

# ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΟΛΥΜΕΡΟΣ  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ



# ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

Χρόνια υποτροπιάζουσα ανοσολογική διέγερση  
και φλεγμονή στον εντερικό σωλήνα

ΝΟΣΟΣ CROHN

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

(κολλαγονική κολίτιδα, λεμφοκυτταρική κολίτιδα)

# IBD – Επιδημιολογία

- Πιθανότητα IBD κατά τη διάρκεια της ζωής: 0,5-1%
- Επίπτωση
  - CD: <math><1-10/100.000/έτος</math>

Κρήτη: 3,3 /100000 (Manousos, 1996)

Ιωάννινα: 0,9/100000 (Shivananda, 1996)

– UC: 5–18/100.000/έτος

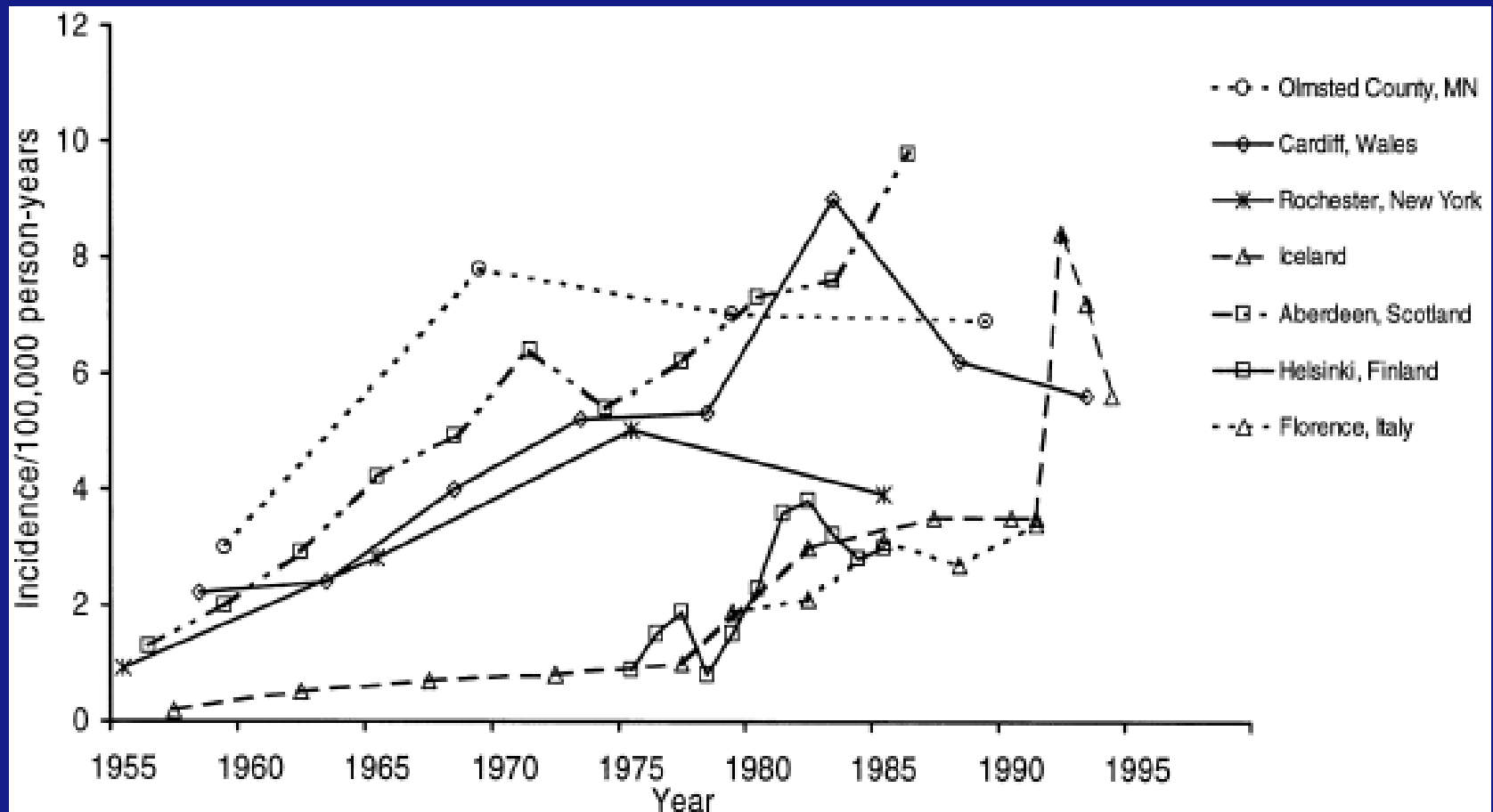
Κρήτη: 9,4/100000 (Manousos, 1996)

Ιωάννινα: 9,0/100000 (Shivananda, 1996)

Τρίκαλα: 11,2/100000 (Ladas, 2005)

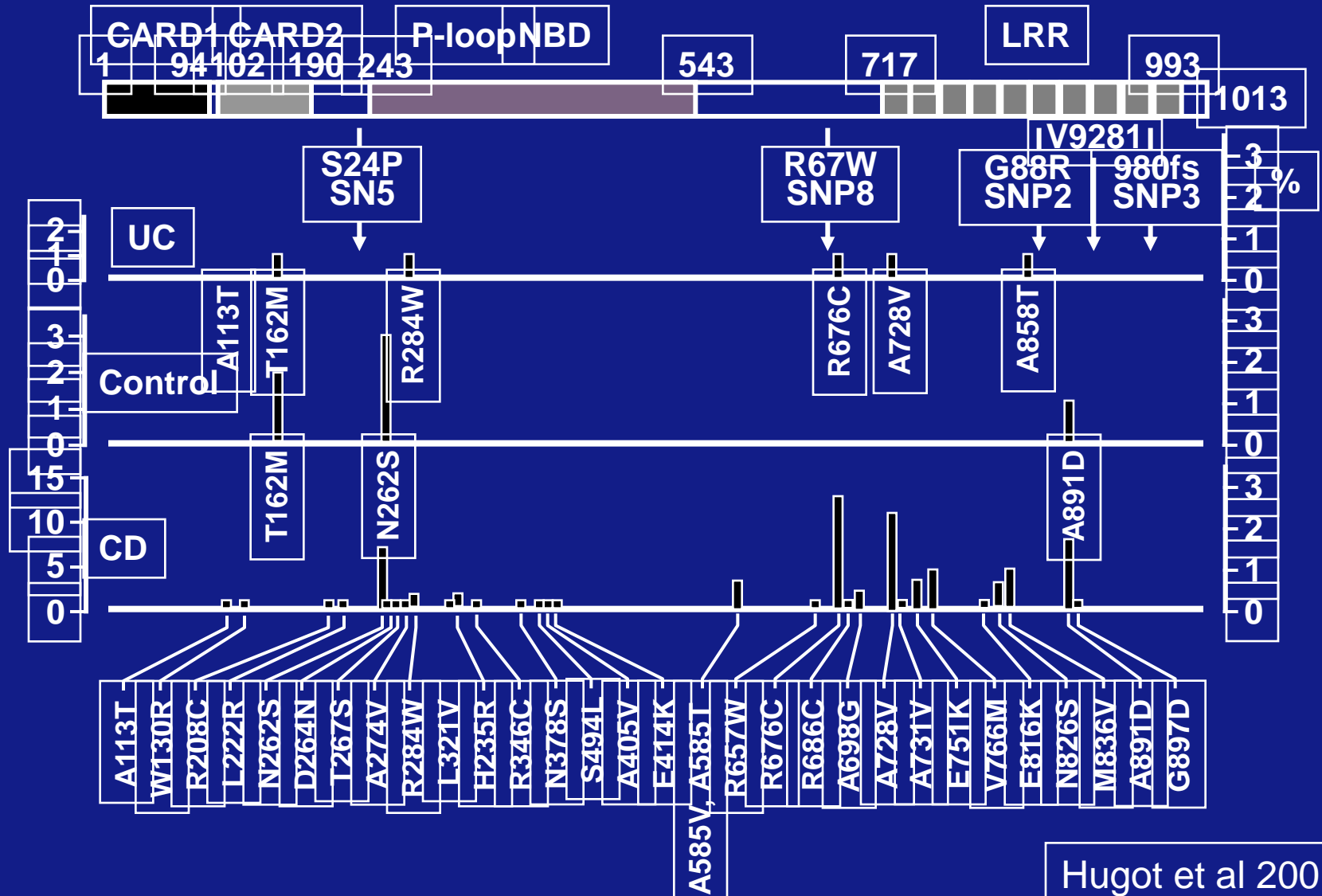
1990-1994

# Νόσος Crohn – Επιδημιολογία



- Ασθενείς με IBD 5–22% συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού
- NOD2/CARD15 20-30%
  - Defensins
  - Δυσλειτουργία ουδετεροφίλων / μακροφάγων
  - Διαιώνιση μικροβιακής παρουσίας

# Representation of the IBD1/NOD2 protein variants



# Theories of the pathogenesis of IBD

1. **Microbial pathogens** induce intestinal inflammation

Traditional pathogen: *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*

Functional alterations of commensal bacteria: enteroadherent/invasive *Escherichia coli*, toxigenic *Bacteroides fragilis* or *Staphylococcus aureus*

2. **Dysbiosis** of commensal microbiota

Decreased ratio of protective/aggressive commensal bacterial species

Decreased species that produce short-chain fatty acids

Overgrowth of aggressive commensal microbial species: hydrogen sulfide reducing bacteria, *Candida albicans*

3. Host genetic defects in **containing commensal microbiota**

Defective bacterial killing: intracellular killing, secreted antimicrobial peptides

Defective mucosal barrier function

4. Defective **host immunoregulation** Ineffective epithelial homeostatic mechanisms

Abnormal antigen processing/presentation

Defective regulatory function: innate, acquired (loss of tolerance)

Overly aggressive T-cell responses to enteric microbiota

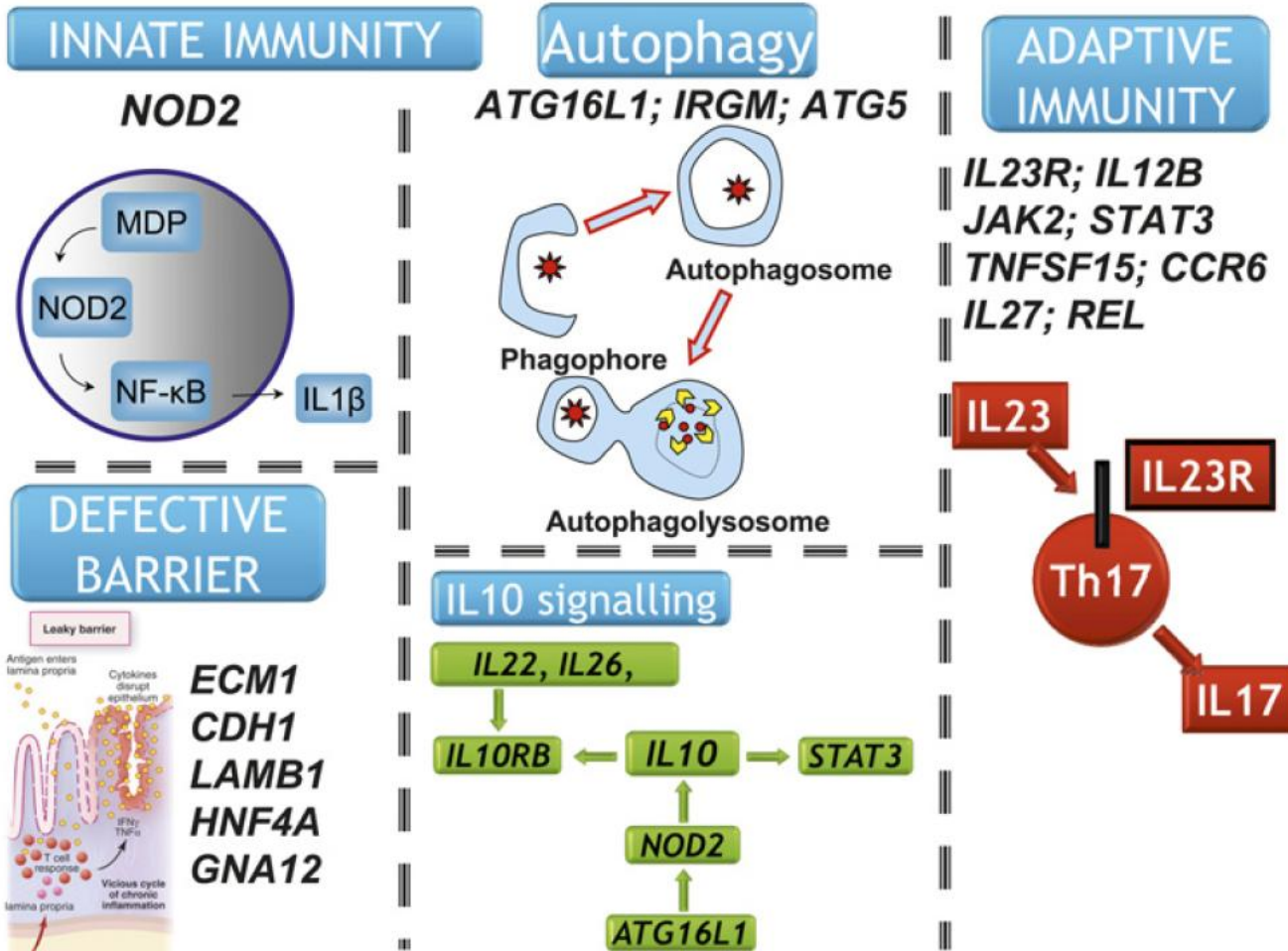
Autoimmune responses: molecular mimicry between microbial/host antigens

# IBD - ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- Θεωρία αυτοανοσίας
  - Αυξημένη ανοσολογική απάντηση σε αντιγόνα της φυσιολογικής χλωρίδας (Th1, Th2)
  - Γενετική προδιάθεση
- Διαταραχή της εγγενούς ανοσίας
  - Δυσλειτουργία ουδετεροφίλων / μακροφάγων
  - Διαιώνιση μικροβιακής παρουσίας
  - NOD2-CARD15 (20%) - defensins
- Λοιμώδης θεωρία
  - *Mycobacterium avium paratuberculosis*
  - Ιλαρά
  - Λιστέρια
  - Χλαμύδια
  - *Yersinia*
  - *Saccharomyces cerevisiae*
  - *E. coli*



