



Τμήμα Ιατρικής
Σχολή Επιστημών
Υγείας Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ



Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

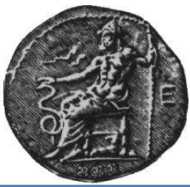
**Οξεία κολίτιδα στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των
εντέρων σε ενήλικες και εφήβους στη ΒΔ Ελλάδα**

ΚΑΡΚΑΣΙΝΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

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

----- 2021 -----

© ΚΑΡΚΑΣΙΝΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ



Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών



Τμήμα Ιατρικής
Σχολή Επιστημών
Υγείας Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΕΝΗΛΙΚΩΝ

Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

**Acute colitis in idiopathic inflammatory bowel disease in adults and
adolescents in NW Greece**

KARKASINA VASILIKI

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.

----- 2021 -----

©KARKASINA VASILIKI

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ -ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων:

Κωνσταντίνος Κατσάνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Μέλη:

Δημήτριος Χριστοδούλου, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ελένη Αλμπάνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου, κύριο Κωνσταντίνο Κατσάνο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του, την επιμονή του, το αμείωτο ενδιαφέρον του, τη συμπαράστασή του, τη συνεχή του υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος.

Επίσης, ευχαριστώ τον καθηγητή, κύριο Δημήτριο Χριστοδούλου και τον επίκουρη καθηγήτρια, κυρία Ελένη Αλμπάνη, για τις εποικοδομητικές τους υποδείξεις και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Τέλος, θα ήθελα εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει το παχύ έντερο και η συχνότητά της αυξάνεται παγκοσμίως. Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έχουν φλεγμονή του βλεννογόνου ξεκινώντας από το ορθό που μπορεί να επεκταθεί συνεχώς σε εγγύς τμήματα του παχέος εντέρου.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η καταγραφή της οξείας κολίτιδας στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων σε ενήλικες και εφήβους από το 2010 έως το 2017 που επισκέφθηκαν το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική καταγραφή της οξείας κολίτιδας των ασθενών με ΙΦΝΕ από το έτος 2000 έως και το έτος 2017, με στόχο την αναζήτηση όλων των επιδημιολογικών δεδομένων των ΙΦΝΕ ασθενών με οξεία κολίτιδα. 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 30 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 την λήψη του φαρμάκου infliximab. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το SPSS 25.

Αποτελέσματα: Το 53,3% του δείγματος των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία ήταν $51,9 \pm 17,3$ ετών. Το 70% των ασθενών δεν ήταν καπνιστές. Το 50% των ασθενών διαγνώστηκαν με οξεία κολίτιδα το 2010. Το 93,3% των ασθενών έπασχε από πανκολίτιδα. Η πλειοψηφία των ασθενών εισήχθη για πρώτη φορά εξαιτίας της κολίτιδας περίπου 2 έτη μετά την διάγνωση. Το 83,3% των ασθενών δεν λάμβανε ανοσορρυθμιστές. Το 96,7% των ασθενών λάμβανε κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη του infliximab. Η αρχή της θεραπείας με infliximab ήταν περίπου 2 έτη μετά την διάγνωση και περίπου το ίδιο έτος έπειτα από την πρώτη εισαγωγή. Η μέση τιμή της αλβουμίνης στην αρχή λήψης του infliximab ήταν $8,4 \pm 10,6$ G/L. Η μέση τιμή της CRP στην αρχή λήψης του infliximab ήταν $72,5 \pm 96,9$ mg/l. Το 96,2% δεν είχε κανονική CRP στην αρχή λήψης του infliximab. Το 73,3% των ασθενών διέκοψαν το infliximab. Το 16,7% των ασθενών υποβλήθηκε σε κολεκτομή.

Συμπεράσματα: Η ανάγκη για ιατρική ακρίβεια στην ελκώδη κολίτιδα θα είναι μεγαλύτερη από ποτέ, καθώς οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να επιλέξουν ποιο φάρμακο θα χρησιμοποιήσουν και ποια μοριακή οδό θα στοχεύσουν.

Λέξεις κλειδιά: Ελκώδη κολίτιδα, Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο των Εντέρων, ΒΔ Ελλάδα

ABSTRACT

Introduction: Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease that affects the large intestine and its incidence is increasing worldwide. Patients with ulcerative colitis have inflammation of the mucosa starting from the rectum that can continuously extend to nearby parts of the colon.

Aim: The aim of the present study was to record acute colitis in idiopathic inflammatory bowel disease in adults from 2010 to 2017 who visited the University Hospital of Ioannina.

Methodology: A retrospective study was conducted for patients with acute colitis. The study was performed from 2000 to 2017, with the aim of searching all the epidemiological data of IBD patients with acute colitis. These patients are monitored in the Hepato-Gastroenterology unit of the Pathological Clinic of the University hospital of Ioannina and the Gastroenterologists of NW Greece. The data collected from the medical files of the unit. A total of 30 patients participated in the study. The first part of the tool was about the demographics of the patients, the second part was about the characteristics of the disease and the third part was about the infliximab. Statistical analysis was performed with SPSS 25.

Results: 53.3% of the patient sample were women. The mean age was 51.9 ± 17.3 years. 70% of patients were non-smokers. 50% of patients were diagnosed with acute colitis in 2010. 93.3% of patients suffered from pancreatitis. The majority of patients were first admitted because of colitis about 2 years after diagnosis. 83.3% of patients did not receive immunomodulators. 96.7% of patients were taking corticosteroids when starting infliximab. The onset of treatment with infliximab was approximately 2 years after diagnosis and approximately the same year after first administration. The mean albumin value at the start of infliximab was 8.4 ± 10.6 G /L. The mean CRP value at the start of infliximab was 72.5 ± 96.9 mg / l. 96.2% did not have normal CRP at the start of infliximab. 73.3% of patients discontinued infliximab. 16.7% of patients underwent colectomy.

Conclusions: The need for medical accuracy in ulcerative colitis will be greater than ever, as clinicians will have to choose which drug to use and which molecular route to target.

Keywords: Ulcerative colitis, Idiopathic Inflammatory Bowel Disease, NW Greece

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ABSTRACT	6
Εισαγωγή	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
Κεφάλαιο 1. ΙΦΝΕ και Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά.....	12
1.1. Ορισμός.....	12
1.2. Επιδημιολογία	12
1.3. Παράγοντες Κινδύνου.....	13
1.3.1. Παθογένεση.....	13
Κεφάλαιο 2. Νόσος του Crohn.....	16
2.1. Ορισμός	16
2.2. Κλινική εικόνα της νόσου του Crohn.....	16
2.3. Εξωεντερικές εκδηλώσεις.....	17
2.4. Επιπλοκές.....	18
2.5. Διαγνωστική διαδικασία	19
2.5.1. Κλινική.....	19
2.5.2. Εργαστηριακή.....	19
2.5.3. Ενδοσκόπηση	20
2.6. Θεραπεία.....	22
2.6.1. Στόχοι θεραπείας	22
2.6.2. Διατροφική θεραπεία	22
2.6.3. Κορτικοστεροειδή.....	23
2.6.4. Αμινοσαλικυλικά	23
2.6.5. Ανοσορυθμιστές	24
2.6.6. Βιολογικά φάρμακα.....	25
2.6.7. Αντιβιοτικά	26
2.6.8. Άλλες θεραπείες	26
2.7. Χειρουργική επέμβαση.....	27
Κεφάλαιο 3. Ελκώδη κολίτιδα και απροσδιόριστη κολίτιδα	28
3.1. Ελκώδη και αδιευκρίνιστη κολίτιδα - Διαφορές.....	28
3.2. Κλινική εικόνα ελκώδους και αδιευκρίνιστης κολίτιδας.....	29
3.3. Ταξινόμηση του Μόντρεαλ και Παρισιού	29
3.4. Εξωεντερική Ελκώδη κολίτιδα και αδιευκρίνιστη κολίτιδα	30
3.5. Επιπλοκές.....	31
3.6. Διάγνωση ελκώδους κολίτιδας.....	32
3.6.1. Εργαστηριακή αξιολόγηση με δείκτες φλεγμονής	33

3.6.2. Ενδοσκόπηση και ακτινολογική απεικόνιση.....	34
3.7. Διάγνωση αδιευκρίνιστης κολίτιδας.....	35
3.8. Θεραπεία της ελκώδους και της αδιευκρίνιστης κολίτιδας	36
3.8.1. Αμινοσαλικυλικά.....	36
3.8.2. Κορτικοστεροειδή.....	37
3.8.3. Ανοσοκατασταλτικά	37
3.8.4. Βιολογικά φάρμακα.....	38
3.8.5. Θεραπευτική προσέγγιση για σοβαρή οξεία επίθεση	39
3.8. Χειρουργική Επέμβαση	40
3.9. Πρόγνωση παιδιών και εφήβων με ελκώδη ή αδιευκρίνιστη κολίτιδα	41
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	42
Κεφάλαιο 4. Σκοπός και Μεθοδολογία Έρευνας	43
4.1. Σκοπός Έρευνας.....	43
4.2. Μεθοδολογία Έρευνας	43
Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα Έρευνας.....	45
5.1. Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Ασθενών.....	45
5.2. Χαρακτηριστικά ασθένειας.....	46
5.3. Πληροφορίες σχετικές την λήψη του φαρμάκου infliximab.....	49
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	57
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	59
Βιβλιογραφία.....	61

Περιεχόμενα Πινάκων

Πίνακας 1. Έτος διάγνωσης.....	46
Πίνακας 2. Έτος πρώτης εισαγωγής για κολίτιδα	48
Πίνακας 3. Έτος αρχής λήψης infliximab	50
Πίνακας 4. Έτος υποβολής σε κολεκτομή.....	55

Περιεχόμενα Γραφημάτων

Γράφημα 1. Φύλο συμμετεχόντων	45
Γράφημα 2. Ηλικία συμμετεχόντων.....	45
Γράφημα 3. Κάπνισμα.....	46
Γράφημα 4. Έτος διάγνωσης	47
Γράφημα 5. Επέκταση της ελκώδους κολίτιδας	47

Γράφημα 6. Έτος πρώτης εισαγωγής για κολίτιδα	48
Γράφημα 7. Ανοσορυθμιστές κατά την εισαγωγή	49
Γράφημα 8. Ταυτόχρονη λήψη κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη του infliximab	49
Γράφημα 9. Έτος αρχής λήψης infliximab	50
Γράφημα 10. Έτος αρχής λήψης infliximab	51
Γράφημα 11. ΔΜΣ στην αρχή λήψης του infliximab	51
Γράφημα 12. Αλβουμίνη στην αρχή λήψης του infliximab	52
Γράφημα 13. CRP στην αρχή λήψης του infliximab	52
Γράφημα 14. CRP κανονική στην αρχή λήψης του infliximab	53
Γράφημα 15. Διακοπή infliximab	53
Γράφημα 16. Λόγοι διακοπής	54
Γράφημα 17. Κολεκτομή	55
Γράφημα 18. Έτος υποβολής σε κολεκτομή	56

Εισαγωγή

Αντικείμενο της μελέτης είναι η καταγραφή της οξείας κολίτιδας στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων σε ενήλικες και εφήβους από το 2010 έως το 2017 που επισκέφθηκαν το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

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 επιδημιολογία και οι παράγοντες κινδύνου.

Στο κεφάλαιο 2 περιγράφεται η νόσος του Crohn, η κλινική εικόνα της νόσου, οι εξωεντερικές εκδηλώσεις και οι επιπλοκές από την νόσο, η διαγνωστική διαδικασία όπου αναλύεται στην κλινική, εργαστηριακή και ενδοσκόπηση. Επίσης παρουσιάζεται η συνήθης θεραπεία και οι στόχοι αυτής.

Στο κεφάλαιο 3 γίνεται αναφορά στην ελκώδη κολίτιδα και απροσδιόριστη κολίτιδα και ειδικότερα στην κλινική εικόνα αυτών, στις εξωεντερικές εκδηλώσεις, τις επιπλοκές και στην συνέχεια στην διάγνωση μέσω εργαστηριακής αξιολόγησης με δείκτες φλεγμονής, ενδοσκόπησης και ακτινολογικής απεικόνιση. Επιπλέον παρουσιάζεται η θεραπεία της ελκώδους και της αδιευκρίνιστης κολίτιδας καθώς και η πρόγνωση παιδιών και εφήβων.

Στο κεφάλαιο 4 παρατίθεται ο σκοπός και μέθοδος της έρευνας και συγκεκριμένα αναλύεται η συλλογή των δεδομένων, το δείγμα, το έντυπο καταγραφής των στοιχείων της παρούσας έρευνας και οι στατιστικές αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν.

Στο κεφάλαιο 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της έρευνας και συγκεκριμένα τα κοινωνικο-δημογραφικά των ασθενών, τα χαρακτηριστικά της ασθένειας και οι πληροφορίες σχετικές την λήψη του φαρμάκου infliximab.

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. ΙΦΝΕ και Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά

1.1. Ορισμός

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι πολύπλοκες πολυπαραγοντικές ασθένειες, οι οποίες αναπτύσσονται σε άτομα με γενετική προδιάθεση και χαρακτηρίζονται από τη χρόνια φλεγμονώδη φύση της παθολογικής διαδικασίας και την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων. Το φάσμα των ΙΦΝΕ περιλαμβάνει τη νόσο του Crohn, την ελκώδη κολίτιδα και την αδιευκρίνιστη κολίτιδα.

1.2. Επιδημιολογία

Τα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ προέρχονται κυρίως από περιπτώσεις Βόρειας Αμερικής και Βόρειας Ευρώπης και επηρεάζονται από ορισμένες αποκλίσεις στα όρια ηλικίας που εξετάστηκαν και στα διαγνωστικά κριτήρια που υιοθετήθηκαν (Benchimoletal. 2011).

Τουλάχιστον το ένα τέταρτο (αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμη και το 40-50%) όλων των περιπτώσεων ΙΦΝΕ ξεκινούν σε παιδιά και εφήβους. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου του Crohn εμφανίζει χρονική αύξηση και επί του παρόντος ανέρχεται σε 4-4,5 / 100.000 περιπτώσεις / έτος, ενώ η συχνότητα εμφάνισης της ελκώδους κολίτιδας παραμένει σταθερή στα 2.1-2.2 / 100.000 περιστατικά / έτος (Pigneuretal. 2010). Υπάρχουν εθνικές, γενετικές και γεωγραφικές διαφορές στην επιδημιολογία των ΙΦΝΕ. Η περιπτώσεις φαίνεται να αυξάνονται στις βιομηχανικές χώρες και αυτό υποδηλώνει ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι καθοριστικοί για τον καθορισμό της ανάπτυξης της νόσου (Benchimoletal. 2011).

Η κατανομή των ΙΦΝΕ ανά ηλικία έχει μια διττή τάση με αύξηση στη δεύτερη με τρίτη δεκαετία ή στην πέμπτη δεκαετία της ζωής ενός ασθενή. Στα παιδιά, περίπου το 6% της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας ξεκινούν πριν από τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής τους και, ενώ η νόσος του Crohn εμφανίζει σημαντική αύξηση της συχνότητας από ηλικίες μεταξύ 6 σε 12 χρονών, τα περιστατικά ελκώδους και αδιευκρίνιστης κολίτιδας παραμένουν σταθερά μετά την ηλικία των 3 χρονών. Η μέση ηλικία παρουσίασης για την ελκώδη κολίτιδα είναι τα 7,5 έτη και για την αδιευκρίνιστη κολίτιδα τα 9,5 έτη. Δηλαδή πρόκειται για σημαντικά νεαρότερη

μέση ηλικία από αυτήν των περιστατικών της νόσου του Crohn (12,4 έτη) και αυτό συμβαίνει γιατί η τελευταία σχετίζεται με την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων T (Benchimoletal. 2011).

Η διάγνωση δεν είναι πάντα έγκαιρη: η διαγνωστική καθυστέρηση είναι περίπου 6 μήνες για τις περιπτώσεις της ελκώδους κολίτιδας, 10 μήνες για τις περιπτώσεις της νόσου του Crohn και 9 μήνες για τις περιπτώσεις της αδιευκρίνιστης κολίτιδας. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της σωστής διάγνωσης της νόσου του Crohn είναι μεγαλύτερο εάν η νόσος επηρεάζει το εγγύς έντερο και εάν, μεταξύ των συμπτωμάτων έναρξης, λείπει η διάρροια. Σε αντίθεση με την νόσο του Crohn, η οποία είναι διαδεδομένη στους άνδρες, η ελκώδης κολίτιδα επηρεάζει άνδρες και γυναίκες με την ίδια συχνότητα. Η αδιευκρίνιστη κολίτιδα αντιπροσωπεύει περίπου το 10% όλων των διαγνώσεων των ΙΦΝΕ και δεν είναι ασυνήθιστο να το παρουσιαστεί και πριν από την ηλικία των 5 ετών (ESPGHAN 2005).

1.3. Παράγοντες Κινδύνου

1.3.1. Παθογένεση

Στοιχεία γενετικής προδιάθεσης και απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος σε συνδυασμό με άλλα ερεθίσματα συμβάλλουν στην παθογένεση των ΙΦΝΕ σε μεταβλητό βαθμό και γνωστά μόνο σε μικρό βαθμό.

i. Το γενετικό υπόστρωμα και εξοικείωση

Ένα οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ είναι ο πιο σχετικός παράγοντας κινδύνου. Ένα μέλος της οικογένειας με ΙΦΝΕ είναι παρόν στο 26-42% των ασθενών και έως και το 15% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα έχουν έναν συγγενή πρώτου βαθμού με την ίδια ασθένεια (Benchimoletal. 2011).

Ο κίνδυνος για συγγενή πρώτου βαθμού ενός ασθενή με ελκώδη κολίτιδα είναι 6-16 φορές μεγαλύτερος στο να αναπτύξει την ίδια μορφή κολίτιδας και 2-3 φορές μεγαλύτερη να αναπτύξει τη νόσο του Crohn. Εάν ανιχνευτεί η ύπαρξη της νόσου του Crohn στην οικογένεια, ο κίνδυνος για τα μέλη της είναι 3-6 φορές μεγαλύτερος για ελκώδη κολίτιδα και 5-35 φορές μεγαλύτερος για τη νόσο του Crohn. Μεταξύ των διδύμων υπάρχει 6-19% συνάφεια για ελκώδη κολίτιδα εάν είναι

μονοζυγωτικά και 0-5% εάν είναι διζυγωτικά. Πρόκειται για μια πολύ ισχυρή σχέση που υποδηλώνει την ταυτόχρονη δράση περιβαλλοντικών παραγόντων. Εννέα γενετικοί τύποι ενδιαφέροντος (IBD 1-9) είναι γνωστοί. Το γονίδιο NOD2 / CARD15, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16q στον τύπο IBD1, έδειξε ισχυρή σχέση με την νόσο του Crohn. Οι μεταλλάξεις NOD2 θα μειώσουν την υποβάθμιση των εντερικών βακτηρίων, οδηγώντας σε συσσώρευση βακτηριακών αντιγόνων που προδιαθέτουν στην ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων T. Περίπου το 40% των ασθενών με νόσο του Crohn έχουν μετάλλαξη NOD2 και ορισμένες παραλλαγές μπορούν επηρεάζουν τον τύπο της νόσου (Baumgart 2012).

