ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ (ΙΦΝΕ)

ΚΑΒΒΑΔΙΑΣ Α. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2026

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ (ΙΦΝΕ)

ΚΑΒΒΑΔΙΑΣ Α. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2026

«Η ΕΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΔΕΝ ΥΠΟΔΗΛΩΝΕΙ ΑΠΟΔΟΧΗ ΤΩΝ ΓΝΩΜΩΝ ΤΟΥ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ Ν.5343/32, ΑΡΘΡΟ 202, ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 2 (ΝΟΜΙΚΗ ΚΑΤΟΧΥΡΩΣΗ ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Καββαδία Αθανάσιου: 17-10-2019

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 908α/17-12-2019

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Βούλγαρη Παρασκευή, Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

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

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 06-02-2020

«Μελέτη ρευματικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο των Εντέρων (ΙΦΝΕ)»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1211α/12-02-2026

1. Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Κατσάνος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Βούλγαρη Παρασκευή, Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Βλάχος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Καλαμπόκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Λιανός Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό **«ΑΡΙΣΤΑ»** στις **10-03-2026**

Ιωάννινα 10-06-2026

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας

Η Γραμματέας του Τμήματος

Αικατερίνη Λαγού

Rheumatic Manifestations in Patients with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease: A Single Tertiary Centre, Interdisciplinary Study.

Athanasios Kavvadias[1], Maria Karavasili[2], Eleftherios Pelechas[3], Maria Veatriki Christodoulou[4], Paraskevi V. Voulgari[3], Konstantinos H. Katsanos[1], Dimitrios K. Christodoulou[1]

[1]Department of Gastroenterology; [2]Department of Ophthalmology; [3]Department of Rheumatology; and

[4]Department of Radiology, Medical School and University Hospital of Ioannina, Greece

Mediterr J Rheumatol 2025;36(2):215-219

ΤΟ ΜΥΑΛΟ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΔΟΧΕΙΟ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΕΜΙΣΕΙ ΑΛΛΑ ΜΙΑ ΦΩΤΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ Ν' ΑΝΑΨΕΙ.

ΠΛΟΥΤΑΡΧΟΣ.

Στην κόρη μου Θεοδώρα την κινητήρια δύναμη της ύπαρξης μου.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η αξιολόγηση, μέσω της χρήσης μυοσκελετικού υπερηχογραφήματος (MSUS), τόσο της συχνότητας όσο και της θέσης ρευματικών εκδηλώσεων, σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα των Εντέρων, στην περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας και στη συσχέτιση των αποτελεσμάτων με κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα.

Η έρευνα αυτή αποτελεί μια μονοκεντρική προοπτική μελέτη, η οποία διενεργήθηκε στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, το οποίο αποτελεί κέντρο αναφοράς στην Βορειοδυτική Ελλάδα για τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου, σε συνεργασία με την Πανεπιστημιακή Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, στην οποία και διενεργήθηκαν τα μυοσκελετικά υπερηχογραφήματα (MSUS).

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκαν μέσα από τη διαδικασία δομημένων συνεντεύξεων για τη συλλογή των δημογραφικών στοιχείων καθώς και εκτιμήθηκαν κλινικά τόσο από γαστρεντερολόγο, όσο και από ρευματολόγο, με τα ευρήματα να καταγράφονται σε έντυπο που έχει συνταχθεί σύμφωνα με της ανάγκες της συγκεκριμένης μελέτης.

Τα κριτήρια αποκλεισμού για τη μελέτη ήταν τα εξής: ηλικία κάτω των 18 ετών, ιστορικό λοιμώδους, εκφυλιστικής, κρυσταλλικής ή φλεγμονώδους αρθρίτιδας, μυοσκελετική νόσος, ψωρίαση, περιφερική νευροπάθεια κάτω άκρων, ραγοειδίτιδα, ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στο γόνατο ή στον αστράγαλο ή ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών στις εξεταζόμενες δομές. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη, η οποία διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

Πενήντα ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση ΙΦΝΕ εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Η διάγνωση έγινε με βάση κλινικά, ιστολογικά, ενδοσκοπικά, ακτινολογικά και εργαστηριακά δεδομένα από έμπειρο γαστρεντερολόγο.
Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν κλινικά από ρευματολόγο για μυοσκελετικά συμπτώματα και σημεία, όπως αρθροπάθεια, αρθρίτιδα και αξονική προσβολή, συμπεριλαμβανομένων των ιερολαγόνιων αρθρώσεων. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν επίσης σε ολοκληρωμένη εξέταση MSUS.

Η αξιολόγηση των ευρημάτων έγινε με τη χρήση των κριτηρίων OMERACT και του δείκτη υπερηχογραφικής ενθεσίτιδας της Μαδρίτης (MASEI) για την πιθανότητα υποκλινικής φλεγμονής ο δείκτης αυτός αποτελείται από βαθμολόγηση υπερηχογραφηκών ευρημάτων για την αξιολόγηση των ενθέσεων συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών ανωμαλιών και της χρόνιας βλάβης στη σπονδυλαρθρίτιδα (SpA).

Επιπλέον από την εξέταση με MSUS, αξιολογήθηκαν κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη, τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) , ο ρευματοειδής παράγοντας (RF), ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR), τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), τα τρέχοντα φάρμακα, η χρήση καπνού και η ένταση της φυσικής τους δραστηριότητας.

The aim of this doctoral thesis was to evaluate, through the use of musculoskeletal ultrasound (MSUS), both the frequency and location of rheumatic manifestations in patients with Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases, in the region of Northwestern Greece and to correlate the results with clinical and laboratory data.

This research is a single-center prospective study, which was conducted at the University Gastroenterology Clinic of the University Hospital of Ioannina, which is a reference center in Northwestern Greece for Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases, in collaboration with the University Rheumatology Clinic of the University Hospital of Ioannina, where the musculoskeletal ultrasounds (MSUS) were performed.

Patients participating in this study were assessed through a structured interview process to collect demographic data and were clinically assessed by both a gastroenterologist and a rheumatologist, with the findings recorded on a form prepared according to the needs of this specific study.

The exclusion criteria for the study were as follows: age under 18 years, history of infectious, degenerative, crystalline or inflammatory arthritis, musculoskeletal disease, psoriasis, peripheral neuropathy of the lower extremities, uveitis, history of knee or ankle surgery or intra-articular corticosteroid injections in the examined structures. All participants gave signed consent to participate in the study, which was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Fifty patients with a confirmed diagnosis of IBD were enrolled in this study. The diagnosis was made based on clinical, histological, endoscopic, radiological and laboratory data by an experienced gastroenterologist.

Participants were clinically evaluated by a rheumatologist for musculoskeletal symptoms and signs, such as arthropathy, arthritis and axial involvement, including sacroiliac joints. All patients also underwent a comprehensive MSUS examination.

Findings were assessed using the OMERACT criteria and the Madrid Ultrasound Enthesitis Index (MASEI) for the possibility of subclinical inflammation, which consists of a score of ultrasound findings to assess the entheses including inflammatory abnormalities and chronic damage in spondyloarthritis (SpA).

In addition to the MSUS test, antinuclear antibodies (ANA), rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) levels, current medications, tobacco use, and physical activity intensity were assessed upon enrollment.

Πίνακας Περιεχομένων

Πρόλογος……1 - 2
Πίνακας συντμήσεων……3
Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
Κεφάλαιο 1ο Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα Του Εντέρου
1.1 Εισαγωγή……..…….....5 - 6
1.2 Ιστορική Αναδρομή των ΙΦΝΕ……7
1.3 Επιδημιολογία……..8 - 9
1.4 Αιτιοπαθογένεια……...10 - 19
Κεφάλαιο 2ο Κλινική Εικόνα στα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου
2.1 Εισαγωγή……20
2.2 Ελκώδης Κολίτιδα Σημεία Συμπτώματα και Ταξινόμηση……..20 - 25
2.3 Νόσος Crohn Σημεία Συμπτώματα και Ταξινόμηση……26 - 29
2.4 Παθολογοανατομία της ΙΦΝΕ……30 - 34
2.5 Διαφορική διάγνωση N.C και E.K…….……35 - 36
2.6 Επιπλοκές της ΙΦΝΕ…….……37 - 38
2.7 ΙΦΝΕ και Εξωεντερικές Εκδηλώσεις……39 - 44
Κεφάλαιο 3ο Θεραπευτική Προσέγγιση της ΙΦΝΕ
Εισαγωγή……45
3.1 Θεραπεία Ελκώδους Κολίτιδας……..46 - 48
3.2 Θεραπεία Νόσου Crohn……49 - 51
Κεφάλαιο 4ο Ενδοσκόπηση στην ΙΦΝΕ
4.1 Διαγνωστική ενδοσκόπηση……52 - 53
4.2 Ενδοσκοπική επιτήρηση ορθοκολικού καρκίνου στην ΙΦΝΕ....54 - 56
4.3 Θεραπευτική ενδοσκόπηση στην ΙΦΝΕ……57
Κεφάλαιο 5ο Μυοσκελετικό Υπερηχογράφημα στην ΙΦΝΕ
5.1 Ιστορική Αναδρομή……58
5.2 Μυοσκελετικό υπερηχογράφημα και ΙΦΝΕ……..…...59 - 60
5.3 Κριτήρια OMERACT και δείκτης MASEI……61 - 63

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6ο Μελέτη Ρευματολογικών Εκδηλώσεων με τη χρήση Υπερήχου σε Ασθενείς με ΙΦΝΕ
6.1 Εισαγωγή……..65 - 66
6.2 Σκοπός της μελέτης……67
Κεφάλαιο 7ο Μεθοδολογία
7.1 Σχεδιασμός της μελέτης……68
7.2 Υλικό και Μέθοδος……..69 - 70
7.3 Στατιστική ανάλυση……71
Κεφάλαιο 8ο Χαρακτηριστικά Ασθενών και Αποτελέσματα
8.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά……...72 - 74
8.2 Αποτελέσματα……..75 - 80
8.3 Συμπέρασμα……..81

Βιβλιογραφία……83 - 94

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Παρουσιάζοντας τη διδακτορική μου διατριβή θα ήθελα να εκφράσω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου σε όλους εκείνους που από διαφορετική θέση και με διαφορετικό τρόπο, με στήριξαν και συνέβαλαν στην εκπόνηση αυτού του πολύχρονου και απαιτητικού εγχειρήματος.

Οι ακαδημαϊκές ευχαριστίες δύνανται μόνο ελάχιστα να εκφράσουν την ευγνωμοσύνη μου για την βοήθειά τους.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κ. Χριστοδούλου Δημήτρη της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τον οποίο ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη του, την αμέριστη υποστήριξή και τις καίριες παρεμβάσεις του. Καθώς επίσης τον ευγνωμονώ βαθύτατα για τον πολύτιμο χρόνο που αφιέρωσε στη προσπάθεια αυτή, δείχνοντας πάντα υπομονή και κατανόηση καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή Γαστρεντερολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Κατσάνο Κωνσταντίνο, για τις πολύτιμες συμβουλές του και τις πάντα επίκαιρες παρατηρήσεις του, καθώς και την Καθηγήτρια Ρευματολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κα Βούλγαρη Παρασκευή, για τις επιστημονικές υποδείξεις και τις μετρήσεις που πραγματοποίησε ώστε να ολοκληρωθεί η έρευνα αυτή.

Επιπλέον αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τον Διευθυντή ΕΣΥ Γαστρεντερολογίας κ. Τζαμπούρα Νικόλαο, τον αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κ. Μπαλταγιάννη Γεράσιμο και τον Επιμελητή Α Γαστρεντερολογίας κ. Θεόπιστο Βασίλειο για τις συμβουλές τους, την υποστήριξή τους αλλά και τα ερεθίσματα που μου έδωσαν κατά τη διάρκεια της ειδικότητας μου στη Γαστρεντερολογία.

Επίσης θα ήθελα να απευθύνω ένα τεράστιο ευχαριστώ στον κ. Πέλεχα Ελευθέριο ιατρό Ρευματολόγο και εγκάρδιο φίλο για την καταλυτική του συμβολή στην πραγματοποίηση της διατριβής αυτής.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω το νοσηλευτικό προσωπικό της Γαστρεντερολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την άψογη συνεργασία και βοήθεια τους και τη θερμή υποστήριξη στην

εργασία μου, καθώς και την Κα Καραβασίλη Μαρία για την άψογη συνεργασία στην συλλογή των απαραίτητων για την διατριβή αυτή δεδομένων.
Ολοκληρώνοντας, οφείλω το πιο εγκάρδιο ευχαριστώ, στη σύζυγο μου Χριστίνα και την κόρη μου Θεοδώρα για την ηθική υποστήριξη, την αγάπη τους και την αμέριστη κατανόησή τους καθ' όλη τη διάρκεια αυτού του εγχειρήματος, καθώς επίσης και στους γονείς μου Αργύρη και Θεοδώρα, οι οποίοι εκτός από την αμέριστη αγάπη τους, μου έδωσαν τα εφόδια και τη στήριξη να ακολουθήσω αυτό που αγαπώ.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΙΦΝΕ: ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

ΙΦΠΕ: ιδιοπαθή φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων

C.D/N.C: Νόσο του Crohn

U.C/E.K: Ελκώδη κολίτιδα

AZA: αζαθειοπρίνη

CyA: κυκλοσπορίνη-Α

6-MP: 6-μερκαπτοπουρήνη

MTX: μεθοτρεξάτη

anti–TNFa: παράγοντας νέκρωσης των όγκων–α

CARD15/NOD2: caspase activating recruitment domain/ nucleotide-binding oligomerization domain

NFkB: πυρηνικός παράγοντας Κ.Β

IL23R: υποδοχέα της ιντερλευκίνης-23

IL: ιντερλευκίνη

Τ.Κ.Ε: ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών

CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη

WBC: αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων

Π.Σ.Χ: Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα

ALP: αλκαλική φωσφατάση

5-ASA: αμινοσαλυκιλικά σκευασμάτων

ΚΠΕ: καρκίνος παχέος εντέρου

MSUS: μυοσκελετικό υπερηχογράφημα.

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^{Ο}

ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

1.1 Εισαγωγή

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου ή αλλιώς επονομαζόμενα σαν ιδιοπαθή φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) είναι αυτοάνοσα χρόνια νοσήματα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, που προκαλούν χρόνια φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα και κλινική πορεία που χαρακτηρίζεται από περιόδους έξαρσης και ύφεσης. Αρκετοί και διαφορετικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεση αυτής της ομάδας ασθενειών[1].

Οι ΙΦΝΕ αποτελούνται από δύο κύριους τύπους εντερικής νόσου, οι οποίοι διαφοροποιούνται μεταξύ τους ανάλογα με τη θέση ανεύρεσης της νόσου καθώς και το βάθος εμπλοκής του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα. Ειδικότερα μιλάμε για τη Νόσο του Crohn (Crohn's Disease ή C.D) και την Ελκώδη κολίτιδα (Ulcerative Colitis ή U.C) [2]. Είναι νοσήματα για τα οποία συνεχώς το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας μεγαλώνει καθώς τείνει να αυξάνεται και η επίπτωση τους.

Μεγάλη προσπάθεια γίνεται από την ανακάλυψη τους να κατανοήσουμε την παθογένεια τους, παρόλη την πρόοδο που έχει συντελεστεί πάνω σε αυτό το κομμάτι, η πλήρης αποκωδικοποίηση της αιτιολογίας τους καθώς και η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση του ακόμη δεν έχει επιτευχθεί [3].

Οι εκδηλώσεις που μπορούν να παρουσιάσουν αυτά τα δύο χρόνια νοσήματα μπορεί τόσο εντερικές όσο και εξωεντερικές. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορούν να επηρεάσουν οποιοδήποτε οργανικό σύστημα και στις περισσότερες περιπτώσεις πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της υποκείμενης εντερικής φλεγμονής [4].

Για το λόγο αυτό, εκτός από την αναγκαιότητα πραγματοποίησης ενδοσκοπικού ελέγχου για την διάγνωση τους μέσω της αναγνώρισης των ειδικών ενδοσκοπικών ευρημάτων που τα διέπουν καθώς και την απαραίτητη λήψη βιοψιών για την ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου, στο πλείστων των περιπτώσεων κατά την διερεύνηση της πάθησης είναι

αναγκαία η χρήση περαιτέρω εξετάσεων όπως η απεικόνιση των αρθρώσεων διαμέσου υπερήχου, στους ασθενείς που παρουσιάζουν ρευματολογικές εκδηλώσεις. Όπως θα αναφερθώ εκτενέστερα στην συνέχεια, ο υπέρηχος των αρθρώσεων σε αυτούς τους ασθενείς έχει αποδείξει τα τελευταία χρόνια τεράστια χρησιμότητα όσον αφορά την δυνατότατα τόσο της πρόγνωσης καθώς και της λήψης θεραπευτικών αποφάσεων ανάλογα με την αξιολόγηση των υπερηχολογικών ευρημάτων.
Η θεραπεία της Ιδιοπαθούς φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου (ΙΦΝΕ) έχει αλλάξει ριζικά τα τελευταία πενήντα χρόνια. Οι πρώτες ουσιαστικές θεραπείες για τα νοσήματα αυτά ξεκίνησαν το 1942 στη Σουηδία με την ανακάλυψη της σουλφασαλαζίνης. Εν συνεχεία αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα χρησιμοποιήθηκαν για την θεραπεία – αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ όπως την δεκαετία του 1950 τα κορτικοστεροειδή, την δεκαετία του 1980 τα ανοσοτροποποιητικά – ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη (AZA) η κυκλοσπορίνη-Α (CyA) και η 6-μερκαπτοπουρήνη (6-MP) , εν συνεχεία τη δεκαετία του 1990 στα ΙΦΝΕ την σημάδεψε η χρήση της μεθοτρεξάτης (MTX) ενώ η πραγματική επανάσταση στην αντιμετώπιση τους προήλθε κατά διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας μετά την ανακάλυψη μιας ομάδας φαρμάκων που ονομάζονται βιολογικοί παράγοντες που αποτελούνται από ειδικά βιομηχανοποιημένα αντισώματα έναντι παραγόντων που προκαλούν την φλεγμονή όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων–α (anti–TNFa) , παράγοντας ο οποίος φαίνεται να υπερπαράγεται σε καταστάσεις έντονης φλεγμονής και καταστροφής κυττάρων. Η χρήση των βιολογικών παραγόντων άλλαξε την αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων μετακινώντας την στρατηγική θεραπείας από την απλή ανακούφιση των συμπτωμάτων και την διατήρηση της ύφεσης, στην πλήρη επούλωση της εντερικής φλεγμονής επιδιώκοντας έτσι την αλλαγή της φυσικής πορείας των ΙΦΝΕ.

1.2 Ιστορική Αναδρομή των ΙΦΝΕ

Η πρώτη περιγραφή για ΙΦΝΕ και ειδικότερα για την Νόσο του Crohn γίνεται από τον Ιταλό παθολογοανατόμο Giovanni Battista Morgagni (1682 –1771) το έτος 1761. Έκτοτε χρειάστηκαν αρκετά χρόνια έως την αναγνώριση της νόσου σαν ξεχωριστή οντότητα και συγκεκριμένα έως το 1932 όπου ο Αμερικανός γαστρεντερολόγος Burrill Bernard Crohn (1884 – 1983) περιέγραψε μία μορφή φλεγμονής του τελικού ειλεού και για το λόγο αυτό ονομάστηκε τελική ειλεϊτιδα, που προκαλούσε φλεγμονώδη εντεροπάθεια στο τμήμα αυτό του εντέρου και οι αλλοιώσεις που προκαλούσε προσομοίαζαν με αυτές της φυματιώδους εντερίτιδας. Εν συνεχεία η εντόπιση της νόσου και σε άλλα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα οδήγησε στην αλλαγή της ονομασίας της με όρους που στο βάθος χρόνου αποδείχτηκαν ανεπαρκείς. Την ονομασία Νόσος Crohn που χρησιμοποιούμε μέχρι και σήμερα κατοχυρώθηκε στα τέλη του 20ου αιώνα μετά από την αναφορά που έγινε στην συγκεκριμένη νόσο με αυτό το όνομα από τον εκδότη του περιοδικού Lancet, Brian Brooke [5-7].

Όσων αφορά την Ελκώδη Κολίτιδα, η πρώτη αναφορά για τη νόσο γίνεται το 1859 από τον Άγγλο ιατρό Sir Samuel Wilks, (1824–1911) ο οποίος περιέγραψε με τον όρο αυτό τα μικροσκοπικά ευρήματα του εντέρου μιας νεαρής γυναικάς που απεβίωσε από μια άγνωστη έως τότε φλεγμονώδη εντεροπάθεια. Η πλήρης και εκτεταμένη περιγραφή της πάθησης καθυστέρησε και στην συγκεκριμένη περίπτωση για αρκετά χρόνια, έως το 1905, όπου με τη βοήθεια που παρείχε η ανακάλυψη του πρώτου ηλεκτρονικού σιγμοειδοσκοπίου στην αναγνώριση της. Εδραιώθηκε ως ξεχωριστή κλινική οντότητα μετά την ανακοίνωση στο Royal Society of Medicine 4 χρόνια αργότερα των αποτελεσμάτων από έρευνα σε 300 ασθενείς που κατέληξαν από περιτονίτιδα μετά από διάτρηση εντέρου, αιμορραγία ή σήψη και εμφάνιζαν παρόμοια συμπτώματα με το περιστατικό που περιεγράφηκε σαν Ελκώδης Κολίτιδα [5-7].

1.3 Επιδημιολογία

Τα ΙΦΝΕ είναι χρόνια υποτροπιάζοντα νοσήματα τα οποία προκαλούν σημαντική νοσηρότητα, παραταύτα η θνητότητα των ασθενών με ΙΦΝΕ, ειδικά μετά την είσοδο των βιολογικών παραγόντων στην θεραπεία τους, δεν διαφέρει σημαντικά από εκείνη του γενικού πληθυσμού[8-10]. Ανατρέχοντας βιβλιογραφία αντιλαμβανόμαστε την πληθώρα των μελετών που προσπαθούν να περιγράψουν την επιδημιολογία των ΙΦΝΕ καθώς επίσης αντιλαμβανόμαστε και την μεγάλη ετερογένεια που παρουσιάζουν.

Ξεκινώντας από την προτίμηση του φύλου, η Ελκώδης Κολίτιδα φαίνεται να είναι συχνότερη στους άνδρες με μια αναλογία ανδρών-γυναικών 1.2:1, ενώ η Νόσος Crohn δείχνει μία προτίμηση προς το γυναικείο φύλο με ποσοστό ανδρών-γυναικών 1.1:1.8.

Η μέση ηλικία εμφάνισης της ΙΦΝΕ μπορεί να τοποθετηθεί και για τα δύο κύρια νοσήματα που την αποτελούν, Ε.Κ και Ν.C, μεταξύ τα 15 και 30 έτη, ενώ τα τελευταία χρόνια γνωρίζουμε ότι υπάρχει και μία δεύτερη περίοδος, που τα νοσήματα αυτά μπορούν να εμφανίσουν αυξημένη επίπτωση, που είναι οι ηλικιακές ομάδες από 50 έως 70 ετών [8-10].

Η γεωγραφική κατανομή της ΙΦΝΕ διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε βορρά και νότο καθώς ανάμεσα σε δύση και ανατολή. Παραδοσιακά αναγνωρίζεται μεγαλύτερη επίπτωση αυτών των παθήσεων στα αναπτυγμένα κράτη [11]. Πιο συγκεκριμένα η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΙΦΝΕ είναι μεγαλύτερος σε Βόρεια Αμερική και Βόρεια Ευρώπη (Αγγλία και Σκανδιναβία).