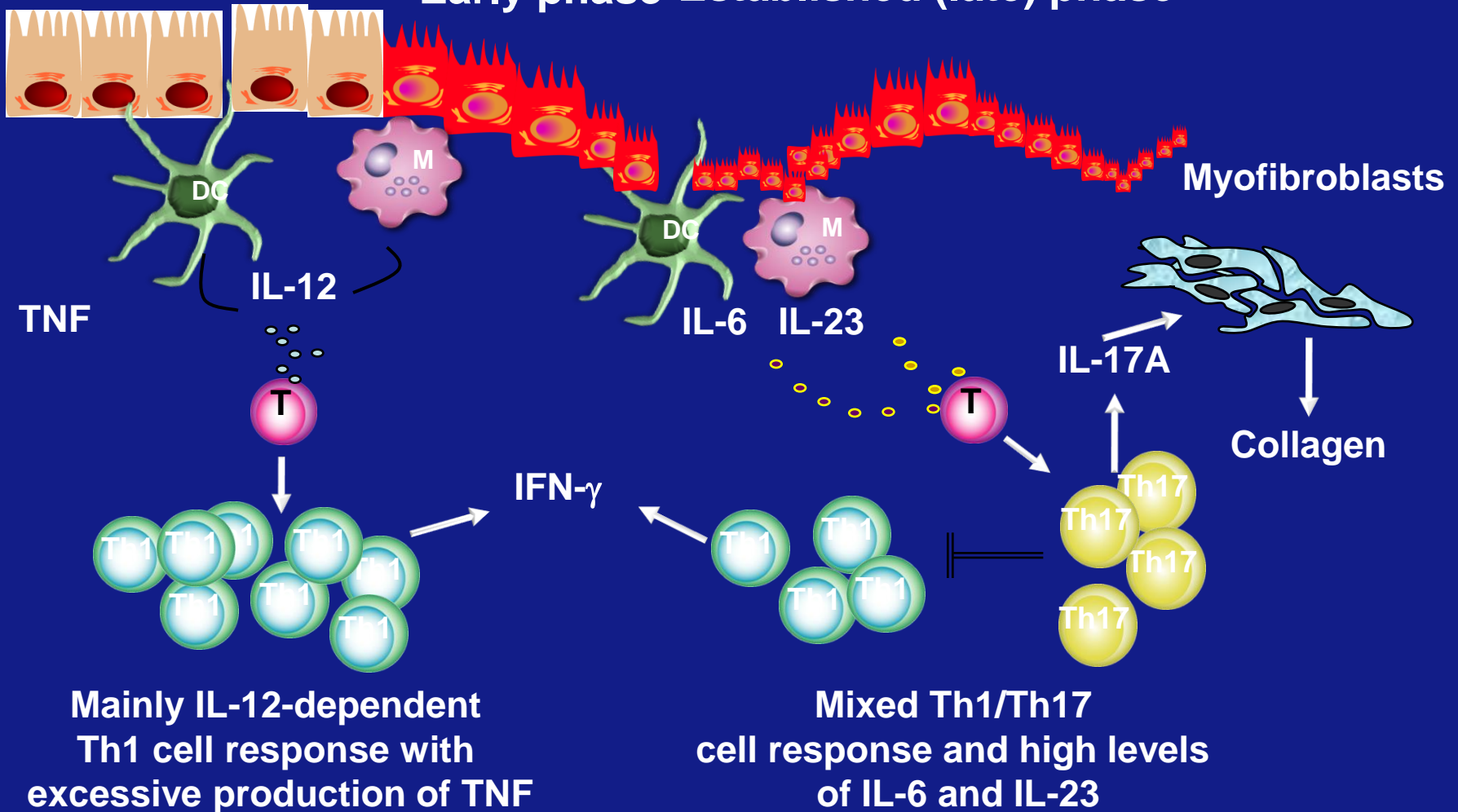
# Οι περισσότεροι πολυμορφισμοί αφορούν γονίδια που σχετίζονται με την αλληλεπίδραση ανοσοποιητικού συστήματος με μικρόβια



# Multiple inflammatory cytokines are produced during each of the evolutionary phases of the disease

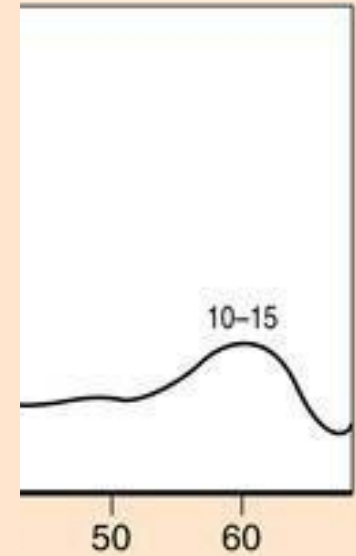
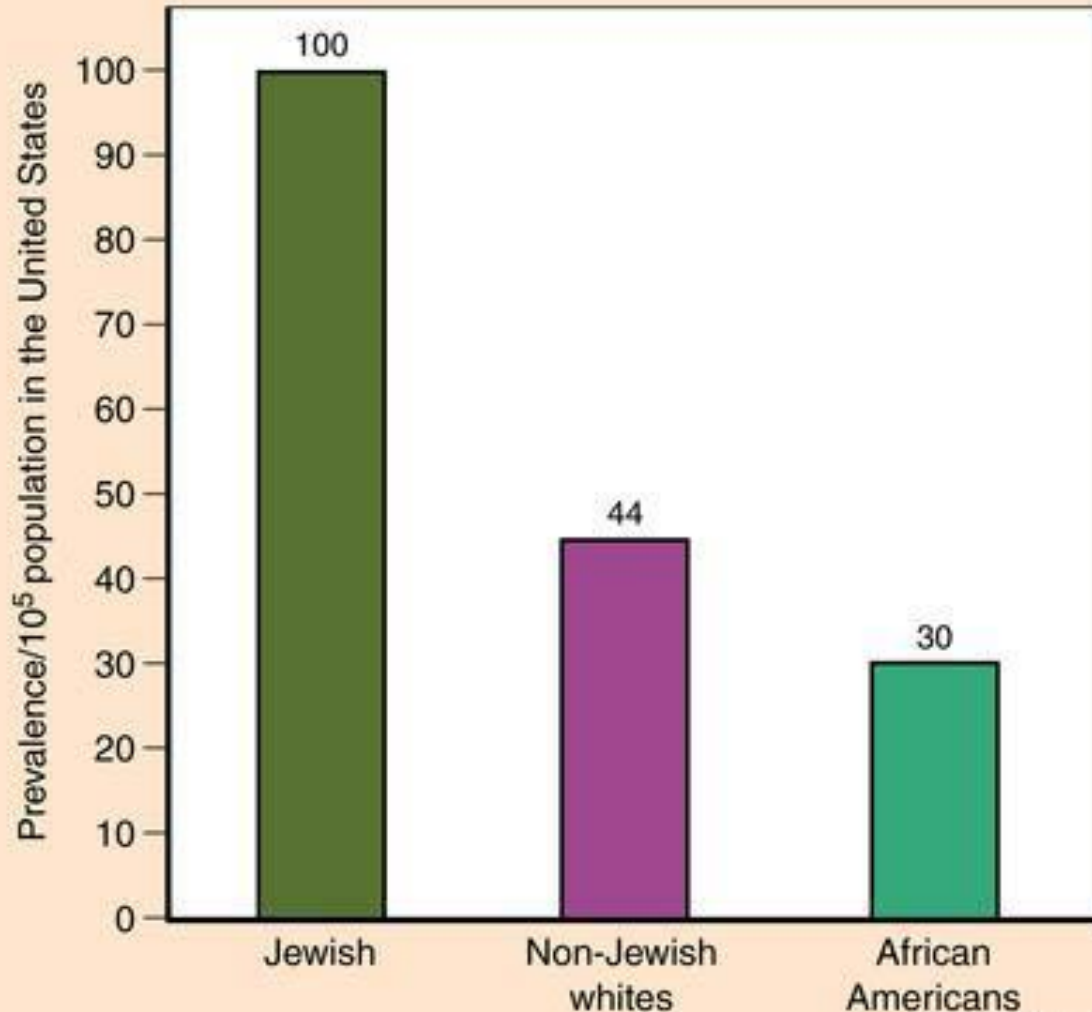
Very-early phase

Early phase Established (late) phase



# ΙΦΝΕ παράγοντες κινδύνου

- Φύλο
- Ηλικία
- Φυλή
- Αστική κατάσταση
- Αντιβιοτική χρήση
- Κληρονομικότητα (50%)
- Κάπνισμα
- Σκωληχίτιδα



s

# ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Κοιλιακό άλγος
- Διάρροια
- Αιματοχεσία
- Τεινεσμός
- Πυρετός
- Απώλεια βάρους
- Συρίγγια
- Καθυστέρηση της ανάπτυξης

# Ελκώδης κολίτις vs v. Crohn

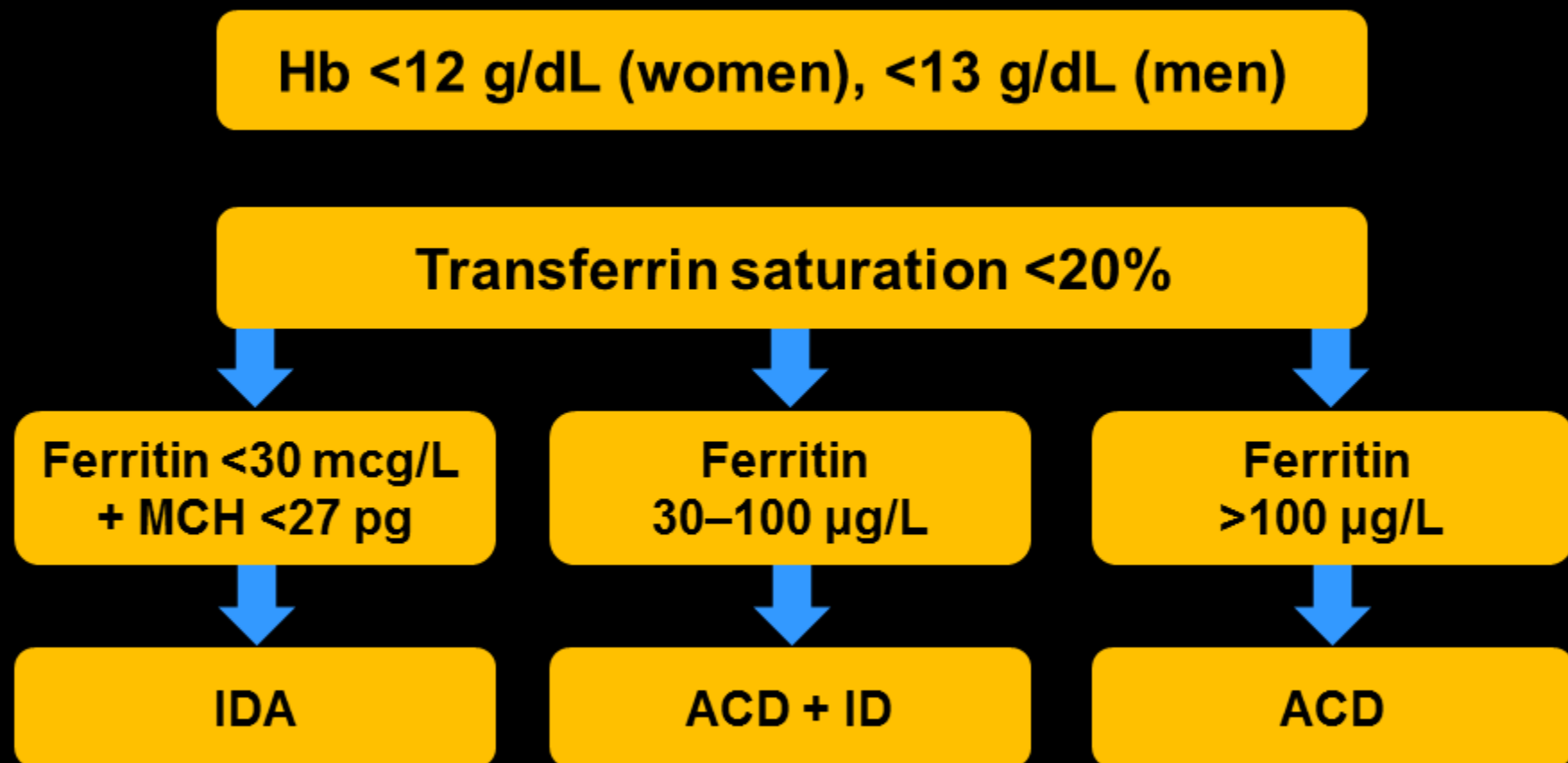
	Ulcerative colitis	Crohn's disease
<b>Clinical features</b>		
Haematochezia	Common	Rare
Passage of mucus or pus	Common	Rare
Small-bowel disease	No (except backwash ileitis)	Yes
Can affect upper-gastrointestinal tract	No	Yes
Abdominal mass	Rare	Sometimes in right lower quadrant
Extraintestinal manifestations	Common	Common
Small-bowel obstruction	Rarely	Common
Colonic obstruction	Rarely	Common
Fistulas and perianal disease	No	Common
<b>Biochemical features</b>		
Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies	Common	Rarely
Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies	Rarely	Common
<b>Pathological features</b>		
Transmural mucosal inflammation	No	Yes
Distorted crypt architecture	Yes	Uncommon
Cryptitis and crypt abscesses	Yes	Yes
Granulomas	No	Yes, but rarely in mucosal biopsies
Fissures and skip lesions	Rarely	Common

**Table 1:** Differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease

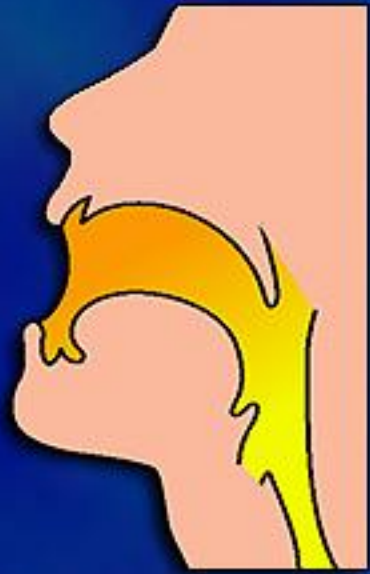
# Εργαστηριακά ευρήματα

- Αναιμία
- Λευκοκυττάρωση
- Θρομβοκυττάρωση
- ΤΚΕ
- CRP
- Υπολευκωματιναιμία
- Υποκαλιαμία

