

# Φλεγμονώδεις Εντεροπάθειες

Γαρυφαλλιά Πουλάκου  
Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ  
Δ' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ

# Πλάνο

- Ορισμός και επιδημιολογία ΙΦΝΕ
- Παθογένεια
- Κλινική εικόνα
- Διάγνωση
- Εξωεντερικές εκδηλώσεις

# Φλεγμονώδης Εντεροπάθεια

## Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

### Ορισμός

- Κατάσταση που χαρακτηρίζεται από τάση χρόνιας ή υποτροπιάζουσας ανοσοδιέγερσης και φλεγμονής στο γαστρεντερικό σωλήνα
- Σήμερα θεωρείται ότι αποτελεί δυσλειτουργική ανοσολογική απάντηση του ξενιστή στο μικροπεριβάλλον του γαστρεντερικού σωλήνα
- Νόσος Crohn's και Ελκώδης Κολίτιδα

# Επιδημιολογία

- Στη δεκαετία του 1960 υπερείχε κατά πολύ η ΕΚ
- Σήμερα η επίπτωση τείνει να εξισωθεί, ενώ η συνολική επίπτωση διεθνώς έχει αυξητικές τάσεις
- Στον αναπτυγμένο κόσμο πιο συχνή η ΙΦΝΕ σε σχέση με τον αναπτυσσόμενο (αστικός τρόπος ζωής και ευκρατο-ψυχρό κλίμα)
- Διεθνώς η επίπτωση της ΙΦΝΕ είναι περίπου 0.5-24.5 cases per 100,000 person-years για την ΕΚ και 0.1-16 cases per 100,000 person-years για τη νόσο του Crohn, ενώ ο ετήσιος επιπολασμός της ΙΦΝΕ είναι 396 cases per 100,000 persons
- 10% των περιπτώσεων ΙΦΝΕ κατ' έτος αλλάζουν διάγνωση:

v.C  ΕΚ

# Νόσος Crohn's (v.C)

- **Χρόνια φλεγμονή**
  - **Δυνατόν να αφορά οποιοδήποτε σημείο της πεπτικής οδού από το στόμα ως το δακτύλιο του ορθού**
  - **Αυξημένη προδιάθεση για προσβολή του τελικού ειλεού και της εγγύς μοίρας του παχέος εντέρου (τελική ειλείτιδα)**

# Ελκώδης Κολίτιδα (ΕΚ)

- Φλεγμονώδης διαταραχή που προσβάλλει κατεξοχήν το ορθό και επεκτείνεται κεντρομόλα σε άλλοτε άλλη έκταση του παχέος εντέρου

# Επιδημιολογία ΙΦΝΕ

- Σχεδόν 1:1 προσβολή των δυο φύλων, μικρή υπεροχή γυναικών
- Η ηλικία προσβολής έχει κωδωνοειδή καμπύλη
- Η κορυφή αντιπροσωπεύει τη 2<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής
- Η πλειονότητα των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται στις ηλικίες μεταξύ 15-40 ετών
- Μια δεύτερη μικρή κορυφή διαμορφώνεται (με αυξητικές τάσεις) στην ηλικία των 55-65 ετών

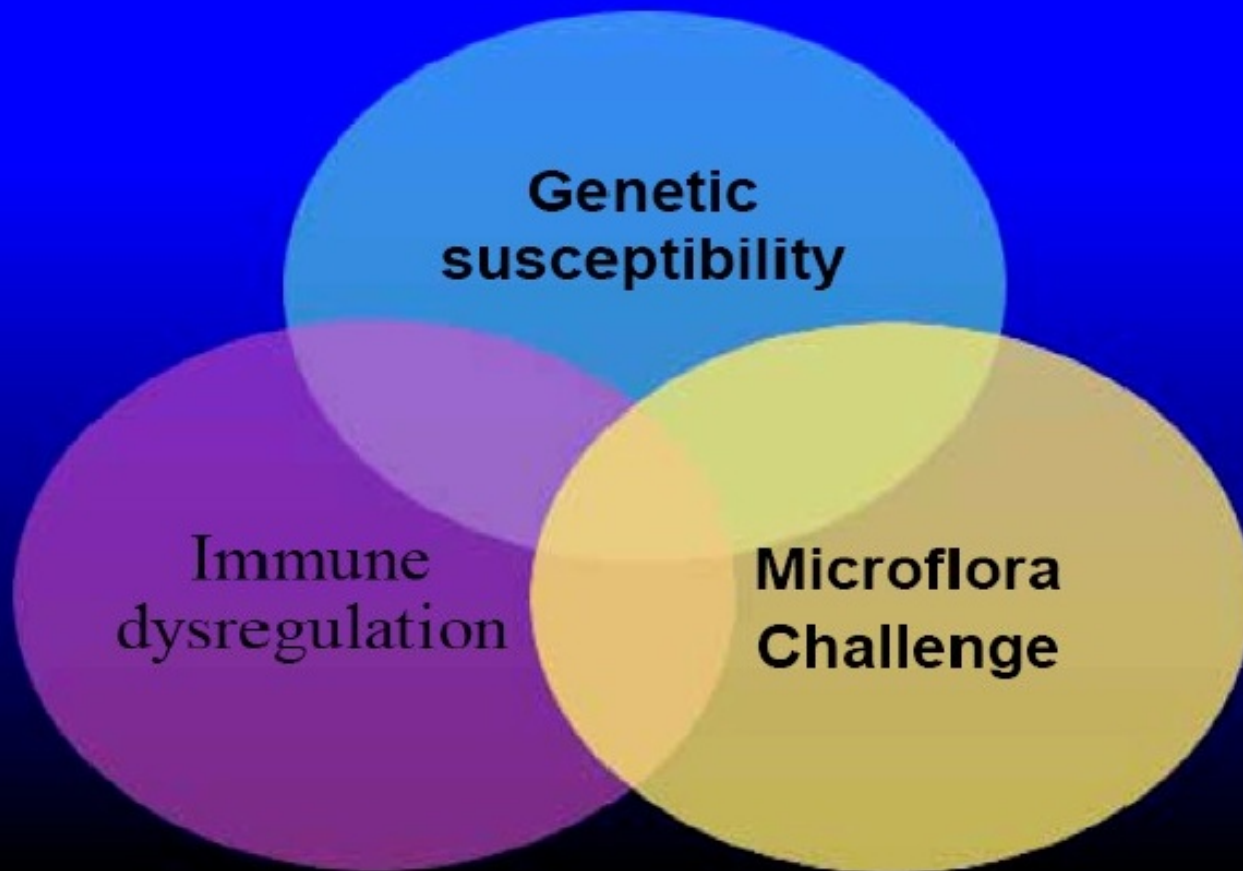
# Επιδημιολογία ΙΦΝΕ

- Φυλετικές διαφορές
  - Λευκοί> Αφρικανοί>Ασιάτες
- Εθνοτικές διαφορές
  - Εβραίοι>μη Εβραίοι
    - Ashkenazi>Sephardic
- Οικογενειακή διασπορά
  - 5% σε παιδί με γονέα πάσχοντα
  - Χ5-Χ20 ο σχετικός κίνδυνος σε 1ου βαθμού συγγενείς
- Μελέτες διδύμων (πιο ισχυρη στη νC!)
  - Μονοζυγωτικά (70%)>διζυγωτικά (5-10%)



