



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ) και κύηση:  
Αλληλεπίδραση των δύο καταστάσεων και θεραπεία της ΙΦΝΕ  
κατά την κύηση»**

**Μπαζεβανάκη Χρυσή  
Μαία**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Νταφόπουλος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ζαχαρούλης Δημήτριος, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής, Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 2019**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



**<< Inflammatory Bowel Disease (IBD) and pregnancy:  
Interaction between the two situations and treatment of IBD  
during pregnancy>>**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.:
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b>	<b>6</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>8</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	<b>9</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup></b>	
<b>ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΕΝΤΕΡΟΥ</b>	<b>10</b>
1.1. Λεπτό έντερο	10
1.2. Παχύ έντερο	11
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup></b>	
<b>ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΝΤΕΡΟΥ</b>	<b>12</b>
2.1. Λεπτό έντερο	12
2.2. Παχύ έντερο	15
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup></b>	
<b>ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ</b>	<b>18</b>
3.1. Εισαγωγή	18
3.2. Αιτιοπαθολογικοί μηχανισμοί της Ι.Φ.Ν.Ε.	18
3.2.1. Γενετικοί παράγοντες	19
3.2.2. Ανοσολογικοί παράγοντες	20
3.2.3. Λοιμώδεις παράγοντες	21
3.2.4. Διαιτητικοί και άλλοι παράγοντες του περιβάλλοντος	21
3.3. Κλινική εικόνα εξωεντερικές	21
3.3.1. Ερπιστικό σύστημα	22
3.3.2. Δέρμα – βλεννογόνοι	22
3.3.3. Οφθαλμοί	23

3.3.4.	Ήπαρ – χοληφόρα	23
3.3.5.	Ουροποιητικό	23
3.3.6.	Αίμα – αγγεία	24
3.3.7.	Αναπνευστικό σύστημα	24
3.4.	Επιδημιολογικά δεδομένα	24
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup></b>		
<b>ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ</b>		
4.1.	Εισαγωγή	27
4.2.	Κλινική εικόνα	27
4.3.	Πορεία της νόσου	29
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup></b>		
<b>ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN</b>		
5.1.	Εισαγωγή	31
5.2.	Κλινική εικόνα	31
5.3.	Πορεία της νόσου	33
5.4.	Διαφορική διάγνωση μεταξύ Ελκώδους και Crohn κολίτιδας	34
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>ο</sup></b>		
<b>ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN</b>		
6.1.	Ενδοσκοπική εικόνα	35
6.1.1.	Ενδοσκοπικά ευρήματα ελκώδους κολίτιδας	35
6.1.2.	Ενδοσκοπικά ευρήματα νόσου Crohn	36
6.1.3.	Διαφορική διάγνωση μεταξύ ελκώδους και Crohn κολίτιδας	37
6.2.	Ακτινολογικά ευρήματα	37
6.2.1.	Ελκώδη κολίτιδα	37
6.2.2.	Νόσος του Crohn	38
6.2.3.	Κοινά ευρήματα σε ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn	39
6.3.	Αξονική τομογραφία (α.τ.)	40
6.3.1.	Ελκώδης κολίτιδα	40
6.3.2.	Νόσος του Crohn	40
6.4.	Υπερηχοτομογραφική διερεύνηση	41
6.4.1.	Ελκώδη κολίτιδα	41
6.4.2.	Νόσος του Crohn	42
6.5.	Εργαστηριακή διερεύνηση	42

<b>6.6.</b>	<b>Άλλες αιματολογικές παράμετροι</b>	<b>43</b>
<b>6.7.</b>	<b>Επιπλοκές από άλλα όργανα</b>	<b>43</b>
<b>6.8.</b>	<b>Ιστοπαθολογικό υπόστρωμα</b>	<b>44</b>
<b>6.8.1.</b>	<b>Ελκώδης κολίτιδα</b>	<b>44</b>
<b>6.8.2.</b>	<b>Νόσος Crohn</b>	<b>46</b>

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7<sup>ο</sup>**

<b>ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ – ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΘΗΛΑΣΜΟΣ</b>	<b>49</b>
<b>7.1. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου και γονιμότητα</b>	<b>49</b>
<b>7.2. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου και εγκυμοσύνη</b>	<b>49</b>
<b>7.3. Πορεία της νόσου κατά την διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη</b>	<b>50</b>
<b>7.4. Διαγνωστική προσέγγιση της νόσου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης</b>	<b>51</b>
<b>7.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης</b>	<b>52</b>
<b>7.6. Χειρουργική επέμβαση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης για       διαχείριση επιπλοκών της νόσου</b>	<b>54</b>
<b>7.7. Θηλασμός</b>	<b>55</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>56</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>57</b>

***Ευχαριστίες :***

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω, τον επιβλέπων καθηγητή μου, κο Νταφόπουλο Κωνσταντίνο, για την αμέριστη βοήθεια, που μου πρόσφερε καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του παχέως εντέρου είναι δυο βασικές ασθένειες, η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα. Στην εργασία αναλύονται τα κοινά χαρακτηριστικά αλλά και οι σημαντικές διαφορές των δυο νόσων όσο αφορά τα συμπτώματα, την επιδημιολογία, την θεραπεία και την αιτιολογία που τις προκαλούν.

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του παχέως εντέρου και κυρίως η νόσος του Crohn, μπορεί να εμφανιστεί σε όλα τα όργανα του πεπτικού συστήματος, για τον λόγο αυτό καταγράφονται βασικά στοιχεία ανατομικής και φυσιολογίας οργάνων του πεπτικού σωλήνα.

Τα συμπτώματα των νόσων είναι έντονα. Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του παχέως εντέρου, μπορούν να προσβάλουν άτομα ανεξάρτητα φύλλου και ηλικίας.

Σκοπός της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας είναι να μελετήσει την επίδραση που έχουν οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου στην υπογονιμότητα, στην εγκυμοσύνη και στο θηλασμό.

*Λέξεις κλειδιά : ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, νόσος του Crohn's, ελκώδη κολίτιδα, γονιμότητα, εγκυμοσύνη, θηλασμός*

## **ABSTRACT**

Inflammatory diseases of the colon are two main diseases, Crohn's disease and ulcerative colitis. In this paper analyzes common marked and important differences between the two diseases as the symptoms, epidemiology, treatment and the reasons that cause it.

Inflammatory diseases of the colon and especially the disease of Crohn, can occur in all organs of the digestive system, for the reason recorded basics anatomy and physiology of organs of the digestive tract.

Symptoms of the disease is intense. Inflammatory diseases of the colon can affect people regardless of age, and friend.

Basic data and key part of the thesis are the nursing interventions in the inpatient and outpatient care.

The purpose of this master's thesis is to study the effect of idiopathic inflammatory bowel diseases on infertility, pregnancy and lactation.

***Key word's : Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, fertility, pregnancy, breastfeeding***



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ), η νόσος του Crohn (NC) και η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ), αποτελούν χρόνιες ιδιοπαθείς διαταραχές που προκαλούν φλεγμονή στο γαστρεντερικό σύστημα. Κατά την περασμένη δεκαετία, οι ΙΦΝΕ αποτέλεσαν μια υγειονομική πρόκληση παγκοσμίως. Η αιτιολογία δεν είναι σαφής, υπάρχουν, όμως, αποδείξεις ότι το ανοσοποιητικό σύστημα δίνει μια μη φυσιολογική απόκριση στην ενδογενή μικροχλωρίδα.

Η παρακάτω εργασία παρουσιάζει ιδιαίτερη σπουδαιότητα γιατί αντανακλά το επίπεδο του ενδιαφέροντος που υπάρχει για την Ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn και πως συνδέονται με την γονιμότητα, την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό.

Αξίζει να συζητηθεί ποια είναι η σχέση μεταξύ Ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn. Πρόκειται για μία ή δύο νόσους; Σχετικά με το ερώτημα αν η νόσος του Crohn και Ελκώδους κολίτιδας καλύπτουν δύο περιοχές ενός νοσολογικού φάσματος ή αποτελούν ξεχωριστές νόσους, υπάρχει ακόμη ασάφεια.

Εκτός από τις κλινικές και επιδημιολογικές διαφορές, ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στην αντίθετη επίδραση που έχει το κάπνισμα στις δύο νόσους, αλλά κυρίως οι ενδείξεις που ενισχύουν την άποψη ότι πρόκειται περί διαφορετικών νόσων είναι ανοσολογικής φύσεως. Μία νέα δυνατότητα για τον διαχωρισμό μεταξύ Ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn φαίνεται ότι προσφέρει ο προσδιορισμός των αυτοαντισωμάτων έναντι των πολυμορφοπύρηνων.

Έτσι σύμφωνα με την τρέχουσα άποψη πρόκειται για δύο διαφορετικές νόσους με κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς.

Στην παρακάτω μεταπτυχιακή εργασία μελετάται η σχέση που έχουν οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου με την γονιμότητα, την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

### ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΕΝΤΕΡΟΥ

#### 1.1. Λεπτό έντερο

Το λεπτό έντερο είναι σωλήνας μήκους 6 – 8 μέτρων αρχίζει από τον πυλωρό και καταλήγει στην ειλεοτυφλική βαλβίδα, με την οποία εκβάλλει στο παχύ έντερο. Συγκριτικά, το μήκος είναι μεγαλύτερο στους άνδρες και σε υψηλά άτομα. Ο αυλός είναι ευρύτερος στην αρχή, διαμέτρου 3 – 5 cm και στενότερος προς τα κάτω, στον ειλεό (Gray' s, 2003; Χατζηπούγια, 2000).

Η αρχική μοίρα του λεπτού εντέρου, μήκους 20 – 25 cm, ονομάζεται δωδεκαδάκτυλο. Το τελευταίο διαιρείται σε δύο μέρη, στη νήστιδα και στον ειλεό (Gray' s, 2003; Χατζηπούγια, 2000).

Το δωδεκαδάκτυλο είναι το ευρύτερο, το βραχύτερο και το πλέον ακινητοποιημένο τμήμα του λεπτού εντέρου, αφού καλύπτεται από μπροστά από το περιτόναιο και έτσι συνάπτεται, σχεδόν αμετακίνητα, στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Σχηματίζει πέταλο ή αγκύλη, ανοιχτή προς τα άνω και αριστερά, που περιβάλλει την κεφαλή του παγκρέατος. Εμφανίζει τέσσερις μοίρες, την πρώτη (άνω ή ηπατική), την δεύτερη (κατιούσα ή νεφρική), την τρίτη (οριζόντια ή προαορτική) και την τέταρτη (ανιούσα) που καταλήγει στη νηστιδοδωδεκαδακτυλική συμβολή. Στη δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου βρίσκεται η μείζων θηλή του δωδεκαδακτύλου ή φύμα του Vater, όπου εκβάλλουν ο χοληδόχος πόρος και ο μείζων παγκρεατικός πόρος, συνήθως σε κοινό στόμιο. Η πρώτη μοίρα είναι αυτή που περιγράφεται ως «βολβός» του δωδεκαδακτύλου (Gray' s, 2003; Χατζηπούγια, 2000).

Το ελικώδες έντερο χαρακτηρίζεται από τις πολυάριθμες εντερικές έλικες που σχηματίζει. Είναι εξαιρετικά ευκίνητο, διότι κρέμεται από μία μακριά πτυχή του περιτοναίου, το μεσεντέριο. Κάθε έλικα παρουσιάζει δύο χείλη, το μεσεντερικό όπου προσφύεται το μεσεντέριο και το ελεύθερο. Τα πρώτα δύο πέμπτα του ελικώδους εντέρου ονομάζονται νήστιδα και καταλαμβάνουν το αριστερό άνω τμήμα της κοιλιάς. Τα κατώτερα τρία πέμπτα ονομάζονται ειλεός και καταλαμβάνουν το υπογάστριο, επεκτεινόμενα μέχρι την ελάσσονα πύελο (Gray' s, 2003; Χατζηπούγια, 2000).

Ο ειλεός – σε σχέση με την νήστιδα – είναι στενότερος, με λεπτότερο τοίχωμα και παρουσιάζει ταπεινότερες και αραιότερες κυκλοτερείς πτυχές και περισσότερες και μεγαλύτερες πλάκες του Reyer. Επειδή είναι στενότερος, αποφράσσεται ευκολότερα. Το μεσεντέριο του ειλεού περιέχει λίπος. Το πιο χαρακτηριστικό διακριτικό γνώρισμα μεταξύ νήστιδας και ειλεού είναι η διάταξη των αγγείων μέσα στο υποστηρικτικό μεσεντέριο· στον ειλεό είναι συνθετότερο σε διαπλοκή (αριθμό αγγειακών αψίδων) και αγγειοβριθέστερο (Gray' s, 2003; Χατζηπούγια, 2000).

## 1.2. Παχύ έντερο

Το παχύ έντερο εμφανίζει τα εξής μέρη: το τυφλό, με τη σκωληκοειδή απόφυση, το ανιόν κόλον, το εγκάρσιο κόλον, το σιγμοειδές κόλον και το ορθό (Snell, 2009).

Το τυφλό είναι το τμήμα εκείνο του παχέος εντέρου που βρίσκεται κάτω από το σημείο εκβολής του ειλεού. Βρίσκεται στο δεξιό λαγόνιο βόθρο, έχει μήκος περίπου 6 cm και περιβάλλεται πλήρως από το περιτόναιο. Το όριο τυφλού και ειλεού αποτελεί η ειλεοκολική βαλβίδα, η οποία σχηματίζεται δια εμφύσεως του ειλεού στο παχύ έντερο (Snell, 2009).

Η σκωληκοειδής απόφυση εκφύεται από το τυφλό, κατά το όριο μεταξύ του έσω και οπίσθιου τοιχώματος του και σε απόσταση 3 – 3,5 cm από την έκφυση του ειλεού.

Το ανιόν είναι η προς τα άνω συνέχεια του τυφλού, έχει μήκος 12 – 14 cm και καλύπτεται από το περιτόναιο από εμπρός και πλάγια. Το εγκάρσιο κόλον έχει μήκος περίπου 50 cm, περιβάλλεται τελείως από το περιτόναιο και κρέμεται με μία μακρά περιτοναϊκή πτυχή, το εγκάρσιο μεσόκολο. Το κατιόν κόλον έχει μήκος 20 – 25 cm και καλύπτεται από το περιτόναιο από εμπρός και πλάγια. Το σιγμοειδές έχει μήκος 40 – 80 cm, περιβάλλεται τελείως από το περιτόναιο και κρέμεται με περιτοναϊκή πτυχή, το σιγμοειδές (Snell, 2009).

Το ορθό έχει μήκος 12 – 16 cm και παρουσιάζει δύο καμπές, την ιερά με το κυρτό προς τα πίσω και την περινεϊκή με το κυρτό προς τα εμπρός.

Το τυφλό, το ανιόν και το εγγύς εγκάρσιο κόλον εμβρυολογικά προέρχονται από το μέσο έντερο και αιματώνονται από την άνω μεσεντέρια αρτηρία μέσω της ειλοκολικής, δεξιάς και μέσης κολικής αρτηρίας. Το υπόλοιπο παχύ έντερο αιματώνεται από την κάτω μεσεντέρια αρτηρία, η οποία χορηγεί την αριστερή κολική, τις σιγμοειδικές και την άνω αιμορροϊδική αρτηρία. Το ορθό αιματώνεται επίσης από τις μέση και κάτω ορθικές αρτηρίες, οι οποίες εκφύονται από την έσω λαγόνιο και έσω αιδοϊκή αρτηρία, αντίστοιχα (Snell, 2009).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΝΤΕΡΟΥ

#### 2.1. Λεπτό έντερο

##### A. Εκκρίσεις:

Περίπου 1500 ml υγρών, προέρχονται από το αίμα, εκκρίνονται από τα τοιχώματα του λεπτού εντέρου, μέσα στον αυλό του, ημερησίως. Ένας από τους λόγους της μετακίνησης υγρών από την κυκλοφορία στον αυλό είναι ότι το εντερικό επιθήλιο εκκρίνει πολυάριθμα ιόντα μετάλλων μεταξύ των οποίων νάτριο, χλώριο και όξινα ανθρακικά ιόντα. Η αυξημένη συγκέντρωση των παραπάνω στον αυλό του εντέρου προκαλεί αυξημένη μετακίνηση από την κυκλοφορία προς το λεπτό έντερο. Τα παραπάνω εκκρίματα μαζί με την βλέννα λιπαίνουν την επιφάνεια του εντερικού σωλήνα και προστατεύουν τα επιθηλιακά κύτταρα από υπερβολικές φθορές εξ αιτίας των ενζύμων της πέψης στον αυλό. Παρ' όλα αυτά υπάρχει πάντα κάποια ζημιά σε αυτά τα κύτταρα και γι' αυτό άλλωστε το λόγο τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν έναν από τους υψηλότερους ρυθμούς κυτταρικής ανανέωσης στο σύνολο των ιστών του οργανισμού (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Το χλώριο είναι το κύριο ιόν που καθορίζει το μέγεθος της έκκρισης **υγρών**. Διασχίζει τη μεμβράνη του αυλού μέσω ενός διαύλου χλωρίου, διαύλου που μεταλλάσσεται σε περιπτώσεις κυστικής ίνωσης. Διάφορα ορμονικά και παρακρινή σήματα, καθώς και κάποιες βακτηριακές τοξίνες, μπορούν να αυξήσουν τη συχνότητα διάνοιξης των διαύλων αυτών, αυξάνοντας έτσι την έκκριση υγρών (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Η υπερβολική έκκριση υγρών από το εντερικό επιθήλιο που προκαλείται από βακτηριακή μόλυνση μπορεί να προκαλέσει διάρροια.