# Basic evaluation of anemia: IDA vs anemia of chronic disease



# Νόσος Crohn ανατομική εντόπιση



Λεπτό έντερο μόνο  
(33%)

Ειλεοκολική  
(45%)

Κολίτιδα  
(20%)

Συχνότητα συμμετοχής



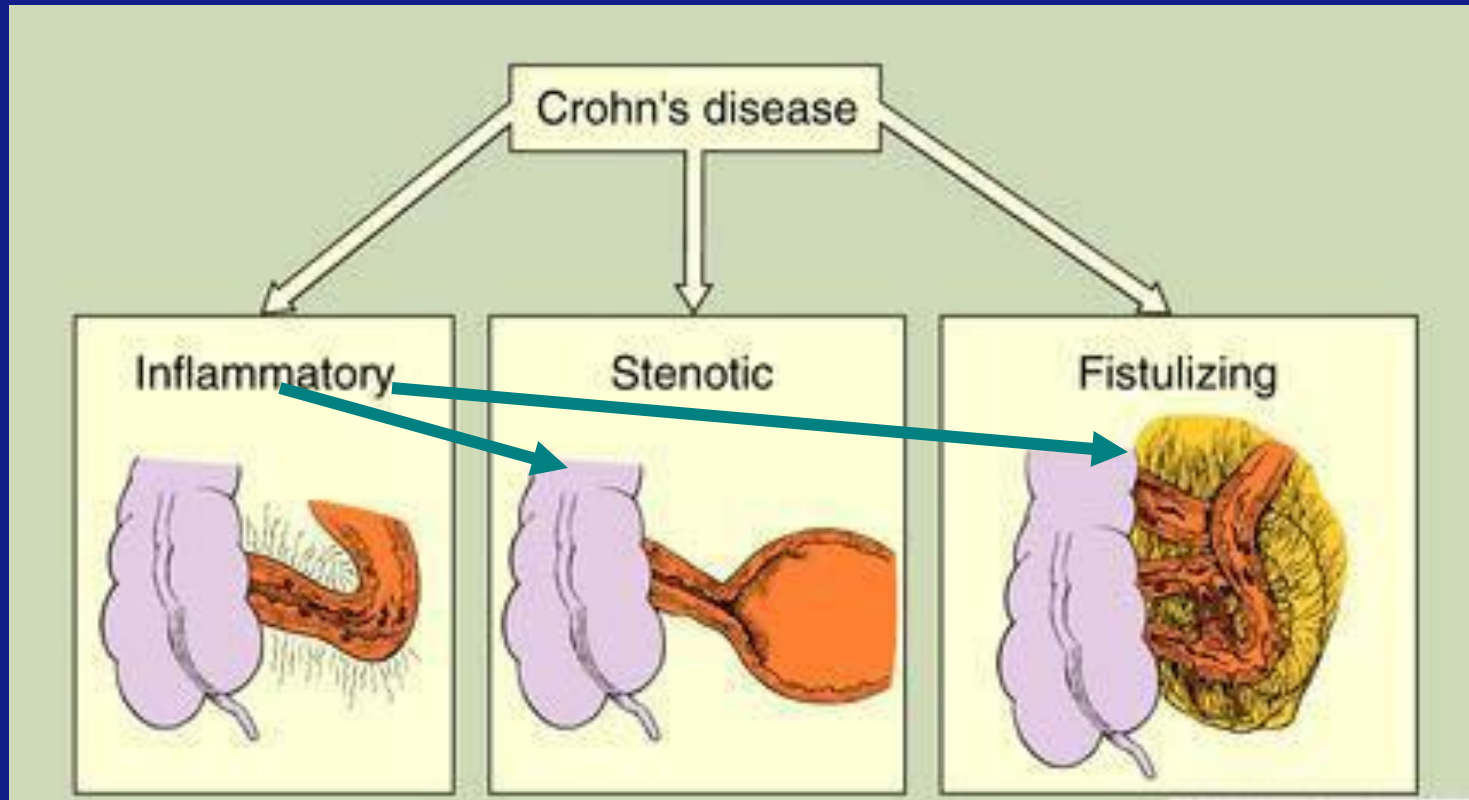
Περισσότερο

Λιγότερο





# ΝΟΣΟΣ CROHN - ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ



# ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

## • ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

*Campylobacter* spp,  
*Salmonella* spp, *Shigella* spp,  
*Clostridium difficile*,  
*Escherichia coli*  
(enterotoxigenic *E coli*),  
*Yersinia* spp, gonococci,  
*Chlamydia trachomatis*,  
*Mycobacterium tuberculosis*,  
atypical mycobacteria  
*Entamoeba histolytica*,  
*Cryptospora* spp, *Isospora* spp,  
*Trichuris trichura* strongyloides  
cytomegalovirus, herpes  
simplex, HIV

## • ΜΗ ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

Εκκολπωματίτιδα  
μικροσκοπική κολίτιδα.  
Ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα,  
GVHD,  
ισχαιμική κολίτιδα,  
v. Behcet,  
μετακτινική εντερίτιδα,  
ΜΣΑΦ,  
Καρκίνος π.ε.  
Κολίτιδα εκ παρακάμψεως  
λέμφωμα



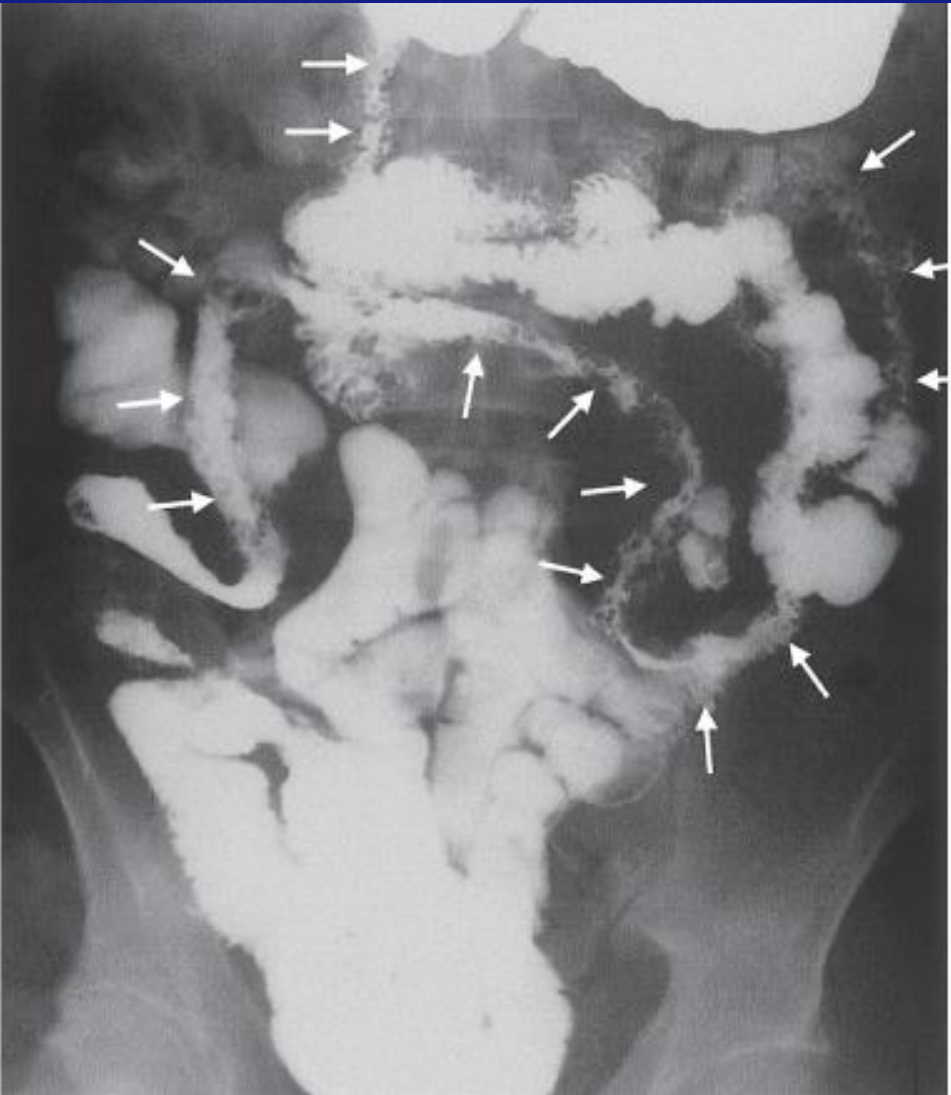




# ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

## CD

- Στενώσεις
- Αποστήματα
- Συρίγγια





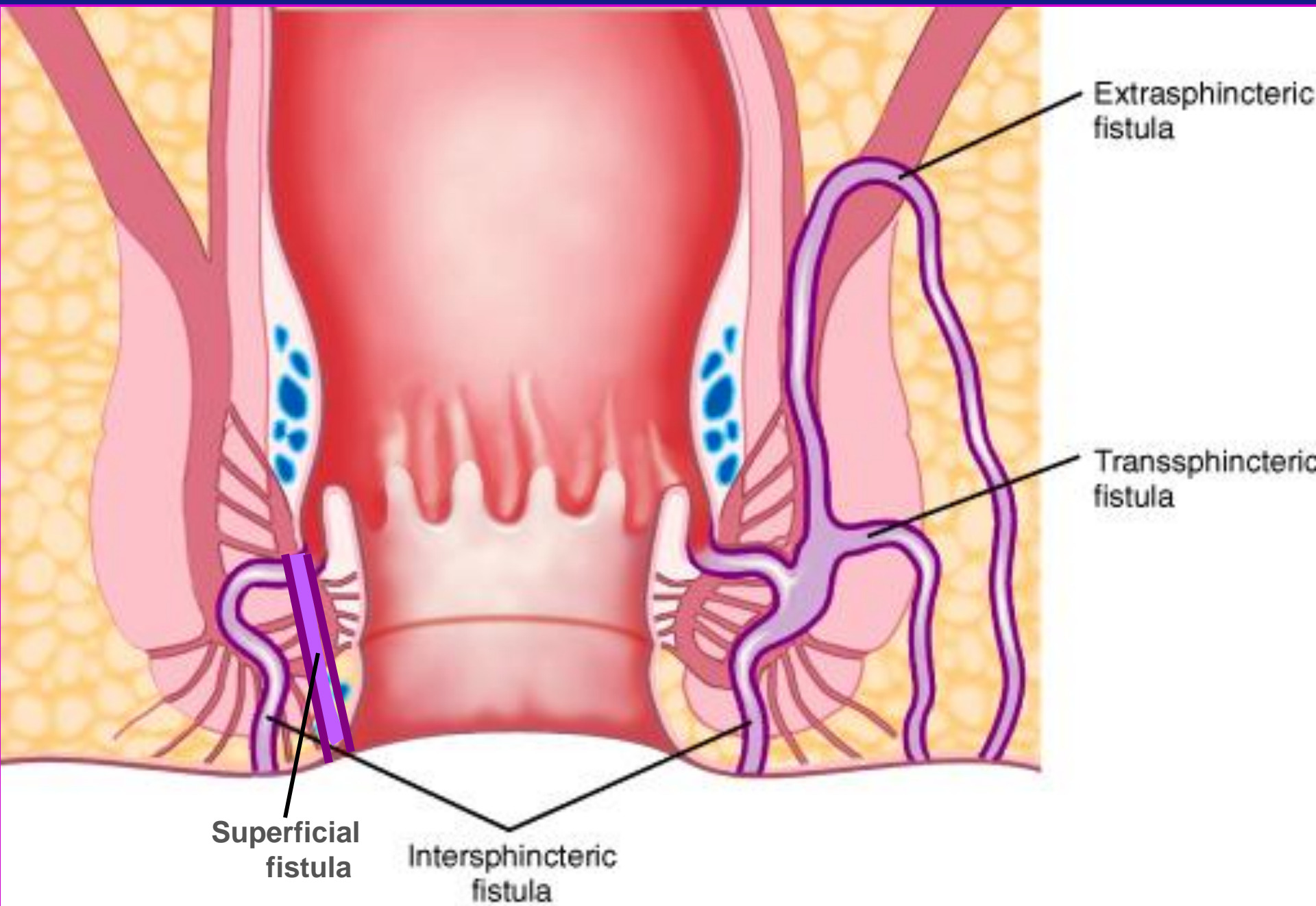


© Current Medicine









# ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

## CD

- Στενώσεις
- Αποστήματα
- Συρίγγια

## UC

- Τοξικό megάκολο

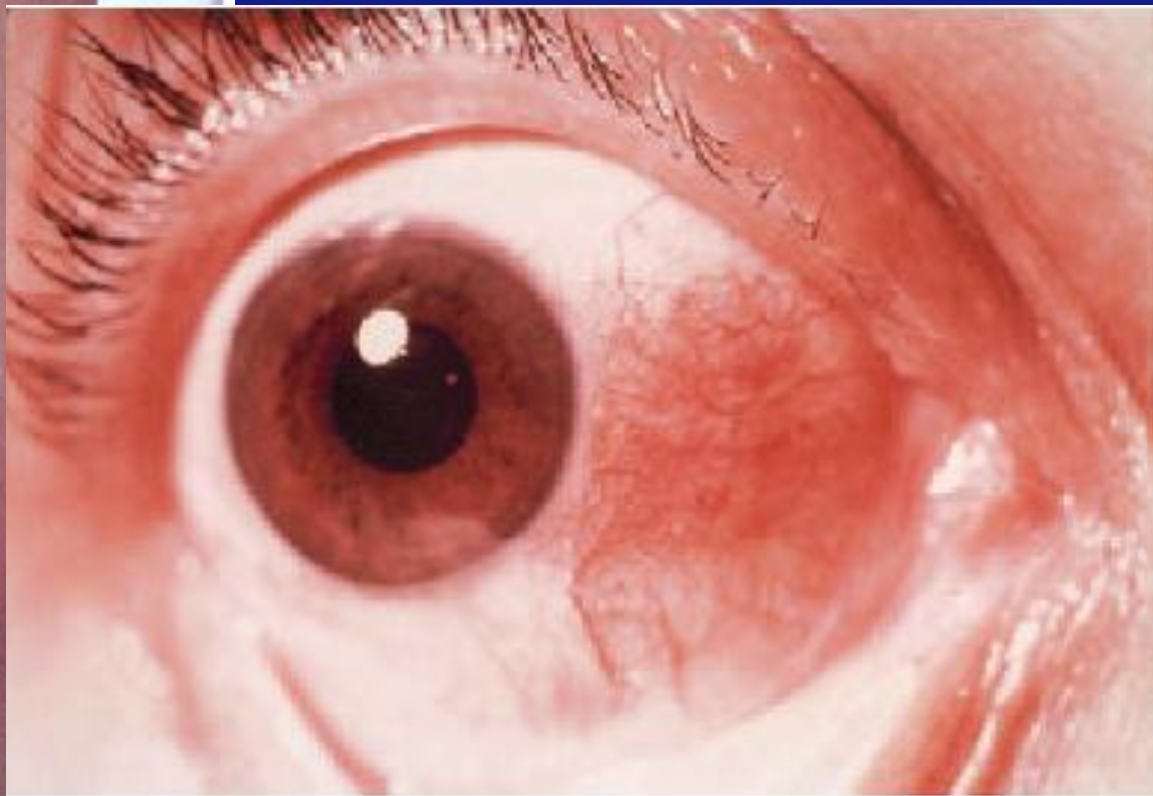


# ΙΦΝΕ – ΕΞΩΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- **Αρθρίτιδα**
  - Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
  - Ιερολαγονίτιδα (30%)
  - Περιφερική αρθροπάθεια (22%)
    - Πολυαρθρική
    - ολιγοαρθρική
- **Οστεοπόρωση (έως 30%)**
- **Δερματικές εκδηλώσεις**
  - Οζώδες ερύθημα
  - Γαγγραινώδες πυόδερμα
- **Οφθαλμικές εκδηλώσεις**
  - Πρόσθια ραγοειδίτιδα (6,2% CD)
  - επισκληρίτιδα