# Παθογένεση

## Etiologic Factors in IBD



# Environmental Triggers

Infections

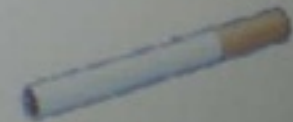
Antibiotics



Diet



Smoking



Stress



NSAIDs



IBD



↑ Ζωικές πρωτεΐνες προδιάθεση?  
– Φυτικές ίνες προστασία?

Εκλυτικό για την νC,  
προστατευτικό για την ΕΚ

Οι παρασιτώσεις  
προστατευτικές???

# Γενετική Προδιάθεση

## Ο γόνος *CARD15*

- Στο Chromosome 16 αναγνωρίστηκαν 3 πολυμορφισμοί [single nucleotide polymorphisms (SNPs)] στο *NOD2* gene (που μετονομάστηκε σε *CARD15*)
- Ο γόνος *CARD15* συσχετίζεται με ευαισθησία στην εμφάνιση Crohn's disease κυρίως με εντόπιση στον ειλεό και δεξιό κόλον αλλά και με τη φυσική εξέλιξη της νόσου
- Ο *CARD15* είναι ένας γόνος με 60 παραλλαγές εκ των οποίων μόνο 3 παίζουν ρόλο στην εμφάνιση Crohn's και μόνο στο **27% των ασθενών με τη νόσο**
- Ο γόνος εμπλέκεται στο ενδογενές σύστημα της άνοσης απάντησης και τα προϊόντα του αφορούν το μονοπάτι που αναγνωρίζει μικροβιακά προϊόντα στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή

# Γενετική Προδιάθεση...

## Ένα πεδίο με μελλοντικές θεραπευτικές εφαρμογές

- 2 single nucleotide polymorphisms in the *IL23R* gene, which encodes 1 subunit of the **interleukin-23 receptor protein**
- **Arg381Gln substitution** is associated with childhood onset of IBD in Scotland.
  - These gene products appear to be involved in regulating **adaptive immunity**
- *CCR6*, *IL12B*, *STAT3*, *JAK2*, *LRRK2*, *CDKAL1*, and *PTPN22*. Most of these genes are involved in **signal transduction in immune function**
- An association was found with the *ATG16L1* gene, and a number of other loci involved in the **autophagosome pathway that processes intracellular bacteria**

# WHO symptoms indicating IBD

- Διάρροια: με πρόσμιξη αίματος ή βλέννης, μπορεί να παρουσιάζεται τη νύχτα και να συνοδεύεται από ακράτεια
- Δυσκοιλιότητα: μπορεί να είναι το πρώιμο σύμπτωμα της ελκώδους κολίτιδας, ιδίως αν η νόσος περιορίζεται στο ορθό
- Διαταραχή της κινητικότητας του εντέρου: με πόνο ή παρουσία αίματος στις κενώσεις, έπειξη ή και τεινεσμό
- Κοιλιακό άλγος και κράμπες: κυρίως στο δεξιό πλάγιο της κοιλίας (Crohn disease) ή στο αριστερό πλάγιο (σε μέτρια προς σοβαρή ελκώδη κολίτιδα)
- Ναυτία και έμετος: πιο συχνά στη νόσο Crohn

# Συστηματικές εκδηλώσεις

- Απώλεια βάρους, πυρετός, εφιδρώσεις, κακουχία και αρθραλγίες
- Χαμηλή πυρετική κίνηση μπορεί να προοιωνίζει υποτροπή της νόσου
- Οι ασθενείς συχνά έχουν μεγάλη κακουχία, ως αποτέλεσμα της αναιμίας, του πόνου και της φλεγμονής
- Οι υποτροπές πορεί να συμβούν με αφορμή stress, λοιμώξεις, ή άλλες ασθένειες, εγκυμοσύνη, διαιτητικά προβλήματα, λήψη καθαρτικών ή αντιβιοτικών ή εγκατάλειψη της φαρμακευτικής αγωγής
- Στα παιδιά μπορεί να εκδηλωθεί καθυστέρηση της ανάπτυξης ή της σεξουαλικής ωρίμανσης
- 10-20% των ασθενών διαγιγνώσκονται με εξωεντερικές εκδηλώσεις

# Συμπτωματολογία ΙΦΝΕ

- Αιμορραγικές κενώσεις με τεινεσμό συνήθως απαντούν στην ΕΚ
- Χαλαρές κενώσεις παρουσιάζονται όταν το κόλον ή ο τελικός ειλεός έχουν εκτεταμένη προσβολή
- 50% των ασθενών με ν. Crohn εμφανίζονται με νόσο στο ορθό-περίναιο (συρίγγιο ή απόστημα)
- Σπανίως η ν. Crohn εκδηλώνεται ως άλγος δεξιού υποχονδρίου ως επί σκωληκοειδίτιδας
- Απώλεια βάρους πιο συνήθης στη ν. Crohn (δυσασπορρόφηση ή καχεξία ή αυτόματη προσαρμογή του ασθενούς σε μειωμένη πρόσληψη τροφής)

## ***CLINICAL***

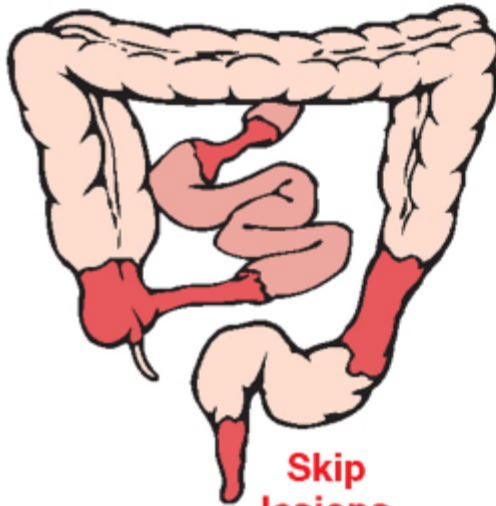
## ***Ulcerative Colitis***

## ***Crohn's Disease***

Gross blood in stool	Yes	Occasionally
Mucus	Yes	Occasionally
Systemic symptoms	Occasionally	Frequently
Pain	Occasionally	Frequently
Abdominal mass	Rarely	Yes
Significant perineal disease	No	Frequently
Fistulas	No	Yes
Small-intestinal obstruction	No	Frequently
Colonic obstruction	Rarely	Frequently
Response to antibiotics	No	Yes
Recurrence after surgery	No	Yes
ANCA-positive	Frequently	Rarely
ASCA-positive	Rarely	Frequently

