

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

«Η συσχέτιση του LRG και του HMGB1 στον ορό με την ενδοβλεννογόνια  
καλπροτεκτίνη ως δείκτη ενεργότητας και βλεννογονικής επούλωσης σε  
ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και ο ρόλος τους ως πιθανοί νέοι  
βιοδείκτες»

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΚΟΥΡΚΟΥΛΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2021

*Στην Αντιγόνη και τον Κωνσταντίνο, που δίνουν νόημα σε κάθε μου προσπάθεια.*

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ.κ. Γαζούλη Μ., Παπακωνσταντίνου Ι., και Καραμανώλη Γ. για την τιμή να αποτελούν τη Συμβουλευτική Επιτροπή της παρούσας διδακτορικής διατριβής και ουσιαστική υποστήριξή τους σε όλο το χρονικό διάστημα της εκπόνησής της.

Η Καθηγήτρια Βιολογίας – Νανοιατρικής κα Γαζούλη με εμπιστεύθηκε με την ανάθεση της διατριβής δίνοντας μου την ευκαιρία να ασχοληθώ με την έρευνα –ως αναπόσπαστο κομμάτι στην επαγγελματική πορεία ενός ιατρού- και την ευχαριστώ πολύ για αυτό. Με βοήθησε καθοριστικά στην περάτωση τόσο του θεωρητικού όσο και του εργαστηριακού-πειραματικού μέρους της διατριβής αλλά και σε κάθε πρόβλημα που ανέκυψε κατά τη διάρκεια της. Την ευχαριστώ θερμά για την αμέριστη συμπαράσταση και άοκνη καθοδήγηση.

Ο Αναπληρωτής Καθηγητής κ Παπακωνσταντίνου στάθηκε αρωγός σε κάθε στάδιο της διατριβής με καίριες και εύστοχες παρεμβάσεις όπου αυτό απαιτούνταν, όποτε του ζητήθηκε και τον ευχαριστώ πολύ.

Ο Αναπληρωτής Καθηγητής κ Καραμανώλης στάθηκε υποστηρικτής σε όλη τη διάρκεια της έρευνας σε κάθε ερώτημα ή προβληματισμό που προέκυπτε και τον ευχαριστώ πολύ.

Θα πρέπει να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, κ.κ. Βλαχογιαννάκο Ι., Ρουμπελάκη Μ., Βεζάκη Α., και Λάζαρη. καθώς μέσω της επιστημονικής τους κατάρτισης και προσφοράς στην έρευνα αποτελούν πρότυπο για κάθε νέο ιατρό-ερευνητή.

Είναι αδύνατον να λησμονήσω τον άνθρωπο που αρχικά πίστεψε σε μένα, με παρότρυνε και με υποστήριξε τόσο υλικά όσο και πνευματικά. Πρόκειται για τον Διευθυντή μου κ. Ξουργιά Βασίλειο, του οποίου η υποστήριξη με κάθε τρόπο στην προσπάθειά μου συνέβαλε τα μέγιστα για την ολοκλήρωσή της.

Οφείλω να ευχαριστήσω τα μέλη του εργαστηρίου όπου πραγματοποιήθηκαν τα πειράματα για την υποστήριξή τους και τους συναδέλφους μου για την υποστήριξη και την υπομονή τους.

Οπωσδήποτε θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, Αντιγόνη και Κωνσταντίνο, για την πίστη, την υπομονή, τη στήριξη και τη συμπαράστασή τους. Τέλος, να ευχαριστήσω τους γονείς μου που πάντα πίστευαν και πιστεύουν σε μένα.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Γενικά στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής.....	8
Συνοπτικό βιογραφικό σημείωμα.....	9
Ο Όρκος του Ιπποκράτη.....	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	16
1. Ορισμός.....	16
2. Επίπτωση και επιπολασμός.....	16
2.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	19
2.2. Φαινότυπος.....	20
2.3. Ενεργότητα και συμπεριφορά.....	21
2.4. Χειρουργεία.....	22
2.5. Θνησιμότητα.....	23
3. Αιτιοπαθογένεια.....	24
3.1. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες.....	24
3.2. Εντερική μικροβιακή χλωρίδα.....	26
3.3. Αλληλεπίδραση του μικροβιώματος και της ανοσίας του ξενιστή.....	28
3.4. Φλεγμονώδης απάντηση και ανοσιακά μονοπάτια.....	29
3.5. Επίδραση της διαίτας.....	33
3.6. Μελλοντικές κατευθύνσεις: Στοχοποιώντας και αποδομώντας σύμπλοκα συστήματα.....	35

<b>4. Κλινική εικόνα.....</b>	<b>36</b>
4.1. Εντόπιση της νόσου.....	36
4.2. Κλινικά χαρακτηριστικά.....	38
4.3. Τυπικές παρουσιάσεις της CD ανά τοποθεσία.....	39
4.4. Ασυνήθιστες παρουσιάσεις στη CD.....	41
4.5. Ασυνήθιστες παρουσιάσεις στην UC.....	42
4.6. Εξωεντερικές εκδηλώσεις.....	43
4.6.1. Αρθροπάθεια.....	43
4.6.2. Μεταβολική νόσος των οστών.....	45
4.6.3. Οφθαλμική νόσος.....	45
4.6.4. Δερματικές ασθένειες.....	46
4.6.4.1. Οζώδες ερύθημα (EN).....	46
4.6.4.2 Γαγγραινώδες πυόδερμα (PG).....	47
4.6.5. Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC).....	47
4.6.6. Άλλες EIM.....	48
<b>5. Διάγνωση, ταξινόμηση και αξιολόγηση.....</b>	<b>50</b>
5.1 Νόσος του Crohn.....	50
5.1.1. Φαινοτυπική ταξινόμηση.....	51
5.1.2. Δραστηριότητα κλινική και ενδοσκοπική της νόσου.....	52
5.1.3. Διαγνωστικές μέθοδοι.....	55
5.1.4. Απεικόνιση: CT, MRI και US λεπτού εντέρου.....	56
5.1.5. Ανίχνευση ενεργού νόσου.....	56
5.1.6. Διερεύνηση στενώσεων.....	57

5.1.7. Έκθεση σε ακτινοβολία.....	57
5.1.8. Ενδοσκόπηση με κάψουλα.....	58
5.1.9. Εντεροσκόπηση υποβοηθούμενη με μπαλόνι.....	59
5.2. Ελκώδης κολίτιδα.....	60
5.2.1. Διάγνωση, ταξινόμηση, αξιολόγηση.....	60
5.2.2. Ιστολογική αξιολόγηση.....	61
5.2.3. Δ/δ: UC έναντι της CD.....	62
5.2.4. Φαινοτυπική ταξινόμηση.....	62
5.2.5. Κλινική και ενδοσκοπική δραστηριότητα.....	63
6. Θεραπεία / Διαχείριση.....	67
6.1. CD.....	67
6.1.1 Πρόγνωση.....	68
6.1.2. Έγκαιρος έλεγχος και διάγνωση της νόσου.....	70
6.1.3. Αντιμετώπιση βάσει στόχων (treat to target) και στενή παρακολούθηση.....	71
6.1.4. Απόσυρση της φαρμακευτικής αγωγής.....	73
6.1.5. Συμβατικές μη βιολογικές θεραπείες.....	73
6.1.5.1. Επαγωγική θεραπεία.....	73
6.1.5.2. Θεραπεία συντήρησης.....	74
6.1.6. Βιολογικές θεραπείες.....	75
6.1.7. Παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου μετά τη θεραπεία.....	78
6.2. UC – Θεραπεία / Διαχείριση.....	80
6.2.1. Φαρμακευτική διαχείριση.....	83

6.2.2. Προηγμένες θεραπείες.....	84
6.2.2.1. Αντι-TNF Θεραπείες.....	84
6.2.2.2. Θεραπεία κατά της προσκόλλησης.....	85
6.2.2.3. Αντι-IL-12 / IL-23p40 θεραπεία.....	85
6.2.2.4. Αναστολείς JAK.....	86
6.2.3. Χειρουργική διαχείριση.....	86
6.2.4. Παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου μετά τη θεραπεία.....	90
6.2.4.1. Κλινική παρακολούθηση.....	90
6.2.4.2. Ενδοσκόπηση.....	91
6.2.4.3. Βιοδείκτες.....	94
6.2.4.3.1. Βιοδείκτες κοπράνων / καλπροτεκτίνη.....	94
6.2.4.3.2. Ορολογικοί βιοδείκτες.....	96
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>103</b>
1. Εισαγωγή.....	103
2. Στόχος.....	106
3. Υλικά και μέθοδοι.....	106
3.1. Ασθενείς και μάρτυρες.....	106
3.2. Κλινικές πληροφορίες και συλλογή δειγμάτων.....	107
3.3. Κολonosκόπηση.....	107
3.4 Μέτρηση iMC.....	108
3.5. Επίπεδα ορού LRG1, HMGB1, MMP3 και ANXA1.....	109
4. Στατιστική ανάλυση.....	109
5. Αποτελέσματα.....	109

5.1 Δυνητικοί νέοι βιοδείκτες και ενδοσκοπική δραστηριότητα.....	111
5.1.1. HC έναντι ασθενών με UC.....	111
5.1.2. Σύγκριση των ομάδων Ms.....	114
5.2. Οι πιθανοί νέοι βιοδείκτες και η ιστολογική δραστηριότητα μετρούμενη με την iMC.....	116
5.2.1. Ενδοσκοπική δραστηριότητα και iMC.....	116
5.2.2. Σύγκριση μεταξύ των ομάδων iMC με UC.....	120
6. Συζήτηση.....	121
7. Περίληψη.....	130
8. Summary.....	132
Αναφορές / Βιβλιογραφία.....	134

### Γενικά στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

Τίτλος: «Η συσχέτιση του LRG και του HMGB1 στον ορό με την ενδοβλεννογόνια καλπροτεκτίνη ως δείκτη ενεργότητας και βλεννογονικής επούλωσης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και ο ρόλος τους ως πιθανοί νέοι βιοδείκτες»

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 04/12/2017 με Αρ.Πρ.1718011369

Σύσταση τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

1. Μαρία Γαζούλη, Καθηγήτρια Βιολογίας – Ναυοιατρικής - επιβλέπον μέλος
2. Ιωάννης Παπακωνσταντίνου, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής
3. Γεώργιος Καραμανώλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας



Κατάθεση πρωτοκόλλου Διδακτορικής διατριβής: 15/12/2017 με Αρ.Πρ.  
1718012682

*Εκθέσεις προόδου*

Κατάθεση 1<sup>ης</sup> προόδου: 19/11/2018

Κατάθεση 2<sup>ης</sup> προόδου: 27/11/2019

Κατάθεση 3<sup>ης</sup> προόδου: 16/12/2020

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 26/02/2021  
με Αρ.Πρ 10970

Σύσταση επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Γαζούλη Μαρία, Καθηγήτρια Βιολογίας – Νανοιατρικής
2. Ιωάννης Παπακωνσταντίνου, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής
3. Γεώργιος Καραμανώλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
4. Βλαχογιαννάκος Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
5. Λάζαρης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής
6. Βεζάκης Αντώνιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής
7. Ρουμπελάκη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιολογίας

### **Συνοπτικό βιογραφικό σημείωμα**

Όνομα: Παναγιώτης

Επώνυμο: Κουρκούλης

Ημερομηνία γέννησης: 11/02/1986, Τόπος Γέννησης: Λάρισα, Ελλάδα

Διεύθυνση: -

e-mail: -

Τηλέφωνο: -

ΤΩΡΙΝΗ ΘΕΣΗ

Ειδικευμένος Ιατρός Γαστρεντερολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειον» Πειραιά από τον 06/2020 σε έμμισθη θέση ειδικευόμενου ιατρού σε παράταση.

#### ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

17-18/06/2020: Εξετάσεις ειδικότητας Γαστρεντερολογίας, Αθήνα.

29/03/2020-18/06/2020: Ειδικευόμενος ιατρός Γαστρεντερολογίας σε παράταση της θητείας.

29/03/2016-28/03/2020: Ειδικευόμενος Ιατρός Γαστρεντερολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά "Τζάνειον".

15/01/2015-14/01/2016: Ιατρός πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (αγροτικός ιατρός) στο Κέντρο Υγείας Καστορίου (που ανήκει στο Γενικό Νοσοκομείο της Σπάρτης) με απόσπαση στην παθολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Σπάρτης.

27/04/2012-13/12/2014: Ειδικευόμενος Ιατρός Παθολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης.

10/03/2011-09/03/2012: Ιατρός πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (αγροτικός ιατρός) στο Γενικό Νοσοκομείο Μολάων και στο Κέντρο Υγείας της Νεάπολης.

22/03/2010-04/11/2010: Στρατιωτικός γιατρός στο στρατόπεδο στρατιωτικής εκπαίδευσης Καλαμάτας "ΚΕΒΔ" και στρατιωτικό κέντρο υγείας της Ρόδου "95ΤΥΕΘ".

#### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1. 2017-σήμερα: Διδακτορικό δίπλωμα με τίτλο "Η συσχέτιση LRG και HMGB1 ορού με ενδομυϊκή καλπροτεκτίνη και ο ρόλος τους ως νέων βιοδεικτών της νόσου και της βλεννογονικής επούλωσης στην ελκώδη κολίτιδα".

2. 2016-2020: Ειδικευόμενος Ιατρός Γαστρεντερολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά "Τζάνειον".

3. 2012-2015: Ειδικευόμενος Ιατρός Παθολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης.

4. 2011-2012: Ιατρός στο Γενικό Νοσοκομείο Μολάων.

5. 2009: Άδεια άσκησης Ιατρικής στην Ελλάδα.
6. 2003-2009: Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα.

#### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά.

1. **Leucine-rich alpha-2 glycoprotein 1, high mobility group box 1, matrix metalloproteinase 3 and annexin A1 as biomarkers of ulcerative colitis endoscopic and histological activity.** Kourkoulis P, Michalopoulos G, Katifelis H, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(9):1106-1115. doi:10.1097/MEG.0000000000001783 (δημοσίευση διδακτορικού)
2. **Novel potential biomarkers for the diagnosis and monitoring of patients with ulcerative colitis.** Kourkoulis P, Kapizioni C, Michalopoulos G, Andreou NP, Papaconstantinou I, Karamanolis G, Gazouli M. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;31(10):1173-1183. doi: 10.1097/MEG.0000000000001490. PMID: 31498278 (δημοσίευση διδακτορικού)
3. Optimal duration of concomitant nonbismuth quadruple therapy as first-line therapy for *Helicobacter pylori*: a prospective, open-label, comparative study. Kapizioni C, Koutoufaris G, Ntouli V, Makris K, Milioni K, Kourkoulis P, Giannelis P, Mellos A, Michalopoulos G, Vrakas S, Xourgias V. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;31(10):1206-1210. doi: 10.1097/MEG.0000000000001517. PMID: 31441794
4. Is Ustekinumab the best treatment option in patients with Crohn's disease and coexistent multiple sclerosis? Kapizioni C, Makris K, Kourkoulis P, Vrakas S, Michalopoulos G. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019 Apr-Jun;82(2):337. No abstract available. PMID: 31314201

Δημοσιεύσεις περιλήψεων σε διεθνή περιοδικά και συνέδρια.