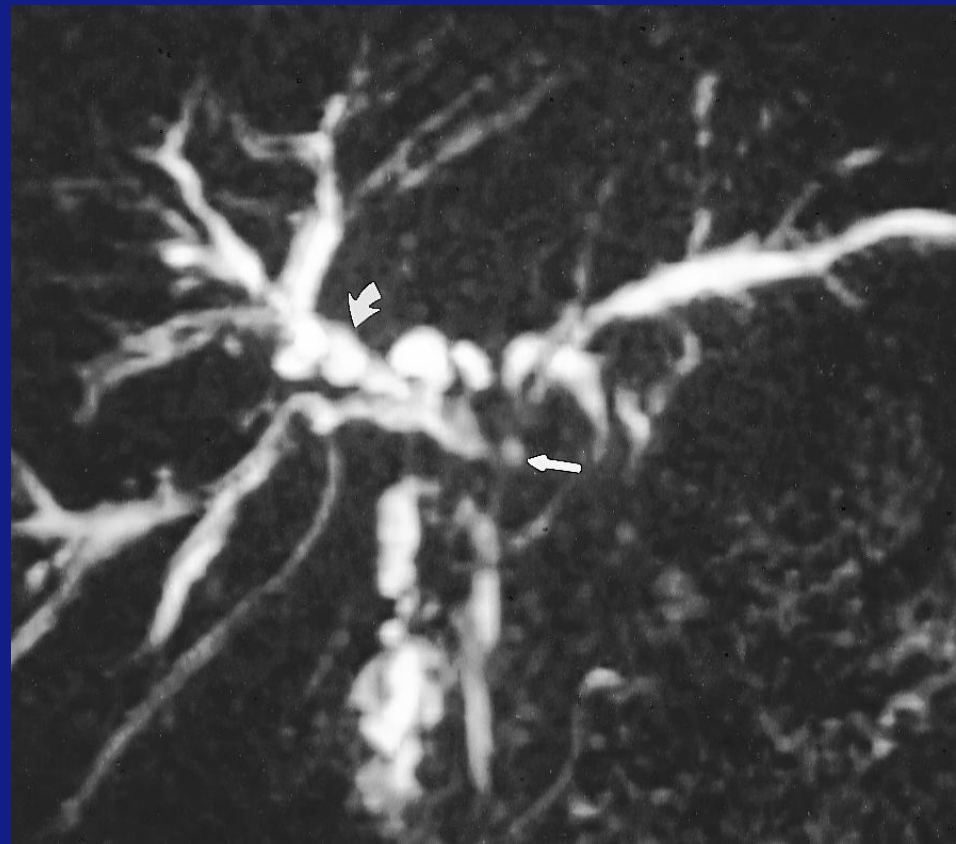
# ΙΦΝΕ – ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- **Νεφρικές εκδηλώσεις**
  - Νεφρολιθίαση (οξαλικού Ca)
  - Υδρονέφρωση, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση
  - Διάμεση νεφροπάθεια
  - αμυλοείδωση
- **Διαταραχές ήπατος/ χοληφόρων**
  - Χολολιθίαση (25%, CD)
  - NAFLD
  - Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα/περιχολαγγειίτιδα (2%, UC)
  - Κοκκιωματώδης ηπατίτιδα
  - Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (2,5%)
- **Πνευμονοπάθεια**
  - Παθολογικές λειτουργικές δοκιμασίες αναπνοής
  - Βρογχιολίτιδα, BOOP, διάμεση πνευμονίτιδα
- **Θρομβοφιλία**