Η Ελκώδης Κολίτιδα αναφέρεται στην Βόρεια Ευρώπη με επιπολασμό που κυμαίνεται από 21,4-243/10^5 κατοίκους και επίπτωση που αγγίζει τις 1.5-20.3 νέα περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος. Η Νόσος Crohn εμφανίζει επιπολασμό στην Βόρεια Ευρώπη από 8.3-214/10^5 κατοίκους και επίπτωση 0.7-9.8 νέα περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος [12-13]. Στην Βόρεια Αμερική η επίπτωση της Ελκώδους Κολίτιδας αναφέρεται σε ποσοστά 3.1-14.6 νέα περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος και επιπολασμό 37-246/10^5 κατοίκους, ενώ η Νόσος Crohn παρουσιάζει επίπτωση 2.2-14.3 νέα περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος και επιπολασμό 26-199/10^5 κατοίκους [14-15].

Σύμφωνα με νέες επιδημιολογικές μελέτες η αναπτυσσόμενες χώρες όπως Κίνα, χώρες της νότιας Αμερικής και νοτιοανατολικής Ασίας, που είχαν ιστορικά χαμηλή επίπτωση στην ΙΦΝΕ, τα τελευταία χρόνια δείχνουν να μειώνουν σημαντικά το επιδημιολογικό χάσμα που υπήρχε ανάμεσα σε αυτές και τις αναπτυγμένες χώρες αυξάνοντας συνεχώς την επίπτωση και τον επιπολασμό [16].

Ειδικότερα όσον αφορά τον επιπολασμό και την επίπτωση στην Ελλάδα, τα επιδημιολογικά δεδομένα δεν είναι αρκετά και πολλές από τις μελέτες είναι παλαιότερων ετών. Για την περιοχή τις Βορειοδυτικής Ελλάδας μία παλαιότερη έρευνα αναφέρει επίπτωση με αυξητικές τάσεις για την Ελκώδη Κολίτιδα με 4 νέα περιστατικά ανά έτος ανά 100.000 κατοίκους , ενώ χαμηλή αναφέρεται η επίπτωση της Νόσου Crohn με $0.3/10^5$ περιστατικά ανά έτος [17].

1.4 Αιτιοπαθογένεια

Η ακριβής αιτιολογία της ΙΦΝΕ παραμένει εν πολλοίς άγνωστη έως και σήμερα. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα πολλαπλών παραγόντων όπως δίαιτα, κάπνισμα, λοιμώξεις, φάρμακα, θηλασμός, άγχος, κ.α, που δρουν σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, επηρεάζοντας τον εντερικό πληθυσμό και την διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου προκαλώντας ανοσολογικές διαταραχές με ύστατη έκφραση τους την εκδήλωση της νόσου.

1.4.1 Ανοσολογικοί παράγοντες

Αρκετοί παράγοντες είναι σε θέση να προκαλέσουν την ανεξέλεγκτη κινητοποίηση του ανοσολογικού συστήματος του εντέρου έναντι αντιγονικών ερεθισμάτων που έρχονται σε επαφή με τον εντερικό βλεννογόνο σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, διαιωνίζοντας τη φλεγμονή που αποτελεί μέρος της φυσιολογικής απάντησης του οργανισμού σε εξωγενή και ενδογενή ερεθίσματα. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην ιστική βλάβη έχουν την ακόλουθη αλληλουχία. Ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων με την απελευθέρωση κυτταροκινών όπως ιντερλευκίνη 1-2-3, παράγοντα νέκρωσης των όγκων anti-TNFa και ιντερφερόνη-γ, με αποτέλεσμα να δρουν ως ενισχυτές της φλεγμονώδους αντίδρασης προσελκύοντας περισσότερα κύτταρα στην περιοχή. Εν συνεχεία έχουμε την μετανάστευση αυτών των κυττάρων διαμέσου του αγγειακού τοιχώματος προς τον ενδιάμεσο ιστό με απότοκο την επέκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης στα επιθηλιακά και μεσεγχυματικά κύτταρα. Επιπλέων βλάβη στο τοίχωμα των αγγείων προκαλείται στην περιοχή της φλεγμονής από την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου και θρομβοξάνης Α2 από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και μακροφάγα [18-20].

1.4.2 Γενετικοί παράγοντες

Μετά από αρκετά χρόνια κλινικών ερευνών είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε ότι σχεδόν το 20% των ασθενών που πάσχουν από ΙΦΝΕ εμφανίζουν ένα ή περισσότερα μέλη στο οικογενειακό περιβάλλον τους το οποίο πάσχει και αυτό από κάποιας μορφής εντεροπάθεια. Οι πρώτες μελέτες που προσέγγισαν το ζήτημα της γενετικής προδιάθεσης ξεκίνησαν το 1988 [21] βασισμένες στην παραπάνω παρατήρηση, της αυξημένης επίπτωσης των ΙΦΝΕ σε πρώτου και δευτέρου βαθμού συγγενείς, καθώς και στο γεγονός της αυξημένης επίπτωσης των ΙΦΝΕ σε συγκεκριμένες φυλετικές ομάδες, όπως στους Εβραίους της φυλής Ashkenazi, φυλή η οποία αποτελείται από Εβραίους με καταγωγή από την κεντρική και ανατολική Ευρώπη.

Πλέων γνωρίζουμε ότι το θετικό οικογενειακό ιστορικό για την ύπαρξη ΙΦΝΕ αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την εκδήλωση αυτών των νοσημάτων σε συγγενικά μέλη, με τους πρώτου βαθμού συγγενείς να έχουν πιθανότητα εκδήλωσης νοσήματος ΙΦΝΕ σε ποσοστό 5-23%. Κάποια επιμέρους στοιχεία αναφέρουν ότι οι 1^{ου} βαθμού συγγενείς ατόμων με Ελκώδη Κολίτιδα έχουν πιθανότητα εμφάνισης της ίδιας νόσου σε ποσοστό 5,7-15%,ενώ αυτή η πιθανότητα στους μονοζυγωτικούς δίδυμους είναι 6-13%. Οι πιθανότητες αυτές φαίνεται να αυξάνετε σημαντικά στην Νόσο του Crohn με τα ποσοστά των μονοζυγωτικών διδύμων να ανεβαίνουν στο 35% στο να εκδηλώσουν το ίδιο νόσημα και στο 70% στο να εκδηλώσουν γενικότερα ΙΦΝΕ, αυξημένος είναι επίσης ο κίνδυνος εμφάνισης ΙΦΝΕ σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με C.D, με τα ποσοστά να είναι από 20 έως 50 φορές μεγαλύτερα σε σχέση με αυτά που ισχύουν για τον γενικό πληθυσμό [22].

Με την έναρξη της κατανόησης του γενετικού κώδικά το 1996 ήρθε και η πρώτη σημαντική ανακάλυψη όσον αφορά την ΙΦΝΕ, αναδεικνύοντας μια περιοχή με αλλήλια στο χρωμόσωμα 16 η οποία ονομάστηκε IBD1, ακολούθησε η ταυτοποίηση του πρώτου γονιδίου σχετιζόμενου με την Νόσο του Crohn το 2001, που ονομάστηκε CARD15/NOD2 (caspase activating recruitment domain/ nucleotide-binding oligomerization domain) στην ήδη γνωστή περιοχή του IBD1. Το γονίδιο αυτό που βρίσκεται στο

χρωμόσωμα 16q12 έχει συσχετιστεί άμεσα με την C.D αλλά όχι με την Ελκώδη Κολίτιδα, εκφράζεται στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος καθώς και στα δενδριτικά κύτταρα και φαίνεται να ρυθμίζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου από τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-a), ενεργοποιεί φυσιολογικά τον πυρηνικό παράγοντα K.B NFkB που δρα ανοσορυθμιστικά, ενεργοποιείτε από διαφορετικά ένδο/εξωκυττάρια ερεθίσματα, όπως ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, κυτταροκίνες, υπέρυθρη ακτινοβολία καθώς και από βακτηριακά και ιολογικά προϊόντα. Η μεταλλαγμένη μορφή του γονιδίου δεν ενεργοποιεί τον παράγοντα NFkB με αποτέλεσμα την ανώμαλη ανοσολογική απάντηση του ξενιστή. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί 3 μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού με ένα ποσοστό 10-30% των ασθενών με Νόσο Crohn να είναι ετερόζυγοι σε μία από αυτές τις μεταλλάξεις και ένα ποσοστό 3-15% να είναι είτε ομόζυγοι, είτε σύνθετα ετερόζυγοι. Ο κίνδυνος έκφρασης της C.D σε άτομα που παρουσιάζουν μία σχετική μετάλλαξη του γονιδίου υπολογίζεται στο 1.5-3%, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 10% στα άτομα που φέρουν δύο εκ των μεταλλάξεων, το παράδοξο είναι ότι δεν έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση της Νόσου Crohn στους Ιάπωνες [18-20]. Μετά την ανακάλυψη αυτού του πρώτου γονιδίου, πολλά νέα χρωμοσώματα έχουν συσχετιστεί έως σήμερα με την προδιάθεση των ατόμων για ανάπτυξη ΙΦΝΕ, όπως 1,3,4,5,6,7,10,12,14,16,17,18 και 19 [23].

Το αμέσως επόμενο γονίδιο που έχει μελετηθεί εκτενώς, είναι αυτό που αφορά τον επιφανειακό υποδοχέα DR του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας HLA (HLA-DR) που αφορούν την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού μέσω των Τ-λεμφοκυττάρων. Τα συγκεκριμένα γονίδια μάλλον έχουν μεγαλύτερο ρόλο στην προδιάθεση για έκφραση της Ελκώδους κολίτιδας παρά της Νόσου Crohn, με αρκετές μελέτες να αποδεικνύουν τη συσχέτιση της U.C με τις περιοχές DR2 και DR9 του γονιδίου HLA-II και της C.D με τις περιοχές DR7 και DQ4 [24].

Σημαντικοί είναι και οι συσχετισμοί που αφορούν, σύμφωνα με τις μελέτες, την διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων μέσω κυτταροκινών, με σημαντικότερους τους πολυμορφισμούς που αφορούν τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-23 (IL23R), ο οποίος δείχνει να σχετίζεται με την νόσο

Crohn, καθώς σημαντικοί είναι και οι συσχετισμοί για την ΙΦΝΕ με τα γονίδια IRGM(immunity related GTPase M) του χρωμοσώματος 5 και ATG16L1 (autophagy related 16 like 1) στο χρωμόσωμα 2, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της αυτοφαγίας [25].

Το σύνολο των γενετικών παραγόντων που έχουν αναγνωριστεί και συσχετιστεί έως σήμερα με την αυξημένη επίπτωση της ΙΦΝΕ, μπορούν να εξηγήσουν το 20% των περιπτώσεων, με τους επιγενετικούς μηχανισμούς να αποκτούν όλο ένα και μεγαλύτερο ενδιαφέρον.

Κατανοούμε λοιπόν όλο και περισσότερο ότι ή προσπάθεια της εξήγησης της κληρονομικότητας στην ΙΦΝΕ είναι αρκετά πολύπλοκή με τις μέχρι τώρα έρευνες αν και έχουν συνεισφέρει κατά πολύ στην κατανόηση της παθογένεια αυτής της ομάδας ασθενειών, είναι ακόμα πρώιμη και αδύνατη η χρησιμοποίηση τους τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην διάγνωση της ΙΦΝΕ, αποτελώντας βέβαια την υπόσχεση για την μελλοντική επανάσταση σε αυτά τα νοσήματα [26].

1.4.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Αρκετά είναι τα αίτια που προέρχονται από το περιβάλλον και μπορούν να επηρεάσουν την επίπτωση της ΙΦΝΕ. Η αστικοποίηση των τελευταίων δεκαετιών ενοχοποιείται για τον κίνδυνο εκδήλωσης αυτών των νοσημάτων, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την αυξητική τους τάση σχεδόν σε όλες τις αναπτυσσόμενες και αναπτυγμένες χώρες.

Α) Συνθήκες υγιεινής.

Αρκετές μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι άτομα που έχουν μεγαλώσει σε περιβάλλοντα χαμηλού μικροβιακού πληθυσμού, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Νόσου Crohn σε σχέση με άτομα που, ανήκουν σε μεγάλες οικογένειες που μεγαλώνουν στον ίδιο χώρο, καταναλώνουν μη παστεριωμένο γάλα, έρχονται σε επαφή οικόσιτα ζώα ή κατέχουν κατοικίδια, πιθανόν γιατί το ανοσολογικό σύστημα του εντερικού σωλήνα δεν έρχεται σταδιακά σε επαφή με παθογόνους και μη παθογόνους μικροοργανισμούς, αποτέλεσμα του οποίου είναι την στιγμή της πρώτης έκθεσης ο οργανισμός να κινητοποιεί υπέρμετρα όλους τους ανοσολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην φλεγμονή [18-30].

Β) Κάπνισμα

Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν την ισχυρή συσχέτιση του καπνίσματος με τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ. Αντίστροφη φαίνεται να είναι η σχέση κινδύνου εμφάνισης Ελκώδους Κολίτιδας με τη χρήση καπνού, με τους καπνιστές να διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ η διακοπή του καπνίσματος είναι συχνός προδιαθεσικός παράγοντας για την έξαρσή της ακόμη και μετά από έτη, εδώ εμφανίζεται και το παράδοξο της αύξησης του κινδύνου κατά 1.7 φορές εμφάνισης U.C σε καπνιστές που διέκοψαν το κάπνισμα σε σχέση με άτομά που είναι μη καπνιστές. Αντιθέτως όσον αφορά την Νόσο Crohn το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου, 2 έως και 5 φορές πάνω σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, καθώς επίσης επηρεάζει και την κλινική πορεία, οι καπνιστές ασθενείς με C.D παρουσιάζουν βαρύτερη νόσο, συχνότερα ειλεοκολικής εντόπισης και μεγαλύτερη συχνότητα εξάρσεων [18-30].

Γ) Διατροφή

Αρκετοί διατροφικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί σε σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ, όπως η ζάχαρη, η χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών και η κατανάλωση κυρίως κορεσμένων λιπών. Μια μεγάλη προοπτική ευρωπαϊκή μελέτη,EPIC, έδειξε τον δοσοεξαρτώμενο κίνδυνο κατανάλωση λινολεϊκού οξέος για την εμφάνιση Ελκώδους Κολίτιδας καθώς και την προστατευτική δράση της κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων πιθανότατα λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης που προσφέρουν. Επίσης θετική φαίνεται να είναι η συσχέτιση κινδύνου εμφάνισης ΙΦΝΕ και κατανάλωσης ζάχαρης και αναψυκτικών τύπου Cola. Αντιθέτως η διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες δείχνει να επιδρά προστατευτικά στην εμφάνιση τους. Μελέτες έχουν γίνει επίσης για την συμμετοχή της Βιταμίνης D και του ψευδαργύρου στην παθογένεια της C.D και UC, με την ανεπάρκεια της Βιταμίνης D να είναι συχνότερη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό χωρίς ακόμη να έχει ξεκαθαριστεί αν αποτελεί αιτία ή αποτέλεσμα της νόσου. Όσον αφορά τον ψευδάργυρο, γνωρίζουμε ότι η ενδοκυττάρια ποσότητα του είναι σημαντική για τη λειτουργία της αυτοφαγίας και -της βακτηριακής κάθαρσης καθώς μειώνει την βλεννογονική διαπερατότητα [18-30].

Δ) Θηλασμός

Αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την απουσία του θηλασμού κατά την βρεφική ηλικία και τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ και κυρίως Ελκώδους Κολίτιδας, όμως καμία δεν κατάφερε έως σήμερα να επιβεβαιώσει μία ισχυρή συσχέτιση [18-30].

Ε) Συμπεριφορά

Τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου έχουν συσχετιστεί με κάποιους συγκεκριμένους τύπους προσωπικότητας όπως ιδεο-ψυχαναγκαστική συμπεριφορά, την τελειομανία, την εξάρτηση, τον νευρωτισμό και την κατάθλιψη. Η πιθανότητα το άγχος να επηρεάζει την φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου μπορεί να εξηγηθεί από μηχανισμούς του αυτόνομου νευρικού συστήματος καθώς και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, με την παραγωγή κυτταροκινών που επάγουν την φλεγμονή καθώς και με μεταβολές της εντερικής διαπερατότητας [18-30].

Στ) Φάρμακα

Η παθογένεια της Ελκώδους κολίτιδας έχει σχετιστεί με την χρήση κάποιων φαρμακευτικών ουσιών όπως τα ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα). Εκτός από τον αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου συσχετίζονται και με συχνές υποτροπές κατά τη χρήση τους. Η πιθανότερη εξήγηση δίδεται από το γεγονός ότι τα ΜΣΑΦ είναι σε θέση να αυξάνουν τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού καθώς επίσης να αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών τροποποιώντας την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού. Άλλη κατηγορία φαρμάκων που έχει μελετηθεί είναι τα αντισυλληπτικά, με ορισμένες μελέτες να επισημάνουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης Ελκώδους Κολίτιδας σε άτομα που κάνουν χρήση αυτών των φαρμάκων χωρίς να υπάρχει ακόμη ακριβής εξήγηση παρά μόνο η υπόθεση της πιθανής πρόκλησης μικροθρομβώσεων [18-30].

Ζ) Σκωληκοειδεκτομή

Έχει φανεί σε παλαιότερες μελέτες ότι η σκωληκοειδεκτομή πριν την ηλικία των 50 μάλλον δρα προστατευτικά όσον αφορά την εμφάνιση της Ε.Κ. Περισσότερο ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται από την φλεγμονή της σκωληκοειδούς παρά μειώνεται από την ίδια την πράξη της

σκωληκοειδεκτομής. Επίσης υπάρχει συσχέτισή της με αυξημένο κίνδυνο συνύπαρξης πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγεϊΐτιδας και δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο κολεκτομής σε ασθενείς με Ε.Κ.[18-30].

1.4.4 Μικροβίωμα

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος ή αλλιώς μικροβίωμα του εντέρου, η σύνθεση του οποίου επηρεάζεται από παράγοντες του περιβάλλοντος καθώς και του ξενιστή, δείχνει να κατέχει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της νόσου.
Το μικροβίωμα αποτελείται από τέσσερα κύρια φύλα βακτηρίων, τα Firmicutes (αποτελούνται κυρίως από Gram-θετικά στελέχη) , τα Bacteroidota (αποτελούνται κυρίως από Gram-αρνητικά στελέχη) , τα Actinobaceria (Gram-θετικά), και τα Proteobacteria (κατά το πλείστων Gram-αρνητικά). Κάθε άτομο είναι μοναδικό όσον αφορά την σύσταση του εντερικού μικροβιόκοσμου σε τέτοιο σημείο που μπορούμε να παραθέσουμε το μικροβίωμα του εντέρου με τη μοναδικότητα του δακτυλικού αποτυπώματος. Σε φυσιολογικές συνθήκες η χλωρίδα του εντέρου μπορεί να διαταραχθεί από διάφορους λόγους, όπως χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων, λοιμώξεις, αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, αλλά οι αλλαγές αυτές είναι παροδικές και σύντομα αποκαθίσταται η ισορροπία της συμβιωτικής σχέσης. Η αλλαγή αυτή του μικροβιώματος γνωστή ως δυσβίωση στα άτομα με ΙΦΝΕ δεν περιορίζεται αποκλειστικά στα βακτηριακά στελέχη αλλά πιθανόν και σε ιούς, Archaea (μονοκύτταροι οργανισμοί, παρόμοιοι αλλά εξελικτικά διαφορετικοί από τα βακτήρια) και μύκητες, με τη δυσβίωση αυτή να είναι περισσότερο έκδηλη σε ασθενείς με Ν.C παρά σε αυτούς με Ε.Κ [31]. Στα άτομα που πάσχουν από Νόσο Crohn έχει βρεθεί σημαντική μείωση στον αριθμό των φύλων Bacteroidota και Firmicutes , καθώς σε αυτούς τους ασθενείς ανευρίσκονται θετικά αντισώματα έναντι αντιγόνων του σακχαρομύκητα- cerevisiae ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) καθώς και έναντι τμήματος της εξωτερικής μεμβράνης της E.Coli ή OmpC (Escherichia coli outer membrane porin C), σε ποσοστά που αγγίζουν το 60% και μάλλον η θετικότητα σε αυτά τα αντισώματα στους ασθενείς με ΙΦΝΕ αντιστοιχούν και σε υψηλή επίπτωση στη δημιουργία συριγγίων και στενώσεων. Επίσης

φαίνεται ότι κάποιοι μικροβιακοί υποπληθυσμοί πιθανόν να προστατεύουν στην εμφάνιση αυτών των παθήσεων, όπως το Faecalibacterium prausnitzii, το οποίο παράγει βουτυρικό οξύ και ανευρίσκεται σπανιότερα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ από ότι σε υγιείς μάρτυρες [32].

1.4.5 Επιθηλιακός Φραγμός

Ο εντερικός φραγμός αποτελείται από το σύνολο των επιθηλιακών κυττάρων και τις στεγανές συνδέσεις μεταξύ τους, οι οποίες δημιουργούνται από συνδετικές πρωτεΐνες όπως οκκλουδίνη και κλοδίνη και δεν επιτρέπουν τη διέλευση βλαβερών ουσιών και μικροβίων στην γενική κυκλοφορία, την έκκριση βλέννας από τα καλυκοειδή κύτταρα και την παρουσία των κύτταρων του Paneth που εκκρίνουν αντιμικροβιακά πεπτίδια που συμβάλουν στην ισορροπία του μικροβιακού πληθυσμού.
Στις μέρες μας ανοιχτή παραμένει η συζήτηση για το εάν η αυξημένη εντερική διαπερατότητα ευθύνεται για την ανάπτυξη της ΙΦΝΕ ή η ίδια η νόσος προκαλεί την αυξημένη διαπερατότητα.
Σύμφωνα με διεθνείς μελέτες, οι ασθενείς πάσχουν απο ΙΦΝΕ φαίνεται να παρουσιάζουν διαταραχή του συστήματός με μειωμένη παραγωγή βλέννας και ειδικότερα μείωση του υπότυπου mucin-2 στους ασθενείς που πάσχουν από Ε.Κ και του υπότυπου mucin-1 στους ασθενείς με Νόσο Crohn [33]. Επίσης αρκετά απ' τα γονίδια που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση αυτών των παθήσεων, όπως CDH1, ECM1, MUC3A, MUC19 και LAMB1 επηρεάζουν τον επιθηλιακό φραγμό [34].

1.4.6 Ανοσιακή απάντηση

Με τον όρο ανοσιακή απάντηση περιγράφουμε τη συλλογική και συντονισμένη απάντηση του οργανισμού στην εισαγωγή ξένων ουσιών που επιτυγχάνεται μέσω των κυττάρων και των μορίων του ανοσιακού συστήματος, διαχωρίζεται σε μη ειδική (φυσική) και ειδική (επίκτητη).
Η φυσική ανοσία αποτελεί κύριο γνώρισμα μηχανισμού προστασίας από λοιμώξεις όλων των πολυκύτταρων οργανισμών. Αναγνωρίζει και αποκρίνεται σε διάφορους μικροοργανισμούς αλλά όχι σε ουσίες που δεν προέρχονται από αυτούς. Στο έντερο τους κύριους εκφραστές αυτής της

απάντησης αποτελούν τα δενδριτικά κύτταρα των οποίων οι απολήξεις καταλήγουν στον εντερικό αυλό καθώς και τα μακροφάγα που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη. Ως αποτέλεσμα μιας ανοσιακής απάντησης αυτά τα κύτταρα ενεργοποιούν τα λεμφοκύτταρα Τ και Β. Ειδικοί υποδοχείς των δενδριτικών κυττάρων με την ονομασία PRRs (pattern recognition receptors) είναι σε θέση να αναγνωρίζουν ειδικά δομικά πρότυπα (λιποπολυσακχαρίτες, πεπτίδια, κ.α) τα οποία σχετίζονται με παθογόνα μικρόβια. Μέρος των PRRs αποτελούν οι υποδοχείς TLR (Toll-like receptor) NODLR (NOD-like receptor) [35]. Σε ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΝΕ ο αριθμός των δενδριτικών κυττάρων είναι κατά πολύ αυξημένος καθώς και ο αριθμός των ενεργοποιημένων υποδοχέων TLR4 (Toll-like receptor 4) και TRL2 (Toll-like receptor 2) που είναι σε θέση να ενεργοποιούν τον μεταγραφικό παράγοντα NFk-B (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell) ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί την έκφραση προ-φλεγμονωδών γονιδίων, όπως αυτά που κωδικοποιούν για την παραγωγή κυτταροκινών, οδηγώντας έτσι στον καταρράκτη της φλεγμονής [36].