##### B. Απορρόφηση:

Σε φυσιολογικές συνθήκες ολόκληρη η ποσότητα των υγρών που εκκρίνεται στο λεπτό έντερο επαναρροφάται στο αίμα. Επιπλέον, ένας μεγαλύτερος όγκος υγρών, που συμπεριλαμβάνει σίελο, γαστρικές, ηπατικές και παγκρεατικές εκκρίσεις, καθώς και το προσλαμβανόμενο ύδωρ, απορροφάται αυτομάτως από τον αυλό του εντέρου στο αίμα. Έτσι, αθροιστικά, παρατηρείται μεγάλη απορρόφηση ύδατος από το λεπτό έντερο. Η απορρόφηση επιτυγχάνεται μέσω της μεταφοράς ιόντων, κυρίως νατρίου, από τον αυλό του εντέρου, που συνοδεύεται από οσμωτική μετακίνηση του ύδατος (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Η ικανότητα έκκρισης και απορρόφησης ουσιών από τα επιθηλιακά κύτταρα αλλάζει, καθώς νεαρά κύτταρα από τη βάση της λάχνης μεταναστεύουν προς την κορυφή της. Τα κύτταρα της βάσης της λάχνης εκκρίνουν υγρά, ενώ τα μεγαλύτερης ηλικίας κύτταρα της κορυφής απορροφούν υγρό (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Απορρόφηση συστατικών της τροφής:

- Υδατανθρακες

Οι εξόζες και πεντόζες απορροφώνται πολύ γρήγορα μέσω του τοιχώματος του λεπτού εντέρου. Η μεταφορά ορισμένων υδατανθράκων επηρεάζεται κατά ξεχωριστό τρόπο από την ποσότητα νατρίου μέσα στον εντερικό αυλό. Η υψηλή συγκέντρωση νατρίου στη βλεννογόνια επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων διευκολύνει, ενώ η χαμηλή συγκέντρωση αναστέλλει την είσοδο του σακχάρου μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα. Η μέγιστη ταχύτητα απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο ανέρχεται σε 120 g/ώρα (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

- Πρωτεΐνες

Η απορρόφηση των αμινοξέων είναι ταχεία στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα, βραδεία όμως στον ειλέο. Περίπου 50% των πεπτώμενων πρωτεϊνών προέρχονται από την προσλαμβανόμενη τροφή, 25% από πρωτεΐνες των πεπτικών υγρών και 25% από αποπίπτοντα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου. Μόνο 2–5% της πρωτεΐνης που βρίσκεται μέσα στο λεπτό έντερο διαφεύγει την πέψη και την απορρόφηση. Μέρος της πρωτεΐνης που προσλαμβάνεται εισέρχεται στο παχύ έντερο και τελικά διασπάται με την επίδραση βακτηριδίων. Η πρωτεΐνη που βρίσκεται στα κόπρανα δεν προέρχεται από την τροφή, αλλά από τα βακτηρίδια και τα κυτταρικά υπολείμματα (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

- Λίπη

Η απορρόφηση λίπους επιτελείται ταχύτερα στα ανώτερα τμήματα του λεπτού εντέρου. Σημαντικά ποσά απορροφώνται επίσης μέσω του ειλεού. Σε μέτρια πρόσληψη λίπους, ποσοστό 95% αυτού ή και περισσότερο υφίσταται αφομοίωση. Τα κόπρανα περιέχουν 5% λίπος. Το μεγαλύτερο μέρος όμως προέρχεται πιθανώς από απολεσθέντα επιθηλιακά κύτταρα και μικροοργανισμούς, παρά από την τροφή. Τα νεογνά δεν απορροφούν 10–15% του προσλαμβανόμενου λίπους, επειδή οι μηχανισμοί που ενέχονται στην απορρόφηση του λίπους δεν είναι εντελώς ώριμοι κατά τη γέννηση. Γι' αυτό τα νεογνά είναι περισσότερο ευαίσθητα στις επιβλαβείς επιδράσεις των νοσηρών διεργασιών, που ελαττώνουν την απορρόφηση του λίπους (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

### **Γ. Κινητικότητα:**

Σε αντίθεση με τα περισταλτικά "σαρωτικά" κύματα του στομάχου η συνηθέστερη κίνηση του λεπτού εντέρου, κατά τη διάρκεια ενός γεύματος, είναι μια στατική συστολή και χάλαση των

εντερικών τμημάτων με μικρή εμφανή κίνηση προς το παχύ έντερο (εικόνα 6). Κάθε συστελλόμενο τμήμα έχει μήκος μόλις λίγα εκατοστά και η σύσπασή του διαρκεί λίγα δευτερόλεπτα. Ο χυμός στον αυλό του συστελλόμενου τμήματος κινείται δυναμικά πάνω και κάτω. Αυτές οι ρυθμικές συσπάσεις και η χάλαση του εντέρου, γνωστή ως κατάτμηση (κατ' άλλους ως καταμερισμός), προκαλούν μια συνεχή τεμάχιση του εντερικού περιεχομένου ενώ ταυτόχρονα ανακατεύουν το περιεχόμενο και το φέρουν σε επαφή με το εντερικό τοίχωμα (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Οι παραπάνω κινήσεις κατάτμησης προκαλούνται από ηλεκτρική δραστηριότητα που προέρχεται από κύτταρα βηματοδότες της επιμήκους λειομυϊκής στιβάδας. Η συχνότητα της κατάτμησης καθορίζεται από το βασικό ηλεκτρικό ρυθμό του εντέρου, με τη διαφορά ότι, σε αντίθεση με το στομάχο που έχει ένα συγκεκριμένο ρυθμό, ο εντερικός ρυθμός ποικίλει κατά μήκος του λεπτού εντέρου. Συγκεκριμένα, η διάδοχη περιοχή έχει ελαφρώς χαμηλότερη συχνότητα κατάτμησης από την αμέσως προηγούμενή της. Έτσι για παράδειγμα, ο ρυθμός κατάτμησης στο δωδεκαδάκτυλο είναι περίπου 12 συστολές το λεπτό ενώ ο αντίστοιχος ρυθμός στην τελική μοίρα του ειλεού είναι μόνο 9 συστολές το λεπτό. Η κατάτμηση λοιπόν προκαλεί αργή προώθηση του εντερικού περιεχομένου προς το παχύ έντερο εφόσον, κατά μέσο όρο, περισσότερος χυμός κινείται δυναμικά προς τα κάτω παρά προς τα πάνω (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Η ένταση της κατάτμησης επηρεάζεται από τη δράση των ορμονών, το εντερικό νευρικό σύστημα και τα αυτόνομα νεύρα. Συγκεκριμένα, η παρασυμπαθητική δραστηριότητα αυξάνει τη δύναμη των συστολών ενώ η συμπαθητική τη μειώνει. Έτσι, τα ερεθίσματα της κεφαλικής φάσης, συμπεριλαμβανομένων των συναισθημάτων, μπορούν να τροποποιήσουν την κινητικότητα του εντέρου. Όπως συμβαίνει και με το στομάχο, αυτά τα ερεθίσματα επηρεάζουν τη δύναμη της συστολής των λείων μυών χωρίς όμως να τροποποιούν τις συχνότητες του βασικού ηλεκτρικού ρυθμού (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Μετά την απορρόφηση της μεγαλύτερης ποσότητας του γεύματος, οι συστολές κατάτμησης παύουν και αντικαθίστανται από ένα τύπο περισταλτικής δραστηριότητας γνωστό ως σύμπλεγμα μεταναστευτικής κινητικότητας. Ξεκινώντας από την κατώτερη μοίρα του στομάχου, επαναλαμβανόμενα κύματα περισταλτικής δραστηριότητας μεταφέρονται σε μικρή απόσταση (περίπου 0,5m) κατά μήκος του λεπτού εντέρου και κατόπιν παύουν. Αυτή η μικρή περισταλτική δραστηριότητα μεταναστεύει με πολύ αργό ρυθμό, κατά μήκος του λεπτού εντέρου και κατόπιν παύουν. Αυτή η μικρή περισταλτική δραστηριότητα μεταναστεύει με πολύ αργό ρυθμό, κατά μήκος του λεπτού και φτάνει, μετά από 2 ώρες, περίπου, στο παχύ έντερο. Τη στιγμή που το σύμπλεγμα μεταναστευτικής κινητικότητας φτάνει στο τέλος του ειλεού, νέα κύματα ξεκινούν από το στομάχο και η διεργασία επαναλαμβάνεται (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Το φαινόμενο μεταναστευτικής κινητικότητας προωθεί τα άπεπτα συστατικά στο παχύ έντερο και επίσης αποκλείει την παραμονή βακτηρίων στο λεπτό έντερο για μεγάλο χρονικό διάστημα, πράγμα που θα επέτρεπε την υπερβολική αύξησή τους. Σε ασθένειες που παρατηρείται μία αποκλίνουσα του φυσιολογικού μεταναστευτική κινητικότητα, η παραμονή βακτηριδίων στο λεπτό έντερο και η υπέρμετρη ανάπτυξη αυτών μπορεί να δημιουργήσει σοβαρά προβλήματα. Όταν η τροφή φτάσει στο στόμαχο, διακόπτεται στο σύμπλεγμα της μεταναστευτικής κινητικότητας στο έντερο και αντικαθίσταται από την κατάτμηση (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

## 2.2. Παχύ έντερο

Αν και το παχύ έντερο έχει μεγαλύτερη διάμετρο από το λεπτό έντερο, το εμβαδόν της επιφάνειας του επιθηλίου είναι πολύ μικρότερο, αφού το κόλον έχει περίπου το μισό μήκος του λεπτού εντέρου και η επιφάνεια του δε φέρει πτυχώσεις με βλεννογόνες λάχνες. Οι εκκρίσεις του κόλου είναι λιγιστές ενώ δεν υπάρχουν ένζυμα πέψης. Το κόλον γενικά περιέχει κυρίως βλέννα και υγρά που περιέχουν όξινα ανθρακικά ιόντα και αντίστοιχα καλίου. Η κύρια λειτουργία του παχέος εντέρου είναι η αποθήκευση και η συμπύκνωση των κοπράνων πριν την αφόδευση (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Ο χυμός εισέρχεται στο κόλον μέσω του ειλεοτυφλικού σφιγκτήρα. Η βαλβίδα αυτή είναι κλειστή υπό φυσιολογικές συνθήκες αλλά χαλαρώνει μετά από γεύμα όταν το γαστροειλεϊκό αντανεκλαστικό αυξάνει τις συστολές του ειλεού. Η χάλαση αυτή του σφιγκτήρα επιτρέπει την προώθηση του χυμού στο παχύ έντερο. Αντίθετα, η διάταση του κόλου προκαλεί την αντανεκλαστική συστολή του σφιγκτήρα και δι' αυτού του τρόπου αποκλείεται η παλινδρόμηση των κοπράνων στο λεπτό έντερο.

Περίπου 1500ml χυμού εισέρχονται στο κόλον από το λεπτό έντερο ημερησίως. Το υλικό αυτό προέρχεται κυρίως από τα εκκρίματα της κατώτερης μοίρας του λεπτού εντέρου εφόσον οι περισσότερες τροφές έχουν ήδη απορροφηθεί πριν φτάσουν στο παχύ έντερο. Η απορρόφηση από το παχύ έντερο είναι ελάχιστη και αποτελεί μόλις το 4% των συνολικών τροφών που εισέρχονται στο γαστρεντερικό σωλήνα ημερησίως (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Η κύρια διεργασία απορρόφησης στο παχύ έντερο είναι η ενεργός μεταφορά νατρίου από τον αυλό προς τη κυκλοφορία του αίματος καθώς και, η συνακόλουθη της ώσμωσης, μετακίνηση του νερού. Εάν τα κόπρανα παραμείνουν στο παχύ έντερο για μεγάλο χρονικό διάστημα τότε απορροφάται το μεγαλύτερο τμήμα του νερού από αυτά με αποτέλεσμα τη σκλήρυνση τους. Φυσιολογικά, παρατηρείται καθαρή μετακίνηση καλίου από το αίμα στον αυλό του κόλου, γι' αυτό όταν αποβάλλονται μεγάλες ποσότητες υγρών μαζί με τα κόπρανα μπορεί να υπάρξει έντονη μείωση

των αποθεμάτων καλίου στον οργανισμό. Επιπλέον, παρατηρείται μετακίνηση όξινων ανθρακικών ιόντων προς τον αυλό και τούτο μπορεί, σε ασθενείς με παρατεταμένη διάρροια, να αυξήσει την οξύτητα του αίματος (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Το παχύ έντερο απορροφά επίσης μερικά από τα προϊόντα που σχηματίζονται από τα βακτήρια που βρίσκονται στη συγκεκριμένη περιοχή. Οι άπεπτοι πολυσαχαρίτες (φυτικές ίνες) μεταβολίζονται σε μικρές αλυσίδας λιπαρά οξέα από τα βακτήρια του κόλου και ακολούθως απορροφώνται με παθητική διάχυση. Η προκύπτουσα από το σχηματισμό των λιπαρών οξύτητα εξουδετερώνεται, εν μέρει, από τα όξινα ανθρακικά ιόντα που εκκρίνονται από το κόλον. Τα βακτήρια αυτά παράγουν επίσης μικρές ποσότητες βιταμινών, κυρίως βιταμίνη Κ, η οποία μπορεί να απορροφηθεί από την κυκλοφορία του αίματος. Αν και η συγκεκριμένη πηγή βιταμινών μπορεί να καλύψει ένα μικρό τμήμα της ημερήσιας ανάγκης του οργανισμού, η συμβολή της καθίσταται σημαντική σε περιπτώσεις ανεπαρκούς πρόσληψης βιταμινών με τις τροφές. Το άτομο που βασίζεται στην απορρόφηση των βιταμινών από το κόλον σε ρυθμό 400–700ml ημερησίως. Συγκεκριμένες τροφές, για παράδειγμα τα όσπρια, περιέχουν μεγάλες ποσότητες, άπεπτών από τα εντερικά ένζυμα, υδατανθράκων αλλά τελικά μεταβολίζονται από τα βακτήρια στο παχύ έντερο παράγοντας υψηλές ποσότητες αερίων (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

**Κινητικότητα και αφόδευση:** Συστολές στους κυκλοτερείς λείους μυς στο κόλον παράγουν κινήσεις κατάτμησης με ρυθμό σημαντικά χαμηλότερο (μια κάθε 30 λεπτά) σε σχέση με εκείνον στο λεπτό έντερο. Εξ αιτίας αυτής της αργής προώθησης του περιεχομένου του κόλου, τα υλικά που εισέρχονται στο κόλον από το λεπτό έντερο παραμένουν εκεί για περίπου 18 έως 24 ώρες.

Αυτό το χρονικό διάστημα είναι αρκετό για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων. Μετά το γεύμα και με συχνότητα 3 – 4 φορές την ημέρα, ένα κύμα έντονων συστολών, γνωστές ως μαζικές κινήσεις, απλώνονται γρήγορα στο εγκάρσιο τμήμα το κόλου με κατεύθυνση το ορθό. Αυτό το φαινόμενο συμπίπτει συνήθως με την εκδήλωση του γαστροειλεϊκού αντανακλαστικού. Σε αντίθεση με το περισταλτικό κύμα, όπου οι λείοι μύες σε κάθε τμήμα χαλαρώνουν μετά το πέρας του συστολικού κύματος, μετά την μαζική κίνηση οι λείοι μύες του κόλου παραμένουν σε συστολή για ορισμένο χρόνο (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Ο πρωκτός, δηλαδή η έξοδος του ορθού, παραμένει φυσιολογικά κλειστός με τον έσω πρωκτικό σφιγκτήρα, ο οποίος αποτελείται από λείους μυς, και τον έξω πρωκτικό σφιγκτήρα που αποτελείται από σκελετικούς μυς και υπόκειται σε εκούσιο έλεγχο. Η απότομη διάταση των τοιχωμάτων του ορθού από την μαζική κίνηση των συστατικών των κοπράνων ενεργοποιεί το αντανακλαστικό αφοδεύσεως.

Η διάταση του ορθού συνοδεύεται από τη συνειδητή και επείγουσα ανάγκη για αφόδευση, η οποία προκαλείται από τον ερεθισμό κατάλληλων μηχανοαισθητήρων. Η αντανακλαστική απάντηση περιλαμβάνει τη συστολή του ορθού, τη χάλαση του έσω πρωκτικού σφιγκτήρα (αρχικά) καθώς και



την αύξηση της περίσταλσης στο σιγμοειδές κόλον. Τελικά, η πίεση προωθείται στο ορθό η οποία προκαλεί αντανακλαστική χάλαση του έξω πρωκτικού σφιγκτήρα, επιτρέποντας την έξοδο των κοπράνων (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

Τα κέντρα του εγκεφάλου όμως, δύναται μέσω κατιουσών σημάτων στο σωματικό νεύρο του έξω σφιγκτήρα, να χαλιναγωγήσουν τα αντανακλαστικά σήματα χάλασης του σφιγκτήρα με αποτέλεσμα τη διατήρηση της απόφραξης του σφιγκτήρα και συνεπώς την αναστολή της αφόδευσης. Σε αυτήν την περίπτωση, η παρατεινόμενη διάταση του ορθού εκκινεί μία ανάδρομη περίσταλη, μετατοπίζοντας το περιεχόμενο του ορθού πίσω στο σιγμοειδές. Τότε η επιθυμία προς αφόδευση υποχωρεί, μέχρι τη στιγμή που η επόμενη μαζική κίνηση προωθήσει περισσότερα κόπρανα στο ορθό, ερεθίζοντας πάλι το αντανακλαστικό της αφόδευσης. Ο εθελούσιος έλεγχος του έξω πρωκτικού σφιγκτήρα μαθαίνεται στην παιδική ηλικία. Ο τραυματισμός δε, της σπονδυλικής στήλης μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια του εθελούσιου ελέγχου της αφόδευσης.

Η αφόδευση συνήθως υποβοηθείται από μία βαθιά εισπνοή ακολουθούμενη από κλείσιμο της γλωττίδας και συστολή των κοιλιακών και θωρακικών μυών. Οι παραπάνω διεργασίες αυξάνουν την ενδοκοιλιακή πίεση και αυτή η αύξηση της πίεσης μεταφέρεται στο περιεχόμενο του λεπτού εντέρου και του ορθού. Αυτός ο χειρισμός (που ονομάζεται χειρισμός Valsava) προκαλεί επίσης άνοδο της ενδοθωρακικής πίεσης με αποτέλεσμα την πρόσκαιρη αύξηση της αρτηριακής πίεσης η οποία ακολουθείται από πτώση της πίεσης, καθώς η φλεβική επιστροφή αίματος στην καρδιά μειώνεται. Οι καρδιαγγειακές αλλαγές ως αποτέλεσμα της έντασης της προσπάθειας κατά την αφόδευση μπορεί να προκαλέσει πρόωρα εγκεφαλική συμφόρηση ή καρδιακή προσβολή ειδικά σε δυσκοίλια ηλικιωμένα άτομα με καρδιαγγειακή πάθηση (Φερτάκης, 2009; Χανιώτης, 2009).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

#### 3.1. Εισαγωγή

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου, ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn, είναι οι πιο γνωστές μορφές των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου .

Αιτία του φαινομένου είναι το γεγονός ότι οι δύο νόσοι, αν και γνωστές για περισσότερο από 100 χρόνια η πρώτη και για περίπου 60 χρόνια η δεύτερη, εξακολουθούν να παραμένουν νόσοι αγνώστου αιτιολογίας, με συνέπεια η θεραπεία τους να είναι ακόμη εμπειρική. Το μεγαλύτερο, επομένως, ενδιαφέρον των επιστημόνων περιστρέφεται γύρω από την διερεύνηση της αιτιολογίας και, γενικά, της παθογένειας των δύο νόσων και, κατά δεύτερο λόγο, γύρω από την θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

Το θέμα της διαγνώσεως και διαφορικής διαγνώσεως θα μπορούσε να λεχθεί ότι έρχεται τελευταίο στην σειρά ενδιαφέροντος, δεδομένου ότι φαίνεται να έχει εξαντληθεί, χωρίς να υπάρχουν εξελίξεις, ύστερα από την εισαγωγή στη διάγνωση των δύο νόσων του βαριούχου υποκλυσμού με διπλή αντίθεση, της κολονοσκόπησης και της εντεροκλύσεως.