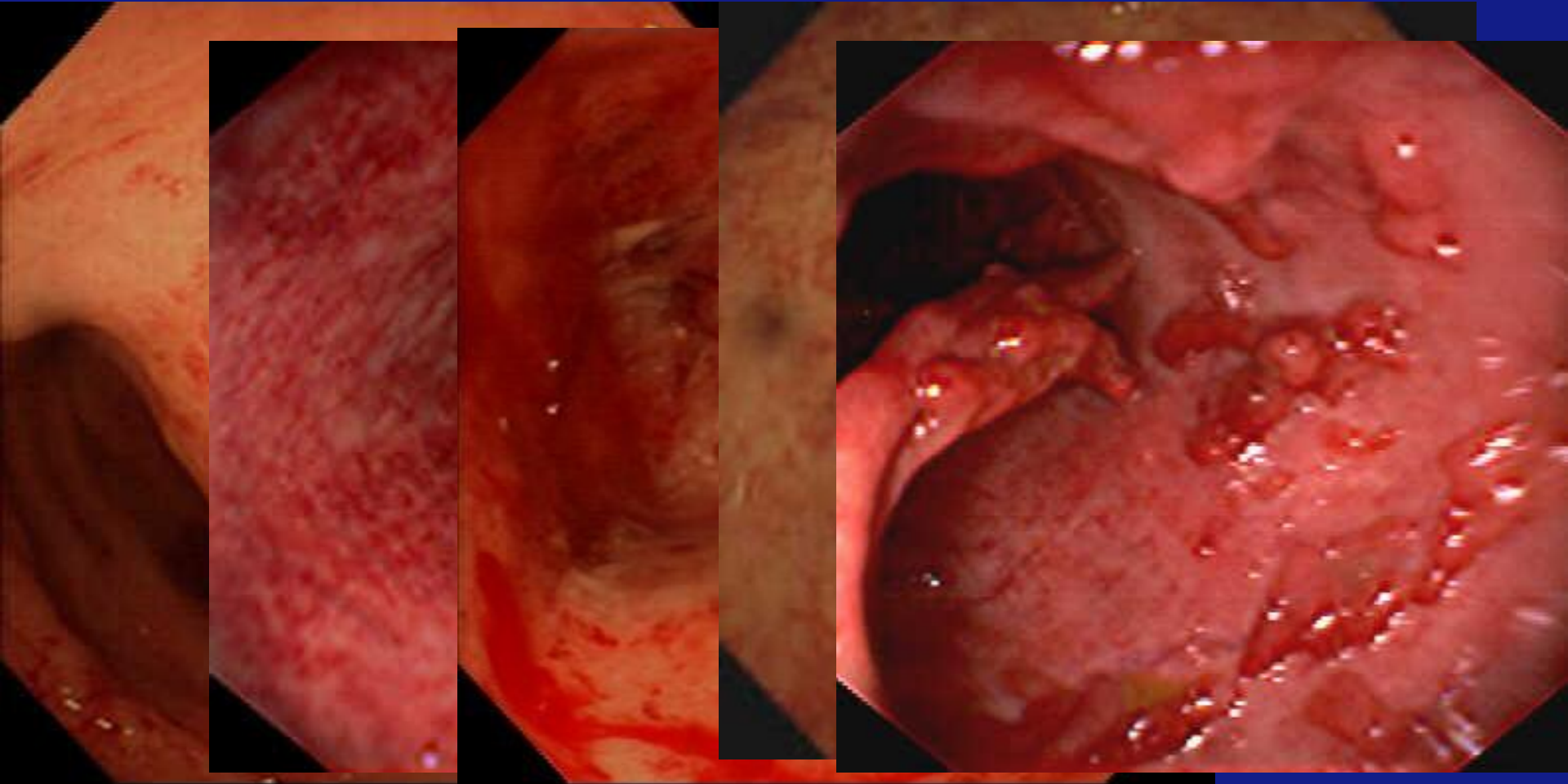




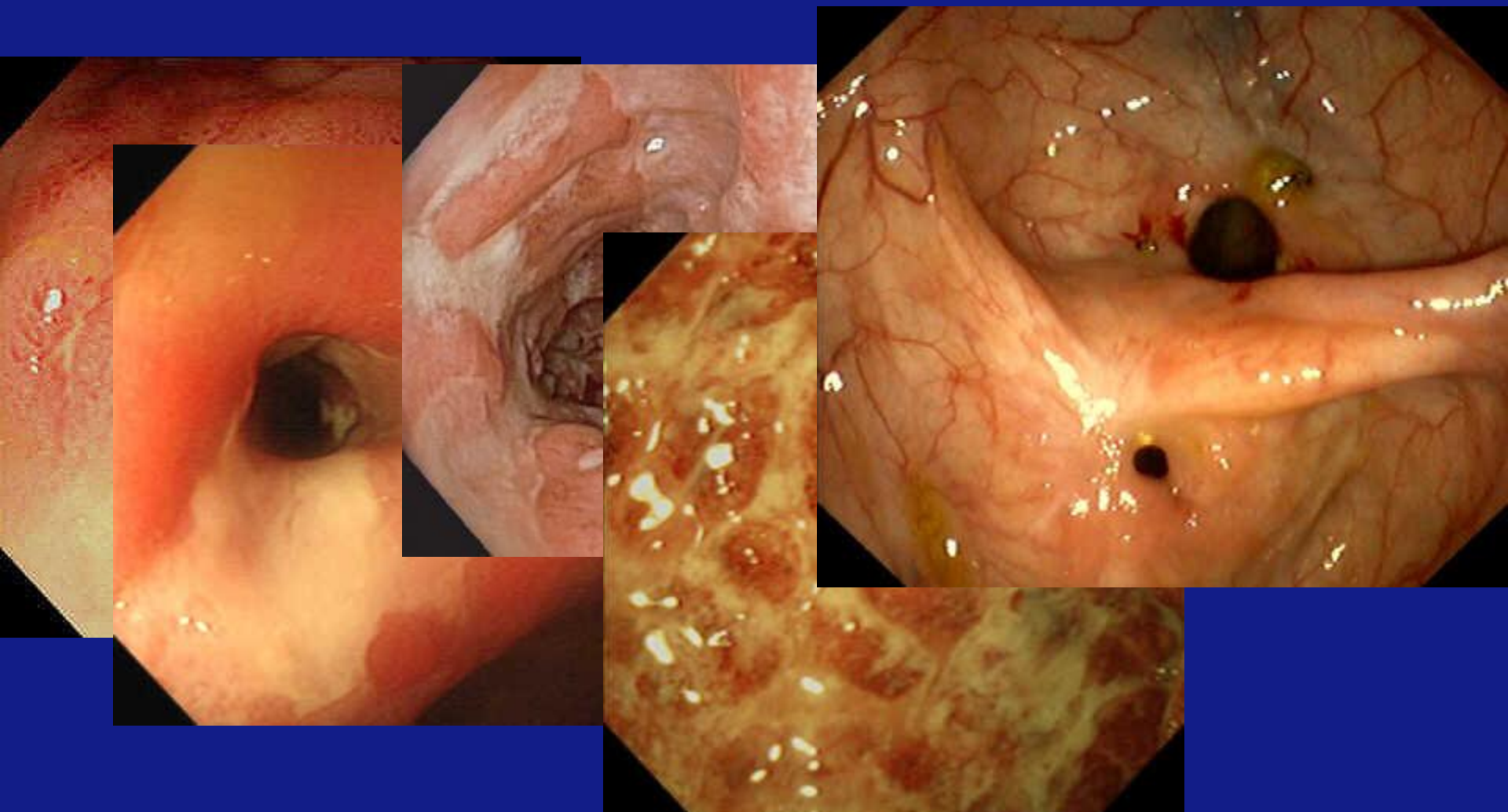




# ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ



# ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ

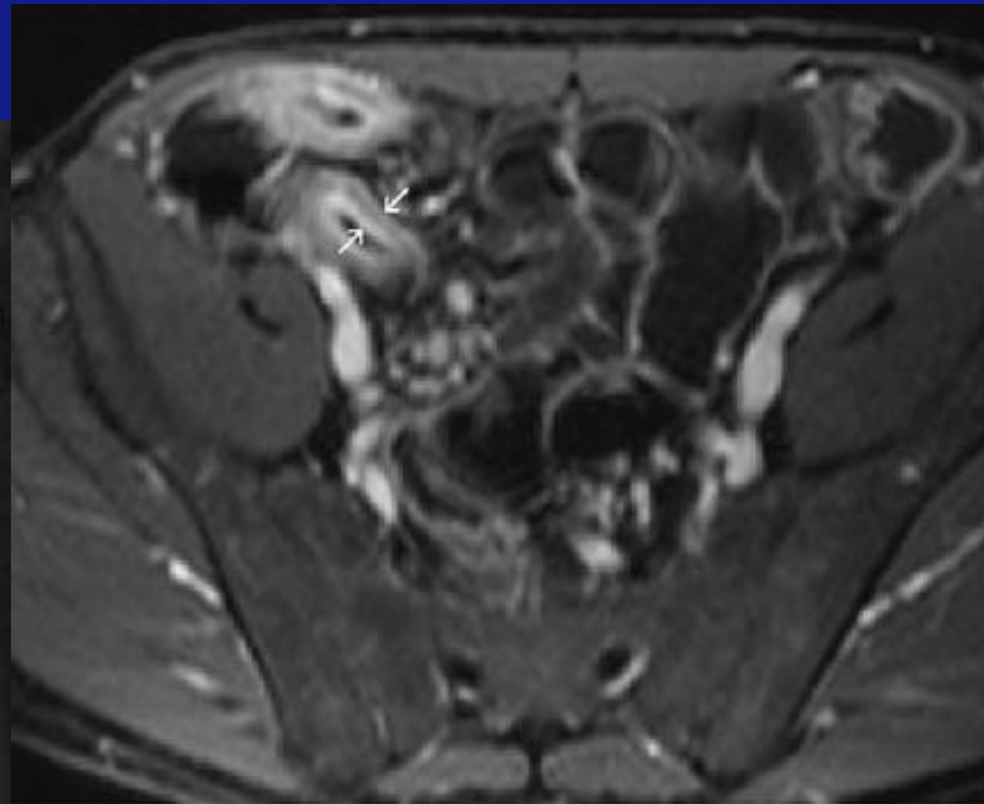
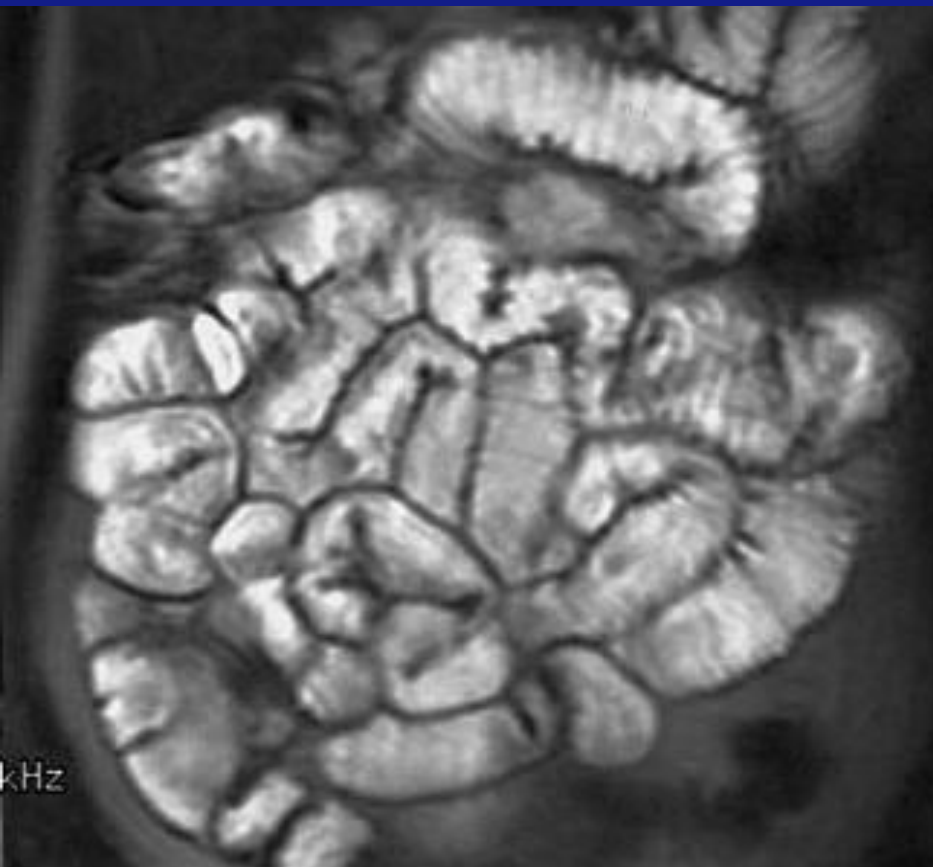


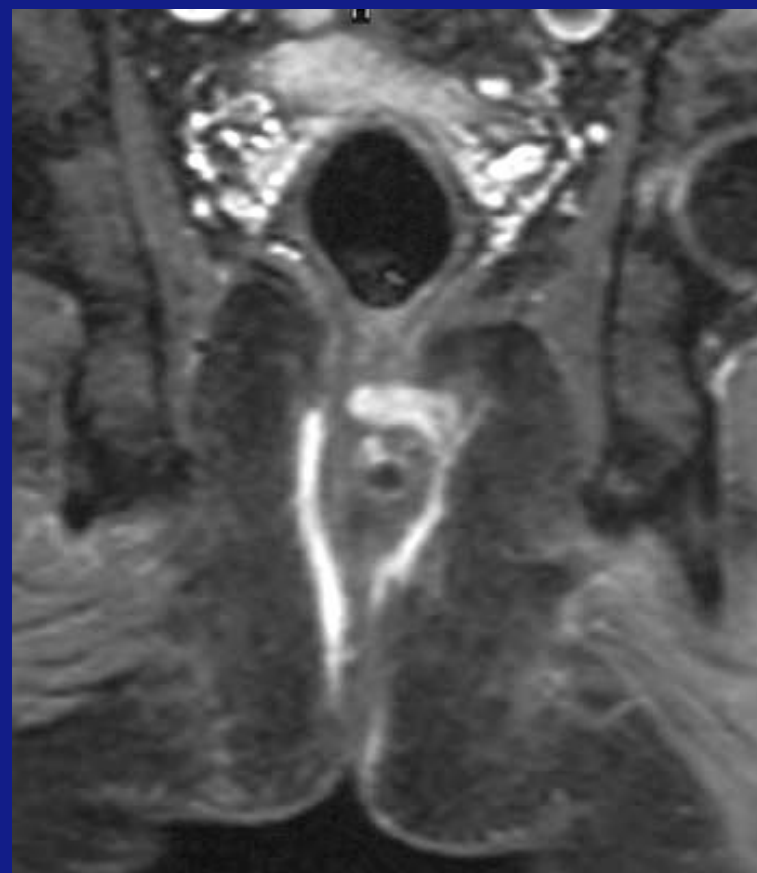
# ΔΙΑΒΑΣΗ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΕΝΤΕΡΟΚΛΥΣΗ





# MRI λεπτού εντέρου





# Video Capsule Endoscopy



PillCam™ SB



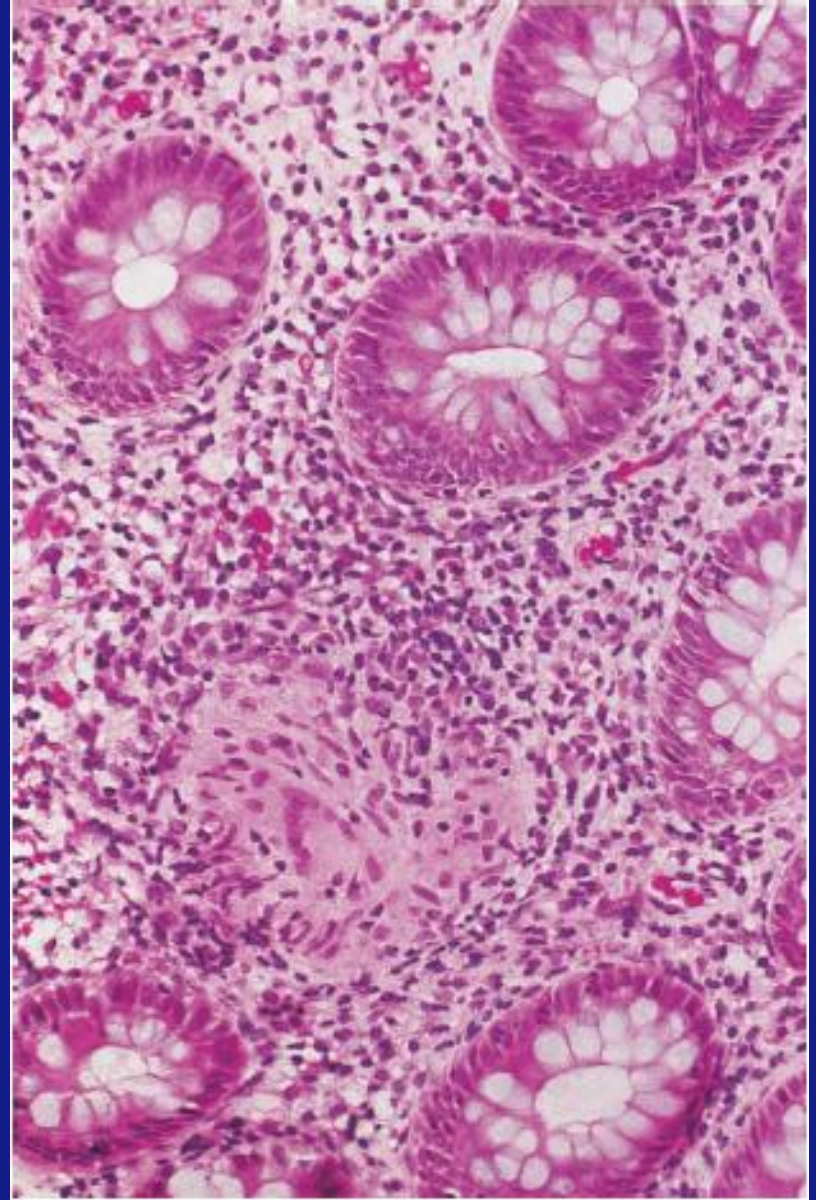
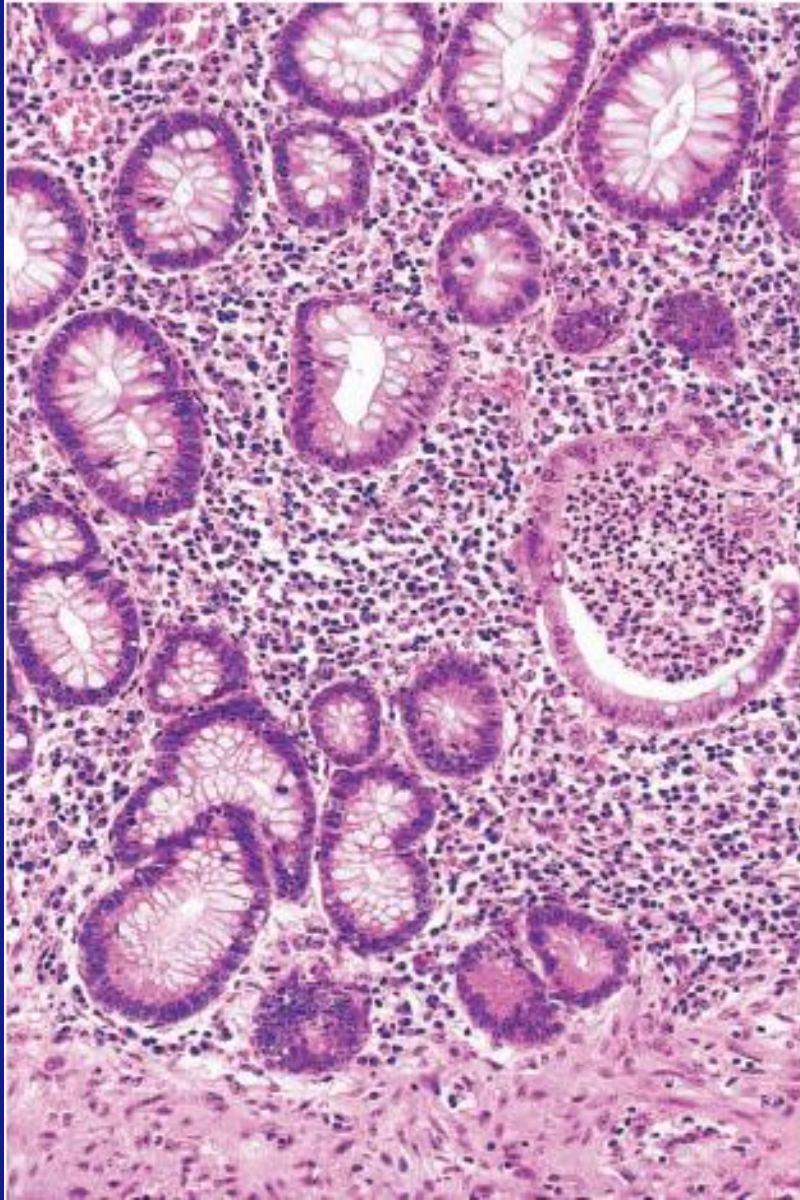
PillCam™ SB



PillCam™ SB



## ΙΦΝΕ - ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ



# ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ & ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Διάρκεια νόσου

Ηλικία διάγνωσης

Έκταση νόσου

Πρωτοπαθής σκληρυντική  
χολαγγειίτιδα

- Αθροιστική επίπτωση καρκίνου:
  - 2,5% στα 20 χρόνια
  - 7,6% στα 30 χρόνια
  - 10,8% στα 40 χρόνια



# British Society of Gastroenterology 2004

- Screening κολοσκόπηση στα 8-10 έτη
- Ενδοσκοπική παρακολούθηση
  - Ανά 3 έτη τη δεύτερη δεκαετία της νόσου
  - Ανά 2 έτη την τρίτη δεκαετία της νόσου
  - Κατόπιν, ανά έτος
  - PSC, ανά έτος
- Βιοψίες από τα 4 τεταρτημόρια ανα 10 cm (ανά 5 cm στο κατώτερο σιγμοειδές/ορθό).