Ορισμένοι γενετικοί τύποι παίζουν συγκεκριμένο ρόλο στην ελκώδη κολίτιδα, όπως για παράδειγμα ο IBD2 (χρωμόσωμα 12q), ο IBD3 (χρωμόσωμα 6p), ο IBD5 (χρωμόσωμα 5) και ο IBD9 (χρωμόσωμα 3). Επιπλέον, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του IBD3 και της ανάπτυξης εξωεντερικών εκδηλώσεων όπως ραγοειδίτιδα και αρθρίτιδα. Μέχρι σήμερα, έχουν εντοπιστεί 71 θέσεις ευαισθησίας για την νόσο του Crohn και 47 για την ελκώδη κολίτιδα, 20 εκ των οποίων μοιράζονται μεταξύ των δύο μορφών της νόσου (Benchimoletal. 2011).

ii. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Είναι πιθανό ότι στη βάση των ΙΦΝΕ υπάρχουν ένας ή περισσότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούν να σπάσουν την ισορροπία μεταξύ του βλεννογόνου ανοσοποιητικού συστήματος και της εντερικής βακτηριακής χλωρίδας σε γενετικά προδιάθετα άτομα. Πιθανοί προστατευτικοί ή προδιαθεσικοί παράγοντες μπορούν να δράσουν νωρίς στην παιδική ηλικία. Συγκεκριμένα, οι μολύνσεις από σαλμονέλα, σιγκέλη και *Campylobacter* θα διπλασιάσουν τον κίνδυνο ελκώδη κολίτιδα. Δεν υπάρχουν σταθερές ενδείξεις για το ρόλο της ψυχολογικής δυσφορίας στην ενεργοποίηση ή την επιδείνωση της ελκώδους κολίτιδας. Το κάπνισμα τσιγάρων, ενώ αντιπροσωπεύει έναν σαφή παράγοντα κινδύνου για τη νόσο του Crohn, είναι αντίθετα ένας προστατευτικός παράγοντας έναντι της ελκώδους κολίτιδας. Για πολλούς από αυτούς τους πιθανούς καθοριστικούς παράγοντες, τα στοιχεία στη βιβλιογραφία εξακολουθούν να είναι αντιφατικά και ασαφή (Benchimoletal. 2011).

iii. Ανοσοποιητικό σύστημα και φλεγμονή

Εκτός από τα συστήματα παθητικής άμυνας (βλεννογόνος μεμβράνη και ακεραιότητα των στενών συνδέσεων του επιθηλίου), τα στοιχεία της έμφυτης ανοσίας μπορούν να ρυθμίσουν την απόκριση στα βακτηριακά αντιγόνα του αυλού προκαλώντας ή ενισχύοντας τη φλεγμονώδη απόκριση στο επίπεδο του βλεννογόνου. Το κυρίαρχο πρότυπο ανοσοαπόκρισης στη νόσο του Crohn είναι του τύπου Th1 με παραγωγή TNF-άλφα, ενώ στην ελκώδη κολίτιδα είναι του τύπου Th2 με υψηλά επίπεδα των κυτοκινών IL-5 και IL-13. Μόλις ενεργοποιηθεί η φλεγμονώδης διαδικασία, αυτό στη συνέχεια υποστηρίζεται από μια πολλαπλότητα μη ειδικών μεσολαβητών (λευκοτριένια, εικοσανοειδή, ελεύθερες ρίζες, IL-1, TNF-άλφα) που ενισχύουν περαιτέρω τη βλαβερή επίδραση στον βλεννογόνο και την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Benchimoletal. 2011).

Κεφάλαιο 2. Νόσος του Crohn

2.1. Ορισμός

Η νόσος του Crohn είναι μια χρόνια διαδερμική φλεγμονώδης διαδικασία, η οποία επηρεάζει ολόκληρο το γαστρεντερικό σύστημα, από το στόμα έως τον πρωκτό, με μια τυπική τμηματική κατανομή. Η νόσος που περιορίζεται στο λεπτό έντερο βρίσκεται στο 38% των περιπτώσεων, σε συνδυασμό με τον εντοπισμό κολικού σε άλλο 38%, ενώ η απομονωμένη μορφή κολικού εμφανίζεται μόνο στο 20% των περιπτώσεων. Πρέπει να σημειωθεί η υψηλή συχνότητα (30-80%) των εγγύς εντοπισμών (άνω πεπτικού σωλήνα) της νόσου. Η πρόσφατη επαναταξινόμηση των παιδιατρικών ΙΦΝΕ (Paris 2009) έδωσε μεγαλύτερη προσοχή ακριβώς στο κριτήριο θέσης της νόσου του Crohn με όσον αφορά τις μορφές που περιλαμβάνουν εγγύς ειλεό (Levineetal. 2011).

Η απομονωμένη κολίτιδα είναι πιο συχνή στην έγκαιρη διάγνωση, ενώ, μετά από 9 χρόνια, επικρατεί ειλεϊκός εντοπισμός. Συχνά, οι ΙΦΝΕ πρώιμης έναρξης (0-2 ετών) αφορούν ασθενείς με μέλος της οικογένειας που πάσχει από ΙΦΝΕ (44% στην ομάδα 0-2 ετών, έναντι 19% στην ομάδα 3-16 ετών). Η ταξινόμηση του Παρισιού στρωματοποιεί τους ασθενείς σε σχέση με την ηλικία έναρξης, τη θέση της νόσου, την κλινική εξέλιξη και την επίδραση της νόσου του Crohn στην ανάπτυξη του παιδιού. Ο βαθμός της δραστηριότητας της νόσου κατά την έναρξη και στις επόμενες φάσεις ύφεσης και επιδείνωσης εκτιμάται με τον υπολογισμό της Παιδιατρικής Δραστηριότητας της Νόσου του Crohn (PediatricCrohn'sDiseaseActivityIndex - PCDAI). Ένα PCDAI <10 (εύρος 0-100) διακρίνει την κλινική ύφεση από την ενεργό νόσο, ενώ μια βαθμολογία > 30 αναγνωρίζει μέτρια-σοβαρή περίπτωση της νόσου. Η συστηματική χρήση του Δείκτη αυτού είναι σημαντική για την καθοδήγηση θεραπευτικών επιλογών στα διάφορα στάδια της νόσου (Hendderson&Wilson 2012).

2.2. Κλινική εικόνα της νόσου του Crohn

Σε σύγκριση με την έναρξη της ελκώδους κολίτιδας, τα συμπτώματα της νόσου του Crohn είναι πιο ποικίλα. Στο 80% των περιπτώσεων η ασθένεια ξεκινά με κοιλιακό άλγος, διάρροια, μειωμένη όρεξη και απώλεια βάρους.

Ο κοιλιακός πόνος είναι το πιο συνηθισμένο απομονωμένο σύμπτωμα, συχνά περιφερικό αλλά και στο δεξιό λαγόνιο κόλπο ή στα κάτω κοιλιακά τεταρτημόρια. Μπορεί όμως να μην υπάρχει διάρροια, ειδικά όταν η ασθένεια περιορίζεται στο λεπτό έντερο, αλλά μπορεί να γίνει ακόμα και αιματηρή. Τα περινιακά συρίγγια και τα υποτροπιάζοντα περινιακά αποστήματα μπορεί να είναι μεμονωμένα σημεία ή να σχετίζονται με κλασικά γαστρεντερικά συμπτώματα. Η διακοπή της ανάπτυξης και η ταυτόχρονη εφηβική καθυστέρηση μπορεί να προηγηθεί της ανάπτυξης εντερικών συμπτωμάτων ή να κυριαρχήσει στην έναρξη της νόσου. Το 40% των ασθενών με ΙΦΝΕ και, κατά τη διάγνωση, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με τη νόσο του Crohn αναφέρουν απώλεια βάρους. Η υψηλή συγκέντρωση προφλεγμονωδώνκυτοκινών συμβάλλει στην ανορεξία, π.χ. προσδιορίζει την αντίσταση στην αυξητική ορμόνη αναστέλλοντας την παραγωγή του IGF-1.

Η φλεγμονή του λεπτού εντέρου, ειδικά σε μορφές με επικρατέστερο ειλεϊκό εντοπισμό, είναι υπεύθυνη για τη δυσσαπορρόφηση λιπών. Όλα αυτά συνδέονται με αύξηση των δαπανών βασικής ενέργειας μετά από φλεγμονή, πυρετό και επεισόδια σήψης. Οι εντερικές μικροαιμότητες είναι η αιτία της αναιμίας ανεπάρκειας σιδήρου (Griffiths&Hugot 2008).

2.3. Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn αποτελούν τη δραστηριότητα της εντερικής φλεγμονής, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις η εξέλιξη μπορεί να είναι ανεξάρτητη και μπορεί να απαιτεί ειδική θεραπεία.

Η αρθρίτιδα και η αρθραλγία αποτελούν περίπου το 15% των εξωεντερικών εκδηλώσεων και συχνά προηγούνται της εμφάνισης γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Αρθρίτιδα τύπου 1 (παλαιότερα γνωστή ως "κολική αρθρίτιδα") περιλαμβάνει τις μεγάλες αρθρώσεις, τα γόνατα, τους γοφούς και τους αστραγάλους. Η αρθρίτιδα τύπου 2 είναι μια συμμετρική, οροαρνητική μορφή που επηρεάζει μικρές αρθρώσεις και δεν συσχετίζεται με τον βαθμό δραστηριότητας της νόσου. Μερικές φορές η τοπική αρθρίτιδα στους γοφούς και στις αρθρώσεις των ιερών είναι η πρώτη εκδήλωση νεανικής αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, που είναι γνωστό ότι σχετίζεται με τη νόσο του Crohn.

Το οζώδες ερύθημα (8-15%) και το γαστρογενές πυόδερμα (1-2%) είναι οι συχνότερες εκδηλώσεις του δέρματος. Το πρώτο σχετίζεται με τη δραστηριότητα της εντερικής νόσου ακόμη και αν δεν αντικατοπτρίζει απαραίτητα τη σοβαρότητά του, ενώ το δεύτερο τείνει να έχει ανεξάρτητη εξέλιξη και απαιτεί ειδική θεραπεία. Η οφθαλμική εμπλοκή είναι λιγότερο συχνή στα παιδιά από ό,τι στους ενήλικες, αλλά μπορεί ακόμη να οδηγήσει σε οξεία επισκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα και, σπάνια, μυοσίτιδα των τροχιακών μυών. Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα συνδέεται συχνότερα με την ελκώδη κολίτιδα, αλλά εμφανίζεται επίσης σε μορφές νόσου του Crohn με εντοπισμό κολικού.

Η έναρξη της ηπατοβολικής νόσου μπορεί να προηγηθεί της εμφάνισης εντερικών συμπτωμάτων σε περίπου 50% των περιπτώσεων. Σε ορισμένους ασθενείς περιγράφονται καταστάσεις υπερπηκτικότητας με θρομβοκυττάρωση, υπερφιμπρογενεαίμια, αύξηση των παραγόντων πήξης V και VII και μείωση της αντιθρομβίνης III και, μεταξύ αγγειακών επιπλοκών, θρόμβωσης βαθιάς φλέβας, πνευμονικής εμβολής και εγκεφαλικών αγγειακών ατυχημάτων σε ορισμένους ασθενείς (Baumgart&Sanborn 2012).

2.4. Επιπλοκές

Η στένωση του εντερικού αυλού (30% των ασθενών με τη νόσο του Crohn) είναι συνέπεια των διαδικασιών επιδιόρθωσης φλεγμονωδών βλαβών, με ουλωτική εξέλιξη των ουλών. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με τη νόσο του Crohn αναπτύσσουν αποστήματα ή περινιακά συρίγγια. Εάν εξετάσουμε επίσης ρωγμές μεταξύ των περινιακών αλλοιώσεων, ο επιπολασμός της περιπιακής νόσου σε παιδιατρικούς ασθενείς κυμαίνεται μεταξύ 14% και 60% σε κέντρα τρίτου επιπέδου. Οι ρωγμές μπορεί επίσης να είναι ασυμπτωματικές, αλλά η παρουσία βαριών και φλεγμονωδών αλλοιώσεων, συριγγίων ή αποστημάτων συμβάλλει σημαντικά στη νοσηρότητα της νόσου του Crohn, επιδεινώνοντας την πρόγνωση της (Baumgart&Sanborn 2012).

Οι ΙΦΝΕ συνδέονται συχνά με ένα ελάττωμα στην ορυκτοποίηση των οστών με τον κίνδυνο οστεοπενίας / οστεοπόρωσης. Η μειωμένη οστική πυκνότητα είναι παρούσα στο 10-14% των νέων ενηλίκων και σε πάνω από το ένα τέταρτο των ενηλίκων με ΙΦΝΕ. Οι κύριες αιτίες είναι η επιμονή της φλεγμονώδους κατάστασης,

η μειωμένη εντερική απορρόφηση της βιταμίνης D και η παρατεταμένη χρήση κορτικοστεροειδών. Η παρακολούθηση της κατάστασης των οστών με πυκνομετρία και η θεραπεία με βιταμίνη D και ασβέστιο μπορεί να είναι χρήσιμη για τον περιορισμό περαιτέρω μακροπρόθεσμων επιπλοκών (Schmidtetal. 2009).

Ο κίνδυνος νεοπλασματικού εκφυλισμού αυξάνεται σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Για μορφές της νόσου του Crohn με εμπλοκή κοιλικού, η πιθανότητα εμφάνισης καρκινώματος του παχέος εντέρου είναι συγκρίσιμες με εκείνες της ελκώδους κολίτιδας, με αθροιστική επίπτωση 8% 20 χρόνια μετά τη διάγνωση. Η παρουσία περιπιακής νόσου αντιπροσωπεύει έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου. Η χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή μακροχρόνιων βιολογικών φαρμάκων οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων (Baumgart&Sanborn 2012).

2.5. Διαγνωστική διαδικασία

2.5.1. Κλινική

Είναι απαραίτητο να διερευνηθεί το κλινικό ιστορικό, εστιάζοντας στη διάρκεια, τη θέση και την ποιότητα των συμπτωμάτων, τη συχνότητα και τη συνέπεια του οστού, την παρουσία αίματος στα κόπρανα, τον επείγοντα χαρακτήρα εκκένωσης και το νυχτερινό ξύπνημα. Πρέπει να αναζητηθεί η παρουσία συστηματικών (απώλεια βάρους, πυρετός, εξασθένιση) και εξωεντερικών συμπτωμάτων (αφθώδης στοματική κοιλότητα, δερματικές αλλοιώσεις, πόνος στις αρθρώσεις, οφθαλμικά συμπτώματα) Η φυσική εξέταση ξεκινά με την καταγραφή ανθρωπομετρικών δεδομένων και το στάδιο της εφηβείας. Η διατροφική αξιολόγηση περιλαμβάνει το βάρος, το ύψος και τις σχετικές βαθμολογίες Z και το ρυθμό ανάπτυξης. Η στοματική κοιλότητα θα πρέπει να εξεταστεί για την πιθανή παρουσία καρκίνου. Η εξέταση της κοιλιάς μπορεί να αποκαλύψει παρουσία μαζών ή λιπαρότητας στο κάτω δεξιό τεταρτημόριο(Baumgart&Sanborn 2012).

2.5.2. Εργαστηριακή

Οι εργαστηριακές έρευνες περιλαμβάνουν πλήρεις μετρήσεις αίματος με φόρμουλα, φλεγμονώδεις δείκτες, δείκτες ηπατικής, νεφρικής και παγκρεατικής

λειτουργίας και αναζήτηση αίματος απόκρυψης κοπράνων. Συχνά ευρήματα είναι η ουδετερόφιλη λευκοκυττάρωση, η μικροκυτταρική αναιμία (περίπου το 70% των ασθενών).

Η αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης απαιτεί πρωτεΐνες, λευκοματίνη, συγκέντρωση βιταμίνης D, πολεμική στάση και δοσολογία ορισμένων μικροθρεπτικών συστατικών συμπεριλαμβανομένου του ψευδαργύρου. Η διαφορική διάγνωση της δυσαπορρόφησης απαιτεί τον αποκλεισμό της κοιλιοκάκης και άλλων λοιμωδών αιτίων χρόνιας εντερικής φλεγμονής με συμπολλιέργειες για *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *enteropathogenic Escherichia coli*. Πρέπει επίσης να αποκλειστεί μια λοίμωξη από φυματίωση ή σχιστόσωμα.

Η κοπροτεκτίνη κοπράνων είναι ένας κακώς ειδικός δείκτης, αλλά είναι σε θέση να ανιχνεύσει φλεγμονή του βλεννογόνου που δεν είναι ακόμη κλινικά εμφανής και μπορεί να είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση της νόσου. Η χρήση ορολογικών δεικτών είναι χρήσιμη για την υποστήριξη της υποψίας των ΙΦΝΕ, καθοδηγώντας τη διάγνωση μεταξύ της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας, μέσω της συνδυασμένης αξιολόγησης των περιπυρηνικών αντι-ουδετερόφιλων κυτταροπλασματικών αντισωμάτων (p-ANCA) και των αντισωμάτων στο *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) (Baumgart & Sanborn 2012).

2.5.3. Ενδοσκόπηση

Συνιστάται πλήρης διάγνωση, συμπεριλαμβανομένης της ενδοσκόπησης του άνω και κάτω πεπτικού σωλήνα και η χρήση πολλαπλών μεθόδων απεικόνισης γαστρεντερικού, όπως υπερηχογράφημα, υπολογιστική τομογραφία (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI).

Σε όλες τις ύποπτες περιπτώσεις της νόσου του Crohn, ενδείκνυται η πλήρης κολονοσκόπηση με οπτικοποίηση του τελικού ειλεού και εκτέλεση πολλαπλών βιοψιών. Η κολονοσκόπηση είναι η θεμελιώδης εξέταση για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας, για τον εντοπισμό και τον ορισμό της επέκτασης της φλεγμονώδους διαδικασίας. Σε περίπου 10% των παιδιών με νόσο του Crohn, οι βιοψίες δείχνουν μεμονωμένη φλεγμονή του ειλεού απουσία αλλαγών στο παχύ έντερο (Chatueta et al. 2012).

i. Η ενδοσκόπηση με βίντεο

Εξαιρουμένης της παρουσίας εντερικών υποενωτικών οδών, η εξέταση με ενδοσκόπηση με βίντεο επιτρέπει να εντοπιστούν οι βλάβες του λεπτού εντέρου στις οδούς που δεν μπορούν να εξερευνηθούν με απλή ενδοσκόπηση, ειδικά όταν δεν ήταν δυνατή η εξερεύνηση του ειλεού κατά την κολονοσκόπηση. Σε ασθενείς με υποψίες ή ήδη διαγνωσμένη νόσο του Crohn, βοηθά στον προσδιορισμό της έκτασης και της σοβαρότητας της φλεγμονώδους διαδικασίας, στην αξιολόγηση της εμφάνισης μετεγχειρητικών υποτροπών ή της βελτίωσης των βλαβών μετά από ιατρική θεραπεία. Περιορισμοί της εξέτασης είναι το κόστος της, η ακόμη περιορισμένη εμπειρία στο παιδί και η αδυναμία βιοψίας (Chatueta. 2012).

ii. Τεχνικές απεικόνισης

Η ακτινολογική μελέτη με αντίθεση (κλύσμα ή / και μικρό έντερο) είναι μια μέθοδος που έχει όρια ευαισθησίας στον εντοπισμό πρώιμων βλαβών του βλεννογόνου, δεν επιτρέπει τη μελέτη της «διαδερμικής» επέκτασης της νόσου και, εάν επαναληφθεί με την πάροδο του χρόνου, την εκθέτει σε σημαντική δόση ακτινοβολίας.

Ο υπέρηχος, που πραγματοποιείται από έναν ειδικό χειριστή, είναι μια εξέταση με εξαιρετική ευαισθησία στον εντοπισμό των χαρακτηριστικών της πάχυνσης του εντερικού τοιχώματος, ιδίως του τελευταίου ειλεϊκού βρόχου. Στο παιδί, μπορεί να εξεταστεί μια εξέταση διαλογής η οποία, σε συνδυασμό με την αξιολόγηση της καλπροτεκτίνης κοπράνων, pANCA / ASCA, επιτρέπει την πρόβλεψη ή τον αποκλεισμό της πιθανότητας ΙΦΝΕ με πολύ υψηλή αξιοπιστία. Ο υπέρηχος επιτρέπει επίσης τον εντοπισμό τυχόν κοιλιακών επιπλοκών τύπου στένωσης ή συριγγίων ή αποστημάτων, ενώ έχει ελάχιστη χρησιμότητα για την αξιολόγηση της κολικής νόσου. Πρόσφατα εισήχθη η μέθοδος υπερήχων με μέσο αντίθεσης (υπερηχογράφημα ενισχυμένου με αντίθεση λεπτού εντέρου), η οποία σε σύγκριση με τον παραδοσιακό υπέρηχο έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα στον προσδιορισμό της θέσης και της έκτασης της νόσου.

Η αξονική τομογραφία έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στον εντοπισμό των εντερικών και εξωεντερικών εντοπισμών της νόσου του Crohn, καθώς και στην

αξιολόγηση επιπλοκών αποστήματος και φλεγμονωδών μαζών στην κοιλιακή περιοχή.