1. S. Vrakas, G. Koutoufaris, V. Ntouli, K. Makris, K. Milioni, G. Kapizioni, P. Kourkoulis, P. Giannelis, E. Xourgia, G. Michalopoulos, V. Xourgias. *Helicobacter*

pylori eradication rates with 14-day nonbismuth quadruple therapy and 10-day sequential therapy in Greece. *Helicobacter* volume 22 (suppl. 1): 49

2. S. Vrakas, G. Koutoufaris, V. Ntouli, K. Makris, K. Milioni, G. Kapizioni, P. Kourkoulis, P. Giannelis, E. Xourgia, G. Michalopoulos, V. Xourgias. Helicobacter pylori eradication rates with 14-day nonbismuth quadruple therapy and 10-day sequential therapy in Greece: Efficacy and safety. *Helicobacter* volume 22 (suppl. 1): 52
3. G. Koutoufaris, S. Vrakas, V. Ntouli, K. Makris, K. Milioni, C. Kapizioni, P. Kourkoulis, P. Giannelis, E. Xourgia, G. Michalopoulos, V. Xourgias. Helicobacter pylori eradication rates with 14-days vs 10-days concomitant therapy. *Helicobacter* volume 23 (suppl. 1): 33.
4. P.N. Kalapothakos, P. Kourkoulis, G. Koutoufaris, E. Startigakos, E. Dimitroulia, E. Georgakila. 14 days sequential or hybrid regimen for helicobacter pylori eradication in clinical practice in southern Greece. A prospective pilot study. *United European Gastroenterology Journal* 2 (suppl. 1) A587.
5. P. Kourkoulis, G. Michalopoulos, H. Katifelis, I. Papaconstantinou, G. Karamanolis, M. Gazouli. Potential, novel serum biomarkers in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 13, Issue Supplement 1, March 2019, Pages S195–S196, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.327>
6. P. Kourkoulis, C. Kapizioni, G. Koutoufaris, P. Giannelis, A. Mellos, K. Milioni, K. Makris, E. Xourgia, V. Ntouli, G. Michalopoulos, S. Vrakas, V. Xourgias. Vitamin D levels and correlations in Inflammatory Bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 13, Issue Supplement 1, March 2019, Pages S528–S529, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.938>.
7. S. Vrakas, G. Michalopoulos, V. Ntouli, K. Makris, C. Kapizioni, K. Milioni, G. Koutoufaris, P. Kourkoulis, P. Giannelis, V. Xourgias. Association of colorectal cancers and synchronous polyps in a period of 15 years: changing pattern? *United European Gastroenterology Journal* (2018) Vol.6 (8S) A267

8. C. Kapizioni, P. Kourkoulis, P. Giannelis, A. Mellos, G. Koutoufaris, K. Milioni, E. Xourgia, K. Makris, V. Ntoulis, G. Michalopoulos, S. Vrakas, V. Xourgias. Gastric polyps: a retrospective cohort analysis of epidemiological and phenotypic characteristics. Endoscopy 2019; 51(04): S23. DOI: 10.1055/s-0039-1681235.
9. P. Kourkoulis, C. Kapizioni, A. Mellos, P. Giannelis, G. Koutoufaris, K. Milioni, E. Xourgia, K. Makris, V. Ntoulis, G. Michalopoulos, S. Vrakas, V. Xourgias. Gastric polyps: varying pattern of epidemiologic and phenotypic characteristics between 2003 – 2010 and 2010 – 2017. Endoscopy 2019; 51(04): S23. DOI: 10.1055/s-0039-1681236.

Δημοσιεύσεις περιλήψεων σε Ελληνικά περιοδικά και συνέδρια: 14

#### ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. P. Kourkoulis, C. Kapizioni, A. Mellos, P. Giannelis, G. Koutoufaris, K. Milioni, E. Xourgia, K. Makris, V. Ntoulis, G. Michalopoulos, S. Vrakas, V. Xourgias. Gastric polyps: varying pattern of epidemiologic and phenotypic characteristics between 2003 – 2010 and 2010 – 2017. ESGE days 2019.

#### ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ:

- 1) 'MODIFY' Abbvie : 11318, 2) "TROVE"

#### ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ:

1. ECCO Member, 2. ESGE Member 3. UEG member

#### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

1. Αγγλικά, First Certificate in English (Cambridge), IELTS 03/06/2017 CEFR level C1 (7,5 overall band score)
2. Γαλλικά, Diplome d' Etudes En Langue Francaise 1er (Delf)
3. Σουηδικά, A2

### **Ο Όρκος του Ιπποκράτη**

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρόν καί Ἀσκληπιόν καί Ὑγίαν καὶ Πανάκειαν καί θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσεσθαι μὲν τόν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσεσθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσεσθαι, καὶ γένος τό ἐξ αὐτοῦ ἀδελφεοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρῃσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι καὶ τοῖσι τοῦ ἐμέ διδάξαντος καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δέ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δέ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν. Οὐ δώσω δέ οὐδέ φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδέ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε· ὁμοίως δέ οὐδέ γυναικί πεσσόν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δε καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τόν ἐμόν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δε οὐδέν μην λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δε ἐργάτησιν ἀνδράσιν πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δε ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτός ἐών πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμαίων καὶ ἀνδρείων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω ἢ ακούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἕξω, σιγήσομαι,

ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τά τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι καὶ μὴ συγγέοντι εἶη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης, δοξαζομένω παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον· παραβαίνοντι δέ καὶ ἐπιορκέοντι, τάναντία τουτέων.

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέλφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου

ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραξένω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Ορισμός

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (IBD) παρουσιάζουν δύο κύριες μορφές, τη νόσο του Crohn (Crohn's disease – CD) και την ελκώδη κολίτιδα (Ulcerative Colitis – UC) ενώ στο φάσμα των ΙΦΝΕ συμπεριλαμβάνεται και η αταξινομήτη κολίτιδα (Inflammatory Bowel Disease-Unclassified).

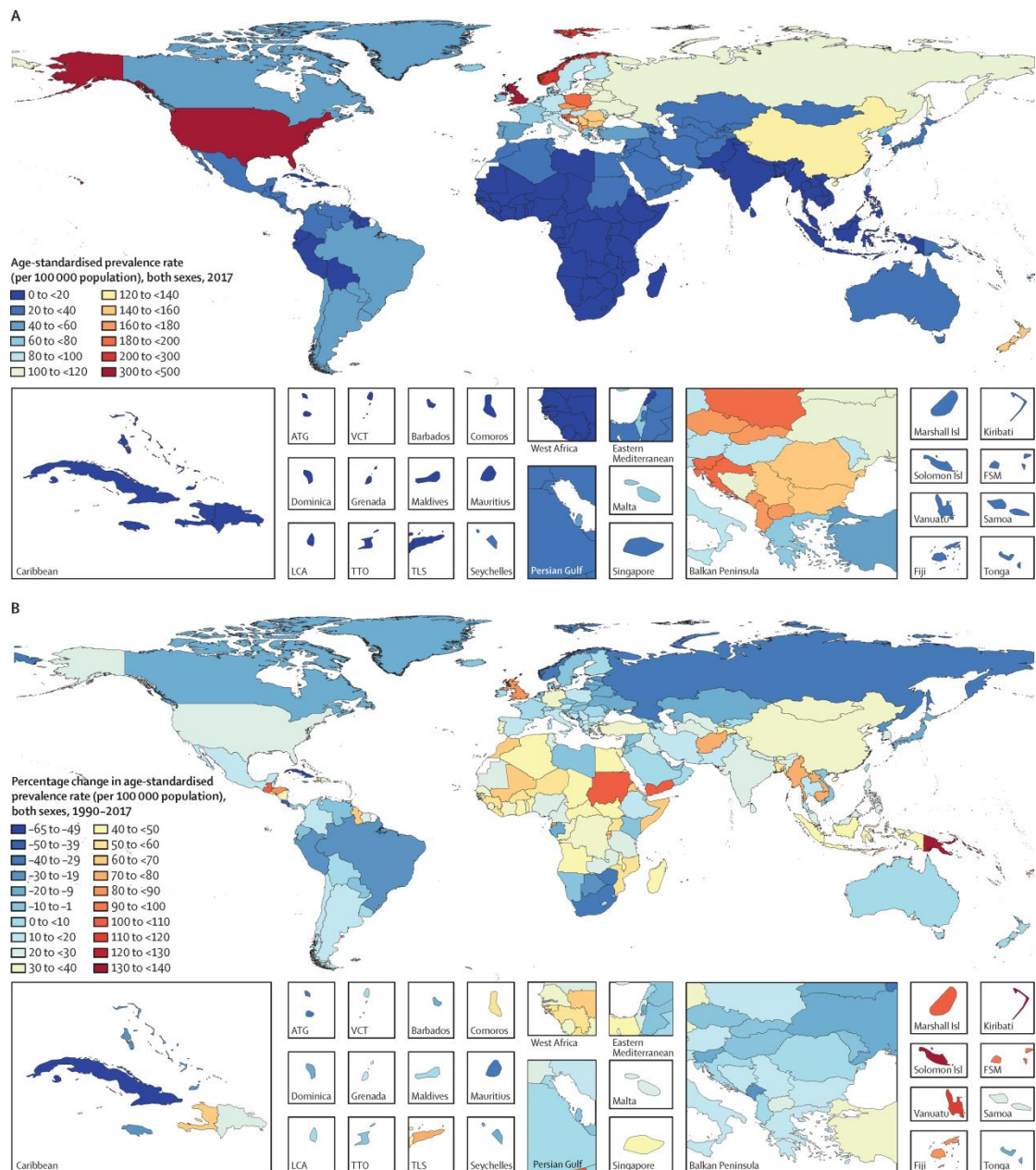
### 2. Επίπτωση και επιπολασμός

Σήμερα, περισσότεροι από 6.000.000 ασθενείς παγκοσμίως πάσχουν από κάποιο από τα νοσήματα του φάσματος των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του εντέρου (IBD). Όσον αφορά την κατανομή των ασθενών μεταξύ των φύλων, 3.900.000 γυναίκες και σχεδόν 3.000.000 άνδρες πάσχουν από Ελκώδη κολίτιδα (UC) και νόσο του Crohn (CD) (1). Ο μεγαλύτερος αριθμός των πασχόντων εντοπίζεται στο Δυτικό κόσμο με 1.400.000 μόνο στις ΗΠΑ και 3.000.000 στην Ευρώπη (2) ενώ η επίπτωση των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων αυξάνεται παγκοσμίως τόσο στους ενήλικες (3) αλλά και στους ασθενείς με εμφάνιση του νοσήματος στη παιδική ηλικία (4). Η αύξηση της επίπτωσης αυτής είναι μεγαλύτερη σε περιοχές με παραδοσιακά χαμηλά ποσοστά όπως η Ασία, η Νότιος Αμερική και η Νότια και Ανατολική Ευρώπη (5) σε σύγκριση με την αύξηση στο Δυτικό κόσμο όπου



την τελευταία δεκαετία δείχνει να σταθεροποιείται. Ο επιπολασμός των IBD παραμένει ο υψηλότερος στη Δύση με την απόσταση ωστόσο με την Ανατολή να μειώνεται λόγω της έντονης αύξησης στις χώρες της Ασίας. Επιπροσθέτως των πιθανών περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου που συνοδεύουν τη βιομηχανοποίηση, η αύξηση της επίγνωσης σε χώρες χαμηλού επιπολασμού των νοσημάτων αυτών καθώς και η πρόοδος που σημειώνεται στις διαγνωστικές μεθόδους και η βελτιωμένη πρόσβαση στα συστήματα υγείας ίσως αποτελούν παράγοντες που συμβάλουν στην αύξηση της επίπτωσης (6).

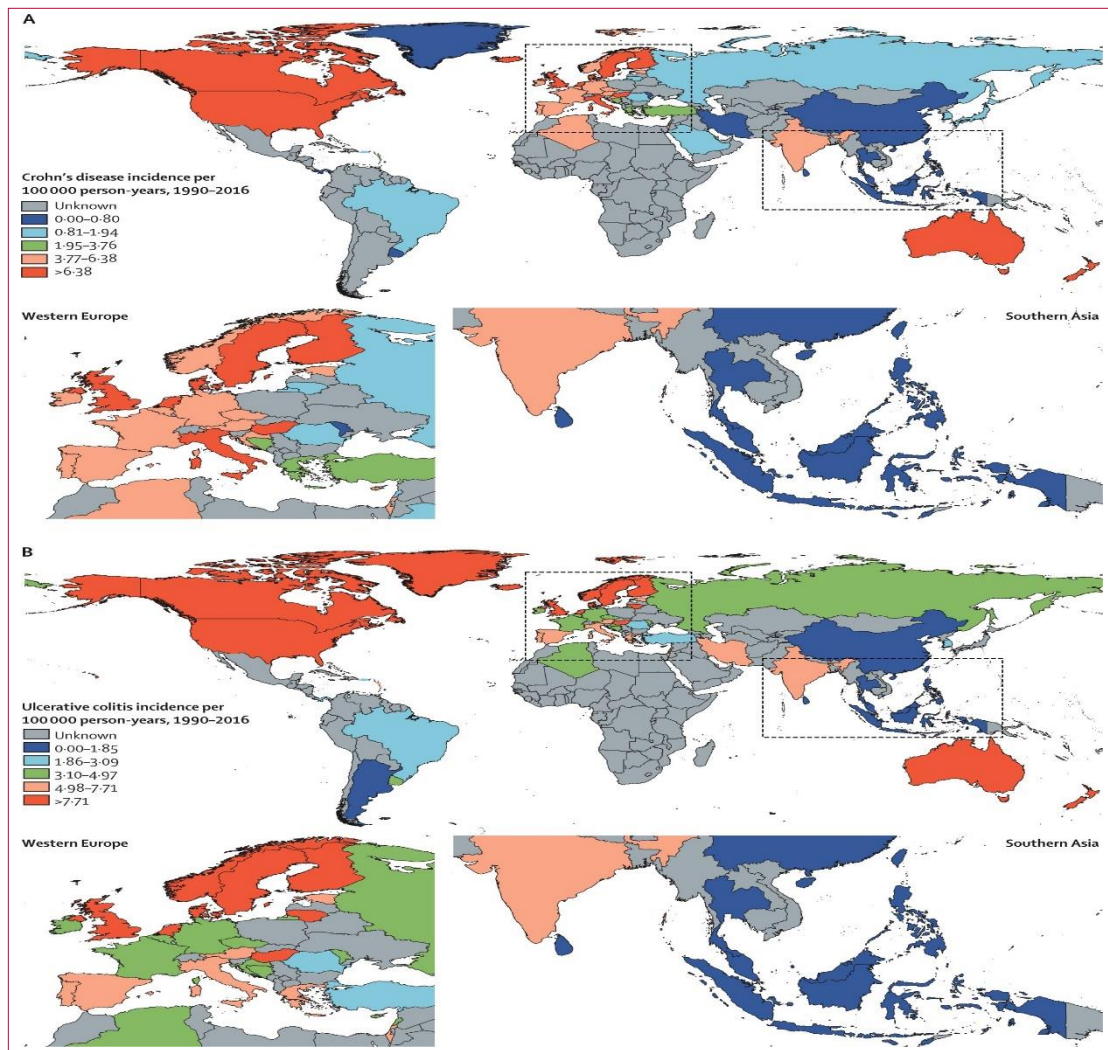
Ιστορικά, τα IBD αφορούν βιομηχανοποιημένες χώρες υψηλού εισοδήματος (7,8). Σύμφωνα με μελέτη του 2017, ειδικότερα οι ΗΠΑ συμβάλλουν σημαντικά στον παγκόσμιο αριθμό ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη νοσήματα και παρουσιάζουν το υψηλότερο ποσοστό τυποποιημένου ηλικιακά επιπολασμού διεθνώς, με σχεδόν το ένα τέταρτο των συνολικού παγκόσμιου αριθμού ασθενών, να κατοικεί εκεί (1). Μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών, το Ηνωμένο Βασίλειο είναι η χώρα που παρουσιάζει τον υψηλότερο τυποποιημένο ηλικιακά επιπολασμό. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 252 έως 439 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού στις ΗΠΑ (9) ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο αγγίζει τις 373 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού (1,10).