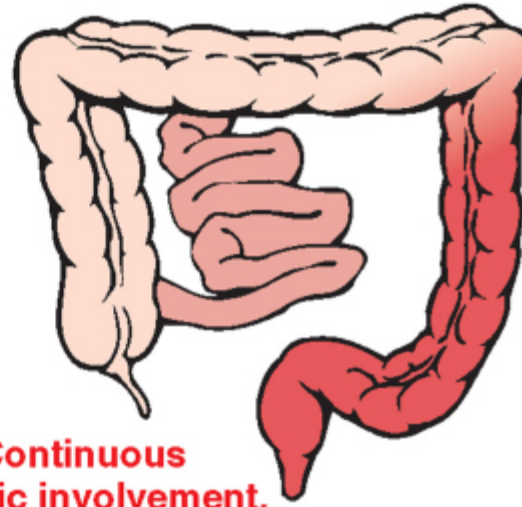


## CROHN DISEASE

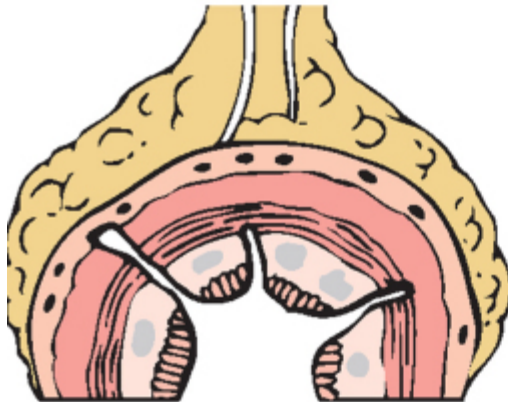


**Skip  
lesions**

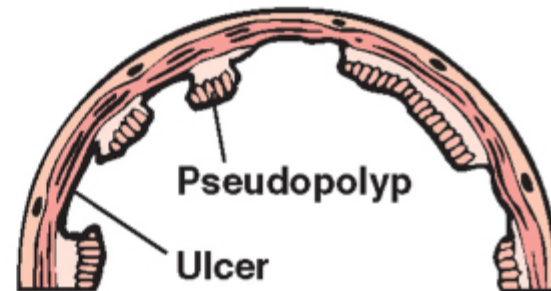
## ULCERATIVE COLITIS



**Continuous  
colonic involvement,  
beginning in rectum**



**Transmural inflammation  
Ulcerations  
Fissures**



**Pseudopolyp  
Ulcer**

# Γωνιακή χειλίτιδα



# Διαφορική Διάγνωση

## **Κοιλιακό άλγος, Διάρροια ± αιμορραγία ± ενδοσκοπικά έλκη**

- Ischemic colitis
- Radiation-induced colitis
- Arteriovenous malformations
- Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy
- Behcet disease
- Intestinal tuberculosis
- Colorectal malignancy

## **Διάρροια**

- Celiac disease
- Microscopic colitis
- Irritable bowel syndrome
- Lactose intolerance
- Functional diarrhea
- Gastrointestinal infections (eg, intestinal tuberculosis, amebiasis, chronic Yersinia infection and antibiotic-associated colitis/Clostridium difficile infection)

# Εργαστηριακές ενδείξεις

Εξέταση	Διαταραχή	Σχόλιο
CRP	Αύξηση	Δείκτης ενεργότητας
TKE	Αύξηση	Δείκτης ενεργότητας
B12	Μείωση	δυσασπορρόφηση
Folate	Μείωση	δυσασπορρόφηση
Ferrum	Μείωση	Δυσασπορρόφηση/απώλεια
Ferritin/transferrin	Μείωση ή αύξηση	Πρωτεΐνες οξείας φάσης
Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA)	Αύξηση	Ελκώδη κολίτιδα
anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibodies (ASCA)	Αύξηση	Crohn disease, δείκτης χειρουργικής επιπλοκής
WBC, PLT	Αύξηση	Φλεγμονή

# Lab Findings

	<b>p-ANCA</b>	<b>Antiglycan antibodies</b>
<b>Crohn's Disease</b>	<b>Positive in 15%</b>	<b>Positive in 75%</b>
<b>Ulcerative Colitis</b>	<b>Positive in 85%</b>	<b>Positive in 5%</b>

# Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου/εξωεντερικές εκδηλώσεις

## Νόσος Crohn's

(βλάβες περί τον δακτύλιο⇒↑ κινδύνου)

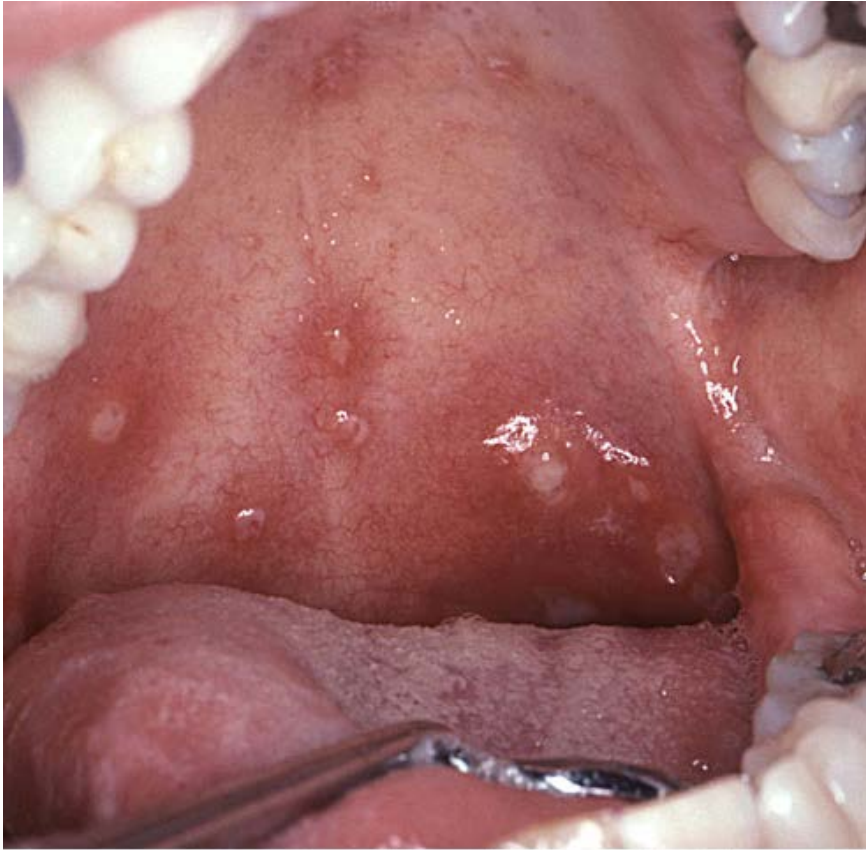
- Οζώδες ερύθημα 15%
- Γαγγραινώδες πυόδεσμα <5%
- Αφθώδης στοματίτιδα
- Ψωρίαση 5-10%
- Περιφερική αρθρίτιδα
- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (HLA B27+)
- Ηπατική στεάτωση, χολολιθίαση
- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Νεφρολιθίαση
- Οστεοπώρωση
- Αμυλοείδωση
- Επιπεφυκίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, ραγοειδίτιδα **επισκληρίτιδα**