Η επίκτητη ή ειδική ανοσία, ελέγχεται από τα Τ ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα καθώς και μέσω της έκφρασης προ-φλεγμονωδών και φλεγμονωδών κυτταροκινών. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ παρατηρείται διαταραχή στην έκφραση αυτών των παραγόντων, όπως για παράδειγμά σε άτομα που πάσχουν από Ν.Crohn υπάρχει αυξημένη απάντηση τύπου Th1 με παραγωγή IL-12,IL- 23 καθώς και Inf-γ (ιντερφερόνη-γ) και αυξημένη απάντηση τύπου Th17 με παραγωγή Il-17,IL-22,IL-23. Αντιθέτως στους ασθενείς με Ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να επικρατεί η απάντηση τύπου Th2 με την παραγωγή IL-5 και IL-13 [37]. Επίσης και στις δύο περιπτώσεις, σε ασθενείς με Ν.Crohn και Ελκώδη κολίτιδα, μειώνεται σημαντικά ο αριθμός των Τ ρυθμιστικών κυττάρων που εκκρίνουν IL-10 και TGF-β (Transforming Growth Factor- β) ογκοκατασταλτικού παράγοντα, ενώ αυξάνονται οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNF-α (Tumor Necrosis Factor-α). Ως αποτέλεσμα έχουμε την ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων και των Τ φονικών κυττάρων (T-killers), που μέσω των μηχανισμών κυτταρικής και χημικής ανοσίας, παίρνουν μέρος στην καταστροφή του βλεννογόνου [38].

Τέλος πρέπει να αναφερθούμε και στο γεγονός ότι, στους ασθενείς που πάσχουν από φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η διαταραχή της διαιώνισης της φλεγμονής, που εν μέρη οφείλεται στην συνεχή προσέλευση και ενεργοποίηση νέων φλεγμονωδών κυττάρων καθώς και στην διαταραχή, μείωση, των μηχανισμών που ελέγχουν-καταστέλλουν την φλεγμονή όπως η αυτοφαγία και η απόπτωση [39].

ΚΑΙΦΑΛΑΙΟ 2^{Ο}

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΤΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

2.1 Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι οι ΙΦΝΕ με τους δύο κύριους εκφραστές τους , την Ελκώδη Κολίτιδα και τη Νόσο του Crohn, μπορούν να εμφανίσουν κάποια γενικά συμπτώματα που αλληλεπικαλύπτονται, όμως εμφανίζουν και διακριτές διαφορές. Η κλινική εικόνα συνήθως δεν είναι ειδική και εξαρτάται από την έκταση της νόσου, τη σοβαρότητα της φλεγμονής και τη συμπεριφορά της νόσου, για το λόγο αυτό η διάγνωση στηρίζεται σε συνδυασμό εξετάσεων, απεικονιστικών, ενδοσκοπικών, ιστολογικών καθώς και στη λήψη ενός πλήρους ιστορικού. Ενώ υπάρχει και ένα μικρό ποσοστό ασθενών γύρω στο 5%, που ακόμα και μετά από τον παραπάνω έλεγχο δεν μπορούμε να κατατάξουμε με σαφήνεια σε ένα από τα δύο αυτά νοσήματα, με τους ασθενείς αυτούς να κατατάσσονται σε έναν υπότυπο των ΙΦΝΕ που φέρει την ονομασία της ακαθόριστης κολίτιδας (indeterminate colitis) [40].

2.2 Ελκώδης Κολίτιδα Σημεία Συμπτώματα και Ταξινόμηση

Η Ελκώδης Κολίτιδα είναι μία χρόνια αυτοάνοση υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος που προσβάλει το παχύ έντερο, σχεδόν πάντα το ορθό και με ανάλογη επέκταση προς τα υπόλοιπα σημεία του. Συνήθως τα συμπτώματα σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να προηγούνται για εβδομάδες ή μήνες. Το κύριο σύμπτωμα που αναφέρει πάνω από το 90% των ασθενών είναι η απώλεια ερυθρού αίματος από το ορθό, επίσης αναφέρουν διαρροϊκές κενώσεις συνήθως βλεννοαιματηρές με διάρκεια πάνω από 6 εβδομάδες, γεγονός που την διαφοροποιεί από την λοιμώδη κολίτιδα. Επιπλέον οι ασθενείς με Ε.Κ μπορεί να αναφέρουν τεινεσμό, επίμονο κοιλιακό άλγος καθώς και πυρετό και έχουν άμεση σχέση με τη βαρύτητα και την έκταση της νόσου. Σε ένα ποσοστό του 15% η νόσος

μπορεί να εκδηλωθεί με οξεία βαριά προσβολή, με συστηματικά συμπτώματα, ταχυκαρδία, έμετο, πυρετό και χρήζουν άμεσης εισαγωγής σε νοσοκομείο μιας και η κλινική κατάσταση του ασθενή μπορεί να επιδεινωθεί καθώς με εμφάνιση εικόνας χειρουργικής κοιλίας και αιμοδυναμική αστάθεια. Αρκετά συχνά στην Ελκώδη Κολίτιδα περιγράφονται και εξωεντερικές εκδηλώσεις όπως οζώδες ερύθημα, αξονική ή περιφερική αρθροπάθεια και επισκληρίτιδα, συμπτώματα τα οποία συνήθως συνοδεύουν τις εντερικές εκδηλώσεων της νόσου σε ποσοστό 10% και σπάνια προηγούνται αυτών. Συχνά στους ασθενείς με Ε.Κ θεωρούνται και τα θρομβοεμβολικά συμβάματα και σχετίζονται με την έκταση και την ενεργότητα της νόσου [41-43].

Σημαντικό ρόλο στη διάγνωση παίζει η λήψη πλήρους ιστορικού για την έναρξη των συμπτωμάτων, τη σύσταση των κοπράνων, την παρουσία αίματος ή βλέννης σε αυτά, τη συχνότητα των κενώσεων, την παρουσία κοιλιακού άλγους ή πυρετού και την ύπαρξη εξωεντερικών εκδηλώσεων, σημείων υποθρεψίας ή αναιμίας. Θα πρέπει επίσης να γίνεται αποκλεισμός για λοιμώδη νοσήματα(ιούς, παράσιτα, μύκητες, βακτήρια) και μη λοιμώδη αίτια διαρροιών (μικροσκοπική κολίτιδα, κακοήθεια, κ.α). Η φυσική εξέταση ασθενών με ήπια- μέτρια νόσο μπορεί να είναι φυσιολογική.

Ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα σε οξεία φάση, μπορεί παρουσιάζει αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), της Τ.Κ.Ε (ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών) της CRP (C αντιδρώσα πρωτεΐνη) , θρομβοκυττάρωση και αναιμία, βέβαια δεν πρέπει να αποκλείεται και το γεγονός οι εργαστηριακές εξετάσεις να είναι φυσιολογικές κυρίως σε άτομα με ήπια νόσο [44-46].

Αντιλαμβανόμαστε οπότε ότι αναπόσπαστο κομμάτι στη διάγνωση της νόσου έχει ο ενδοσκοπικός έλεγχος με δυνατότητα που παρέχει στην εκτίμηση της έκτασης και της βαρύτητας της νόσου καθώς και στο ότι παρέχει την δυνατότητα λήψης βιοψιών για παθολογοανατομική εξέταση ώστε να ταχτοποιηθεί η πάθηση. Σε ασθενείς με βαριά προσβολή και κοιλιακό άλγος ή συστηματικά συμπτώματα, καλό είναι πριν τη διενέργεια ενδοσκοπικού ελέγχου να γίνεται ακτινογραφία κοιλίας ώστε να

αποκλείεται η παρουσία τοξικού μεγάκολου, που ορίζεται ως η διάταση του εγκαρσίου κόλου > 5 εκ, με εξάλειψη των κολικών κυψελών.

Η Ελκώδης Κολίτιδα ταξινομείται με διαφορά κριτήρια ως εξής:

1. Με βάση την έκταση της νόσου Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Monteal (πίνακας 1) ,που είναι και η επικρατέστερη, σε ορθίτιδα, αριστερόπλευρη κολίτιδα και εκτεταμένη κολίτιδα ή πανκολίτιδα. Ξεχωριστό κριτήριο αποτελεί η ηλικία διάγνωσης καθώς και η ενεργότητα της νόσου [47].

2. Η ταξινόμηση της βαρύτητας της νόσου με βάση συστηματικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα γίνεται με τα κριτήρια Truelove και Witts (πίνακας 2) και ταξινομείται σε ήπια, μέτρια και βαριά Ελκώδη Κολίτιδα [47-48].

3.Η βαρύτητα της νόσου μπορεί επίσης να ταξινομηθεί με βάση τα ενδοσκοπικά ευρήματα συμφωνά με το Mayo score (πίνακας 3) με σκορ που κυμαίνεται από 0 φυσιολογικός βλεννογόνος, έως 3 με παρουσία βαθιών εξελκώσεων και αιμορραγίας [47-48].

E1	Ορθίτιδα	Η φλεγμονή μπορεί να εκτείνεται μέχρι την ορθοσιγμοειδική καμπή
E2	Αριστερόπλευρη κολίτιδα	Η φλεγμονή μπορεί να εκτείνεται μέχρι την σπληνική καμπή
E3	Εκτεταμένη κολίτιδα	Η φλεγμονή εκτείνεται κεντρικότερα της ηπατικής καμπής
A1	Ηλικία διάγνωσης <16 ετών	
A2	Ηλικία διάγνωσης από 16 ως 40 ετών	
A3	Ηλικία διάγνωσης πάνω από 40 ετών	
S1	Ήπιας βαρύτητας	4 η λιγότερες μαλακές κενώσεις, φυσιολογικοί δείκτες φλεγμονής
S2	Μέτριας βαρύτητας	4 ή περισσότερες μαλακές κενώσεις με ένα εκ των παρακάτω 1)σφύξεις ≤90/λεπτό 2)θερμοκρασία ≤37,5 oC 3) αιμοσφαιρίνη ≥10,5gr/dl 4)ΤΚΕ <30mm/ώρα
S3	Σοβαρή νόσος	6 ή περισσότερες μαλάκες κενώσεις με πρόσμιξη αίματος και τουλάχιστον 1 εκ των παρακάτω 1)σφύξεις >90/λεπτό 2)θερμοκρασία>37,5 oC 3)αιμοσφαιρίνη <10,5gr/dl 4) ΤΚΕ>30mm/ώρα

Πίνακας 1 Ταξινόμηση της Ελκώδους κολίτιδας κατά Montreal

	Ήπια	Μέτρια	Βαριά
Αιμορραγικές κενώσεις/24 ώρες	<4	≥4 αν ένα από τα παρακάτω	>6 και
Σφύξεις/λεπτό	<90	≤90	>90 ή
Θερμοκρασία (ο C)	<37.5	≤37.8	>37.8 ή
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	>11.5	≥10.5	<10.5 ή
ΤΚΕ (mm/h) ή CRP (mg/L)	<20 ή ΚΦ	≤30 ή ≤30	>30 ή >30

Πίνακας 2 Τροποποιημένα κριτήρια βαρύτητας Ε.Κ κατά Truelove και Witts

Score	Ενεργότητα	Ενδοσκοπικά ευρήματα
0	ανενεργός	Φυσιολογικός βλεννογόνος
1	ήπια	Διαταραχές αγγείωσης, οίδημα, ήπια ευθρυπτότητα βλεννογόνου
2	μέτρια	Επιφανειακές διαβρώσεις, έντονο οίδημα με απώλεια αγγειακού pattern και προκλητή αιμορραγία
3	σοβαρή	Βαθιά έλκη και αυτόματη αιμορραγία.

Πίνακας 3 Ενδοσκοπική ταξινόμηση βλαβών Ε.Κ κατά Mayo

Κατά την διάγνωση της νόσου το 90% περίπου των περιστατικών παρουσιάζουν ήπια προς μέτρια νόσο και μόνο ένα ποσοστό που δεν ξεπερνά το 10% πάσχουν από σοβαρή Ελκώδη Κολίτιδα. Επίσης κατά τη διάγνωση η νόσος φαίνεται να περιορίζεται στο ορθό σε ποσοστό 30%-50%, να έχει αριστερόπλευρη επέκταση σε ποσοστό 20%-30% και ως εκτεταμένη

κολίτιδα ή πανκολίτιδα παρουσιάζεται σε ποσοστό 30%-40% των ασθενών, ενώ η επέκταση της νόσου είναι πιθανή σε ποσοστό 30%-40%. Χωρίς την κατάλληλη θεραπεία το 90% αυτών των περιστατικών θα παρουσιάσει υποτροπιάζουσα νόσο.

Επιθετική νόσο παρουσιάζουν συνήθως άτομα με βραχύ διάστημα, κάτω από 2 έτη, από την ημέρα πρώτης διάγνωσης έως την πρώτη έξαρση, με πυρετό και απώλεια σωματικού βάρους κατά την διάγνωση και με ανάγκη λήψης κορτικοστεροειδών. Σε παλαιότερες μελέτες ο κίνδυνος κολεκτομής σε αυτούς τους ασθενείς, 10 χρόνια μετά τη διάγνωση, άγγιζε το 30%, αλλά με την έλευση των νεότερων θεραπειών αυτός ο κίνδυνος δείχνει να έχει μειωθεί στο 10% και με την πλειονότητα των περιστατικών σε αυτή την κατηγορία να είναι ασθενείς με νεαρή ηλικία διάγνωσης. Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με Ε.Κ διαφέρει ανάλογα με τον αριθμό των εξάρσεων της νόσου και τη σοβαρότητα τους. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν πάνω από2 εξάρσεις το χρόνο ή έχουν ανάγκη χορήγησης κορτικοστεροειδών πάνω από 2 φορές το έτος είναι ασθενείς που χρήζουν εντατικοποίησης της θεραπείας, ενώ άτομα με έξαρση της νόσου έως 3 μήνες μετά το τέλος χορήγησης των κορτικοστεροειδών ή η αποτυχία μείωσής τους κάτω από 10mg, αποτελούν ενδείξεις κορτικοεξαρτόμενης νόσου και χρήζουν επίσης εντατικοποίηση της θεραπείας, ενώ ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην χορήγηση κορτικοστεροειδών εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων, πάσχουν από κορικοανθετκική νόσο [49].

Η ύφεση στη Ελκώδη Κολίτιδα μπορεί να είναι: 1. Κλινική, με ομαλοποίηση των κενώσεων, σχηματισμένα κόπρανα με κάτω από 2 κενώσεις ημερησίως, χωρίς πρόσμιξη αίματος, χωρίς τεινεσμό ή κοιλιακό άλγος και απουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων, 2. Ορολογική, με ομαλοποίηση τον εργαστηριακών τιμών όπως οι δείκτες φλεγμονής (WBC, ΤΚΕ,CRP, θρομβοκυττάρωση), 3. Ενδοσκοπική, επούλωση του βλεννογόνου από τις αρχικές βλάβες [50].

2.3 Νόσος Crohn Σημεία Συμπτώματα και Ταξινόμηση

Είναι μια χρόνια φλεγμονώδης πάθηση που μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα, από στόμα έως τον πρωκτό, περιλαμβάνει περιόδους με υφέσεις και εξάρσεις, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος εντοπίζεται στο τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου ή αλλιώς τελικό ειλεό. Περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον Δρ. Burrill B. Crohn το1932, απ' τον οποίο έλαβε και την ονομασία της [51].

Η N.C μπορεί να διαχωριστεί σε δύο επιμέρους μορφές, ανάλογα με την εξέλιξη που λαμβάνει η φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα. Έτσι λοιπόν μπορούμε να διαχωρίσουμε την πάθηση σε 1. Ινοστενωτική μορφή, η οποία έχει το χαρακτηριστικό του σχηματισμού στενώσεων σε διάφορα μέρη του πεπτικού σωλήνα, που μπορεί να προκαλούν μερική ή ολική απόφραξη και 2. Συρριγγοποιό μορφή, που έχει το χαρακτηριστικό τις δημιουργίας συριγγίων. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τη μορφή της νόσου, καθώς αυτή μπορεί να μεταβάλλει την πρόγνωση αλλά και την θεραπευτική προσέγγιση [52-53].

Τα συμπτώματα της νόσου είναι ποικίλα και εξαρτώνται από το τμήμα που έχει προσβληθεί, τη βαρύτητα και την έκταση της φλεγμονής. Η συνηθέστερη εκδήλωση της Νόσου Crohn είναι το άλγος του δεξιού λαγονίου βόθρου με ψηλαφητή φλεγμονώδη μάζα η οποία σχηματίζεται από το φλεγμαίνον τμήμα του εντέρου και μεσεντερίου καθώς και τους επιχώριους λεμφαδένες , οι διαρροϊκές κενώσεις, οι οποίες είναι έντονες και μεγάλου όγκου όταν υπάρχει προσβολή του τελικού ειλεού και μπορεί να συμπεριλαμβάνουν την πρόσμιξη αίματος και τον τεινεσμό όταν υπάρχει συμμετοχή του παχέος εντέρου, λοιπά συμπτώματα είναι η απώλεια βάρους, η πυρετική κίνηση και η κόπωση, επίσης συχνή είναι η παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων, συνηθέστερο εύρημα σε ασθενείς με N.C σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από E.K, και μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης της εντερικής νόσου. Σημαντικό ρόλο στη διάγνωση παίζει η λήψη πλήρους ιστορικού για την έναρξη των συμπτωμάτων. Θα πρέπει επίσης να γίνεται αποκλεισμός για λοιμώδη νοσήματα. Ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών με Νόσο Crohn σε οξεία φάση, μπορεί παρουσιάζει αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), της CRP (C αντιδρώσα πρωτεΐνη) που βέβαια στο 1/3 των ασθενών δεν εμφανίζει ποτέ αύξηση , αναιμία, σε ένα ποσοστό 60% των ασθενών

πιθανών να ανευρεθούν αντιμικροβιακά αντισώματα στον ορό του αίματος [IgA αντίσωμα έναντι Sacharomyces cerevisiae (ASCA)], που σπανίζουν στην E.K [54].

Η επικρατέστερη ταξινόμηση της Νόσου Crohn σήμερα είναι αυτή κατά Montreal, η οποία συμπεριλαμβάνει στοιχεία που αφορούν την ηλικία έναρξης-πρώτης διάγνωσης, την έκταση- εντοπισμό της καθώς και την παρουσία επιπλοκών (πίνακας 4). Όσον αφορά την έκταση της νόσου πρέπει να επισημάνουμε ότι μιλάμε για εντοπισμένη νόσο σε περίπτωση που αυτή δεν εκτείνεται σε πάνω από 30 εκ του εντερικού σωλήνα, όπως στην περίπτωση της ειλεοτυφλικής εντόπισης και για εκτεταμένη νόσο όταν η προσβολή επεκτείνεται σε πάνω από 100 εκ του εντερικού βλεννογόνου [55].

Ηλικία διάγνωσης	**A1**	<16 ετών
	A2	>17 και <40 ετών
	A3	>40 ετών
Εντόπιση	**L1**	Τελικός ειλεός
	L2	Παχύ έντερο
	L3	Τελικός ειλεός και παχύ έντερο
	L4	Ανώτερο πεπτικό συνδυαστικά με τις προηγούμενες εντοπίσεις
Συμπεριφορά	**B1**	Μη στενωτική-Μη συρριγγοποιό
	B2	Στενωτική
	B3	Διατιτραίνουσα ή συριγγοποιός
	p	Περιεδρική νόσος

Πίνακας 4 Ταξινόμηση κατά Montreal της C.D

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των περισσοτέρων μελετών για την εντόπιση της νόσου έχουμε ότι, το 1/3 το ασθενών θα παρουσιάσει τελική ειλεϊτιδα, 1/3 θα παρουσιάσει ειλεοκολική νόσο και το λοιπό 1/3 θα παρουσιάσει μεμονωμένη προσβολή του παχέος εντέρου. Η περιπρωκτική εντόπιση αφορά περίπου το 25% των ασθενών, ενώ συρίγγια παρατηρούνται κατά την διάγνωση στο 15% των ασθενών. Η εντόπιση της νόσου στον ανώτερο πεπτικό σωλήνα θεωρείται σπάνια με ποσοστά γύρω στο 4% [56]. Όσον αφορά την εξέλιξη της εντόπισης της νόσου με την πάροδο του χρόνου συνήθως παραμένει αμετάβλητη, ενώ μπορεί να μεταβληθεί η συμπεριφορά της, προς τη στενωτική μορφή είτε προς τη διατιτραίνουσα – συρριγγοποιό μορφή της [57].

Η ενεργότητα της Νόσου Crohn καθορίζεται με την συμπλήρωση του CDAI score (Crohn's Disease Activity Index score) το οποίο μπορεί να λάβει τιμές από 0 έως 600 και αξιολογεί παραμέτρους όπως τον αριθμό και τη σύσταση των κενώσεων, την ύπαρξη ψηλαφητής μάζας στο δεξί λαγόνιο, το κοιλιακό

άλγος, τον αιματοκρίτη, το σωματικό βάρος, τη χρήση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων, την παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων καθώς και τη γενική κατάσταση του ασθενούς (πίνακας 5). Οι τιμές που βρίσκονται κάτω από το 150 υποδηλώνουν την καλή κλινική κατάσταση του ασθενούς, το σκορ το οποίο κυμαίνεται από 150 έως 219 χαρακτηρίζει μια ήπια ενεργό νόσο και σαν μέτρια ενεργό νόσο τα σκορ από 220 έως 450, ενώ τιμές πάνω από το 450 υποδηλώνουν πολύ σοβαρή νόσο [58].

Κλινική/εργαστηριακή μεταβλητή	**Συντελεστής βαρύτητας**
Αριθμός μαλακών κενώσεων την ημέρα για 7 ημέρες	x2
Κοιλιακό άλγος (από 0-3 σε ένταση) την ημέρα για 7 ημέρες	x5
Παρουσία επιπλοκών	x20
Γενική ευεξία, υποκειμενικά αξιολογημένη από 0 (καλά) έως 4 (άσχημη) κάθε μέρα για επτά ημέρες	x7
Άντι-διαρροϊκά φάρμακα	x30
Ψηλαφητή κοιλιακή μάζα (0=όχι,2=υποψια,5=ναι)	x10
Hct <0.47 άνδρες, <0.42 γυναίκες	x6
Ποσοστιαία απόκλιση από το φυσιολογικό Σ.Β	x1

Πίνακας 5 Crohn's Disease Activity Index score

Δυσμενείς παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου, μπορεί να θεωρηθούν η νεαρή ηλικία διάγνωσης, η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, η περιπρωκτική και η εκτεταμένη νόσος [59].

2.4 Παθολογοανατομία της ΙΦΝΕ

Η διάγνωση και η κατάταξη της ΙΦΝΕ στις δύο βασικές κατηγορίες της, Νόσο Crohn και Ελκώδη Κολίτιδα, βασίζεται στο σύνολο των πληροφοριών που λαμβάνουμε από ιστορικό, την κλινική εικόνα, τις εργαστηριακές εξετάσεις και φυσικά την ενδοσκόπηση με την απαραίτητη λήψη βιοψιών. Η ιστοπαθολογική εξέταση αυτών των δειγμάτων κρίνεται σημαντική στη διάγνωση και το διαχωρισμό της νόσου βάση των ευρημάτων.