Παρ' όλα αυτά, η ακριβής διάγνωση αποτελεί την βάση για την οποιασδήποτε κατευθύνσεως σχετική μελέτη και έρευνα και, φυσικά, για την αντιμετώπιση του ασθενούς. Τα διαγνωστικά και διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα είναι πολλά και ποικίλα και εξακολουθούν και σήμερα να υπάρχουν περιπτώσεις που δεν είναι δυνατόν να καταταγούν με ακρίβεια στην μία ή στην άλλη νόσο, ενώ ακόμη τίθεται καθυστερημένα η διάγνωση σε ένα ποσοστό ασθενών.

#### 3.2. Αιτιοπαθολογικοί μηχανισμοί της Ι.Φ.Ν.Ε.

Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn είναι χρόνια νοσήματα άγνωστης αιτιολογίας. Ως αιτιοπαθολογικοί ή πυροδοτικοί μηχανισμοί της πάθησης αυτής συζητούνται διάφορες λοιμώξεις, διαιτητικοί παράγοντες καθώς και αγγειακοί, ψυχοσωματικοί και γενετικοί παράγοντες με σχεδόν βέβαιη τη διαμεσολάβηση του ανοσολογικού μηχανισμού στην καταστροφή ιστών του εντέρου.

### 3.2.1. Γενετικοί παράγοντες

#### A. Ενδοοικογενειακή διασπορά:

Πριν από 69 χρόνια, ο Dr. Crohn περιέγραψε ιδιοπαθή τμηματική ειλεΐτιδα σε ένα αγόρι 14 χρονών, του οποίου η 32 χρονών αδελφή ανέπτυξε την ίδια νόσο λίγο μετά. Ο Dr. Crohn, σημείωσε τότε ότι: "Το περιστατικό μπορεί να είναι απολύτως τυχαίο ή μπορεί να έχει σημασία ως προς κάποια γενετική προδιάθεση ή κάποιο μεταδιδόμενο αιτιολογικό παράγοντα αυτής της νόσου". Ακόμη, στις αρχές αυτού του αιώνα δεν έχει αναγνωρισθεί ή οικογενής εμφάνιση της ελκώδους κολίτιδας. Έκτοτε υπήρξαν πάρα πολλές αναφορές που περιγράφουν ανάπτυξη φλεγμονώδους πάθησης του εντέρου σε άτομα της ίδιας οικογένειας.

Ακόμη, υπάρχουν αναφορές όπου δίδυμοι μονοζυγώτες αδελφοί έχουν αναπτύξει την ίδια νόσο, Crohn ή ελκώδη κολίτιδα. Πρόσφατα, επίσης αναφέρθηκαν δίδυμα αδέλφια (μονοζυγώτες) εκ των οποίων το ένα ανέπτυξε ελκώδη κολίτιδα και το άλλο νόσο του Crohn. Το γεγονός αυτό προσδίδει κάποια επιπλέον σημασία στη συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της φλεγμονώδους πάθησης του εντέρου και κυρίως την πιθανότητα ότι τα δύο νοσήματα μπορεί να έχουν κάποια ποσοτική γενετική συσχέτιση (quantitative genetic relationship).

#### B. Γενετικοί δείκτες

Αν και έγιναν προσπάθειες για συσχέτιση μεταξύ των ομάδων αίματος και της φλεγμονώδους πάθησης δεν στέφθηκαν από επιτυχία.

Υπάρχουν αναφορές για παθολογική κατανομή των HLA-A και HLA-B αντιγόνων σε μερικές σειρές από ασθενείς με φλεγμονώδη πάθηση του εντέρου που όμως δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες. Δεν βρέθηκε όμως ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας ή νόσου του Crohn και κάποιου HLA-A ή HLA-B αντιγόνου.

Επίσης 4 από τις 6 μελέτες που συσχέτισθηκαν τα HLA-DR αντιγόνα με την ελκώδη κολίτιδα απεδείχθη θετική συσχέτιση με το αντιγόνο DR<sub>2</sub>.

Τέλος οι Toyoda, μελέτησαν σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn τα αντιγόνα HLA τάξεως II. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ HLA-DR<sub>2</sub> και ελκώδους κολίτιδος. Όσον αφορά ασθενείς με νόσο του Crohn βρέθηκε ότι υπήρχε θετική συσχέτιση με τα DR<sub>h</sub> και DQ<sub>ws</sub>. Οι ερευνητές αυτοί κατέληξαν ότι οι συσχετίσεις των HLA αντιγόνων τάξεως II στη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα είναι πολύ διαφορετικές γεγονός που υποδεικνύει ότι υπάρχει γενετική ετερογένεια ως προς την επιδεκτικότητα των δύο αυτών τύπων της φλεγμονώδους πάθησης του εντέρου.

### Γ. Συσχετίσεις με άλλα κληρονομικά νοσήματα

Έχουν περιγραφεί μερικές ενδιαφέρουσες αλλά περίεργες συσχετίσεις φλεγμονώδους παθήσεως του εντέρου με άλλες παθήσεις στις οποίες η κληρονομικότητα εμπλέκεται.

Τέτοιες παθήσεις είναι το σύνδρομο Hermansky – Pudlak, το οποίο είναι απόλυτα γενετικό νόσημα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, στην οποία υπάρχει ισχυρή γενετική βάση και το σύνδρομο του Turner, στο οποίο υπάρχει ανωμαλία στο X χρωμόσωμα.

Τέλος έχουν περιγραφεί περιπτώσεις όπου ασθενείς με κληρονομικές ανοσολογικές ανεπάρκειες ανέπτυξαν φλεγμονώδη πάθηση του εντέρου.

### **3.2.2. Ανοσολογικοί παράγοντες**

Από πολλά χρόνια υπάρχει η υποψία ότι το ανοσολογικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη πάθηση του εντέρου. Η έκδηλη παρουσία ανοσοκυττάρων στην ιστική βλάβη και η θετική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της διήθησης από φλεγμονώδη κύτταρα και της ενεργότητας της νόσου προφανώς ενοχοποιεί το ανοσολογικό σύστημα τουλάχιστον στην παθογένεια της πάθησης και πιθανόν να είναι ένας από τους πολλούς παράγοντες που συμμετέχουν στην αιτιολογία της νόσου.

Ερευνητές έχουν μελετήσει επίσης για τις διαταραχές των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων τόσο στον ορό του αίματος των ασθενών όσο και στην βλάβη, τις ανοσοσφαιρίνες, διάφορα αντισώματα και αυτοαντισώματα του ορού, τις διαταραχές του συμπληρώματος καθώς και την παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων.

Όσον αφορά τις διαταραχές των λεμφοκυττάρων, καθώς και των μακροφάγων στον ορό του αίματος και στην ιστική βλάβη, έχουν περιγραφεί τα ακόλουθα: Ο αριθμός των κυκλοφορούντων στον ορό του αίματος T λεμφοκυττάρων είναι συνήθως φυσιολογικός σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, ενώ αντιθέτως σε ασθενείς με μεγάλης διάρκειας νόσου του Crohn είναι αυξημένος. Ο αριθμός των πλασματοκυττάρων στην ενεργό ιστική βλάβη και στα δύο νοσήματα είναι αυξημένος.

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει επιδειχθεί στη μελέτη των κυτταροκινών στα δύο νοσήματα. Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες που συμμετέχουν σε μία μεγάλη ποικιλία βιολογικών δραστηριοτήτων οι οποίες συμπεριλαμβάνουν ανοσία, φλεγμονή, αιμοποίηση, επούλωση και συστηματική απόκριση στη βλάβη. Ειδικότερα στη ρύθμιση της φλεγμονής, τρεις κυτταροκίνες θεωρούνται ως οι πλέον σημαντικές. Η ιντερλευκίνη – 1 (IL-1), ιντερλευκίνη – 6 (IL-6) και ο παράγων α νέκρωσης των όγκων (TNF α). οι ίδιες αυτές κυτταροκίνες και ιδιαίτερα η IL-6 έχει δείχθει ότι επάγει και ελέγχει την απόκριση οξείας φάσεως στην καταστροφή ή την ιστική φλεγμονή.

Αυξημένα επίπεδα IL-1β, TNF α και IL-6 στο βλεννογόνο του εντέρου, συγκρινόμενα με φυσιολογικούς μάρτυρες, έχουν βρεθεί σε ασθενείς με φλεγμονώδη πάθηση του εντέρου.

Επομένως, είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι η φλεγμονώδης πάθηση του εντέρου συνοδεύεται από αυτοάνοση απόκριση.

### **3.2.3. Λοιμώδεις παράγοντες**

Η πιθανότητα ότι λοιμώδεις παράγοντες αποτελούν το αίτιο της νόσου είχε διατυπωθεί ήδη από την πρώτη περιγραφή της νόσου. Και αυτό γιατί:

- α) Υπάρχουν ομοιότητες της φλεγμονώδους αντιδράσεως που παρατηρείται στη νόσο και στη λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια.
- β) Υπάρχει πυρετός και τοξιναιμία σε σημαντικό ποσοστό των αρρώστων.
- γ) Η ανταπόκριση μερικών ασθενών στην αντιμικροβιακή θεραπεία (μετρονιδαζόλη, ορνιδαζόλη κ.λ.π.) ενδέχεται να σημαίνει μικροβιακή εμπλοκή.

### **3.2.4. Διαιτητικοί και άλλοι παράγοντες του περιβάλλοντος**

Διαιτητικές έρευνες έχουν επικεντρώσει το ενδιαφέρον στην πρόσληψη φυτικού υπολείμματος, επεξεργασμένων υδατανθράκων καθώς και σε χημικά πρόσθετα των τροφών. Οι έρευνες δεν έχουν μέχρι στιγμής δώσει πειστικά αποτελέσματα, εκτός ίσως αυξημένη πρόσληψη σακχάρου πριν την κλινική εμφάνιση της νόσου.

Η νόσος έχει συσχετισθεί με τη λήψη αντισυλληπτικών από του στόματος, συσχέτιση που έχει διαπιστωθεί και στην Ελλάδα. Τέλος ψυχολογικοί παράγοντες έχουν αναφερθεί ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες, όμως δεν υπάρχουν πειστικές ενδείξεις γι' αυτό. Από την παράθεση αυτών των δεδομένων διαφαίνεται ότι δεν υπάρχει σαφής ερμηνεία όσον αφορά την αιτιολογία της νόσου. Τα διάφορα δεδομένα, ανοσολογικά ή όχι, ενδέχεται να είναι δευτερογενή και να μη σχετίζονται πρωτογενώς με τη νόσο. Η έρευνα για τα συνεχή χρόνια επικεντρώνεται κατά κύριο λόγο στη διασάφηση του ακριβούς ρόλου των μυκοβακτηριδίων στην πρόκληση της νόσου, καθώς και στην πλήρη διαλεύκανση των ανοσολογικών μηχανισμών και των μηχανισμών προκλήσεως ιστικής βλάβης.

### **3.3. Κλινική εικόνα εξωεντερικές**

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορούν να καταταγούν σύμφωνα με τα όργανα – συστήματα τα οποία αφορούν. Διαιρούνται σε δύο μεγάλες ομάδες: Στην πρώτη ανήκουν αυτές που σχετίζονται με τη δραστηριότητα, έκταση ή διάρκεια της εντερικής νόσου, όπως η εντεροπαθητική αρθρίτις ή το

οξώδες ερύθημα, ενώ στη δεύτερη αυτές, των οποίων τα συμπτώματα δεν συνοδεύονται καθόλου με τη δραστηριότητα της εντερικής νόσου, μπορούν μάλιστα να εκδηλωθούν πριν από την εισβολή της κολίτιδας ή και μετά από ολική κολεκτομή.

Οι περισσότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις απαντούν συχνότερα σε ελκώδη κολίτιδα ή σε κολίτιδα του Crohn, παρά σε νόσο του Crohn του λεπτού εντέρου. Ενώ όμως η ύπαρξη τους έχει αναγνωρισθεί από παλιά, η ακριβής παθογένειά τους και η προδιάθεση ορισμένων μόνο ασθενών προς αυτές δεν έχουν διευκρινισθεί. Τέσσερις κύριοι μηχανισμοί έχουν προταθεί:

1. ανοσολογικοί, που συμπεριλαμβάνουν και κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα,
2. βακτηραιμία και βακτηριακά αντιγόνα,
3. κρυοπρωτεΐνες και
4. υποσιτισμός και δυσαπορρόφηση.

### 3.3.1. Ερειστικό σύστημα

Η εντεροπαθητική αρθρίτις είναι συχνότερη στην κολίτιδα του Crohn απ' ότι στην ελκώδη κολίτιδα και συνήθως επιπλέκει ενεργό νόσο.<sup>10,11,12,13</sup>

- **Ιερολαγονίτις:** Θεωρείται πρώιμο στάδιο της σπονδυλοαρθρίτιδας και είναι ασυμπτωματική.
- **Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα:** Συνήθως ακολουθεί μία συνεχώς επιδεινούμενη πορεία, με αποτέλεσμα μόνιμη παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης.
- **Πληκτροδακτύλια:** Απαντά στο 40% των ασθενών με νόσο του Crohn και στο 15% αυτών με ελκώδη κολίτιδα.
- **Υπεριτροφική οστεοαρθροπάθεια:** Περιλαμβάνει πληκτροδακτύλια, περιοστίτιδα και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

### 3.3.2. Δέρμα – βλεννογόνοι

- **Οξώδες ερύθημα:** Είναι συχνότερο στη νόσο του Crohn απ' ότι στην ελκώδη κολίτιδα, με σχέση ανδρών προς γυναίκες 1:4. Συνδέεται με τη δραστηριότητα αλλά όχι και με τη βαρύτητα της νόσου.
- **Γαγγραινώδες πυόδερμα:** Απαντά στο 1 – 5 % των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και, σπανιότερα στη νόσο του Crohn.
- **Δερματική αγγειίτις:** Η δερματική αγγειίτις μπορεί να επιπλέκει την ελκώδη κολίτιδα και μπορεί να συνδέεται με την παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων ή κρυοπρωτεϊνών.
- **Αφθώδης στοματίτις**

### 3.3.3. Οφθαλμοί

- **Χοριοειδίτις – ιρίτις:** Είναι η συχνότερη και σημαντικότερη από τις οφθαλμικές επιπλοκές.
- **Επισκληρίτις:** Είναι λιγότερο σοβαρό πρόβλημα, που εκδηλώνεται με οφθαλμικό καύσο και ερυθρότητα των σκληρών.
- **Κερατίτις**
- **Επιπεφυκίτις**
- **Οπισθοβολβική νευρίτις**

### 3.3.4. Ήπαρ – χοληφόρα

- **Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτις (ΠΣΧ):** Είναι η συχνότερη ηπατική επιπλοκή της ελκώδους κολίτιδας, παρατηρείται στο 3 – 10 % των ασθενών. Η εξέλιξή της δεν σχετίζεται με τη δραστηριότητα και εξέλιξη της κολίτιδας και δεν επηρεάζεται ούτε από κολεκτομή.
- **Περιγολλαγγειίτις:** Καλείται και πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα των μικρών χολαγγείων, φαίνεται ότι είναι πρώιμο στάδιο της ΠΣΧ και είναι συμπτωματική.
- **Χολαγγειοκαρκίνωμα:** Αναπτύσσεται συνήθως σε έδαφος ΠΣΧ στο 0.5 % των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Η πρόγνωση είναι κακή.
- **Ολολιθίαση:** Επιπλέκει ποσοστό 13 – 34 % ασθενών με νόσο του Crohn του τελικού ειλεού, αφαίρεση ή παράκαμψη του ειλεού.
- **Ηπατική αμυλοείδωση:** Επιπλέκει ποσοστό μικρότερο του 1 ασθενών κυρίως με νόσο του Crohn. Έχει κακή πρόγνωση.
- **Λιπώδες ήπαρ**
- **Χρόνια ενεργός ηπατίτις**
- **Κίρρωση**
- **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα**

### 3.3.5. Ουροποιητικό

- **Νεφρολιθίαση:** Η συχνότητά της στη νόσο του Crohn είναι 6 – 10 % και στην ελκώδη κολίτιδα είναι 2 – 3 %.
- **Νεφρική αμυλοείδωση:** Η συχνότητά της στη νόσο του Crohn είναι περίπου 1 %. Προκαλεί νεφρωτικό σύνδρομο και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

- Υδρονέφρωση
- Συρίγγια – Λοιμώξεις ουροποιητικού

### 3.3.6. Αίμα – αγγεία

- Αυτοάνοσος αιμολυτική αναιμία: Είναι μία σπάνια επιπλοκή της ολικής ελκώδους κολίτιδας και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να οφείλεται σε θεραπεία με σουλφασαλαζίνη.
- Υπερπηκτικότητας – Θρομβώσεις
- Αγγειίτις (Πολυαρτηρίτις)
- Νόσος Takayasu

### 3.3.7. Αναπνευστικό σύστημα

- Βρογχίτις – Βρογχιεκτασία
- Ινώδης κυψελίτις
- Πνευμονική εμβολή
- Διαταραχές διαχύσεως
- Περικαρδίτιδα
- Υπερθυρεοειδισμός
- Καθυστέρηση αναπτύξεως
- Ιατρογενείς επιπλοκές

## 3.4. Επιδημιολογικά δεδομένα

Τα φλεγμονώδη νοσήματα του παχέος εντέρου (ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn) αποτελούν νοσήματα που η συχνότητά τους έχει αυξηθεί κατά την τελευταία πενήνταετία, ιδιαίτερα όσον αφορά τη νόσο του Crohn. Αν και κατά ένα ποσοστό η αύξηση αυτή μπορεί να είναι πλασματική, λόγω αύξησης της διαγνωστικής ακρίβειας τα τελευταία έτη και λεπτομερέστερης καταγραφής τους, η αύξηση αυτή φαίνεται να είναι πραγματική (Mountifield et al., 2016; Mañosa et al., 2013).

Τα δεδομένα, όσον αφορά την επιδημιολογική προσέγγιση σε συγκεκριμένες εθνικές ή πληθυσμιακές ομάδες, παρά τους μεθοδολογικούς περιορισμούς, συγκλίνουν στις ακόλουθες διαπιστώσεις σύμφωνα με το Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής (Μάρτιος, 2019).



Στον δυτικό κόσμο, Ευρώπη, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ), Καναδάς, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία, πάσχουν πάνω από 2εκ. άτομα, στον υπόλοιπο κόσμο, Αφρική, Ασία, Ν. Αμερική, ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν δεν είναι γνωστός. Μπορούμε να πούμε ότι η πάθηση ακολουθεί τον δυτικό τρόπο ζωής

Όσον αφορά την ελκώδη κολίτιδα, η νόσος έχει παγκόσμια κατανομή. Φαίνεται να υπάρχει μία σχεδόν ισόρροπη επίπτωση στις Βορειοευρωπαϊκές και Σκανδιναβικές χώρες και ελαφρά μικρότερη στις πρώην Ανατολικές χώρες και στις χώρες της Νοτιοανατολικής Μεσογείου. Ανάλογη φαίνεται να είναι η επίπτωση στην περιοχή της Αυστραλίας και μεταξύ των λευκών της Νοτίου Αφρικής, ενώ στην Ιαπωνία φαίνεται να είναι υποδεκαπλάσια σε σχέση με ΗΠΑ και Ηνωμένο Βασίλειο (Mountifield et al., 2016; Mañosa et al., 2013).