Η μαγνητική τομογραφία είναι, ειδικά στην παιδιατρική, η εξέταση της επιλογής λόγω της απουσίας ακτινοβολίας και του εύρους του πεδίου μελέτης, η οποία περιλαμβάνει τους ιστούς του ειλεού, του παχέος εντέρου και του πυελικού ιστού. Στην οξεία φάση, το entero-MRI έχει υψηλή ευαισθησία (90%) και εξειδίκευση στον εντοπισμό φλεγμονωδών ιστών, αξιολογώντας επίσης τη δραστηριότητα της νόσου με βάση τον βαθμό πυκνότητας τοιχώματος και τα χαρακτηριστικά αντίθεσης. Έχει μεγάλη χρησιμότητα στη μελέτη των εντερικών συστολών και των μη εντερικών συριγγίων (περινεϊκό, εντεροδερμικό, εντεροκολπικό, εντεροκολπικό και εντερο-κεντρικό), ενώ η ακρίβεια στην αξιολόγηση των εντερικών συρίγγων είναι χαμηλότερη από ό, τι με τις συμβατικές τεχνικές αντίθεσης. Διαθέτει εξαιρετική ευαισθησία (90-100%) στον εντοπισμό ενδοκοιλιακών αποστημάτων (Chatueta. 2012).

2.6. Θεραπεία

2.6.1. Στόχοι θεραπείας

Η θεραπεία της νόσου του Crohn αποσκοπεί στην επίτευξη κλινικής ύφεσης «χωρίς στεροειδή», αποφεύγοντας την εξάρτηση από φλοιό και την αντίσταση, την ύφεση «βλεννογόνου» με επούλωση εντερικών βλαβών, τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την επανάληψη της αύξησης του βάρους.

Η πρόληψη και η θεραπεία των συστολών και των συριγγίων είναι θεμελιώδους σημασίας προκειμένου να καθυστερήσει όσο το δυνατόν περισσότερο η χειρουργική θεραπεία.

Η έκταση και ο φαινότυπος της νόσου καθοδηγούν τις θεραπευτικές επιλογές, οι οποίες πρέπει να επανεκτιμηθούν και ενδεχομένως να τροποποιηθούν με βάση την κλινική ανταπόκριση (Baumgart&Sanborn 2012).

2.6.2. Διατροφική θεραπεία

Η αποκλειστική εντερική σίτιση είναι η πρώτη επιλογή θεραπείας για την πρόκληση ύφεσης σε παιδιά και εφήβους με τη νόσο του Crohn. Η

αποτελεσματικότητα είναι συγκρίσιμη με αυτή των κορτικοστεροειδών και αποφεύγει τις παρενέργειες της παρατεταμένης χρήσης. Η διατροφική θεραπεία προκαλεί ύφεση σε περισσότερο από το 90% των ειλεϊκών μορφών, στο 80% των ειλεοκολικών μορφών και στο 50% της νόσου του Crohn με εντοπισμό κολικού (Kimetal. 2011).

2.6.3. Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή αντιπροσωπεύουν τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται παραδοσιακά στην επαγωγή ύφεσης σε οξείες μέτριες-σοβαρές μορφές της νόσου του Crohn κατά την έναρξη, ενώ δεν παίζουν ρόλο στη διατήρηση της ύφεσης. Λόγω των γνωστών παρενεργειών στην παρατεταμένη χρήση και των προβλημάτων της εξάρτησης από φλοιό και της αντοχής στο φλοιό, οι τρέχουσες θεραπευτικές στρατηγικές στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση της χρήσης τους όσο το δυνατόν περισσότερο. Η πρεδνιζόνη (1-2 mg / kg / ημέρα, μέγιστο 40-60 mg / ημέρα) χρησιμοποιείται στην πρόκληση ύφεσης σε μέτριες-σοβαρές μορφές. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί σε πλήρη δόση για 2-4 εβδομάδες έως ότου επιτευχθεί κλινική ύφεση με προοδευτική μείωση της δόσης σε 4-8 εβδομάδες. Η βουδεσονίδη (9 mg / ημέρα) επιβαρύνεται με λιγότερες παρενέργειες και ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριων μορφών νόσου του Crohn και σε ασθενείς με προηγούμενες σημαντικές παρενέργειες με παραδοσιακά στεροειδή. Η βουδεσονίδη (6 mg / ημέρα για 6 μήνες) έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της φαρμακολογικά επαγόμενης ύφεσης. Τα στεροειδή δεν μπορούν να προκαλέσουν επούλωση των βλεννογόνων (Kimetal. 2011).

2.6.4. Αμινοσαλικυλικά

Τα αμινοσαλικυλικά, η σουλφασαλαζίνη και η μεσαλαζίνη (5-ASA), χρησιμοποιούνται στην επαγωγή ύφεσης σε μέτρια, ειλεοκολική ή κολική νόσο του Crohn. Δεν προκαλούν επούλωση των βλεννογόνων. Η σουλφασαλαζίνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενες παρενέργειες όπως πονοκέφαλο, ναυτία, επιγαστραλγία και διάρροια στο 40% των ασθενών. Το 5-ASA είναι καλύτερα ανεκτό (15% παρενέργειες), αλλά σπάνια μπορεί να είναι νεφρο- και ηπατοτοξικό. Η ένδειξη είναι η χρήση 5-ASA σε υψηλές δόσεις (50-100 mg / kg / ημέρα), παρακολουθώντας τακτικά τη λειτουργία των νεφρών και του ήπατος. Προς το παρόν δεν υπάρχει

ένδειξη σχετικά με τη χρήση αμινοσαλικυλικών για τη διατήρηση ύφεσης της νόσου του Crohn (Kimetal. 2011).

2.6.5. Ανοσορυθμιστές

Κατά μέσο όρο δύο χρόνια μετά τη διάγνωση, περίπου το 75% των ασθενών με νόσο του Crohn υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσορυθμιστές, φάρμακα ικανά να προκαλέσουν κλινική ύφεση και ταυτόχρονα επούλωση ενδοσκοπικών βλαβών.

Η αζαθειοπρίνη (AZA) και η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) είναι ανάλογα πουρίνης που παρεμβαίνουν στη σύνθεση RNA και DNA, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων T και B. Η αζαθειοπρίνη μετατρέπεται γρήγορα σε 6-MP από το ένζυμο τρανσφεράσης γλουταθειόνης-S. Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν μυελοτοξικότητα με λευκοπενία και θρομβοπενία, λοιμώξεις, ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η αζαθειοπρίνη διαρκεί περίπου 12-18 εβδομάδες για να είναι αποτελεσματική και ως εκ τούτου δεν παίζει ρόλο στη θεραπεία οξέων φάσεων, αλλά πρέπει να σχετίζεται με άλλα φάρμακα "γέφυρας", όπως τα στεροειδή ή τη διατροφική θεραπεία.

Οι ενδείξεις για τη χρήση του AZA και του 6-MP είναι μέτριες προς σοβαρές μορφές της νόσου του Crohn, ήδη από την έναρξη της νόσου, σε συνδυασμό με θεραπεία στεροειδών ή διατροφική θεραπεία. Το AZA ενδείκνυται επίσης για τη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με εθισμό στα στεροειδή ή με περισσότερες από δύο υποτροπές ανά έτος. Η συνιστώμενη δόση είναι 1-1,5 mg / kg / ημέρα έως το πολύ 3 mg / kg / ημέρα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, είναι απαραίτητος ο έλεγχος του αίματος, τις τρανσαμινασές και τις αμυλάσες, αρχικά με εβδομαδιαία παρακολούθηση και μετά σε μεγαλύτερα διαστήματα. Σε περίπτωση μείωσης των λευκοκυττάρων κάτω από 3000 / mm³, αιμοπεταλίων κάτω από 120.000 / mm³ ή αύξηση των τρανσαμινασών και αμυλασών, ενδείκνυται εναιώρημα ή μείωση της δοσολογίας. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξεταστεί μετά από 4 χρόνια διατήρησης της ύφεσης. Ο κίνδυνος νεοπλασμάτων, ιδίως λεμφωμάτων, φαίνεται να αυξάνεται σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, αλλά είναι γενικά πολύ απομακρυσμένος.

Η μεθοτρεξάτη, ανταγωνιστής φολικού οξέος, έχει περιορισμένη εφαρμογή στην νόσο του Crohn. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν δεν επιτυγχάνεται ύφεση με

AZA ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με AZA που έχουν παρουσιάσει σοβαρές παρενέργειες. Η δοσολογία είναι 10-15 mg / m² με εβδομαδιαία υποδόρια ένεση. Η κυκλοσπορίνη είναι ένα ανοσοκατασταλτικόμακρολίδιο, η χρήση του οποίου είναι εξαιρετικά περιορισμένη στη νόσο του Crohn: σε υψηλές και δυνητικά νεφροτοξικές δοσολογίες, μπορεί να ενδείκνυται στην πρόκληση ύφεσης (αλλά όχι στη συντήρηση) και σε πυρίμαχες μορφές συσσωματωμένης νόσου του Crohn.

Η θαλιδομίδη είναι ένα φάρμακο με αντιφλεγμονώδη δράση που εκφράζεται μέσω της αναστολής των κυτοκινών, συγκεκριμένα του TNF-άλφα και μιας αντιαγγειογόνου δράσης. Στο πλαίσιο της νόσου του Crohn, έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό τόσο στην πρόκληση κλινικής ύφεσης, στην εξοικονόμηση στεροειδών όσο και στη φάση συντήρησης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί σε συμβατικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες και σε μορφές περινιαίας νόσου (Kimetal. 2011, Sandhuetal. 2010).

2.6.6. Βιολογικά φάρμακα

Η χρήση βιολογικών φαρμάκων στη νόσο του Crohn για τις περιπτώσεις των ενηλίκων έχει πλέον τεκμηριωθεί. Στην παιδική ηλικία, η εμπειρία είναι πιο πρόσφατη, αλλά υπάρχουν καλά στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Το Infliximab (IFX) είναι ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται εναντίον του TNF-άλφα. Η IFX έχει δείξει την αποτελεσματικότητά της στην πρόκληση και διατήρηση ύφεσης σε μέτρια-σοβαρή ανθεκτική στο φλοιό ή εξαρτώμενη από κορτικοστεροειδή νόσο του Crohn, ανθεκτική στις συμβατικές θεραπείες. Επιπλέον, η IFX προκαλεί επούλωση του βλεννογόνου στο 30-70% των ασθενών. Το επαγωγικό θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει χορήγηση σε 0, 2 και 6 εβδομάδες σε δόση 5 mg / kg, ακολουθούμενη από συντήρηση στα 5-10 mg / kg κάθε 8 εβδομάδες. Η συνδυασμένη χρήση του IFX + AZA φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία. Ωστόσο, η σχετική χρήση αυτών των δύο φαρμάκων είναι αμφιλεγόμενη λόγω του πιθανού κινδύνου ανάπτυξης λεμφωμάτων ηπατο-σπληνικών T-κυττάρων. Η τρέχουσα τάση είναι η χρήση του συνδυασμού IFX + AZA ως θεραπεία «γεφύρωσης» για 3-6 μήνες πριν από τη μετάβαση στη συντήρηση μονοθεραπείας IFX.

Η επαγόμενη ύφεση φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με IFX και έχουν πρόσφατη διάγνωση της νόσου του Crohn, λιγότερο από 2 χρόνια.

Αυτή η παρατήρηση οδήγησε σε σύγκριση δύο διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων: την παραδοσιακή στρατηγική ενίσχυσης, η οποία περιλαμβάνει τη χρήση IFX μετά την αποτυχία συμβατικών θεραπειών και τη στρατηγική από πάνω προς τα κάτω, η οποία περιλαμβάνει την πρώιμη χρήση της σε ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με συμβατικές θεραπείες. Παρόλο που υπάρχουν ενδείξεις μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας της προσέγγισης από πάνω προς τα κάτω (η IFX σχετίζεται με την AZA ως θεραπεία πρώτης επιλογής), αυτή η στρατηγική δεν συνιστάται ακόμη αδιακρίτως σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn. Ακόμη και σε παιδιά / εφήβους συρίγγια και περιαική νόσο, η IFX έχει δείξει εξαιρετικά αποτελέσματα.

Η θεραπεία με IFX ενέχει αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων φυματίωσης και ηπατίτιδας Β και πρέπει να αποκλειστούν πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σε ασθενείς που καθίστανται ανθεκτικοί στο IFX ή παρουσιάζουν υπερευαισθησία, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το adalimumab (ADM), ένα εντελώς ανθρώπινο ανασυνδυασμένο αντι-TNF-άλφα μονοκλωνικό αντίσωμα. Η ADM είναι αποτελεσματική στην πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης, αν και η εμπειρία στα παιδιά εξακολουθεί να είναι περιορισμένη (Kimetal. 2011).

2.6.7. Αντιβιοτικά

Η σιπροφλοξασίνη και η μετρονιδαζόλη, μόνες ή σε συνδυασμό, χρησιμοποιούνται ως επικουρική θεραπεία στις οξείες φάσεις της νόσου, για τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την πρόκληση ύφεσης. Η αποτελεσματικότητα αποδεικνύεται, ειδικότερα, σε μορφές με εντοπισμό κολικού, σε περιαική ή συριγγώδη νόσο και σε σηπτικές επιπλοκές (Kimetal. 2011).

2.6.8. Άλλες θεραπείες

Η λευκοκυφαίρεση, ενώ αποδεικνύει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην ελκώδη κολίτιδα, ενδείκνυται στη νόσο του Crohn ανθεκτική σε άλλες θεραπείες. Δεν

υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση προβιοτικών και ιχθυελαίου, παρόλο που φαίνεται να έχουν κάποια αποτελεσματικότητα στη διατήρηση της ύφεσης (Baumgart&Sanborn 2012).

2.7. Χειρουργική επέμβαση

Η χειρουργική επέμβαση βρίσκει εφαρμογή στη θεραπεία ασθενών ανθεκτικών σε ιατρικές θεραπείες, σε στενωτικές επιπλοκές, παρουσία συριγγίων, περινιαίας νόσου και αποστημάτων. Η ειδική ένδειξη της παιδιατρικής-εφηβικής ηλικίας είναι καταστολή. Στην περινιαία κολίτιδα και στις επιπλοκές της, η θεραπεία στοχεύει να είναι όσο το δυνατόν συντηρητικότερη, προσπαθώντας να ανακουφίσει τα συμπτώματα και να ελαχιστοποιήσει τα χειρουργικά αποτελέσματα. Στις εντερικές στενώσεις είναι προσβάσιμες ενδοσκοπικά, η θεραπεία με πνευματική διαστολή μπορεί να είναι μια αποφασιστική ή παρηγορητική παρέμβαση πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Σε όλες τις περιπτώσεις, η χειρουργική προσέγγιση της στένωσης της νόσου του Crohn πρέπει να προσανατολιστεί προς τη μέγιστη εξοικονόμηση εντερικού ιστού, περιορίζοντας τις εκλεκτικές παρεμβάσεις και προτιμώντας συντηρητικές παρεμβάσεις όπως η αυστηροπλαστική. Οι μετεγχειρητικές υποτροπές είναι συχνές (7%, 36% και 48% αντίστοιχα σε 1, 5 και 10 χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση), ειδικά σε ειλεοκολικούς εντοπισμούς (Baumgart&Sanborn 2012).

Κεφάλαιο 3. Ελκώδη κολίτιδα και απροσδιόριστη κολίτιδα

3.1. Ελκώδη και αδιευκρίνιστη κολίτιδα - Διαφορές

Η φλεγμονή της ελκώδους κολίτιδας περιορίζεται κλασικά στο κόλον έντερο με συνεχή επέκταση ξεκινώντας αρχικά από το ορθό και με εμπλοκή που τείνει να παραμένει περιορισμένη στην επιφάνεια του βλεννογόνου.

Συγκεκριμένα διακρίνονται οι ακόλουθοι τύποι: i) ελκώδης πρωκτίτιδα, ii) ελκώδης κολίτιδα του αριστερού παχέος εντέρου, iii) εκτεταμένη ελκώδης κολίτιδα και iv) παγκολίτιδα. Η ενδοσκοπική εικόνα χαρακτηρίζεται από την παρουσία ελκών, ευθρυπτότητας και ερυθήματος του βλεννογόνου και απώλεια αγγειακού σχεδιασμού. Ιστολογικά, η φλεγμονή περιορίζεται στον βλεννογόνο με παραμόρφωση των κρύπτων, κρυπτικών αποστημάτων, εξάντληση βλεννογόνων κυττάρων και μερικές φορές βλεννογόνων κοκκιωμάτων. Ωστόσο, στο 50-70% των περιπτώσεων είναι επίσης δυνατό να εντοπιστούν αλλοιώσεις στην ανώτερη πεπτική οδό (Croft 2012).

Ο ορισμός της αδιευκρίνιστης κολίτιδας υπόκειται ακόμη σε διαφορετικές ερμηνείες. Με την πιο κοινή έννοια και σύμφωνα με τα κριτήρια του Πόρτο, τα οποία το 2003 καθόρισαν τη διαγνωστική διαδικασία για τις ΙΦΝΕ, ο όρος της ελκώδους κολίτιδας χρησιμοποιείται για τον ορισμό της χρόνιας εντερικής φλεγμονής που περιορίζεται στο κόλον έντερο, η οποία, μετά από πλήρη ενδοσκοπική αξιολόγηση, ιστολογική και ακτινολογική του πεπτικού σωλήνα, δεν πληροί τις απαιτήσεις ταξινόμησης είτε της νόσου του Crohn είτε της ελκώδους κολίτιδας (Croft 2012).

Στην πρόσφατη ταξινόμηση του Μόντρεαλ (2005) η αδιευκρίνιστη κολίτιδα ορίστηκε επίσης ως «μη ταξινομημένη φλεγμονώδης νόσος του εντέρου» σε ασθενείς με ενδείξεις ΙΦΝΕ που εμπλέκουν το κόλον έντερο, χωρίς εμπλοκή του λεπτού εντέρου, απουσία οριστικής ιστολογικής διάγνωσης της νόσου του Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας. Η επιμονή των αβεβαιοτήτων ταξινόμησης καθιστά δύσκολη την κατανόηση εάν η αδιευκρίνιστη κολίτιδα αντιπροσωπεύει μόνο μια παροδική διάγνωση εν αναμονή μιας πιο εμφανούς αλλαγής προς μία από τις δύο γνωστές μορφές ΙΦΝΕ, ή μάλλον μια συγκεκριμένη παθολογική οντότητα από φαινοτυπική και, ίσως, από γονοτυπική άποψη (Levineetal. 2011).

3.2. Κλινική εικόνα ελκώδους και αδιευκρίνιστης κολίτιδας

Η έναρξη της ελκώδους και της αδιευκρίνιστης κολίτιδας χαρακτηρίζεται από την παρουσία αιματηρής διάρροιας, κοιλιακού πόνου και τενεσμού για περισσότερο από δύο εβδομάδες. Λιγότερο συχνές είναι η απώλεια βάρους (30%), η ανορεξία (10%) ή η βαθιά εξασθένηση (10-15%). Το 11% των ασθενών έχει οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ. Μπορεί να υπάρχει πόνος στην αριστερή λαγόνια φάσα με σημάδια αναιμίας ή αρθρίτιδας. Εάν τα κλινικά συμπτώματα είναι πιο εμφανή, με συστηματική φλεγμονώδη εικόνα, πυρετό, ταχυκαρδία, αναιμία, υπολευκωματιδιακή αναιμία και κοιλιακή ένταση, θα πρέπει να υπάρχει υποψία για τοξική διάταση του παχέος εντέρου που μπορεί να εμφανιστεί στο 10% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Είναι μια σοβαρή εικόνα, με θνησιμότητα 1%, που απαιτεί εντατική θεραπεία και χειρουργική παρακολούθηση. Η ορθική εμπλοκή μόνη της, λιγότερο συχνή στα παιδιά από ό,τι στους ενήλικες, συνοδεύεται γενικά από αίμα στα κόπρανα (Turneretal. 2007,Romanoetal. 2008).