2.4.1 <u>Παθολογοανατομία της Ελκώδους Κολίτιδας</u>

Η φλεγμονώδης εξεργασία στην περίπτωση της Ελκώδους Κολίτιδας δεν αφορά το ολικό τοίχωμα του παχέος εντέρου αλλά είναι περιορισμένο στο βλεννογόνο με τη βαρύτητα της νόσου να θεωρείται ευθέως ανάλογη με τη ς βαρύτητας των αλλοιώσεων. Η διάγνωση της Ε.Κ προέρχεται με την ανάγνωση των ιστολογικών βλαβών που θα περιγράψουμε στη συνέχεια [60-62]. Για την αξιοπιστία της ιστοπαθολογικής απάντησης πρέπει να ισχύει η λήψη πολλαπλών βιοψιών, τουλάχιστον δύο δείγματα, από πέντε περιοχές του παχέος εντέρου συμπεριλαμβανομένου του ορθού [ECCO 4A]. Οι βιοψίες πρέπει να συνοδεύονται από κλινικές πληροφορίες της ηλικίας του ασθενούς καθώς της διάρκειας της νόσου και τον τύπο της λαμβανόμενης αγωγής [ECCO 4B] :

<u>Α. αρχιτεκτονική του βλεννογόνου</u>. Στην Ε.Κ παρατηρούνται ανωμαλίες στην αρχιτεκτονική των κρυπτών του βλεννογόνου, ως συνέπεια της χρόνιας φλεγμονής, με της κρύπτες να χάνουν την κανονική παράλληλη αρχιτεκτονική τους και να ποικίλουν σε μέγεθος και διάμετρο. Η διακλάδωση που παρουσιάζουν οι κρύπτες αντικατοπτρίζει την αναγέννηση τους μέσω της σχάσης, παρουσία διακλαδώσεων σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10% του συνόλου των κρυπτών ή η παρουσία πάνω από δύο διακλαδισμένες κρύπτες, σε καλά προσανατολισμένο δείγμα βιοψίας, θεωρείται παθολογικό εύρημα. Καθώς επίσης παθολογικό εύρημα στην Ε.Κ αποτελεί η ατροφία των κρυπτών που ορίζεται ως η βράχυνση των κρυπτών συνοδευόμενη από πεπαχυσμένο στρώμα (lamina propria) ανάμεσα από τη βάση τους και την muscolaris mucosa. Το ποσοστό ανεύρεσης παραμορφωμένης αρχιτεκτονικής στις κρύπτες, με

διακλαδώσεις και ατροφία, στα δείγματα ασθενών που πάσχουν από Ε.Κ κυμαίνεται από 57% έως και 100%, το ποσοστό αυξάνεται με την αύξηση του χρόνου-διάρκειας της νόσου. Οπότε θα πρέπει πάντα να παραμένουμε αρκετά προσεκτικοί για αποτελέσματα βιοψιών που προέρχονται από ασθενείς με πρώιμη έναρξη νόσου καθώς και στα παιδία, όπου η αρχιτεκτονική των κρυπτών μπορεί να παρουσιάζεται σχεδόν φυσιολογική.

Β. επιθηλιακά χαρακτηριστικά. Στην Ε.Κ υπάρχουν ανωμαλίες του επιθηλίου του βλεννογόνου του εντέρου όπως η ισοπέδωση των κυττάρων με παρουσία εξελκώσεων και διαβρώσεων, οι οποίες μπορούν να χαρακτηρίσουν και την δραστηριότητα της νόσου. Επιπρόσθετα χαρακτηρίστηκα μπορεί να αποτελέσει η ανεύρεση μεταπλαστικών κυττάρων Paneth στο αριστερό κόλον, υπό φυσιολογικές συνθήκες τα κύτταρα αυτά στο παχύ έντερο και ιδίως μετά την σπληνική καμπή παρατηρούνται μόνο σε ποσοστό 0-1.9%, η παρουσία τους στα άτομα που πάσχουν από Ε.Κ συνδέετε με την επιθηλιακή αναγέννηση. Ένα άλλο χαρακτηριστικό εύρημα αποτελεί η υπερτροφία του μυϊκού βλεννογόνου ή λιγότερο συχνά η υποβλεννογόνια ίνωση που χαρακτηρίζουν τη χρονιότητα της φλεγμονής.

Γ. Κυτταρική διήθηση της Lamina Propria. Στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, το φλεγμονώδες διήθημα περιορίζεται στην περιοχή του βλεννογόνου και είναι συνεχές, χαρακτηριστική είναι η αύξησή του στην περιοχή του ορθού και ειδικότερα στο κάτω τριτημόριο, το οποίο φυσιολογικά παρουσιάζει την μικρότερη κυτταρική πυκνότητα στη Lamina Propria. Η παρουσία πλασματοκυττάρων μεταξύ του μυϊκού βλεννογόνου και της βάσης των κρυπτών, βασική πλασματοκυττάρωση, είναι ένα χαρακτηριστικό που βοηθά στην διαφοροποίηση της Ε.Κ και της κολίτιδας λοιμώδους προέλευσης, με την παρουσία τους να φτάνει στο 63% στην πρώτη περίπτωση και να μην ξεπερνά το 6% στην δεύτερη. Η παρουσία των ουδετερόφιλων, αντανακλά τη δραστηριότητα της πάθησης, εισέρχονται στο επιθήλιο της κρύπτης από τη lamina propria, με αποτέλεσμα τη δημιουργία κρυπτικών αποστημάτων ή κρυπτίτιδας, εύρημα το οποίο είναι συχνότερο στην περίπτωση της Ελκώδους

Κολίτιδας, 41%, σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από N.Crohn, που ανευρίσκεται σε ποσοστό 19%. Όσον αφορά τα ηωσινόφιλα, αυτά φαίνεται να παραμένουν αμετάβλητα , όμως σε περίπτωση ανεύρεσης αυξημένου αριθμού τους, πάνω από 60 ηωσινόφιλα σε 10 οπτικά πεδία (HPF), ιδιαίτερα στην περιοχή του αριστερού κόλου, μπορεί να είναι αρνητικός προγνωστικός παράγοντας μη ανταπόκρισης στη θεραπεία.

2.4.2 Παθολογοανατομία της Νόσου Crohn

Η Νόσος Crohn, σε αντίθεση με την Ελκώδη Κολίτιδα, δεν αφορά μόνο το παχύ έντερο αλλά είναι σε θέση να προσβάλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, με ένα ποσοστό 30%-40%των ασθενών να παρουσιάζουν νόσο περιορισμένη στο λεπτό έντερο, 40%-50% των ασθενών με εντόπιση σε λεπτό και παχύ έντερο και μόνο σε ένα ποσοστό 15%-20% των περιπτώσεων η νόσος είναι περιορισμένη μόνο στο παχύ έντερο. Υπάρχουν αρκετά μικροσκοπικά χαρακτηρίστηκα που μπορούν να μας οδηγήσουν στη διάγνωση της N.C, όπως η ασυνέχεια της φλεγμονής, η παραμόρφωση της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και η παρουσία μη τυρεοποιημένων κοκκιωμάτων που δεν σχετίζονται με τραυματισμό της κρύπτης και μπορούν να ανευρεθούν τόσο σε παχύ και λεπτό έντερο όσο σε οισοφάγο και στόμαχο. Για την αξιοπιστία της ιστοπαθολογικής απάντησης πρέπει να ισχύει και εδώ όπως και στην E.K η λήψη πολλαπλών βιοψιών, τουλάχιστον δύο δείγματα, από πέντε περιοχές του παχέος εντέρου συμπεριλαμβανομένου του ορθού και του τελικού ειλεού [ECCO 3A]. Οι βιοψίες πρέπει να συνοδεύονται από κλινικές πληροφορίες της ηλικίας του ασθενούς καθώς της διάρκειας της νόσου και τον τύπο της λαμβανόμενης αγωγής [ECCO 3C]. Τα κύρια ιστολογικά ευρήματα στα οποία βασίζεται η διάγνωση της N.C είναι τα ακόλουθα[60-62]:

Α. επιθηλιακές αλλοιώσεις. Παρατηρούνται συνήθως αφθώδεις εξελκώσεις με διαταραχή της αρχιτεκτονικής των λαχνών και ασυνέχεια στο φλεγμονώδες διήθημα που αποτελείται από διήθηση λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων.

Β. αλλοιώσεις του βλεννογόνου. Παρατηρείται αλλοιωμένη αρχιτεκτονική των κρυπτών (μη παράλληλες κρύπτες μεταβλητής διαμέτρου με πιθανή κυστική διάταση) και συνοδό ατροφία, μικρότερης έντασης απ’ ότι στην Ελκώδη Κολίτιδα, με μεταβλητή κατανομή.

Γ. κυτταρική διήθηση της Lamina Propria. Σε ασθενείς με N.C είναι χαρακτηριστικό το εύρημα εστιακής-ασυνεχούς φλεγμονής, περιγεγραμμένες περιοχές με αυξημένη παρουσία μονοπύρηνων κυττάρων με ή χωρίς διήθηση ουδετερόφιλων, η οποία δεν περιορίζεται

στον επιφανειακό βλεννογόνο. Η παρουσία ουδετερόφιλων στην lamina propria και η αναγνώριση αποστημάτων στην κρύπτη είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα ενεργότητας της νόσου. Το συνηθέστερο και πιο χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου είναι η παρουσία στο βιοπτικό υλικό μη τυρεοποιημένου κοκκιώματος, το οποίο αποτελείται από επιθηλιοειδή ιστιοκύτταρα (μονοκύτταρα/μακροφάγα), με παρουσία ή μη πολυπύρηνων γιγαντιαίων κυττάρων. Το εύρημα αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι ανευρίσκεται και σε περιπτώσεις κολίτιδας λοιμώδους προέλευσης, ιδιαίτερα σε λοίμωξη από Yersinia enterocolica.

Για την διάγνωση της N.Crohn δεν θεωρείται επαρκής η ύπαρξη ενός μόνο χαρακτηριστικού, αλλά η παρουσία κοκκιώματος και ενός άλλου από τα χαρακτηριστικά μπορεί να συντελέσει υπέρ της διάγνωσης της νόσου.

2.5 Διαφορική διάγνωση N.C και E.K

Τα δύο κύρια νοσήματα που αντιπροσωπεύουν τα ΙΦΝΕ, Ελκώδης Κολίτιδα και Νόσος Crohn,παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια τόσο στα συμπτώματα όσο και στα κλινικά ευρήματα με αποτέλεσμα να απαιτούν, για την ορθή διάγνωση τους, πολυεπίπεδη διαγνωστική προσπέλαση, η οποία ξεκινά με την κλινική υποψία βάση του ιστορικού του ασθενούς και εδραιώνεται με τα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων, ενδοσκοπήσεων και ιστολογικών απαντήσεων, που θέτουν διάγνωση η οποία θα ακολουθεί τον ασθενή διά βίου και θα απαιτήσει μακροχρόνια θεραπεία. Εν συνεχεία παρατίθενται στον πίνακα 6, χαρακτηριστικά που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση της ΙΦΝΕ [63].

	N.C	E.K
Εντόπιση	Ολότητα του γαστρεντερικού συστήματος	Παχύ έντερο
Κατανομή	Τμηματική κατανομή με φυσιολογικό τον ενδιάμεσο βλεννογόνο	Η προσβολή είναι κατά συνέχεια ιστού
Έλκη	Αφθώδη έλκη	Επιφανειακά έλκη
Ψευδοπολύποδες	Ασύνηθες εύρημα	Σύνηθες εύρημα
Βάθος βλάβης	Διατοιχωματική	Βλεννογονική βλάβη
Εικόνα πλακόστρωτου	Ναι	Όχι
Συρίγγια	Συνήθη	Σπάνια
Στενώσεις	Ναι	Σπάνιες
Παρουσία Κρυπτικών αποστημάτων	Σπάνια	Συνήθη
Παρουσία Κοκκιωμάτων	Ναι	Όχι
Μεταπλασία κυττάρων Paneth	Σπάνια	Ναι
Αιματοχεσία	Περιστασιακά	Ναι
Απόφραξη Λεπτού Εντέρου	Συχνά	Όχι
ASCA θετικά	Συχνά	Σπάνια

Πίνακας 6_στοιχεία διαφορικής διάγνωσης N.C και E.K

2.6 Επιπλοκές της ΙΦΝΕ

Η παρουσία της χρόνιας φλεγμονής που υπάρχει σε αυτά τα νοσήματα μπορεί να οδηγήσει σε αρκετές επιπλοκές όπως αιμορραγία, τοξικό μεγάκολο, στένωση, συρίγγια και καρκίνος.

2.6.1 Επιπλοκές Ελκώδους Κολίτιδας

Α. Μαζική αιμορραγία. Εμφανίζεται σε ένα ποσοστό περί το 1% των ασθενών που εμφανίζουν βαριά νόσο με την πλειονότητα των περιπτώσεων να αυτοπεριορίζεται [64-66] .

Β. Τοξικό μεγάκολο. Αναφέρετε σε ποσοστό 5% των ασθενών με βαριά νόσο και ορίζεται ως η αύξηση της διαμέτρου του εγκαρσίου κόλου πάνω από 5 εκατοστά με συνοδό εξαφάνιση των κολικών κυψελών. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα που έχουμε στην μικροσκοπική εικόνα είναι η επέκταση της φλεγμονώδους διεργασίας σε στιβάδες βαθύτερες του βλεννογόνου με επέκταση της στις λείες μυϊκές ίνες του τοιχώματος του εντέρου και παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα φλεγμονώδη κύτταρα με επιπλέων ανασταλτική δράση στις μυϊκές ίνες. Κρίνεται ως άκρος σοβαρό εύρημα σε ασθενείς με Ε.Κ και χρήζει επείγουσας ενδονοσοκομειακής αντιμετώπισης, καθώς ο κίνδυνος πιθανής διάτρησης του παχέος εντέρου είναι αυξημένος. Στο μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των περιπτώσεων υπάρχει ανταπόκριση μόνο με τη χρήση συντηρητικών θεραπειών, ενώ επί αποτυχίας τους αποτελεί μονόδρομο η χειρουργική αντιμετώπιση. Τα ποσοστά θνητότητας από τοξικό μεγάκολο έχουν περιοριστεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες σε ποσοστά που δεν ξεπερνούν το 4% σε σύγκριση με ποσοστά άνω του 20% στην δεκαετία του ΄70 [64-66].

Γ. Εξωεντερικές εκδηλώσεις. Θα γίνει περιγραφή τους στην επόμενη ενότητα.

Δ. Καρκίνος. Οι ασθενείς που πάσχουν από Ελκώδη Κολίτιδα και κυρίως αυτοί με εκτεταμένη προσβολή και διάρκεια νόσου πάνω από 10 έτη, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [64-66].

2.6.2 Επιπλοκές Νόσου Crohn

Α. Στενώσεις και συρίγγια. Η N.C είναι ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση που μπορεί να προσβάλει όλες τις στοιβάδες του εντερικού τοιχώματος, οδηγώντας με τον τρόπο αυτό είτε στη δημιουργία στενώσεων του εντερικού αυλού, είτε στη δημιουργία συριγγίων που μπορεί να επικοινωνούν με άλλα τμήματα του εντέρου, με το δέρμα ή με ενδοκοιλιακές δομές που γειτνιάζουν με αυτό με πιθανή δημιουργία αποστημάτων, καθώς και τη δημιουργία σοβαρής περιπρωκτικής νόσου [67].

Β. Διάτρηση του εντέρου. Στη N.C δεν αποτελεί συχνή επιπλοκή και συμβαίνει σε ποσοστό έως 2% των ασθενών, παρόλα αυτά αποτελεί την σοβαρότερη επιπλοκή της νόσου που χρήζει άμεσης χειρουργικής αντιμετώπισης [67].

Γ. Εξωεντερικές εκδηλώσεις. Θα γίνει περιγραφή τους στην επόμενη ενότητα.

Δ. Καρκίνος. Οι ασθενείς που πάσχουν από Νόσο Crohn με διάρκεια νόσου πάνω από 10 έτη, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου (περίπου 3% των ασθενών) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [67].

Ε. Δυσαπορρόφηση. Στους ασθενείς με N. Crohn είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να οφείλεται είτε στη φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου που ανάλογα με την θέση και την έκταση μπορεί να συμβάλει στην δυσαπορρόφηση πρωτεϊνών, βιταμινών, σακχάρων και ιχνοστοιχείων, είτε στην απώλεια τους από τις διαρροϊκές κενώσεις που παρουσιάζουν οι ασθενείς καθώς επίσης μπορεί να αντικατοπτρίζουν και παρενέργειες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την ύφεση της νόσου όπως τα κορτικοστεροειδή που αυξάνουν τον κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη και η σουλφασαλαζίνη/ μεθοτρεξάτη που διαταράσσει την απορρόφηση του φιλικού οξέος [67].

2.7 ΙΦΝΕ και Εξωεντερικές Εκδηλώσεις

Περίπου 1 στους 3 ασθενείς με κάποιο Ιδιοπαθές Φλεγμονώδες Νόσημα του Εντέρου, θα παρουσιάσει κάποια φλεγμονώδη εκδήλωση από άλλο σύστημα του οργανισμού, πέραν του πεπτικού σωλήνα. Στο πλείστων των περιπτώσεων οι εξωεντερικές εκδηλώσεις έπονται της φλεγμονής του εντέρου, ενώ σε ένα μικρό ποσοστό, περί το 15% των περιπτώσεων, μπορούν να αποτελούν και προάγγελο της εντερικής νόσου.

Τα συχνότερα εξωεντερικά συμπτώματα ανά σύστημα είναι:

Α. ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ.

- Οζώδες Ερύθημα. Πρόκειται για επώδυνες υποδόριες οζώμορφες ερυθρές βλάβες διαμέτρου συνήθως 1-5 εκατοστών, με εντόπιση κυρίως στην πρόσθια επιφάνεια της κνήμης και με μικρότερο ποσοστό σε μηρούς, αστραγάλους και βραχίονες. Απαντάται περίπου στο 15% των ασθενών που πάσχουν από Νόσο Crohn και στο 10% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα. Στις περισσότερες περιπτώσεις η εμφάνιση τους συμπίπτει με περιόδους έξαρσης της υποκείμενης ΙΦΝΕ. Η δημιουργία τους πιθανόν οφείλετε στον σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων και την καθίζηση τους πέριξ των αγγείων των διαφραγμάτων και η ιστολογική εξέταση αναδεικνύει εικόνα διαφραγματικής υποδερματίτιδας. Στις περιπτώσεις που το οζώδες ερύθημα αποτελεί εξωεντερική εκδήλωση ενός ΙΦΝΕ τότε η θεραπεία του βασίζεται σε αυτήν της υποκείμενης νόσου [68].

- Γαγγραινώδες Πυόδερμα. Στην περίπτωση αυτή έχουμε την παρουσία από επώδυνες φλύκταινες που εξελίσσονται σε βαθιές εξελκώσεις. Εμφανίζεται με σχετικά μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που πάσχουν από Ελκώδη Κολίτιδα με ποσοστό 1%-12% σε σχέση με ασθενείς που παρουσιάζουν N.Crohn. οι βλάβες αυτές εντοπίζονται συχνότερα στα κάτω άκρα και χαρακτηρίζουν τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου. Η διάγνωση βασίζεται κυρίως σε κλινικά κριτήρια, ενώ η ιστολογική εικόνα είναι μη ειδική με τη βιοψία να αποτελεί μόνο μέσο προς αποκλεισμό άλλων διαγνώσεων. Η θεραπεία βασίζεται στην χρήση αντιβιοτικών, κορτικοστεροειδών, δαψόνη, αζαθειοπρίνη, βιολογικούς παράγοντες και κυκλοσπορίνη, ενώ δεν φαίνεται να ανταποκρίνεται στην κολεκτομή [68].

- Ψωρίαση. Εμφανίζεται με φαγούρα, ερυθρότητα και ξηρές φολίδες σε διάφορα σημεία του σώματος με συχνότερα τους αγκώνες, τριχωτό της κεφαλής και περιοχή της μέσης. Αφορά περίπου το 5%-10% των ασθενών με ΙΦΝΕ και δεν συσχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου. Σημαντικό ρόλο δείχνει να έχει η έκφραση του Ρυθμιστικού Παράγοντα της Ιντερφερόνης-5 (IRF-5) από το γονίδιο 7q32.1.

- Σύνδρομο Sweet. Αποτελεί την έκφραση μιας οξείας εμπύρετης ουδετεροφιλικής δερμάτωσης . η κλινική του εικόνα συμπεριλαμβάνει πυρετό και λευκοκυττάρωση που συνοδεύονται από ερυθρές επηρμένες βλατίδες και πλάκες που ιστολογικά αποτελούνται από διήθηση ουδετερόφιλων. Η θεραπεία του περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου και μπορούν να χρησιμοποιηθούν κορτικοστεροειδή, δαψόνη, ιωδιούχο κάλιο, κολχικίνη [69].

Β. ΟΦΘΑΛΜΙΚΑ.

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ΙΦΝΕ αποτελούν ένα ποσοστό από 1% έως και 10% και είναι,

- Ραγοειδίτιδα. Αποτελεί φλεγμονή του ραγοειδή χιτώνα, δηλαδή του μέσου χιτώνα που φέρει τα αγγεία του οφθαλμού. Εκδηλώνεται με άλγος, φωτοφοβία, θάμβος όρασης και πιθανών κεφαλαλγία. Χρήζει άμεσης αντιμετώπισης με τη χρήση κορτικοστεροειδών γιατί υπάρχει κίνδυνος σοβαρής οφθαλμικής βλάβης [70].

- Επισκληρίτιδα. Εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα, με ποσοστά περί το 4%. Αποτελεί απάντηση στη φλεγμονή του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού. Εκδηλώνεται με αίσθημα καύσους. Είναι καλοήθης και συνήθως αυτοπεριορίζεται, σε αντίθετη περίπτωση απαντά άμεσα στην τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή [70].

Γ. ΗΠΑΡ-ΧΟΛΙΦΟΡΑ

- Ασυμπτωματική Χολολιθίαση. Αποτελεί συχνό εύρημα, σε ποσοστό έως και 35% σε ασθενείς που πάσχουν από Νόσο Crohn τελικού ειλεού, ως αποτέλεσμα της δυσαπορρόφισης των χολικών αλάτων.

- Λιπώδες ήπαρ. Αντικατοπτρίζει συνήθως το αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής, της διαταραχής της θρέψης και της χρόνιας χορήγησης κορτικοστεροειδών.

- Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα (Π.Σ.Χ). Αποτελεί χρόνια και προοδευτικά επιτεινόμενη φλεγμονή και ίνωση που δημιουργούν στενώσεις στα μεσαίου και μεγάλου εύρους ενδοηπατικά και εξωηπατικά χοληφόρα. Συνήθως διαγιγνώσκεται με αύξηση της γ-Gt και ALP (αλκαλική φωσφατάση), με της τιμές της χολερυθρίνης στα αρχικά στάδια να είναι κατά κανόνα φυσιολογική. Σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της έχει η απεικόνιση των χοληφόρων με τη χρήση MRI-MRCP (Magnetic Resonance Imaging-Magnetic resonance cholangiopancreatography) με ανάδειξη πολλαπλών στενώσεων και διατάσεων των χοληφόρων δίκην κομβολογίου. Περίπου το 75% των ασθενών με ΠΣΧ πάσχουν ταυτόχρονα και από ΙΦΝΕ, συνηθέστερα Ελκώδη Κολίτιδα. Ενώ το ποσοστό των ασθενών που έχουν ΙΦΝΕ και πάσχουν από ΠΣΚ είναι στο 10%, συχνότερα στους άνδρες , με Ελκώδη Κολίτιδα και συνήθως με προσβολή όλου του εντέρου (πανκολίτιδα). Για το λόγο αυτό όλοι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΠΣΧ πρέπει να υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση με λήψη βιοψιών. Η θεραπεία της περιλαμβάνει τη χρήση ουρσοδεοξυχολικού οξέος σε δοσολογία όχι μεγαλύτερη των 25mg/kg, δείχνει να βελτιώνει τα επίπεδα των τρανσαμινασών όχι όμως και τις βλάβες σε ιστολογικό επίπεδο [70].

Δ. ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΑ.