Τα επιμέρους επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου του Crohn παρουσιάζουν αρκετό ενδιαφέρον. Η νόσος είναι εξαιρετικά σπάνια στην Ασία και Νότιο Αφρική και πρακτικά άγνωστη στην Αφρική. Η επίπτωση της νόσου είναι παραπλήσια στο Ηνωμένο Βασίλειο, Σκανδιναβικές και λοιπές Βορειοευρωπαϊκές χώρες με κορυφή περιοχές της Ουαλίας και Σκοτίας. Αντίθετα, στις πρώην Ανατολικές, τις χώρες της Νότιας Μεσογείου και την Ιαπωνία, η επίπτωση φαίνεται να είναι σημαντικά μικρότερη. Επίσης η επίπτωση της νόσου του Crohn είναι σημαντικά υψηλότερη στους Εβραίους των ΗΠΑ και της Βόρειας Ευρώπης, σε σχέση με αυτών που γεννήθηκαν και διαβιούν στο Ισραήλ (Mountifield et al., 2016; Mañosa et al., 2013).

Παρά τους επιδημιολογικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς που αναφέρθηκαν, τα ανωτέρω δεδομένα συνηγορούν ισχυρά για περιβαλλοντογενείς παράγοντες που υπεισέρχονται στην παθογένεια της νόσου.

Η επίπτωση και ο επιπολασμός και των δύο νοσημάτων είναι σημαντικά μικρότερος στις μη λευκές φυλές, σε σχέση με τη λευκή, με περισσότερο τεκμηριωμένη τη διαφορά αυτή στους νέγρους της Β. Αμερικής, όπου η επίπτωση είναι τέσσερις φορές μικρότερη απ' ότι στους λευκούς. Ενδεχομένως, όταν πρόσβαλλαν άτομα μη λευκής φυλής, να εμφανίζονται σε μικρότερη ηλικία και να έχουν βαρύτερη κλινική εξέλιξη (Mountifield et al., 2016; Mañosa et al., 2013).

Και τα δύο νοσήματα φαίνεται να προσβάλλουν εξ ίσου και τα δύο φύλλα, με μία ίσως μικρή υπεροχή των γυναικών, όσον αφορά την ελκώδη κολίτιδα. Για τη νόσο του Crohn οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ίση κατανομή αν και μερικές δίνουν υπεροχή των γυναικών, σε σχέση 1,6/1.

Και τα δύο νοσήματα εμφανίζονται συχνότερα στην αρχή της ενηλίκου ζωής, με κορυφή τις ηλικίες 20 – 40 ετών, και τα δύο όμως νοσήματα μπορεί να εμφανισθούν, αν και σπάνια, σε κάθε ηλικία, από το πρώτο έτος της ζωής μέχρι τη γεροντική. Όσον αφορά την ελκώδη κολίτιδα, η μελέτη της Οξφόρδης έδειξε δύο ηλικιακές εξάρσεις της νόσου, την τρίτη και πέμπτη δεκαετία της ζωής, η δικόρυφη όμως αυτή ηλικιακή κατανομή της νόσου δεν έχει τεκμηριωθεί (Mountifield et al., 2016; Mañosa et al., 2013).

Δεν έχει προσδιορισθεί συγκεκριμένα διαιτητικός παράγων ή είδος διατροφής που να προδιαθέτει στην εμφάνιση εκατέρου των νοσημάτων. Δυσανεξία στο γάλα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να οφείλεται σε δευτεροπαθή υπολακτάσια εξ αιτίας της νόσου, παρά ως αιτιολογικός παράγων. Έχει διαπιστωθεί σε επανειλημμένες μελέτες σε ασθενείς με νόσο του Crohn καταναλώνουν περισσότερο ζάχαρη και λιγότερο φυτικές ίνες από ότι οι υγιείς μάρτυρες. Η διαφορά στην επίπτωση της νόσου είναι ανεξήγητη.

Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η χρήση καπνού συνδέεται με εμφάνιση της νόσου του Crohn, ενώ μη καπνιστές είναι πιθανότερο να εμφανίσουν ελκώδη κολίτιδα από ότι νόσο του Crohn. Οι μη καπνιστές έχουν 2 – 6 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο για εμφάνιση ελκώδους κολίτιδος από ότι οι καπνιστές, ενώ αντίθετα, καπνιστές έχουν 2 – 4 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο για εμφάνιση νόσου του Crohn. Ο μηχανισμός της βλαπτικής ή προστατευτικής δράσης του καπνού παραμένει σκοτεινός, υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι σε άτομα με δεδομένη προδιάθεση για νόσηση από φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, η χρήση ή μη καπνού πιθανόν να προσδιορίζει το είδος και την έκταση προσβολής, όχι όμως την εμφάνιση της νόσου αυτή καθαυτή (Mountifield et al., 2016; Mañosa et al., 2013).

Υπάρχουν ασθενείς και με πλήρως τεκμηριωμένες ενδείξεις ότι, ο θηλασμός μπορεί να προσφέρει κάποιου είδους προστασία για μελλοντική εμφάνιση νόσου του Crohn.

Από μελέτη προέκυψε ότι η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδος είναι της τάξεως των 8,3 περιπτώσεων ανά 100 χιλ. πληθυσμού κατ' έτος και δεν διαφέρει από την επίπτωση της νόσου στη Μ. Βρετανία ή στις Σκανδιναβικές χώρες. Όπως είναι γνωστό θεωρείται γενικώς ότι ο λεγόμενος "τρόπος ζωής δυτικού τύπου" και η διατροφή των βιομηχανικά ανεπτυγμένων χωρών συμμετέχουν στην αιτιολογία της ελκώδους κολίτιδος και της νόσου του Crohn (Mountifield et al., 2016; Mañosa et al., 2013).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

#### 4.1. Εισαγωγή

Η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) είναι μια χρόνια νόσος άγνωστης αιτιολογίας, η οποία εμφανίζεται κυρίως σε νέους και μεσήλικες, προσβάλλει το κόλον και το ορθό και πρόκειται για φλεγμονή που αφορά ως επί το πλείστον τον βλεννογόνο. Η νόσος παρουσιάζει κατά τη διάρκεια της χρόνιας πορείας της υφέσεις και εξάρσεις και κλινικώς εκφράζεται με αιμορραγία από το ορθό και διάρροια. Συνοδεύεται από πολλές τοπικές και συστηματικές επιπλοκές και έχει απρόβλεπτη πορεία και πρόγνωση (Loftus et al., 2007; Bernstein et al. 2006; López-Serrano et al., 2010).

#### 4.2. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της ΕΚ εξαρτάται βασικώς από την βαρύτητα και την έκταση της φλεγμονής του παχέος εντέρου. Επιπλέον, η έναρξη, η κλινική πορεία και η βαρύτητά της ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή. Οι διαφορές αυτές είχαν σαν αποτέλεσμα να έχουν προταθεί διάφορες ταξινομήσεις της νόσου όπως ελαφρά, μέσης βαρύτητας και βαρεία (με βάση τη βαρύτητα της προσβολής) ή ορθίτιδα, ορθοσιγμοειδίτιδα, αριστερή κολίτιδα, πανκολίτιδα (με βάση την έκτασή της) ή τέλος οξεία κεραυνοβόλος, υποτροπιάζουσα, χρόνια (με βάση την κλινική πράξη για την επιλογή της θεραπείας και την εκτίμηση της προγνώσεως και παρ' όλο που συχνά υπάρχει αλληλοκάλυψη μεταξύ τους, συνήθως επαρκούν για τον αποτελεσματικό χειρισμό των ασθενών, με ΕΚ (Loftus et al., 2007; Bernstein et al. 2006; López-Serrano et al., 2010).

##### **i. Αιμορραγία από το ορθό:**

Είναι το συνηθέστερο σύμπτωμα της νόσου (80 % - 90 %). Το αίμα συνήθως είναι αναμεμιγμένο με τα κόπρανα (σηματισμένα ή διαρροϊκά), ενώ σε ασθενείς που η νόσος περιορίζεται στο ορθό (ορθίτιδα) επαλείφει την εξωτερική τους επιφάνεια, όπως επί αιμορροϊδοπάθειας. Στις περιπτώσεις αυτές, παρουσία βλέννης, ακράτεια και τεινεσμός προσανατολίζουν προς την Ε.Κ. Όταν η φλεγμονή είναι βαρεία και εκτεταμένη, οι κενώσεις αποτελούνται κυρίως από αίμα, αναμεμιγμένο με βλεννοπυώδες εξίδρωμα και μικρή ποσότητα κοπράνων.

**ii. Διάρροια:**

Είναι το δεύτερο σε συχνότητα σύμπτωμα της νόσου και εμφανίζεται σε ποσοστό έως 80% σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα. Σε περιπτώσεις ορθίτιδος ή διάρροια είναι λιγότερο συχνή και είναι δυνατόν να υπάρχει δυσκοιλιότητα. Κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί της διάρροιας είναι η εξίδρωση, η έκκριση βλέννης, η μείωση της απορροφήσεως ύδατος και ηλεκτρολυτών και διαταραχή της κινητικότητας του πάσχοντος κόλου. Η βαρύτητα της διάρροιας ποικίλει και εξαρτάται από την έκταση και την βαρύτητα της φλεγμονής. Οι κενώσεις των ασθενών με ΕΚ είναι συνήθως μικρές σε όγκο, διαρροϊκές, με παρουσία αίματος και συνοδεύονται από ακράτεια και τεινεσμό (Loftus et al., 2007; Bernstein et al. 2006; López-Serrano et al., 2010).

**iii. Κοιλιακό άλγος:**

Αν και συχνό, το άλγος σπανίως είναι προεξάρχον σύμπτωμα. Συνήθως είναι κολικοειδές και εντοπίζεται στον αριστερό λαγόνιο βόθρο ή το υπογάστριο.

**iv. Πυρετός:**

Εμφανίζεται στο 50% περίπου των ασθενών με ενεργό νόσο και συχνότερα σε περιπτώσεις βαρειάς προσβολής και εκτεταμένης νόσου.

**v. Απώλεια βάρους, αδυναμία:**

Παρατηρούνται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (περίπου 40%). Όταν η νόσος είναι βαρεία και εκτεταμένη είναι ιδιαίτερος έκδηλος και αποδίδονται κυρίως στην απώλεια πρωτεϊνών από τον πάσχοντα βλεννογόνο, στην μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών ουσιών λόγω της ανορεξίας που συνυπάρχει και στις διαταραχές της απορροφήσεως του ύδατος και των ηλεκτρολυτών (Loftus et al., 2007; Bernstein et al. 2006; López-Serrano et al., 2010).

**vi. Άλλα συμπτώματα:**

Ναυτία, ανορεξία, αίσθημα πληρότητα, επιγαστρικός φόρτος ακόμη και εμετοί είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στις βαρείες προσβολές, ενώ συνήθως ελλείπουν στις ελαφρότερες μορφές της νόσου.

Τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση ποικίλουν αναλόγως της βαρύτητας της νόσου. Σε ασθενείς με ελαφρά ή ακόμη και μέσης βαρύτητας ΕΚ συνήθως ελλείπουν. Στις βαρύτερες μορφές παρατηρούνται ωχρότητα, αδυναμία, απώλεια βάρους, ευαισθησία στην ψηλάφηση της κοιλίας, ψηλαφητό ήπαρ, αφυδάτωση, ταχυκαρδία, υπόταση. Η δακτυλική εξέταση του ορθού θα αποδώσει το χαρακτηριστικό βλεννοαιματηρό υγρό και συχνά το ιδιαίτερο οπτικό αίσθημα που δημιουργεί ο κοκκιώδης βλεννογόμος. Σπανιότερα είναι δυνατόν να ψηλαφιστούν ψευδοπολύποδες, στένωση του αυλού ή ακόμη και όγκος επί νεοπλασματικής εξαλλαγής (Loftus et al., 2007; Bernstein et al. 2006; López-Serrano et al., 2010).

#### **4.3. Πορεία της νόσου**

Η πρώτη προσβολή της νόσου είναι συνήθως προοδευτική με εμφάνιση αρχικώς διάρροιας, που επιδεινώνεται εντός ολίγων εβδομάδων, με αύξηση του αριθμού των κενώσεων και εκδήλωση αιμορραγίας. Λιγότερο συχνά, η έναρξη της νόσου είναι αιφνίδια και θορυβώδης. Κατά την πρώτη προσβολή, 30% των ασθενών έχουν αλλοιώσεις μόνο στο ορθό, 40% μέχρι και την δεξιά κολική καμπή, ενώ το υπόλοιπο 30% πανκολίτιδα. Η βαρύτητα της πρώτης προσβολής είναι συνήθως ανάλογη της έκτασης της φλεγμονής, αν και είναι δυνατόν να παρατηρηθούν περιπτώσεις ασθενών με βαρεία ορθίτιδα (Loftus et al., 2007; Bernstein et al. 2006; López-Serrano et al., 2010).

Η ελαφρά ΕΚ είναι η συχνότερη μορφή της νόσου (60% των περιπτώσεων). Η προσβολή αφορά συνήθως το ορθό και το συγμοειδές, ενώ σπανιότερα ολόκληρο το παχύ έντερο. Ο ασθενής εξ ορισμού έχει λιγότερες από 4 διαρροϊκές κενώσεις ημερησίως ή ακόμη και δυσκοιλιότητα. Η αιμορραγία δεν είναι μεγάλη και όχι σπανίως ελλείπει. Ο εργαστηριακός έλεγχος είναι τις περισσότερες φορές φυσιολογικός και η διάγνωση τίθεται με την ενδοσκόπηση και την ιστολογική εξέταση. Ο αριθμός των ασυμπτωματικών και αδιάγνωστων περιπτώσεων ελαφριάς ΕΚ στο γενικό πληθυσμό παραμένει αδιευκρίνιστος.

Ειδικότερα, στις περιπτώσεις ορθίτιδας σε ασθενείς είναι δυνατόν να εμφανίζουν αιμορραγία και δυσκοιλιότητα, οπότε τίθεται θέμα διαφορικής διαγνώσεως από αιμορροϊδοπάθεια. Η ορθίτιδα αφορά το 25–30% των πρωτοδιαγνωζόμενων περιπτώσεων και η πορεία της είναι συνήθως καλοήθης. Ανταποκρίνεται στην θεραπεία, υποτροπιάζει συχνά και μεταπίπτει σε πιο εκτεταμένες μορφές σε ποσοστά που κυμαίνονται από 15–20 % (Loftus et al., 2007; Bernstein et al. 2006; López-Serrano et al., 2010).

Οι ασθενείς με ελαφρά ΕΚ είναι δυνατόν να αναφέρουν άτυπο κοιλιακό άλγος, ιδίως αριστερά χωρίς άλλα γενικά συμπτώματα και με φυσιολογική αντικειμενική εξέταση. Σε τέτοιους

ασθενείς με άλγος, διάρροια και απουσία αιμορραγίας θα χρειαστεί συχνά να γίνει διαφορική διάγνωση από το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου.

Η ΕΚ μέσης βαρύτητας αφορά το 25% περίπου των περιπτώσεων. Στην μορφή αυτή τα κλινικά ευρήματα είναι πιο χαρακτηριστικά. Οι ασθενείς αναφέρουν 4–5 διαρροϊκές κενώσεις ημερησίως, που στη πλειονότητά τους περιέχουν αίμα, κολλοειδή άλγη που συνήθως υφίενται με την αφόδευση, χαμηλή ή μέτρια πυρετική κίνηση, κόπωση και πιθανώς ανορεξία και απώλεια βάρους. Εργαστηριακώς είναι δυνατόν να διαπιστωθούν αναιμία, αύξηση της ΤΚΕ, υπολευκωματιναιμία και διάγνωση θα τεθεί με την ενδοσκόπηση και την ιστολογική εξέταση, ενώ χρήσιμες πληροφορίες παρέχονται και από τον ακτινολογικό έλεγχο (Loftus et al., 2007; Bernstein et al. 2006; López-Serrano et al., 2010).

Αυτή η μορφή της νόσου ανταποκρίνεται θεαματικά στην φαρμακευτική θεραπεία, η άμεση θνησιμότητα είναι μικρή, αν και η απότερη πρόγνωση λίγο πτωχή. Από το στάδιο αυτό, ο ασθενής είναι δυνατόν να μεταπέσει είτε στην βαρεία μορφή της νόσου, που εκδηλώνεται με επιβάρυνση της γενικής του καταστάσεως, αύξηση του αριθμού κενώσεων και μαζική αιμορραγία είτε σε ύφεση.

Η βαρεία ΕΚ είναι ευτυχώς η λιγότερο συχνή μορφή της νόσου (15% των περιπτώσεων) και συνήθως συμπίπτει με την καλούμενη οξεία κεραυνοβόλο μορφή. Χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό κενώσεων (άνω των 6 ημερησίως), μεγάλη αιμορραγία από το ορθό, υψηλό πυρετό, τεινεσμό, ανορεξία, κακουχία και απώλεια βάρους. Κατά την φυσική εξέταση ο ασθενής έχει όψη πάσχοντος, είναι ωχρός, με ταχυσφυγμία και υπόταση, αφυδατωμένος και με διατεταμένη και ευαίσθητη στην ψηλάφηση κοιλία. Εργαστηριακώς ανευρίσκεται αναιμία, λευκοκυττάρωση, υψηλή ΤΚΕ, υπολευκωματιναιμία και συχνά διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας. Η μορφή αυτής της νόσου είναι ανθεκτικότερη στην θεραπεία και με ιδιαίτερος υψηλή θνησιμότητα (Loftus et al., 2007; Bernstein et al. 2006; López-Serrano et al., 2010).

Αν και διάχυτη αιμορραγία του πάσχοντος εντερικού βλεννογόνου συμβαίνει στην πλειοψηφία των σθενών με ΕΚ. σε ποσοστό 2–5%, η αιμορραγία μπορεί να είναι μαζική. Στις περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίζεται με συντηρητικά μέσα (μεταγγίσεις), ενώ αν και δεν ελεγχθεί ο ασθενής οδηγείται στο χειρουργείο για επείγουσα κολεκτομή.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>

### ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN

#### 5.1. Εισαγωγή

Η νόσος του Crohn (NC) είναι επίσης μια χρόνια νόσος, άγνωστης αιτιολογίας, που εμφανίζεται κυρίως σε άτομα νεαρής ηλικίας. Πρόκειται για διατοίχωματική φλεγμονή που είναι δυνατόν να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα και συνοδεύεται από πολλές εξωεντερικές εκδηλώσεις. Η ανταπόκρισή της στην θεραπεία είναι απρόβλεπτη και υποτροπιάζει συχνά (Baumgart & Sandborn, 2012; Höög et al., 2014).