## Ελκώδης κολίτις

- Οζώδες ερύθημα 10%
- Γαγγραινώδες πυόδεσμα ως 12%
- Ψωρίαση 5-10%
- Περιφερική αρθρίτιδα
- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (HLA B27+)
- Ηπατική στεάτωση, χολολιθίαση
- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Νεφρολιθίαση
- Οστεοπώρωση
- Αμυλοείδωση
- Επιπεφυκίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, ραγοειδίτιδα



# Aphthous Ulcers



# Γαγγραινώδες Πυόδεσμα





# Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις υποδηλώνουν ενεργότητα της ΙΦΝΕ?

- Εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς, το δέρμα και τις αρθρώσεις (άφθες, οζώδες ερυθημα, αρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων, επισκληρίτιδα) υποδηλούν ενεργό νοσο
- Γαγγραινώδες πυόδερμα, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ραγοειδίτιδα, νεφρολιθίαση και χολολιθίαση δεν συνδυάζονται υποχρεωτικά με ενεργότητα της νόσου

# ***Ενδοσκοπικά Ευρήματα***

## ***Ulcerative Colitis***

## ***Crohn's Disease***

Φείδεται του ορθού	Σπάνια	Συχνά
Συνεχής προσβολή (κατά συνέχεια ιστού)	Ναι	Περιστασιακά
“Cobblestoning” Λιθόστρωτο	Όχι	Ναι
Κοκκίωμα στη βιοψία	Όχι	Κάποιες φορές (Παθογνωμονικό)

# ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

	<b><i>Ελκ. κολίτιδα</i></b>	<b><i>Νόσος Crohn's</i></b>
Λεπτό έντερο με διαταραχές	Όχι	Ναι
Προσβολή τελικού ειλεού	Περιστασιακά	Ναι
Τμηματική κολίτιδα	Όχι	Ναι
Ασύμμετρη κολίτιδα	Όχι	Ναι
Συρίγγια	Περιστασιακά	Συχνά