Τα συμπτώματα από το μυοσκελετικό σε ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΝΕ, αποτελούν από τις συνηθέστερες εξωεντερικές εκδηλώσεις που μπορούν να παρουσιάσουν αυτοί οι ασθενείς. Διακρίνονται σε δύο κύριους τύπους, την περιφερική και την αξονική αρθροπάθεια , αμφότερες ανήκουν στην ομάδα των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών.

- Περιφερική Αρθρίτιδα. Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ η επίπτωση κυμαίνεται από 17% έως 20%. Συχνότερα απαντάται σε ασθενείς με N.Crohn και προσβάλει με το ίδιο ποσοστό και τα δύο φύλα. Κλινικά διαχωρίζεται σε δύο τύπους.

- Τύπος Ι ή ολιγοαρθρικός, απασχολεί συνήθως λιγότερες από 5 μεγάλες αρθρώσεις με συνηθέστερη εντόπιση το γόνατο. Η κατανομή της είναι ασύμμετρη και στο πλείστο των περιπτώσεων συνοδεύει περιόδους έξαρσης της εντερικής νόσου. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτοπεριορίζεται εντός εβδομάδων ενώ σε ένα 10%-20% μπορεί να έχει εμμένουσα εικόνα, συσχετίζεται με γενετικούς παράγοντες όπως HLA-B27,B35 και DR103 [71].
- Τύπος ΙΙ ή πολυαρθρικός, προσβάλει 5 ή περισσότερες αρθρώσεις με συνηθέστερη εντόπιση τις μετακαρποφαλαγγικές ,η κατανομή της είναι κατά κανόνα συμμετρική και η εμφάνιση της μπορεί να είναι ανεξάρτητη από την έξαρση της εντερική νόσου. Τα συμπτώματα μπορεί να διαρκέσουν από μήνες έως χρόνια. Συσχετίζεται με γενετικούς παράγοντες όπως το HLA-B44 [71].

- Αξονική Αρθρίτιδα. Είναι συχνότερη στην N.Crohn με ποσοστό εμφάνισης 5%22% ενώ στην Ελκώδη Κολίτιδα τα ποσοστά αυτά είναι αρκετά μικρότερα (2%-6%).

περιλαμβάνει την φλεγμονή της σπονδυλικής στήλης που δύναται να εξελιχθεί σε συνοστέωση των σπονδύλων, με ή χωρίς παρουσία ιερολαγονίτιδας, η οποία όταν υπάρχει είναι κατά κανόνα συμμετρική, ενώ στο 50% των ασθενών μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Κλινικά χαρακτηρίζεται από πρωινή δυσκαμψία η οποία βελτιώνεται με την άσκηση και ο πόνος διαρκεί για τουλάχιστον 3 μήνες. Προσβάλλει συχνότερα τους άνδρες με ποσοστό 3/1

σε σχέση με τις γυναίκες. Η ηλικία εμφάνισης είναι συνηθέστερα μικρότερη των 45 ετών. Δεν συσχετίζεται με την πορεία της ΙΦΝΕ και μπορεί να προηγείται των εντερικών εκδηλώσεων για έτη. Η συσχέτιση της θετικότητας του HLA-B27 είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ απ' ότι στον γενικό πληθυσμό [72].

Ενθεσίτιδα. Είναι η φλεγμονή του σημείου οπού οι τένοντες ή οι σύνδεσμοι προσφύονται στην επιφάνεια του οστού. Σε ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΝΕ οι ενθεσοπάθειες εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοχή της ένθεσης του αχίλλειου τένοντα ή της πελματιαίας περιτονίας καθώς και στην περιοχή της ένθεσης του επιγονατιδικού τένοντα. Αυτή η φλεγμονή στην ένθεση είναι σε θέση να προκαλέσει διαβρωτικές βλάβες που μπορεί να οδηγήσουν σε δημιουργία οστεόφυτων[73].

Οστεοπόρωση. Στους ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΝΕ αυξημένος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης οστεοπόρωσης και οστεοπενίας, με τα ποσοστά να αγγίζουν σε ορισμένες μελέτες έως και το 61%. Αυτά τα τόσο υψηλά ποσοστά σε αυτούς τους ασθενείς οφείλονται κυρίως [73]:

- Χρήση κορτικοειδών: συνήθως οι ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα των εντέρων κάνουν παρατεταμένη χρήση κορτιζόνης ώστε να ελεγχθούν οι εξάρσεις.
- Δυσαπορρόφηση πολλών θρεπτικών συστατικών, όπως ασβεστίου και βιταμίνης D, λόγω της ύπαρξης εντερικής φλεγμονής στις αναγκαίες για την απορρόφηση τους περιοχές τουεντέρου.
- Η χρόνια φλεγμονή, η οποία είναι υπεύθυνη για την παραγωγή διάφορων κυτταροκινών οι οποίες επηρεάζουν άμεσα τον μεταβολισμό των οστών.

Δευτεροπαθής υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια. Είναι μία αρκετά σπάνια εξωεντερική εκδήλωση των ΙΦΝΕ, η οποία εμφανίζεται κυρίως σε περιόδους έντονης φλεγμονώδους δραστηριότητας. Χαρακτηρίζεται από τον υπερβολικό πολλαπλασιασμό δέρματος και οστού των περιφερικών τμημάτων των άκρων με αποτέλεσμα την διόγκωση τους και το σχηματισμό πληκτροδακτυλίας (Clubbing), γνωστότερο από τους ασθενείς που πάσχουν από πνευμονοπάθειες. Η παρουσία της σε ασθενής με ΙΦΝΕ αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη [73].

Ε. ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Θρομβοεμβολικά νοσήματα, σύμφωνα με μελέτες και μεταναλύσεις οι ασθενείς με ΙΦΝΕ αντιμετωπίζουν διπλάσιο κίνδυνο, για εμφάνιση πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, από το γενικό πληθυσμό, λόγω διαταραχών της πηκτικότητας που σχετίζονται με τη χρόνια φλεγμονής που οδηγεί σε αύξηση των αιμοπεταλίων, των παραγόντων πήξης V και ινωδογόνου καθώς και σε μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης [74].

- Αναιμία, θεωρείται από τις συχνότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και περιλαμβάνει κατά συχνότητα εμφάνισης, τη Σιδηροπενική αναιμία η οποία οφείλετε κατά κύριο λόγο στην χρόνια απώλεια αίματος, την Αναιμία χρονίας νόσου από την παραγωγή κυτταροκινών που διεγείρουν την παραγωγή από το ήπαρ εψιδίνης και την Μεγαλοβλαστική αναιμία από ανεπάρκεια της βιταμίνης Β12 που παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με N.Crohn τελικού ειλεού. Η αναιμία είναι σε θέση να επηρεάσει την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΙΦΝΕ και για το λόγο αυτό συστήνεται η αποκατάσταση των φυσιολογικών τιμών της αιμοσφαιρίνης, πολλές φορές η από του στόματος θεραπεία με σίδηρο είναι αναποτελεσματική, με τη χορήγηση της ενδοφλέβιας αγωγής να κερδίζει συνεχώς έδαφος [75].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^{Ο}

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΙΦΝΕ

Εισαγωγή

Μετά την επίτευξη της διάγνωσης της ΙΦΝΕ ακολουθεί η διαχείριση της μέσω της κατάλληλης θεραπείας που θα επιλεγεί. Η θεραπευτική προσέγγιση της Νόσου Crohn και της Ελκώδους Κολίτιδας, περιλαμβάνουν τόσο σχήματα επαγωγής όσο και διατήρησης της ύφεσης. Οι στόχοι της θεραπείας περιλαμβάνουν την κλινική ύφεση της νόσου, την διατήρηση της ύφεσης χωρίς την παρουσία κορτικοστεροειδών καθώς και την βλεννογονική επούλωση, πράξεις που στοχεύουν τόσο στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών όσο και στην αποφυγή οποιασδήποτε αναπηρίας. Η επιλογή της αγωγής εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, όπως τον τύπο της ΙΦΝΕ, την ηλικία του ασθενούς, την ενεργότητα και την έκταση της νόσου , την παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων. Η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών εκτός από την συντηρητική προσέγγιση μπορεί να περιλαμβάνει και τη χειρουργική αντιμετώπιση όπου αυτό κριθεί αναγκαίο.

3.1 Θεραπεία Ελκώδους Κολίτιδας

Ο απώτερος σκοπός είναι διατήρηση της ποιότητας ζωής του ασθενούς με Ε.Κ και η αποφυγή αναπηρίας. Για το λόγο αυτό είναι σημαντική η ταχεία ανακούφηση των συμπτωμάτων και η βλεννογονική επούλωση της νόσου. Τα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν κυρίως την χρήση αμινοσαλυκιλικών σκευασμάτων (5-ASA), όπως μεσαλαζίνη, κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά (θειοπουρίνες όπως αζαθειοπρίνη AZA / 6-μερκαπτοπουρίνη 6-MP καθώς και μεθοτρεξάτη MTX), βιολογικοί παράγοντες (anti-TNF όπως infliximab,adalimumab, golimumab, αναστολείς της ιντεργκρίνης α4β7 όπως το vedolizumab, αναστολείς JAK (Janus Kinase Inhibitors) όπως tofacitinib-upadacitinib, καθώς και έναντι ιντερλευκίνης IL12/IL23 όπως το ustekinumab) [76-77].

Επαγωγή θεραπείας σε ήπια – μέτρια Ελκώδη Κολίτιδα

Στην συγκεκριμένη περίπτωση η θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελείται από την χρήση των αμινοσαλικυλικών 5-ASA.

Στην περίπτωση ήπιας-μέτριας πρωκτίτιδας η θεραπεία αποτελείται από την χρήση υπόθετων 5-ASA σε δοσολογία 1gr ημερησίως με επίτευξη τόσο κλινικής όσο και ενδοσκοπικής ύφεσης σε χρόνο 2 εβδομάδων σε ποσοστό 64% των ασθενών. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης, η αύξηση της δόσης πέραν του 1 gr, δεν φαίνεται να επιφέρει αποτελέσματα [78].

Στην περίπτωση αριστερόπλευρης μέτριας – ήπιας κολίτιδας χρησιμοποιούνται υποκλυσμοί με 5-ASA και αν κριθεί αναγκαίο επιπλέον προσθήκη από του στόματος σκευάσματος 5-ASA σε δοσολογία μεγαλύτερη-ίση των 2 gr ημερησίως, σε περίπτωση μη ανταπόκρισης κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο χρόνος που θα χορηγηθούν τα κορτικοστεροειδή, διαφέρει σε Ευρώπη και Αμερική. Στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες η χορήγηση τους γίνεται σχετικά νωρίτερα, ώστε να υποβοηθήσουν τη σχετικά αργή δράση των 5-ASA, από ότι στις Η.Π.Α που εισάγονται αργότερα στην θεραπεία λόγω των ενδοιασμών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους [79].

Σε εκτεταμένη ήπια – μέτρια Ελκώδη Κολίτιδα γίνεται χρήση 5-ASA από του στόματος με δοσολογία μεγαλύτερη – ίση των 2gr ημερησίως σε συνδυασμό με τοπική αγωγή αμινοσαλικυλικών. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στην συνδυασμένη θεραπεία για διάστημα 2 εβδομάδων, ενδείκνυται η έναρξη αγωγής με κορτικοστεροειδή [80]. Περίπου το 70% των ασθενών που θα λάβουν κορτικοστεροειδή φάρμακα, θα απαντήσουν άμεσα, όμως υπάρχει και ένα ποσοστό ασθενών που δεν ξεπερνά το 25% που θα παρουσιάσουν κορτικοεξαρτώμενη νόσο στον πρώτο χρόνο της θεραπείας, αυτοί οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για τη χρήση ανοσοκατασταλτικών όπως AZA ή 6-MP, καθώς και για ένταξη σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα [81].

Επαγωγή θεραπείας σε σοβαρή ενεργό Ελκώδη Κολίτιδα

Η βαρύτητα της νόσου καθορίζεται βάση των κριτηρίων Trulove – Witts, μιλάμε για βαριά προσβολή όταν ο ασθενής παρουσιάζει πάνω από 6 αιμορραγικές κενώσεις την ημέρα με σημεία τοξικότητας όπως σφίξεις πάνω από 90/λεπτό, θερμοκρασία σώματος >37.8 C, τιμές αιμοσφαιρίνης < 10.5 gr/dl, ΤΚΕ > 30 mm/ 1η ώρα. Αποτελεί κατάσταση δυνητικά απειλητική για τη ζωή με υψηλό κίνδυνο κολεκτομής , αυτοί οι ασθενείς χρήζουν εισαγωγής στο νοσοκομείο για ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών με ανταπόκριση συνήθως σε ποσοστό άνω του 70% των ασθενών. Σε όλους θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για πιθανές επιλοιμώξεις από C.Difficile και CMV. Θα πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών καθώς και έναρξη ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (Η.Χ.Μ.Β) ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή στις πρώτες 3 με 5 ημέρες, συστήνεται από της κατευθυντήριες οδηγίες ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) η θεραπεία διάσωσης με χορήγηση βιολογικού anti-TNF παράγοντα, infliximab το οποίο έχει ποσοστά επιτυχίας περί το 70% των ασθενών αυτών, ή κυκλοσπορίνη, σε περίπτωση αποτυχίας της συντηρητικής αγωγής το χειρουργείο κολεκτομής αποτελεί ένδειξη [82].

Διατήρηση της ύφεσης στην Ελκώδη Κολίτιδα

Στην Ελκώδη Ορθίτιδα και την αριστερόπλευρη κολίτιδα, η θεραπεία με τη χρήση τοπικών αμινοσαλικυλικών συμβάλλει αποτελεσματικά στην διατήρηση

της ύφεσης, ενώ στην εκτεταμένη κολίτιδα προστίθεται και από του στόματος θεραπεία με 5-ASA. Οι ασθενείς με μέτρια σοβαρή νόσο που πέτυχαν ύφεση με τη χρήση βιολογικού παράγοντα, μπορούν να διατηρήσουν την ύφεση με τη χρήση του ίδιου παράγοντα. Σε περίπτωση που η ύφεση έγινε με χρήση συνδυασμού βιολογικού παράγοντα και ανοσοκατασταλτικών, τότε συνιστάται η αλλαγή σε μονοθεραπεία με βιολογικό παράγοντα λόγο αυξημένου κινδύνου λεμφώματος της συνδυαστικής θεραπείας. Η μακροχρόνια χρήση των κορτικοστεροειδών δεν αποτελεί σε καμία περίπτωση επιλογή για την διατήρηση της ύφεσης της νόσου[83].

Χειρουργική αντιμετώπιση στην Ελκώδη Κολίτιδα

Περίπου το 20% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα θα υποβληθεί σε πρωκτοκολεκτομή. Οι συνήθεις ενδείξεις για χειρουργική παρέμβαση αποτελούν, η ελλιπής ανταπόκριση στην θεραπεία, προ-καρκινικές ή καρκινικές βλάβες, οξείες επιπλοκές της νόσου όπως τοξικό μεγάκολο η μαζική αιμορραγία που δεν ανταποκρίνεται σε αγωγή διάσωσης. Η απόφαση για την χειρουργική παρέμβαση θα πρέπει να γίνεται από διεπιστημονική ομάδα. Η χρήση των κορτικοστεροειδών για έως και 6 εβδομάδες προ του χειρουργείου και σε δόση πάνω από 20 mg πρενδιζολόνης ή ανάλογου, αυξάνει τον κίνδυνο για μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Τα τελευταία 20 χρόνια η επέμβαση που επικράτησε στην αντιμετώπιση της Ελκώδους Κολίτιδας είναι η κολεκτομή με δημιουργία νεοληκύθου και ειλεοληκυθοπρωκτική αναστόμωση (Είλεο-Πρωκτική Αναστόμωση με Λήκυθο ΕΠΑΛ) και έχει το πλεονέκτημα σαν επέμβαση να διατηρεί την φυσιολογική οδό της αφόδευσης. Οι μακροχρόνιες επιπλοκές αυτού του χειρουργείου περιλαμβάνουν τη δημιουργία αναστομωτικών στενώσεων σε ποσοστό 8%-14% στην πρώτη δεκαετία, την ληκυθίτιδα (φλεγμονή στην περιοχή της νεοληκύθου) σε ποσοστό έως και 50% την πρώτη δεκαετία, καθώς και αυξημένο κίνδυνο σεξουαλικής δυσλειτουργίας και υπογονιμότητας στις γυναίκες [84].

3.2 Θεραπεία Νόσου Crohn

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας γίνεται βάση πολλαπλών κριτηρίων όπως την ηλικία του ασθενούς, τη θέση, την έκταση και την σοβαρότητα-ενεργότητα της νόσου, την παρουσία ή όχι εξωεντερικών εκδηλώσεων, την παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, καθώς και πιθανές αποτυχίες ή ανεπιθύμητες ενέργειες από προηγούμενες αγωγές.

Στόχος παραμένει όπως πάντα ο έλεγχος της φλεγμονής, η ανακούφιση των συμπτωμάτων, όπως διάρροιες-κοιλιακό άλγος, ο έλεγχος πιθανών εξωεντερικών εκδηλώσεων όπως συρίγγια ή μυοσκελετικά άλγη και η αποφυγή οποιασδήποτε αναπηρίας για τον ασθενή.

<u>Ν.Crohn τελικού ειλεού και/ή παχέος εντέρου</u>

Στην περίπτωση εντοπισμένης νόσου στην περιοχή του τελικού ειλεού ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, πρέπει η αρχική αγωγή επαγωγής της ύφεσης, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, να γίνεται με κορτικοστεροειδή όπως βουδεσονίδη 9mg ημερησίως , η χορήγηση δεν πρέπει να ξεπερνά τους 2 με 3 μήνες, δεν συνιστάται ως αγωγή διατήρησης. Οι ασθενείς που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία και δεν παρουσιάζουν συμπτώματα μπορούν να μην λάβουν ειδική αγωγή αλλά θα πρέπει να ενταχθούν σε πρωτόκολλο παρακολούθησης [85].

Όταν η νόσος με εντόπιση τον τελικό ειλεό ή/και το παχύ έντερο είναι μέτριας-σοβαρής ενεργότητας, τότε η επαγωγή της ύφεσής γίνεται με την χρήση κορτικοστεροειδών από του στόματος όπως μεθυλπρεδνιζολόνη 48mg ημερησίως ή πρενδιζολόνη 0.5-0.75mg/kg την ημέρα (μέγιστη δόση 60mg). Η χορηγούμενη δόση πρέπει να διακόπτεται βαθμιαία ανά εβδομάδα με στόχο την πλήρη διακοπή τους σε διάστημα 8-12 εβδομάδων. Στην επαγωγή της ύφεσης και παράλληλα με την χορήγηση των κορτικοστεροειδών μπορούμε να εντάξουμε και την έναρξη βιολογικών παραγόντων όπως anti-TNFa, anti-integrin a4/β7, anti-interleukin 12/23, anti-interleukin 23 καθώς και τα νεότερα μικρά μόρια αναστολείς JAK (Janus Kinase Inhibitors) όπως upadacitinib . Στην θεραπεία συντήρησης δεν περιλαμβάνονται σε καμία περίπτωση τα κορτικοστεροειδή, αλλά θα πρέπει να γίνεται με τη συνέχιση του βιολογικού παράγοντα που συνέβαλε στην επαγωγή της ύφεσης της νόσου. στην

περίπτωση που η ύφεση επετεύχθη μόνο με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, τότε για την αγωγή συντήρησης εκτός από τους βιολογικούς παράγοντες, υπάρχει και η δυνατότητα χορήγησης AZA ή MTX. Οι θειοπουρίνες δεν συνιστώνται για την επαγωγή της ύφεσης μιας και έχουν αργή έναρξη δράσης (8-12 εβδομάδες), ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα της MTX στην επαγωγή της ύφεσης της N.Crohn. Η συγχορήγησή τους με βιολογικό παράγοντα και κυρίως με το infliximab, που αποτελείται από χιμαιρικό αντίσωμα, μπορεί να γίνει με σκοπό την μείωση της ανοσογονικότητας. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη (Study Of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients In Crohn's Disease) η συνδυασμένη θεραπεία AZA και infliximab, οδήγησε σε μεγαλύτερα ποσοστά κλινικής ύφεσης και βλεννογονικής επούλωσης την εβδομάδα 26, σε σχέση με την μονοθεραπεία με IFX. Όμως γνωρίζουμε ότι ο συνδυασμός της θεραπείας αυτής ελλοχεύει μεγαλύτερο κίνδυνο για λέμφωμα και σοβαρές λοιμώξεις σε σχέση με την μονοθεραπεία [86].

N.Crohn ανωτέρου πεπτικού

Η προσβολή του ανωτέρου πεπτικού (L4 ταξινόμηση κατά Μόντρεαλ) έχει επιπολασμό που κυμαίνεται μεταξύ 0.5% και 5%. Λόγω της εκτεταμένης εντόπισης της νόσου μπορεί να θεωρηθεί ως επιθετική νόσος, η θεραπεία και σε αυτήν την περίπτωση αποτελείται από την χρήση κορτικοστεροειδών για την επαγωγή της ύφεσης καθώς και την χρήση βιολογικών παραγόντων, η αγωγή με αναστολείς αντλίας πρωτονίων μπορεί να είναι ευεργετική [87].

Περιεδρική N.Crohn και συρίγγια

Σε αυτήν την περίπτωση η χαρτογράφηση της πορείας των συριγγίων μέσω μαγνητικής ή αξονικής εντερογραφίας καθώς και με τη χρήση διορθικού υπερηχογραφήματος και μαγνητικής τομογραφίας πυέλου στην περίπτωση περιεδρικής νόσου, κρίνεται αναγκαία λόγω του ότι η στρατηγική αντιμετώπισης της νόσου αλλάζει ανάλογα με την παρουσία ή όχι αποστημάτων καθώς και με τη σχέση που έχουν τα συρίγγια με τους σφιγκτήρες [88]. Η αντιμετώπιση τους περιλαμβάνει την χρήση αντιβιοτικών, θειοπουρινών και/ή anti-TNFa βιολογικούς παράγοντες (IFX,ADA) οι οποίοι συστήνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες και έχουν μεγαλύτερα ποσοστά

επιτυχίας με γρηγορότερο ρυθμό επούλωσης, επιπρόσθετα γίνεται τοποθέτηση σέτον (μέθοδος του Ιπποκράτη) στα περιεδρικά συρίγγια ώστε να διατηρεί ανοιχτό τον πόρο προλαμβάνοντας την επαναδημιουργία λοίμωξης και δίνουν μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχούς αντιμετώπισης των σύνθετων περιεδρικών συριγγίων [89].

Χειρουργική αντιμετώπιση N.Crohn

Παρόλη την βέλτιστη χρήση των φαρμάκων που έχουμε στην φαρέτρα μας για την αντιμετώπιση της νόσου, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με N.C, περίπου 60%, κατά τη διάρκεια της ζωής τους θα χρειαστεί να υποβληθούν σε κάποια χειρουργική επέμβαση όπως τμηματική εκτομή του εντέρου (segmental intestinal resection), η επέμβαση κρίνεται αναγκαία, στην περίπτωση αντιμετώπισης στενώσεων του γαστρεντερικού σωλήνα, με κυρίαρχο συστατικό το ινώδες στοιχείο και στοχεύει στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Επίσης άλλα αίτια χειρουργικής παρέμβασης μπορεί να αποτελούν προ-καρκινικές μεταβολές όπως και η αντιμετώπιση συριγγίων και αποστημάτων [90].

Μετεγχειρητικά κρίνεται απαραίτητη η αναγνώριση των ασθενών που έχουν κίνδυνο υποτροπής της νόσου ώστε να συνεχιστεί η αγωγή με θειοπουρίνες ή anti-TNFa παράγοντες. Κριτήρια για την συνέχιση της αγωγής αποτελούν το νεαρό της ηλικίας κατά την διάγνωση, προηγηθείσα εκτομή εντέρου, παρουσία περιπρωκτικής νόσου, συνήθεια καπνίσματος και η εικόνα υποτροπής σε ενδοσκόπηση μετά τη χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς που έχουν χαμηλό κίνδυνο υποτροπής μπορούν να μη λάβουν θεραπεία ή να γίνει χορήγηση από του στόματος μεσαλαζίνης [91].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^{Ο}

ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΣΤΗΝ ΙΦΝΕ

Η ενδοσκόπηση στα ΙΦΝΕ, αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι τόσο στην διάγνωση, την ταξινόμηση και την επιτήρηση για προ-καρκινικές βλάβες , όσο και στην θεραπεία συγκεκριμένων επιπλοκών της ΙΦΝΕ.