#### 5.2. Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι ποικίλες και εξαρτώνται βασικώς από την εντόπιση, την έκταση και την βαρύτητα της φλεγμονής. Πάντως, το 90% των ασθενών με NC παρουσιάζουν μια χαρακτηριστική τριάδα συμπτωμάτων που είναι διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια βάρους.

##### i. Διάρροια:

Είναι το χαρακτηριστικότερο σύμπτωμα της νόσου και παρατηρείται πρακτικώς σε όλους τους ασθενείς. Οι κενώσεις εμφανίζονται συνήθως μετά τα γεύματα, ενίοτε και την νύχτα. Ο όγκος των κοπράνων εξαρτάται από την ανατομική εντόπιση της νόσου και είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με εκτεταμένη προσβολή του λεπτού εντέρου. Ποικίλου βαθμού δυσαπορρόφηση είναι δυνατόν να παρατηρηθεί αν και βαρεία στεατόρροια είναι σπάνια, πλην βεβαίως περιπτώσεων χειρουργικής αφαιρέσεως σημαντικού τμήματος του λεπτού εντέρου. Άλλοι, πλην της δυσαπορροφήσεως, παθογενετικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται είναι η ανάπτυξη βακτηριδίων, απότοκος της εντερικής στάσεως ή των συριγγίων, καθώς και η φλεγμονή του παχέος εντέρου, όταν αυτό είναι επίσης προσβεβλημένο (Baumgart & Sandborn, 2012; Höög et al., 2014).

**ii. Κοιλιακό άλγος:**

Επίσης χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου, παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών (55–92%, σε διάφορες σειρές). Συνήθως εμφανίζεται μετά τα γεύματα, είναι κολικοειδές και εντοπίζεται στο υπογάστριο ιδίως στον δεξιό λαγόνιο βόθρο.

**iii. Απώλεια βάρους:**

Αποτελεί το τρίτο πλέον σύνηθες σύμπτωμα και αφορά επίσης σημαντικό ποσοστό ασθενών (έως 88%). Συνήθως η απώλεια είναι της τάξεως του 10–20% του σωματικού βάρους και αποτελεί συνέπεια της ανορεξίας, της αδιαθεσίας και του φόβου σίτισης για την αποφυγή εκλύσεως συμπτωμάτων όπως διάρροια και άλγος. Σε σπάνιες περιπτώσεις με εκτεταμένη προσβολή του λεπτού εντέρου, η απώλεια βάρους είναι απότοκος δυσαπορροφήσεως (Baumgart & Sandborn, 2012; Höög et al., 2014).

**iv. Πυρετός:**

Όταν υπάρχει, είναι χαμηλός. Υψηλός πυρετός, με ρίγη εκδηλώνεται όταν η νόσος παρουσιάσει πυώδεις επιπλοκές όπως συρίγγια και αποστήματα.

**v. Αιμορραγία:**

Δεν αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου του Crohn. Εμφανίζεται συχνότερα επί προσβολής του παχέος εντέρου (ποσοστό περίπου 50%) και σπανιότερα επί προσβολής του λεπτού (ποσοστό μικρότερο του 25%).

**vi. Περιπρωκτικές αλλοιώσεις:**

Περιλαμβάνονται ένα ευρύ φάσμα αλλοιώσεων της περιοχής (δερματικοί, ακροχορδόνες, ραγάδες, συρίγγια, εξελκώσεις του σφιγκτήρος, αποστήματα) που εκδηλώνονται αναλόγως. Παρατηρούνται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (έως 47%) και είναι δυνατόν να αποτελέσουν την πρώτη εκδήλωση της νόσου (Baumgart & Sandborn, 2012; Höög et al., 2014).



## **vii. Άλλα συμπτώματα:**

Επί ενεργού νόσου είναι δυνατόν να παρατηρηθούν γενικά συμπτώματα όπως αδιαθεσία, αδυναμία, ανορεξία και εμετοί.

Τα ευρήματα από την φυσική εξέταση ποικίλλουν επίσης και εξαρτώνται από την εντόπιση και την βαρύτητα της νόσου. Συνήθη αντικειμενικά ευρήματα είναι ωχρότητα, απώλεια βάρους, ψηλαφητή μάζα δεξιού λαγονίου βόθρου, ευαισθησία στην ψηλάφηση της κοιλιάς, περιπρωκτικό συρίγγιο και οι εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου (Baumgart & Sandborn, 2012; Höög et al., 2014).

### **5.3. Πορεία της νόσου**

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου εξαρτώνται από την ανατομική εντόπιση, την έκταση και την βαρύτητα της φλεγμονής. Με βάση τις δύο πρώτες παραμέτρους η νόσος διακρίνεται σε τρεις βασικές κλινικές μορφές την ειλεοκολική Crohn, την Crohn του λεπτού εντέρου και την Crohn κολίτιδα. Σπανιότερες μορφές συνιστούν η προσβολή του εγγύς λεπτού εντέρου, του στομάχου και δωδεκαδακτύλου, της στοματικής κοιλότητας και του οισοφάγου. Ο προσδιορισμός της κλινικής μορφής της νόσου είναι σημαντικός, γιατί η πρόγνωση, οι επιπλοκές και οι ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας εξαρτώνται από την αρχική της εντόπιση (Baumgart & Sandborn, 2012; Höög et al., 2014).

Η έναρξη της νόσου είναι συνήθως δύσκολο να προσδιοριστεί χρονικώς και στην μεγάλη πλειονότητα των ασθενών συμπτώματα είχαν προηγηθεί 1-5 χρόνια πριν τεθεί η διάγνωση (κοιλιακό άλγος, διάρροια, απώλεια βάρους). Η NC στα αρχικά της στάδια διαφεύγει της διαγνώσεως. Προοδευτικώς, εξελίσσεται με αύξηση του αριθμού των κενώσεων, που αρχικώς είναι πολτώδεις και αργότερα διαρροϊκές. Σε μία μελέτη που περιέλαβε 185 ασθενείς με πρωτοδιαγνωζομένη NC, κατεγράφησαν τα παρακάτω συμπτώματα κατά σειρά συχνότητας: διάρροια (96%), κοιλιακό άλγος (76%), απώλεια βάρους (54%), αιμορραγία από το ορθό (51%), πυρετός (34%) και περιπρωκτικές αλλοιώσεις (23%). Ενδιαφέρουσες, τέλος, είναι οι περιπτώσεις ασθενών που η νόσος, εκδηλώνεται με πυρετό, άλγος (δεξιού λαγονίου βόθρου ή περιομφαλικό), διάρροια, ναυτία και έμετο, οπότε αρχικώς τίθεται η διάγνωση της οξείας σκωληκοειδίτιδος και ο ασθενής οδηγείται στο χειρουργείο, όπου και αποκαλύπτεται η βλάβη του τελικού ειλεού (Baumgart & Sandborn, 2012; Höög et al., 2014).

Η ειλεοκολική Crohn είναι η συχνότερη μορφή της νόσου και αφορά το 40% των ασθενών. Στην μορφή αυτή, που προσβάλλεται το εγγύς κόλον και το άπω λεπτό έντερο, συνήθη συμπτώματα είναι διάρροια, απώλεια βάρους και κοιλιακό άλγος, ενώ απαντώνται συχνά περιπρωκτικές αλλοιώσεις, συρίγγια (εσωτερικά) και επεισόδια εντερικής αποφράξεως.

Η Crohn κολίτιδα αφορά το 25% περίπου των ασθενών και ως συμπτώματα προεξάρχουν η αιμορραγία, η διάρροια, οι περιπρωκτικές αλλοιώσεις και οι εξωεντερικές εκδηλώσεις. Η μορφή αυτή της νόσου είναι συχνά δύσκολο να διακριθεί από την ΕΚ και έχει βαρύτερη πρόγνωση (Baumgart & Sandborn, 2012; Höög et al., 2014).

Σε ποσοστό 5% περίπου των ασθενών, η νόσος εντοπίζεται σε άλλες θέσεις όπως στόμαχο, δωδεκαδάκτυλο, νήστιδα ή πέριξ του πρωκτού. Ειδικότερα στον στόμαχο και το δωδεκαδάκτυλο, προκαλεί συχνά στενωτικά φαινόμενα, τα οποία απαιτούν χειρουργική αντιμετώπιση και εκδηλώνεται με επιγαστραλγία, εμέτους και απώλεια βάρους. Τέλος, σπανιότατα, η νόσος εντοπίζεται στην στοματική κοιλότητα.

#### **5.4. Διαφορική διάγνωση μεταξύ Ελκώδους και Crohn κολίτιδας**

Τα δύο νοσήματα έχουν συχνά παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις. Στοιχεία που είναι χρήσιμα στην μεταξύ τους διάκριση είναι (Baumgart & Sandborn, 2012; Höög et al., 2014) :

- 1.** έναρξη της νόσου: είναι περισσότερο οξεία ΕΚ.
- 2.** πορεία της νόσου: στην ΕΚ συνήθως χαρακτηρίζεται από υφέσεις και εξάρσεις, ενώ στην ΝC εξελίσσεται προοδευτικώς.
- 3.** αιμορραγία: παρατηρείται σχεδόν πάντοτε στην ΕΚ και ολιγότερο συχνά στην ΝC (25% - 30% των ασθενών δεν αιμορραγούν)
- 4.** διάρροια: υπάρχει και στις δύο νόσους,,
- 5.** κοιλιακό άλγος: είναι συχνότερο στην ΝC, σπανιότερο και ήπιο στην ΕΚ,
- 6.** πυρετός: παρατηρείται συχνότερα στην ΝC στην ΕΚ, όταν υπάρχει, συνοδεύει βαρεία προσβολή,
- 7.** ψηλαφητή μάζα δεξιού λαγονίου βόθρου Σ: είναι χαρακτηριστικό εύρημα της ΝC,
- 8.** περιπρωκτικές αλλοιώσεις: ανευρίσκονται σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα στην ΝC. Σε ασθενείς με ΕΚ σπανίως παρατηρούνται μικρά συρίγγια.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>ο</sup>

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN

#### 6.1. Ενδοσκοπική εικόνα

Ο ρόλος της ενδοσκοπήσεως στην διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με ΕΚ ή Crohn κολίτιδα, η λήψη ιστορικού, η φυσική εξέταση, ο εργαστηριακός έλεγχος, η ορθοσιγμοειδοσκόπηση και ο βαριούχος υποκλυσμός επαρκούν για τον αποτελεσματικό χειρισμό του προβλήματος (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Ειδικότερα, η ορθοσιγμοειδοσκόπηση, με το άκαμπτο ή εύκαμπτο ενδοσκόπιο είναι τεχνικώς εύκολη, καλώς ανεκτή από τον ασθενή, ασφαλής και, σε συνδυασμό με λήψη βιοψίας, διαγνωστική σε υψηλά ποσοστά (έως και 100% στην ΕΚ). Είναι προτιμότερο να γίνεται χωρίς προετοιμασία, για την αποφυγή ερεθισμού του βλεννογόνου, που θα τροποποιήσει την ενδοσκοπική εικόνα, πλην των περιπτώσεων ασθενών με ελαφρά ΕΚ και δυσκοιλιότητα, οπότε μία ήπια προετοιμασία με υποκλυσμούς είναι απαραίτητη.

Η κολονοσκόπηση, παρά τα αναμφισβήτητα πλεονεκτήματά της έναντι του βαριούχου υποκλυσμού, όσον αφορά την διαπίστωση αλλοιώσεων όπως ερυθρότητα, οίδημα και ευθρυπτότητα του βλεννογόνου καθώς και τη δυνατότητα λήψεως βιοψιών, παραμένει και σήμερα εξέταση συμπληρωματική του ακτινολογικού ελέγχου. Οι σημαντικότεροι λόγοι είναι η κολονοσκόπηση αποτελεί μία επεμβατική τεχνική και προϋποθέτει εντατική προετοιμασία ενός ήδη πάσχοντος εντέρου, δεξιοτεχνία και εμπειρία από πλευράς ενδοσκόπου και μπορεί να συνοδευτεί από σοβαρές επιπλοκές. Η προετοιμασία του εντέρου πρέπει να είναι όσο το δυνατόν ηπιότερη, ιδιαίτως σε ασθενείς με πολλές διαρροϊκές κενώσεις, γιατί υπάρχει κίνδυνος επιδεινώσεως της κολίτιδος ή υποτροπής προσφάτως υποστραφείσης νόσου (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

#### 6.1.1. Ενδοσκοπικά ευρήματα ελκώδους κολίτιδας

Τα ενδοσκοπικά ευρήματα ποικίλουν αναλόγως της εκτάσεως, της βαρύτητας και της χρονιότητας της νόσου. Η εκτίμηση της εκτάσεως της νόσου έχει προγνωστική αξία και είναι σημαντική για τον καθορισμό της θεραπείας. Η νόσος προσβάλλει πάντοτε το ορθό και άλλοτε άλλο τμήμα του εγγύτερου κόλου, μέχρι του τυφλού. Στην πλειονότητα των ασθενών ο τελικός ειλεός είναι φυσιολογικός, αν και σε 10% περίπου των περιπτώσεων πανκολίτιδος παρατηρούνται αλλοιώσεις του βλεννογόνου, όπως οίδημα, ερυθρότητα, ευθρυπτότητα και σπανιότερα διαβρώσεις (παλίνδρομη ειλείτιδα). Πάντως ανεξαρτήτως της εκτάσεως της οι αλλοιώσεις της νόσου παρατηρούνται

ομοιομόρφως καθ' όλο το μήκος του προσβεβλημένου τμήματος του κόλου (δεν είναι τμηματικές) (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Στην ελαφρά ΕΚ, τα ευρήματα συνίστανται, κατά σειρά βαρύτητας, σε ερυθρότητα οίδημα, κοκκίωση και ευθρυπτότητα του βλεννογόνου καθώς και ενίοτε, σε μικρές εξελκώσεις. Η ερυθρότητα είναι αποτέλεσμα της υπεραιμίας του βλεννογόνου, ενώ το οίδημα ενδοσκοπικώς εκφράζεται με έλλειψη διαγραφής των υποβλεννογονίων αγγείων. Η εικόνα κοκκίωσης προκαλείται από πολλαπλές αντανακλάσεις του φωτός στα οιδηματώδη, μεταξύ των κρυπτών, τμήματα του βλεννογόνου ή στη λεμφική υπερπλασία του υποβλεννογονίου χιτώνα. Σαν εύθρυπτος ορίζεται ο βλεννογόνος που αιμορραγεί ευκόλως, είτε από την επαφή με το ενδοσκόπιο είτε ακόμη και με την απλή εμφύσηση αέρα (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Στην ΕΚ μέσης βαρύτητας, τα ενδοσκοπικά ευρήματα είναι ερυθρότητα, οίδημα, κοκκίωση, συνεχής (όχι προκλητή) αιμορραγία και εξελκώσεις ποικίλου μεγέθους και βάρους. Το μεγαλύτερο τμήμα του βλεννογόνου καλύπτεται από βλεννοπυώδες εξίδρωμα και η ενδοσκόπηση μπορεί να μην είναι ευχερής λόγω του συνυπάρχοντος σπασμού.<sup>15,16,17,21</sup>

Στην βαρεία ΕΚ, η ενδοσκόπηση είναι εργώδης και δυσχερής και προώθηση του ενδοσκοπίου πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή, γιατί η ορατότητα είναι περιορισμένη λόγω της σχεδόν συνεχούς αιμορραγίας. Ο βλεννογόνος στη μεγαλύτερή του έκταση είναι εξελκωμένος και καλύπτεται από αιματηρό και βλεννοπυώδες εξίδρωμα (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

### **6.1.2. Ενδοσκοπικά ευρήματα νόσου Crohn**

**1. Κολονοσκόπηση** Η αλλοίωση μιας αρχόμενης Crohn κολίτιδος είναι μικρές αφθώδεις εξελκώσεις που περιβάλλονται από ερυθρή άλω, εν μέσω φυσιολογικού κατά τα άλλα βλεννογόνου. Αν και τυπική η παραπάνω εικόνα δεν ανευρίσκεται σε όλους τους ασθενείς. Ολιγότερο συχνά, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί οίδημα και κοκκίωση του βλεννογόνου, όπως επί ΕΚ. (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Με την εξέλιξη της νόσου, τα έλκη γίνονται μεγαλύτερα και βαρεία. Πολλαπλά βαθιά έλκη, που εναλλάσσονται με νησίδες φυσιολογικού βλεννογόνου δημιουργούν την χαρακτηριστική για τη νόσο εικόνα «λιθόστρωτου» (cobblestoning). Ένας άλλος τύπος εικόνας «λιθόστρωτου» παρατηρείται χωρίς την παρουσία ελκών, από αθροίσεις υποβλεννογονίων κοκκιωμάτων.

Η κατανομή των αλλοιώσεων δεν είναι ομοιόμορφη είναι τμηματική και ασύμμετρη. Το ορθό, συχνότερα, είναι μακροσκοπικώς φυσιολογικό. Όταν οι αλλοιώσεις της νόσου καταλαμβάνουν ολόκληρο το παχύ έντερο παρατηρείται σχεδόν πάντοτε προσβολή της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και του τελικού ειλεού, με εξελκώσεις και στένωση του αυλού.

Ψευδοπολύποδες και στενώσεις του εντερικού αυλού παρατηρούνται επίσης στην NC και ο ρόλος της κολonosκοπήσεως με λήψη βιοψιών, για τον αποκλεισμό κακοήθειας, είναι σημαντικός (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

2. **Οισοφαγογαστροσκόπηση** Επί προσβολής του ανωτέρου πεπτικού από την νόσο είναι δυνατόν να παρατηρηθούν ευρήματα που περιλαμβάνουν κατά τόπους ερυθρότητα, διαβρώσεις, πάχυνση της πτυχώσεως και αφθώδη ή επιμήκη έλκη. Το άντρο του στομάχου και το δωδεκαδάκτυλο προσβάλλονται συχνότερα και επιπλέον εμφανίζονται στενομένα και με μειωμένη κινητικότητα (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

### 6.1.3. Διαφορική διάγνωση μεταξύ ελκώδους και Crohn κολίτιδας

Αποτελεί συχνά δυσεπίλυτο πρόβλημα γιατί η ενδοσκοπική εικόνα μπορεί να είναι ταυτόσημη. Τρεις διαφορές, όταν υπάρχουν, βοηθούν τη διάκριση (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006) Q

- α) Στη NC έλκη ποικίλου μεγέθους συνήθως περιβάλλονται από ενδοσκοπικώς και ιστολογικώς φυσιολογικό βλεννογόνο, κάτι το οποίο ουδέποτε συμβαίνει στην ΕΚ.
- β) Η εικόνα «λιθόστρωτου» θεωρείται χαρακτηριστική της NC.
- γ) Ουδέποτε ανευρίσκονται έλκη στον τελικό ειλεό ασθενών με ΕΚ.  
Η «παλίνδρομη ειλείτιδα» της ΕΚ χαρακτηρίζεται από οιδηματώδη, εύθρυπτο και αιμορραγικό βλεννογόνο, χωρίς έλκη.