**Video Edit Magic Trial Version**  
Please Purchase



CE AC HF TV SF  
DR WAYE

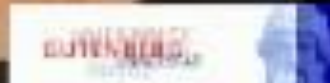


**Video Edit Magic Trial Version**  
**Please Purchase**

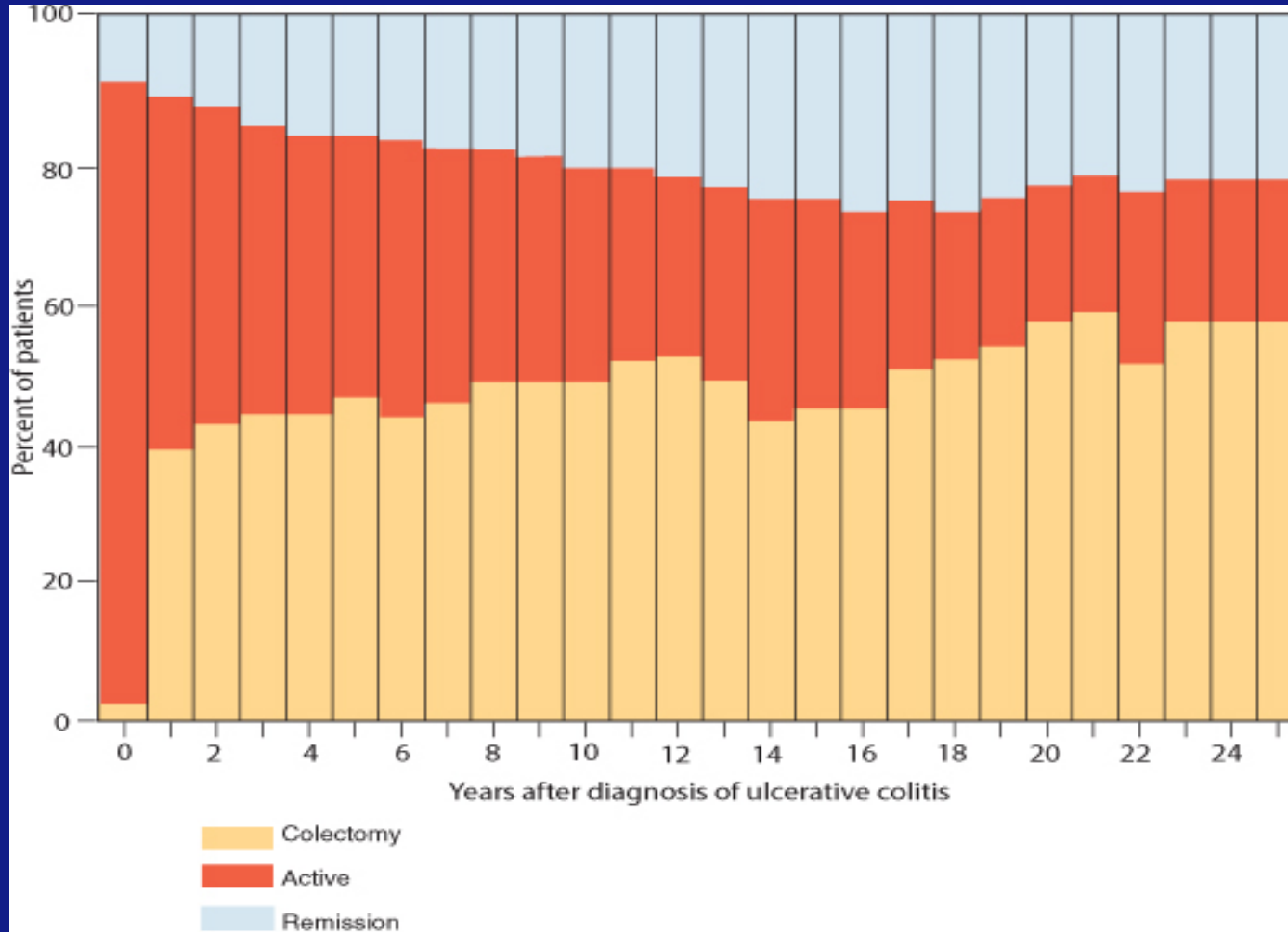
27/07/2001  
10:33:33

Ex:4 Gr:N

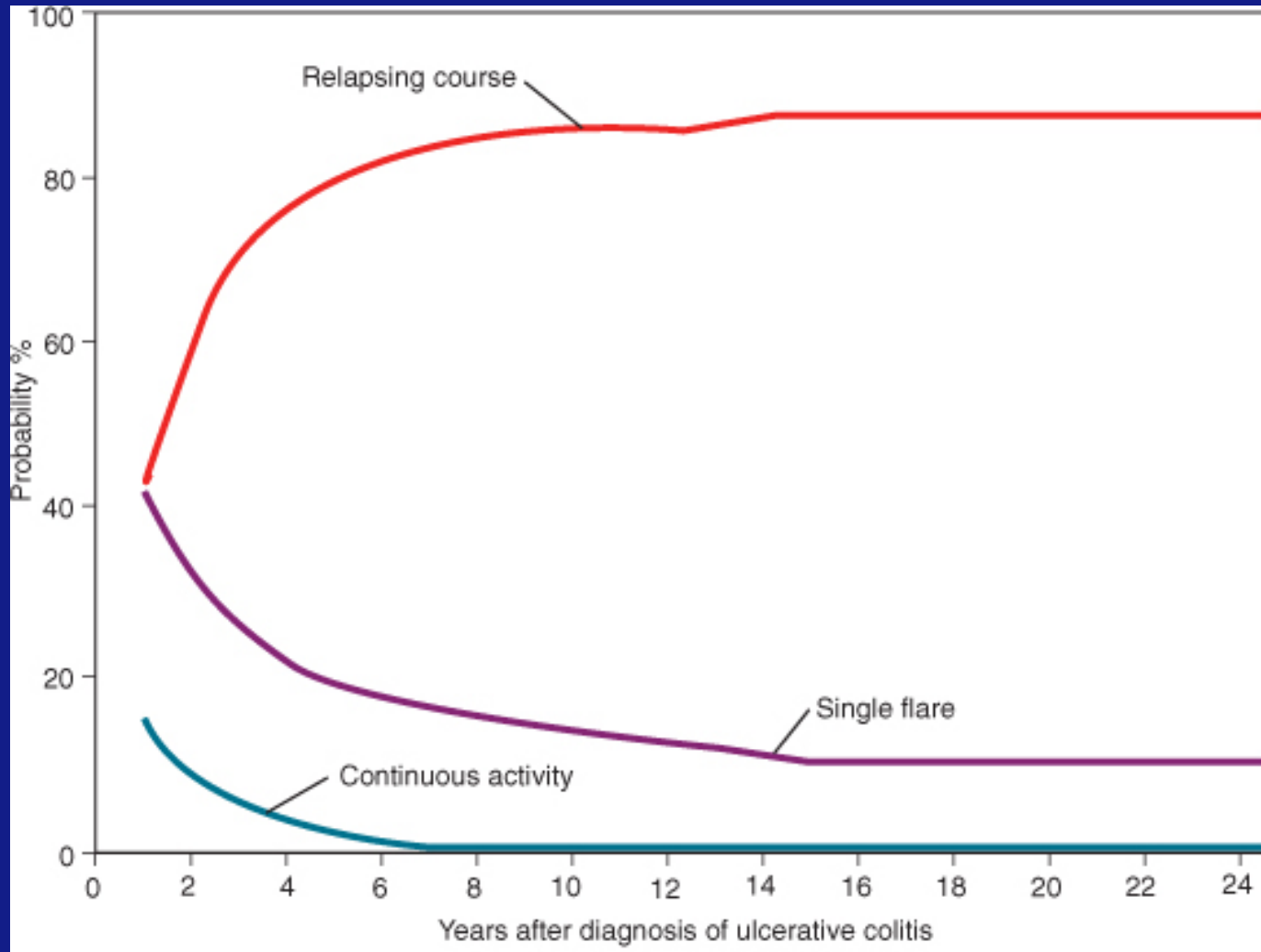
Dr. Kießlich



# Πορεία – πρόγνωση (UC)

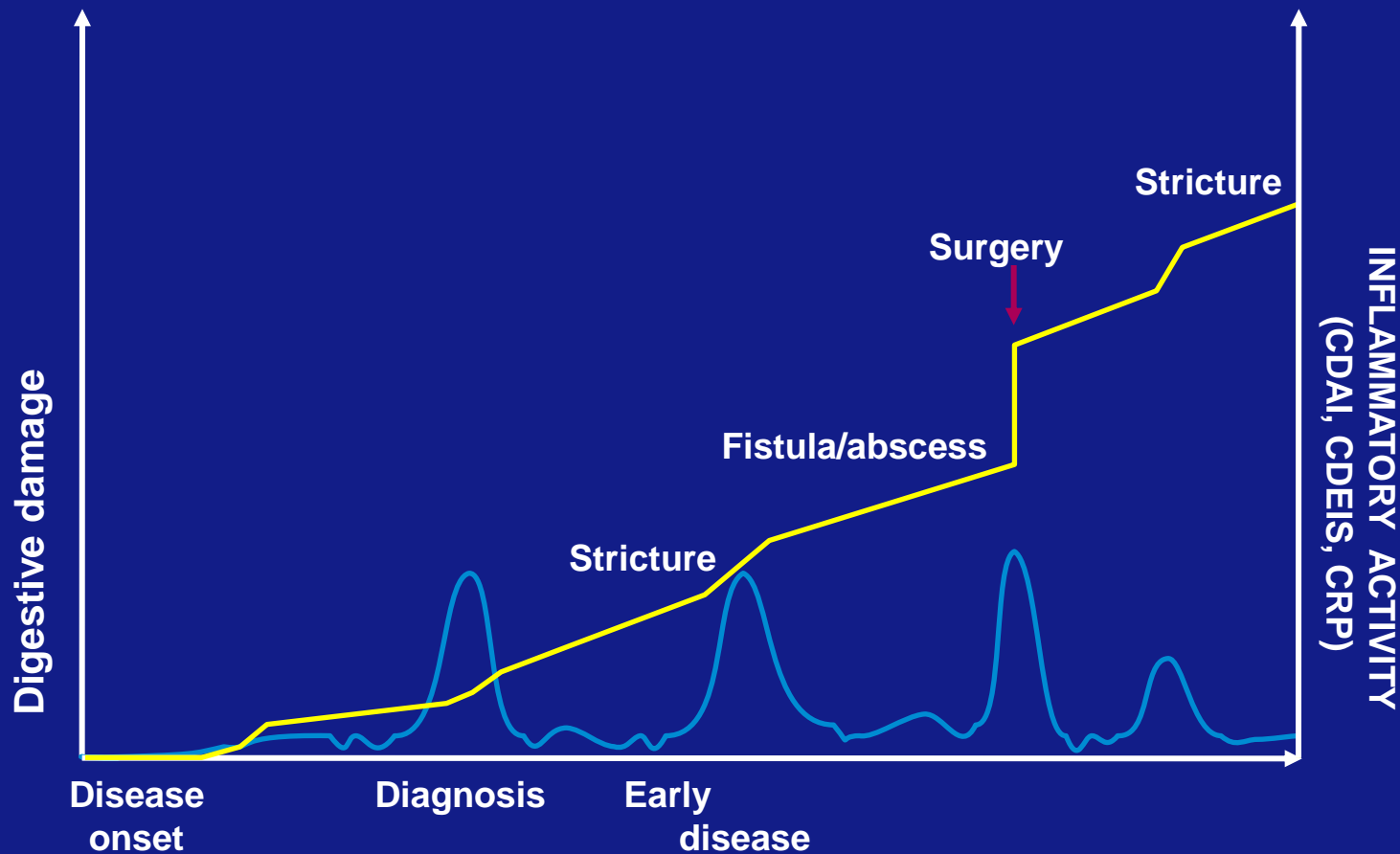


# Πορεία – πρόγνωση (UC)





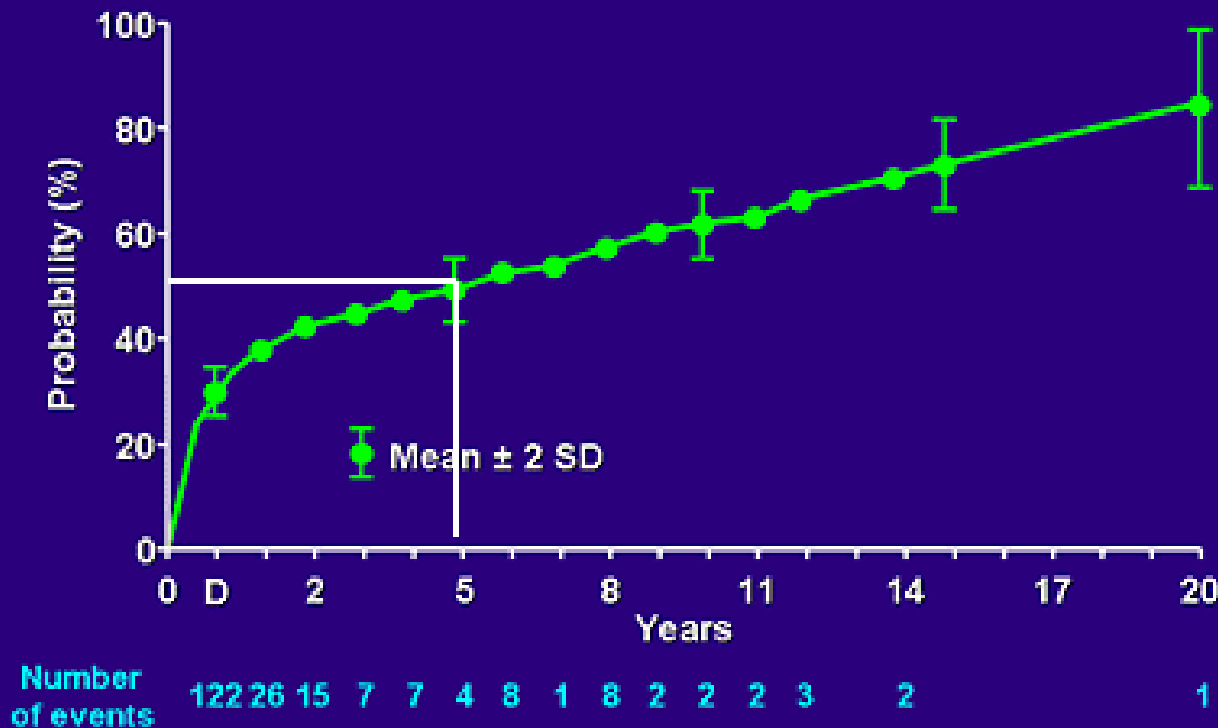
# Προοδευτική ιστική βλάβη λόγω υποτροπιάζουσας φλεγμονής



Activity in a theoretical patient with Crohn's disease

- 30-60% υποτροπή τον 1<sup>ο</sup> χρόνο

## Cumulative Probability of Surgical Intervention in Crohn's Disease



Munkholm P, et al. *Gastroenterology*. 1993;105:1716-1723.

