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 106(12): 2133-2142.
- 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(5): 690-697.

- Silvennoinen J. (1996) Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 239(2): 131-137.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al., (2005) Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 19(Suppl A): 5A-36A.
- Sincic BM, Vucelic B, Persic M, Brncic N, Erzen DJ, Radakovic B, Micovic V & Stimac D. (2006) Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 41(4): 437-444.
- Sipponen T & Kolho KL. (2015) Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 50(1): 74-80.
- Soderstrom RM, Krull EA. Erythema nodosum. A review. *Cutis*. 1978;21: 806-810.
- Sokol H, Lay C, Seksik P & Tannock GW. (2008) Analysis of bacterial bowel communities of IBD patients: what has it revealed? *Inflamm Bowel Dis* 14(6): 858-867.
- Sonnenberg A. (2009) Demographic characteristics of hospitalized IBD patients. *Dig Dis Sci* 54(11): 2449-2455.
- Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A & Schreiber S. (2008) Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 14(7): 968-976.
- Spira A, Grossman R, Balter M. Large airway disease associated with inflammatory bowel disease. *Chest*. 1998;113:1723-1726.
- Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Oph- thalmol*. 2005;123:903-912.

- Tavarela Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(suppl 4):50-53.
- Thornton JR, Teague RH, Low-Beer TS, Read AE. Pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis. *Gut.* 1980;21:247-248.
- Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J.* 2005;81:580-585.
- Truelove Sc & Witts Lj. (1955) Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 2(4947): 1041-1048.
- Turner JR. (2006) Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 169(6): 1901-1909.
- Tysk C & Jarnerot G. (1992) Ulcerative proctocolitis in Orebro, Sweden. A retrospective epidemiologic study, 1963-1987. *Scand J Gastroenterol* 27(11): 945-950.
- Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG & Issa M. (2011) Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 35(3): 308-316.
- Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkuhn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinkas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 4(1): 7-27.
- 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.
- Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER & Satsangi J. (2013) Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology* 145(2): 293-308.

- Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Norregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P & DCCD study g. (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. *Am J Gastroenterol* 101(6): 1274-1282.
- Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P & Kolho KL. (2012) Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease—a nationwide, register-based Finnish case-control study. *Am J Epidemiol* 175(8): 775- 784.
- Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:295-300.
- 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. *Inflamm Bowel Dis* 16(9): 1550-1556.
- Wu F, Guo NJ, Tian H, Marohn M, Gearhart S, Bayless TM, Brant SR & Kwon JH. (2011) Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 17(1): 241-250.
- Wu F, Zhang S, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Meltzer SJ, Brant SR & Kwon JH. (2010) Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 16(10): 1729-1738.
- Yang SK, Yun S, Kim JH, Park JY, Kim HY, Kim YH, Chang DK, Kim JS, Song IS, Park JB, Park ER, Kim KJ, Moon G & Yang SH. (2008) Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 14(4): 542-549.
- Yüksel I, Başar O, Ataseven H, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:546-550.