3.3. Ταξινόμηση του Μόντρεαλ και Παρισιού

Η πρόσφατη επαναταξινόμηση των ΙΦΝΕ - η λεγόμενη ταξινόμηση του Παρισιού - λαμβάνει επίσης υπόψη ορισμένες ιδιαιτερότητες παιδιατρικής νόσου για την ελκώδη κολίτιδα. Πρώτον, εισάγει ένα κριτήριο διαχωρισμού ανά ηλικία, με βάση τη μεγαλύτερη θεραπευτική δέσμευση και την εμφάνιση επιπλοκών κατά τα πρώτα 10 χρόνια της ζωής. Προτείνεται μια περαιτέρω διαστρωμάτωση για παιδιά ηλικίας 0-2 ετών που έχουν μεγαλύτερη εξοικείωση (44% έναντι 19% στην ομάδα ηλικίας 2-16 ετών) και μια ιδιαίτερα απαιτητική πορεία της νόσου. Επιπλέον, εντοπίζονται τέσσερις φαινότυποι επέκτασης (πρωκτίτιδα, αριστερή ελκώδης κολίτιδα, εκτεταμένη ελκώδη κολίτιδα, παγκολίτιδα).

Η σταδιοποίηση της σοβαρότητας της νόσου έχει μεγάλη σημασία κατά την έναρξη και στις επόμενες φάσεις ύφεσης και επιδείνωσης. Για το σκοπό αυτό, επικυρώθηκε ο Δείκτης Δραστηριότητας Παιδιατρικής Ελκώδης Κολίτιδας (PediatricUlcerativeColitisActivityIndex - PUCAI) ο οποίος βάσει βαθμολογίας 0-85 επιτρέπει την ταξινόμηση της κατάστασης της νόσου και τον ορισμό σοβαρής επιδείνωσης εάν η βαθμολογία είναι ≥ 65 . Ο ορισμός της βαθμολογίας στις διάφορες

φάσεις της νόσου έχει σημαντικές συνέπειες θεραπευτικές και προγνωστικές (Levineetal. 2011).

3.4. Εξωεντερική Ελκώδη κολίτιδα και αδιευκρίνιστη κολίτιδα

Εξωτερικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά την παρακολούθηση στο 25-35% των ασθενών με ΙΦΝΕ. Δεν συσχετίζονται πάντα με τον βαθμό δραστηριότητας της νόσου και μπορεί να ξεκινήσουν πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την έναρξη των γαστρεντερικών συμπτωμάτων.

Η αρθροπάθεια, ή ακόμη και η απλή αρθραλγία, είναι συχνή (20-25%) επίσης ως συμπτωματικό σύμπτωμα της ελκώδους κολίτιδας (6%) ή της αδιευκρίνιστης κολίτιδας (4%). Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η σακχαριλίτιδα επηρεάζουν το 1-4% των ασθενών, γενικά θετικό στο HLA-B27. Το γόγγειοπυόδερμα και το οζώδες του ερυθήματος είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις του δέρματος και μπορεί να προηγούνται των εντερικών συμπτωμάτων. Η πρώτη εμφανίζεται συχνότερα στη νόσο του Crohn από ό,τι στην ελκώδη κολίτιδα, ενώ η δεύτερη είναι πιο χαρακτηριστική της ελκώδους κολίτιδας, αν και αρκετά σπάνια σε παιδιά. Η επισκληρίτιδα και η ραγοειδίτιδα αντιμετωπίζονται στο 1-3% των ασθενών. Η επισκληρίτιδα μπορεί να είναι ασυμπτωματική ενώ η ραγοειδίτιδα ξεκινά με πόνο, φωτοφοβία και πονοκέφαλο και διαγιγνώσκεται με εξέταση λαμπτήρων.

Η αύξηση των τρανσαμινασών είναι αρκετά συχνή στην ελκώδη κολίτιδα και μπορεί να σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ή με ταυτόχρονες ιογενείς λοιμώξεις. Εάν επιμένει, μπορεί να υποδηλώνει πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα ή χρόνια αυτοάνοση ηπατίτιδα. Η χολαγγειογραφία μαγνητικής τομογραφίας, η βιοψία του ήπατος και η ορολογία επιλύουν τις διαγνωστικές αμφιβολίες. Στο 3% των περιπτώσεων, ηπατική νόσος υπάρχει ήδη κατά την έναρξη της νόσου. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 3-5% των παιδιών με ελκώδη κολίτιδα θα αναπτύξουν σκληρυντική χολαγγειίτιδα και λιγότερο από 1% αυτοάνοση ηπατίτιδα. Σε ασθενείς με σκληρυντική χολαγγειίτιδα και ελκώδη κολίτιδα, ο κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου και χολαγγειοκαρκινώματος είναι υψηλότερος.

Θρομβοεμβολικά ατυχήματα (θρόμβωση βαθιάς φλέβας και πνευμονική εμβολή) είναι πιθανά πάνω από όλα πριν από την ηλικία των 40 ετών. Υπάρχουν σπάνιες αναφορές για αυτοάνοσες θρομβοκυτταροπενίες και αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες. Η οστεοπενία και η οστεοπόρωση μπορούν να παρέμβουν σε δευτερογενή έως παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (Glick&Carvalho 2011).

3.5. Επιπλοκές

Το τοξικό μεγακόλωνα, η νεοπλασία και η αιμορραγία μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της νόσου σε οποιαδήποτε ηλικία. Το τοξικό μεγακόλωνα, μια σοβαρή επιπλοκή, εκδηλώνεται με διαστολή κόλου (> 55 mm στον ενήλικα και στο παιδί > 11 ετών, > 40 mm στο μικρότερο παιδί), πυρετό, ταχυκαρδία και κοιλιακή διάταση. Δεν είναι συνηθισμένο στα παιδιά αλλά έχει συνολικό κίνδυνο 5% σε ελκώδη κολίτιδα. Σε αυτήν την περίπτωση, η φλεγμονή τείνει να εκτείνεται σε ολόκληρο το τοίχωμα του παχέος εντέρου. Τα φάρμακα που μειώνουν την εντερική κινητικότητα, τα αντιχολινεργικά, τα αντιδιαρροϊκά, τα αντικαταθλιπτικά και η ταχεία απόσυρση του 5-ASA ή των κορτικοστεροειδών αυξάνουν τον κίνδυνο μεγακόλωνα.

Η αξιολόγηση της σοβαρότητας βασίζεται σε: αριθμό απορρίψεων, πυρετό, ταχυκαρδία, αιματοκρίτη και λευκωματίνη. Η θεραπεία είναι εντατική με χειρουργική αξιολόγηση, ανίχνευση της τοξίνης *Clostridium difficile*, διατήρηση της υδροηλεκτρολυτικής ισορροπίας και θεραπεία στεροειδών υψηλής δόσης. Η παρακολούθηση πρέπει να είναι σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας με περιοδική (κάθε 8-12 ώρες) ακτινογραφία της κοιλιάς για να εκτιμηθεί η διαστολή του παχέος εντέρου και να αποκλειστεί η διάτρηση. Η συνετή εντερική διατροφή μπορεί να διατηρηθεί, η οποία ενέχει μικρότερο κίνδυνο από την παρεντερική. Τα αντιβιοτικά (αμπικιλίνη, γενταμικίνη, μετρονιδαζόλη) έχουν αμφίβολη αποτελεσματικότητα. Η χρήση IFX, κυκλοσπορίνης ή τακρόλιμους πρέπει να αξιολογείται με εξαιρετική προσοχή και δεν συνιστάται. Η κολεκτομή έκτακτης ανάγκης παραμένει η απόλυτη λύση για ασθενείς που δεν παρουσιάζουν βελτίωση εντός 48 ωρών ή που υποφέρουν από διάτρηση ή αιμορραγία.

Ο κίνδυνος νεοπλασματικού εκφυλισμού στην ελκώδη κολίτιδα επιβεβαιώθηκε με μια σωρευτική συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου

ίση με 2% στα 10 χρόνια, 8% στα 20 χρόνια και 18% στα 30 χρόνια από τη διάγνωση. Εκτός από τη διάρκεια της νόσου, άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η επέκταση (υψηλότερος κίνδυνος στην παγκολίτιδα), η πρωτοπαθής σκλήρυνση της χολαγγειίτιδας, το οικογενειακό ιστορικό του καρκίνου του παχέος εντέρου, η συμμετοχή του ειλεού, ο βαθμός χρόνιας φλεγμονής και οι φλεγμονώδεις ψευδοπολίτες. Η ενδοσκοπική παρακολούθηση πρέπει να ξεκινά στην ελκώδη κολίτιδα με περισσότερα από τα δύο τρίτα του παχέος εντέρου 8-10 χρόνια μετά τη διάγνωση (15-20 χρόνια εάν εμπλέκεται μόνο το αριστερό κόλον) με κολonosκόπηση να επαναλαμβάνονται κάθε 1-2 χρόνια τακτικά απουσία δυσπλασία ή νεοπλασία (Ordasetal. 2012).

Η παιδιατρική έναρξη της ελκώδους κολίτιδας πρέπει να ακολουθεί το ίδιο προληπτικό πρότυπο. Οι ενδοσκοπικές βιοψίες θα είναι πολλές (διαστήματα άνω των 30 στα 10 cm). Η στάση απέναντι στην δυσπλασία υψηλού βαθμού και, ακόμη περισσότερο, οι καρκινικές αλλοιώσεις θα είναι επιθετικές, μελετώντας την κολεκτομή. Χαμηλού βαθμού δυσπλασίες μπορεί να ωφεληθούν, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, από ενδοσκοπική θεραπεία εκτομής και εντατική παρακολούθηση (Turner&Griffiths 2011).

3.6. Διάγνωση ελκώδους κολίτιδας

Η διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας προκύπτει από μια αξιολόγηση που περιλαμβάνει κλινικά, αναμνηστικά, εργαστηριακά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά στοιχεία. Πρώτα απ' όλα, είναι απαραίτητο να αποκλειστούν οι ταυτόχρονες μολυσματικές διεργασίες και, εάν είναι ΙΦΝΕ, να γίνει διάκριση σε ποια από τις τρεις μορφές κατηγοριοποιείται. Εκτός από το προσωπικό ιστορικό, το οικογενειακό ιστορικό, η εφηβική ανάπτυξη, οποιαδήποτε αναπτυξιακή ανεπάρκεια και την παρουσία περιπνευματικής νόσου (το τελευταίο πιο ενδεικτικό της νόσου του Crohn) θα πρέπει να διερευνηθεί (Bousvarosetal. 2007).

Είναι σημαντικό να παρακολουθείται το βάρος, το ύψος και η ταχύτητα ανάπτυξης. Η αιματηρή διάρροια με κοιλιακό άλγος είναι έντονα ενδεικτική της κολικής φλεγμονής, ενώ η ανώδυνη πρωκτική αιμορραγία είναι πιο πιθανό να υποδηλώνει έναν πολύποδα, μια αγγειακή ανωμαλία, ένα εκκολπίσμα του Meckel, μια εγκοπή ή εντερική ισχαιμία. Η αιμορραγία με συμπιεσμένα κόπρανα μπορεί να

υποδηλώνει την παρουσία πρωκτικών ρωγμών. Η ηλικία του παιδιού είναι σχετική: στο μικρό παιδί πρέπει να ληφθεί υπόψη η νεκρωτική εντερίτιδα, η εντεροκολίτιδα irschsprung και η αλλεργική κολίτιδα. Λοιμώδης εντεροκολίτιδα που προκαλείται από Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Aeromonas, ορισμένα στελέχη E coli, Giardialamblia και Entamoebahistolytica είναι συχνότερα σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους και, σε κάθε περίπτωση, μια θετική καλλιέργεια δεν πρέπει να αποκλείει την συνακόλουθη παρουσία ΙΦΝΕ. Η φυματίωση πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση (Turner&Griffiths 2011).

3.6.1. Εργαστηριακή αξιολόγηση με δείκτες φλεγμονής

Η αρχική εργαστηριακή αξιολόγηση περιλαμβάνει την ανάλυση του αίματος και τις καλλιέργειες. Η ουδετεροφιλική λευκοκυττάρωση, η μικροκυτταρική αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου και η θρομβοκυττάρωση είναι συχνές. Το ESR και το CRP μπορεί να αυξηθούν στις φάσεις της δραστηριότητας της νόσου, αλλά δεν είναι ευαίσθητα και υπάρχουν επίσης σε άλλες ιογενείς ή βακτηριακές μολυσματικές μορφές. Η ομαλότητά τους δεν αποκλείει την παρουσία σημαντικής φλεγμονής του βλεννογόνου. Στο 60% των παιδιών με ελκώδη κολίτιδα υπάρχει αύξηση του CRP (100% στη νόσο του Crohn) και στο 23% αύξηση του ESR (85% στη νόσο του Crohn).

Η αναζήτηση για το C. difficile τοξίνη πρέπει να γίνεται σε όλες τις περιπτώσεις ανεξάρτητα από τη χρήση αντιβιοτικών. Η χρήση καλπροτεκτίνης κοπράνων είναι ένα σχετικά μη ειδικό σημάδι εντερικής φλεγμονής, αλλά είναι σε θέση να ανιχνεύσει φλεγμονή του βλεννογόνου που δεν είναι ακόμη κλινικά εμφανής και μπορεί να είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση της νόσου. Τα αντιπυρηνικά αντι-κυτταροπλασματικά αντισώματα (p-ANCA) εντοπίζονται στο 40-80% των ατόμων με ελκώδη κολίτιδα και μόνο στο 10-27% αυτών με νόσο του Crohn. Είναι δοκιμές ικανές να καθοδηγήσουν τη διάγνωση, αλλά δεν είναι απολύτως επαρκείς για τη διάκριση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn. Από την άλλη πλευρά, δεν είναι πολύ χρήσιμα στην αδιευκρίνιστη κολίτιδα επειδή το 50% των ασθενών είναι αρνητικοί τόσο για το p-ANCA όσο και για το ASCA όχι μόνο κατά τη διάγνωση αλλά και μετά από χρόνια. Μεταξύ αυτών που είναι θετικοί για το p-ANCA, η εξέλιξη είναι πιο πιθανή (63%) προς ελκώδη κολίτιδα. Η συνδυασμένη

χρήση καλπροτεκτίνης κοπράνων, pANCA / ASCA και υπερηχογραφικής αξιολόγησης του τελευταίου ειλεϊκού βρόχου καθιστά δυνατή την πρόβλεψη ή τον αποκλεισμό της πιθανότητας ΙΦΝΕ με αξιοπιστία μεγαλύτερη από 99% (Wilsonetal. 2010).

3.6.2. Ενδοσκόπηση και ακτινολογική απεικόνιση

Τα διαγνωστικά όργανα είναι απλούστερα από ό,τι στη νόσο του Crohn, καθώς η προσβεβλημένη οδός - το παχύ έντερο – καλύπτεται πλήρως ενδοσκοπικά και η ιστολογική βλάβη, περιοριζόμενη στον βλεννογόνο και το υποβλεννογόνο, μπορεί να χαρακτηριστεί πλήρως με ενδοσκοπικές βιοψίες. Οι ακτινολογικές τεχνικές (ακτίνες X, CT, εντερο-μαγνητική τομογραφία, υπερηχογράφημα) έχουν σε βάθος ρόλο ή αποτελούν εναλλακτική λύση για την κολονοσκόπηση όταν αντενδείκνυται σε υπεραστικές φάσεις.

Η ενδοσκοπική εικόνα δείχνει συνεχή φλεγμονή που ανεβαίνει από το ορθό για να εμπλέξει ολόκληρο το παχύ έντερο στις πιο σοβαρές περιπτώσεις με έλκος, αιμορραγία, οίδημα και αναγεννητικές πτυχές του βλεννογόνου με συνήθως ασεβείς ψευδοπολίπους. Η εξερεύνηση πρέπει να περιλαμβάνει ολόκληρο τον κόλον και τον τελικό ειλεό. Πιο σπάνια, η εμφάνιση των βλαβών μπορεί να φαίνεται «ανομοιογενής» με τις πληγείσες περιοχές να είναι διάσπαρτες. Η εμφάνιση του παχέος εντέρου μπορεί επίσης να μειωθεί σε εμφάνιση «άκαμπτου σωλήνα». Σε αντίθεση με τους ενήλικες όπου η ελκώδης κολίτιδα τείνει να εντοπίζεται στο αριστερό παχύ έντερο, μόνο το 5-10% των παιδιών έχουν απομονωμένη πρωκτίτιδα, το 20% έχουν νόσο του αριστερού παχέος εντέρου και το 43-90% έχουν παγκολίτιδα. Με τα χρόνια, υπήρξε μια εγγύς επέκταση της εμπλοκής κολικού στο 29-60% των ασθενών.

Ομοίως, στο 80% των περιπτώσεων αδιευκρίνιστης κολίτιδας η εμπλοκή είναι παγκολυτική, αλλά το ορθό σώζεται στο 50% των ασθενών. Παρόλο που η ελκώδης κολίτιδα είναι νόσος του παχέος εντέρου, στο 15-20% των ατόμων με παγκολίτιδα υπάρχει μια μη ειδική αύξηση της φλεγμονής έως τον ειλεό. Οι ενδοσκοπικές ανωμαλίες του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου δεν είναι ασυνήθιστες τόσο στην ελκώδη κολίτιδα (25-75%) όσο και στην αδιευκρίνιστη κολίτιδα (40%) και οποιαδήποτε νέα διάγνωση θα πρέπει να έχει πλήρη αξιολόγηση με ενδοσκόπηση του

άνω και κάτω πεπτικού συστήματος. Επίσης από ιστολογική άποψη, φλεγμονώδεις βλάβες του οισοφάγου-γαστρο-δωδεκαδακτύλου μπορεί να υπάρχουν στην ελκώδη κολίτιδα και δεν πρέπει να θεωρούνται ενδεικτικές μόνο της νόσου του Crohn. Σε περίπτωση σοβαρής οξείας εμφάνισης, οι ενδοσκοπικές εξετάσεις, σε πρώτη φάση, θα περιορίζονται σε ορθοσιγμοειδοσκόπηση λόγω του υψηλού κινδύνου παγκολοσκόπησης σε αυτό το πλαίσιο. Η ιστολογική εμφάνιση του βλεννογόνου του παχέος εντέρου στην ελκώδη κολίτιδα χαρακτηρίζεται από την παρουσία συνεχούς οξείας και χρόνιας φλεγμονής με εκτεταμένη διήθηση πολυμορφοπύρηνων και μονοπύρηνων λευκοκυττάρων, αδενική ατροφία και σοβαρή βλεννογόνο εξάντληση.

Στην περίπτωση της περιφερικής νόσου του παχέος εντέρου με σαφή ιστολογικά χαρακτηριστικά της ελκώδους κολίτιδας, η ακτινολογική μελέτη του λεπτού εντέρου δεν θεωρείται απαραίτητη. Το κλύσμα βαρίου είναι δεν προσφέρει μεγάλη βοήθεια, ενώ η σπινθηρογραφία με έντονα λευκοκύτταρα και το υπερηχογράφημα Doppler μπορεί να είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση της κατάστασης της φλεγμονής του βλεννογόνου ως εναλλακτική λύση έναντι των επαναλαμβανόμενων κολονοσκοπιών (Turneretal. 2011, Wilsonetal. 2010).

3.7. Διάγνωση αδιευκρίνιστης κολίτιδας

Η διάγνωση της αδιευκρίνιστης κολίτιδας συμβαίνει όταν η ενδοσκόπηση στερείται χαρακτηριστικών στοιχείων, το ορθό εμφανίζει τμηματικές αλλοιώσεις ακόμη και παρουσία ελκών, η φλεγμονή είναι επιδερμική, η αδενική παραμόρφωση είναι ελάχιστη και διασκορπίζεται με περιοχές φυσιολογικού βλεννογόνου και η λεμφοπλασματική κυτταρική διήθηση είναι μέτρια και ασυνεχής.

Η διάγνωση της αδιευκρίνιστης κολίτιδας απαιτεί διεξοδική εξέταση των βιοψιών που λαμβάνονται σε όλο το παχύ έντερο και μια ακτινολογική μελέτη (κλύσμα ή μαγνητική τομογραφία) του λεπτού εντέρου. Τα διαθέσιμα δεδομένα στο παιδί υποδεικνύουν ότι η αδιευκρίνιστη κολιτιδα είναι μια μορφή ΙΦΝΕ που διαφέρει πιθανώς από την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn με μια ιδιαίτερα επιθετική έναρξη και μια αρκετά επιθετική πορεία.