>50% κορτιζονοεξαρτώμενη/ κορτιζονοάντοχη νόσο

# Έκβαση των ασθενών με CD μετά από θεραπεία με στεροειδή

Άμεση  
έκβαση\*  
(n = 74)

Πλήρης ύφεση  
58%  
(n = 43)

Μερική ύφεση  
26%  
(n = 19)

Μη ανταπόκριση  
16%  
(n = 12)

\*30 ημέρες μετά την έναρξη των στεροειδών

Έκβαση σε 1 έτος  
(n = 74)

Παρατεταμένη  
ανταπόκριση  
32%  
(n = 24)

Κορτιζονο-  
εξαρτώμενοι  
28%  
(n = 21)

Χειρουργείο  
38%  
(n = 28)





# ΘΕΡΑΠΕΙΑ IBD

- Φαρμακευτική
- Χειρουργική
- Διατροφική
- Επίτευξη της ύφεσης
- Διατήρηση της ύφεσης
- Θεραπεία επιπλοκών



# ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ - ACG

- **Ήπια**

- < 4 κενώσεις ημερησίως με ή χωρίς αίμα
- Όχι σημεία συστηματικής τοξικότητας
- Φυσιολογική ΤΚΕ

- **Μέτρια**

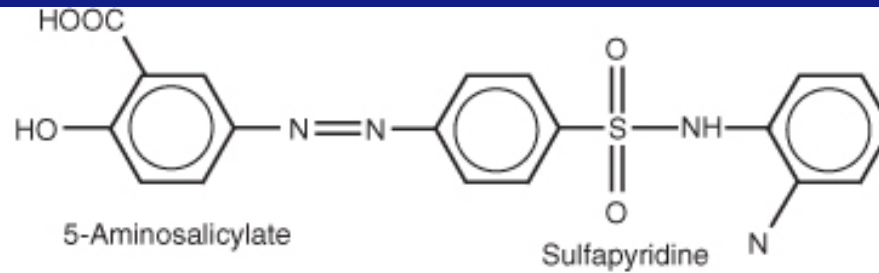
- $\geq 4$  κενώσεις ημερησίως
- Ελάχιστη τοξικότητα

- **Βαρειά**

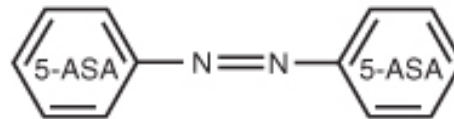
- >6 αιματηρές κενώσεις ημερησίως
- Σημεία συστηματικής τοξικότητας
  - Πυρετός
  - Ταχυκαρδία
  - Αναιμία
  - Υψηλή ΤΚΕ

# 5-ASA

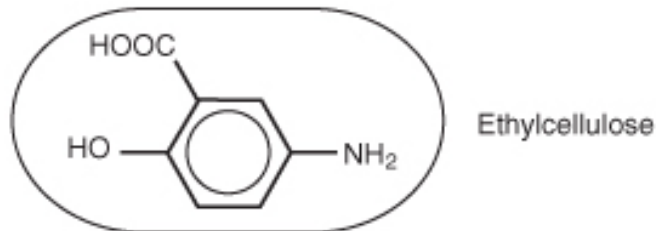
Sulfasalazine  
(Azulfidine®)



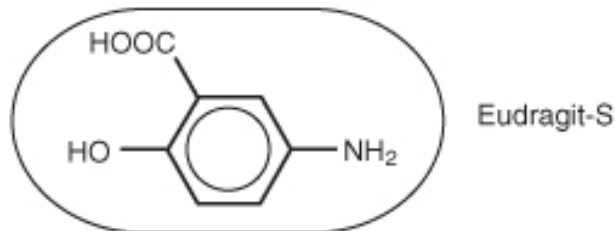
Olsalazine  
(Dipentum®)



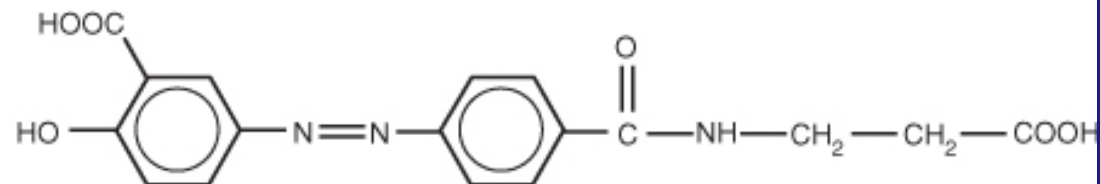
Mesalamine  
(Pentasa®)



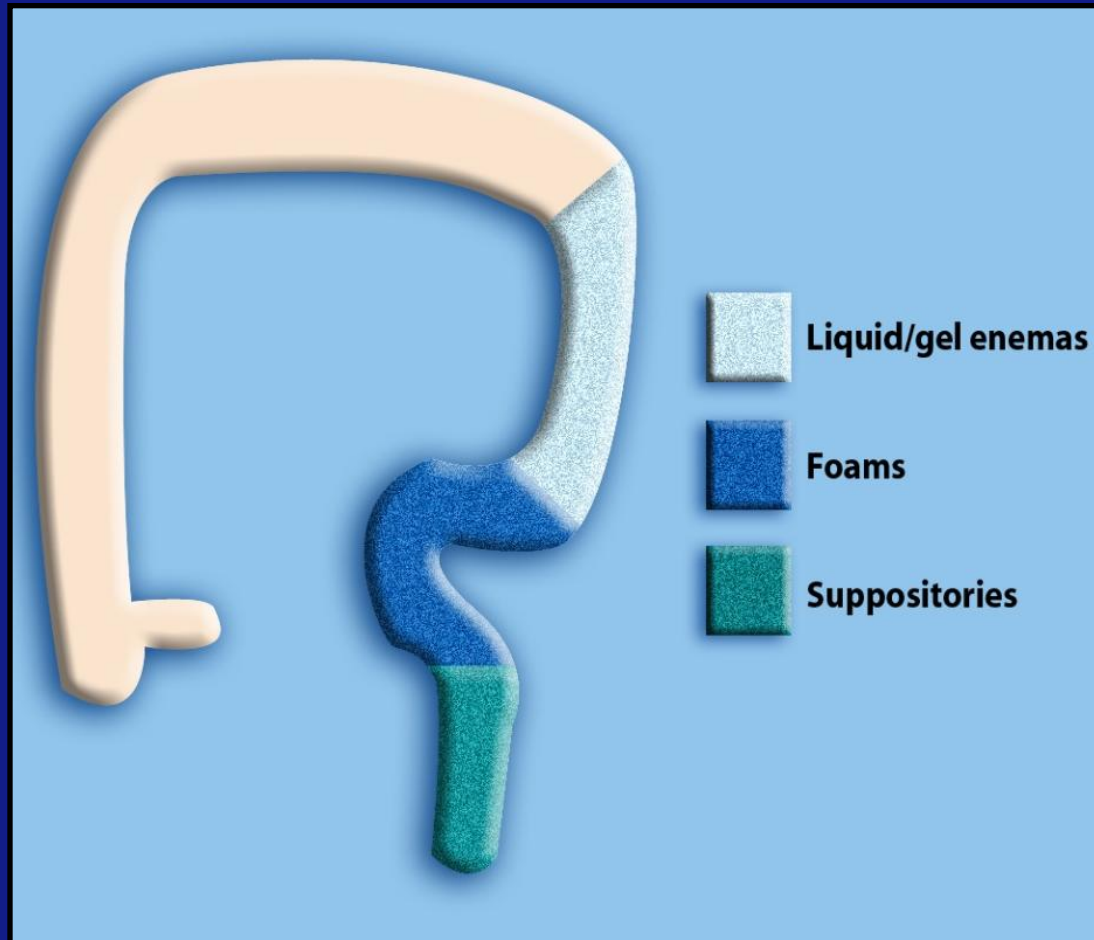
Mesalamine  
(Asacol®)



Balsalazide  
(Colazal®)



# Θεραπεία ενεργού περιφερικής κολίτιδας

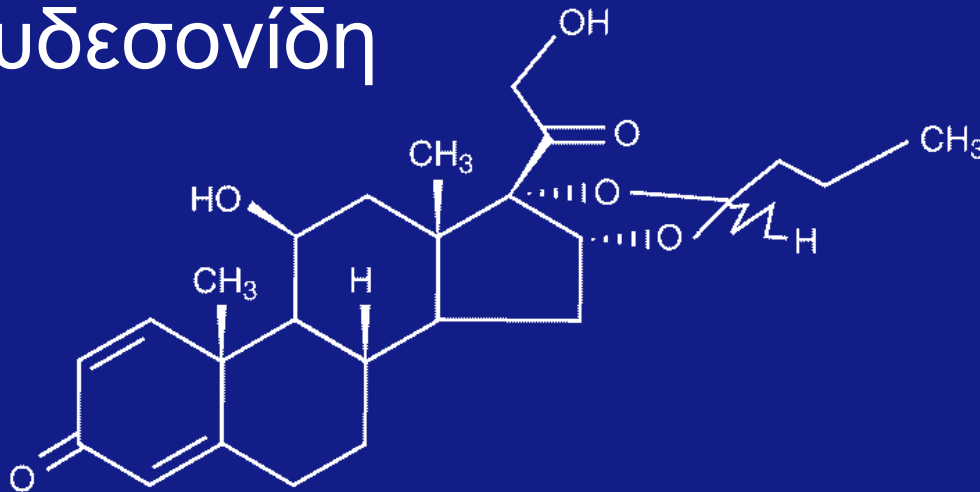


**Κατανομή τοπικών σκευασμάτων**

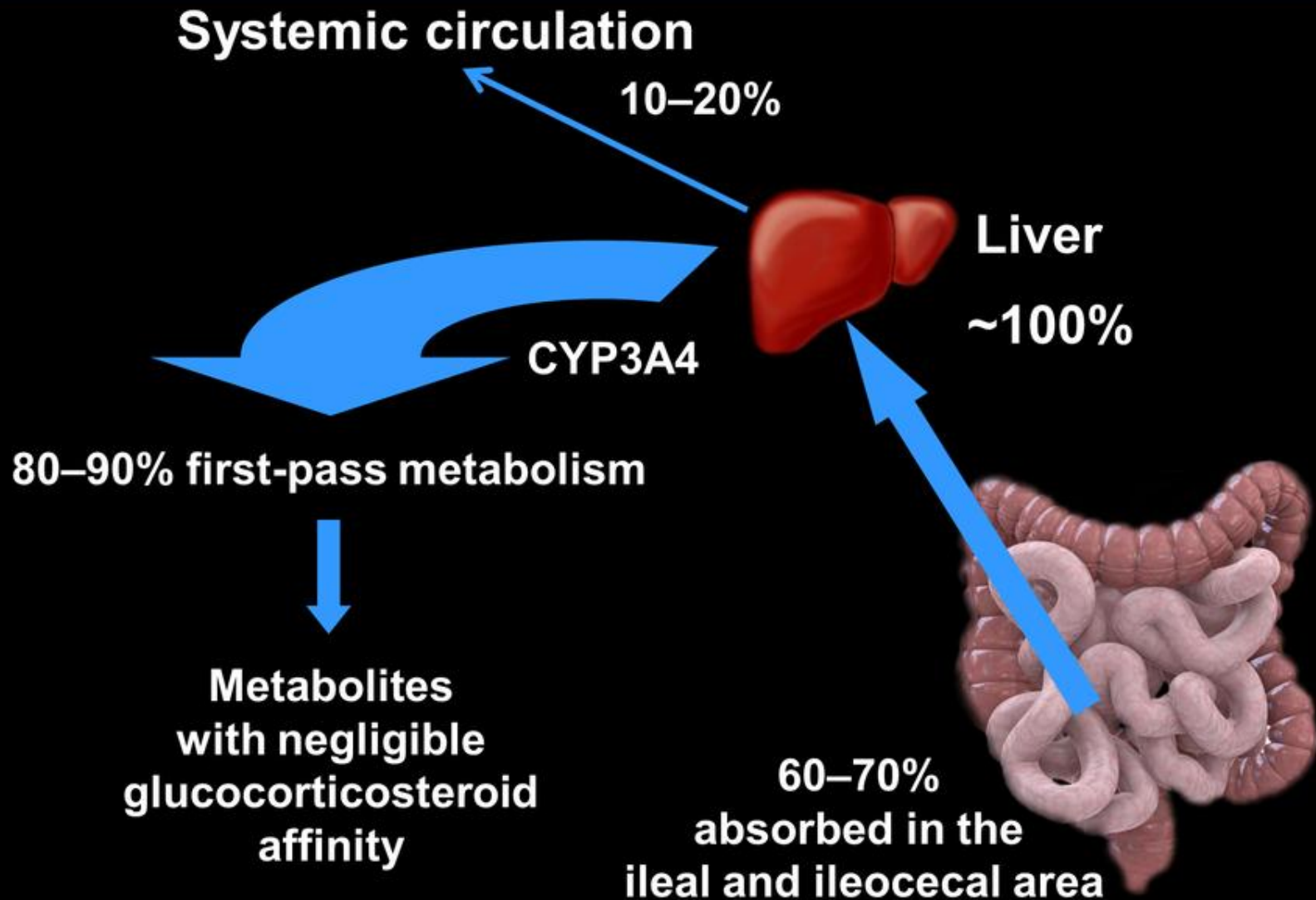
# Κορτικοστεροειδή

- Prednisolone
- Methylprednisolone
- Hydrocortisone

- βουδεσονίδη



# Budesonide absorption and metabolism





# Αντιβιοτικά

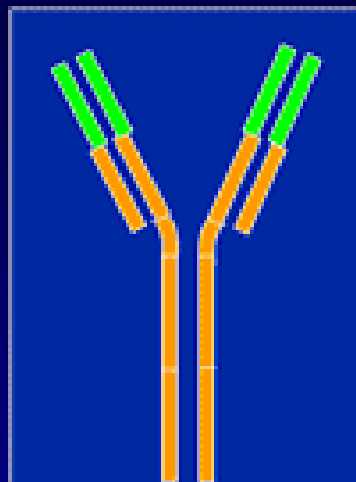
- Μετρονιδαζόλη (CD)
- Σιπροφλοξασίνη (CD)

# Ανοσοκατασταλτικά

- Αζαθιοπρίνη (UC, CD)
- 6-μερκαπτοπουρίνη (UC, CD)
- Μεθοτρεξάτη (CD)
- Κυκλοσπορίνη (UC)
- Tacrolimus (CD)