4.1 Διαγνωστική ενδοσκόπηση

Η ενδοσκόπηση, με την ικανότητα αναγνώρισης των βλαβών μέσω άμεσης όρασης, καθώς και με την δυνατότητα που δίνει για τη λήψη βιοψιών, διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ Νόσου Crohn και Ελκώδους Κολίτιδας, στον αποκλεισμό άλλων αιτιών, την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου καθώς και της ανταπόκρισης στα θεραπευτικά σχήματα. Είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς για τους οποίους τίθεται η υποψία παρουσίας ΙΦΝΕ.

Οι βιοψίες που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ειλεοκολονοσκόπησης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 2 τεμάχια από το κάθε τμήμα του παχέος εντέρου (τυφλό, ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν, σιγμοειδές και ορθό κόλον) καθώς και από τον τελικό ειλεό, οι βιοψίες λαμβάνονται τόσο από περιοχές με παρουσία φλεγμονής όσο και από περιοχές με υγιή βλεννογόνο, θα πρέπει να τοποθετούνται σε ειδικά δοχεία με ξεχωριστή σήμανση για το κάθε σημείο λήψης και να συνοδεύονται στον παθολογοανατόμο με όσο το δυνατόν περισσότερες κλινικές πληροφορίες ώστε να επιτυγχάνεται η σωστή διάγνωση [92].

Τα δύο κύρια νοσήματα στις ΙΦΝΕ, N.Crohn και Ελκώδης Κολίτιδα, παρουσιάζουν κάποια διακριτά ενδοσκοπικά ευρήματα.

<u>Ελκώδης Κολίτιδα</u>

Το χαρακτηριστικό της νόσου είναι η κατά συνέχεια φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου με προσβολή που πάντα περιλαμβάνει το ορθό και μπορεί να επεκτείνεται εγγύτερα σε άλλα τμήματα, όπως σιγμοειδές/κατιόν στην αριστερόπλευρη κολίτιδα και σε όλα τα τμήματα του παχέος εντέρου στην περίπτωση της πανκολίτιδας που μπορούν να

ανευρεθούν βλάβες ακόμη και στα πρώτα τμήματα του τελικού ειλεού (backwash ileitis) σε ποσοστό έως και 20%. Ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου μπορούν να παρατηρηθούν βλάβες που ποικίλουν από οίδημα του βλεννογόνου με απώλεια του αγγειακού δικτύου, έως έντονη κοκκίωση, εξίδρωμα, βαθιά έλκη και αιμορραγία. Συνήθως τα όρια της φλεγμονής είναι καλά διακριτά, δίνοντας έτσι την δυνατότητα χαρτογράφησης της έκτασης της νόσου [93].

Νόσος Crohn

Σε αυτήν την περίπτωση η φλεγμονή του βλεννογόνου είναι τμηματική, με περιοχές υγιούς βλεννογόνου να εναλλάσσονται με περιοχές που νοσούν, με παρουσία αφδώδων και οφιοειδών εξελκώσεων εν μέσω οιδηματώδους βλεννογόνου που μπορεί να χαρακτηριστεί ως εικόνα ‘’πλακόστρωτου’’, πιθανή επίσης είναι η ανεύρεση περιοχών με στένωση του αυλού καθώς και στόμια συριγγίων [94]. Πάντα στην περίπτωση που έχουμε την υποψία για N.Crohn θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του τελικού ειλεού, που αποτελεί το τμήμα με την συχνότερη προσβολή από την νόσο [95]. Ο έλεγχος μπορεί να επεκταθεί και στο ανώτερο πεπτικό με την διενέργεια γαστροσκόπησης και ασύρματης βιντεοκάψουλας για τον έλεγχο του λεπτού εντέρου [96]. Πρωταρχικό ρόλο διαδραματίζει η ενδοσκόπηση σε ασθενείς με N.Crohn που έχουν υποβληθεί σε τμηματική εκτομή εντέρου, για την αξιολόγηση του βλεννογόνου στην περιοχή της αναστόμωσης, σε διάστημα 6-12 μήνες μετά την επέμβαση, ώστε να διαπιστωθεί πιθανότητα υποτροπής, η ενδοσκοπική υποτροπή στους συγκεκριμένους ασθενείς συνήθως προηγείται της κλινικής, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα έγκαιρης θεραπευτικής αντιμετώπισης [97].

4.2 Ενδοσκοπική επιτήρηση ορθοκολικού καρκίνου στην ΙΦΝΕ

Οι ασθενείς με προσβολή του παχέος εντέρου από N.Crohn ή Ελκώδη Κολίτιδα, παρουσιάζουν 2.4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου από ότι ο γενικός πληθυσμός, με την επίπτωση να αγγίζει το 18% μετά από 30 έτη [98,99], ενώ οι ασθενείς με N.Crohn με μόνη εντόπιση τον τελικό ειλεό παρουσιάζουν κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου αντίστοιχο με αυτό του γενικού πληθυσμού [100].

Αντιλαμβανόμαστε λοιπών την σημαντικότητα που λαμβάνει η σωστή ενδοσκοπική επιτήρηση σε αυτούς τους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, μετά τα 8 χρόνια νόσου πρέπει να υποβάλλονται στην διενέργεια κολονοσκόπησης ώστε να αποκλείεται το ενδεχόμενο δυσπλασίας και έκτοτε [101]:

-κάθε 5 χρόνια σε όσους παρουσιάζουν χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου

- κάθε 3 χρόνια σε όσους παρουσιάζουν μέτριο κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου

-κάθε 1 χρόνο σε όσους παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου

Σε περίπτωση που συνυπάρχει με την ΙΦΝΕ, ΠΣΧ, τότε υπάρχει σύσταση για κολονοσκόπηση ανά έτος, ανεξαρτήτου της έκτασης της νόσου, λόγω αυξημένου κινδύνου που παρουσιάζει ο συγκεκριμένος πληθυσμός για ΚΠΕ [102].

Υψηλού κινδύνου θεωρούνται οι ασθενείς με νόσο Crohn και οικογενειακό ιστορικό θετικό για ΚΠΕ σε συγγενείς 1^{ου} βαθμού πριν τα 50 έτη, με εκτεταμένη κολίτιδα και ενεργό σοβαρή φλεγμονή. Ενδιάμεσου κινδύνου θεωρούνται ασθενείς με ΙΦΝΕ και εκτεταμένη κολίτιδα μέτριας –ήπιας ενεργότητας, με παρουσία ψευδοπολυπόδων, με οικογενειακό ιστορικό θετικό για ΚΠΕ σε συγγενείς 1^{ου} βαθμού μετά τα 50 έτη. Ενώ όλοι οι άλλοι ασθενείς ανήκουν στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου [103]. Η ενδοσκόπηση επιτήρησης πρέπει να γίνεται σε περιόδους ύφεσης της νόσου ένα βέβαια

αυτό είναι εφικτό, ώστε να μειώνονται πιθανός ψευδώς αρνητικά ευρήματα που οφείλονται στην φλεγμονή.

Όσον αφορά την ανεύρεση δυσπλασίας στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, προ της έλευσης των ενδοσκοπίων υψηλής ευκρίνειας, θεωρούνταν δύσκολο εγχείρημα μια και αποτελούσε αόρατη οντότητα, με την συνηθέστερη στρατηγική να εφαρμόζει την λήψη τυχαίων πολλαπλών βιοψιών από τυχαία τμήματα. Πλέων στην εποχή των ενδοσκοπίων υψηλής ευκρίνειας με δυνατότητα χρήσης χρωμοενδοσκόπησης, η διαπλαστική βλάβη μπορεί να γίνει ορατή και αναγνωρίσιμη οντότητα, με αποτέλεσμα πλέων οι βιοψίες να είναι στοχευμένες σε ύποπτες περιοχές [103]. Η χρωμοενδοσκόπηση η οποία γίνεται με τον ψεκασμό του βλεννογόνου με indigo carmine ή blue di methylene δίνει την δυνατότητα διαχωρισμού νεοπλαστικών και μη αλλοιώσεων, με μια μετανάλυση που περιλάμβανε 1277 ασθενείς να πιστοποιεί ότι η χρήση της συγκεκριμένης τεχνικής σε σχέση με την συμβατική ενδοσκόπηση για την ανεύρεση δυσπλασίας υπερτερεί κατά 7% [104].Όσον αφορά την χρήση νεότερων τεχνικών ενδοσκόπησης όπως η τεχνολογία NBI (Narrow Band Imaging) για την ανίχνευση δυσπλαστικών βλαβών, προς το παρών τα δεδομένα δεν δείχνουν καμία ανωτερότητα ως προς την χρωμοενδοσκόπηση, ενώ τρείς τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν την χρήση NBI, με την κλασική ενδοσκόπηση λευκού φωτός, διαπίστωσαν ανωτερότητα της πρώτης ως προς την ανεύρεση δυσπλασίας [105].

Σε περίπτωση ανεύρεσης ορατής δυσπλαστικής βλάβης, πρέπει να γίνεται περιγραφή σύμφωνα με την ταξινόμηση Paris, στην οποία αναφέρεται η τοποθεσία της βλάβης (εντός ή εκτός προσβεβλημένης περιοχής), η μορφολογία της, τα όρια σαφή ή ασαφή, η παρουσία εξέλκωσης και η παρουσία πιθανής υποβλεννογόνιας διήθησης, σε περίπτωση ενδοσκοπικής αφαίρεση, πρέπει να λαμβάνεται βιοπτικό υλικό και από τον παρακείμενο βλεννογόνο, ώστε να αποκλείεται η επέκταση της δυσπλασίας στα όρια της εκτομής. Χειρουργική αντιμετώπιση θα πρέπει να προτείνεται σε περιπτώσεις αδυναμίας ενδοσκοπική αφαίρεσης της βλάβης ή σε ενδοσκοπικά αόρατη πολυεστιακή χαμηλόβαθμη δυσπλασία λόγω υψηλού κινδύνου σύγχρονου ή

μετάχρονου ΚΠΕ. Επίσης πρωκτοκολεκτομή προτείνεται στην περίπτωση υποτροπής αλλοίωσης μετά από εκτομή [106].

4.3 Θεραπευτική ενδοσκόπηση στην ΙΦΝΕ

Εκτός από το διαγνωστικός, ο ρόλος της ενδοσκόπησης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί σε αρκετές περιπτώσεις να είναι και θεραπευτικός. Ιδιαίτερα ο ρόλος της θεραπευτικής ενδοσκόπησης μπορεί να είναι ευεργετικός στους ασθενείς με N.Crohn και παρουσία στενώσεων, αποτελώντας εναλλακτική αντιμετώπιση αντί της χειρουργικής επέμβασης. Η εντόπιση των στενώσεων σε αυτούς τους ασθενείς είναι κατά κύριο λόγο στην περιοχή του τελικού ειλεού, ακολουθούμενη από το παχύ έντερο και μετεγχειρητικά σε περιοχές χειρουργικής αναστόμωσης [107]. Η αντιμετώπιση τους γίνεται μέσω ενδοσκοπικής διαστολής με μπαλόνι (EBD). Σύμφωνα με αναδρομικές μελέτες, οι διαστολές με μπαλόνι είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν τα συμπτώματα στο 80% αυτών των ασθενών για 1 έτος , στο 57% για 3 έτη και στο 52% για 5 έτη [108]. Τα καλύτερα αποτελέσματα από την τεχνική αυτή φαίνεται να δίνονται σε ασθενείς που παρουσιάζουν βραχεία στένωση, της τάξεως των 4 εκ και κάτω και με μικρότερο φορτίο φλεγμονής, και η ασφάλεια που προσφέρει είναι μεγάλη μιας και τα ποσοστά σοβαρών επιπλοκών όπως διάτρηση του εντέρου, κυμαίνονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα της τάξης του 3%. [109-110]. Όσον αφορά την υποτροπή της στένωσης, μετά από EBD και την διενέργεια επαναληπτικής διαστολής, κυμαίνεται σε ποσοστό 20% των ασθενών μετά από ένα έτος έως και 50% των ασθενών στα 5 έτη μετά την πρώτη διαστολή [111].

Στην περίπτωση των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα η θεραπευτική ενδοσκόπηση λαμβάνει θέση στην αντιμετώπιση μετεγχειρητικών στενώσεων μετά από κολεκτομή/ειλεοπρωκτική αναστόμωση [112].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^{Ο}

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΣΤΗΝ ΙΦΝΕ

5.1 Ιστορική Αναδρομή

Με τον όρο ‘’υπέρηχος’’ περιγράφουμε τα υψηλής συχνότητας ακουστικά ηχητικά κύματα, μη αντιληπτά από την ανθρώπινή ακοή, σε συχνότητες άνω των 20 kHz και ανευρίσκονται στη φύση σε πλειάδα ζωντανών οργανισμών. Οι πρώτες προσπάθειες για την απόδειξη της ύπαρξής τους έγιναν σε νυχτερίδες από τον Ιταλό ιερέα και φυσιολόγο Lazzaro Spallanzani (1729–1799) [113], ενώ η προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν για ιατρικούς σκοπούς ξεκίνησε το 1942 από τον νευρολόγο στο πανεπιστήμιο της Βιέννης, Karl Dussik, ο οποίος προσπάθησε να εντοπίσει εγκεφαλικούς όγκους με τη χρήση υπερήχων διαμέσου του κρανίου [114]. Τα θεμέλια ωστόσο για την ιατρική χρήση των υπερήχων τέθηκαν αργότερα, το 1955, από τον ιατρό απόφοιτο του Κέιμπριτζ, Julian Wild, ο οποίος δημοσίευσε μια σειρά αποτελεσμάτων από την χρήση υπερήχων σε χειρουργικά δείγματα εντέρου και μαστού με κακοήθεια, εξελίσσοντας την ανάπτυξη του οργάνου B-mode, μιας δισδιάστατης λειτουργίας εικόνα με εναλλαγές φωτεινότητας ανάλογα με το ποσοστό ανάκλασης του ήχου [115]. Οι πρώτες αναφορές για τη χρήση του υπερήχου στο μυοσκελετικό σύστημα έρχονται από τις δημοσιεύσεις του Karl Dussik το 1958, ο οποίος κατάφερε να μετρήσει την ακουστική εξασθένηση των αρθρικών και περιαρθρικών δομών συμπεριλαμβανομένων του δέρματος, του λιπώδους ιστού, των μυών, τενόντων, αρθρικής κάψουλας και οστού. Με την εργασία αυτή διερευνήθηκαν οι επιδράσεις διάφορων παθολογικών διεργασιών στους αρθρικούς ιστούς, δίνοντας έτσι τα εναρκτήριο λάκτισμα για την διαγνωστική χρήση του υπερηχογραφήματος στο μυοσκελετικό σύστημα [116]. Η πρώτη εικόνα B-mode ανθρώπινης άρθρωσης δημοσιεύτηκε στο περιοδικό British Journal of Radiology, το 1972, από τους D. McDonald και G. Leopold , οι οποίοι περιέγραψαν την χρήση του υπερήχου ως μέσο διαφοροποίησης των κύστεων Beker από την θρομβοφλεβίτιδα [117].

5.2 Μυοσκελετικό υπερηχογράφημα και ΙΦΝΕ

Τα ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα των Εντέρων εκτός από την πεπτική οδό μπορούν να επηρεάσουν και άλλα συστήματα του οργανισμού. Το μυοσκελετικό σύστημα είναι αυτό με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμπλοκής στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, με πολυάριθμα συμπτώματα όπως περιφερική αρθρίτιδα, αξονική προσβολή και περιφερική ενθεσίτιδα [118]. Από το σύνολο των εξωεντερικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, το πιο κοινό σύμπτωμα αποτελεί η σπονδυλοαρθρίτιδα (SpA), με τον επιπολασμό να κυμαίνεται από 13% έως 39% του συνόλου των ασθενών με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου [119].

Οι κλινικοί φαινότυποι της σχετιζόμενης με ΙΦΝΕ σπονδυλοαρθρίτιδας, εμπερικλείουν την περιφερική αρθρίτιδα και τις αξονικές εκδηλώσεις σχετιζόμενες με ιερολαγονίτιδα με ή χωρίς συνοδό σπονδυλίτιδα, με χρόνια φλεγμονή η οποία προοδευτικά οδηγεί σε αυξανόμενα ποσοστά αναπηρίας των ασθενών [120]. Τα συμπτώματα που προέρχονται από το μυοσκελετικό, που οδηγούν στη διάγνωση της SpA, συνήθως αναπτύσσονται μεταγενέστερα της διάγνωσης της εντερικής προσβολής, μόνο σε ένα μικρό ποσοστό περί τα 20% μπορούν να προηγηθούν των συμπτωμάτων του εντέρου και να οδηγήσουν στη διαγνωστική υποψία παρουσίας ΙΦΝΕ [121].

Η εκτίμηση των αρθρώσεων και των ενθέσεων διαμέσου του μυοσκελετικού υπερηχογραφήματος , αποτελεί στις μέρες μας ένα ισχυρότατο και αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση υποκλινικής προσβολής των αρθρώσεων [122] και έχει αποδειχτεί να έχει μεγαλύτερη ακρίβεια στην αναγνώριση της φλεγμονής στις αρθρώσεις σε σχέση με την κλινική αξιολόγηση [123], γεγονός το οποίο είναι αρκετά σημαντικό ειδικότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες που είναι σε θέση να καλύψουν την υποκείμενη αρθρική εμπλοκή.

Στην ρευματολογία, το μυοσκελετικό υπερηχογράφημα, τείνει τις τελευταίες δύο δεκαετίες, να αυξάνει προοδευτικά τη χρήση του γιατί, υπό το φως των τεχνολογικών εξελίξεων που έχει υποστεί, αποτελεί εργαλείο πιο ευαίσθητο και ειδικό από την απλή κλινική εξέταση στον εντοπισμό αρθρίτιδας και ενθεσίτιδας , είναι άμεσα διαθέσιμο, έχει εύκολη εφαρμογή , γρήγορη διάθεση

των αποτελεσμάτων καθώς και χαμηλό κόστος χρήσης [124]. Για τους λόγους που προαναφέραμε, το μυοσκελετικό υπερηχογράφημα θεωρείται πλέον σε παγκόσμιο επίπεδο μια αξιόπιστη τεχνική αξιολόγησης των ασθενών με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αρθρίτιδας ή ενθεσίτιδας, όπως είναι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ.

5.3 Κριτήρια OMERACT και δείκτης MASEI

Τα κριτήρια OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) αποτελούν το διεθνώς αποδεκτό πλαίσιο ορισμών για το πώς μπορεί να οριστεί η ενθεσίτιδα στον υπέρηχο.

Σύμφωνα λοιπών με αυτά τα κριτήρια η φυσιολογική ένθεση ορίζεται ως η κατάφυση ενός τένοντα, συνδέσμου ή αρθρικού θυλάκου στο οστό. Έχει ομαλά όρια, ίδια υπερηχογραφική εμφάνιση και πάχος με την αντίστοιχη δομή, καθώς ινώδη ή ομοιογενή γραμμική ηχοδομή.

Σύμφωνα με την OMERACT ορίζονται οι στοιχειώδεις υπερηχογραφικές αλλοιώσεις που ορίζουν την ενθεσίτιδα.

Αυτές οι στοιχειώδεις αλλοιώσεις χωρίζονται δύο κύριες κατηγορίες, τις φλεγμονώδεις και τις δομικές.

Οι φλεγμονώδεις είναι αυτές που υποδηλώνουν την παρουσία ενεργού φλεγμονής και συνοψίζονται ως παρακάτω σε:

- Υποηχογένεια, απώλεια της φυσιολογικής ομοιογενούς ινόδους δομής με παρουσία υποηχογενών περιοχών.

- Αύξηση του πάχους της έκφυσης του τένοντα, συνδέσμου ή θυλάκου σε σύγκριση με το σώμα αυτού, με ή χωρίς ασαφοποίηση των ορίων.

- Παρουσία σήματος Power ή Color Doppler στην περιοχή της ένθεσης, σε απόσταση μικρότερη από 2mm από τον οστικό φλοιό.

Οι δομικές αλλοιώσεις είναι αυτές που υποδηλώνουν την παρουσία χρόνιας-παλαιότερης βλάβης της ένθεσης και συνοψίζονται ως παρακάτω σε:

- Οστικές διαβρώσεις, με διακοπή της συνέχειας του οστικού φλοιού με παρουσία ελλείματος (step-down) ορατή σε δύο κάθετα επίπεδα στο σημείο της ένθεσης.

-Ενθεσόφυτα, τα οποία παρουσιάζονται ως οστικές προεξοχές (step-up) στο τέλος του φυσιολογικού περιγράμματος του οστού (οστικά σπιρούνια), σε δύο κάθετα επίπεδα, με ή χωρίς ακουστική σκιά.

-Αποτιτανώσεις, οι οποίες απεικονίζονται ως υποηχογενείς εστίες εντός του τένοντα στο σημείο της έκφυσης ορατές σε δύο κάθετα επίπεδα, με ή χωρίς ακουστική σκιά.

Όσον αφορά τον δείκτη MASEI (Madrid Sonographic Enthesitis Index), αποτελεί έναν από τους ποιο ολοκληρωμένους τρόπους βαθμονόμησης της ενθεσίτιδας και είναι ο μόνος ο οποίος βασίζεται στους ορισμούς των κριτηρίων της OMERACT [124b].

Οι παράμετροι βαθμονόμησης των υπερηχογραφικών ευρημάτων στην ενθεσίτιδα, σύμφωνα με τον δείκτη MASEI είναι οι εξής:

-Αποτιτανώσεις ή Ενθεσόφυτα

0: Φυσιολογική απεικόνιση.

1: Μικρή αποτιτάνωση ή ανωμαλία στο οστό.

2: Σαφή ενθεσόφυτα ή μεσαίου μεγέθους αποτιτανώσεις.

3: Μεγάλες αποτιτανώσεις ή οστεοποίηση που επηρεάζει την δομή.

-Power Doppler

Λαμβάνει ένα σκορ από 0 έως 3, με το 0 να αντιστοιχεί στην απουσία ροής και το 3 σε έντονη ροή σηματοδοτώντας την παρουσία έντονης φλεγμονώδους δραστηριότητας.

-Διαβρώσεις

Λαμβάνουν σκορ από 0 έως 3. Αντιστοιχεί στην δομική βλάβη του σημείου όπου ο τένοντας συναντά το οστό και η βαθμολογία αυξάνεται ανάλογα με το βάθος και την έκταση της διάβρωσης.

-Δομικές αλλαγές

Λαμβάνουν σκορ από 0 έως 1 ανάλογα με την παρουσία ή απουσία των κάτωθι ευρημάτων:

Απώλεια της ινώδους απεικόνισης του τένοντα.

Υποηχοϊκή εμφάνιση του τένοντα.

Ατρακτοειδής απεικόνιση του τένοντα με το σχήμα του να παραμορφώνεται τοπικά.

-Πάχυνση του τένοντα

Λαμβάνει σκορ από 0 (απουσία πάχυνσης) έως 1 (παρουσία πάχυνσης). Τα όρια της πάχυνσης του τένοντα μετρούνται σε χιλιοστά και είναι διαφορετικά για κάθε περιοχή μέτρησης, με τα όρια να αναφέρονται ως εξής:

Αχίλλειος τένοντας >5,29 χιλιοστά.

Πελματιαία απονεύρωση >4,4 χιλιοστά.

Τένοντας τετρακεφάλου >6,1 χιλιοστα.

Επιγονατιδικός σύνδεσμος (άνω/κάτω πόλος) > 4 χιλιοστά.