Η ενδοσκοπική αξιολόγηση πρέπει να λαμβάνει υπόψη κάποιες ιδιαιτερότητες. Κατά την έναρξη της νόσου, η φλεγμονή του βλεννογόνου είναι

«ανομοιογενής» στο 21% των περιπτώσεων. Η έρευνα με ενδοσκόπηση μπορεί να είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό βλαβών του λεπτού εντέρου που έχουν διαφύγει από το κλύσμα του εντέρου ή του εντερο-MRI και για την επίλυση μιας αμφίβολης διάγνωσης μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn (Romanoetal. 2008).

3.8. Θεραπεία της ελκώδους και της αδιευκρίνιστης κολίτιδας

Οι στόχοι της θεραπείας είναι η πρόκληση και η διατήρηση της ύφεσης, η πρόληψη των επιδεινώσεων, η διατήρηση ενός κανονικού ρυθμού ανάπτυξης και η παρακολούθηση πιθανών επιπλοκών. Η θεραπεία της αδιευκρίνιστης κολίτιδας δεν διαφέρει από εκείνη της ελκώδους κολίτιδας. Η σοβαρότητα και η έκταση της νόσου καθοδηγούν το επίπεδο και την ένταση της θεραπείας.

Σε σύγκριση με τη νόσο σε ενήλικες, η ελκώδης κολίτιδα στα παιδιά είναι πιο επιθετική, με συχνότερες παροξύνσεις και λιγότερη απόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Είναι σημαντικό, ειδικά στις επιδεινώσεις της νόσου, να γίνεται αντικειμενική αποτύπωση της κλινικής εικόνας με τη χρήση της βαθμολογίας PUCAI που μπορεί να σας καθοδηγήσει στα επόμενα θεραπευτικά βήματα (Wilsonetal. 2010).

3.8.1. Αμινοσαλικυλικά

Η σουλφασαλαζίνη και το 5-ASA είναι τα πιο χρησιμοποιημένα φάρμακα για επαγωγή και διατήρηση ύφεσης σε ήπια έως μέτρια ελκώδους κολίτιδας. Από την άλλη πλευρά, έχουν μικρή αποτελεσματικότητα στην εντατική θεραπεία σοβαρών οξέων μορφών. Το 5-ASA είναι σημαντικά ανώτερο από το εικονικό φάρμακο στη θεραπεία οξείας φάσης για δοσολογίες μεταξύ 50 και 100 mg / kg / ημέρα. Παρουσία περιφερικής νόσου, η τοπική μεσαλαμίνη (υπόθετα, κλύσματα, αφροί) σε συνδυασμό με από του στόματος 5-ASA είναι ανώτερη από την τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Τα αμινοσαλικυλικά είναι η θεραπεία συντήρησης της ελκώδους κολίτιδας σε ύφεση και η διακοπή τους μπορεί να εξεταστεί μόνο σε ήπια και απομακρυσμένη ελκώδους κολίτιδα μετά από τουλάχιστον 2 χρόνια ύφεσης. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης νόσων (Wilsonetal. 2010).

3.8.2. Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή ενδείκνυνται σε πιο δύσκολες μορφές ασθένειας ή δεν ανταποκρίνονται στο 5-ASA, αλλά δεν έχουν κανένα ρόλο στη διατήρηση της ύφεσης. Οι μακροχρόνιες παρενέργειες (στην ανάπτυξη και στα οστά) είναι γνωστές και ο καθορισμός της θεραπείας έχει μια συνετή χρήση κορτικοστεροειδών μεταξύ των πιο σχετικών στόχων.

Η πρεδνιζόνη (1-2 mg / kg / ημέρα, μέγιστη 40 mg / ημέρα) είναι αποτελεσματική στην πρόκληση ύφεσης σε μεσο-σοβαρές μορφές ελκώδους και αδιευκρίνιστης κολίτιδας στο 80% των παιδιών που έλαβαν θεραπεία κατά την έναρξη. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί σε πλήρη δόση για 2-4 εβδομάδες και στη συνέχεια να μειωθεί κατά 5 mg / kg / ημέρα την εβδομάδα, μόλις επιτευχθεί ύφεση για συνολικά 12-14 εβδομάδες θεραπείας.

Σε σοβαρές παροξύνσεις, η ενδοφλέβια χρήση μεθυλπρεδνιζολόνης 1-1,5 mg / kg / ημέρα συνιστάται έως και 60 mg το πολύ με ευνοϊκή ανταπόκριση στο 70% αυτών που δεν είχαν ανταποκριθεί στο στοματικό κορτικοστεροειδές. Περίπου 15-30% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα στη συνέχεια αναπτύσσουν κορτικοανθεκτικότητα, που θεωρείται ότι δεν ανταποκρίνονται σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών εντός 10 ημερών από την έναρξη της ενδοφλέβιας θεραπείας ή εντός 30 ημερών από την από του στόματος θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, η κορτικοεξάρτηση προσδιορίζει εκείνους τους ασθενείς που χρειάζονται επαναλαμβανόμενες σειρές για να προκαλέσουν ύφεση με ταχεία ανάρρωση των συμπτωμάτων μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας (Wilsonetal. 2010).

3.8.3. Ανοσοκατασταλτικά

Τα ανοσοκατασταλτικά χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση της ύφεσης ειδικά σε ασθενείς που απαιτούν συχνή χρήση κορτικοστεροειδών. Οι AZA και 6-MP παίζουν ρόλο σε περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται μετά από 6 μήνες θεραπείας ή περιπτώσεις που εξαρτώνται από στεροειδή με 2 ή περισσότερες παροξύνσεις / έτος σε απόπειρες απόσυρσης. Στα παιδιά, προκαλούν ύφεση στο 60-75% των περιπτώσεων και είναι σε θέση να το διατηρήσουν, επιτρέποντας τη μείωση ή την αναστολή του κορτικοστεροειδούς μετά από 3-4,5 μήνες θεραπείας. Ο μεγάλος

χρόνος που απαιτείται για την πλήρη έκπτωσή τους δεν τις καθιστά χρήσιμες ως μονοθεραπεία για τις οξείες φάσεις, αλλά πάντοτε σε αρχική σχέση με άλλα φάρμακα «γεφύρωσης».

Η διάρκεια της θεραπείας δεν καθορίζεται, αλλά πιστεύεται ότι πρέπει να υπερβαίνει την εφηβική περίοδο. Η περιοδική παρακολούθηση των μετρήσεων αίματος και της ηπατικής λειτουργίας είναι κατάλληλη για όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η αρχική δόση είναι 1-1,5 mg / kg / ημέρα έως το πολύ 3 mg / kg / ημέρα. Ο κίνδυνος εκ νέου έξαρσης της νόσου είναι υψηλός μετά τη διακοπή της αζαθειοπρίνης / 6-MP και μια προσπάθεια διακοπής από το φάρμακο μπορεί να γίνει μετά από 3-4 χρόνια ύφεσης.

Δεν υπάρχουν πειστικά δεδομένα σχετικά με τη χρησιμότητα του MTX στην παιδική ελκώδη κολίτιδα. Σε σοβαρές παροξύνσεις, η κυκλοσπορίνη αποδείχθηκε αποτελεσματική στις οξείες φάσεις της νόσου στο 80% των παιδιών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, αλλά μόνο το 39% απέφυγε την κολεκτομή μακροπρόθεσμα. Το Tacrolimus φαίνεται επίσης αποτελεσματικό σε ένα καλό ποσοστό (69%) των ασθενών, αλλά ακόμη και σε αυτήν την περίπτωση ένα μέρος αυτών θα πάει στην κολεκτομή εντός ενός έτους και σε κάθε περίπτωση η ανταπόκριση διατηρείται μακροπρόθεσμα σε όχι περισσότερο από 20% των τους ασθενείς. Η εμπειρία του παιδιού στη θαλαδομίδη στην ελκώδη κολίτιδα είναι πολύ περιορισμένη και η χρήση του φαρμάκου υπόκειται σε αυστηρούς κανόνες ελέγχου και επιτήρησης.

Η συνήθης χρήση αντιβιοτικών δεν υποστηρίζεται από βιβλιογραφικά στοιχεία, εκτός από τη σακχαρώδη νόσο. Ωστόσο, με την υποψία επιδείνωσης μολυσματικών αιτιών και σε μεγακόλωνα, χρησιμοποιούνται συχνά (Wilsonetal. 2010).

3.8.4. Βιολογικά φάρμακα

Σε ενήλικες, η IFX έχει αποκτήσει ρόλο αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας στη θεραπεία μέτριας-σοβαρής ελκώδους κολίτιδας ανθεκτικής στις πιο κοινές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Στις 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, η ανταπόκριση είναι θετική σε πάνω από τα δύο τρίτα των ασθενών και μετά από ένα χρόνο τακτικής θεραπείας σχεδόν οι μισοί παραμένουν σε ύφεση. Σε

παιδιά, η εμπειρία είναι λιγότερο συνεπής, αλλά η θεραπεία φαίνεται αποτελεσματική στο 75% των ατόμων με οξεία νόσο βραχυπρόθεσμα και στο 65% σε μεγαλύτερη απόσταση.

Η ανάγκη για κολεκτομή φαίνεται να μειώνεται μετά την εισαγωγή του IFX. Αρκετά άλλα βιολογικά φάρμακα βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές, αν και η διαθέσιμη εμπειρία περιορίζεται ουσιαστικά σε ενήλικες: adalimumab (IgG1 anti-TNF), alicaforsen (αναστολέας των μορίων προσκόλλησης ICAM-1), MLN02 (αντίσωμα στην ιντεγκρίνη), visilizumab (αντι-CD3 αντίσωμα), daclizumab (αντίσωμα αντι CD25), basiliximab (αντίσωμα αντι-IL-2R). Τα βιολογικά φάρμακα, δεδομένης της ανοσοκατασταλτικής τους φύσης, επιβαρύνονται από υψηλό κίνδυνο ακόμη και σημαντικών παρενεργειών: σηψαιμία, ανάπτυξη φυματιώδους λοίμωξης, ηπατοπλαστικό T λέμφωμα (ειδικά για το adalimumab και για την ένωση IFXAZA) και τη νευροτοξικότητα. Άλλες λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενες θεραπείες ή εκείνες που εξακολουθούν να είναι αβέβαιες αποτελεσματικότητα είναι η λευκοκυτταρίωση, η χρήση προβιοτικών, οι προνύμφες *Trichuris suis* ή η φυτοθεραπεία (Wilsonetal. 2010).

3.8.5. Θεραπευτική προσέγγιση για σοβαρή οξεία επίθεση

Η οξεία προσβολή της ελκώδους κολίτιδας μπορεί να εμφανιστεί κατά την έναρξη της νόσου ή ως επιδείνωση κατά τη χρόνια χρόνια θεραπεία. Περισσότερες από 5 διαρροές και εκκρίσεις αίματος την ημέρα εντοπίζουν μια σοβαρή προσβολή που λαμβάνει εξαιρετικά σοβαρή φύση (φλεγμονώδης κολίτιδα) εάν συνοδεύεται από πυρετό, ταχυκαρδία, Ht<30% και υπολευκωματιναιμία (<3 g / dl). Η βαθμολογία PUCAI> 65 επιβεβαιώνει την εικόνα της σοβαρής νόσου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, απαιτείται νοσηλεία με συνεχή παρακολούθηση και έγκαιρη αναγνώριση πιθανών επιπλοκών. Η θεραπεία είναι επιθετική - συνετή παρεντερική ή εντερική διατροφή, διόρθωση ανισορροπιών ηλεκτρολυτών, ενδοφλέβια αντιβιοτικά και μεθυλπρεδνιζολόνη, συμπυκνωμένες μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων και λευκωματίνης - και αποσκοπεί στην αποφυγή της πιθανότητας κολεκτομής.

Οι πιο τρομακτικές επιπλοκές είναι τοξικό megacolon, μαζική αιμορραγία και διάτρηση του παχέος εντέρου. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 5-7 ημερών με το ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές, η συχνή επανεκτίμηση της βαθμολογίας PUCAI θα

οδηγήσει στην εισαγωγή θεραπείας διάσωσης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους ή IFX) η οποία θα εκτιμηθεί για PUCAI > 45 τρίτη ημέρα θεραπείας με κορτικοστεροειδή και εφαρμόστηκε αμέσως για PUCAI > 65-70 την πέμπτη ημέρα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η μία ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι σημαντικά καλύτερη από την άλλη. Η βραχυπρόθεσμη επιτυχία είναι περίπου 80% για όλους, αλλά το IFX έχει ίσως καλύτερη επίδραση στο μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα (64% έναντι 39% για την κυκλοσπορίνη). Η διακοπή της βλεννογονικής διάρροιας επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η επείγουσα κολεκτομή με διατήρηση του ορθού και η προσωρινή ειλεοστομία πρέπει να πραγματοποιούνται χωρίς καθυστέρηση ενόψει επιδείνωσης της κλινικής εικόνας (Wilson et al. 2010).

3.8. Χειρουργική Επέμβαση

Η κολεκτομή μπορεί να αντιπροσωπεύει μια χειρουργική προσέγγιση απαραίτητη κατά την έναρξη της νόσου καθώς και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Οι πιο συχνές ενδείξεις είναι η φλεγμονώδης κολίτιδα, αιμορραγία, διάτρηση, στένωση, τοξικά megacolon, αποτυχία ιατρικής θεραπείας, εθισμός στα στεροειδή, δυσπλαστικός εκφυλισμός. Σημαντική καθυστέρηση στην ανάπτυξη και εφηβική ανάπτυξη που σχετίζεται με μια μη ανταποκρινόμενη ασθένεια στη θεραπεία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε κολεκτομή. Ανάλογα με την έκταση και τη σοβαρότητα της ελκώδους κολίτιδας, ο κίνδυνος κολεκτομής κυμαίνεται από 8 έως 26% 5 χρόνια μετά τη διάγνωση. Πριν προχωρήσει ο ασθενής στην κολεκτομή, είναι απαραίτητο να αποκλείσει την πιθανότητα της νόσου του Crohn πέρα από κάθε πιθανή αμφιβολία λόγω του κινδύνου επακόλουθων υποτροπών αλλού. Η χειρουργική επέμβαση επιλογής στο παιδί είναι η ολική κολεκτομή με ειλεοστομία.

Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές επηρεάζουν έως και το 50% των παιδιών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση (απόστημα, αποκοπή, στένωση) με υποτροπή φλεγμονής στο ειλεϊκό υπόλειμμα που δρα ως δεξαμενή (pouchitis) σε σχεδόν το ένα τρίτο των παιδιών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση (Orlando et al. 2011).

3.9. Πρόγνωση παιδιών και εφήβων με ελκώδη ή αδιευκρίνιστη κολίτιδα

Το 70% των παιδιών με ελκώδη κολίτιδα πάσχουν σε ύφεση εντός 3 μηνών από τη διάγνωση και το 50% έχουν ήρεμες περιπτώσεις καθ 'όλη τη διάρκεια του πρώτου έτους. Μακροπρόθεσμα το 55% παραμένει σε ύφεση, το 40% έχει περιοδικές παροξύνσεις και το 5-10% έχουν υπο συνεχή συμπτώματα. Το 5% των παιδιών με ελκώδη κολίτιδα υποβάλλονται σε κολεκτομή τον πρώτο χρόνο και μόλις κάτω από περίπου 20% εντός 5 ετών από τη διάγνωση. Μεταξύ εκείνων που έχουν μόνο πρωκτίτιδα, το 92% είναι ασυμπτωματικό στους 6 μήνες και το 8% παραμένει συμπτωματικό παρά τη θεραπεία. Στο 30-70% των περιπτώσεων υπάρχει προοδευτική εγγύς επέκταση της νόσου, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την περιοδική ενδοσκοπική επανεκτίμηση. Στη συνέχεια, το 20-64% των παιδιών με αδιευκρίνιστη θα επαναταξινομηθούν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης προχωρώντας προς ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn. Τα δεδομένα σε ενήλικες μιλούν για το 80% της επαναταξινόμησης εντός 8 ετών με σαφή επικράτηση της εξέλιξης έναντι της ελκώδους κολίτιδας (Castroetal. 2008).

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4. Σκοπός και Μεθοδολογία Έρευνας

4.1. Σκοπός Έρευνας

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η αναλυτική καταγραφή της οξείας κολίτιδας 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.

4.2. Μεθοδολογία Έρευνας

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική καταγραφή της οξείας κολίτιδας των ασθενών με ΙΦΝΕ από το έτος 2000 έως και το έτος 2017, με στόχο την αναζήτηση όλων των επιδημιολογικών δεδομένων των ΙΦΝΕ ασθενών με οξεία κολίτιδα. 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 30 ασθενείς.

Εργαλείο έρευνας

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

Το δεύτερο μέρος αφορούσε τα χαρακτηριστικά της ασθένειας: έτος διάγνωσης, επέκταση της ελκώδους κολίτιδας, πρώτη εισαγωγή για κολίτιδα, ανοσορυθμιστές κατά την εισαγωγή και τύπος ανοσορυθμιστή, κολεκτομή, έτος κολεκτομής.

Το τρίτο μέρος περιλάμβανε πληροφορίες σχετικές την λήψη του φαρμάκου infliximab όπως: ταυτόχρονη λήψη κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη του infliximab, έτος πρώτης λήψης infliximab, δείκτη μάζας σώματος στην πρώτη λήψη infliximab, αλβουμίνη στην πρώτη λήψη infliximab, CRP στην πρώτη λήψη infliximab, CRP κανονική στην πρώτη λήψη infliximab, διακοπή infliximab λόγω διακοπής.

Στατιστική ανάλυση

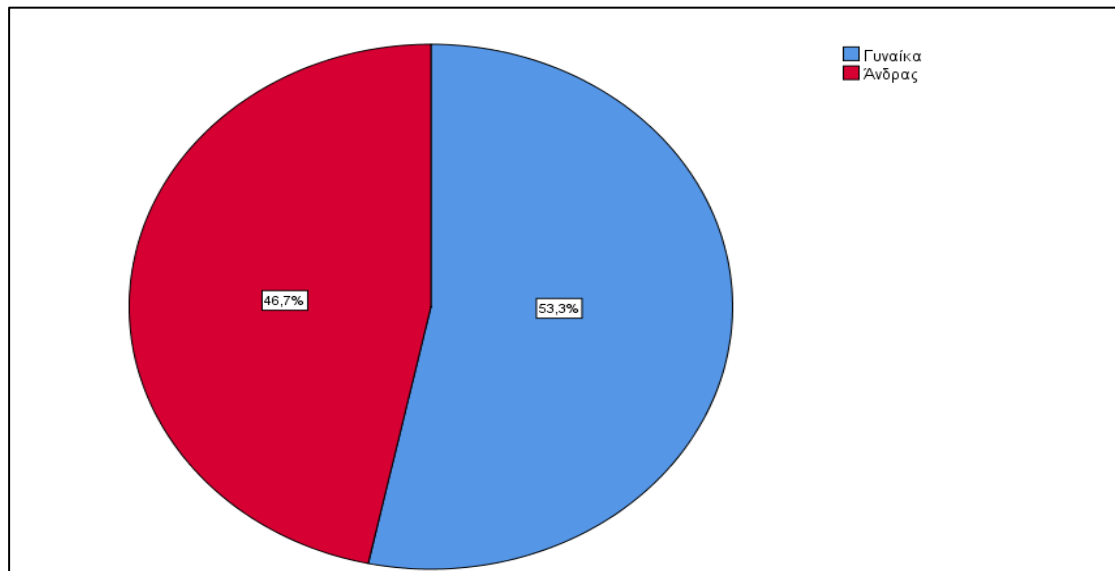
Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τους ασθενείς με ΙΦΝΕ εισήχθησαν στο στατιστικό πρόγραμμα S.P.S.S. 25 (StatisticalPackage for Social Sciences) προκειμένου να διεξαχθεί η στατιστική τους επεξεργασία και τα τελικά συμπεράσματα. Η στατιστική επεξεργασία βασίστηκε στην παρουσίαση περιγραφικών αποτελεσμάτων με τη μορφή ποσοστιαίων κατανομών, μέσων τιμών και τυπικών αποκλίσεων.

Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα Έρευνας

5.1. Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Ασθενών

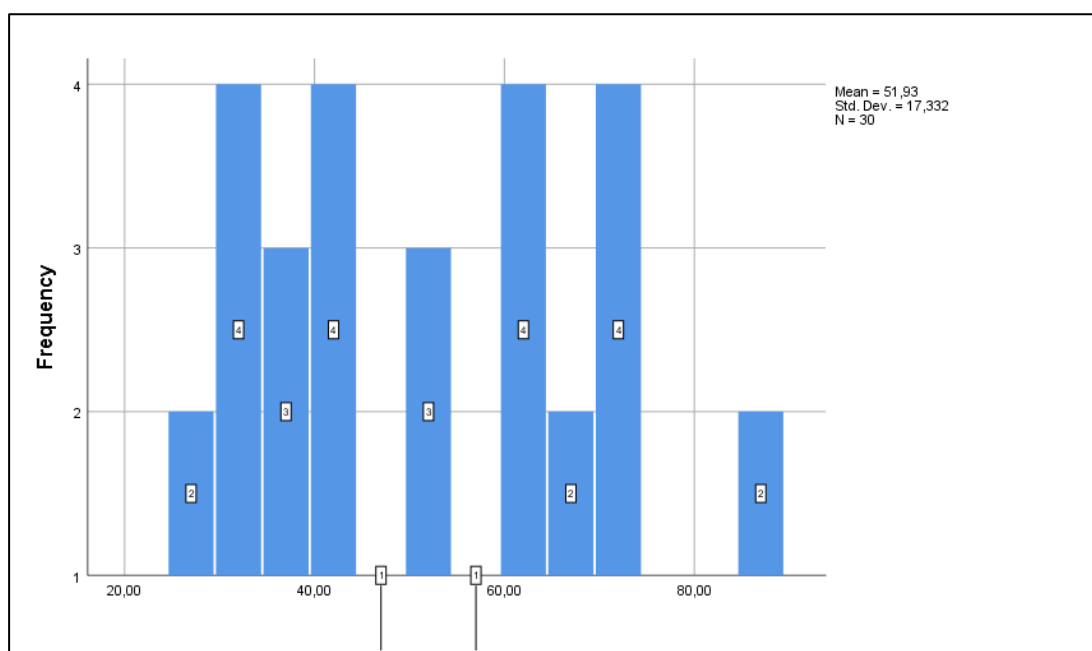
Το 53,3% του δείγματος των ασθενών ήταν γυναίκες και 46,7% άνδρες.

Γράφημα 1. Φύλο συμμετεχόντων



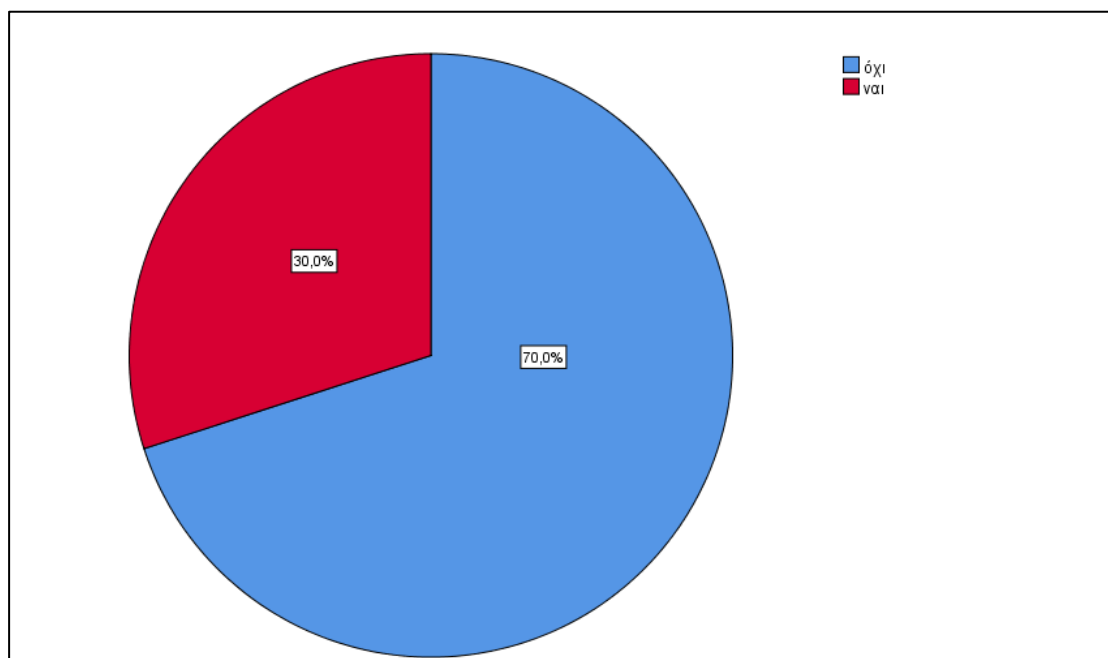
Η μέση ηλικία του δείγματος $51,9 \pm 17,3$ ετών. Ο νεότερος σε ηλικία ασθενής ήταν 27 ετών και ο μεγαλύτερος σε ηλικία 86 ετών. Το 46,7% άνηκε στην ηλικιακή ομάδα <45 και το 53,3% ήταν > 46 ετών.

Γράφημα 2. Ηλικία συμμετεχόντων



Το 70% των ασθενών δεν ήταν καπνιστές, ενώ το 30% κάπνιζαν.

Γράφημα 3. Κάπνισμα



5.2. Χαρακτηριστικά ασθένειας

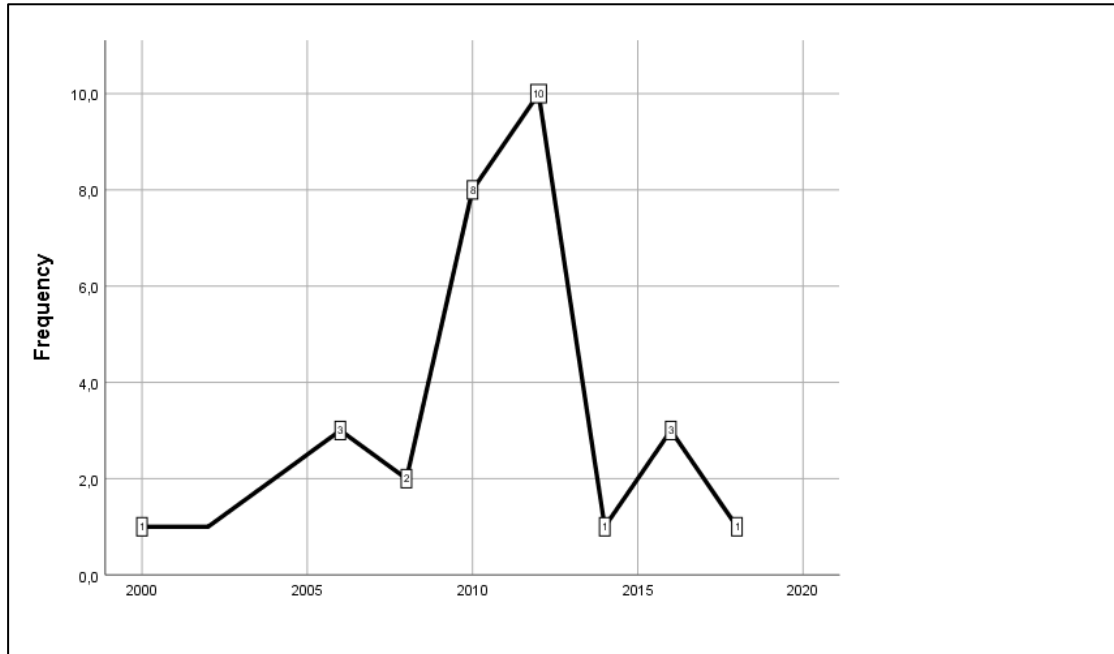
Το 50% των ασθενών διαγνώσθηκαν με οξεία κολίτιδα το 2010. Επίσης τα έτη 2010, 2011 και 2012 παρατηρείται μια αύξηση στις διαγνώσεις από την εν λόγω ασθένεια.

Πίνακας 1. Έτος διάγνωσης

	Αριθμός	Ποσοστό
2000	1	3,3
2002	1	3,3
2005	2	6,7
2006	1	3,3
2008	2	6,7
2009	3	10,0
2010	5	16,7
2011	5	16,7
2012	5	16,7
2013	1	3,3
2015	1	3,3

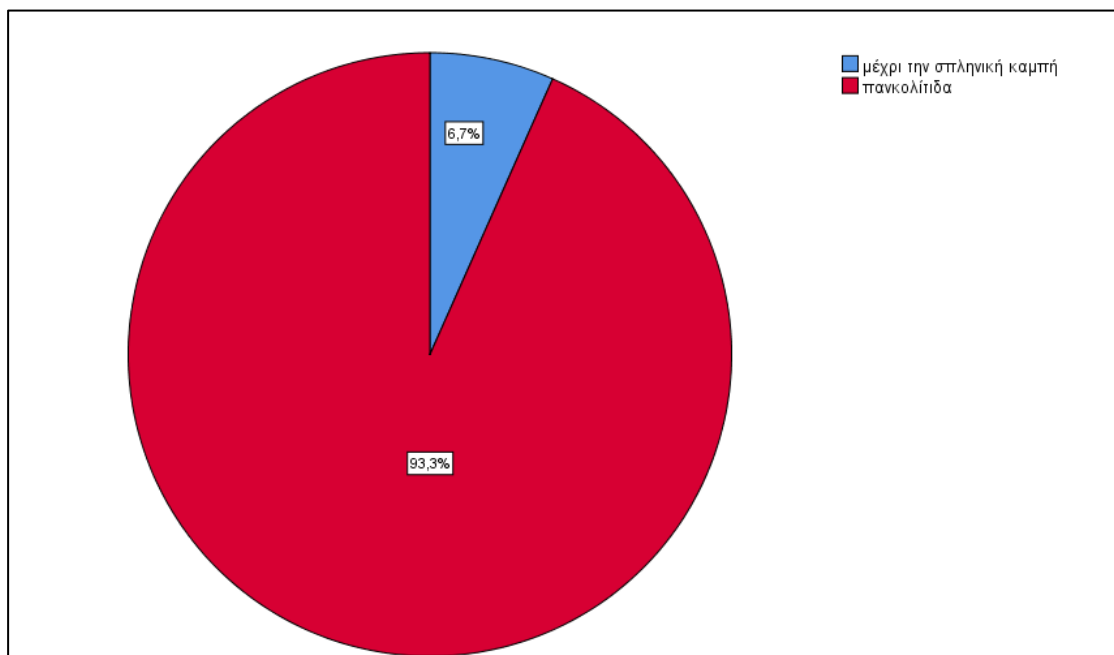
2016	2	6,7
2017	1	3,3

Γράφημα 4. Έτος διάγνωσης



Το 93,3% των ασθενών έπασχε από πανκολίτιδα, ενώ μόνο το 6,7% διαγνώσθηκε με κολίτιδα μέχρι την σπληνική καμπή.

Γράφημα 5. Επέκταση της ελκώδους κολίτιδας

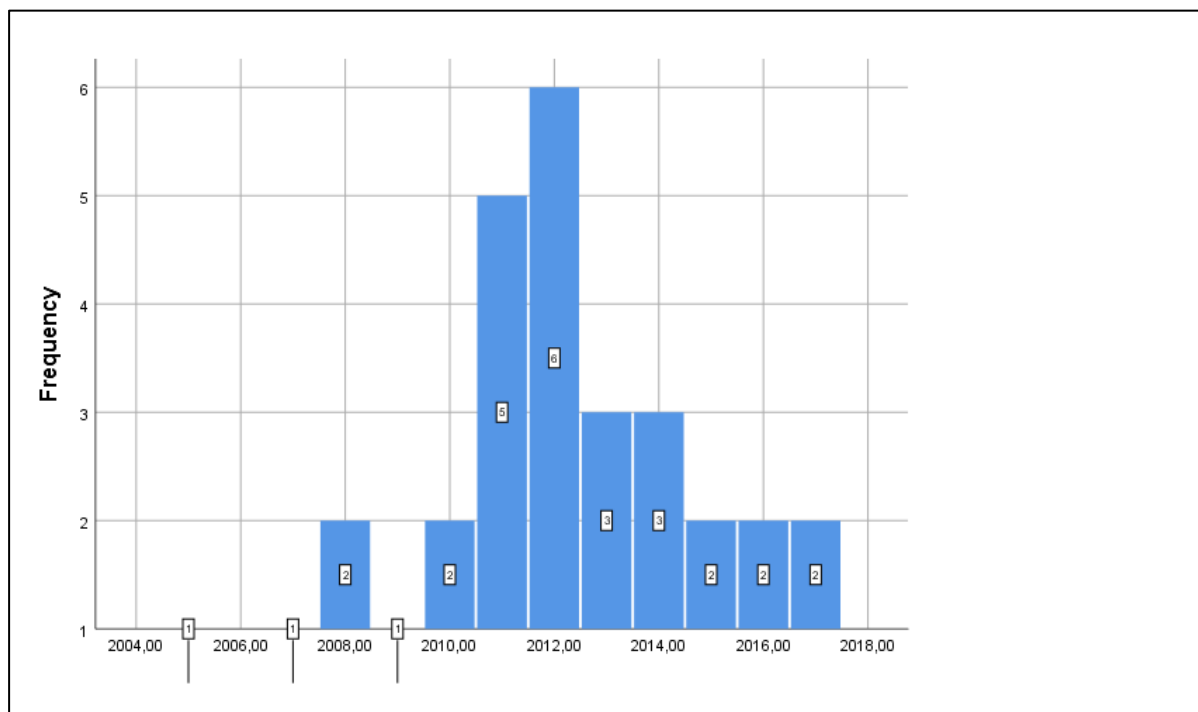


Το 40% των ασθενών εισήχθη για πρώτη φορά εξαιτίας της κολίτιδας πριν το 2011 ενώ το υπόλοιπο ποσοστό έπεται από το 2012. Παρατηρείται μια αύξηση στην εισαγωγή των ασθενών τα έτη 2010 έως 2012.

Πίνακας 2. Έτος πρώτης εισαγωγής για κολίτιδα

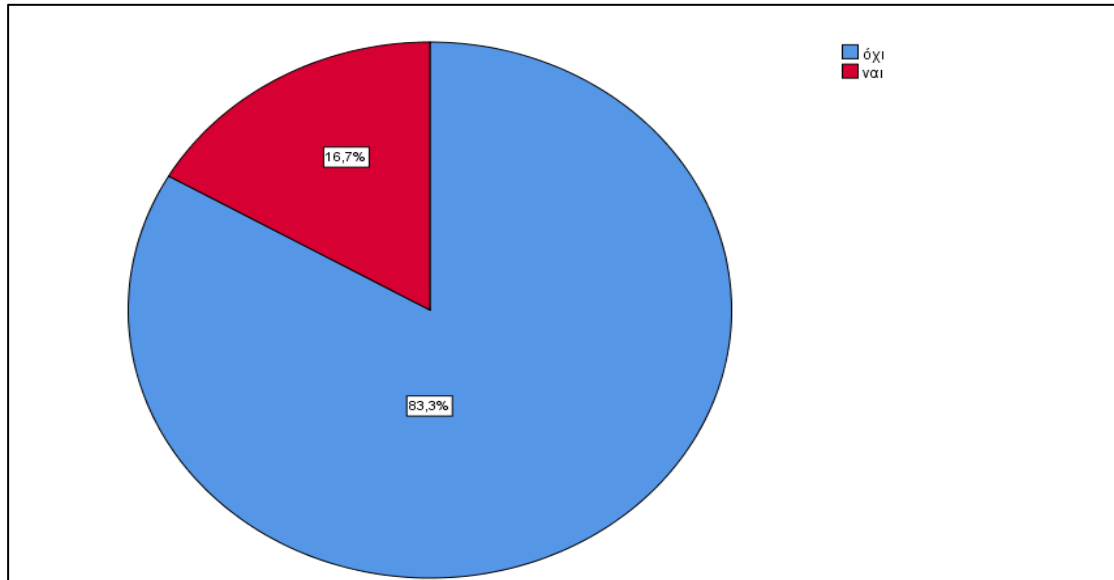
	Αριθμός	Ποσοστό
2005	1	3,3
2007	1	3,3
2008	2	6,7
2009	1	3,3
2010	2	6,7
2011	5	16,7
2012	6	20,0
2013	3	10,0
2014	3	10,0
2015	2	6,7
2016	2	6,7
2017	2	6,7

Γράφημα 6. Έτος πρώτης εισαγωγής για κολίτιδα



Το 83,3% των ασθενών δεν λάμβανε ανοσορυθμιστές κατά την εισαγωγή, ενώ το 16,7% λάμβανε και συγκεκριμένα θειοπουρίνες.

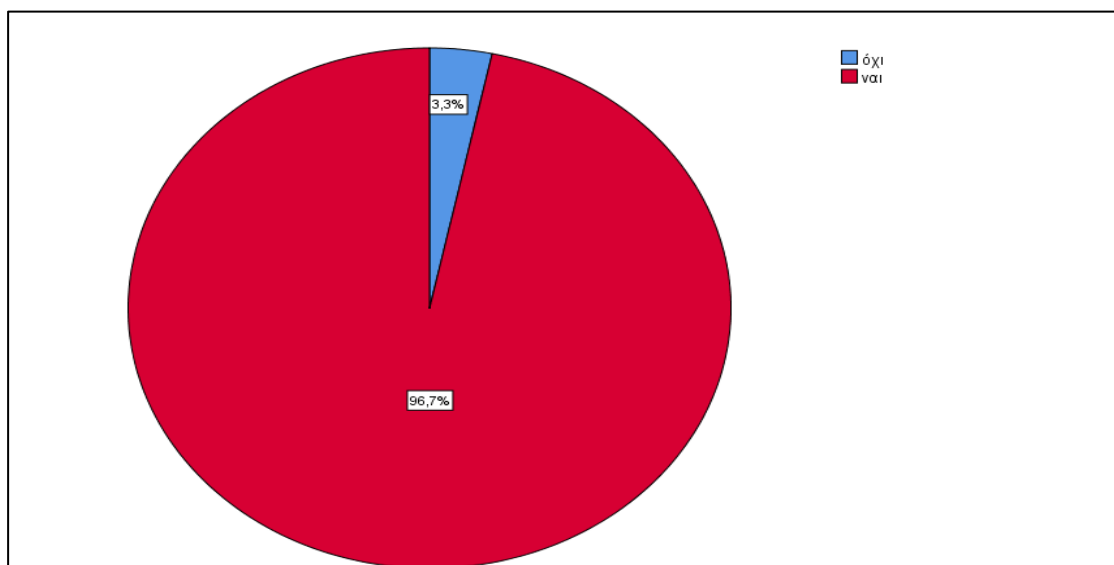
Γράφημα 7.Ανοσορυθμιστές κατά την εισαγωγή



5.3. Πληροφορίες σχετικές την λήψη του φαρμάκου infliximab

Το 96,7% των ασθενών λάμβανε κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη του infliximab και μόνο 3,3% δεν λάμβανε.