Εικόνα 1: (Α) Ποσοστό τυποποιημένου ηλικιακά επιπολασμού (ανά 100.000 πληθυσμού) των IBD, και στα δύο φύλα, για 195 χώρες και περιοχές, 2017. (Β) Ποσοστιαία αλλαγή του τυποποιημένου ηλικιακά επιπολασμού (ανά 100.000 πληθυσμού) των IBD και στα δύο φύλα, για 195 χώρες και περιοχές, 1990–2017. ATG=Antigua and Barbuda. VCT=Saint Vincent and the Grenadines. LCA=Saint Lucia. TTO=Trinidad and Tobago. TLS=Timor-Leste. FSM=Federated States of Micronesia.

Όσον αφορά τα ποσοστά των τύπων των IBD ξεχωριστά, στην Ευρώπη η επίπτωση της UC κυμαίνεται από 0,9 έως 24,0 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη και από 0,0 έως 11,5 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη της CD (11,12). Ο επιπολασμός της UC κυμαίνεται από 2,4 έως 294 (13) περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, ενώ ο επιπολασμός της CD

κυμαίνεται από 1,5 (14) έως 213 (15) περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, με τα μεγαλύτερα ποσοστά να αναφέρονται στη βόρεια Ευρώπη. Ομοίως, στη Βόρεια Αμερική τα ποσοστά επίπτωσης για τη CD κυμαίνονται από 0 έως 20,2 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη και από 0 έως 19,2 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη για την UC (3). Ο επιπολασμός κυμαίνεται από 25,9 (16) έως 318,5 (17) περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα για τη CD και από 37,5 (18) έως 248,6 (17) περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα για την UC.



Εικόνα 2: Παγκόσμια επίπτωση της CD και της UC. Χάρτης παγκόσμιας επίπτωσης για τη CD (A) και την UC (B).

### 2.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Στους περισσότερους πληθυσμούς, η UC διαγιγνώσκεται πρώτη φορά σε ασθενείς ηλικίας 30 έως 40 ετών. Από την άλλη πλευρά οι ασθενείς με CD διαγιγνώσκονται 5 έως 10 χρόνια νωρίτερα, στην ηλικία των 20 έως με 30 ετών. Παρόλα αυτά, η διάγνωση των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων μπορεί να πραγματοποιηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, από 0 έως και μεγαλύτερους από 90 ετών ασθενείς (11, 12,19-22). Κάποιες μελέτες έχουν αναφέρει μια μικρότερη, δεύτερη κορύφωση της επίπτωσης των νοσημάτων αυτών, συνήθως στην έκτη ή την έβδομη δεκαετία της ζωής, ειδικά στους ασθενείς με UC (22-24). Πάραυτα, παραμένει αβέβαιο εάν αυτές οι διαφορές στην ηλικιακή κατανομή είναι πραγματικές ή αν προκαλούνται, για παράδειγμα, από διαφορές στα διαθέσιμα διαγνωστικά εργαλεία ή από την παχυσαρκία σε ένα φαινότυπο έναρξης της νόσου σε νεαρή ηλικία. Η CD εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες, ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλή επίπτωση της νόσου (22, 23, 25, 26) αλλά σε άλλες περιοχές με χαμηλή επίπτωση, η νόσος είναι συχνότερη στον ανδρικό πληθυσμό. Αντιθέτως, στην UC δεν έχει αναδειχθεί σημαντική διαφορά της επίπτωσης της νόσου μεταξύ των φύλων, αν και σε ορισμένους πληθυσμούς έχει διαπιστωθεί υπεροχή ήσσονος διαφοράς των ανδρών ασθενών (27).

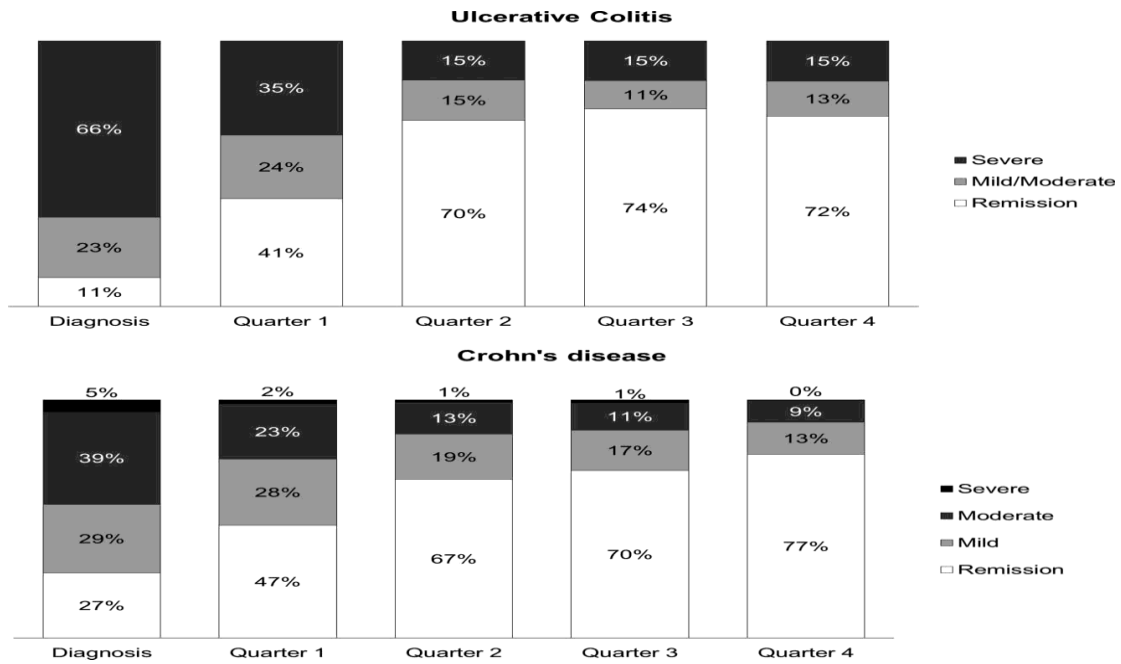
## 2.2. Φαινότυπος

Ο φαινότυπος της νόσου, όσον αφορά την έκταση της νόσου στο παχύ έντερο για την UC, καθώς και η ηλικία έναρξης, η εντόπιση κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα και η συμπεριφορά της νόσου για τη CD, καθορίζονται σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Montreal (28). Στην UC, η έκταση της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης είναι περίπου παρόμοια σε διαφορετικούς πληθυσμούς, με κάποιες διαφορές στα ποσοστά πρωκτίτιδας. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών θα παρουσιαστεί με νόσο που εντοπίζεται αποκλειστικά στο ορθό (πρωκτίτιδα), το ένα τρίτο με συμμετοχή που περιορίζεται στο ορθοκολικό τμήμα απώτερα της σπληνικής καμπής (αριστερόπλευρη κολίτιδα) και το ένα τρίτο με έκταση από το ορθό έως και εγγύτερα της σπληνικής καμπής (εκτεταμένη κολίτιδα) (15,20,22,29). Στη νόσο του Crohn, το ένα τρίτο των ασθενών διαγιγνώσκονται με νόσο στον τελικό ειλέο, το ένα τρίτο με μεμονωμένη νόσο παχέος εντέρου, και το ένα τρίτο με ειλεο-κολονική νόσο. Περίπου 5-10% των ασθενών εμφανίζονται με νόσο εγγύτερα του

τελικού ειλεού, ενώ περιεδρική συμμετοχή (απόστημα, συρίγγιο) της νόσου παρουσιάζεται στο 10-20% των ασθενών κατά τη διάγνωση. Σε όρους συμπεριφοράς της νόσου, έως και το ένα τρίτο των ασθενών μπορεί να παρουσιάζεται με τον επιπλεγμένο φαινότυπο της νόσου (στενωτική ή συριγγοποιός συμπεριφορά) κατά τη στιγμή της διάγνωσης ενώ οι λοιποί παρουσιάζονται με τον ανεπίπλεκτο φαινότυπο (20, 29-32).

### 2.3. Ενεργότητα και συμπεριφορά

Η κλινική εικόνα των IBD χαρακτηρίζεται από εναλλαγές περιόδων ύφεσης και υποτροπής. Η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζονται με μέτρια προς σοβαρή νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης, αλλά η ενεργότητα της νόσου τείνει να υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου. Στη μελέτη EriCom, το 75% των ασθενών βρίσκονταν σε κλινική ύφεση στο πρώτο έτος μετά τη διάγνωση και μετά από φαρμακευτική και χειρουργική θεραπεία (33,34). Η μακροχρόνια κλινική πορεία των IBD έχει περιγραφεί σε δύο μελέτες ορόσημα από την Κοπεγχάγη της Δανίας (35,36). Στη CD, με εξαίρεση τα δύο πρώτα χρόνια ακολούθως της διάγνωσης, ένα σταθερό ποσοστό ασθενών της τάξεως του 55% βρίσκονταν σε ύφεση κάθε χρόνο, ενώ το 15% είχαν ήπια και το 30% είχαν μέτρια προς σοβαρή ενεργότητα της νόσου. Ατομικά ωστόσο οι ασθενείς εναλλάσσονταν μεταξύ των ανωτέρω καταστάσεων ενεργότητας της νόσου (35). Επιπλέον, το 13% των ασθενών παρέμενε σε κλινική ύφεση επί μακρόν, ενώ το 20% παρουσίαζαν σταθερά ενεργότητα της νόσου με υποτροπές σε κάθε χρόνο παρακολούθησης και το 67% διακυμαινόταν μεταξύ χρόνων ύφεσης και χρόνων υποτροπής. Παρομοίως στην UC, περίπου το 50% των ασθενών βρίσκονταν σε κλινική ύφεση σε κάθε χρόνο παρακολούθησης (36), ενώ το ποσοστό των ασθενών με ενεργότητα νόσου περιοριζόταν στο 30% κάθε χρόνο. Το ένα τέταρτο των ασθενών, παρουσίαζε κλινική ύφεση καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης, ενώ το 18% παρουσίαζε ενεργότητα νόσου κάθε χρόνο και το 57% παρουσίαζε διαλείπουσα ενεργότητα.



Εικόνα 3: Κατανομή της ενεργότητας των IBD κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της νόσου.

Με την πάροδο του χρόνου, η ανατομική θέση της CD είναι σχετικά σταθερή (32,34) σε αντίθεση με τη συμπεριφορά της νόσου η οποία σε πολλούς ασθενείς θα επιδεινωθεί με την ανάπτυξη στενωτικής ή συριγγοποιού νόσου (32). Η ελκείκη εντόπιση της νόσου σχετίζεται σημαντικά με αλλαγές στη συμπεριφορά της, καθώς και περιπρωκτικές επιπλοκές που είναι δυνατόν να αναπτυχθούν στο 11% των ασθενών σε βάθος χρόνου. Στην UC, η νόσος είναι δυνατόν να επεκταθεί εγγύτερα. Σε Δανική μελέτη, περισσότεροι από το 50% των ασθενών με πρωκτίτιδα ή πρωκτοσιγμοειδίτιδα στη διάγνωση βίωσαν επέκταση της νόσου εγγύτερα κατά τη διάρκεια 25 ετών παρακολούθησης (37). Στη Νορβηγική μελέτη IBSEN το 28% των ασθενών που διαγνώστηκαν με πρωκτίτιδα παρουσίασαν επέκταση της νόσου έως τη σπληνική καμπή και το 14% επέκταση εγγύτερα αυτής κατά τη διάρκεια 10 ετών παρακολούθησης (38).

#### 2.4. Χειρουργεία

Τα ποσοστά των χειρουργείων τόσο για τη CD όσο και για την UC μειώνονται σταθερά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες (23, 39-41), πιθανώς εξαιτίας της περισσότερο επιθετικής φαρμακευτικής προσέγγισης των ιατρών που κρατούν μία

περισσότερο εγκρατής στάση απέναντι στη χειρουργική αντιμετώπιση αλλά και στη μείωση του χρονικού διαστήματος μεταξύ της εμφάνισης συμπτωμάτων και της διάγνωσης. Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με CD αναφέρουν ποσοστά χειρουργικών επεμβάσεων που αγγίζουν το 10-14% ασθενών μετά από ένα χρόνο και το 18-35% των ασθενών μετά από πέντε χρόνια παρακολούθησης (20,23,34,40,42,43). Η εντοπιζόμενη νόσος στον τελικό ειλεό καθώς και η στενωτική και συριγγοποιός συμπεριφορά αποτελούν τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για χειρουργείο (34,42). Η αλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης τα τελευταία έτη με τη χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων και βιολογικών παραγόντων νωρίτερα και συχνότερα στη πορεία της νόσου έχει συσχετισθεί με μείωση των ποσοστού χειρουργείων στη CD (39,44). Ωστόσο, παραμένει για να διευκρινισθεί εάν αυτή η αλλαγή της προσέγγισης θα μειώσει τη μακροχρόνια αναγκαιότητα για χειρουργική επέμβαση αργότερα στη πορεία της νόσου. Στην UC, μία πρόσφατη Δανική μελέτη ασθενών από την ίδια γεωγραφική περιοχή που διαγνώσθηκαν την περίοδο 2003-2005 ανέδειξε ποσοστά κολεκτομής της τάξεως του 6% μετά από ένα χρόνο, και 10% μετά από 5 έτη παρακολούθησης (23,43). Τα ποσοστά αυτά ήταν παρόμοια με αυτά μεγαλύτερων μελετών όπως η μελέτη IBSEN (38), η μελέτη European EC-IBD (45) και η μελέτη EpiCom (34). Κατά τη πορεία της νόσου της UC στο χρόνο, τα ποσοστά κολεκτομών μειώνεται με την πλειονότητα αυτών να λαμβάνει χώρα τα δύο πρώτα χρόνια από τη διάγνωση και να αφορά ασθενείς με εκτεταμένη νόσο και κυρίως πανκολίτιδα.

## 2.5. Θνησιμότητα

Οι ασθενείς με CD φέρουν έναν ελαφρώς μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από τον γενικό πληθυσμό, όπως φαίνεται σε πολλές μελέτες από τη βόρεια Αμερική και την Ευρώπη (46-49). Από την άλλη πλευρά, άλλες μελέτες δεν έχουν αναδείξει μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας σε ασθενείς με CD (50-52). Οι περισσότεροι θάνατοι οφείλονται στην ίδια τη νόσο (25-50%) λόγω δυσαπορρόφησης, μετεγχειρητικών επιπλοκών και εντερικού καρκίνου (46-48). Το κάπνισμα, που παρουσιάζει μεγαλύτερη επίπτωση στους ασθενείς με CD σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, αποτελεί την αιτία των περισσότερων άλλων θανάτων που παρατηρούνται στον πληθυσμό αυτό. Εν αντιθέσει με τη CD, η θνησιμότητα των

ασθενών με UC είναι παρόμοια και σε μερικούς πληθυσμούς μικρότερη σε σύγκριση με αυτή του γενικού πληθυσμού (47,50,51,53,54). Ωστόσο το ποσοστό θνησιμότητας είναι αυξημένο για ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη αλλά και με εκτεταμένη εγγύτερα της σπληνικής καμπής νόσο (53). Σε μια παλαιότερη μετανάλυση μελετών (55), το 17% των θανάτων στην UC οφείλονταν στην ίδια τη νόσο στο πλαίσιο μετεγχειρητικών επιπλοκών είτε ανάπτυξης κολοπρωκτικού καρκίνου, ενώ ο κίνδυνος θανάτου σχετιζόμενου με το κάπνισμα ήταν μικρότερος από αυτών του γενικού πληθυσμού.