Τένοντας τρικεφάλου > 4,3 χιλιοστά.

-Θυλακίτιδα

Ορίζεται ως περιοχή καλά οριοθετημένη, ανηχοϊκή ή υποηχοϊκή, στο σημείο ενός ανατομικού θύλακα. Η θυλακίτιδα στον δείκτη MASEI εξετάζεται μόνο σε 2 περιοχές, την Retrocalcaneal bursa και Infrapatellar bursa. Λαμβάνει σκορ από 0 έως 1 ανάλογα με την παρουσία της ή μη [124b].

Β.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^{Ο}

ΜΕΛΕΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΥΠΕΡΗΧΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

6.1 Εισαγωγή

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ), τα οποία περιλαμβάνουν τη νόσο του Crohn (CD) και την ελκώδη κολίτιδα (UC), είναι φλεγμονώδεις καταστάσεις άγνωστης αιτιολογίας που επηρεάζουν τη γαστρεντερική οδό και επηρεάζουν παγκόσμιος σχεδόν τέσσερα εκατομμύρια ανθρώπους [125] . Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι συχνές σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και εμφανίζονται με ποικίλα κλινικά πρότυπα. Πολλά όργανα, όπως το δέρμα, οι αρθρώσεις και τα μάτια, μπορούν να προσβληθούν ταυτόχρονα, υποδηλώνοντας πιθανή γενετική προδιάθεση [126].

Η προσβολή των αρθρώσεων είναι η πιο συχνή εξωεντερική εκδήλωση, επηρεάζοντας το 16-33% των ασθενών με ΙΦΝΕ ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια και την επιλογή των ασθενών [127]. Οι σπονδυλοαρθροπάθειες (SpA), οι οποίες περιλαμβάνουν διάφορες μορφές φλεγμονώδους αρθρίτιδας, μπορεί να αφορούν τόσο τη σπονδυλική στήλη όσο και τις περιφερικές αρθρώσεις. Η αξονική και η περιφερική αρθρίτιδα μπορεί να εμφανιστούν πριν από τη διάγνωση της IBD και έχουν παρόμοιο επιπολασμό τόσο στη Νόσο Crohn όσο και στην Ελκώδη Κολίτιδα [128]. Επιπλέον, η SpA σχετίζεται με μακροσκοπική (ενδοσκοπική) γαστρεντερική φλεγμονή στο 30-44% των περιπτώσεων [129] και μικροσκοπική (ιστολογική) φλεγμονή στο 46–66% των περιπτώσεων [130].

Η κλινική παρουσίαση της μυοσκελετικής συμμετοχής σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ποικίλλει ευρέως και μπορεί να παρουσιαστεί είτε ως αρθρική (αρθρίτιδα) είτε ως περιαρθρική φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένης της ενθεσίτιδας, της μυοσίτιδας ή ρευματισμού των μαλακών ιστών (ινομυαλγία), που κυμαίνονται από παροδικά και ήπια συμπτώματα έως επίμονα και αναπηρικά [131-132]. Αυτό αποτελεί σημαντική ανησυχία, καθώς αυξάνει την αναπηρία και επιδεινώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών [133]. Τα αρθρικά συμπτώματα πιστεύεται ότι ευθυγραμμίζονται με την κλινική εξέλιξη της ΙΦΝΕ [134], αλλά δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα που να απεικονίζουν αυτή τη συσχέτιση. Επιπλέον, υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων που υποστηρίζουν ότι

η σχετιζόμενη με ΙΦΝΕ αρθρίτιδα είναι ο τύπος SpA που εμφανίζεται σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από IBD, με επίπτωση έως και 50% κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου [135]. Ωστόσο, ο επιπολασμός τους συχνά υποτιμάται λόγω της παροδικής φύσης ορισμένων ολιγοαρθρικών προτύπων, τη χρήση χρόνιας θεραπείας με κορτικοστεροειδή [136], ή την εσφαλμένη απόδοση ενθεσίτιδας λόγω υπερβολικής χρήσης της άρθρωσης[137].

Ως εκ τούτου, μια διεπιστημονική προσέγγιση είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της έγκαιρης ανίχνευσης και της κατάλληλης θεραπείας, αποτρέποντας σοβαρές επιπλοκές και αναπηρία αυτών των ασθενών. Το μυοσκελετικό υπερηχογράφημα (MSUS) έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την έγκαιρη ανίχνευση της προσβολής των αρθρώσεων και των τενόντων σε ασθενείς με διάφορες ρευματικές παθήσεις, ικανό να εντοπίσει παθολογικές αλλαγές ακόμη και απουσία συμπτωμάτων [138-140].

6.2 Σκοπός της μελέτης

Ο στόχος αυτής της μελέτης έγκειται στην αξιολόγηση, μέσω της χρήσης μυοσκελετικού υπερηχογραφήματος (MSUS), τόσο της συχνότητας όσο και της θέσης ρευματικών εκδηλώσεων, σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα των Εντέρων, στην περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας και στη συσχέτιση των αποτελεσμάτων με κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

7.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Η έρευνα αυτή αποτελεί μια μονοκεντρική και προοπτική μελέτη, η οποία διενεργήθηκε στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, το οποίο αποτελεί κέντρο αναφοράς στην Βορειοδυτική Ελλάδα για τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου, σε συνεργασία με την Πανεπιστημιακή Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, στην οποία και διενεργήθηκαν τα μυοσκελετικά υπερηχογραφήματα (MSUS). Οι αιμοληψίες από τους ασθενείς για τον ανοσολογικό έλεγχο που διενεργήθηκε, έγινε στα εξωτερικά ιατρεία του Γαστρεντερολογικού τμήματος, ενώ ο απεικονιστικός έλεγχος των ασθενών πραγματοποιήθηκε στο Ακτινολογικό τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκαν μέσα από τη διαδικασία δομημένων συνεντεύξεων για τη συλλογή των δημογραφικών στοιχείων καθώς και εκτιμήθηκαν κλινικά τόσο από γαστρεντερολόγο, όσο και από ρευματολόγο, με τα ευρήματα να καταγράφονται σε έντυπο που έχει συνταχθεί σύμφωνα με της ανάγκες της συγκεκριμένης μελέτης.

Τα κριτήρια αποκλεισμού για τη μελέτη ήταν τα εξής: ηλικία κάτω των 18 ετών, ιστορικό λοιμώδους, εκφυλιστικής, κρυσταλλικής ή φλεγμονώδους αρθρίτιδας, μυοσκελετική νόσος, ψωρίαση, περιφερική νευροπάθεια κάτω άκρων, ραγοειδίτιδα, ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στο γόνατο ή στον αστράγαλο ή ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών στις εξεταζόμενες δομές. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη, η οποία διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.[141-142]

7.2 Υλικό και Μέθοδος

Πενήντα ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση ΙΦΝΕ εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Η διάγνωση έγινε με βάση κλινικά, ιστολογικά, ενδοσκοπικά, ακτινολογικά και εργαστηριακά δεδομένα από έμπειρο γαστρεντερολόγο. Αυτή η προοπτική μελέτη διεξήχθη με τη συνεργασία των εξωτερικών ιατρείων γαστρεντερολογικών και ρευματολογικών τμημάτων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, από τον Ιανουάριο του 2018 έως τον Ιανουάριο του 2019.

Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν κλινικά από ρευματολόγο για μυοσκελετικά συμπτώματα και σημεία, όπως αρθροπάθεια, αρθρίτιδα και αξονική προσβολή, συμπεριλαμβανομένων των ιερολαγονίων αρθρώσεων. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν επίσης σε ολοκληρωμένη εξέταση MSUS. Πιο συγκεκριμένα, οι αρθρώσεις του καρπού, οι μετακαρποφαλαγγικές, οι εγγύς μεσοφαλαγγικές και οι άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις των χεριών, καθώς και τα δύο γόνατα έχουν διερευνηθεί για την παρουσία αρθρίτιδας τόσο μέσω κλίμακας του γκρι όσο και μέσω αρθρικού σήματος power-Doppler [143-144] , επιπλέων τα γόνατα, οι επιγονατίδες, τα άνω και κάτω άκρα, ερευνήθηκαν προκειμένου να εντοπιστεί ενθεσίτιδα [145].

Όλα τα προαναφερθέντα ανατομικά σημεία έχουν αξιολογηθεί με τη χρήση του δείκτη υπερηχογραφικής ενθεσίτιδας της Μαδρίτης (MASEI) για την πιθανότητα υποκλινικής φλεγμονής [146], ο δείκτης αυτός αποτελείται από βαθμολόγηση υπερηχογραφικών ευρημάτων για την αξιολόγηση των ενθέσεων συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών ανωμαλιών και της χρόνιας βλάβης στη σπονδυλαρθρίτιδα (SpA). Η υπερηχογραφική αρθρίτιδα εντοπίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια OMERACT [147]. Συγκεκριμένα, αξιολογήθηκαν έξι θέσεις συμπίεσης: η πελματιαία περιτονία, ο αχίλλειος τένοντας, οι άπω και εγγύς επιγονατιδικοί σύνδεσμοι, ο άπω τετρακέφαλος και ο βραχιόνιος τένοντας του τρικέφαλου. Η βαθμολογία MASEI, μια σταθμισμένη βαθμολογία που είχε υπολογιστεί προηγουμένως μέσω λογιστικής παλινδρόμησης, εκτιμά τη σοβαρότητα τριών στοιχειωδών βλαβών: αποτιτανώσεων (με βαθμολογία 0-3), σήμα Power Doppler (με βαθμολογία 0-3) και διαβρώσεις (με βαθμολογία 0-3), μαζί με βαθμολόγηση της δομής του τένοντα, του πάχους του τένοντα και των θυλάκων (βαθμολογία 0-1). Οι αποτιτανώσεις βαθμολογήθηκαν ως εξής: 0 εάν δεν υπήρχαν, 1 εάν

παρατηρήθηκε μικρή ασβεστοποίηση ή οστεοποίηση με ακανόνιστο προφίλ φλοιώδους οστού, 2 εάν υπήρχαν εμφανή ενθεσόφυτα (υπερηχοϊκά σπιρούνια που σχηματίζονται στο σημείο εισαγωγής του τένοντα στο οστό προς την κατεύθυνση της έλξης του τένοντα) ή μεσαίου μεγέθους ασβεστοποιήσεις ή οστεοποιήσεις και 3 εάν υπήρχαν μεγάλες ασβεστοποιήσεις ή οστεοποιήσεις. Το συνολικό σκορ MASEI ήταν το άθροισμα των βαθμολογιών και για τις δύο πλευρές (12 ενθέσεις).[148]

Επιπλέον από την εξέταση με MSUS, αξιολογήθηκαν κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη, τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) , ο ρευματοειδής παράγοντας (RF), ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR), τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), τα τρέχοντα φάρμακα, η χρήση καπνού και η ένταση της φυσικής τους δραστηριότητας.

Ο εξοπλισμός MSUS που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη είναι το Esaote MyLab™Twice με γραμμικό αισθητήρα LA533 Appleprobe 3.0/13.0 MHz.

7.3 Στατιστική ανάλυση

Στην στατιστική μας ανάλυση οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέσες τιμές ± την τυπική απόκλιση (SD) ή ως διάμεσες τιμές και διατεταρτημοριακό εύρος (IQR) ανάλογα με την περίπτωση και οι κατηγορικές μεταβλητές ως ποσοστά. Για να ελεγχθεί η διαφορά δύο ανεξάρτητων μεταβλητών, ως προς τη μέση τιμή, χρησιμοποιήθηκε το t-test, στο οποίο η ανεξάρτητη μεταβλητή είναι ποιοτική, και η εξαρτημένη μεταβλητή είναι ποσοτική [149]. Για τη σύγκριση δύο ποιοτικών μεταβλητών, εφαρμόστηκε το τεστ χ2, ώστε να ελεγχθεί η διαφορά μεταξύ των αναμενόμενων τιμών και των συχνοτήτων τους [150]. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS, έκδοση 22 (International Business Machines-Statistical Package for Social Sciences Version 22) και η τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

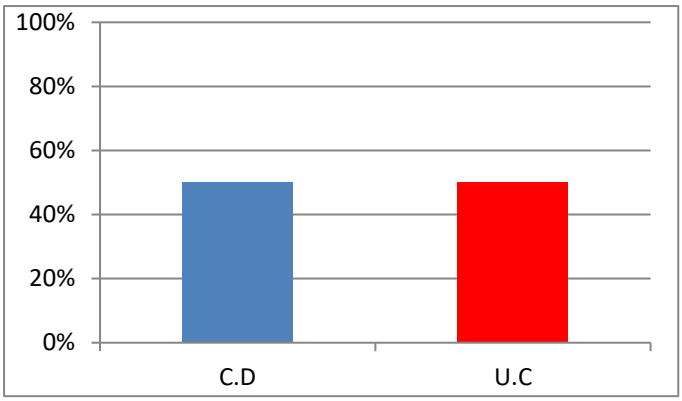
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8ο

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

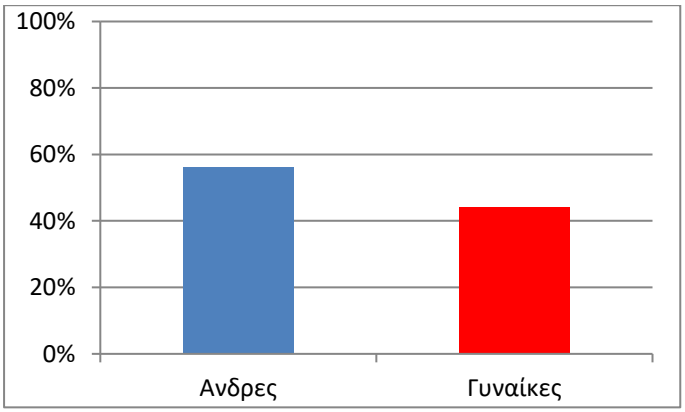
8.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Πενήντα ασθενείς με ΙΦΝΕ επιλέχθηκαν για αυτή τη μελέτη (25 με N.C και 25 με E.K) **γράφημα 1**, 28 άνδρες και 22 γυναίκες, **γράφημα 2**. Ο **Πίνακας 1** δείχνει τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΝΕ.

Γράφημα 1



Γράφημα 2



Πίνακας 1

		%	N
Φύλο	Α	56%	28
	Γ	44%	22
ΙΦΝΕ	Ελκώδης Κολίτιδα	50%	25
	Νόσος Crohn	50%	25
Ηλικία	20 – 40 ετών	28%	14
	41 – 60 ετών	50%	25
	> 61 ετών	22%	11
Ηλικιακά Χαρακτηριστικά	UC (mean - S/D – Min - Max)	52,6 / 15,0 / 27 / 85	
	CD (mean - S/D – Min - Max)	45,2 / 14,3 / 21 / 72	
Καπνιστές	Ναι	70%	35
	Όχι	30%	15
Φυσική Δραστηριότητα[151]	Καθόλου	24%	12
	Μικρή	32%	16
	Μεσαία	38%	19
	Έντονη	6%	3
Αγωγή	Infliximab	60%	30
	Adalimumab	10%	5
	Vedolizumab	18%	9
	Azathioprine	20%	10
	Mesalazine (UC patients)	40%	10
Διάρκεια Νόσου	E.K (mean, S/D, Min, Max)	15,8 / 11,2 / 2 / 42	
	N.C (mean, S/D, Min, Max)	12,9 / 9,0 / 1 / 31	

Α: άνδρες; Γ: γυναίκες; ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα των Εντέρων ; E.K: Ελκώδης Κολίτιδα; N.C: Νόσος Crohn; %: ποσοστό ασθενών; N: απόλυτος αριθμός ασθενών; S/D: τυπική απόκλιση; Min: ελάχιστο; Max: μέγιστο

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ σε αυτή τη μελέτη λάμβαναν αντι-TNF παράγοντες σε ποσοστό 70% (Infliximab 60%, Adalimumab 10%) και ανταγωνιστές των υποδοχέων ιντεγκρίνης (Vedolizumab) σε ποσοστό 18%. Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (αζαθειοπρίνη) λάμβαναν το 20% των ασθενών (10% ως μονοθεραπεία και 10% σε συγχορήγηση με Infliximab). Επιπλέον, οι ασθενείς με UC ήταν υπό θεραπεία με αμινοσαλικυλικά (Mesalazine) σε ποσοστό 40%.

8.2 Αποτελέσματα

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε τον επιπολασμό των μυοσκελετικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ειδικότερα με τη χρήση MSUS.

Τα τρέχοντα αποτελέσματα έδειξαν ότι περισσότερο από το ήμισυ του πληθυσμού της μελέτης (52%) είχε κάποιου είδους μυοσκελετικές εκδηλώσεις. Πιο συγκεκριμένα από τους ασθενείς που ρωτήθηκαν, μόνο το 52% ανέφερε αρθραλγίες, ενώ κατά την εξέταση ανευρέθηκε ότι το 90% αυτών των ασθενών είχαν σημεία περιφερικής αρθρίτιδας και το 10% αξονική συμμετοχή, το 64% από αυτούς ήταν ασθενείς με Νόσο Crohn και 36% με Ελκώδη Κολίτιδα.

Παράλληλα η εξέταση με MSUS όλων των ασθενών αποκάλυψε την παρουσία υπερηχογραφικής αρθρίτιδας στο 24% και ενθεσίτιδας στο 64% (Πίνακας 2).

Πιο συγκεκριμένα, η κατανομή των θέσεων ενθεσίτιδας ήταν ως εξής: 6,3% στον τένοντα του τετρακέφαλου, 40,6% μόνο στον αχίλλειο τένοντα, 40,6% στον τετρακέφαλο και στον αχίλλειο τένοντα, ενώ 9,4% στους τρικέφαλους, τετρακέφαλους και αχίλλειους τένοντες και 3,1% στην επιγονατίδα.

Πίνακας 2

		%	N
Αρθρίτιδα	Ναι	24%	12
	Όχι	76%	38
Ενθεσίτιδα (64%, N32)	Άπω τένοντας του τετρακέφαλου	6,3%	2
	Αχίλλειος τένοντας	40,6%	13
	Άπω τετρακέφαλος και αχίλλειος τένοντας	40,6%	13
	Άπω τετρακέφαλος, βραχιόνιος τρικέφαλου και αχίλλειου τένοντα	9,4%	3
	Περιφερικοί και εγγύς επιγονατιδικοί σύνδεσμοι	3,1%	1
MASEI index (score)	E.K (mean - S/D – Min - Max) N.C (mean - S/D – Min - Max)	3,4 / 2,4 / 0 / 9 3,3 / 2,7 / 0 / 10	

E.K: Ελκώδης Κολίτιδα; N.C: Νόσος Crohn; %: ποσοστό ασθενών;
N: απόλυτος αριθμός ασθενών; S/D: τυπική απόκλιση; Min: ελάχιστο; Max: μέγιστο

Αυτά τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι σύμφωνα με την προοπτική μελέτη που έγινε από τον Hammoudeh και τους συνεργάτες του το 2018,[152] όπου πήραν μέρος 127 ασθενείς με ΙΦΝΕ και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 57,5% του πληθυσμού της μελέτης είχε κάποιο είδος ρευματικού επεισοδίου, ενώ μια άλλη μελέτη που διεξήχθη από τους Al-Jarallah et al το 2013 στο Κουβέιτ,[153] ανέφεραν επιπολασμό των μυοσκελετικών εκδηλώσεων σε Ελκώδη Κολίτιδα και Νόσο Crohn 34,6% και 65,4%, αντίστοιχα, με παρόμοια ευρήματα στη μελέτη των Isene et al. το 2015 η οποία συμπεριέλαβε 1145 ασθενείς με ΙΦΝΕ που παρακολουθήθηκαν από το 1991 έως το 2004. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ανέδειξαν ότι οι ασθενείς με N.Crohn είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες από τους ασθενείς με E.K να αναπτύξουν εξωεντερικές εκδηλώσεις σε ποσοστό 20,1% έναντι 10,4% ($p < 0,001$) με συχνότερη εκδήλωση την αρθρίτιδα με ποσοστό εμφάνισης 12,9% στην N.Crohn και 8,1% στην E.K, ($p = 0,01$) [154].

Η μελέτη μας έρχεται λοιπόν να επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας, καθώς το 64% των ασθενών με μυοσκελετικές εκδηλώσεις ήταν ασθενείς με Νόσο Crohn και το 36% ήταν ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα.

Επιπρόσθετα, η μελέτη μας, μέσω της χρήσης MSUS αναδεικνύει την παρουσία αρθρίτιδας στο 24% και ενθεσίτιδας στο 64% των ασθενών, επιβεβαιώνοντας έτσι και τα αποτελέσματα της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης από τους Sakellariou et al του 2022, στην οποία συμπεριλήφθηκαν οκτώ μελέτες με τον συνολικό αριθμό ασθενών να ανέρχεται στους 679. Τα αποτελέσματα αυτά ανέδειξαν ότι οι συχνότερες χρόνιες βλάβες

ήταν ενθετική πάχυνση με ποσοστό έως 81,5% και η παρουσία ενθεσόφυτων με ποσοστό έως 67,9%, ενώ η ενθετική

διαβρώσεις ήταν παρούσες στο 16%-17% των ασθενών,[155], συμπερασματικά καταλήγει ότι μεταξύ των ελεγμένων δομών με MSUS, η εμπλοκή των ενθέσεων προκύπτει ως το συχνότερο εύρημα στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Σημαντικό επίσης θεωρείται το εύρημα ότι ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου εμφάνισαν υψηλότερη συχνότητα ανωμαλιών των ενθέσεων κατά την υπερηχογραφική εκτίμηση. Τα μη φυσιολογικά ευρήματα περιελάμβαναν πάχυνση των ενθέσεων, υποηχογονικότητα, οστικές διαβρώσεις, ενθεσόφυτα και διόγκωση του θυλακίου της άρθρωσης. Η πάχυνση των ενθέσεων, η υποηχογένεια και η διεύρυνση του θυλακίου ταξινομήθηκαν ως οξείες βλάβες, ενώ οι διαβρώσεις των οστών, οι ασβεστώσεις και τα ενθεσόφυτα κατηγοριοποιήθηκαν ως χρόνιες βλάβες [156].

Από τα επιπλέων στοιχεία που εξετάσθηκαν σε αυτή την μελέτη είναι η φυσική δραστηριότητα των συμμετεχόντων και η θετικότητα των δεικτών ANA αντιπυρηνικών αντισωμάτων και Ρευματοειδούς Παράγοντα RF.

Όσον αφορά την φυσική δραστηριότητα παρατηρήθηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΙΦΝΕ, συγκεκριμένα το 20% των ασθενών με Ε.Κ και το 18 % των ασθενών με N.Crohn, δηλώνει μέτριας έντασης δραστηριότητα, ενώ μικρή φυσική δραστηριότητά δηλώνει το 16% των ασθενών, καθόλου δηλώνει το 10%-14% και έντονη δραστηριότητα αναφέρει μόνο το 4%-2% αντίστοιχα.

Μετά από τη διεξαγωγή του στατιστικού ελέγχου, X^2=0,325 και p=0.569, στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών, αναδεικνύεται ότι η ένταση της φυσική δραστηριότητας δεν συσχετίζεται με το είδος της υποκείμενης ΙΦΝΕ.

Σύμφωνα με τη μελέτη του Engels, M., Cross και συνεργατών 2018 η μέτρια φυσική δραστηριότητα στους ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΝΕ έχει πιθανά οφέλη τόσο στην πορεία της νόσου αλλά και στην ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών, βελτιώνοντας όχι μόνο την δυσκαμψία των αρθρώσεων αλλά ακόμη και άλλες παραμέτρους που επηρεάζουν τους ασθενείς όπως την διάθεση και την ποιότητα του ύπνου.