# Anti-TNF $\alpha$

## Construct of Anti-TNF- $\alpha$ Biologic Agents

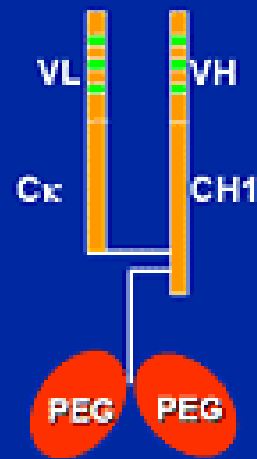


**Chimeric**

**Infliximab**

**IgG<sub>1</sub> isotype**

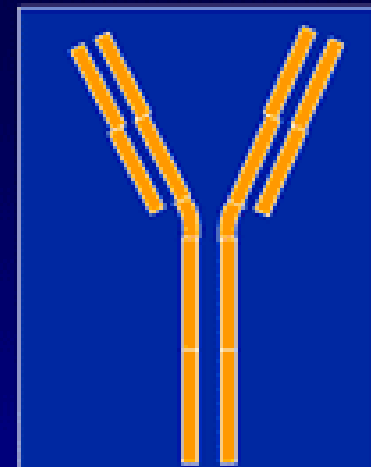
**75% human**



**Pegylated  
Humanized**

**CDP870  
Certolizumab**

**95% human**



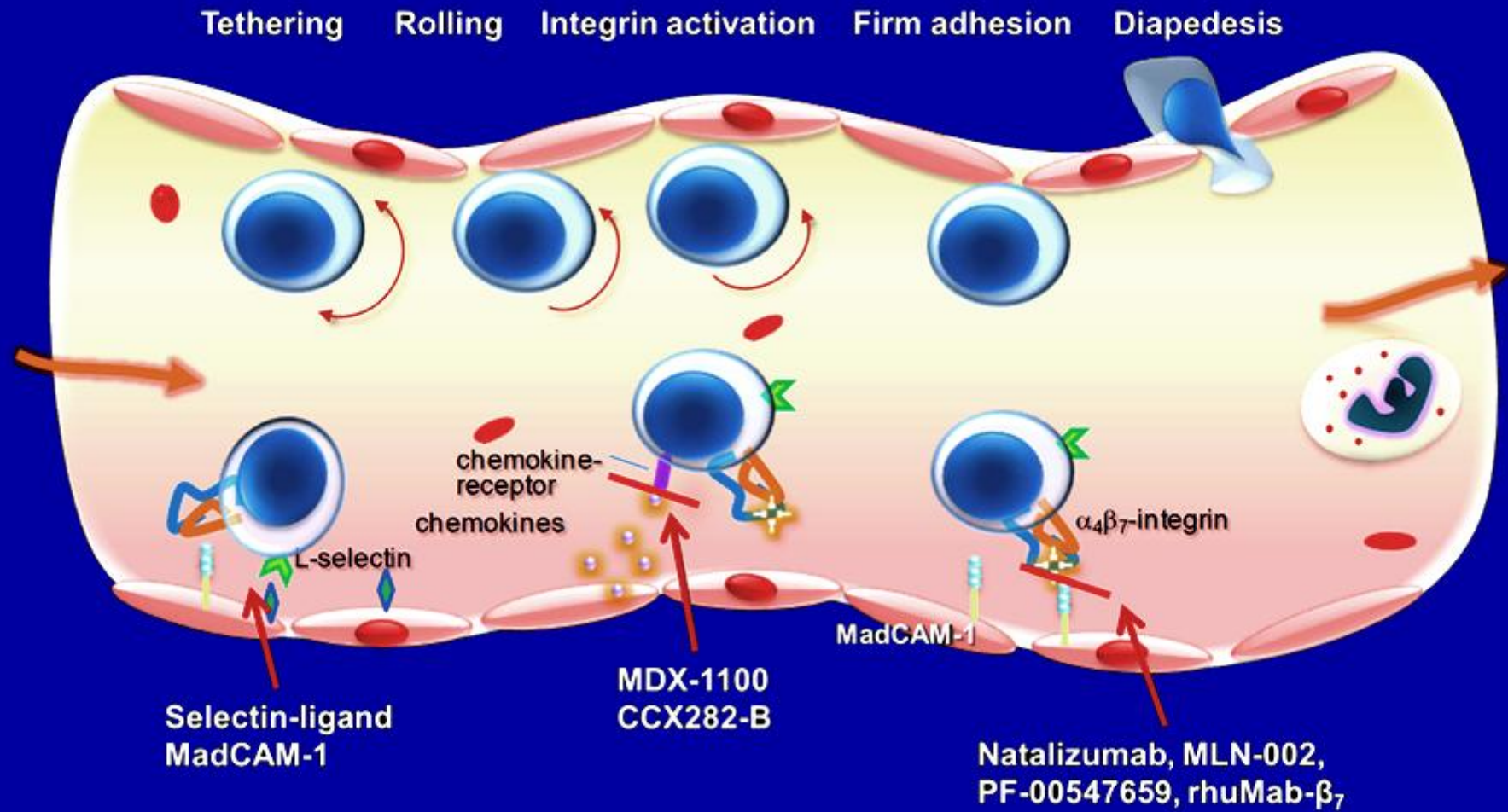
**Human**

**D2E7  
Adalimumab**

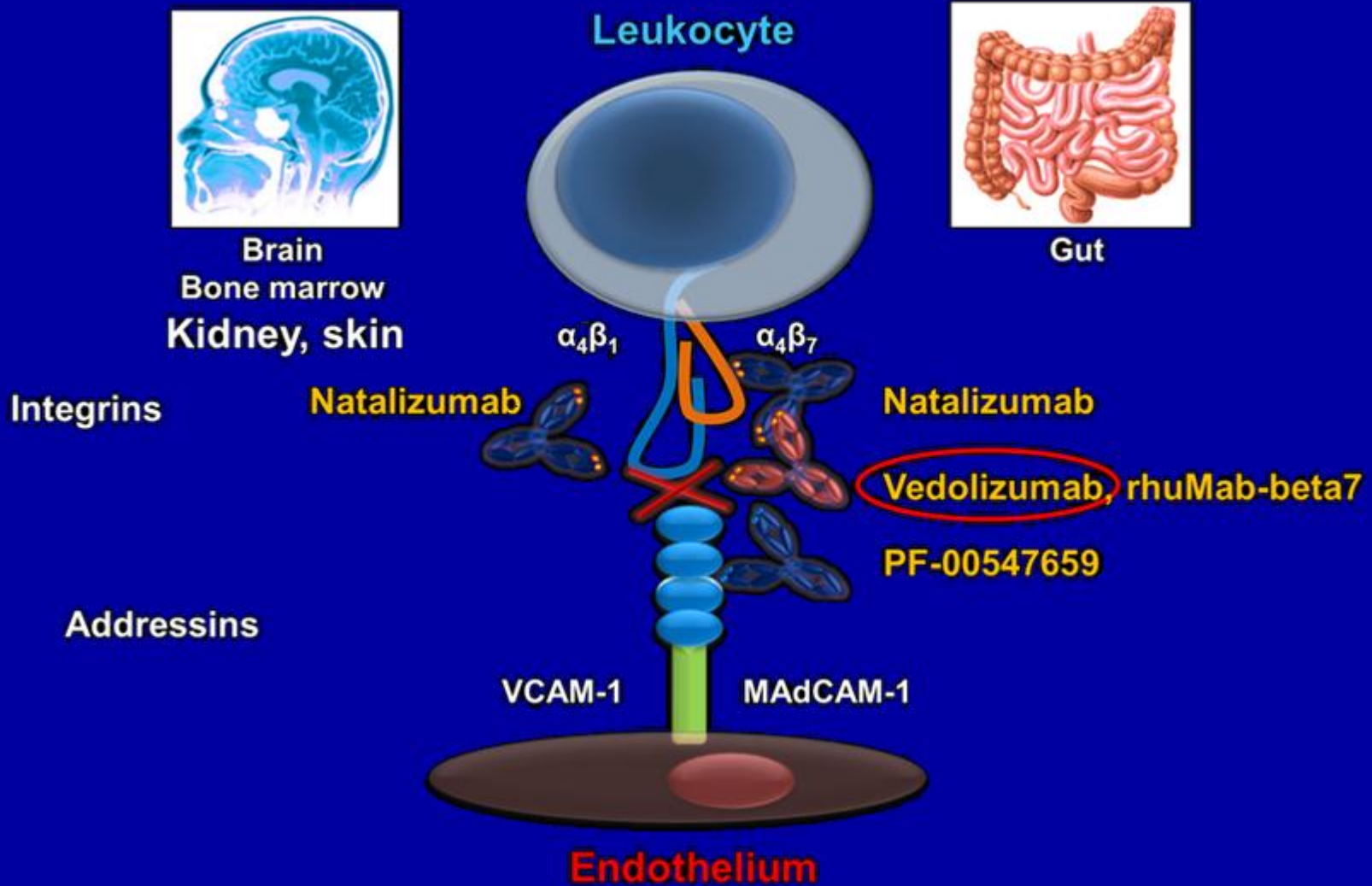
**IgG<sub>1</sub> isotype**

**100% human**

# Αναστολή μορίων προσκόλλησης ΑΝΤΙ-ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΕΣ



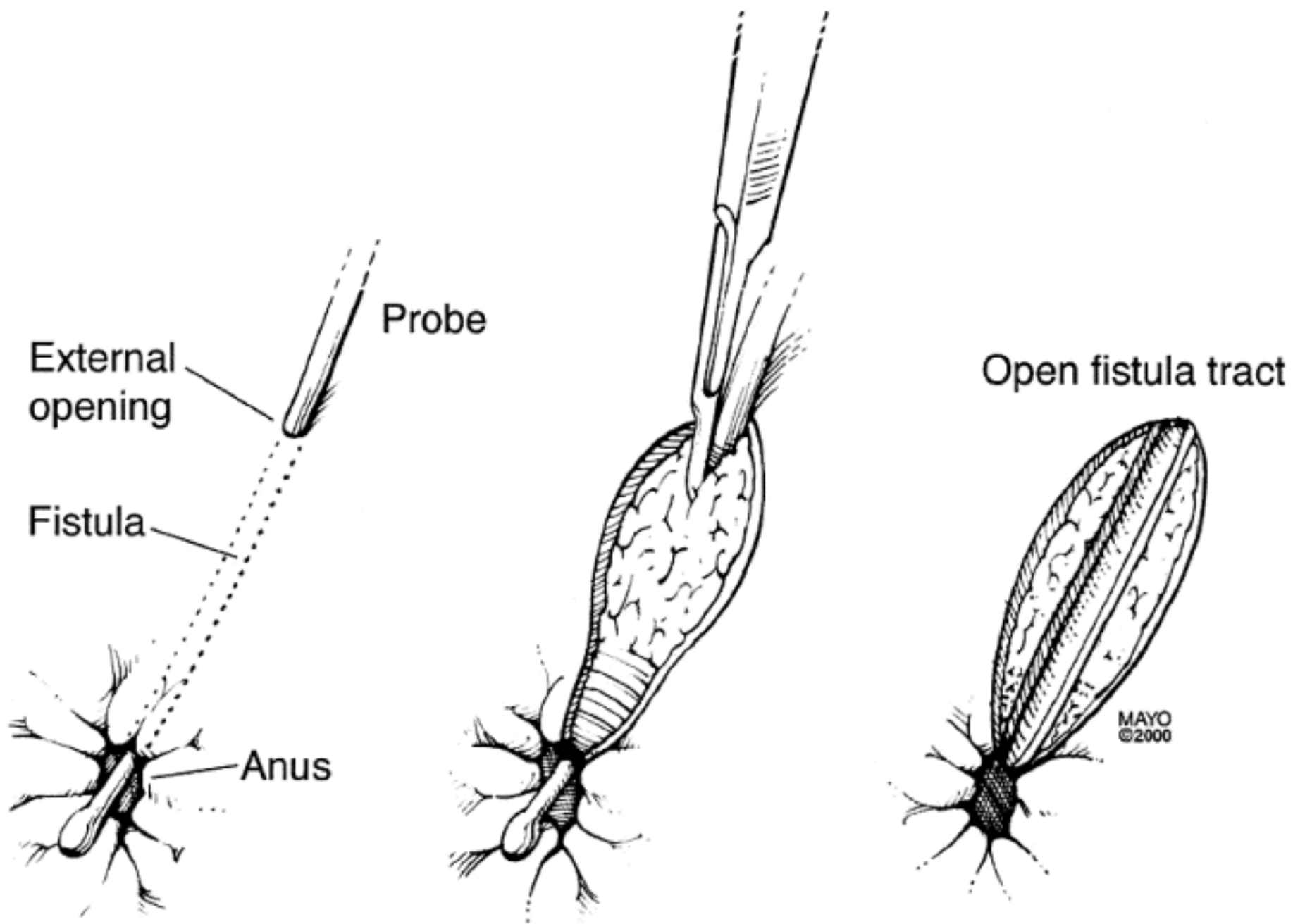
# Μηχανισμός δράσης vedolizumab





# Νόσος Crohn – χειρουργική θεραπεία

- Παροχέτευση αποστημάτων
- Οξείες επιπλοκές (ειλεός)
- Εντοπισμένη ειλεϊκή νόσος με στενωτικά φαινόμενα
- Στενώσεις λεπτού εντέρου
- Περιπρωκτική νόσος

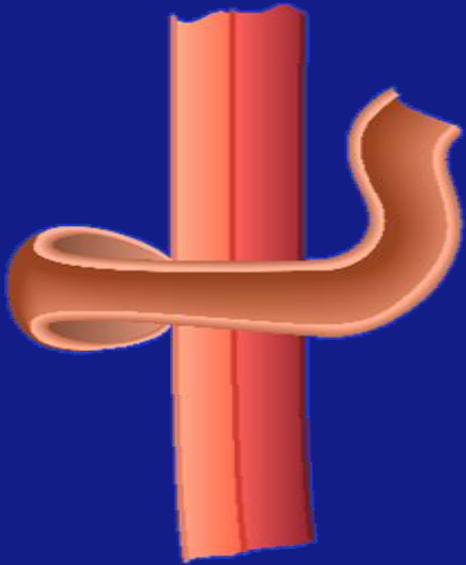




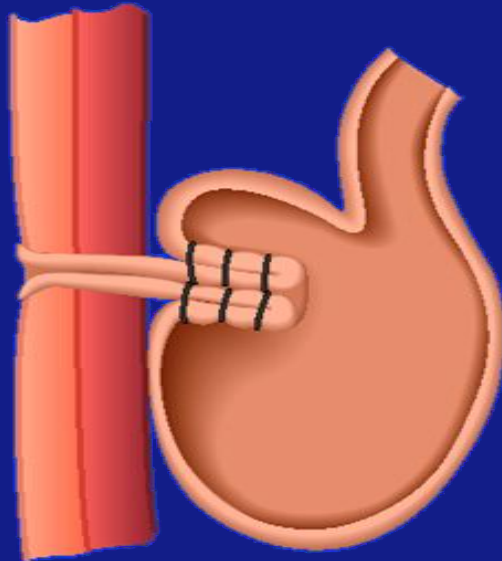
# Ελκώδης κολίτιδα – χειρουργική θεραπεία

- Μη ελεγχόμενη αιμορραγία
- Τοξικό megacolon – διάτρηση
- Ανθεκτική νόσος
- Δυσανεξία στη φαρμακευτική θεραπεία
- Δυσπλασία / καρκίνος

**Conventional ileostomy  
(Brooke)**



**Continent ileostomy  
(Kock pouch)**



**Ileoanal anastomosis  
with reservoir**