### **3. Αιτιοπαθογένεια**

Ο εντερικός βλεννογόνος εκτίθεται αδιάλειπτα σε αντιγόνα, διαιτητικά και βακτηριακά, μετά την επεξεργασία τους από την εξαιρετικά πλούσια και ποικιλόμορφη μικροβιακή χλωρίδα. Τα «ωφέλιμα» βακτήρια του εντέρου συμμετέχουν στο μεταβολισμό των μη απορροφούμενων τροφών και την παραγωγή βιταμινών. Παρόλα αυτά ο εντερικός αυλός αποτελεί επίσης δίοδο των παθογόνων μικροβίων προς τη συστηματική κυκλοφορία οδηγώντας σε τοπική ή και γενικευμένη ιστική βλάβη. Ο ρόλος της άμυνας, με προεξάρχων αυτόν του τοπικού εντερικού ανοσολογικού συστήματος, καθίσταται κρίσιμος: οφείλει να παρέχει ταχεία και αποτελεσματική ανοσολογική απόκριση έναντι των παθογόνων βακτηρίων ενώ ταυτόχρονα να διατηρεί την ανοσολογική ανοχή του οργανισμού έναντι των διαιτητικών παραγόντων και των ωφέλιμων βακτηριακών αντιγόνων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω του πολύ αποτελεσματικού βλεννογονικού φραγμού καθώς και των περίπλοκων εξειδικευμένων ανοσολογικών μονοπατιών που εμπλέκονται στην τοπική εντερική άμυνα. Η διατάραξη αυτής της λεπτής ισορροπίας οδηγεί σε ανώμαλη ανοσολογική απόκριση, εκτροπή της φυσιολογικής φλεγμονώδους διαδικασίας και εν τέλει εμμένουσα χρόνια εντερική φλεγμονή, όπως στα IBD. Η αιτιολογία των IBD παραμένει άγνωστη. Η κυρίαρχη θεωρία υποστηρίζει ότι τα IBD οφείλονται σε ανώμαλη ανοσολογική απόκριση έναντι μικροοργανισμών της εντερικής χλωρίδας ή και εξωτερικών περιβαλλοντικών παραγόντων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα (56).

#### **3.1. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες**



Στα IBD, σημαντικός παράγοντας για την έκλυση της εντερικής φλεγμονής ή την υποτροπή της νόσου σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα αποτελεί ένα σύμπλεγμα περιβαλλοντικών παραμέτρων που συνθέτουν εν μέρει το Δυτικό τρόπο ζωής, ο οποίος σε μεγάλο βαθμό ενοχοποιείται για την αύξηση της επίπτωσης αλλά και την κλινική εικόνα και πορεία των νοσημάτων αυτών σε αστικά περιβάλλοντα. Μάλιστα, η ανακάλυψη τέτοιων παραμέτρων αναμένεται να αποτελέσει σημαντική πρόοδο στην πρόληψη τόσο της εμφάνισης όσο και των υποτροπών των IBD (57). Η διαφορετικότητα της μικροβιακής κοινότητας εντερικών βιοψιών που λήφθηκαν από ασθενείς διαφορετικών Ευρωπαϊκών και Ασιατικών περιοχών έχει αποκαλύψει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των IBD και της γεωγραφικής καταγωγής. Άξιο αναφοράς αποτελεί το γεγονός ότι δύο γένη που ανήκουν στην υποομάδα *Clostridium leptum*, τα *Faecalibacterium* και *Parabacterium*, παρουσίασαν συνεπή πρότυπα όσον αφορά την κατάσταση των νοσημάτων (58). Στην πρώτη πληθυσμιακή έρευνα των παραγόντων κινδύνου στην περιοχή Ασίας-Ειρηνικού, οι διατροφικές και ανοσολογικές μεταβολές-τροποποιήσεις στις αρχές της ζωής προσδιορίστηκαν ως κρίσιμες για την ανάπτυξη των IBD αργότερα (59). Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να επιβεβαιώνουν την υπόθεση ότι οι διαφορές στο μικροβίωμα που σχετίζονται με τη γεωγραφία και την εθνικότητα μπορούν να εξηγήσουν τις πρόσφατες αλλαγές στην επίπτωση (αύξηση της επίπτωσης ειδικά σε χώρες με προηγουμένως χαμηλά ποσοστά) των νοσημάτων που σχετίζονται με αυτό, συμπεριλαμβανομένων των IBD. Μεταξύ των μη-γενετικών μηχανισμών που διέπουν την παθογένεση των IBD, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την επιγενετική αλληλεπίδραση μεταξύ του DNA του ξενιστή και των περιβαλλοντικών εκλυτικών παραγόντων, που ενδεχομένως προσδιορίζει την φαινοτυπική έκφραση της νόσου. Για παράδειγμα, επιδημιολογικά δεδομένα που καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης IBD για μετανάστες από περιοχές χαμηλής προς υψηλής επίπτωσης, φαίνεται να υποστηρίζουν την ιδέα των περιβαλλοντικά καθοδηγούμενων επιγενετικών μετατροπών (60). Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, συστατικά των τροφίμων έχουν εμπλακεί στην εμφάνιση επιγενετικών αλλαγών, οι οποίες ενδέχεται να προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη και την εξέλιξη των IBD. Οι περισσότερες επιγενετικές τροποποιήσεις που σχετίζονται με τα IBD υποδεικνύουν την κρισιμότητα της μεθυλίωσης του DNA. Σε

μια μελέτη απομόνωσης εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, η έκφραση περισσότερων από 200 γονιδίων αποδείχθηκε ότι ρυθμίζεται μέσω μεθυλίωσης του DNA, με μια αξιοσημείωτη αλληλεπικάλυψη μεταξύ γονιδιακών τόπων που εμφανίζουν αλλοιωμένη μεθυλίωση DNA σε δείγματα IBD και γονιδιακών τόπων εμπλεκόμενων στην φυσιολογική εντερική ανάπτυξη. Τα ευρήματα αυτά, έχουν ερμηνευθεί ως αποδεικτικά στοιχεία για τη σύνδεση μεταξύ επίκτητων μεταβολών κατά την ανάπτυξη στο προφίλ μεθυλίωσης του DNA και αλλαγών που παρατηρούνται στα IBD της παιδικής ηλικίας (61).

### 3.2. Εντερική μικροβιακή χλωρίδα

Η γνώση περί του μικροβιώματος του εντέρου και της αλληλεπίδρασής του με τα IBD, έχει γνωρίσει εκθετική αύξηση τα τελευταία έτη. Η διαφοροποίηση του μικροβιώματος του εντέρου φαίνεται να δρα καταλυτικά στην ανάπτυξη IBD στους ασθενείς, γεγονός που επιβεβαιώνεται από τον όγκο των μελετών που υποστηρίζουν το θεώρημα. Μια μεγάλη παιδιατρική μελέτη ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενη CD, υπογράμμισε την ύπαρξη αφθονίας μικροβίων των οικογενειών των *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* και *Fusobacteriaceae*, με ταυτόχρονη μείωση του πληθυσμού των *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales* και *Clostridiales*. Τα ανωτέρω ευρήματα μάλιστα, έχουν συσχετιστεί έντονα με την ενεργότητα της νόσου (62). Μία άλλη μελέτη που ανέλυε τη σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας ασθενών με UC και ληκυθίτιδα αποκάλυψε μία περισσότερο περιορισμένη διαφοροποίηση του μικροβιώματος αλλά και μία αύξηση του πληθυσμού των *Clostridium perfringens* υποστηρίζοντας το ρόλο τους στην έξαρση της νόσου (63). Σε μία ακόμη μελέτη που οι ερευνητές αποσκοπούσαν στην ανακάλυψη νέων προβιοτικών για τα IBD μέσω της ανάλυσης της μικροβιακής χλωρίδας, αναδείχθηκε μείωση του πληθυσμού των *Fusicatenibacter saccharivorans* σε ασθενείς με ενεργή νόσο του τύπου της UC. Μάλιστα, η επακόλουθη χορήγηση *F. saccharivorans* οδήγησε σε ύφεση της φλεγμονής μέσω της επαγωγής της έκκρισης της IL-10 από μονοκύτταρα της βασικής μεμβράνης ιστού προερχόμενου τόσο από ποντίκια-πειραματικά μοντέλα IBD αλλά και από ασθενείς με UC (64). Μία ακόμη έρευνα για το ρόλο των αντιφλεγμονωδών μικροβίων στα IBD αποκάλυψε ότι ποντίκια πειραματικά αποικισμένα με

μικροβίωμα χαμηλής περιεκτικότητας σε Firmicutes προερχόμενο από ασθενείς με UC, επιδείκνυαν αυξημένη ευαισθησία στην ανάπτυξη κολίτιδας σε σύγκριση με ποντίκια με αυξημένη περιεκτικότητα των ίδιων μικροβίων στην χλωρίδα του εντέρου τους. Το αποτέλεσμα αποδόθηκε από τους ερευνητές στην επαγωγή γονιδίων κυττάρων Th17 και στην αριθμητική αύξηση των CD4 κυττάρων που εξέφραζαν IL-17A in vivo (65).

Επιπλέον, ρόλο στην ανάπτυξη IBD φαίνεται να έχει το ιστορικό χρήσης αντιβιοτικών από τους ασθενείς καθώς έχει αποδειχθεί η επίδρασή τους στην σύνθεση της μικροβιακής τους χλωρίδας σε επίπεδο DNA και RNA. Η χρήση των αντιβιοτικών οδηγεί στη διαφοροποίηση τόσο της χλωρίδας του αυλού αλλά και του βλεννογόνου του εντέρου και ειδικότερα σε μείωση των μικροβίων της οικογένειας των *Faecalibacterium prausnitzii*, γνωστής για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της, και που έχει δειχθεί ότι είναι αριθμητικά μειωμένη σε ασθενείς με IBD (66-70). Αντιθέτως, η ύπαρξη μίας μεγάλης πληθυσμιακής μελέτης από την Ασία που ανέδειξε αντίστροφη συσχέτιση της χρήσης αντιβιοτικών με την ανάπτυξη CD, δημιουργεί αμφιβολίες για την βαρύτητα του ρόλου των αντιβιοτικών ως παράγοντα για την ανάπτυξη IBD (59).

Όσον αφορά τον ρόλο των εντεροϊών στην ανάπτυξη IBD, δεδομένα μελετών υποστηρίζουν τη συσχέτιση της λοίμωξης από αυτούς. Νοροϊοί δύνανται να λειτουργήσουν ως εκλυτικοί παράγοντες σε συνέργεια με την εντερική χλωρίδα μέσω της επιμόλυνσης και λοίμωξης του εντερικού βλεννογόνου ασυμπτωματικών ασθενών δεδομένου ότι οι τελευταίοι φέρουν γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη IBD (71). Επιπλέον, έχουν περιγραφεί διαφοροποιήσεις και του ιϊκού γονιδιώματος ασθενών με CD και UC με αξιοσημείωτη την επέκταση-ανάπτυξη των βακτηριοφάγων ιών *Caudovirales bacteriophages* με συγκεκριμένα πρότυπα ανάλογα με τη νόσο και με τον υπό μελέτη πληθυσμό. Συγκεκριμένες μεταβολές στη σύνθεση των βακτηριοφάγων ιών στους ασθενείς με IBD ίσως να συμβάλουν στη παθογένεσή τους, πιθανά μέσω της επιρροής στο μικροβίωμα (μείωση του πληθυσμού κάποιων και αύξηση του πληθυσμού άλλων μικροβίων) υποστηρίζοντας περαιτέρω το θεώρημα, ότι η εντερική «Δυσβίωση» αποτελεί βασικό παθογενετικό μηχανισμό των νοσημάτων αυτών (72).

### 3.3. Αλληλεπίδραση του μικροβιώματος και της ανοσίας του ξενιστή

Πολλοί από τους 200 και περισσότερους γενετικούς τόπους που σχετίζονται τα IBD, συμπεριλαμβάνουν περιοχές ελέγχου γονιδιακής έκφρασης σε εντερικά ανοσιακά και επιθηλιακά κύτταρα (73,74). Αρκετοί γενετικοί πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου [single-nucleotide polymorphisms (SNPs)] που εμπλέκονται στην αυτοφαγία, στο στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και στην αντίληψη μικροβίων - όλα εκ των οποίων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη συγγενή και επίκτητη ανοσία - έχουν συνδεθεί με τη παθογένεση της νόσου του Crohn (75,76). Η ανεπαρκής κάθαρση μικροβιακών μοριακών μοτίβων [(microbial-associated molecular patterns (MAMPs)] σταθερά θεωρείται ως ένας κύριος μηχανισμός της παθογένεσης των IBD και ειδικά στη CD, στην οποία η συσχέτιση της νόσου με γενετικούς πολυμορφισμούς του NOD2 και ATG16L1 οδηγεί σε ελαττωματική αυτοφαγία και μικροβιακή κάθαρση (76). Όσον αφορά το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, αυτό έχει συσχετισθεί με την αυτοφαγία και κατ' επέκταση με τα IBD, καθώς πρόσφατη είναι η ανακάλυψη σε ασθενείς πρωτοπαθών γενετικών διαταραχών που αφορούν διάφορα συστατικά της απενεργοποιημένης πρωτεϊνικής απόκρισης (UPR) και η οποία ρυθμίζεται από το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (77). Επιπλέον, η βλάβη είτε στη λειτουργία της UPR είτε στην αυτοφαγία στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα μπορούν να ευοδώσουν την αυτόματη ανάπτυξη ειλειτίδας τύπου CD, υπό την προϋπόθεση ότι οι μηχανισμοί έχουν κατασταλεί ταυτόχρονα. Συγκεκριμένα, η διαγραφή του μεταγραφικού παράγοντα της UPR, της πρωτεΐνης X-box binding protein-1 (Xbp1) στα κύτταρα Paneth προκαλεί στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, αυτοφαγία και αυτόματη ειλειτίδα (78). Τα ποντίκια με διαγραφή του ATG16L1 γονιδίου στα επιθηλιακά κύτταρα αναπτύσσουν διατοιχωματική ειλειτίδα με τρόπο που εξαρτάται από την ηλικία, καθοδηγούμενα από τον αισθητήρα στρες του ενδοπλασματικού δικτύου IRE1a, ο οποίος συσσωρεύεται στα κύτταρα Paneth, ενώ οι άνθρωποι ομόζυγοι για το γονίδιο ATG16L1T300A παρουσιάζουν αντίστοιχη αύξηση του IRE1a στις εντερικές επιθηλιακές κρύπτες (79). Μαζί, αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ειλεικτική μορφή της CD ως διαταραχή των κυττάρων Paneth, στην οποία το UPR, με εξασθενημένη απομάκρυνση των συσσωματωμάτων IRE1a κατά τη διάρκεια στρες

του ενδοσπλασματικού δικτύου, θα θέσει τις προϋποθέσεις για την ανάπτυξη της ειλείτιδας.