Επιπλέων στην μελέτη αυτή ελέγχθηκε η συσχέτιση θετικότητας των δεικτών ANA αντιπυρηνικών αντισωμάτων και RF ρευματοειδή παράγοντα με την υποκείμενη ΙΦΝΕ.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το ANA είναι αρνητικό σε ποσοστό 74% των ασθενών, ειδικότερα στο 36% των ασθενών με Ελκώδη κολίτιδα και στο 38%

των ασθενών με N.Crohn, ενώ ο RF ήταν αρνητικός στο 72% των ασθενών και ειδικότερα στο 38% των ασθενών με Ελκώδη κολίτιδα και στο 34% των ασθενών με N.Crohn.

Από τον στατιστικό έλεγχο X^2 για τη συσχέτιση μεταξύ του τύπου της ΙΦΝΕ και των μεταβλητών ANA και RF δεν ανεδείχθη καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση που να υποδηλώνει ότι τα εργαστηριακά ευρήματα αυτών των δεικτών επηρεάζονται από τον τύπο της νόσου.

Επιπλέων διεξήχθη στατιστική ανάλυση X^2 ώστε να ελεγχθεί η συσχέτιση μεταξύ της λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής και της θετικότητας των δεικτών ANA και RF, πίνακας 3.

Πίνακας 3

Συσχέτιση Φαρμακευτικής Αγωγής και θετικότητας ANA/RF							
		ANA/RF		X^2	p	CellsF<5	Στατιστικά Σημαντικό
		Θετικό					
ΑΓΩΓΗ	Ινφλιξιμάμπη	16%		0.014	**0.904**	0	Όχι
	Ανταλιμουμάμπη	5,1%		0.152	**0.697**	2	Όχι
	Βεδολιζουμάμπη	3%		0.827	**0.363**	2	Όχι

Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της θετικότητας των δεικτών ANA και RF με τη λήψη Ινφλιξιμάμπης, ενώ όσον αφορά την Ανταλιμουμάμπη και την Βεδολιζουμάμπη δεν δύναται να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα λόγω μη ικανοποίησης της ισχύος του στατιστικού κριτηρίου.

8.3 Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, ένα σημαντικό ποσοστό του δείγματος εμφανίζει κάποιου τύπου ρευματολογικές εκδηλώσεις, κυρίως σε περιφερειακές τοποθεσίες, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την καθημερινή ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Η εμπλοκή των ενθέσεων αναδείχθηκε ως το πιο ευαίσθητο εύρημα.

Το MSUS έχει αποκτήσει αυξανόμενη επιτυχία λόγω των τεχνικών προόδων και της άμεσης διαθεσιμότητας σε περιβάλλον εξωτερικού ιατρείου που επιτρέπει την άμεση εφαρμογή των αποτελεσμάτων στη διαχείριση των ασθενών, το χαμηλό κόστος και την καλή αποδοχή από τους ασθενείς επειδή είναι ένα εργαλείο χωρίς ακτινοβολία [157].

Για αυτούς τους λόγους, το υπερηχογράφημα θεωρείται μια ενδιαφέρουσα απεικονιστική τεχνική για την αξιολόγηση των ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης αρθρίτιδας όπως είναι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Η ενθεσίτιδα θα πρέπει να αξιολογείται χρησιμοποιώντας τόσο τη φυσική εξέταση όσο και το υπερηχογράφημα ως πρότυπο αναφοράς. Ωστόσο, τα δεδομένα για τέτοιες αξιολογήσεις είναι επί του παρόντος περιορισμένα και απαιτούνται μελλοντικές μελέτες με πιο ολοκληρωμένες μελέτες κοόρτης για την καλύτερη κατανόηση της ενθεσίτιδας.

Τόσο από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτη αλλά και από τη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει ξεκάθαρη απάντηση στο εάν η ενθεσίτιδα είναι ενδεικτικό σημάδι αυξημένης δραστηριότητας της ΙΦΝΕ.

Παραμένει βέβαια γεγονός ότι στις περισσότερες μελέτες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, η ενθεσίτιδα αποτελεί ένα πολύ συνηθισμένο εύρημα. Λόγω του γεγονότος ότι η ενθεσίτιδα μπορεί να είναι σιωπηλή και ασυμπτωματική, οι περισσότεροι ασθενείς συχνά δεν εξετάζονται.

Ως εκ τούτου, η συνεργασία γαστρεντερολόγου και ρευματολόγου, καθώς και η χρήση MSUS, είναι απαραίτητη για την άμεση αναγνώριση και έγκαιρη αντιμετώπισή των ρευματολογικών εκδηλώσεων στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Βιβλιογραφία

1. Microbial-host interactions in inflammatory bowel diseases and experimental colitis, Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2009:64:121-32; discussion 132-7, Epub 2009 Aug 19.
2. Inflammatory Bowel Disease, Christopher McDowell , Umer Farooq, Muhammad Haseeb , StatPearls Publishing; Jan.2023 Aug 4.
3. Kaplan, G.G., The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. 12(12): p. 720-7.
4. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Diseas . Jonathan S. Levine, Robert Burakoff, Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011 Apr; 7(4): 235–241
5. Wu, M. Coash, S. Nachimuthu "Crohn Disease" (2010) eMedicine.
6. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 9th Edition (2010) v:2; p:1975-2012
7. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 9th Edition (2010) v:2; p:1941-1973
8. E.V Loftus,P.Schoenfeld,W.J.Sandborn "The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review" Alimentary Pharmacology & Therapeutics (2002)16 (1): 51–60
9. Bernstein, N Charles. A Wajda, et al. "The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study". The American Journal of Gastroenterology (2006)101 (7): 1559–68
10. Sartor RB. Mechanisms of Disease: Pathogenesis of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 2006
11. Ananthakrishnan, A.N., Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. 12(4): p. 205-17.
12. Rubin, G.P., et al., Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. Aliment Pharmacol Ther, 2000. 14(12): p. 1553-9.
13. Jacobsen, B.A., et al., Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006. 18(6): p. 601-6.
14. Loftus, C.G., et al., Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. Inflamm Bowel Dis, 2007. 13(3): p. 254-61.
15. Ng, S.C., et al., Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet, 2018. 390(10114): p. 2769-2778.
16. Yang, S.K., How Does the Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease Differ between East and West? A Korean Perspective. Inflamm Intest Dis, 2017. 2(2): p. 95-101.

17. Tsianos, E.V., et al., Incidence of inflammatory bowel disease in north west Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. Gut, 1994. 35(3): p. 369-72.
18. Sartor RB. Mechanisms of Disease: Pathogenesis of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 2006
19. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. J Intern Med 2002; 252:475-496.
20. Scholmerich J (2003) New developments in aetiological mechanisms of inflammatory bowel disease.European Journal of Gastroenterology and Hepatology 15: 585-634.
21. Tysk, C., et al., Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut, 1988. 29(7): p. 990-6.
22. Santos, M.P.C., C. Gomes, and J. Torres, Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol, 2018. 31(1): p. 14-23.
23. Hugot, J.P., et al., Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. Nature, 1996. 379(6568): p. 821-3.
24. Muro, M., R. Lopez-Hernandez, and A. Mrowiec, Immunogenetic biomarkers in inflammatory bowel diseases: role of the IBD3 region. World J Gastroenterol, 2014. 20(41): p. 15037-48.
25. Fuyuno, Y., et al., Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population. J Gastroenterol, 2016. 51(7): p. 672-81.
26. Jostins, L., et al., Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature, 2012. 491(7422): p. 119-24.
27. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. Gut 1997; 40:619-22.
28. Berg DJ, Zhang J, Weinstock JV, et al. Rapid development of colitis in NSAID-treated IL-10-deficient mice. Gastroenterology 2002; 123:1527-42.
29. Ramcharan S. The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives. J Reprod Med 1980; 25:345-72.
30. Vessey M, Jewell D, Smith A, et al. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: Findings in a large cohort study of women of childbearing age. Br Med J 1986;292:1101-3.

31. Vich Vila, A., et al., Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. Sci Transl Med, 2018. 10(472).
32. Mokrowiecka, A., et al., Clinical utility of serological markers in inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology, 2009. 56(89): p. 162-6.
33. Martini, E., et al., Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017. 4(1): p. 33-46.
34. Yu, L.C., Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. J Biomed Sci, 2018. 25(1): p. 79.
35. Geremia, A., et al., Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev, 2014. 13(1): p. 3-10.
36. Cooney, R., et al., NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. Nat Med, 2010. 16(1): p. 90-7.
37. Neurath, M.F., Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol, 2014. 14(5): p. 329-42.
38. Papadakis, K.A. and S.R. Targan, Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. Gastroenterology, 2000. 119(4): p. 1148-57.
39. Scharl, M. and G. Rogler, Inflammatory bowel disease: dysfunction of autophagy? Dig Dis, 2012. 30 Suppl 3: p. 12-9.
40. Maaser, C., et al., ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis, 2018.
41. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB. Clinical patterns inCrohn's disease: a statistical
study of 615 cases. Gastroenterology 1975;68(4 Pt 1):627–35
42. Pimentel M, Chang M, Chow EJ et al. Identification of a prodromal period in
Crohn'sdisease but not ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2000;95 (12):3458–62
43. Evans S, Ciclitira PJ. Managing Crohn's disease and ulcerative colitis. Practitioner. 1999 Apr;243(1597):307
44. CN Bernstein, A Wajda, J FBlanchard. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2005 Sep;129(3):827-836.
45. M Lémann, R Modigliani. Maladies nflammatoires de l'intestin. Progrès en Hépatogastroenterologie. Doin Initiatives Santé éditeurs, Paris, 1998; 1-271.
46. SR Targan, F Shanahan. Inflammatory Bowel Disease. From bench to bedside.Williams and Wilkins Eds. Philadelphia,1994;1-795.

47. Magro, F., et al., Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis, 2017. 11(6): p. 649-670.
48. Truelove, S.C. and L.J. Witts, Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J, 1955. 2(4947): p. 1041-8.
49. Ordas, I., et al., Ulcerative colitis. Lancet, 2012. 380(9853): p. 1606-19.
50. Dignass, A., et al., Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis, 2012. 6(10): p. 965-90.
51. DC Baumgart and WJ Sandborn. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet . 2007;369(9573): 1641-57
52. CN Bernstein, A Wajda, J FBlanchard. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2005 Sep;129(3):827-836.
53. M Lémann, R Modigliani. Maladies nflammatoires de l'intestin. Progrès en Hépatogastroenterologie. Doin Initiatives Santé éditeurs, Paris, 1998; 1-271.
54. Lichtenstein, G.R., et al., ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol, 2018. 113(4): p. 481-517.
55. Silverberg, M.S., et al., Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol, 2005. 19 Suppl A: p. 5A-36A.
56. Solberg, I.C., et al., Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. 5(12): p. 1430-8.
57. Peyrin-Biroulet, L., et al., The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol, 2010. 105(2): p. 289-97.
58. Best, W.R., et al., Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology, 1976. 70(3): p. 439-44.
59. Van Assche, G., et al., The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis, 2010. 4(1): p. 7-27.
60. Langner C, Magro F, Driessen A, et al.. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. Virchows Arch 2014;464:511-27. https://doi.org/10.1007/s00428-014-1543-4 10.1007/s00428-014-1543-4

61. Cornaggia M, Leutner M, Mescoli C, et al.. Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases: the histology report. Dig Liver Dis. 2011;43 Suppl 4:S293-303. https://doi.org/10.1016/S1590-8658(11)60585-9 10.1016/S1590-8658(11)60585-9
62. Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Caprioli F, et al.. Histopathology of inflammatory bowel disease - Position statement of the Pathologists of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). Dig Liver Dis 2020;52:262-7.
63. Collins, P. and J. Rhodes, Ulcerative colitis: diagnosis and management. BMJ, 2006. 333(7563): p. 340-3.
64. Shanahan F (2002) Crohn's disease. Lancet 359: 62-69
65. Kumar,Clark Ulcerative Colitis Clinical Medicine 7th edition Saunders (2009):316-319
66. T Jess, EV Jr Loftus, FS Velayos, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. 2006 Apr;130(4):1039-1046.
67. Kumar,Clark Crohn’s DiseaseClinical Medicine 7th edition Saunders (2009): 313-314
68. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 10th Edition (2015) v:2; p:1953-1955
69. Sweet Syndrome Priyanka Vashisht; Amandeep Goyal1; Michelene P. Hearth Holmes2. StatPearls Publishing; 2024 Jan.
70. Harrison’s Internal Medicine 16th edition (2008) v:2;p1922-23
71. Rudwaleit, M., et al., The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis, 2009. 68(6): p. 777-83.
72. Rodriguez-Reyna TS, Martinez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2009; 15:5517-5524.
73. Paraskevi V. Voulgari Annals of Gastroenterology (2011) 24, 173-180.
74. Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease Galvin Dhaliwal , Michael V. Patrone and Stephen J. Bickston . J. Clin. Med. 2024, 13, 251.
75. Dignass, A.U., et al., European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis, 2015. 9(3): p. 211-22.
76. Harbord, M., et al., Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis, 2017. 11(7): p. 769-784.
77. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatmen, ecco-jcc/jjab178. 2021

78. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, et al. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. Aliment Pharmacol Ther 1997, 11(6): 1053-1057.
79. Biancone L, Palmieri GP, Lombardi A, et al. Tropomyosin expression in the ileal pouch: relationship to development of pouchitis in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2003;98:2719–26.
80. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis.
81. Cote-Daigneault, J., et al., Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? United European Gastroenterol J, 2015. 3(5): p. 419-28.
82. Van Assche, G., S. Vermeire, and P. Rutgeerts, Management of acute severe ulcerative colitis. Gut, 2011. 60(1): p. 130-3.
83. Ardizzone, S., et al., Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut, 2006. 55(1): p. 47-53.
84. Bohl, J.L. and K. Sobba, Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. Surg Clin North Am, 2015. 95(6): p. 1211-32, vi.
85. Talley, N.J., et al., An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol, 2011. 106 Suppl 1: p. S2-25;
86. Biancone, L., et al., Review article: maintenance treatment of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther, 2003. 17 Suppl 2: p. 31-7.
87. Mayberry, J.F., et al., NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people. Aliment Pharmacol Ther, 2013. 37(2): p. 195-203.
88. Botti, F., et al., Imaging techniques and combined medical and surgical treatment of perianal Crohn's disease. J Ultrasound, 2015. 18(1): p. 19-35.
89. Rutgeerts, P., Review article: treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther, 2004. 20 Suppl 4: p. 106-10.
90. Rieder, F., et al., Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. Gut, 2013. 62(7): p. 1072-84.
91. Nguyen, G.C., et al., American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. Gastroenterology, 2017. 152(1): p. 271-275.
92. Clayton M Spiceland, Nilesh Lodhia.Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment, World J Gastroenterol 2018 September 21; 24(35): 4014-4020.
93. Manes, G., et al., Appropriateness and diagnostic yield of colonoscopy in the management of patients with ulcerative colitis: a prospective study in an open access endoscopy service. Inflamm Bowel Dis, 2008. 14(8): p. 1133-8.

94. Feuerstein, J.D. and A.S. Cheifetz, Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc, 2017. 92(7): p. 1088-1103.
95. Haskell, H., et al., Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. Am J Surg Pathol, 2005. 29(11): p. 1472-81.
96. Annunziata, M.L., et al., Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. Dig Dis Sci, 2012. 57(6): p. 1618-23.
97. Olaison, G., K. Smedh, and R. Sjodahl, Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. Gut, 1992. 33(3): p. 331-5.
98. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 639-645.
99. Jess, T., C. Rungoe, and L. Peyrin-Biroulet, Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. 10(6): p. 639-45.
100. Friedman, S., et al., Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. 6(9): p. 993-8; quiz 953-4.
101. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, Ferrante M, Götz M, Katsanos KH, Kießlich R, Ordás I, Repici A, Rosa B, Sebastian S, Kucharzik T, Eliakim R; European Crohn’s and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2013; 7:982-1018.
102. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2010; 138: 746-774, 774.e1-e4;
103. Soetikno R, Kaltenbach T, McQuaid KR, Subramanian V, Kumar R, Barkun AN, Laine L. Paradigm Shift in the Surveillance and Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease (West).Dig Endosc 2016; 28: 266-273
104. Wu, L., et al., The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials. Colorectal Dis, 2012. 14(4): p. 416-20.
105. Ignjatovic, A., et al., Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol, 2012. 107(6): p. 885-90.
106. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice, C., et al., The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc, 2015. 81(5): p. 1101-21 e1-13.

107. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002; 8: 244-250.
108. Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, Andersson M, Halfvarson J, Tysk C. Endoscopic dilation is an efficacious and safe treatment of intestinal strictures in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 151-158.
109. Chen M, Shen B. Endoscopic Therapy in Crohn's Disease: Principle, Preparation, and Technique. Inflamm Bowel Dis 2015; 21: 2222-2240.
110. Navaneethan U, Lourdusamy V, Njei B, Shen B. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. Surg Endosc 2016; 30: 5434-5443.
111. Bessissow, T., et al., Endoscopic management of Crohn's strictures. World J Gastroenterol, 2018. 24(17): p. 1859-1867.
112. Fumery, M., et al., Efficacy and Safety of Endoscopic Balloon Dilatation of Ileoanal Pouch Strictures. Inflamm Bowel Dis, 2018. 24(6): p. 1316-1320.
113. Eisenberg R. Radiology: an illustrated history. St. Louis: Mosby, 1992.
114. Dussik KT. On the possibility of using ultrasound waves as a diagnostic aid. Z Neurol Psychiatr 1942;174:153–68.
115. Shampo MA, Kyle RA. John Julian Wild—pioneer in ultrasonography. Mayo Clin Proc 1997;72:234.
116. Dussik KT, Fritch DJ, Kyriazidou M, Sear RS. Measurements of articular tissues with ultrasound. Am J Phys Med 1958;37:160–5.
117. McDonald DG, Leopold GR. Ultrasound B-scanning in the differentiation of Baker's cyst and thrombophlebitis. Br J Radiol 1972;45:729–32.
118. Voulgari, P. V. (2011). Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology, 24(3), 173-180.
119. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The pathogenesis of extraintestinal manifestations: implications for IBD research, diagnosis, and therapy. J Crohns Colitis. (2019) 13:541–54.
120. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, Batticciotto A, Ventura D, Antivalle M, etal. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev.(2014) 13:20–3.
121. Peluso R, Di Minno MND, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. Clin Dev Immunol. (2013) 631408.
122. Bandinelli F, Milla M, Genise S, Giovannini L, Bagnoli S, Candelieri A, et al. Ultrasound discloses entheseal involvement in inactive and low

active inflammatory bowel disease without clinical signs and symptoms of spondyloarthropathy. Rheumatology. (2011) 50:1275–9.
123. Sakellariou G, Scirè CA, Adinolfi A, Batticciotto A, Bortoluzzi A, Delle Sedie A, et al. Differential diagnosis of inflammatory arthropathies by musculoskeletal ultrasonography: a systematic literature review. Front Med.(2020) 7:141.
124. Ranganath VK, Hammer HB, McQueen FM. Contemporary imaging of rheumatoid arthritis: clinical role of ultrasound and MRI. Best Pract Res Clin Rheumatol. (2020) 34:101593.
124b. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, Gerards AH, Kok MR, Appels CWY, et al. Influence of disease manifestations on health-related quality of life in early psoriatic arthritis. J Rheumatol 2018;45:1526-1531.
125. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126:1504–17.
126. Karmiris, K., Avgerinos, A., Tavernaraki, A., Zeglinas, C., Karatzas, P., Koukouratos, T., ... & Theodoropoulou, A., 2015. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of Greek patients with inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis, 10(4),p. 429-436.
127. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease/ Lanna CCD, Abreu Ferrari MDL, Rocha SL, Nascimento E, Parreiras de Carvalho LA, Sales da Cunha A. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn’s disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. Clinical Rheumatol. 2008;27:503–9.
128. Feldman, M,, Friedman, L.S., Brandt, L.J., 2015. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. USA : Publications ELSEVIER patients. Scand J Gastroenterol. 2001;36:1307–13.
129. Kopylov U, Starr M, Watts C, et al. Detection of Crohn disease in patients with spondyloarthropathy: the SpACE capsule study. J Rheumatol 2018; 45: 498–505.
130. L. Van Praet , F E Van den Bosch, P Jacques, P Carron, L Jans, R Colman, E Glorieus, H Peeters, H Mielants, M De Vos, C Cuvelier, D Elewaut. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. Ann Rheum Dis. 2013 Mar;72(3):414-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202135. Epub 2012 Nov 8.
131. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1915-24

132. Suh CH, Lee CH, Lee J, Song CH, Lee CW, Kim WH, et al. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. J Korean Med Sci 1998;13:39–43.
133. Kopylov U, Starr M, Watts C, Dionne S, Girardin M, Seidman EG. Detection of Crohn disease in patients with spondyloarthropathy: the SpACE capsule study. J Rheumatol 2018;45:498–505.
134. Zioga N, Kogias D, Lampropoulou V, Kafalis N, Papagoras C. Inflammatory bowel disease-related spondyloarthritis: the last unexplored territory of rheumatology. Mediterr J Rheumatol 2022;33(Suppl 1):126-136.
135. Suh CH, Lee CH, Lee J, Song CH, Lee CW, Kim WH, et al. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. J Korean Med Sci 1998;13:39–43.
136. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. Curr Rev Musculoskelet Med. 2011;4:123–31
137. Yacoub I, Amine B, Laatiris A, Bensabbah R, Hajjaj-Hassouni N. Relationship between diagnosis delay and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2012;32:357–60.
138. Naredo E, Möller I, de Miguel E, et al. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case–control study. Rheumatology (Oxford). 2011; 50(10):1838–48.
139. Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of knee patellar enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis. 2004;63:213–4.
140. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, et al. Subclinical entheseal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. Semin Arthritis Rheum. 2011;40(5):407–12.
141. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013 Nov 27;310(20):2191-4.
142. The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. Badri Shrestha, Louese Dunn, J Nepal Health Res Counc. 2020 Jan 21;17(4):548-552
143. Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, Balint PV, Gutierrez M, Hammer HB, et al. OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathologies and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders 15 Years On. J Rheumatol 2019;46:1388-1393.
144. Olpin JD, Sjoberg BP, Stilwill SE, Jensen LE, Rezvani M, Shaaban AM. Beyond the Bowel: Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Radiographics 2017;37:1135-1160.
145. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:473-86.

146. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, Gerards AH, Kok MR, Appels CWY, et al. Influence of disease manifestations on health-related quality of life in early psoriatic arthritis. J Rheumatol 2018;45:1526-1531.
147. Wakefield R, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. J Rheumatol 2005;32:2485-7.
148. De Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis 2009;68:169-74.
149. Σαχλάς, Α. & Μπερσίμης, Σ. 2017. Εφαρμοσμένη Στατιστική με έμφαση στις Επιστήμες Υγείας. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις ΤΖΙΟΛΑ.
150. Romano, R., & Gambale, E., 2013. Statistics and medicine: the indispensable know-how of the researcher. Translational medicine@ UniSa, 5, p.28-31.
151. Lee IM, Paffenbarger RS. Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. Am J Epidemiol 2000;151:293-9.
152. Hammoudeh M, Elsayed E, Al-Kaabi S, Sharma M, Elbadri M, Chandra P, et al. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel diseases: A study from the Middle East. J Int Med Res 2018;46:3837-3847.
153. Al-Jarallah K, Shehab D, Al-Azmi W, Al-Fadli A. Rheumatic complications of inflammatory bowel disease among Arabs: a hospital-based study in Kuwait. Int J Rheum Dis 2013;16:134–138.
154. Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrüger R, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. Scand J Gastroenterol, 2015;50:300–305.
155. Sakellariou G, Schiepatti A, Scalvini D, Lusetti F, Fazzino E, Biagi F, et al. Musculoskeletal Ultrasound to Identify Subclinical Joint and Periarticular Involvement in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. Front Med 2022;9:919521. doi: 10.3389/fmed.2022.919521.
156. Bertolini E, Macchioni P, Rizzello F, Salice M, Vukatana G, Sandri G, et al. Ultrasonographic and clinical assessment of peripheral enthesitis and arthritis in an Italian cohort of inflammatory bowel disease patients. SeminArthritisRheum 2020;50:436443.Doi:10.1016/j.semarthrit.2020.01.001

157. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013;72:804–14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158.