Επιπλέον διαφορές υπάρχουν σχετικώς με την κατανομή των αλλοιώσεων στο έντερο. Στη NC είναι ανομοιόμορφη, ασύμμετρη και συχνά τμηματική. Είναι ασύνηθες η ΕΚ να μην προσβάλλει το ορθό (εκτός αν έχουν υποβληθεί υποκλυσμοί με κορτικοειδή), όπως επίσης είναι ασύνηθες η NC να προσβάλλει ολόκληρο το παχύ έντερο και να αφήνει ανέπαφη την ειλεοτυφλική βαλβίδα και τον τελικό ειλεό.

## 6.2. Ακτινολογικά ευρήματα

### 6.2.1. Ελκώδη κολίτιδα

Το πλέον πρώιμο σημείο είναι διάχυτη κοκκιώδης εμφάνιση του βλεννογόνου, η οποία αντιπροσωπεύει οίδημα και υπεραιμία. Η γραμμή του βλεννογόνου είναι παχυσμένη, ανώμαλη. Με τη πρόοδο της νόσου αναπτύσσονται επιφανειακά έλκη. Ο απογυμνωμένος βλεννογόνος αντικαθίσταται από κοκκιωματώδη ιστό. Βαθέα έλκη σχηματίζονται στη συνέχεια από την απόπτωση του

βλεννογόνου. Στην εξέταση με βαριούχο υποκλυσμό διπλής αντίθεσης απεικονίζονται «δίκην κομβιοδόχης». Η παρουσία ή η απουσία ελκών σχετίζεται καλά με την δραστηριότητα της νόσου (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

**Κατανομή:** Η ελκώδης κολίτιδα άρχεται στο ορθό και εκτείνεται κατά συνέχεια στο εγγύς τμήμα του παχέος εντέρου. Μπορεί να υπάρχει απότομη μετάπτωση από το πάσχον στο υγιές τμήμα. Το ορθό προσβάλλεται σχεδόν πάντα. Μη συμμετοχή του ορθού είναι σπάνια, εκτός από τις περιπτώσεις όπου γίνονται υποκλυσμοί με στεροειδή. Παρόλα αυτά αναφέρεται μη προσβολή του ορθού σε 2% των ασθενών με τυπική κατά τα άλλα προσβολή.

Όλος ο βλεννογόνος προσβάλλεται, χωρίς να παρεμβάλλεται φυσιολογικός βλεννογόνος. Επιπλέον η προσβολή είναι περιμετρική, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα οι βλάβες να είναι συμμετρικές (όχι έκκεντρες) (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

### Επιπλοκές

**1. Στενώσεις:** Παρατηρούνται στο 10 – 17% των ασθενών με χρόνια νόσο και συμβαίνουν στο ορθοσιγμοειδές. Στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών. Η πιθανότητα να οφείλονται σε καρκίνωμα δεν μπορεί να αποκλειστεί και συνιστάται πάντα κολonosκόπηση.

**2. Καρκίνωμα**

**3. Κοπρόσταση**

Σε ασθενείς με σοβαρή φλεγμονή στο κατίον παρατηρείται κατακράτηση εντερικού περιεχομένου στο δεξιό τμήμα του παχέος εντέρου.

## **6.2.2. Νόσος του Crohn**

**Βλεννογονικές Αλλοιώσεις:** Η πλέον πρόιμη και χαρακτηριστική αλλοίωση είναι τα αφθώδη έλκη. Θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν εξέλιξη σε υποβλεννογόνια λεμφιζίδια. Ακτινογραφικά τα αφθώδη έλκη αναδεικνύονται στη κατά μέτωπο λήψη στο βαριούχο υποκλυσμό με διπλή σκιαγράφιση. Χαρακτηριστικά φαίνονται σαν κηλίδα βαρίου που περιβάλλεται από ακτινοδιαυγαστική άλω και έτσι προσομοιάζει με εικόνα «στόχου» (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Τα αφθώδη έλκη απαντώνται σε κάθε σημείο του παχέος εντέρου. Μπορεί να είναι μεμονωμένα ή σε ομάδες. Θεωρείται ότι σηματοδοτούν βαρεία νόσο ή και πρόοδο της νόσου. Σε βαρύτερες περιπτώσεις τα έλκη συρρέουν και σχηματίζονται βαθύτερα έλκη. Αφθώδη έλκη δεν απαντώνται στην ελκώδη κολίτιδα αλλά μπορεί να παρατηρηθούν σε άλλες κολίτιδες.

**Κατανομή:** Η εξέταση όλου του γαστρεντερικού σωλήνα είναι απαραίτητη για τη ΔΔ μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και ν. Crohn. Η πλέον συχνή προσβολή αφορά τον τελικό ειλεό (80% των

περιπτώσεων). Σε προχωρημένες περιπτώσεις είναι λεπτός και άκαμπτος, εξελκωμένος και ενδεχομένως συνυπάρχουν φλεγμονώδεις μάζες, αποστήματα και συρίγγια. Αντιθέτως η ελκώδης κολίτις σπάνια προσβάλλει τον τελικό ειλεό. Σε 50% των ασθενών υπάρχει προσβολή του λεπτού και του παχέος εντέρου και μάλιστα του ανιόντος κόλου. Αντίθετα δεν αναφέρονται περιπτώσεις ελκώδους κολίτιδας με προβολή μόνο του ανιόντος. Το ορθό προσβάλλεται μόνο στο 50% των ασθενών. Περιπρωκτική νόσος είναι χαρακτηριστικό της νόσου του Crohn και μπορεί να είναι η μόνη εντόπιση της νόσου στο 3% των ασθενών. Ο βαριούχος υποκλυσμός είναι πολύ επώδυνος σε αυτούς τους ασθενείς και η εξέταση με αξονική τομογραφία είναι ενδεικνυόμενη μέθοδος (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Άλλο πολύ γνωστό χαρακτηριστικό της ν. του Crohn είναι η τάση για εστιακή προσβολή, με παρεμβολή περιοχών υγιούς βλεννογόνου (skip lesions). Επίσης άλλο χαρακτηριστικό είναι η ασύμμετρη προσβολή του εντερικού τοιχώματος που προκαλεί σακκοειδείς σχηματισμούς και ψευδοεκκολπώματα.

### **6.2.3. Κοινά ευρήματα σε ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn**

**Πολυποειδείς βλάβες:** Είναι μη ειδικές αλλοιώσεις και απαντώνται και στις δύο οντότητες. Αποδίδονται σε τμήματα υγιούς βλεννογόνου εν μέσω εξελκωμένου ιστού. Σε άλλες περιπτώσεις οφείλονται σε κοκκιώδη ιστό ή και σε φλεγμαίνοντα βλεννογόνο. Τέλος σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να είναι νεοπλασματικής αιτιολογίας δηλαδή αδενώματα ή καρκινώματα (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

**Εξελκώσεις:** Η μορφολογία των εξελκώσεων, σε πρόιμη φάση, είναι χαρακτηριστική και η δδ των δύο οντοτήτων μπορεί να γίνει με βάση τον τύπο των εξελκώσεων. Η διάχυτη λεπτοκοκκιώδης εικόνα είναι χαρακτηριστική της ελκώδους κολίτιδας, ενώ τα αφθώδη έλκη είναι χαρακτηριστικά της ν. Crohn. Βαθέα έλκη απαντώνται κυρίως στη ν. του Crohn αλλά και σε βαρείες περιπτώσεις ελκώδους κολίτιδας. Η αξιολόγηση του περιβάλλοντος βλεννογόνου, που είναι φυσιολογικός στη ν. του Crohn και παθολογικός στην ελκώδη κολίτιδα βοηθά σημαντικά στη διαφοροδιάγνωση.

**Πάχυνση εντερικού τοιχώματος:** Σε γενικές γραμμές η πάχυνση του εντερικού τοιχώματος είναι μεγαλύτερη στη ν. Crohn από ότι στην ελκώδη κολίτιδα.

**Στενώσεις:** Κακοήθης εξαλλαγή απαντάται τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στην ΕΚ. Η επίπτωση του καρκινώματος στη χρόνια ΕΚ κυμαίνεται περί τα 4% ενώ στη ν. του Crohn είναι 0,45%, και μάλιστα 0,13% με εντόπιση στο λεπτό έντερο και 0,32% στο παχύ έντερο (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Υπάρχει τέλος ένα μικρό ποσοστό 5 – 10% όπου δεν είναι δυνατή η διαφορική διάγνωση μεταξύ ελκώδους και νόσου Crohn «Απροσδιόριστη κολίτιδα» (Indeterminate colitis). Η μελέτη με

βαριούχο υποκλυσμό διπλής σκιαγράφησης περιορίζει σημαντικά τις περιπτώσεις αυτές. Η εντόπιση των βλαβών και σε άλλα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα θέτει την διάγνωση της νόσου του Crohn.

### **6.3. Αξονική τομογραφία (α.τ.)**

Αν και η ακτινολογική μελέτη διπλής σκιαγράφησης και η ενδοσκόπηση είναι ο κύριος τρόπος μελέτης των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου η ΑΤ όπως και το υπερηχογράφημα προσφέρουν πολύτιμη βοήθεια λόγω της δυνατότητας να απεικονίζουν το εντερικό τοίχωμα, τον ορογόνο, το μεσεντέριο και του λεμφαδένες (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

#### **6.3.1. Ελκώδης κολίτιδα**

Το εντερικό τοίχωμα στην ελκώδη κολίτιδα ή στην ΕΚ που συνδέεται με μυϊκή υπερτροφία μπορεί να εμφανίζει πάχυνση. Σε μία εστιακή όμως περιοχή πάχυνσης θα πρέπει να αποκλεισθεί η περίπτωση ενός καρκινώματος. Μια απεικόνιση σαν στόχος (target appearance) έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα στο ορθό: από τον αυλό προς τα έξω υπάρχουν δύο δακτύλιοι πυκνότητας μαλακού ιστού, ο εσωτερικός δακτύλιος αποδίδεται σε φλεγμαίνοντα βλεννογόνο με προσκολλημένη βλέννη και περιστασιακά υποβλεννογόνο οίδημα και ο εξωτερικός στις υπόλοιπες στιβάδες του παχυσμένου τοιχώματος (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

#### **6.3.2. Νόσος του Crohn**

- **Εντερικό τοίχωμα**

Στα αρχικά στάδια της νόσου του Crohn, όταν η νόσος περιορίζεται στον βλεννογόνο, η ΑΤ μπορεί να είναι αρνητική. Χρησιμοποιώντας ΑΤ υψηλής διακριτικής ικανότητας είναι δυνατόν να διακρίνει κανείς περιστασιακά εξελκώσεις στον βλεννογόνο ή μικρούς ψευδοπολύποδες, όμως για την εκτίμηση βλεννογόνιων βλαβών ενδείκνυνται μελέτες με βάρδιο ή η ενδοσκόπηση (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Με την εξέλιξη της νόσου παχύνεται το εντερικό τοίχωμα από οίδημα, ίνωση, φλεγμονή και λεμφαγγειεκτασία και η ΑΤ γίνεται θετική. Η πάχυνση του τοιχώματος είναι συνήθως συγκεντρική και συχνά ασυνεχής κατά μήκος του εντέρου με απότομη μετάπτωση από το φυσιολογικό στο παθολογικό.



- **Μεσεντέριο**

Ακόμη και στις αρχικές αλλοιώσεις της νόσου του Crohn το μεσεντέριο και περικολικό λίπος είναι παθολογικό με πιο πρώιμο σημείο την αύξηση της πυκνότητάς του. Χάνεται η σαφής διαχωριστική γραμμή μεταξύ του μεσεντερίου και του περιβάλλοντος λίπους και η τιμή πυκνότητας του λίπους αυξάνει. Εάν παρατηρηθούν λεμφαδένες μεγαλύτεροι από 1 εκατοστό πρέπει να αποκλειστεί η περίπτωση λεμφώματος ή καρκινώματος του λεπτού εντέρου, διότι και τα δυο εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στη νόσο του Crohn.

### **Επιπλοκές**

#### **1) Συρίγγια:**

Η ΑΤ είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην ανίχνευση συριγγίων στην περιπρωκτική και περιορθική περιοχή. Περιπρωκτικές διαταραχές συμβαίνουν στο 60% των ασθενών με προσβολή του παχέος εντέρου.

#### **2) Αποστήματα:**

Ένα απόστημα στην περιπρωκτική ή περιορθική περιοχή, συχνά πέρα από τα όρια που μπορεί να φτάσει το υπερηχογράφημα, αναγνωρίζεται εύκολα από την ΑΤ και είναι δυνατή η διαδερμική, καθοδηγούμενη με ΑΤ παροχέτευσή του εάν υπάρχει τέτοια ένδειξη (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

## **6.4. Υπερηχοτομογραφική διερεύνηση**

### **6.4.1. Ελκώδη κολίτιδα**

Στην ελκώδη κολίτιδα το πάχος του τοιχώματος είναι γενικά μικρότερο απ' ό,τι στη νόσο του Crohn (μέσο πάχος από 0,3 έως 0,8 εκατοστά) (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

- **Σπινθηρογραφικός έλεγχος**

Ο ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος συμπληρώνει τις κλασικές και νεώτερες ακτινολογικές μεθόδους, ιδιαίτερα στην αναγνώριση της ενεργού νόσου και των αποστημάτων.

- **Κιτρικό Γάλλιο – 67:**

Είναι εύκολο στη χρήση, αλλά επειδή αποκρίνεται φυσιολογικά από τον βλεννογόνο του ΓΕΣ η εξέταση έχει πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

- **Λευκοκύτταρα σημασμένα με Indium –111:**

Πολύ καλύτερα αποτελέσματα αναφέρονται. Η εξέταση είναι γρήγορη, οι εικόνες που λαμβάνονται 4 – 6 ώρες μετά τη χορήγηση αναδεικνύουν τις περιοχές του φλεγμαίνοντος εντέρου. Βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι η μεγάλη δυσκολία στη σήμανση των λευκοκυττάρων.

#### **6.4.2. Νόσος του Crohn**

Το κυριότερο εύρημα είναι η πάχυνση του εντερικού τοιχώματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις το πάχος είναι μεγαλύτερο των 5εκ. Άλλα ευρήματα είναι διατεταμένες εντερικές έλικες (προστενωτική διάταση), συμπαγείς υποηχογενείς μάζες (πλαστορόν εντερικών ελίκων) καθώς επίσης και ελαττωμένη περισταλτικότητα. Από άλλους αναφέρεται ότι το πάχος του τοιχώματος στη Crohn κυμαίνεται από 0,5 έως 1,8 χιλιοστά. Όπως και η ΑΤ έτσι και το υπερηχογράφημα είναι δυνατόν να αποκαλύψει την ύπαρξη αποστήματος. Επίσης είναι χρήσιμο για την παρακολούθηση της θεραπείας (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

#### **6.5. Εργαστηριακή διερεύνηση**

Η εργαστηριακή διερεύνηση μέσω αιματολογικών και ορολογικών δεικτών των ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντερική Νόσο (Ι.Φ.Ε.Ν.) είναι πολύ σημαντική, αφού επιτρέπει σε πολλές περιπτώσεις τον καθορισμό όχι μόνο της ενεργότητας και της βαρύτητας της προσβολής, αλλά και της εξέλιξής της.

Όμως, ενώ ενδέχεται οι εξετάσεις αυτές να έχουν σημασία όσον αφορά τη διαφορική διάγνωση από άλλα είδη φλεγμονωδών εντεροπαθειών, δεν μπορούν να καθορίσουν το είδος της υποκείμενης Ι.Φ.Ε.Ν. (ελκώδους κολίτιδας ή νόσου του Crohn) (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

- **Πρωτεΐνες οξείας φάσεως**

Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα είναι φλεγμονώδεις διεργασίες. Εκείνο επομένως που λογικά αναμένεται είναι να αυξηθούν στον ορό τα επίπεδα των ουσιών που υποδηλώνουν την παρουσία φλεγμονής. Οι ουσίες αυτές γνωστές ως πρωτεΐνες οξείας φάσεως είναι πρωτεϊνικά μόρια με βραχύ χρόνο ημισείας ζωής (ώρες έως λίγες μέρες), που αυξάνουν ταχέως με την έναρξη της φλεγμονώδους διεργασίας. Αυτές είναι η α1 -οξίνη – γλυκοπρωτεΐνη, α1 – αντιχυμοθρυμίνη, η α1 – αντιθρυμίνη, η απτοσφαιρίνη και η C – αντιδρώσα πρωτεΐνη. Θα πρέπει ευθύς εξ αρχής να τονιστεί ότι οι ουσίες αυτές μπορούν να αυξηθούν και σε άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις, καλοήθειες ή κακοήθειες. Υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων οξείας φάσεως και εξάρσεως της νόσου, αφού η υποχώρηση της φλεγμονής προκαλεί ταχεία επάνοδο των τιμών των ουσιών αυτών στο

φυσιολογικό. Από τις πρωτεΐνες οξείας φάσεως η πλέον ευαίσθητη φαίνεται ότι είναι η  $\alpha_1$  – οξίνη – γλυκοπρωτεΐνη (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει τάση προσδιορισμού και άλλων ορολογικών δεικτών, όπως της λακτοφερρίνης, της βήτα – N – ακετυλεξόζα μινιδάσης και της νεοπερίνης. Η σημασία των πρωτεϊνών αυτών δεν είναι αρκετά σαφής και εν πολλοίς έχει ερευνητικό χαρακτήρα.

#### **6.6. Άλλες αιματολογικές παράμετροι**

Άλλες απλές αιματολογικές παράμετροι χρήσιμες στην καθημερινή πράξη είναι η Ταχύτητα Καθίζησης των Ερυθρών και η Αιμοσφαιρίνη. Η T.K.E. δεν είναι ειδικός δείκτης και οι τιμές της αυξάνονται σε απειράριθμες παθολογικές καταστάσεις, ενώ αντίθετα μπορεί να είναι φυσιολογικές παρά την ύπαρξη ενεργού φλεγμονής. Η αιμοσφαιρίνη έχει αρκετά ικανοποιητικό βαθμό συσχέτισης με την έκταση της φλεγμονής (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

#### **6.7. Επιπλοκές από άλλα όργανα**

- **Εκτίμηση διατροφικής καταστάσεως:**

Ο προσδιορισμός της αλβουμίνης, της προαλβουμίνης, της τρανσφερίνης και της Retinol – binding – protein, παράσχουν σημαντικές πληροφορίες.

- **Εκτίμηση του βαθμού απώλειας πρωτεϊνών:**

Ο προσδιορισμός της αλβουμίνης του ορού, η έκκριση της  $\alpha_1$  – αντιθρυψίνης, του ραδιενεργού indium 111 καθώς και του σπινθηρογραφήματος σε σεσημασμένα με ραδιενεργό ίδιο αυτόλογα λευκοκύτταρα, μπορούν να παράσχουν πληροφορίες (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

- **Εργαστηριακές εξετάσεις σχετιζόμενες με την εντόπιση της νόσου:**

Η ύπαρξη περιφερικής θριμβοκυττάρωσης, παθολογική δοκιμασία ραδιοκοβαλαμίνης, παθολογικές αναπνευστικές δοκιμασίες, παθολογικές δοκιμασίες D – ξυλόζης, Λακτουλόζης και λακτόζης σχετίζονται με την ύπαρξη της νόσου.