Η βλέννα που παράγεται από κύτταρα goblet αντιπροσωπεύει ένα πρώτο εμπόδιο στη μικροβιακή εισβολή από τον αυλό του εντέρου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η βλέννα αποτελείται από ένα εσωτερικό στρώμα και ένα εξωτερικό στρώμα που φιλοξενεί μικροβιακές κοινότητες (80), η σύσταση των οποίων μάλιστα μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού με επιπτώσεις στην εντερική ομοιόσταση (81). Χαρακτηριστικά, η βλέννα του παχέος εντέρου σε ζωικά μοντέλα αυτόματης κολίτιδας, όπως ποντίκια με ανεπάρκεια της βλεννίνης Muc2, και σε ασθενείς με ενεργή UC επιτρέπει τη μικροβιακή διείσδυση, σε αντίθεση με τη βλέννα ενός φυσιολογικού ανθρώπινου παχέος εντέρου (82). Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι αφενός οι ιδιότητες της βλέννας μπορούν να διαμορφωθούν από το μικροβίωμα του εντέρου και αφετέρου ότι η αμοιβαία συσχέτιση μεταξύ βλέννας και μικροβίων, μπορεί να συμβάλει στην παθογένεση των IBD.

Τα ενδογενή λεμφοειδή κύτταρα (ILC) αποτελούν μια ομάδα έμφυτων ανοσοκυττάρων που υπάρχουν σε θέσεις βλεννογονικού εντερικού φραγμού και παίζουν σημαντικό ρόλο στις ανοσολογικά μεσολαβούμενες φλεγμονώδεις ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των IBD, στις οποίες μάλιστα οι αριθμοί τους αυξάνονται εντός του φλεγμονώδους βλεννογόνου. Συγκεκριμένα, τα ILC1 που παράγουν IFN-g συσσωρεύονται στον φλεγμονώδη βλεννογόνο της CD, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή τους σε τοπικές διεργασίες που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό (83). Λόγω της στενής γειτονίας των βλεννογόνιων ILC με το μικροβίωμα του εντέρου, έχει προταθεί η ύπαρξη αμοιβαίας ρύθμισης, στην οποία το μικροβίωμα διαμορφώνει την πλαστικότητα των ILC, ενώ τα ILC επηρεάζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου (84).

#### 3.4. Φλεγμονώδης απάντηση και ανοσιακά μονοπάτια

Όποιοι και αν είναι οι εκλυτικοί και οι παθογόνοι παράγοντες, τα IBD χαρακτηρίζονται από την παρεκκλίνουσα συμπεριφορά μιας ποικιλίας ανοσοκυττάρων. Η ενεργοποίηση ανοσοκυττάρων απαιτεί αναγνώριση αντιγόνου και ενεργοποίηση οδών σηματοδότησης που οδηγούν σε ενεργοποίηση γονιδίων

και τελικά παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών. Το πλήθος των εμπλεκόμενων μονοπατιών της φλεγμονής στα IBD, που έχουν εξετασθεί και εξετάζονται, είναι τέτοιο που δεν επιτρέπει την πλήρη περιγραφή του, έτσι επιλεγμένες διαδρομές φλεγμονώδους, ανοσιακής απάντησης θα αναφερθούν παρακάτω.

Η Rho-A, είναι ένα μέλος της *ras* υπεροικογένειας, που αποτελούν μικρές πρωτεΐνες δέσμησης GTP και εμπλέκονται στη διάταξη των κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών και της δυναμικής των επιθηλιακών κυττάρων. Η Rho-A πρόσφατα αναδείχθηκε ως πιθανός παράγοντας της λειτουργίας του εντερικού φραγμού. Η εξασθενημένη σηματοδότηση δια της Rho-A που ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με ενεργό IBD αποδόθηκε στη μειωμένη έκφραση του ενζύμου πρενυλίωσης της Rho-A, *geranylgeranyltransferase-I* (GGTase-I). Η πιθανή συσχέτιση της ανεπαρκούς πρενυλίωσης της Rho-A στην παθογένεση των IBD επιβεβαιώθηκε από την ανάπτυξη αυτόματης κολίτιδας σε ποντίκια στο πλαίσιο απώλειας της RhoA ή του γονιδίου που κωδικοποιεί την GGTase-I σε εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την απώλεια επιθηλιακής ακεραιότητας (85).

Ένα έτερο καλώς περιγεγραμμένο σηματοδοτικό μονοπάτι εμπλεκόμενο στη παθογένεση των IBD, είναι το μονοπάτι του TGF- $\beta$ 1/Smad. Άφθονες είναι οι μελέτες που υποστηρίζουν την ελαττωματική λειτουργία του στα IBD έτσι ώστε να αναπτυχθεί ένα από του στόματος ολιγονουκλεοτίδιο SMAD7 για τη θεραπεία ασθενών με CD, με καλή κλινική ανταπόκριση και ποσοστά ύφεσης (86,87). Πρόσφατα προτάθηκε ένας ακόμα μηχανισμός σύνδεσης του TGF- $\beta$ 1 με την εντερική φλεγμονή που συμπεριλαμβάνει τον μεταγραφικό παράγοντα aryl hydrocarbon receptor (AhR). Η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης AhR και του Smad7 στα μονοκύτταρα του χορίου του βλεννογόνου ασθενών με CD φαίνεται να ευοδώνει τη περαιτέρω φλεγμονώδη σηματοδότηση στο έντερο (88).

Ο τεράστιος πληθυσμός των ιστικών μακροφάγων μεσολαβεί στη λειτουργική προσαρμογή του εντέρου, εξισορροπώντας την αντίσταση με την ανοχή στους μικροοργανισμούς του αυλού (89-91). Όσον αφορά την πρόκληση ταχείας απάντησης για την προστασία του ιστού, τα μακροφάγα εμφανίζουν εξειδίκευση γονιδιακής έκφρασης που σχετίζεται άμεσα με τον χωρικό εντοπισμό τους εντός του βλεννογόνου. Σε μια πρόσφατη μελέτη, η έκθεση σε μολυσματικά ερεθίσματα του

αυλού οδήγησε στην ενίσχυση προγραμμάτων προστασίας του ιστού στα μυϊκά μακροφάγα, η οποία αποδόθηκε στην ταχεία ενεργοποίηση εξωγενών συμπαθητικών νευρώνων του μυϊκού χιτώνα και στη ενεργοποίηση β2 αδρενεργικών υποδοχέων σε μακροφάγα ενεργοποιούμενα από νοραδρεναλίνη (92).

Η Janus κινάση / μεταδότης σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφικής οδού (JAK / STAT) συσσωρεύει και δέχεται σηματοδότηση από πολλαπλές κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες και πρωτεΐνες τυροσινικής κινάσης και ρυθμίζει την έκφραση αρκετών φλεγμονωδών κυτοκινών που εμπλέκονται στην επίκτητη και συγγενή ανοσία (93). Πρόσφατα, το tofacitinib, ένας αναστολέας της Janus κινάσης (JAK), έχει διερευνηθεί ως νέο ανοσοτροποποιητικό φάρμακο για τα IBD. Μέχρι σήμερα, τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών φάσης 2 με tofacitinib ήταν πολλά υποσχόμενα για μέτρια έως σοβαρή UC (94), αλλά μόνο μέτρια για την ενεργό CD (95,96).

Το μονοπάτι της IL-12/IL-23 αποτελεί ακόμη μία κομβική οδό στη πρόκληση φλεγμονής με κρίσιμο ρόλο στην απάντηση των λεμφοκυττάρων Th1 και Th17 που εμπλέκεται στη παθογένεση της νόσου του Crohn. Πρόσφατα, ένας ακόμη βιολογικός παράγοντα με δράση αντισώματος έναντι της κοινής υπομονάδας p40 των ιντερλευκινών IL-12 και IL-23 έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της CD με ευεργετικά αποτελέσματα τόσο για την επαγωγή αλλά και τη διατήρηση της ύφεσης (97).

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν αυξημένη δραστηριότητα του φλεγμονοσώματος (inflammasome) στη CD, όπως υποστηρίζεται από την αυξημένη παραγωγή IL-1b και IL-18 από απομονωμένα εντερικά ανοσοκύτταρα, τη συσχέτιση με την κλινική σοβαρότητα της νόσου και την αυξημένη δραστηριότητα της κασπάσης-1 (98). Ο ρόλος των φλεγμονοσωμάτων στα IBD έχει ενισχυθεί περαιτέρω από μια μελέτη που αναλύει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν υπομονάδες αισθητήρων φλεγμονοσώματος σε βιοψίες βλεννογόνου παχέος εντέρου. Εκτός από την συσσώρευση των φλεγμονοσωμάτων AIM2 και IFI16 σε ασθενείς με ενεργότητα IBD, οι ανταποκρινόμενοι ασθενείς στη θεραπεία με anti-TNF παράγοντα εμφανίζουν μια συνολικά μειωμένη έκφραση αυτών, επιβεβαιώνοντας την πιθανή

αξία της οδού του φλεγμονοσώματος ως θεραπευτικού στόχου (99). Ο ρόλος του AIM2 στα IBD έχει ενισχυθεί περαιτέρω καθώς η διαγραφή του έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της έκκρισης IL-18 και της πρωτεΐνης δέσμευσης της IL-22 σε εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, με την επακόλουθη απώλεια των εξαρτώμενων από STAT3 αντιμικροβιακών πεπτιδίων της οικογένειας Reg3 με αποτέλεσμα τη «δυσβίωση» και τη κολίτιδα σε ποντίκια (100). Επιπλέον, το φλεγμονόσωμα του NOD-like receptor 3, έχει αναφερθεί αυξημένο στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου ασθενών με νόσο του Crohn, ενώ η γλυβουρίδη, ένας ειδικός αναστολέας του φλεγμονοσώματος NLRP3, αναστέλει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών της νόσου (101).

Τα μοριακά μοτίβα σχετιζόμενα με βλάβη (DAMPs) είναι ενδογενή μόρια που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια βλάβης στους ιστούς και έχουν αναγνωριστεί ως κρίσιμα μόρια στην παθογένεση χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων των IBD. Το HMGB1, για παράδειγμα, ένα ενδογενές φλεγμονώδες μόριο γνωστό ότι προάγει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες μέσω επαγωγής του μονοπατιού των υποδοχέων Toll - TLR2 / TLR4, έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι ελέγχει τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων ILC group-3 (ILC3s), που εμπλέκονται στην ομοιοστάση του βλεννογόνου και την παθογένεση των IBD (102).

Με την έλευση της τεχνολογίας deep sequencing, έχει αναγνωριστεί ένας αυξανόμενος αριθμός νέων μη κωδικοποιούμενων γονιδίων, αλλά η πλήρης λειτουργικότητά τους δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί (103). Επειδή τα miRNAs (miRNAs) μετα-μεταγραφικά ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση σε διακριτές βιολογικές και παθολογικές λειτουργίες όπως η διαφοροποίηση των κυττάρων, ο πολλαπλασιασμός και ο κυτταρικός θάνατος, θεωρούνται ως βασικοί ρυθμιστές της συγγενούς ανοσίας (104). Κατά συνέπεια, τα miRNA έχουν συσχετιστεί έντονα με σύνθετα φλεγμονώδη νοσήματα. Στα IBD, τα κοινά SNP στα miRNAs, για παράδειγμα, έχουν συσχετιστεί με διαφορετική ευπάθεια στην ανάπτυξη CD και UC (105). Αν και έχει ανιχνευθεί αποκλίνουσα έκφραση miRNA στα IBD, η βιολογική τους συνάφεια παραμένει ασαφής. Για παράδειγμα, το miR-19b βρέθηκε να υποεκφράζεται στην ενεργή CD, της οποίας ο καταστολέας της σηματοδότησης της κυτοκίνης 3 (SOCS3) προβλεπόταν ως πιθανός στόχος, μέσω ανάλυσης



βιοπληροφορικής. Με μια τέτοια προσέγγιση, η ανάλυση δειγμάτων εντερικού ιστού επιβεβαίωσε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των πρωτεϊνών miR-19b και SOCS3, σε δείγματα από ασθενείς με ενεργό CD (106). Η σημαντικά μειωμένη έκφραση του miR-10a στον φλεγμονώδη βλεννογόνο των IBD έχει προταθεί ότι έχει ρόλο στην παθογένεση και την εξέλιξη της νόσου, καθώς ερευνητές απέδειξαν ότι το miR-10a στοχεύει τα NOD2 και IL-12 / IL23p40 και καταστέλλει τις αποκρίσεις των κυττάρων Th1 και Th17 (107). Παρά το γεγονός ότι η διαφορετική έκφραση των miRNAs (108) και οι τροποποιήσεις των ιστονών (109) συσχετίζονται σταθερά με την παθογένεση της νόσου, οι περισσότερες επιγενετικές τροποποιήσεις στις οποίες βασίζονται τα IBD προέρχονται από δεδομένα σχετικά με τη μεθυλίωση του DNA (110). Για παράδειγμα, η έκφραση περισσότερων από 200 γονιδίων έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζεται μέσω μεθυλίωσης DNA, με μια αξιοσημείωτη αλληλεπικάλυψη μεταξύ γονιδιακών τόπων που εμφανίζουν αλλοιωμένη μεθυλίωση DNA σε δείγματα IBD και γονιδιακών τόπων που συμβάλουν στη φυσιολογική εντερική ανάπτυξη. Τα ευρήματα αυτά έχουν ερμηνευθεί ως αποδεικτικά στοιχεία για τη σύνδεση μεταξύ αλλαγών στο προφίλ μεθυλίωσης του DNA κατά την ανάπτυξη και αλλαγών που παρατηρήθηκαν στα IBD της παιδικής ηλικίας (61).

### 3.5. Επίδραση της διαίτας

Αξιόπιστα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της τροφής στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου έχουν δημοσιευθεί μόλις πρόσφατα, μετά την εμφάνιση τεχνολογικών εξελίξεων όπως η αλληλουχία DNA επόμενης γενιάς και ο προσδιορισμός του μεταβολικού προφίλ (111). Ως αποτέλεσμα, τα νέα αυτά σημαντικά δεδομένα, έχουν οδηγήσει σε σημαντικές εννοιολογικές τροποποιήσεις. Για παράδειγμα, έχει προταθεί ότι ο κίνδυνος ασθενειών αργότερα στη ζωή μπορεί να προσδιοριστεί από την ανάλυση του εντερικού μικροβιώματος, το οποίο διαμορφώνεται από διαιτητικούς παράγοντες στην πρώιμη ηλικία (112). Επιπλέον, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η σύνθεση του μικροβιώματος είναι δυναμική και τροποποιείται από την ηλικία και τις περιβαλλοντικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένων των διατροφικών συνηθειών, και την ποιότητα και την ποσότητα των συστατικών των τροφίμων (113). Εκτός από τις επιδράσεις στο

μικροβίωμα, τα θρεπτικά συστατικά έχουν τη δυνατότητα να μεταβάλλουν τη δραστηριότητα του γονιδιώματος προκαλώντας μόνιμες επιγενετικές τροποποιήσεις χωρίς αλλαγή της δομής του DNA (114). Τέτοιες επιγενετικές τροποποιήσεις έχουν αποδοθεί σε μια δυναμική διαδικασία κατά την οποία συγκεκριμένοι διατροφικοί παράγοντες δημιουργούν μια διασύνδεση με μακροχρόνιες φαινοτυπικές ή λειτουργικές τροποποιήσεις του ιστού που με τη σειρά τους δημιουργούν ένα περιβάλλον ευνοϊκό για την ανάπτυξη ασθενειών. Αν και οι μηχανισμοί που καθορίζουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και τη πιθανή κληροδοτικότητα δεν διευκρινίζονται πλήρως, μελέτες που χρησιμοποιούν διατροφικούς συμπαράγοντες και δότες μεθυλίου, συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης B12, του φολικού οξέος και της χολίνης, για παράδειγμα, παρέχουν στοιχεία που υποστηρίζουν το φαινόμενο του επιγενετικού προγραμματισμού (115,116).