## **PATHOLOGIC FEATURES**

### **Ulcerative Colitis**

### **Crohn's**

**Inflammation**

**Mucosal and  
submucosal**

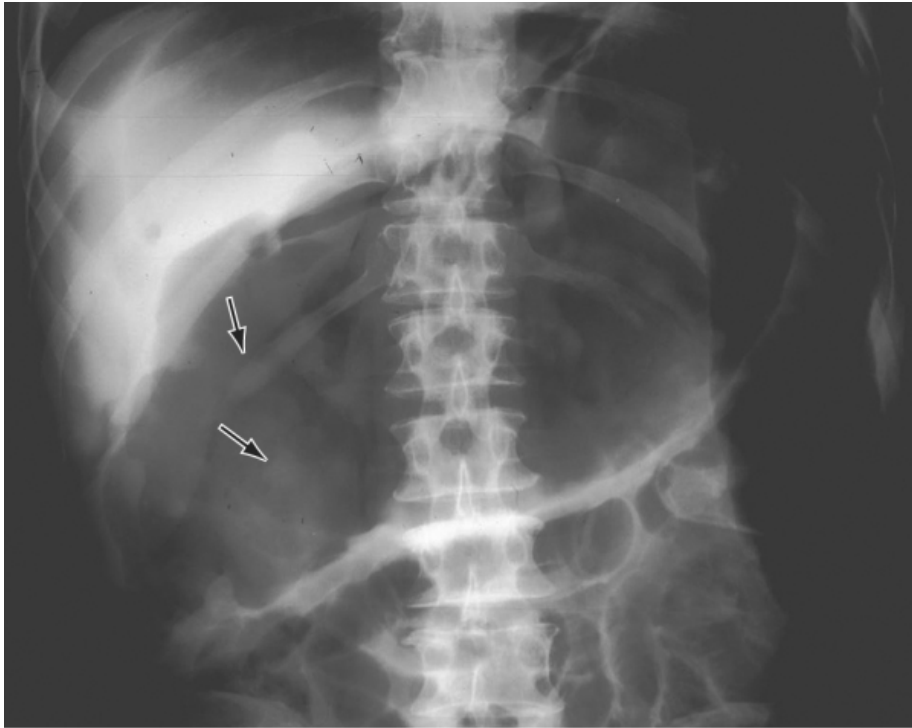
**Transmural**

**Granuloma**

**No**

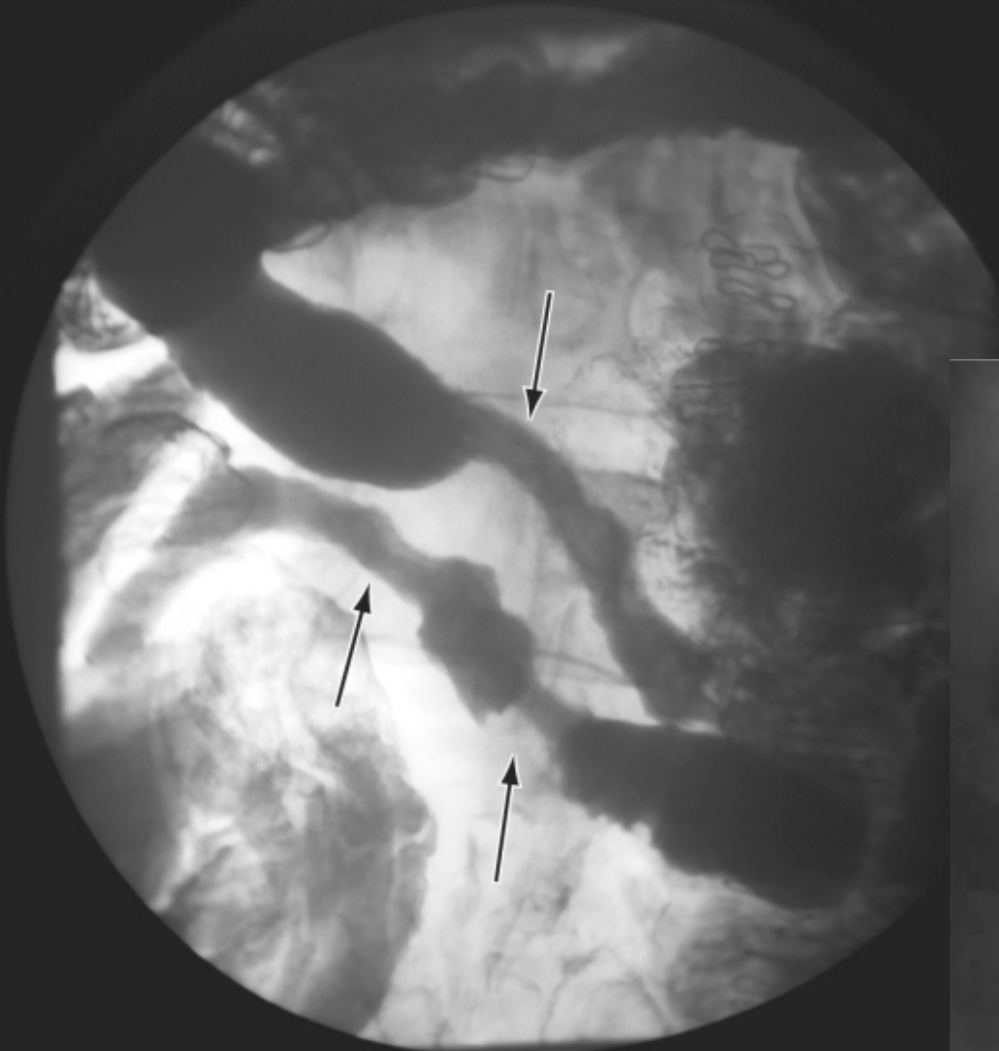
**Diagnostic when  
present**

# Τοξικό Μεγάκολο

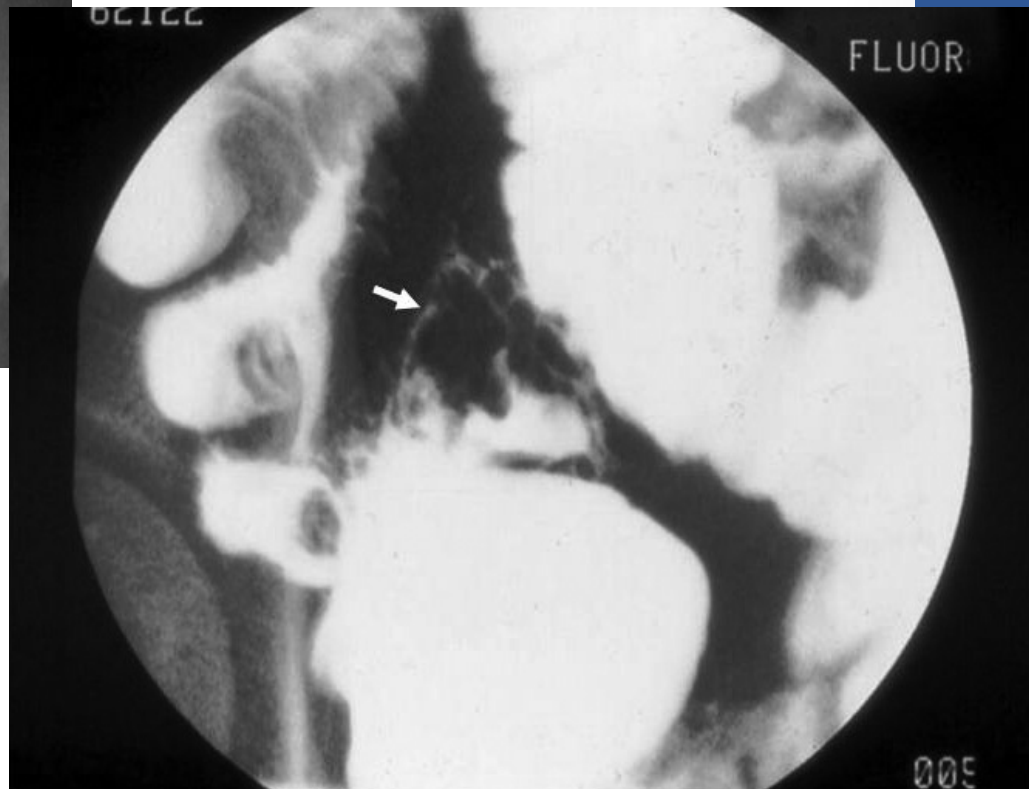


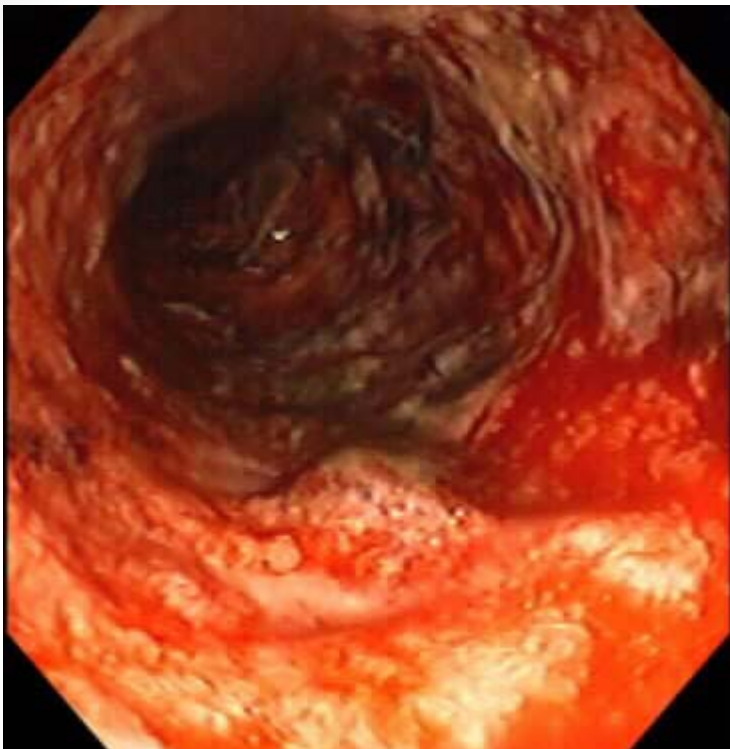
Αποτύπωμα «δακτυλων»  
Σε παρόξυνση ΕΚ

**Στενώσεις εντέρου σε  
Νόσο Crohn  
(βαριούχο γεύμα)**



# Εντερο-εντερικό συρίγγιο





**Σοβαρή Ελκώδης Κολίτιδα, σε ασθενή  
ολίγο προ της κολεκτομής**





**Ενδοσκοπική και  
Παθολογοανατομική  
εικόνα ψευδοπολυπόδων  
σε σοβαρή  
ελκώδη κολίτιδα**





Εικόνα λιθόστρωτου, συρίγγια, και περιοχές με αυξομειούμενη φλεγμονή σε v. Crohn



**Στένωση στον τελικό ειλεό σε ασθενή με νόσο Crohn**

**Η απουσία σημείων φλεγμονής μαρτυρά παρουσία συνδετικού ιστού  
(χρoνιότητα)**



# Νόσος Crohn



Φλεγμονή τελικού ειλεού



Colonoscopic image of a large ulcer and inflammation of the descending colon in a 12-year-old boy with Crohn disease.