Γράφημα 8. Ταυτόχρονη λήψη κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη του infliximab

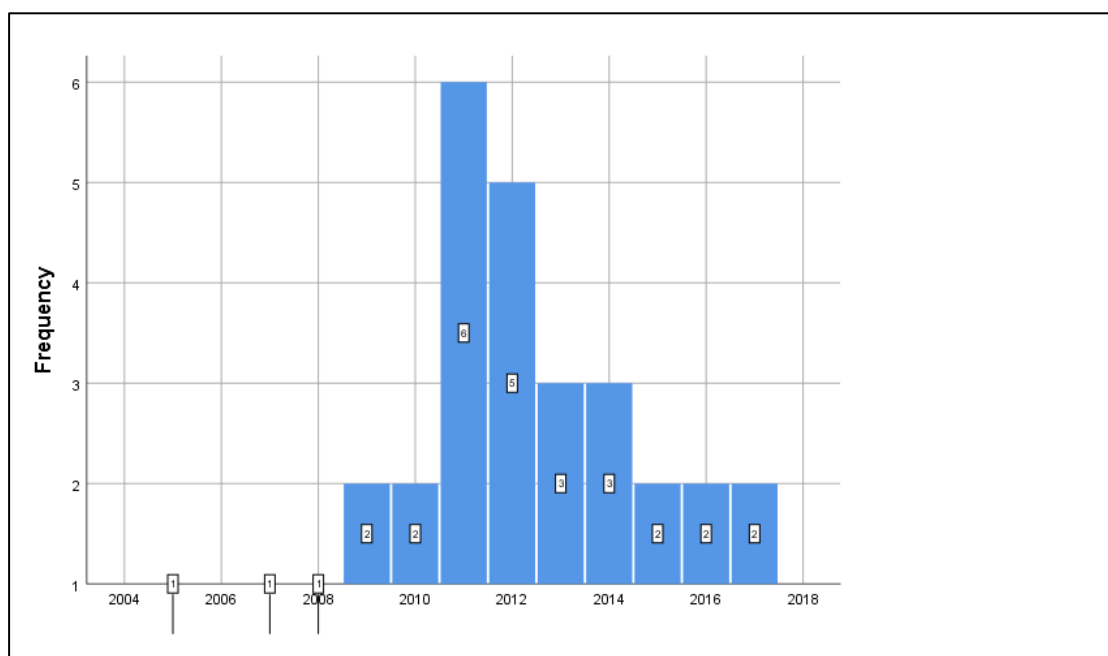


Το 23,3% των ασθενών ξεκίνησε την θεραπεία με infliximab πριν το 2010. Τα έτη 2011 έως και 2014 παρατηρείται αύξηση στους ασθενείς που λαμβάνουν infliximab.

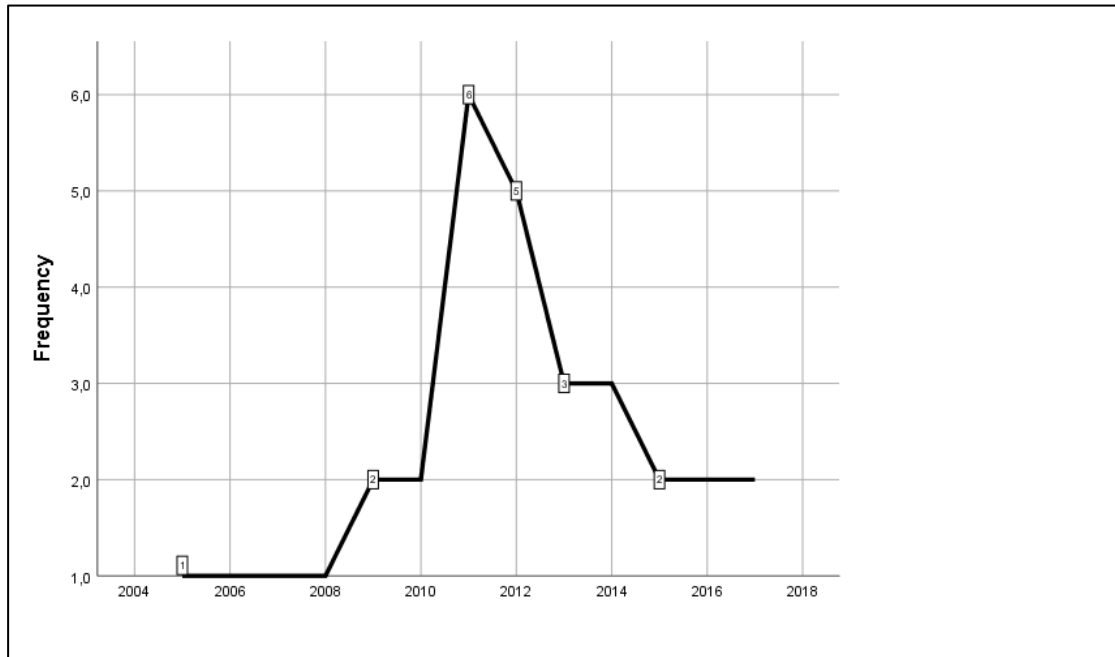
Πίνακας 3. Έτος αρχής λήψης infliximab

	Frequency	Percent	CumulativePercent
2005	1	3,3	3,3
2007	1	3,3	6,7
2008	1	3,3	10,0
2009	2	6,7	16,7
2010	2	6,7	23,3
2011	6	20,0	43,3
2012	5	16,7	60,0
2013	3	10,0	70,0
2014	3	10,0	80,0
2015	2	6,7	86,7
2016	2	6,7	93,3
2017	2	6,7	100,0

Γράφημα 9. Έτος αρχής λήψης infliximab

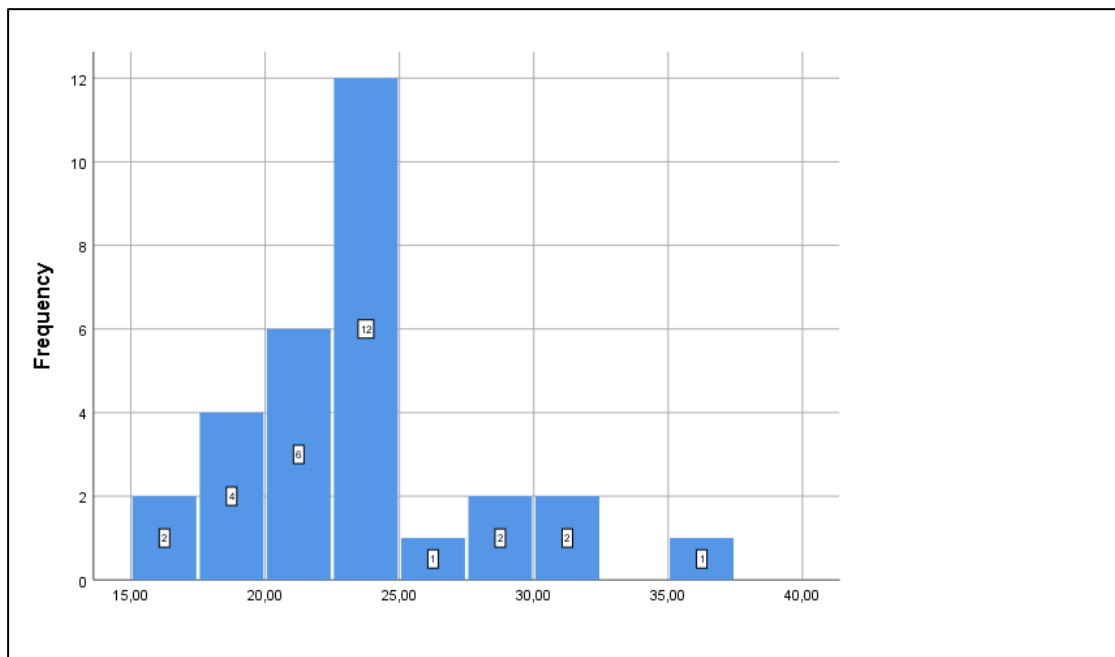


Γράφημα 10. Έτος αρχής λήψης infliximab



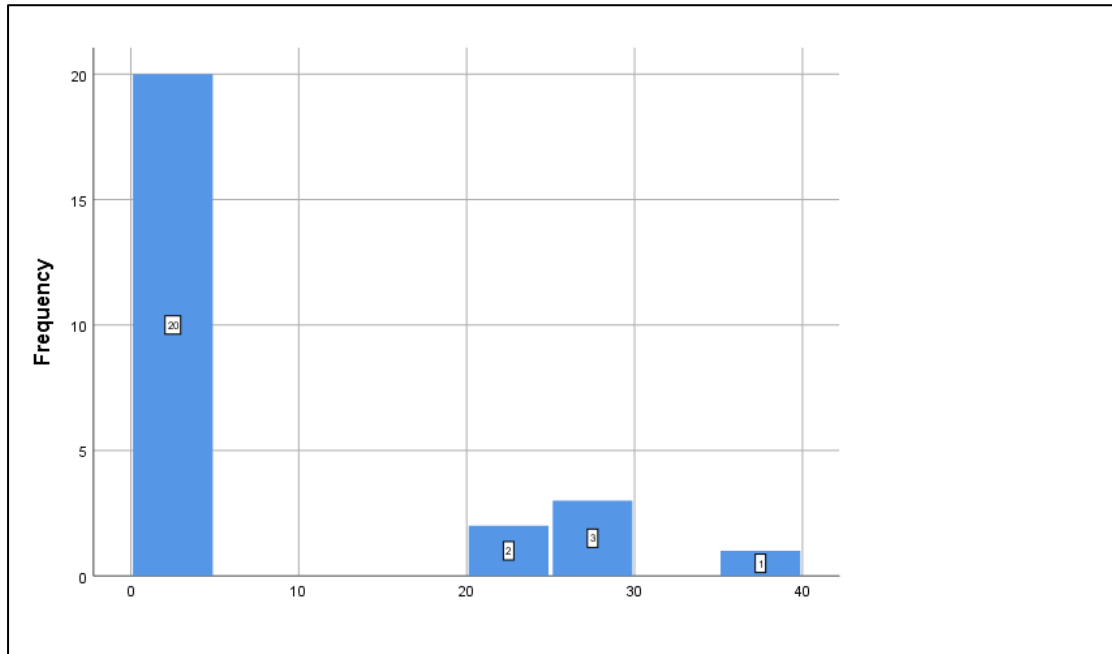
Η μέση τιμή του Δείκτη μάζας σώματος των ασθενών στην αρχή λήψης του infliximab ήταν $23,5 \pm 4,3$. Η μικρότερη τιμή ΔΜΣ ήταν 15,90 και η μεγαλύτερη 36,10.

Γράφημα 11. ΔΜΣ στην αρχή λήψης του infliximab



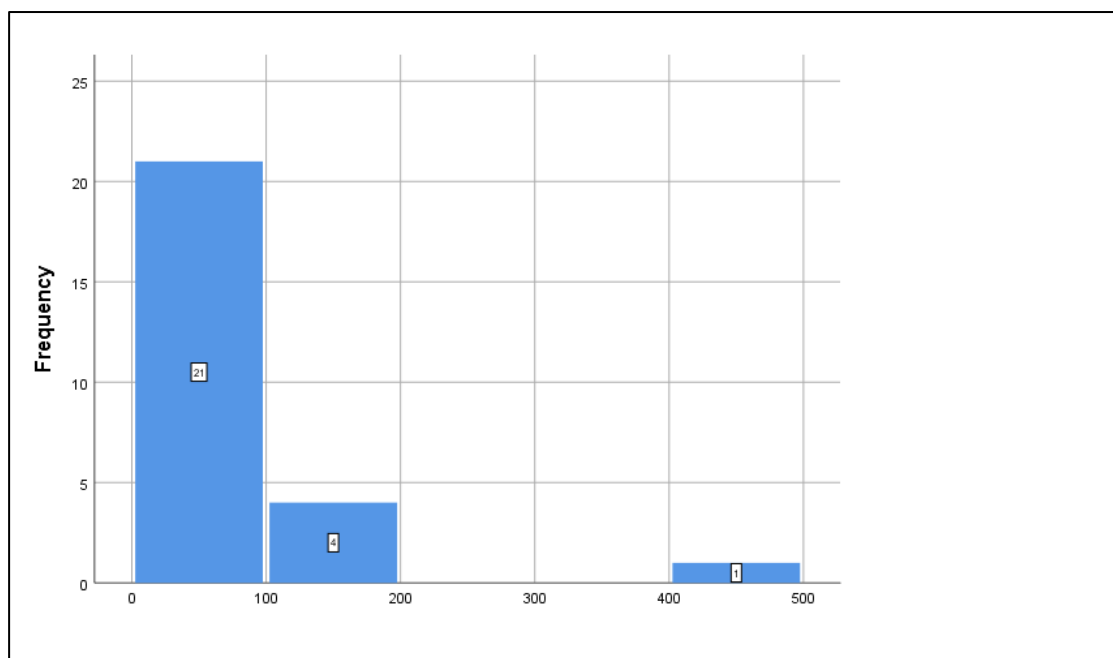
Η μέση τιμή της αλβουμίνης στην αρχή λήψης του infliximab ήταν $8,4 \pm 10,6$ G/L με μικρότερη τιμή 1,50G/L και μεγαλύτερη 38G/L. Το 76,9% των ασθενών είχε αλβουμίνη <4,10 G/L.

Γράφημα 12. Αλβουμίνη στην αρχή λήψης του infliximab



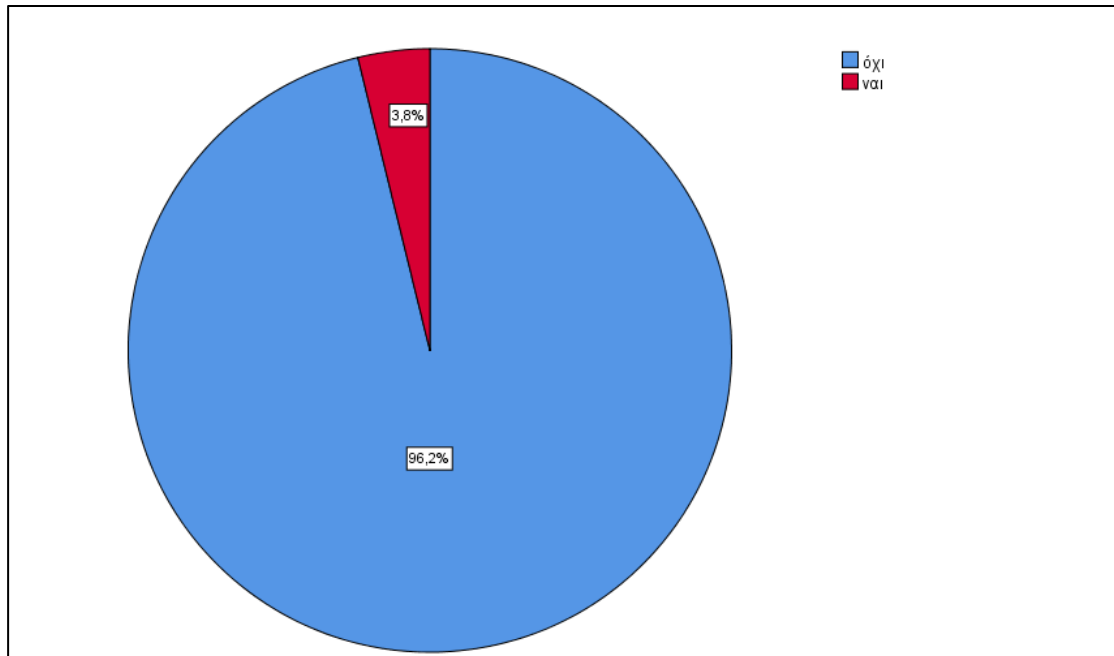
Η μέση τιμή της CRP στην αρχή λήψης του infliximab ήταν $72,5 \pm 96,9$ mg/με με μικρότερη τιμή 0.87 mg/l και μεγαλύτερη 491 mg/l. Το 80.8% των ασθενών είχε CRP <98mg/l.

Γράφημα 13. CRP στην αρχή λήψης του infliximab



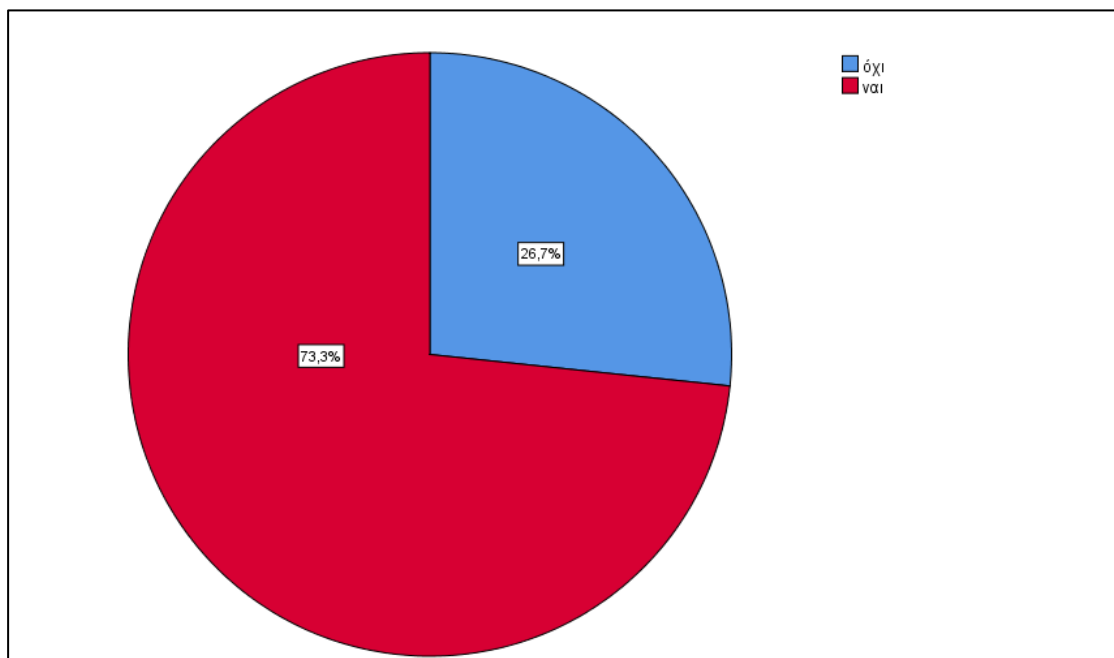
Το 96,2% δεν είχε κανονική CRP στην αρχή λήψης του infliximab και μόνο το 3,8% είχε κανονική.

Γράφημα 14. CRP κανονική στην αρχή λήψης του infliximab



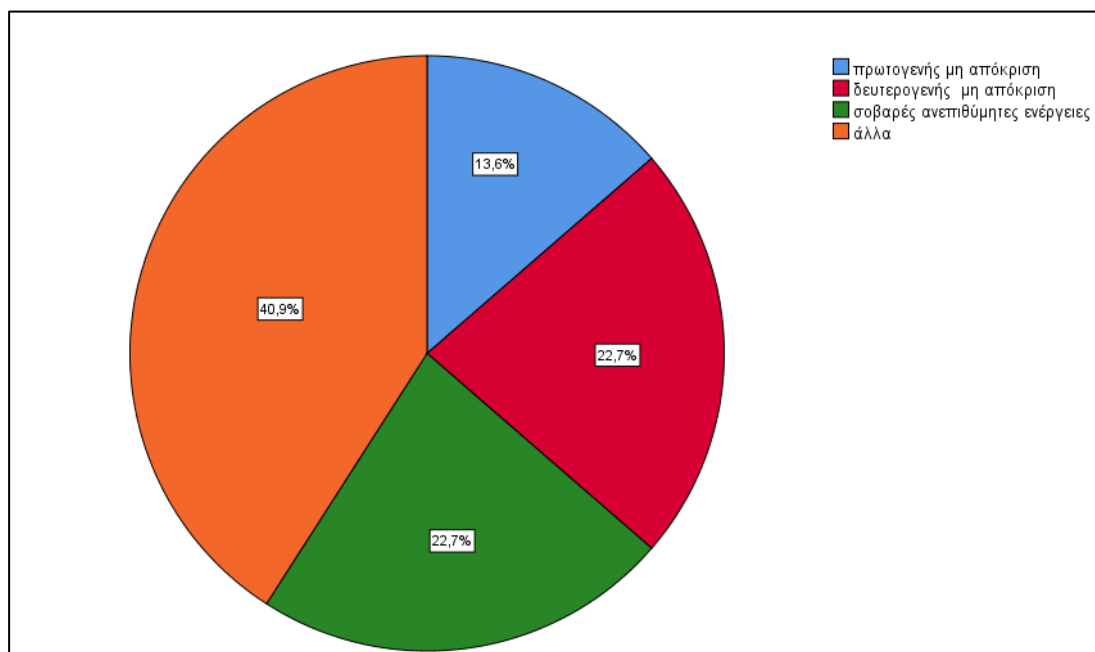
Το 73,3% των ασθενών διέκοψαν το infliximab, ενώ το 26,7% συνέχισε την θεραπεία.