- **Εκτίμηση τοξικότητας καταστάσεως:**

Η ύπαρξη λευκοκυτταρώσεως, ύπαρξη οξείας αρνητικής περίσσειας βάσεως, μείωσης του ινωδογόνου και η παρουσία μονομερών του ινώδους αποτελούν τους συνηθέστερους αιματολογικούς δείκτες.

- **Εκτίμηση βαρύτητας φλεγμονώδους διεργασίας:**

Ο βαθμός αυξήσεως των προτεϊνών οξείας φάσεως (CRP, orosomucoids), τα επίπεδα της απτοσφαιρίνης, α1 – αντιθρυψίνης, της αιμοσφαιρίνης του αιματοκρίτου, της ΤΚΕ και της αλβουμίνης του ορού, έχουν συσχετιστεί θετικά με την βαρύτητα της φλεγμονής.

## **6.8. Ιστοπαθολογικό υπόστρωμα**

Η ιστολογική προσέγγιση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, που περιλαμβάνει τη νόσο Crohn, την ελκώδη κολίτιδα και στην απροσδιόριστη ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του παχέος εντέρου ή απροσδιόριστη κολίτιδα, προϋποθέτει την συνεργασία Γαστρεντερολόγου και Παθολογοανατόμου, με στόχο την ακριβή ιστολογική διάγνωση (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

### **6.8.1. Ελκώδης κολίτιδα**

Με βάση τα ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά, η χρόνια νόσος διακρίνεται σε ενεργό και ανενεργό. Η ενεργός ελκώδης κολίτιδα εμφανίζει δύο συγκεκριμένες φάσεις που χαρακτηρίζονται σαν έξαρση – οξεία φάση – και υποστροφή – φάση επούλωσης. Στην ανενεργό ελκώδη κολίτιδα, χαρακτηριστική είναι η φάση ύφεσης – φάση ηρεμίας.

Η ενδοσκοπική και ιστολογική εικόνα συμβαδίζουν στην φάση της έξαρσης της ελκώδους κολίτιδας, ενώ στην φάση της υποστροφής και της ύφεσης δεν υπάρχει απόλυτη αντιστοιχία ενδοσκοπικών και ιστολογικών ευρημάτων (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Η ιστολογική εικόνα της ελκώδους κολίτιδας εξαρτάται από τη φάση της νόσου. Τα πρωτεύοντα κριτήρια, στα οποία στηρίζεται η διάγνωση είναι η διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, η ατροφία του βλεννογόνου και η φύση της φλεγμονώδους διήθησης.

Στην οξεία φάση έξαρσης – οι κρύπτες εμφανίζουν επιμήκυνση και το επιφανειακό επιθήλιο παρουσιάζει κυματοειδή ή μικρολαχνωτή διαμόρφωση. Το χόριο εμφανίζει έντονη αύξηση των πλασματοκυττάρων, λευκοκυττάρων και πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων. Η βλεννοπαραγωγή είναι ένα από τα πρώτα στοιχεία που διαταράσσονται κατά την οξεία φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από βλεννοπενία του επιθηλίου, που εκφράζεται με μείωση των καλυκοειδών κυττάρων. Ακόμα,

συνυπάρχουν κρυπτίτιδα, ενδαυλικά αποστημάτια, εξελκώσεις, πυώδες εξίδρωμα στον αυλό, οίδημα και αγγειακή συμφόρηση, καθώς και αναγεννητικές αλλοιώσεις του επιθηλίου. Ο αριθμός των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων είναι σχετικά μεγάλος, αλλά υπολείπεται εκείνου της λομώδους κολίτιδος. Τα ηωσινόφιλα αποτελούν σημαντικό στοιχείο της φλεγμονώδους διηθήσεως, αν όμως προεξάρχουν, θα πρέπει να εξετάζεται και το ενδεχόμενο παρασιτικής ή ηωσινοφιλικής κολίτιδας. Τα πολυάριθμα ενδαυλικά αποστήματα αποτελούν χαρακτηριστικό αυτής της φάσης, αλλά δεν είναι πρωτεύον ή αποκλειστικό κριτήριο της ελκώδους κολίτιδας. Η προβάλλουσα επέκταση φλεγμονωδών στοιχείων στον υποβλεννογόνο, εφόσον δεν αφορά σε περιοχή προσκείμενη βαθιάς εξέλκωσης, θα πρέπει να θέτει θέμα διαφορικής διάγνωσης από νόσο Crohn (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Στη φάση υποστροφής, ένα από τα πρώτα στοιχεία που αποκαθίστανται είναι η βλεννοπαραγωγή, με δείκτη τον αριθμό καλυκοειδών κυττάρων. Επίσης, αποκαθίστανται η συνέχεια του επιφανειακού επιθηλίου, μειώνονται αξιοσημείωτα τα ενδαυλικά αποστημάτια, καθώς και ο αριθμός των φλεγμονωδών κυττάρων του χορίου και κυρίως των ουδετερόφιλων. Παραμένουν, ανάλογα με τη βαρύτητα της προσβολής, σημεία καταστροφής των κρυπτών με τη μορφή της βράχυνσης, διακλάδωσης ή εξαφάνισης μερικών. Εφόσον η πρώτη βιοψία λαμβάνεται κατά την φάση της υποστροφής, η ιστολογική διάγνωση στηρίζεται στην παραμονή της διαταραχής της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, γεγονός που, στη φάση αυτή, βοηθά στη διαφορική διάγνωση από νόσο Crohn και λοιμώδη κολίτιδα (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Στη φάση της ύφεσης, τα ιστολογικά ευρήματα, όπως και τα ενδοσκοπικά, σχετίζονται με τη βαρύτητα, τη διάρκεια και τη συχνότητα εμφάνισης της ενεργού νόσου που προηγήθηκε. Η χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα της φάσης αυτής είναι η ατροφία του βλεννογόνου, που εκφράζεται με σμίκρυνση του πάχους του βλεννογόνου και βράχυνση των κρυπτών, με δημιουργία χάσματος μεταξύ βάσης κρυπτών και βλεννογονίου μυϊκής στιβάδας, η οποία εμφανίζει πάχυνση. Παρόμοια διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και ατροφία του βλεννογόνου, μπορεί να απαντά και στην ισχαιμική κολίτιδα, σε φάση επούλωσης, ειδικά όταν έχουν προηγηθεί σοβαρά και επανειλημμένα επεισόδια οξείας ισχαιμίας, οπότε το πρόβλημα της διαφορικής διάγνωσης μπορεί να είναι δυσεπίλυτο. Άλλες εικόνες, κατά τη φάση αυτή της ηρεμίας, είναι η ελάττωση της φλεγμονώδους διήθησης του χορίου, με εξαφάνιση των ενεργών στοιχείων, ο φυσιολογικός πληθυσμός των καλυκοειδών κυττάρων και η μεταπλασία κυττάρων τύπου Paneth, που αποτελεί δείκτη χρόνιας βλάβης, αλλά όχι αποκλειστικό χαρακτηριστικό της ελκώδους κολίτιδας. Επίσης, μπορεί να εμφανιστούν στο χόριο κενोटόπια λίπους, που χαρακτηρίζονται σαν ψευδολιπώματωση. Τέλος, άλλα ευρήματα, σχετιζόμενα με τη βαρύτητα και τη χρονιότητα της νόσου, είναι οι φλεγμονώδεις πολύποδες και η επιθηλιακή δυσπλασία (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Ο βλεννογόνος του ορθού, σε ιστολογικό επίπεδο, δεν επανέρχεται στο φυσιολογικό, εκτός εάν έχει προηγηθεί μία πολύ ήπια προσβολή, η οποία και δημιουργεί πρόβλημα διάγνωσης από λοιμώδη κολίτιδα.

Η λεμφοξιδιακή πρωκτίτιδα – ορθίτιδα αποτελεί τύπο χρόνιας ελκώδους κολίτιδας και συγκαταλέγεται στην ενεργό ελκώδη κολίτιδα. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από έντονη λεμφοξιδιακή υπερπλασία με συνοδό διάχυτη φλεγμονώδη διήθηση του χορίου και διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών.

Στο τοξικό megacolon παρατηρείται εκτεταμένη απόπτωση του βλεννογόνου, οι διατηρούμενες θέσεις του οποίου εμφανίζουν έντονο οίδημα και αγγειακή συμφόρηση, ενώ η φλεγμονή είναι ήπια και επεκτείνεται σε όλο το πάχος του εντερικού τοιχώματος. Οι μυϊκές ίνες του μυϊκού χιτώνα επιμηκύνονται, λεπτύνονται και διαχωρίζονται από φλεγμονώδες εξίδρωμα (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Ο Παθολογοανατόμος εξετάζοντας διαδοχικές και επαναληπτικές ενδοσκοπικές βιοψίες, έχει τη δυνατότητα να συγκρίνει την ιστολογική με ενδοσκοπική εικόνα, να σταθμίζει τις εξάρσεις και υφέσεις της νόσου, να ελέγχει την ανταπόκριση στη θεραπεία και να ανιχνεύει τις προκαρκινικές βλάβες. Εξάλλου, επειδή η κολονοσκόπηση μπορεί να υποεκτιμά την προσβολή από τη νόσο, σε σύγκριση με την ιστολογική εξέταση, θεωρείται επιβεβλημένη η λήψη τυχαίων βιοψιών και από περιοχές του βλεννογόνου που φαίνονται φυσιολογικές.

### **6.8.2. Νόσος Crohn**

Η νόσος χαρακτηρίζεται από τμηματική κατανομή και διατοιχωματικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις. Τα κύρια ιστολογικά κριτήρια της νόσου είναι τα κοκκιώματα, τα αφθώδη έλκη, οι σχισμοειδείς εξελκώσεις και η «δυσανάλογη φλεγμονή» στον υποβλεννογόνο. Επίσης, χαρακτηριστικές είναι και οι λεμφοκυτταρικές αθροίσεις στον βλεννογόνο και υποβλεννογόνο. Η αρχιτεκτονική των κρυπτών και η βλεννοπαραγωγή διατηρούνται. Τα τυπικά, μη νεκρωτικά, κοκκιώματα της νόσου, αποτελούμενα από αθροίσεις επιθηλιοειδών κυττάρων με ή χωρίς γιγαντοκύτταρα τύπου Langhans και εντοπίζονται συνήθως στο βαθύτερο χόριο ή τον υποβλεννογόνο. Η αναζήτησή τους, εφόσον υπάρχει υπόνοια νόσου Crohn, γίνεται σε πολλαπλές τομές και σε διαφορετικά επίπεδα. Σε περιπτώσεις που τα κοκκιώματα βρίσκονται σε συνάφεια με κατεστραμμένες κρύπτες, θα πρέπει να ελέγχεται το ενδεχόμενο λοιμώδους ή ελκώδους κολίτιδας (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Επίσης, διαγνωστικά της νόσου είναι τα μικροκοκκιώματα, που αποτελούνται από αθροίσεις ιστοκυττάρων με πρόσμειξη λίγων φλεγμονωδών κυττάρων. Τα αφθώδη έλκη απαντούν είτε με τη μορφή μικροσκοπικών διαβρώσεων σε στενή σχέση με τα κοκκιώματα. Οι σχισμοειδείς ελκώσεις

είναι επιμήκεις ελκώσεις, που φέρονται υπό οξεία γωνία προς τον επιμήκη άξονα του εντέρου, επενδύονται από κοκκιώδη ιστό και εκτείνονται σε όλο το πάχος του εντερικού τοιχώματος. Αναγνωρίζονται συνήθως σε εγχειρητικά παρασκευάσματα, ενώ σε βιοψιακό υλικό δεν είναι εμφανείς, λόγω της επιφανειακής προέλευσης των δειγμάτων. Δεν αποτελούν όμως αποκλειστικό χαρακτηριστικό της νόσου Crohn. Η υποβλεννογόνια «δυσανάλογη φλεγμονή» αφορά την παρουσία πυκνής φλεγμονής στον υποβλεννογόνο, χωρίς ανάλογης βαρύτητας φλεγμονή στον υπερκείμενο βλεννογόνο. Αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό χαρακτηριστικό της νόσου, αλλά προϋποθέτει βιοψία που να περιλαμβάνει και ανώτερο τμήμα του υποβλεννογόνου.

Η ιστολογική δραστηριότητα, με την έννοια της παρουσίας, ελκώσεων ή κοκκιωμάτων, δεν σχετίζεται με την κλινική δραστηριότητα της νόσου.

Ένα ποσοστό από τις παθολογικές βιοψίες ασθενών με κλινική και ενδοσκοπική εικόνα ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου παχέος εντέρου, εμφανίζουν επαμφοτερίζοντα χαρακτηριστικά ελκώδους κολίτιδας ή νόσου Crohn. Αυτός ο τύπος φλεγμονώδους νόσου του παχέος εντέρου χαρακτηρίζεται σαν απροσδιόριστη – indeterminate – κολίτις. Ιστολογικά, υπάρχει εκτεταμένη αλληλοεπικάλυψη της εικόνας νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας και απουσιάζουν οι συνήθεις διαφορές. Στις περιπτώσεις αυτές, δυνατόν, με την πρόοδο της νόσου, η ιστολογική εικόνα να καταστεί διαγνωστική (Ashwin et al., 2017; Bemstein et al., 2006).

Παρόμοιες με την απροσδιόριστη κολίτιδα, αλλά μικρότερης βαρύτητας, έχουν θεωρηθεί περιπτώσεις φλεγμονώδους νόσου του παχέος εντέρου, που χαρακτηρίζονται από πολλαπλές βαθιές εξελκώσεις, χωρίς ειδικά ιστολογικά χαρακτηριστικά και φυσιολογικό ειλεό και ορθό. Μετά από παρακολούθηση χρονικών διαστημάτων μέχρι και πέντε ετών, διαπιστώθηκε αυτόματη ίαση και επάνοδος στο φυσιολογικό.

Πίνακας 1.: Ιστολογικά και κλινικά διαφοροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά  
ελκώδους κολίτιδας και Crohn κολίτιδας

Χαρακτηριστικό	Νόσος Crohn	Ελκώδης Κολίτις
<b>Συμπτώματα και σημεία</b>		
Κακουχία, πυρετός	+++	+
Αιμορραγία από το ορθό	+	+++
Κοιλιακός πόνος	+++	+
Κοιλιακή μάζα	+++	-
Συρίγγια	+++	-
<b>Ενδοσκοπικά ευρήματα</b>		
Προσβολή του ορθού	+	+++
Διάχυτη, συνεχής συμμετρική προσβολή	+	+++
Αφθώδη ή γραμμοειδή έλκη	+++	+
Εικόνα λιθοστρώτου	+++	-
Ευθρυπτότητα	+	+++
<b>Ακτινολογικά ευρήματα</b>		
Συνεχής προσβολή	+++	+
Προσβολή του ειλεού	+	+++
Ασυμμετρία	+++	-
Στενώσεις	+++	+
Συρίγγια	+++	+
<b>Ιστολογικά ευρήματα</b>		
Ασυνέχεια αλλοιώσεων	+++	+
Προσβολή ορθού	+	+++
Υπεραιμία	+	+++
Προσβολή ειλεού	+++	-
Αφθώδη έλκη	+++	+
Διατοιχωματική φλεγμονή	+++	-
Κρυπτικά αποστήματα	+	+++
Κοκκιώματα	+++	-
Γραμμοειδείς σχισμές	+++	-



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7<sup>ο</sup>

### ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ – ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΘΗΛΑΣΜΟΣ

#### 7.1. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου και γονιμότητα

Η γονιμότητα των ανδρών και των γυναικών επηρεάζονται δυνητικά από διάφορους μηχανισμούς για φυσιολογικούς και ανατομικούς λόγους και η επιθυμία.

Οι γυναίκες και οι άνδρες που έχουν διαγνωσθεί με ελκώδης κολίτιδα ή με νόσο του Crohn's, χωρίς ενδείξεις ενεργού νόσου και χωρίς να λαμβάνουν κάποια σχετική αγωγή και χωρίς να έχει προηγηθεί χειρουργική επέμβαση δεν παρουσιάζουν πρόβλημα υπογονιμότητας. Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, η ενεργή νόσος του Crohn's, έχει αναφερθεί ότι έχει σχέση με την υπογονιμότητα. Οι λόγοι υπογονιμότητας περιλαμβάνουν διάφορες επιπλοκές όπως βλάβη των σαλπίγγων, δυσλειτουργία των ωοθηκών, καθώς και δυσπαστερία. Επίσης, ο υποσιτισμός και η ανορεξία μπορεί να οδηγήσουν σε δευτεροπαθή αμηνόρροια και στειρότητα (Naganuma et al., 2011; Van de Woude et al., 2010)

Όσον αφορά τα φάρμακα με τις φαρμακευτικές ουσίες, μεσαλαζίνη, σουλφασαλαζίνη και κορτικοστεροειδή δεν έχουν καμία γνωστή αρνητική επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι. Τα ανοσοτροποποιητικά αζαθειοπρίνη και η μερκαπτοπουρίνη γενικά θεωρούνται ασφαλή για χρήση κατά τη χρονική περίοδο της σύλληψης και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μεθοτρεξάτη (MTX) αντενδείκνυται σε ασθενείς που επιθυμούν να συλλάβουν και πρέπει να σταματήσει η λήψη της τουλάχιστον τρεις μήνες πριν από την προγραμματισμένη σύλληψη σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς. Στην ελκώδη κολίτιδα, η πρωκτοεκλεκτομή ακολουθούμενη από την αναστόμωση της πρωκτικής σάλπιγγας μειώνει σημαντικά τη γονιμότητα (Akbari et al., 2013; Coelho et al., 2011).

Οι άνδρες με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι, που υποβλήθηκαν σε αγωγή με σουλφασαλαζίνη παρουσιάζουν προβλήματα υπογονιμότητας η οποία βελτιώνεται μετά τη μετάβαση στη μεσαλαζίνη (Akbari et al., 2013; Coelho et al., 2011).

#### 7.2. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου και εγκυμοσύνη

Οι εγκυμοσύνες σε γυναίκες με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου έχουν καλή πορεία σε ποσοστό 80% των ασθενών (Teruel et al., 2010). Σε μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 12

μελέτες σε δείγμα 3907 γυναικών, με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου έδειξε, ότι οι εγκυμοσύνες αυτές κατέληξαν σε πρόωρο τοκετό, γεννήθηκαν νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης και με συγγενείς δυσπλασίες (Cornish et al., 2007).

Οι μελέτες που έγιναν σε γυναίκες με ενεργή νόσο όταν έγινε η σύλληψη έδειξαν πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γένεσης και γένεση νεογνών με δυσπλασίες, σε αντίθεση γυναίκες, που η σύλληψη έγινε όταν η νόσος ήταν σε ύφεση η εγκυμοσύνη είχε φυσιολογική πορεία (Oron et al., 2012).