# Τμηματική Εντερίτιδα (N. Crohn's)



# Ψευδοπολύποδες σε ΕΚ



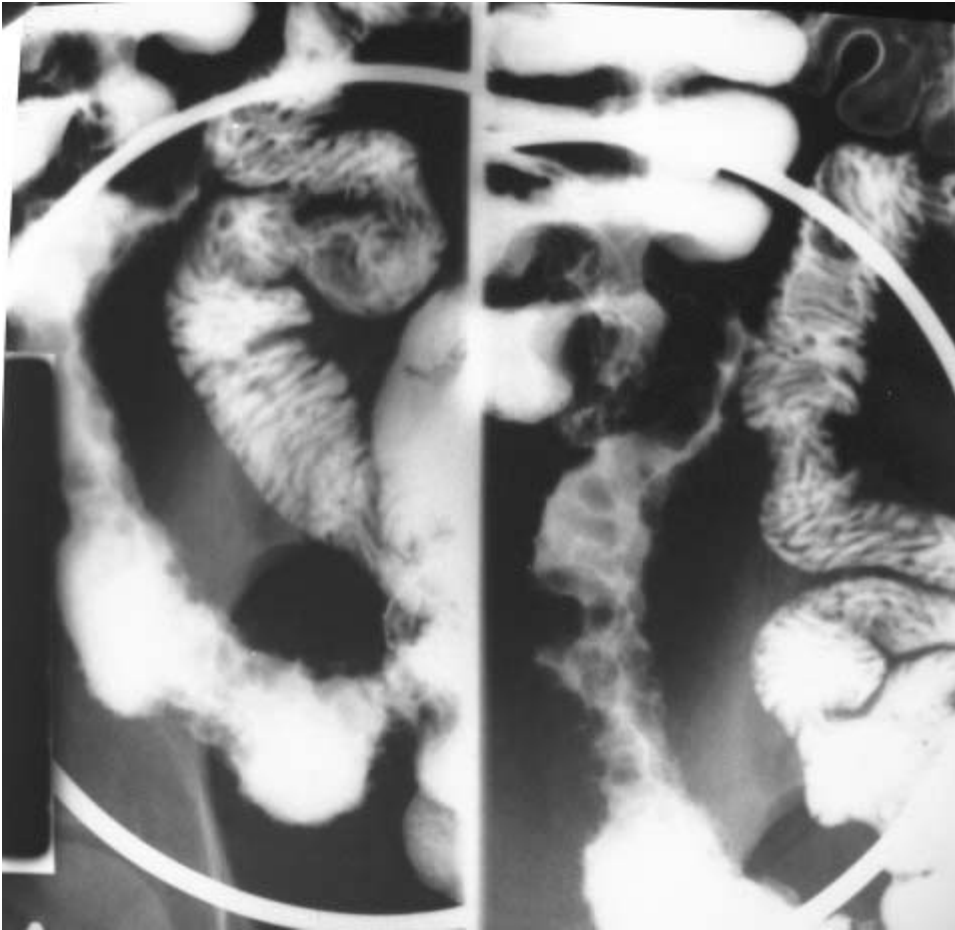


# Πανκολίτιδα σε ασθενή με 20ετή Ελκώδη Κολίτιδα





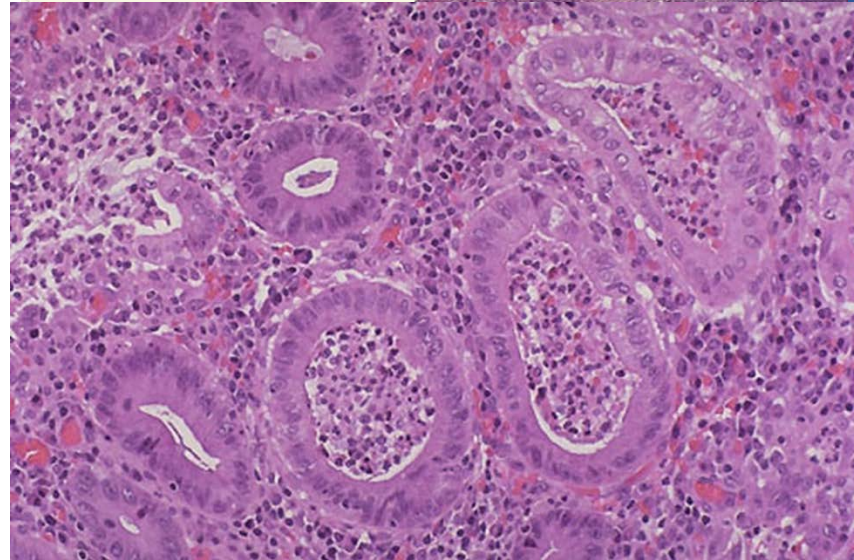
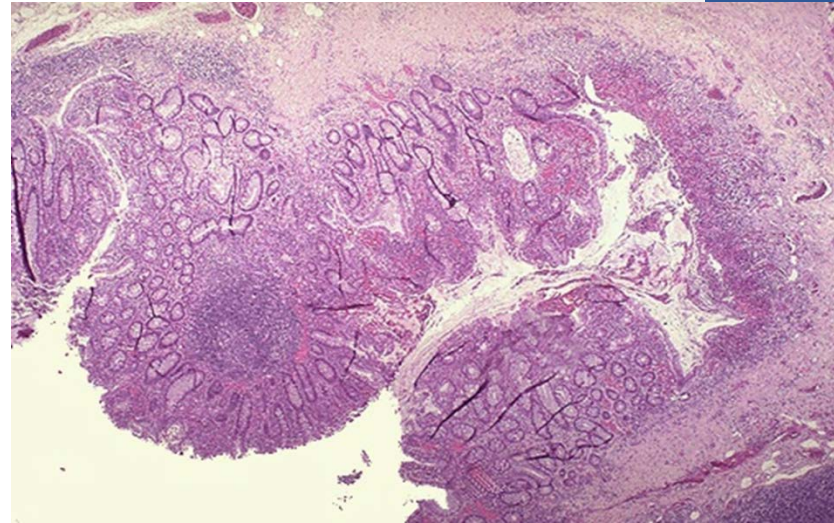
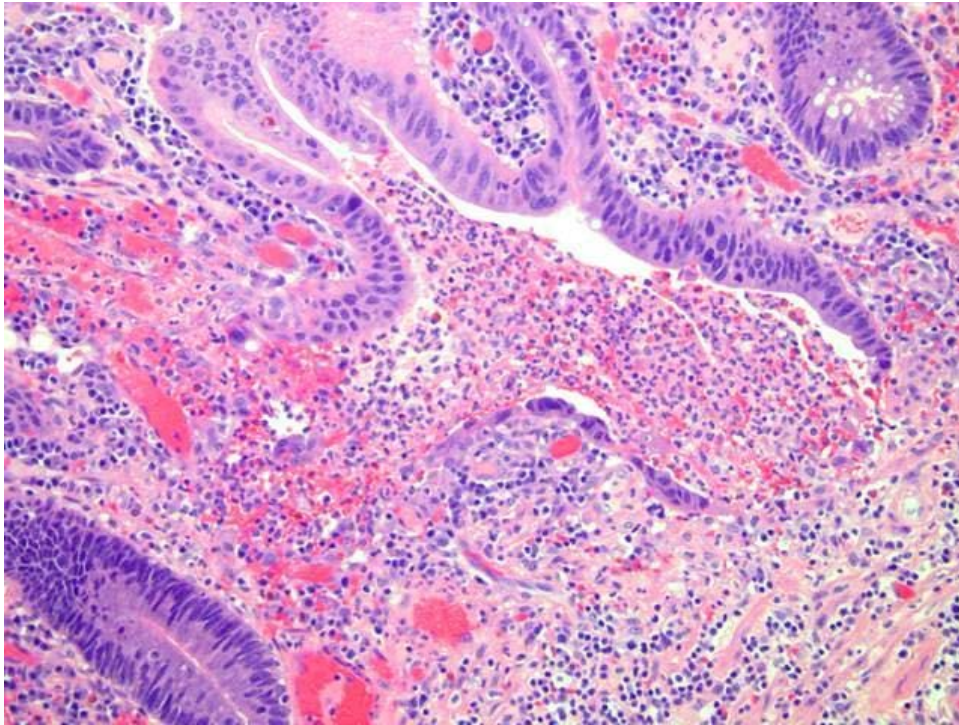
# Εικόνα λιθόστρωτου σε νόσο Crohn



## Ελκώδης κολίτιδα

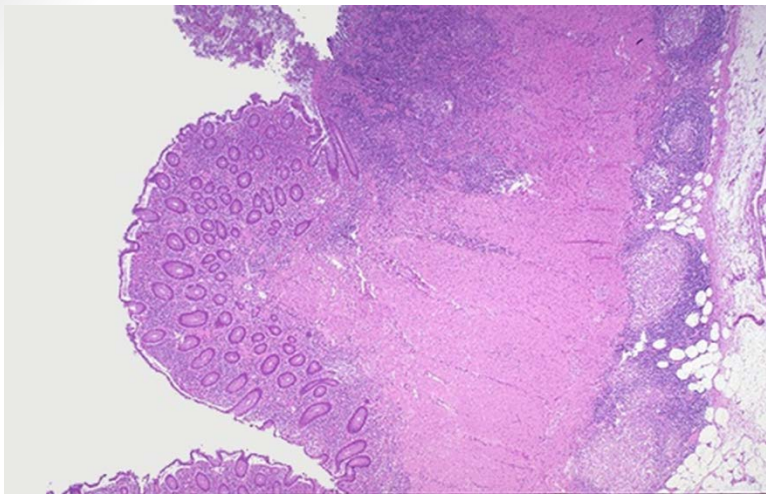
Βλεννογόνο και υποβλεννογόνιο χιτώνα

Αποστήματα στις κρύπτες, διαταραχή στην αρχιτεκτονική τους  
φλεγμονώδη κύτταρα στη lamina propria