Γράφημα 15. Διακοπή infliximab



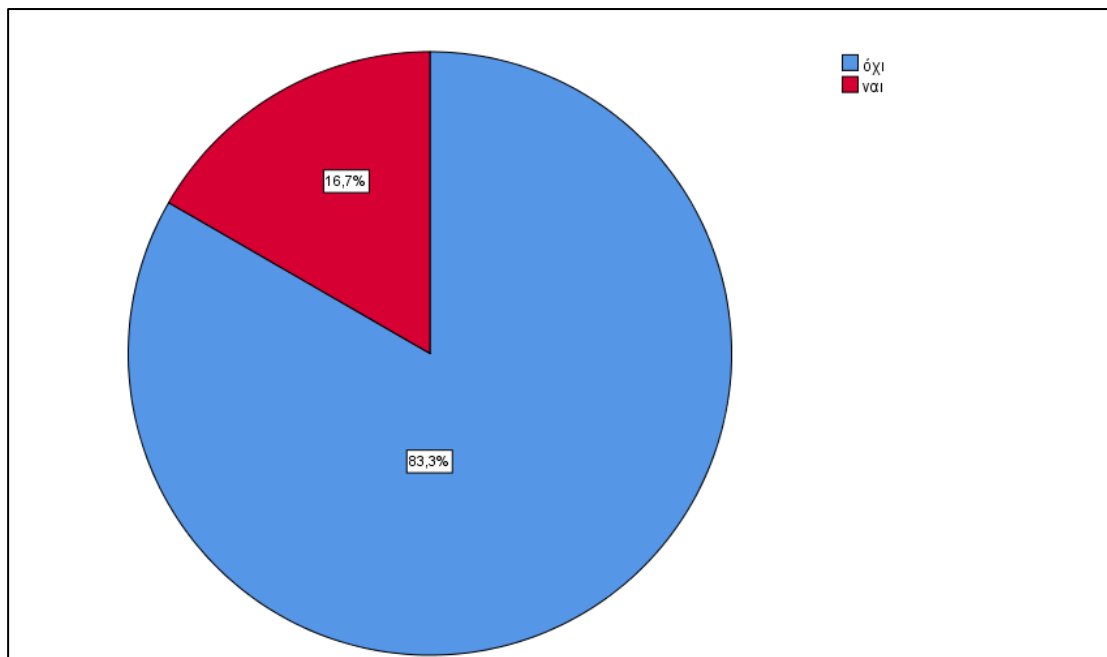
Το 13,6% των ασθενών διέκοψε την θεραπεία λόγω πρωτογενούς μη απόκρισης, 22,7% δευτερογενούς μη απόκρισης, το ίδιο ποσοστό λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και το 40,9% για άλλους λόγους.

Γράφημα 16. Λόγοι διακοπής



Το 16,7% των ασθενών υποβλήθηκε σε κολεκτομή, ενώ το 83,3% δεν υποβλήθηκε.

Γράφημα 17. Κολεκτομή

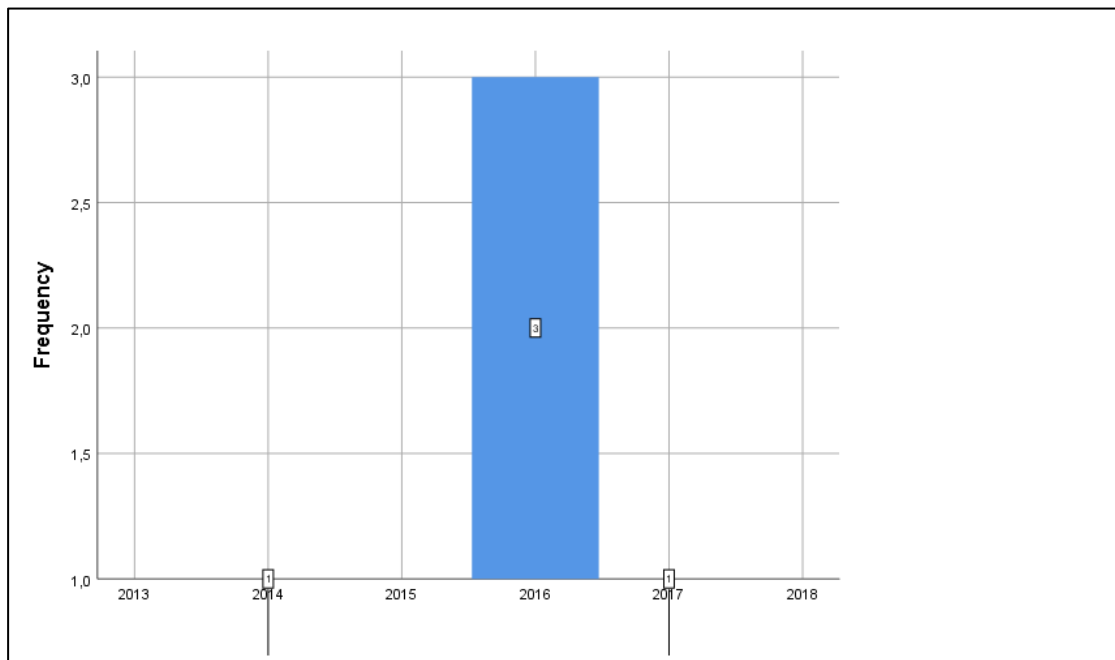


Από αυτούς που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή το 60% υποβλήθηκε το 2016.

Πίνακας 4. Έτος υποβολής σε κολεκτομή

	Αριθμός	Ποσοστό
2014	1	20,0
2016	3	60,0
2017	1	20,0

Γράφημα 18. Έτος υποβολής σε κολεκτομή



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η καταγραφή της οξείας κολίτιδας στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων σε ενήλικες και εφήβους από το 2010 έως το 2017 που επισκέφθηκαν το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, το 53,3% του δείγματος ήταν γυναίκες χωρίς σημαντική διαφορά από τους άνδρες. Στο ανωτέρω αποτέλεσμα συμφωνούν και έρευνες στην διεθνή βιβλιογραφία. Ειδικότερα δεν υπάρχει διαφορά του φύλου στην ελκώδη κολίτιδα σύμφωνα με έρευνες των Loftusetal. (2004), Bernsteinetal. (2006) και Cosnesetal. (2011). Επίσης, η μέση ηλικία του δείγματος ήταν 52 ετών. Ωστόσο η βιβλιογραφία αναφέρει ότι η μέγιστη ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι μεταξύ 30 ετών και 40 ετών (Loftusetal. 2004, Cosnesetal. 2011, Shapiroetal. 2011).

Σχετικά με το κάπνισμα 7 στους 10 ασθενείς δεν κάπνιζαν. Σύμφωνα με έρευνες η αυξανόμενη συχνότητα ελκώδους κολίτιδας παγκοσμίως δείχνει τη σημασία των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξή της. Το κάπνισμα είναι ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ελκώδη κολίτιδα, ενώ οι ενεργοί καπνιστές είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με τους πρώην και μη καπνιστές και έχουν μια ηπιότερη νόσο (Ananthakrishnan 2015, Mahidetal. 2006, Odesetal. 2001, Beaugerieetal. 2001, Birrenbachel. 2004). Επίσης, οι καπνιστές είναι λιγότερο πιθανό να απαιτήσουν κολεκτομή. Ο μηχανισμός με τον οποίο το κάπνισμα ασκεί τις επιπτώσεις του στις ασθένειες και η λογική της διχοτόμου επίδρασης σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα δεν είναι σαφής. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το κάπνισμα προκαλεί αλλοιώσεις τόσο στο έμφυτο όσο και στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα. Επιπλέον, το κάπνισμα συνδέεται με μια διακριτή μεταβολή στο εντερικό μικροβίωτο τόσο σε ασθενείς με ενεργό νόσο του Crohn όσο και σε υγιή άτομα (Parkesetal. 2014).

Στην παρούσα μελέτη το 50% των ασθενών διαγνώσθηκε με οξεία κολίτιδα έπειτα από το 2010 και τα έτη 2010- 2012 παρατηρήθηκε μια αύξηση στις διαγνώσεις. Τα πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η συχνότητα και ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου και σε διαφορετικές γεωγραφικές τοποθεσίες (Molodeckyetal. 2012). Στην Ευρώπη, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης της

νόσο Chron και ελκώδης κολίτιδας κυμαίνεται μεταξύ 0,3-12,7 και 0,6-24,3 ανά 100000 άτομα-έτη, αντίστοιχα. Τα ευρωπαϊκά ποσοστά επιπολασμού κυμαίνονται μεταξύ 4,9-505 ανά 100000 άτομα για ελκώδη κολίτιδα και 0,6-322 ανά 100000 άτομα σε νόσο Chron (Molodeckyetal. 2012).

Η εισαγωγή βιολογικών φαρμάκων στη θεραπεία της ΙΦΝΕ έφερε μια αλλαγή στη διαχείριση και θεραπεία των ασθενών (Nielsenetal. 2012, Daneseetal. 2013). Το Infliximab ήταν το πρώτο βιολογικό εγκεκριμένο από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για θεραπεία νόσοChron το 1999, και 7 χρόνια αργότερα στην ελκώδη κολίτιδα. Το adalimumab ξεκίνησε το 2007 σε νόσο Chron και 5 χρόνια αργότερα σε ελκώδη κολίτιδα. Επιπλέον, το golimumab έλαβε άδεια για τη θεραπεία του UC το 2013. Παρόλο που τα βιολογικά προϊόντα διατίθενται στην αγορά στη Δυτική Ευρώπη για πάνω από 15 χρόνια τώρα, η πρόσβαση είναι αρκετά δύσκολη σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης (Brodszkyetal.2014). Στην παρούσα μελέτη το 96,7% των ασθενών λάμβανε κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη του το 23,3% των ασθενών ξεκίνησε την θεραπεία με infliximab πριν το 2010 και έπειτα παρατηρήθηκε αύξηση στους ασθενείς που λαμβάνουν infliximab.

Επιπλέον χαμηλό ήταν το ποσοστό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή. Σε αυτό συμφωνεί και η βιβλιογραφική ανασκόπηση των Kühn και Klar(2015) σχετικά με τις χειρουργικές επιλογές, τα αποτελέσματα καθώς και της περι- μετεγχειρητικής αντιμετώπισης για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδας. Ειδικότερα, περίπου το 20% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα θα χρειαστεί χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της νόσου τους. Το ποσοστό κολεκτομής μετά από μια ασθένεια διάρκειας 10 ετών είναι περίπου 16%. Σε αντίθεση με τη νόσο του Crohn, η ελκώδη κολίτιδα είναι κυρίως χειρουργικά θεραπεύσιμη δεδομένου ότι περιορίζεται στο παχύ έντερο και στο ορθό. Η αποκαταστατική προκολεκτομή με αναστόμωση θωρακικού πρωκτού ειλεού αντιπροσωπεύει τη χειρουργική θεραπεία της επιλογής. Μεγάλες μελέτες δείχνουν ποσοστό μετεγχειρητικής επιπλοκής περίπου 30% και χαμηλή θνησιμότητα 0,1% για αυτήν τη διαδικασία. Παρά το υψηλό ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών, υπάρχει μακροπρόθεσμο ποσοστό επιτυχίας > 90% μετά από 10 και 20 χρόνια παρακολούθησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας οι μισοί σχεδόν ασθενείς ήταν γυναίκες και η ηλικία διάγνωσης της ελκώδη κολίτιδας ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με την διεθνή βιβλιογραφία. Η παρούσα αναδρομική μελέτη έδειξε ότι τα έτη 2010, 2011 και 2012 παρατηρείται μια αύξηση στις διαγνώσεις από την εν λόγω ασθένεια. Πάνω από το 90% των ασθενών έπασχε από πανκολίτιδα. Η πρώτη εισαγωγή εξαιτίας της κολίτιδας ήταν περίπου 2 έτη μετά την διάγνωση. Οι 8 στους 10 ασθενείς δεν λάμβαναν ανοσορρυθμιστές κατά την εισαγωγή, ενώ το 96,7% των ασθενών λάμβανε κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη του infliximab. Η αρχή της θεραπείας με infliximab ήταν περίπου 2 έτη μετά την διάγνωση και περίπου το ίδιο έτος έπειτα από την πρώτη εισαγωγή. Πάνω από το 90% των ασθενών δεν είχε κανονική CRP στην αρχή λήψης του infliximab. Το 16% των ασθενών υποβλήθηκε σε κολεκτομή, όπου με αυτό το ποσοστό συμφωνεί και η διεθνής βιβλιογραφία.

Η στρατηγική θεραπείας της ελκώδους κολίτιδας έχει εξελιχθεί σε μια προσέγγιση θεραπείας-στόχου, στην οποία οι ασθενείς αξιολογούνται τακτικά για να διασφαλίσουν ότι ικανοποιούν αυστηρούς στόχους για τον έλεγχο των ασθενειών. Οι στόχοι για την ελκώδη κολίτιδα είναι η επίλυση των αναφερθέντων αποτελεσμάτων του ασθενούς (πρωκτική αιμορραγία και διάρροια) και η ενδοσκοπική ύφεση. Δεδομένης της σημασίας της ενδοσκοπικής επούλωσης, το κόλον πρέπει να αξιολογείται κάθε 3-6 μήνες μετά την έναρξη μιας νέας θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά τουλάχιστον κάθε 3 μήνες έως την επίλυση των συμπτωμάτων και στη συνέχεια τουλάχιστον κάθε 6-12 μήνες με στόχο τη διατήρηση αυστηρού ελέγχου.

Όταν οι ασθενείς έχουν συμπτώματα που υποδηλώνουν φλεγμονή της ελκώδους κολίτιδας, θα πρέπει να αποκλειστεί η λοίμωξη και θα πρέπει να γίνουν αντικειμενικές αξιολογήσεις, όπως σιγμοειδοσκόπηση, καλπροτεκτίνη κοπράνων ή λακτοφερίνη κοπράνων. Εάν υπάρχουν αντικειμενικές ενδείξεις φλεγμονής, τα φάρμακα πρέπει να βελτιστοποιηθούν με την επανεξέταση της δοσολογίας, της χορήγησης και της τήρησης. Η θεραπευτική παρακολούθηση φαρμάκων μπορεί να εξασφαλίσει επαρκή δοσολογία. Η αξιολόγηση των συγκεντρώσεων φαρμάκου anti TNF-α μπορεί επίσης να είναι χρήσιμα.

Τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης δοκιμής έδειξαν ότι η δοσολογία του infliximab βάσει ενός στόχου 3-7 $\mu\text{L} / \text{mL}$ δεν βελτίωσε την ύφεση σε 1 έτος, αλλά οδήγησε σε πιο αποτελεσματική χρήση φαρμάκων και μειωμένο κίνδυνο υποτροπής. Επιπλέον, οι δοκιμασίες για βιολογικές συγκεντρώσεις παρέχουν δεδομένα για την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά των φαρμάκων, τα οποία έχουν συσχετιστεί με μειωμένες συγκεντρώσεις φαρμάκων και απώλεια ανταπόκρισης.

Ο αριθμός των φαρμάκων που ρυθμίζουν διαφορετικές οδούς ασθένειας αναμένεται να αυξηθεί στο εγγύς μέλλον. Υπάρχουν τουλάχιστον 27 νέα φάρμακα για ελκώδη κολίτιδα είτε με πρόσφατα ολοκληρωμένες είτε με ενεργές δοκιμές.

Ένας άλλος τομέας που απαιτεί περαιτέρω έρευνα είναι ο καθορισμός ιδανικών στόχων για θεραπεία. Το βέλτιστο επίπεδο ελέγχου των συμπτωμάτων και της επούλωσης των βλεννογόνων που απαιτείται για την πρόληψη μακροχρόνιων επιπλοκών πρέπει να γίνει πλήρως κατανοητό. Η ιστολογική ύφεση θα μπορούσε τελικά να γίνει ο στόχος για θεραπεία στην ελκώδη κολίτιδα.

Η ανάγκη για ιατρική ακρίβειας στην ελκώδη κολίτιδα θα είναι μεγαλύτερη από ποτέ, καθώς οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να επιλέξουν ποιο φάρμακο θα χρησιμοποιήσουν και ποια μοριακή οδό θα στοχεύσουν. Θα χρειαστεί αυξημένη κατανόηση της φαρμακογονιδιοματικής, των βιοδεικτών και των κλινικών χαρακτηριστικών που προσδιορίζουν τους υποπληθυσμούς ασθενών που θα ανταποκριθούν καλύτερα σε συγκεκριμένα φάρμακα, θα χρειαστεί για την προσαρμογή της θεραπείας σε μεμονωμένους ασθενείς.

Βιβλιογραφία

- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:205–17.
- Baumgart DC, Sanborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-605. Published online August 20, 2012.
- Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2113–16.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):423-39. doi: 10.1002/ibd.21349.
- Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1559–68.
- Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:848–59.
- Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:653-74.
- BrodzkyV, Baji P, Balogh O, Péntek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. 2014;15 Suppl 1:S65–S71.
- Castro M, Papadatou B, Baldassare M, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(9):1246-52. doi: 10.1002/ibd.20470.

- Chatu S, Pilcher J, Saxena SK, et al. Diagnostic accuracy of small intestine ultrasonography using an oral contrast agent in Crohn's disease: comparative study from UK. *Clin Radiol* 2012;67(6):553-9. doi: 10.1016/j.crad.2011.11.005.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785–94.
- Croft NM. Ulcerative and Indeterminate colitis. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, et al. Walker's pediatric gastrointestinal diseases. People's medical Publishing House - USA Shelton, CT, 2008:545-57. Fell JME. Update of the management of inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2012;97(1): 78-83. doi: 10.1136/adc.2010.195222
- Danese S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Rutgeerts P, Reinisch W. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis -- past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:855–866.
- Glick SR, Carvalho RS. Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Rev* 2011;32(1):14-25. doi: 10.1542/pir.32-1-14.
- Griffiths AM, Hugot JP. Crohn's Disease. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Milei-Vergani G, et al. Walker's Pediatric Gastrointestinal Diseases. People's medical Publishing House - USA Shelton, CT, 2008:519-40.
- Henderson P, Wilson DC. The rising incidence of paediatric-onset inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2012;97(7):585-6. Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(4):416-21.
- IBD Working Group of European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(1):1-7.
- Kim MJ, Lee JS, Lee JH, et al. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing “top down” and “stepup” strategies. *Acta Paediatr* 2011;100(3): 451-5.
- Kühn, F., & Klar, E. (2015). Surgical principles in the treatment of ulcerative colitis. *Visceral Medicine*, 31(4), 246-250.

- Levine A, Griffiths AM, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(6):1314- 21. doi: 10.1002/ibd.21493.
- Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504–17.
- Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462–71
- MolodeckyNA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46–54.e42; quiz e30.
- Nielsen OH, Bjerrum JT, Seidelin JB, Nyberg C, Ainsworth M. Biological treatment of Crohn’s disease. *Dig Dis*. 2012;30 Suppl 3:121–133.
- Odes HS, Fich A, Reif S, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1717–21.
- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606-19. Published online August 20, 2012.
- Orlando A, Armuzzi A, Papi C, et al. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Boel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2011;43(1):1-20. doi: 10.1016/j.dld.2010.07.010.
- Parkes, G. C., Whelan, K., & Lindsay, J. O. (2014). Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(8), 717-725.
- Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. Natural history of Crohn’s disease: comparison between childhood-and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(6):953-61. doi: 10.1002/ibd.21152.

- Romano C, Famiani A, Gallizzi R, et al. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2008; 122(6):e1278-81. doi: 10.1542/peds.2008-2306.
- Sandhu BK, Fell JME, Beattle RM, et al. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(1):S1-S13. doi:10.1097/MPG.0b013e3181c92c53.
- Schmidt S, Mellström D, Norjavaara E, et al. Low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a populationbased study from Western Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(12):1844-50. doi: 10.1002/ibd.20962.
- Shapiro JM, Zoega H, Shah SA, et al. Incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Rhode Island: report from the Ocean State Crohn's and Colitis Area Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1456–61
- Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):440-9. doi: 10.1002/ibd. 21383.
- Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis Activity Index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133(2): 423-32.
- Turner D, Trevis SPL, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):574-88. doi: 10.1038/ajg.2010.481.
- Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, et al. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(2): S14-S34.