Παρόλα αυτά, τα φυσιολογικά αποτελέσματα της εγκυμοσύνης ακόμη και σε ασθενείς με ενεργό νόσο μπορεί να είναι αποτέλεσμα πρόσφατων προόδων στην ιατρική θεραπεία, αντισταθμίζοντας την αρνητική επίδραση της ασθένειας στην έκβαση της εγκυμοσύνης και υπογραμμίζοντας την ανάγκη για επιθετική αντιμετώπιση των φλεγμονών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Molnár et al., 2010).

Οι γυναίκες με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, που επιθυμούν να μείνουν έγκυες, θα πρέπει να ενημερώνονται για το σχεδιασμό της εγκυμοσύνης σε μια φάση σταθερής ύφεσης (Molnár et al., 2010).

### **7.3. Πορεία της νόσου κατά την διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη**

Η πορεία της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εξαρτάται από τη δραστηριότητα της νόσου κατά τη σύλληψη. Εάν οι γυναίκες συλλάβουν κατά τη διάρκεια μιας σταθερής ύφεσης, περίπου το 70% θα παραμείνει σε ύφεση και περίπου το 30% θα παρουσιάσει οξεία φλεγμονή, η οποία αντιστοιχεί σε μια συνηθισμένη πορεία της νόσου σε μη εγκυμοσύνη (Bortoli et al., 2007).

Αντίθετα, δύο από τις τρεις γυναίκες που θα συλλάβουν κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονής, θα υποφέρουν από μια επίμονη φλεγμονή και στα δύο τρίτα από αυτές τις περιπτώσεις θα επιδεινωθεί η ασθένεια (Bortoli et al., 2007).

Η εγκυμοσύνη φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στην περαιτέρω πορεία της νόσου, καθώς ο ρυθμός των οξείων φλεγμονών μειώνεται μετά την εγκυμοσύνη τόσο. Επειδή πολλές γυναίκες σταματούν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παραμένει ασαφές εάν αυτό το ευεργετικό αποτέλεσμα προκαλείται από την διακοπή του καπνίσματος (Bortoli et al., 2007).

#### 7.4. Διαγνωστική προσέγγιση της νόσου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης

Τα κριτήρια διάγνωσης δεν αλλάζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και υπάρχουν ορισμένα ειδικά χαρακτηριστικά για τη διάγνωση της εκτίμησης της δραστηριότητας της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (De Santis et al., 2007).

Διαφορετικοί μηχανισμοί όπως η αιμοδιάλυση, ο αναβολικός μεταβολισμός, καθώς και οι αλλαγές στην ηπατική και νεφρική κάθαρση έχουν ως αποτέλεσμα φυσιολογικές αλλαγές στις εργαστηριακές παραμέτρους (De Santis et al., 2007).

Η υπερηχογραφική εξέταση της κοιλίας είναι η μέθοδος επιλογής σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, η ανάπτυξη του εμβρύου και της μήτρας περιορίζει την χρήση αυτής της μεθόδου στην μεταγενέστερη πορεία της εγκυμοσύνης. Εάν τα συμπεράσματα είναι ασαφή ή τα σχετικά τμήματα της κοιλίας δεν μπορούν να εξεταστούν κατάλληλα, γίνεται χρήση εναλλακτικών μεθόδων απεικόνισης (De Santis et al., 2007).

Η μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να πραγματοποιείται στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού με βάση το γαδολίνιο, αν είναι δυνατόν. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυξημένης μαγνητικής τομογραφίας με γαδολίνιο σε μεμονωμένες περιπτώσεις, εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο (De Santis et al., 2007).

Η γαστροσκόπηση, η σιγμοειδοσκόπηση και η κολonosκόπηση με ξεχωριστή ένδειξη η κάθε μια εξέταση, διενεργούνται από έμπειρο εξεταστή και τηρούν τις συστάσεις για τη θέση, την καταστολή και την παρακολούθηση του ασθενούς, θεωρούνται ασφαλείς, ιδιαίτερα στο δεύτερο τρίμηνο. Με την έναρξη του δεύτερου τριμήνου, οι ασθενείς πρέπει να τοποθετούνται σε μια αριστερή πλευρική θέση με συνεχή παρακολούθηση του κορεσμού οξυγόνου. Οι εξεταστές που διεξάγουν γαστροσκόπηση πρέπει να γνωρίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο για αναρρόφηση, καθώς ο χαμηλότερος οισοφαγικός σφιγκτήρας μπορεί να είναι ανεπαρκής, ειδικά στο δεύτερο τρίμηνο. Πρέπει να προτιμάται η ευέλικτη σιγμοειδοσκόπηση αντί της κολonosκόπησης, επειδή είναι λιγότερο ικανοποιητικά τα πρωτόκολλα καθαρισμού του εντέρου (π.χ. κλύσματα) και ο χρόνος και η διάρκεια της διαδικασίας είναι συνήθως μικρότεροι. Γενικά, συνιστώνται διαλύματα παρασκευής εντερικού διαλύματος με βάση την πολυαιθυλενική γλυκόλη, αν και δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας για τη χρήση σε εγκύους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζεται η παρακολούθηση των εμβρυϊκών ζωτικών σημείων (ASGE 2012).

Οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται σε καταστολή κατά τη διάρκεια ενδοσκοπικών διαδικασιών. Συνιστάται η χρήση της προποφόλης στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, η οποία είναι ταξινομημένη στην κατηγορία Β από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA). Διαπερνά γρήγορα το φραγμό του πλακούντα, τα επίπεδα του εμβρυϊκού αίματος φθάνουν περίπου το 70% των

επιπέδων της μητέρας στο αίμα. Σε μελέτες δεν βρέθηκαν διαφορές όσον αφορά το Apgar-Score και τη μετα-Partial νευρολογική κατάσταση για τη χρήση της προποφόλης (σε δόσεις των 2 έως 2,8 mg / kg) σε σύγκριση με τη θειοπεντάλη η οποία χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της καισαρικής τομής (De Santis et al., 2007).

## 7.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης

Οι στρατηγικές θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας γενικά δεν διαφέρουν από αυτές που συνιστώνται σε μη έγκυες ασθενείς. Η ένδειξη για την έναρξη ή τη συνέχιση ιατρικής θεραπείας βασίζεται στη δραστηριότητα της νόσου, στη θέση εκδήλωσης και στην πορεία της νόσου. Δεν υπάρχει σημαντικά αυξημένος κίνδυνος αποβολής και δυσμορφίας υπό συνήθη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών και της μεσαλαζίνης (Dignass et al., 2012).

Οι βασικές αρχές της ιατρικής θεραπείας της νόσου πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι (Dignass et al., 2012):

- (i) Η οξεία φλεγμονή πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα και αποτελεσματικά.
- (ii) Η αποτελεσματική θεραπεία δεν θα πρέπει να διακόπτεται, εάν δεν αντενδείκνυται.
- (iii) Η ατομική πορεία της νόσου και το ιατρικό ιστορικό πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον προγραμματισμό της θεραπείας.
- (iv) Η θεραπεία για τη διατήρηση της ύφεσης πρέπει να συζητηθεί με την ασθενή σχετικά με όλους τους κινδύνους και τα οφέλη.
- (v) Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να επιλέγεται το φάρμακο με τον ελάχιστο κίνδυνο για τη μητέρα και το παιδί.
- (vi) Το βέλτιστο χρονικό σημείο σύλληψης είναι σε σταθερή ασθένεια.

Η εύρεση της κατάλληλης θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να περιπλέκεται από το γεγονός ότι σχεδόν όλα τα διαθέσιμα φάρμακα δεν έχουν ρητή έγκριση για τη θεραπεία της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η χρήση των χορηγούμενων φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι (Dignass et al., 2012):

- **Αμινοσαλικυλικά**

Τα αμινοσαλικυλικά ενδείκνυνται για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ελκώδους κολίτιδας και για τη διατήρηση της ύφεσης. Η αποτελεσματικότητα των αμινοσαλικυλίων στη θεραπεία της νόσου του Crohn's είναι περιορισμένη. Τα αμινοσαλικυλικά όπως η σουλφασαλαζίνη γενικά θεωρούνται ασφαλή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

- **Κορτικοστεροειδή και βουδεσονίδη**

Τα στεροειδή είναι φάρμακα επιλογής για οξεία φλεγμονή και ταξινομούνται ως ασφαλή κατά την εγκυμοσύνη σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες της ECCO.

- **Θειοπουρίνες**

Οι θειοπουρίνες ενδείκνυνται για τη θεραπεία της χρόνιας ασθένειας σε ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn's.

- **Μεθοτρεξάτη**

Η μεθοτρεξάτη θεωρείται τερατογόνος και μεταλλαξιογόνος, συνεπώς αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη.

- **Αναστολείς καλσινευρίνης**

Η χρήση αναστολέων καλσινευρίνης μπορεί να ληφθεί υπόψη στη θεραπεία (επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης) σοβαρής ελκώδους κολίτιδας.

- **Βιολογικά φάρμακα**

Τα βιολογικά φάρμακα ενδείκνυνται για επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης σε μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn's. Το Infliximab (IgG1), το adalimumab (IgG1), το golimumab (IgG1) και το certolizumab (Fab Fragment) ως αντι-TNP-άλφα αντισώματα και natalizumab (IgG4) ως αντίσωμα αντι-ιντεγκρίνης είναι διαθέσιμα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων. Ωστόσο, μόνο το Infliximab (IFX) και το adalimumab (ADA) έχουν έγκριση για θεραπεία με IBD στην Ευρώπη.

Οι ανοσοσφαιρίνες κατηγορίας G περνούν το φράγμα του πλακούντα με ενεργή μεταφορά, η οποία αυξάνει σημαντικά από την 13η εβδομάδα της κύησης και φτάνει στο μέγιστο της στο τρίτο τρίμηνο.

- **Αντιβιοτικά**

Τα αντιβιοτικά ενδείκνυνται για τη θεραπεία της περιπρωκτικής νόσο του Crohn και για τη θεραπεία μολυσματικών επιπλοκών σε ελκώδη κολίτιδα και νόσ του Crohn καθώς και σε μαστίτιδα μετά από αναστόμωση του πρωκτού (IPAA). Τα πλέον εντατικά μελετημένα και ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου είναι οι φθοροκινολόνες και οι νιτροϊμιδαζόλες.

Οι φθοροκινολόνες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εάν δεν υπάρχει εναλλακτικό αντιβιοτικό με ευνοϊκότερο λόγο κινδύνου / οφέλους.

- **Προβιοτικά**

Ενώ δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη θεραπεία της νόσου του Crohn, είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.

- **Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων**

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία εκδηλώσεων της νόσου του Crohn, του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και, συχνότερα, ως υποστηρικτική ή ταυτόχρονη θεραπεία. Η χρήση του PPI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να είναι ασφαλής με τη μεγαλύτερη εμπειρία για την ομεπραζόλη, η οποία θεωρείται η προτιμώμενη φαρμακευτική αγωγή.

- **Διαχωριστές χολικών οξέων**

Η χοληστουραμίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της δυσαπορρόφησης του χολικού οξέος, ιδιαίτερα μετά από ελεοκεκική εκτομή σε νόσο του Crohn. Επιπλέον, έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ενδοηπατικής χολόστασης της εγκυμοσύνης καθώς και της υπερχοληστερολαιμίας.

- **Μεθοκλοπραμίδη, λοπεραμίδη και σιμεθικόνη**

Η μετοκλοπραμίδη, η λοπεραμίδη και η σιμεθικόνη είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην υποστηρικτική θεραπεία της νόσου. Το metoclopramide χρησιμοποιείται συχνά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω της ισχυρής προκινητικής και αντιεμετικής του ικανότητας.

## **7.6. Χειρουργική επέμβαση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης για διαχείριση επιπλοκών της νόσου**

Η θεραπεία της εντερικής στένωσης, του αποστήματος ή του ειλεού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βασίζεται στις ίδιες αρχές όπως και στους μη έγκυους ασθενείς. Οι ασθενείς με ισχυρή ένδειξη για χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά, όπως η ενδοπεριτοναϊκή σήψη, πρέπει να υποβάλλονται σε επείγουσα επέμβαση, καθώς η σοβαρή ασθένεια φαίνεται να είναι ο μεγαλύτερος κίνδυνος για τη μητέρα και το έμβρυο. Αυτή η προσέγγιση υιοθετήθηκε από δεδομένα σχετικά με την οξεία σκωληκοειδίτιδα. Η μη αποφρακτική σκωληκοειδίτιδα στην εγκυμοσύνη σχετίζεται με μητρική και εμβρυϊκή θνησιμότητα 0%, ενώ η διάτρηση της σκωληκοειδίτιδας αυξάνει τη θνησιμότητα για τη μητέρα (17%) και το έμβρυο (43%). Λόγω των υψηλότερων ποσοστών πρόωρου τοκετού κατά το τρίτο τρίμηνο και αυθόρμητης έκτρωσης κατά το πρώτο τρίμηνο, οι επιστήμονες συνιστούν να γίνουν χειρουργικές επεμβάσεις στο δεύτερο τρίμηνο, αν είναι δυνατόν (Remzi, 2005).

## 7.7. Θηλασμός

Ο θηλασμός αποτελεί την ιδανική μορφή διατροφής με θετικές επιδράσεις σε διάφορες πτυχές της υγείας της μητέρας και του παιδιού. Δεν σχετίζεται με μια επιδείνωση της πορείας της νόσου ή την ανάπτυξη των εξάρσεων της νόσου. Η παύση μιας αποτελεσματικής θεραπείας θα πρέπει να αποφεύγεται αν είναι δυνατόν (Moffatt et al., 2009).

Η αναλογία των μητέρων που θηλάζουν μεταξύ των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου είναι μικρότερη από ό, τι στο γενικό πληθυσμό. Βασική ανησυχία για την απόφαση κατά του θηλασμού είναι ο φόβος των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τα φάρμακα που λαμβάνει η μητέρα για την νόσο (Moffatt et al., 2009).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ιδιοπαθής φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn, είναι χρόνιες νόσοι με εκτεταμένη φλεγμονή του παχέως και κάποιες φορές του λεπτού εντέρου. Τα συμπτώματά τους, που συνήθως εξαρτώνται από την έκταση και την εντόπιση της νόσου είναι: διάρροιες (με ή χωρίς βλεννοπυοαιματηρές κενώσεις), κοιλιακό άλγος, πυρετός και απώλεια βάρους. Στην νόσο του Crohn μπορεί να εμφανιστούν και εκδηλώσεις από τον πρωκτό (συρίγγια, ραγάδες, αποστήματα) Οι φλεγμονώδεις αυτές παθήσεις παρουσιάζουν και συμπτώματα από άλλα όργανα εκτός από το παχύ έντερο.

Η διάγνωση των νόσων αυτών γίνεται με το ιστορικό του ασθενούς, με ακτινολογικό έλεγχο και κυρίως με κολonosκόπηση και βιοψίες. Η αντιμετώπιση είναι κατ' εξοχήν συντηρητική με φαρμακευτική αγωγή. Χειρουργική παρέμβαση γίνεται για τις επιπλοκές τους: αιμορραγία, διάτρηση, τοξικό megacolon, συρίγγια, αποστήματα και στενώσεις του εντέρου με ειλεό. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου είναι μεγάλος στις χρόνιες ελκώδεις κολίτιδες, στις οποίες η εκτομή όλου του παχέως εντέρου και του ορθού επιφέρει οριστική ίαση και ανακούφιση στους ασθενείς.

Η έγκαιρη διερεύνηση των συμπτωμάτων αυτών είναι ο μοναδικός τρόπος για να διαγνωστούν και να μπορέσουν να θεραπευτούν έγκαιρα οι παθήσεις του παχέως εντέρου και του ορθού.

Οι γυναίκες ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, που επιθυμούν να συλλάβουν πρέπει να ενθαρρύνονται στην απόφασή τους, αλλά η σύλληψη θα πρέπει να σχεδιάζεται σε σταθερή ύφεση της νόσου.

Οι γυναίκες και οι άνδρες που έχουν διαγνωστεί με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn's χωρίς ενδείξεις ενεργού νόσου, χωρίς φαρμακευτική αγωγή και δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις λόγω της νόσου δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας.

Τα φάρμακα που περιλαμβάνουν μεσαλαζίνη, σουλφασαλαζίνη και κορτικοστεροειδή δεν έχουν καμία γνωστή αρνητική επίδραση στη γονιμότητα σε γυναίκες με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο.

Η εξέταση με υπερήχους της κοιλίας είναι η διαγνωστική μέθοδος επιλογής σε έγκυες γυναίκες.

Ο θηλασμός αποφεύγεται από της μητέρες με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου όταν αυτές λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 15– 22.

ASGE Standard of Practice Committee, Shergill AK, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, *et al.* Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 18– 24.

Ashwin N. Ananthakrishnan MD MPH, Ramnik J. Xavier MD, Daniel K. Podolsky MD, (2017). Inflammatory Bowel Diseases: A Clinician's Guide. John Wiley & Sons Ltd.

Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, 380(9853), 1590-1605

Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, *et al.* The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1559-1568

Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, *et al.* Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 542– 9.

Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, *et al.* Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198– 203.

Cornish J, Tan E, Teare J, *et al.* A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830– 7.

De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Gadolinium periconceptual exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 99– 101.

Höög, C. M., Bark, L. Å., Broström, O., & Sjöqvist, U. (2014). Capsule endoscopic findings correlate with fecal calprotectin and C-reactive protein in patients with suspected small-bowel Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 49(9), 1084-1090

Gray's Anatomy,(2003). Εκδόσεις ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ, Αθήνα

Loftus CG, Loftus Jr, EV, Harmsen WS 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: 254-261

López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45: 1464-1471

Mañosa M, Navarro-Llavat M, Marín L, Zabana Y, Cabré E, Domènech E. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol* 2016; 48: 427– 32.

Moffatt DC, Ilnyckyj A, Bernstein CN. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2517– 23.

Molnár T, Farkas K, Nagy F, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1302– 6.

Mountifield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 720– 5.

Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, et al. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: a multicentre study from Japan. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 317– 23.

Oron G, Yogev Y, Shkolnik S, et al. Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 2256– 60.

Remzi FH, Gorgun E, Bast J, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1691– 9.

Snell R., (2009). Κλινική Ανατομική. Εκδόσεις ΛΙΤΣΑΣ, Αθήνα

Teruel C, López-San Román A, Bermejo F, *et al.* Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol* 2010; 105( 9): 2003– 8.

Φερτάκης Α., (2009). Παθολογική Φυσιολογία. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα

Χατζημπούγιας Ι., (2000). Στοιχεία Ανατομικής του Ανθρώπου, εκδόσεις ΦΙΛΩΤΑΣ, Θεσσαλονίκη

Χανιώτης Φραγκίσκος, (2009). Φυσιολογία. Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα

Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, *et al.* European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 493– 510.