Μειωμένες συγκεντρώσεις σεληνίου στον ορό έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με IBD (117), υποδηλώνοντας μια πιθανή συσχέτιση της ανεπάρκειας μικροθρεπτικών συστατικών με τον κίνδυνο ανάπτυξης IBD. Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι τα επεξεργασμένα τρόφιμα έχουν συνήθως χαμηλή περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά, όπως πολλές βιταμίνες και μέταλλα, συμπεριλαμβανομένου του σεληνίου (118). Καθώς η έκφραση των πρωτεϊνών που εμπεριέχουν σελήνιο στα μακροφάγα μπορεί να ελέγξει τη μετάβαση από έναν προφλεγμονώδη σε έναν αντιφλεγμονώδη φαινότυπο, έχει υποτεθεί ότι το σελήνιο μπορεί να έχει κάποιο ρόλο στην ομοιόσταση του εντέρου και τη φλεγμονή. Στην πραγματικότητα, η τροποποιημένη έκφραση των πρωτεϊνών έχει εμπλακεί στην ανάπτυξη της εντερικής φλεγμονής τόσο σε πειραματικά μοντέλα (119) όσο και σε ασθενείς με IBD (120). Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες ενδείξεις έθεσαν επίσης την πιθανότητα τα μικροθρεπτικά συστατικά να επηρεάσουν την εντερική ομοιόσταση μέσω παρεμβολής στο μικροβίωμα. Για παράδειγμα, η «δυσβιοτική» σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος έχει συσχετιστεί με ανεπάρκεια ψευδαργύρου (121).

Οι ευεργετικές επιδράσεις των διαιτητικών ινών και των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs) στο μικροβίωμα του εντέρου και στην εντερική φλεγμονή έχουν αποδειχθεί τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζωικά μοντέλα. Τα αποτελέσματα

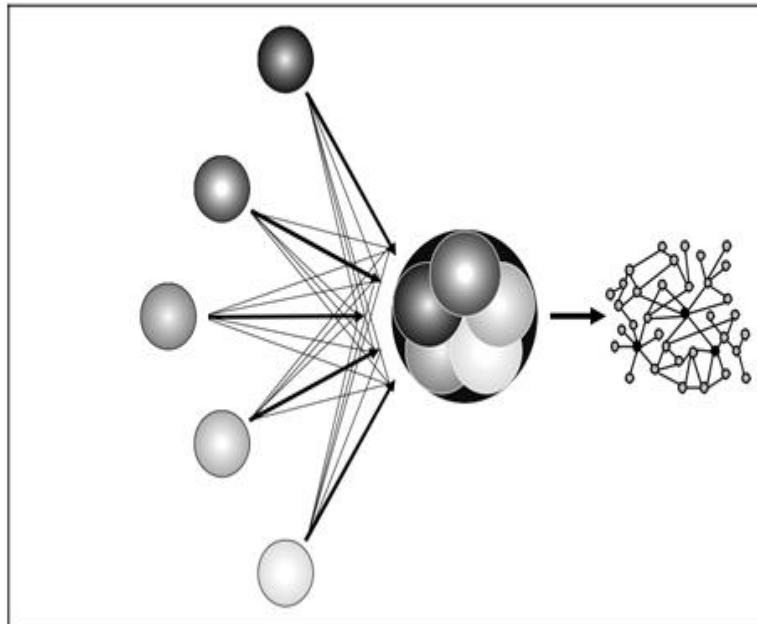
από μια μετα-ανάλυση έδειξαν ότι οι διαιτητικές ίνες έχουν συσχετιστεί σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης τόσο της νόσου του Crohn όσο και της ελκώδους κολίτιδας (122). Σε πειραματικά μοντέλα κολίτιδας, οι ζυμώσιμες ίνες και το άμυλο που μεταβολίζονται από εντερικά βακτήρια σε SCFAs παρουσίασαν αντιφλεγμονώδη δράση (123-125).

Μια επιπλέον παρατήρηση σχετικά με τους διαιτητικούς παράγοντες στα IBD είναι το γεγονός ότι η υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων, όπως παρατηρείται στις Δυτικές δίαιτες, μειώνει την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος, σε αντίθεση με τις δίαιτες που αποτελούνται κυρίως από φρούτα και λαχανικά (126). Σε ένα άλλο παράδειγμα που βασίζεται στον έλεγχο των υδατανθράκων, έχουν παρατηρηθεί ευνοϊκά αποτελέσματα μετά την εφαρμογή μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε ζυμώσιμους ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες και πολυόλες (low FODMAPs) στα IBD (127). Τέλος, άλλες μελέτες περιοριστικής δίαιτας έδειξαν επίσης μείωση των συμπτωμάτων και της φλεγμονής στα IBD (128,129).

### 3.6. Μελλοντικές κατευθύνσεις: Στοχοποιώντας και αποδομώντας σύμπλοκα συστήματα

Τα φλεγμονώδη μονοπάτια είναι εξελικτικά διατηρημένα, εξαιρετικά άφθονα και μοιράζονται περίπλοκους και αλληλεπικαλυπτόμενους δεσμούς. Αυτό πιθανώς εξηγεί γιατί οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν τη χρόνια φλεγμονή εμφανίζουν μερική ή περιορισμένη αποτελεσματικότητα και τελικά αποτυγχάνουν στην ίαση. Αυτό ισχύει επίσης για τα IBD στα οποία η μη ρυθμιζόμενη και χρόνια ενεργή εντερική ανοσιακή αντίδραση είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ του περιβάλλοντος, γενετικής προδιάθεσης, αποκλίνοντος μικροβιώματος του εντέρου (130) και των ολοένα και πιο αναγνωρίσιμων επιγενετικών, μεταγραφικών, πρωτεωμικών και μεταβολικών μεταβολών (131). Η έντονη βιολογική πολυπλοκότητα δεν μπορεί να αποσαφηνισθεί με τη διερεύνηση ξεχωριστών παραγόντων μεμονωμένα και η χρήση ολοκληρωμένων υπολογιστικών μεθοδολογιών σε συνδυασμό με μοριακά δεδομένα υψηλής απόδοσης εμφανίζεται ως η λογική προσέγγιση για την αποδόμηση εξαιρετικά πολύπλοκων ασθενειών όπως η CD και η UC (132). Μια προσέγγιση που βασίζεται στη βιολογία συστημάτων μπορεί να πραγματοποιήσει ολοκληρωμένες αναλύσεις που περιγράφουν το

πλήρες δίκτυο των μονοπατιών της ασθένειας και να προσδιορίσει τους κεντρικούς κόμβους του, τους ειδικούς μοριακούς ελεγκτές που διέπουν την παθογένεση των IBD (133) (Εικ. 4). Μόλις εντοπιστούν οι κεντρικοί κόμβοι, μπορούν στη συνέχεια να στοχοποιηθούν με υψηλή φαρμακευτική εξειδίκευση που θα παρέχει βαθιά αποτελεσματικότητα.



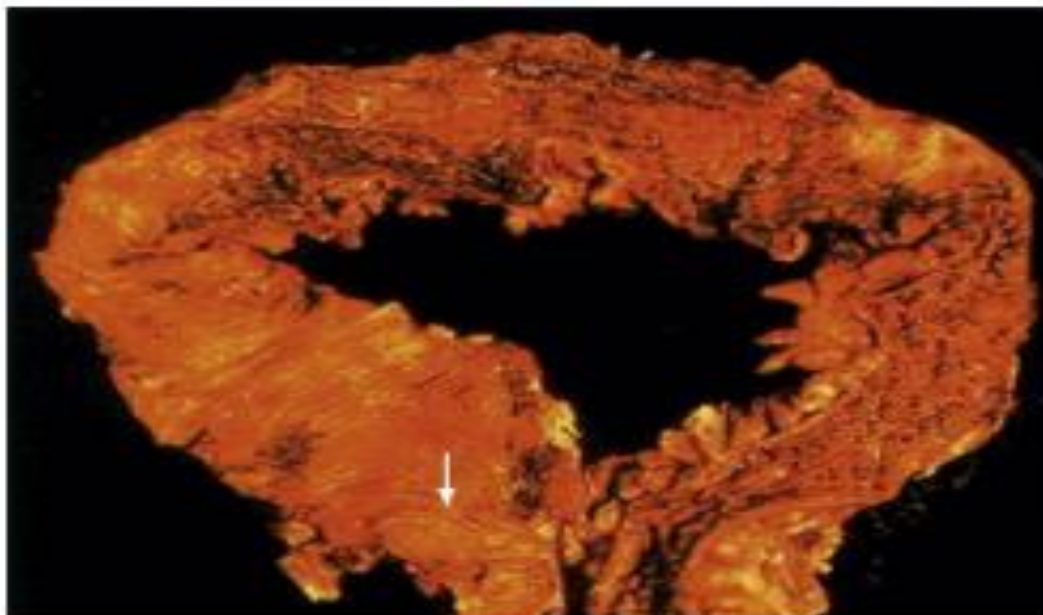
Εικόνα 4: Η λειτουργική ενσωμάτωση των -omes (-σωμα) σχετικών με την παθογένεση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, όπως το εκθέσωμα, το επιγενόσωμα, το γονιδίωμα, το μικροβίωμα και άλλα -omes, σχηματίζουν το ινκτερόσωμα των IBD. Το τελευταίο ορίζεται ως ένα δίκτυο της νόσου στο οποίο η απορρύθμιση των μεμονωμένων -omes προκαλεί εντερική φλεγμονή που προκαλείται από δυσλειτουργικά μοριακά δίκτυα που ελέγχουν όλα τα βιολογικά συμβάντα. Το δίκτυο υποθετικής νόσου στα δεξιά δείχνει τους διάφορους μοριακούς κόμβους (γκρίζοι κόμβοι) του δικτύου, το οποίο ρυθμίζεται από κεντρικούς ρυθμιστικούς κόμβους (μαύροι κόμβοι).

#### 4. Κλινική εικόνα

##### 4.1. Εντόπιση της νόσου

Τη στιγμή της αρχικής παρουσίασης, περίπου το 45% των ασθενών με UC έχουν νόσο περιορισμένη στο ορθοσιγμοειδές, 35% έχουν ασθένεια που εκτείνεται εγγύτερα από το σιγμοειδές αλλά δεν περιλαμβάνει ολόκληρο το παχύ έντερο και το 20% των ασθενών έχουν πανκολίτιδα (36). Η νόσος συνήθως είναι πιο σοβαρή απώτερα και προοδευτικά λιγότερο σοβαρή εγγύτερα. Σε αντίθεση με τη CD, η

συνεχής και συμμετρική συμμετοχή του βλεννογόνου στη νόσο είναι το σήμα κατατεθέν της UC (Εικόνα 5), με απότομη μετάβαση μεταξύ φλεγμονωδών και μη εμπλεκόμενων τμημάτων του παχέος εντέρου.



Εικόνα 5: Ολικό δείγμα κολεκτομής από έναν ασθενή με UC. Το παχύ έντερο δείχνει διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου που εκτείνεται εγγύτερα του ορθό χωρίς διακοπή έως το εγκάρσιο κόλον. Ο βλεννογόνος του τελικού ειλεού και του τυφλού (βέλος) είναι φυσιολογικός. Ο απώτερος βλεννογόνος είναι ερυθρηματώδης και εύθρυπτος, με πολλά έλκη, διαβρώσεις και ψευδοπολύποδες.

Υπάρχουν φυσικά και εξαιρέσεις σε αυτόν το γενικό κανόνα. Πρώτον, η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε περιοχές επούλωσης (π.χ., η τοπική θεραπεία κλύσματος μπορεί να οδηγήσει σε σχεδόν πλήρη βλεννογονική επούλωση στο ορθό και το άπω σιγμοειδές κόλον). Δεύτερον, έως και 75% των ασθενών με αριστερόπλευρη UC έχουν περισκληροειδική φλεγμονή και εστιακή φλεγμονή στο τυφλό, (134) που μοιάζει με το χαρακτηριστικό πρότυπο διακεκομμένης προσβολής προσβολής του βλεννογόνου (προσβεβλημένες περιοχές εν μέσω φυσιολογικού βλεννογόνου – ασυνεχή προσβολή) της CD. Επίσης, η UC ενίοτε συσχετίζεται με παλινδρομική ειλεΐτιδα («backwash»), η οποία μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με πανκολίτιδα ή σκληρυντική χολαγγειΐτιδα (PSC) (135,136). Αυτά τα μοτίβα της μη προσβολής του ορθού, των νησίδων εστιακής προσβολής, και της παλινδρομικής ειλεΐτιδας ενδέχεται να οδηγήσουν σε εσφαλμένη διάγνωση, αυτή της CD (αντί για

UC). Η CD έχει προδιάθεση προσβολής του άπω λεπτού εντέρου (τελικός ειλεός) και του εγγύς παχέος εντέρου. Το ένα τρίτο έως το ήμισυ όλων των ασθενών με CD έχουν νόσο που προσβάλλει τόσο τον ειλεό όσο και το παχύ έντερο. Το ένα τρίτο έχει περιορισμένη νόσο στο λεπτό έντερο, κυρίως στον τελικό ειλεό, και τέλος υπάρχει και μία αυξανόμενη ομάδα με απομονωμένη νόσο παχέος εντέρου (137,138). Μεμονωμένη προσβολή της νήστιδας είναι σπάνια. Μαζική προσβολή του οισοφάγου, του στομάχου ή του δωδεκαδακτύλου είναι επίσης σπάνια και σχεδόν πάντα εμφανίζεται σχετιζόμενη με νόσο του περιφερικού λεπτού εντέρου ή του παχέος εντέρου. Επιπλέον, ενδέχεται να παρατηρηθεί εστιακή οξεία και χρόνια φλεγμονή σε δείγματα γαστρικής βιοψίας ασθενών με CD είτε με ή χωρίς βαριά συμμετοχή του στομάχου (139). Η εστιακή αυτή γαστρίτιδα που ενδέχεται να παρατηρηθεί ορίζεται από την παρουσία λεμφοκυττάρων και μικροκοκκιωμάτων από μακροφάγα τα οποία παρατηρούνται συχνά σε μη φλεγμονώδη μακροσκοπικά βλεννογόνο εν απουσία λοίμωξης από *H. Pylori* (140). Η ασυνεχής φύση της νόσου καθιστά δυνατές πολλές παραλλαγές στη εντόπισή της, οδηγώντας σε σημαντικές διαφορές στην κλινική παρουσίαση. Η ασθένεια παραμένει συνήθως περιορισμένη στο τμήμα στο οποίο εντοπίστηκε αρχικά, αλλά με την πάροδο του χρόνου η ανατομική εντόπιση μπορεί να ποικίλλει. Σε γενικές γραμμές, αυτό σημαίνει ότι επιπλέον τμήματα της γαστρεντερικής οδού μπορεί να προστεθούν στο σύνολο των προσβεβλημένων τμημάτων, καθώς η ασθένεια δύναται να επηρεάσει οποιαδήποτε περιοχή του πεπτικού.