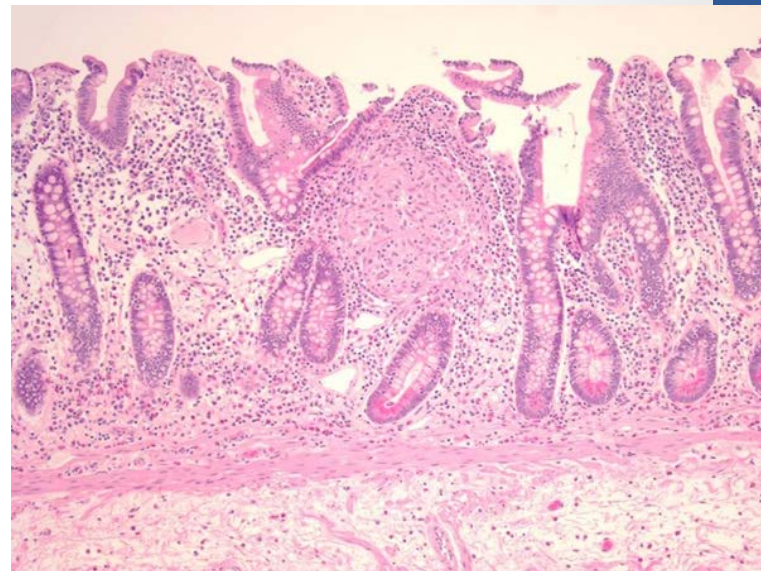




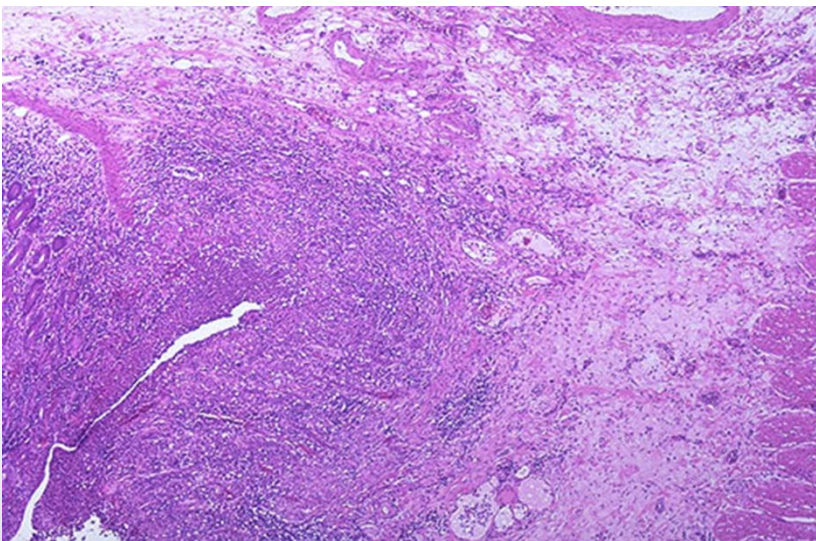
# Νόσος Crohn



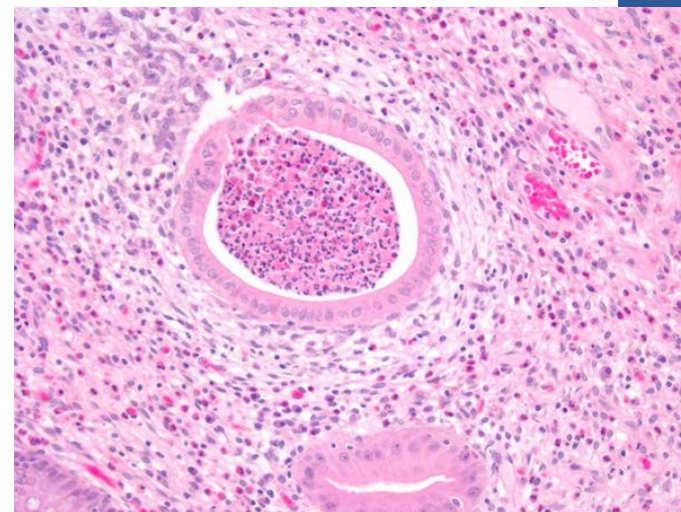
Ατροφία κρυπτών και  
λεμφοκυτταρική διήθηση



Κοκκίωμα βλεννογόνου



«Ρωγμή» ολικού πάχους στο εντερικό τοίχωμα



Απόστημα κρύπτης με ενεργό  
πολυμορφοπυρηνική διήθηση

# Πρόγνωση

- Standardised Mortality Ratio: 1.4-5 σε σχέση με τον κοινό πληθυσμό
- Αφορά κυρίως τη νόσο Crohn
- Η ΕΚ συνηθως ίδια με τον κοινό πληθυσμό επιβίωση
- ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ???

# Εντερικές Επιπλοκές ΙΦΝΕ

- Αιμορραγία
- Διάτρηση
- Στενώσεις
- Συρίγγια
- Περιεδρικά ή πυελικά αποστήματα
- ΤΟΞΙΚΟ ΜΕΓΑΚΟΛΟ
- Κακοήθεια
  - Αδενοκαρκίνωμα εντέρου
  - Χολαγγειοκαρκίνωμα

# Πορεία νόσου ΕΚ

- Typically, remissions and exacerbations are characteristic of this disease, with acute attacks lasting weeks to months.
- The average patient with ulcerative colitis has a 50% probability of having another flare during the next 2 years; however, patients may have only one flare over 25 years, and others may have almost persistent active disease.
- A small percentage of patients with ulcerative colitis have a single attack and no recurrence.
- Surgical resection for ulcerative colitis is considered “curative” for this disease,.
- Beyond 8-10 years after diagnosis, the risk of colorectal cancer increases by 0.5-1.0% per year.

# Πορεία νόσου ν. Crohn

- The clinical course of Crohn disease is much more variable than that of ulcerative colitis, and it is dependent on the anatomic location and extent of the disease. Periodic remissions and exacerbations are the rule in Crohn disease.
- The relapse rate over 10 years is 90%, and the cumulative probability of requiring surgery over 10 years is approximately 38%. Terminal ileum location, fistulizing, and structuring disease are all independent risk factors for subsequent surgery<sup>1</sup>
- Surgery is mandatory for complications but is not curative and disease recurrence after surgery is high, mimicking the original disease pattern at the site of surgical anastomosis.
- Recurrence of perianal fistulas after medical or surgical treatment is common (59-82%)
- Overall, the patient's quality of life with Crohn disease is generally lower than that of individuals with ulcerative colitis



# Εξωεντερικές Επιπλοκές ΙΦΝΕ (Ευρώπη-Αμερική)

## Complication

## Prevalence

Scleritis	18%
Anterior uveitis	17%
Gall stones (particularly in Crohn disease)	13-34%
Inflammatory arthritis	10-35%
Anemia	9-74%
Aphthous stomatitis	4-20%
Osteoporosis	2-20%
Erythema nodosum	2-20%

**Source:** Larson S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis and management. *Ann Med.* 2010;42:97-114.



# Εξωεντερικές Επιπλοκές ΙΦΝΕ-Ελβετία

<b>Complication</b>	<b>Crohn Disease</b>	<b>Ulcerative Colitis</b>
Arthritis	33%	4%
Aphthous stomatitis	10%	4%
Uveitis	6%	3%
Erythema nodosum	6%	3%
Ankylosing spondylitis	6%	2%
Psoriasis	2%	1%
Pyoderma gangrenosum	2%	2%
Primary sclerosing cholangitis	1%	4%

**Source:** Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Am J Gastroenterol. 2011;106:110-9.

# Καρκίνος και ΙΦΝΕ

- Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ πιο επιρρεπείς σε εμφάνιση καρκίνου από τον κοινό πληθυσμό
- Οι ασθενείς με ν. Crohn έχουν υψηλότερη επίπτωση καρκίνου του λεπτού εντέρου
- Οι ασθενείς με πανκολίτιδα κυρίως ΕΚ έχουν μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του κόλου 8-10 έτη μετά την εμφάνιση της νόσου
- Οι σημερινές οδηγίες συνιστούν κολονοσκόπηση ανά 1-2 έτη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ μετά τη συμπλήρωση του 10 έτους από τη διάγνωση

Σας ευχαριστώ