#### 4.2. Κλινικά χαρακτηριστικά

Η κλινική παρουσίαση της CD και της UC μπορεί να είναι ήπια έως βαριά και ποικίλλει σημαντικά. Οι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτήν την μεταβλητότητα περιλαμβάνουν την εντόπιση της νόσου, την ένταση της φλεγμονής και την παρουσία ειδικών εντερικών και εξωεντερικών επιπλοκών. Ο κοιλιακός πόνος είναι το πιο συχνό και επίμονο αναφερόμενο σύμπτωμα σε ασθενείς με CD παρά με UC. Ο πόνος μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονή, απόστημα ή απόφραξη και μπορεί να είναι διαλείπων και κολικοειδής ή παρατεταμένος και σοβαρός. Τα κοινά συμπτώματα για ασθενείς με UC περιλαμβάνουν την έπειξη προς αφόδευση, την αιμορραγία από το ορθό, τη διάρροια, τη διέλυση βλέννας από τον πρωκτό, τον

τεινισμό και το κοιλιακό άλγος. Σε περισσότερο σοβαρές περιπτώσεις, ο πυρετός και απώλεια βάρους μπορεί να συνυπάρχουν. Το σύμπλεγμα των συμπτωμάτων τείνει να διαφέρει ανάλογα με την έκταση της νόσου (141). Οι ασθενείς με πρωκτίτιδα έχουν συχνά τοπικά συμπτώματα τεινισμού, έπειξης προς αφόδευση και διέλευσης βλέννας και αίματος από το ορθό, ενώ οι ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα συνήθως έχουν περισσότερη διάρροια, απώλεια βάρους, πυρετό, κλινικά σημαντική απώλεια αίματος και κοιλιακό άλγος. Σε γενικές γραμμές, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, ωστόσο, η ενεργός νόσος μπορεί να βρεθεί κατά την κολονοσκόπηση και σε ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα που είναι ήπια και μακροχρόνια ή είναι άτυπα. Αυτοί οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν καθυστέρηση στη διάγνωση που υπερβαίνει το ένα έτος. Οι ασθενείς με CD έχουν μεγαλύτερο μέσο χρόνο διάγνωσης από ότι οι ασθενείς με UC, και το 25% των ασθενών έχουν καθυστέρηση στη διάγνωση περισσότερων από 2 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων (142). Λόγω των βελτιωμένων διαγνωστικών μεθόδων και ίσως της αυξημένης ευαισθητοποίησης για την ασθένεια, οι πιο πρόσφατες σειρές μελετών έχουν περιγράψει τυπικές καθυστερήσεις στη διάγνωση μικρότερες από ένα έτος (137). Μια προδρομική περίοδος της νόσου είναι συνήθης στην CD, αν και δεν εμφανίζεται συνήθως στην UC. Αυτή η περίοδος μπορεί να συμβάλει στη καθυστερημένη διάγνωση, όπως και η προηγηθείσα διάγνωση του ευερέθιστου εντέρου (IBS) και η μεγαλύτερη ηλικία κατά την έναρξη των συμπτωμάτων (143). Περιστασιακά, τα ακτινολογικά και ενδοσκοπικά ευρήματα είναι τόσο ήπια που δεν επιτρέπουν την οριστική διάγνωση, ακόμη και σε ασθενείς με τυπικά συμπτώματα. Συμβατά συμπτώματα, και ιδιαίτερα η απώλεια βάρους και ο πυρετός, ή η καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά, μπορεί να είναι παρόντα και περιστασιακά τα μοναδικά χαρακτηριστικά συμπτώματα της CD.

#### 4.3. Τυπικές παρουσιάσεις της CD ανά τοποθεσία

Στη CD, η φλεγμονή του ειλεού, που συχνά συνοδεύεται από συμμετοχή του τυφλού, μπορεί να εκδηλωθεί ύπουλα. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα εντερικής απόφραξης που πιθανώς προκαλούνται από την πρόσμειξη των άπεπτων τροφίμων, όπως ωμά λαχανικά ή φρούτα. Πολλά χρόνια υποκλινικής

φλεγμονής μπορούν να οδηγήσουν στην εξέλιξη της φλεγμονής σε ινωτική στένωση, με την επακόλουθη έναρξη συμπτωμάτων διαλείποντος κολικωειδούς πόνου που μερικές φορές συνοδεύεται από ναυτία και έμετο. Η φυσική εξέταση μπορεί αποκαλύψει πληρότητα ή μια μαλακή μάζα στο υπογάστριο, η οποία μπορεί να είναι πιο εμφανής κατά τη διάρκεια αποφρακτικών επεισοδίων αντανακλώντας μπερδεμένες φλεγμαίνουσες έλικες εντέρου, συνήθως τελικού ειλεού. Ασθενείς με ενεργή φλεγμονή της νόσου τους πιο συχνά παρουσιάζουν ανορεξία, υδαρή κόπρανα ή αυξημένη συχνότητα αφόδευσης και απώλεια βάρους. Η κλινική εξέτασή τους μπορεί να αποκαλύψει πυρετό ή ενδείξεις υποσιτισμού. Περιστασιακά, ένας ασθενής με ειλεΐτιδα μπορεί να παρουσιάζει οξύ πόνο δεξιού λαγονίου βόρθρου που μιμείται σκωληκοειδίτιδα. Η νόσος του παχέος εντέρου συνήθως προσβάλλει το δεξί παχύ έντερο και μπορεί επεκτείνεται απώτερα για να συμπεριλάβει το μεγαλύτερο μέρος ή όλο το παχύ έντερο (εκτεταμένη ή πανκολίτιδα). Σε ασθενείς με κολίτιδα Crohn, ο τεινισμός είναι λιγότερο συχνό σύμπτωμα από ότι σε ασθενείς με UC, επειδή το ορθό δεν εμπλέκεται συχνά ή μπορεί να παρουσιάζει λιγότερο σοβαρή φλεγμονή από άλλα τμήματα του κόλου. Το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα παρουσίασης της νόσου του παχέος εντέρου είναι η διάρροια, με περιστασιακή διέλευση εμφανούς αίματος. Η απώλεια αίματος δεν είναι τόσο συχνή όσο με την UC αλλά μπορεί να είναι σοβαρή στην κολίτιδα του Crohn. Η σοβαρότητα της διάρροιας τείνει να συσχετίζεται τόσο με την έκταση της κολίτιδας όσο και με τη σοβαρότητα της φλεγμονής, και κατά την έναρξη της νόσου μπορεί να κυμαίνεται από ελάχιστα διαφορετικές συνήθειες του εντέρου έως την οξεία βαριά φλεγμονώδη κολίτιδα. Συχνά υπάρχει κοιλιακός πόνος σε μεγαλύτερο βαθμό από ό, τι παρουσιάζεται στην UC. Συστηματικές εκδηλώσεις όπως η απώλεια βάρους και η κακουχία μπορεί επίσης να είναι εμφανείς. Η περιπρωκτική νόσος είναι μια άλλη κοινή παρουσίαση της CD. Σε ένα ποσοστό έως και 24% των ασθενών με CD η περιπρωκτική νόσος προηγείται των εντερικών εκδηλώσεων, με μέσο χρόνο εμφάνισης των τελευταίων 4 έτη αργότερα (144). Πιο συχνά ωστόσο, εμφανίζεται ταυτόχρονα με ή μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου του αυλού. Οι περιπρωκτικές βλάβες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως δερματικές βλάβες, βλάβες του πρωκτικού καναλιού, και περιπρωκτικά συρίγγια. Οι δερματικές βλάβες περιλαμβάνουν τα επιφανειακά έλκη, τα αποστήματα και τα δερματικά ράκη (skin



tags). Τα skin tags είναι γενικά 2 τύπων: στον τύπο 1, αυτά («αυτιά ελέφαντα») είναι χαρακτηριστικά μαλακά, μπορεί να είναι αρκετά μεγάλα και συνήθως δεν σχετίζονται με υποκείμενη πρωκτική παθολογία ενώ στον τύπο 2, αυτά προκύπτουν συχνά από επουλωμένες ραγάδες, έλκη ή αιμορροΐδες, είναι συνήθως οιδηματώδη και σκληρά (145). Οι βλάβες του πρωκτικού σωλήνα περιλαμβάνουν τις ραγάδες, τα έλκη και τις στενώσεις. Οι πρωκτικές ραγάδες της CD τείνουν να εντοπίζονται πιο εκκεντρικά από τις συνηθισμένες ιδιοπαθείς ραγάδες, οι οποίες γενικά εμφανίζονται περί τη μέση γραμμή. Στις περισσότερες περιπτώσεις, μια πρωκτική στένωση είναι ασυμπτωματική, αν και μπορεί να προκαλέσει πόνο και περιστασιακά απόφραξη, ειδικά εάν η συνοχή των κοπράνων βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας της νόσου. Τα βαθύτερα αποστήματα μπορεί να προκύψουν δευτερογενώς από συρίγγια, ειδικά όταν το εσωτερικό στόμιο των τελευταίων βρίσκεται ψηλά στο ορθό (146).

#### 4.4. Ασυνήθιστες παρουσιάσεις στη CD

Η εντόπιση της CD στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα είναι ασυνήθιστη εάν δεν συνυπάρχει νόσος πέραν του συνδέσμου του Treitz. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με CD στο εγγύς λεπτό έντερο (δηλ. στη νήστιδα) δεν έχει ενδείξεις νόσου στο περιφερικό λεπτό έντερο (δηλ. τελικό ειλεό) κατά τη στιγμή της διάγνωσης, αλλά ουσιαστικά όλοι αναπτύσσουν την περιφερική νόσο με το πέρασ του χρόνου. Ασθενείς με εγγύς νόσο τείνουν να είναι νεότεροι κατά τη διάγνωση και παρουσιάζονται συχνότερα με κοιλιακό άλγος και αδιαθεσία. Επιπλέον, δεν υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση πιο συχνά από ό, τι οι ασθενείς με νόσο του κατώτερου πεπτικού, αλλά όταν συμβεί αυτή το μήκος του εντέρου που εκτέμνεται τείνει να είναι μεγαλύτερο (139). Η γαστροδωδεκαδακτυλική CD εκδηλώνεται με την παρουσία H<sub>p</sub>-αρνητικών πεπτικών ελκών, με δυσπεψία ή επιγάστριο πόνο ως τα κύρια συμπτώματα. Όταν εμφανίζεται απόφραξη λόγω σχηματισμού στένωσης ή οιδήματος, μπορεί να κυριαρχήσουν στα συμπτώματα ο πρώιμος κορεσμός, η ναυτία, ο έμετος και η απώλεια βάρους. Η CD του οισοφάγου είναι σπάνια, εμφανίζεται σε λιγότερο από 2% των ασθενών και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν τη δυσφαγία, την οδυνοφαγία, τον οπισθοστερνικό πόνο και τον καύσο. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να επιδεινωθούν προοδευτικά και να

οδηγήσουν σε σημαντική απώλεια βάρους. Η εμφάνιση οισοφαγικής στένωσης και τραχειοοισοφαγικού συριγγίου μπορεί να περιπλέξει την πορεία του της νόσου του ασθενή (139). Η CD που περιορίζεται αποκλειστικά στη νήστιδα και στον ειλεό είναι ασυνήθιστη και ενδέχεται να είναι αδύνατο να διαφοροποιηθεί από την ισχαιμική εντερίτιδα ή την ελκωτική εντερίτιδα της νήστιδας, μια ξεχωριστή πάθηση που συνήθως περιπλέκει τη μακροχρόνια κοιλιοκάκη. Σε αυτή την περίπτωση είναι συχνά τα συμπτώματα της δυσσαπορρόφησης και της στεατόρροιας. Η διάγνωση της CD της σκωληκοειδούς απόφυσης περιβάλλεται ακόμα από έντονη διχογνωμία. Όταν η ιδιοπαθής κοκκιωματώδης φλεγμονή περιορίζεται στη σκωληκοειδή απόφυση, η παρουσίαση της νόσου ομοιάζει πολύ συχνά με αυτήν της οξείας σκωληκοειδίτιδας και του περιστασιακού περισκωληκοειδικού αποστήματος. Η κατάσταση είναι σπάνια και η έλλειψη ασθένειας σε άλλες περιοχές του εντέρου παρουσιάζει ευνοϊκή πρόγνωση, με ποσοστό μετεγχειρητικής υποτροπής τόσο χαμηλό όσο το 6% (147).

#### 4.5. Ασυνήθιστες παρουσιάσεις στην UC

Η κατανομή της βλεννογονικής φλεγμονής στην UC περιλαμβάνει την περιφερική πρωκτίτιδα έως και τη συμμετοχή του συνόλου του παχέος εντέρου. Τα συμπτώματα μπορεί να αντικατοπτρίζουν την κατανομή της φλεγμονής - οι σχηματισμένες κενώσεις δείχνουν πιο απομακρυσμένη νόσο, ενώ η διάρροια υποδηλώνει πιο εκτεταμένη συμμετοχή του παχέος εντέρου. Όπως προαναφέρθηκε τα κλασικά συμπτώματα είναι η έπειξη προς αφόδευση, η αύξηση της συχνότητας των κενώσεων, η αιματηρή διάρροια, ο τεινεσμός, και η αλλαγή στη συνοχή των κοπράνων. Η δυσκοιλιότητα παραδόξως μπορεί επίσης να είναι ένα ακόμα σύμπτωμα της UC στην οποία εμφανίζεται ως «εγγύς δυσκοιλιότητα». Ο όρος αυτός εφαρμόζεται στο σενάριο όπου υπάρχει συσσώρευση κοπρανώνδους περιεχομένου στο δεξί κόλον, συνήθως εγγύτερα μιας φλεγμαίνουσας περιοχής (ορθίτιδα ή σιγμοειδίτιδα) (148). Περιλαμβάνει συμπτώματα όπως η μειωμένη συχνότητα αφόδευσης, η σκληρότερη σύσταση των κοπράνων, η δύσκολη διέλευση των κοπράνων, το φούσκωμα, τις κράμπες και την αίσθηση ατελούς αφόδευσης. Τα ανωτέρω συμπτώματα πλην των κραμπών (κωλικοειδές άλγος) και του αισθήματος ατελούς αφόδευσης δεν είναι συνήθως αναμενόμενα στην ενεργό κολίτιδα η

διάγνωση της οποίας δύναται να παραβλεφθεί λόγω, για παράδειγμα, της προσδοκίας διάρροιας στο ενεργό UC (149). Περιστασιακά, η εγγύς δυσκοιλιότητα μπορεί να ανιχνευθεί ως ψηλαφητό κόλον που εκτείνεται από περιπτώματα κατά την κλινική εξέταση, και μπορεί να διαγνωστεί χρησιμοποιώντας ιατρικές τεχνικές απεικόνισης. Οι απλές ακτινογραφίες ανιχνεύουν τη κατακράτηση κοπράνων με κάποιο βαθμό υποκειμενικότητας και η συσχέτιση των ευρημάτων τους με τη λειτουργική στάση των κοπράνων δεν είναι απόλυτη (150). Η αξονική τομογραφία μπορεί επίσης να ανιχνεύσει σωστά τη φόρτιση με κόπρανα του παχέος εντέρου. Οι μελέτες χρόνου διέλευσης χρησιμοποιούνται συχνότερα για τη διερεύνηση της λειτουργικής ή αργής διέλευσης δυσκοιλιότητας και σπάνια χρησιμοποιούνται στη περίπτωση της UC. Σε φυσιολογικά άτομα, η κολονική διέλευση, παρά η γαστρική ή αυτή του λεπτού εντέρου, έχει κλινικά περισσότερο εμφανή επίδραση στη μορφή κοπράνων, με τη γρήγορη κολονική διέλευση να έχει ως αποτέλεσμα πιο χαλαρά κόπρανα και την αργή διέλευση να συσχετίζεται με σκληρά κόπρανα (151).

#### 4.6. Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις (EIMs) είναι συχνές στα (IBD), και εμφανίζονται περίπου στο 5% –50% των ασθενών (152). Επιπλέον, η συσσωρευτική επίπτωση των EIM αγγίζει περίπου το 29% μετά από 15 χρόνια ασθένειας ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανισθούν ακόμη και πριν από τη διάγνωση των IBD (153). Το οικογενειακό ιστορικό των IBD είναι έναν παράγοντα προδιάθεσης όπως επίσης και η εμφάνιση μίας EIM προδιαθέτει στην εμφάνιση άλλης (154). Όσον αφορά την κλινική τους πορεία, EIMs όπως η περιφερική αρθρίτιδα, η αφθώδης στοματίτιδα, το οζώδες ερύθημα (EN) και η επισκληρίτιδα έχουν συσχέτιση με τη δραστηριότητα του υποκείμενου IBD, ενώ άλλες όπως η αξονική αρθροπάθεια, το γαγγραινώδες πυόδερμα (PG), η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) και η ραγοειδίτιδα έχουν ανεξάρτητη πορεία νόσου.

##### 4.6.1. Αρθροπάθεια

Η αρθροπάθεια είναι συχνή στους ασθενείς με IBD και οι διαταραχές που την αποτελούν είναι γνωστές ως σπονδυλοαρθρίτιδα (SpA). Η SpA είναι περαιτέρω ταξινομημένη ως αξονική και περιφερειακή με βάση τα πρωτοπαθή συμπτώματα

(155). Η διάγνωση της αξονικής SpA γίνεται με βάση τα ακτινογραφικά ευρήματα που σχετίζονται με την ιερολαγονίτιδα σε συνδυασμό με συμπτώματα φλεγμονώδους πόνου στην πλάτη. Ακτινολογικά ευρήματα ιερολαγονίτιδας παρατηρούνται σε περίπου 15% –27% των ασθενών με IBD, (156-158) ενώ προοδευτική αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (AS) με συνδεσμοφύτα εμφανίζεται μόνο στο 3% –10% περίπου των ασθενών (159). Η περιφερική SpA σε ασθενείς με IBD είναι φλεγμονώδης αρθροπάθεια που συνήθως δεν προκαλεί διάβρωση των οστών ή παραμόρφωση, σε αντίθεση με την ψωριασική αρθρίτιδα και άλλες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες. Οι Orchard et al. (160) ταξινόμησαν τις IBD-περιφερικές αρθροπάθειες σε δύο κατηγορίες σχετικά με την αρθρική κατανομή και τη φυσική ιστορία. Ο Τύπος 1 ορίζεται ως πόνος σε πέντε αρθρώσεις ή λιγότερες μαζί με οίδημα ή συλλογή, κυρίως στις μεγάλες αρθρώσεις των κάτω άκρων. Τα συμπτώματα του επιμένουν για <10 εβδομάδες και συσχετίζονται με έξαρση του υποκείμενου IBD, είναι συνήθως οξέα και αυτοπεριοριζόμενα. Η αρθροπάθεια Τύπου 1 δεν προκαλεί μόνιμη βλάβη στις αρθρώσεις. Αντίθετα, στον Τύπο 2, επηρεάζονται περισσότερες από πέντε αρθρώσεις, με συμμετρική κατανομή ενώ αυτές αφορούν κυρίως τις αρθρώσεις των άνω άκρων. Σε αυτόν τον τύπο, τα συμπτώματα μπορούν να παραμείνουν για μήνες ή χρόνια, ανεξάρτητα από τη δραστηριότητα του IBD, χωρίς να προκαλείται διάβρωση ή παραμόρφωση. Η διαφορική διάγνωση της αρθροπάθειας είναι η αρθραλγία, η οστεονέκρωση που προκαλείται από τα κορτικοστεροειδή και το σύνδρομο του ΣΕΛ-like που προκαλείται από το infliximab. Η αρθραλγία χωρίς αρθρίτιδα, δηλαδή ο πόνος στις αρθρώσεις απουσία φλεγμονής, είναι επίσης κοινή ΕΙΜ στα IBD. Μπορεί επίσης όμως να οφείλεται σε ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη θεραπεία με θειοπουρίνη ή στο πλαίσιο της απόσυρσης των κορτικοστεροειδών. Τέλος, η δακτυλίτιδα και οι ενθεσοπάθειες είναι δύο ακόμη ΕΙΜ που σχετίζονται με τα IBD αλλά έχουν διερευνηθεί λιγότερο εκτενώς. Η ενθεσίτιδα είναι συχνή, χαρακτηρίζεται από τη φλεγμονή της απόληξης των τενόντων και μπορεί να οδηγήσει σε διάβρωση και τοπική αντιδραστική υπερτροφία των οστών. Τα συμπτώματά της χαρακτηρίζονται από έντονο πόνο, οίδημα και ευαισθησία. Η Δακτυλίτιδα, προσβάλλει τα δάκτυλα των άνω άκρων ή και τα δάκτυλα των ποδιών, είναι ένα χαρακτηριστικό και ιδιαίτερα ειδικό χαρακτηριστικό της SpA, και

εμφανίζεται στο 2% –4% των ασθενών με IBD (161,162). Η παρουσία περιφερικής αρθρίτιδας είναι πιο συχνή στη CD, ιδιαίτερα παρουσία νόσου παχέος εντέρου, και είναι κυρίως ασύμμετρη και ολιγοαρθρική. Επιπλέον, συχνά συμπίπτει με ή παρουσιάζεται μετά την εμφάνιση του IBD, με επιπολασμό 5-20% (5-14% σε UC και 10-20% σε ασθενείς με CD). Περιστασιακά μπορεί επίσης να προηγείται των συμπτωμάτων του IBD (162, 163).

#### 4.6.2. Μεταβολική νόσος των οστών

Σε ασθενείς με IBD, η χαμηλή οστική μάζα και η οστεοπόρωση είναι συχνές, επηρεάζοντας περίπου το 20-50% των ασθενών. Παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξή τους είναι η χρόνια φλεγμονή, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η εκτεταμένη νόσος ή η εκτομή λεπτού εντέρου, το κάπνισμα, η ηλικία, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και οι διατροφικές ανεπάρκειες (164). Οι συστάσεις ελέγχου για τις παθήσεις αυτές στους ασθενείς με IBD είναι παρόμοιες με αυτές για τον γενικό πληθυσμό και βασίζονται σε παράγοντες κινδύνου όπως η εμμηνόπαυση, η ηλικία, η συνεχιζόμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η αθροιστική θεραπεία με κορτικοστεροειδή για περισσότερο από 3 μήνες και το ιστορικό αυτόματων καταγμάτων (165,166). Από την άλλη πλευρά έχει βρεθεί ότι στην πλειονότητα των ασθενών με IBD, οι οποίοι είναι κυρίως νέοι ενήλικες ηλικίας 20-40 ετών, η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης φαίνεται να πάσχει σημαντικά από χαμηλή οστική πυκνότητα (161,166-168). Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατάσταση σταθερής ύφεσης για 3 χρόνια βοηθά στην ομαλοποίηση της οστικής πυκνότητας των ασθενών με IBD (169). Η θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες μπορεί να βελτιώσει επίσης την οστική πυκνότητα λόγω της μείωσης της χρόνιας φλεγμονής (170). Ο ανοσολογικός ρόλος της βιταμίνης D στη παθογένεση των IBD έχει αναδειχθεί μέσα από μελέτες, (171-173) αλλά και αντιστρόφως τα IBD έχουν αναδειχθεί ως αιτία για την ανεπάρκεια της βιταμίνης D (172-174). Η ανεπάρκεια που παρατηρείται συνήθως σε νεοδιαγνωσμένους IBD ασθενείς είναι πιθανό ότι συμβάλλει στην αύξηση του κινδύνου για IBD, αλλά και στην επίδρασή τους στον μεταβολισμό των οστών (175).

#### 4.6.3. Οφθαλμική νόσος

Οι πιο συχνές οφθαλμικές εκδηλώσεις των IBD είναι η πρόσθια ραγοειδίτιδα και η επισκληρίτιδα. Σε αντίθεση, η σκληρίτιδα και η ενδιάμεση / οπίσθια ραγοειδίτιδα είναι εξαιρετικά σπάνιες ( $\leq 1\%$ ), αλλά αν αφεθούν χωρίς διάγνωση και χωρίς θεραπεία, η εξέλιξή τους μπορεί να προκαλέσει μόνιμη βλάβη της όρασης. Η πρόοδος / ενεργότητα της επισκληρίτιδας είναι παράλληλη με τη δραστηριότητα του IBD, ενώ η πρόοδος της ραγοειδίτιδας δεν σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου ενώ περιστασιακά προηγείται της έναρξής της (176). Αγγειακή απόφραξη, πιθανώς δευτερογενής σε αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της απόφραξης της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς), φλεγμονή του οφθαλμικού κόγχου και πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια είναι μερικές από τις άλλες σπάνιες οφθαλμικές εκδηλώσεις των IBD με δυνητικά σοβαρές συνέπειες. Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στο 4-12% των περιπτώσεων IBD, παρόλο που έχει αναφερθεί ποσοστό επιπολασμού έως και 29% (177). Η επισκληρίτιδα είναι συνήθως ανώδυνη και χαρακτηρίζεται από υπεραϊμικό σκληρό χιτώνα και επιπεφυκότα, με περιστασιακή εμφάνιση κνησμού και καύσου (178). Η ραγοειδίτιδα είναι συγκριτικά λιγότερο συχνή αλλά έχει πιο σοβαρά συμπτώματα όπως θολή όραση, πόνος στα μάτια, φωτοφοβία και πονοκέφαλος. Αν δεν αντιμετωπισθεί, η ραγοειδίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης, και έτσι ο θεράπων γαστρεντερολόγος πρέπει αμέσως να παραπέμψει αυτούς τους ασθενείς σε έμπειρο οφθαλμίατρο. Η επισκληρίτιδα μπορεί να διαφοροποιηθεί από τη σκληρίτιδα με βάση τον ήπιο πόνο (που προκαλείται από υπεραϊμία του επιπεφυκότα) και την ανυπαρξία οπτικής αλλαγής. Ωστόσο, η εμφάνιση φωτοφοβίας, οπτικής διαταραχής και ο μέτριος - έως - σοβαρός πόνος θα πρέπει να οδηγεί σε οφθαλμολογική παραπομπή (178).

#### 4.6.4. Δερματικές ασθένειες

##### 4.6.4.1. Οζώδες ερύθημα (EN)

Το EN χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπεργερμένων, τρυφερών, κόκκινου ή βιολετί χρώματος υποδόριων οζιδίων (διαμέτρου 1-5 cm), των οποίων η χαρακτηριστική εμφάνιση απλοποιεί τη διάγνωση. Η εκτατική επιφάνεια των άκρων, και ιδιαίτερα οι πρόσθιες κνημιαίες περιοχές είναι οι πιο συχνά οι πληγείσες περιοχές, ενώ περιστασιακά προσβάλλεται ο κορμός και τα άνω άκρα. Το EN

σχετίζεται συχνά με άλλα συστηματικά συμπτώματα όπως αρθραλγία και κόπωση. Δύναται να διαγνωστεί κλινικά μετά από αποκλεισμό της μεταστατικής CD με αποτέλεσμα η βιοψία συνήθως να μην εκτελείται. Το EN είναι η πιο κοινή δερματολογική εκδήλωση σε ασθενείς με IBD και είναι περισσότερο συχνό σε γυναίκες και ασθενείς με CD (4-15% CD έναντι 3-10% περιπτώσεις UC) (179-182). Γενικά, το EN σχετίζεται με τη δραστηριότητα του IBD, αλλά όχι με τη σοβαρότητά του (183). Λόγω της σχέσης του με τη δραστηριότητα της νόσου, η θεραπεία του υποκείμενου IBD είναι ο βασικός παράγοντας της θεραπείας.

#### 4.6.4.2 Γαγγραινώδες πυόδερμα (PG)

Το PG χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση φλυκταινώδους φλεγμονής του δέρματος που μετατρέπεται γρήγορα σε έλκος διαμέτρου περίπου 2-20 cm. Το PG συνήθως εμφανίζεται στις κνήμες και πέριξ των στομιών, αν και μπορεί να εμφανιστεί οπουδήποτε στο σώμα, συμπεριλαμβανομένων των γεννητικών οργάνων. Αρχικά εμφανίζεται ως μία ή περισσότερες ερυθματώδεις φυσαλίδες / φλύκταινες, αλλά η μετέπειτα νέκρωση του δέρματος οδηγεί σύντομα στην ανάπτυξη χρόνιας εξέλκωσης. Στο PG, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα είναι μη ειδικά, και έτσι η διάγνωσή του γίνεται μετά τον αποκλεισμό άλλων πιθανών δερματικών παθήσεων με βάση τα χαρακτηριστικά ευρήματα των βλαβών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η βιοψία από την περιφέρεια της βλάβης είναι απαραίτητη για τον αποκλεισμό άλλης συγκεκριμένης δερματικής ασθένειας. Επομένως, απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας για την αποφυγή εσφαλμένης διάγνωσης του PG (161). Γενικά, το PG αναπτύσσεται συχνότερα στην UC παρά σε ασθενείς με CD, (179,180,184,185) ενώ συχνά προηγείται τραυματισμός της περιοχής εμφάνισής του (παθήργια) (186). Το PG μπορεί να σχετίζεται με τη δραστηριότητα του υποκείμενου IBD ή να είναι ανεξάρτητο, κάτι που ισχύει ιδιαίτερα στους ασθενείς με UC. Το PG επανεμφανίζεται σε περίπου το ένα τέταρτο όλων των περιπτώσεων μετά τη θεραπεία του, στην ίδια θέση με την αρχική βλάβη (179).

#### 4.6.5. Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC)

Τροποποιημένες βιοχημικές εξετάσεις ήπατος μπορεί να εμφανίζουν έως και το 30% των ασθενών με IBD (187), και η PSC είναι μία από τις πιο κοινές αιτίες (188).

Στην πραγματικότητα, η PSC είναι η συνηθέστερη ηπατική νόσος που σχετίζεται με IBD (189) και μπορεί να προσβάλλει έως και το 4% –5% των ασθενών (190,191). Ευρήματα στενώσεων των χοληφόρων, ανευρίσκονται και σε ασθενείς με IBD με φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (192). Στον καυκάσιο πληθυσμό, περίπου το 70% -80% των ασθενών με PSC έχουν ταυτόχρονα IBD (189), πιο συχνά του τύπου της UC παρά της CD (193). Τα κύρια συμπτώματα της PSC που είναι συνήθως διαλείποντα, είναι ο κνησμός, η κακουχία, ο πυρετός με ρίγος, οι νυκτερινές εφιδρώσεις και ο πόνος στο δεξί υποχόνδριο. Η PSC συχνά εμφανίζεται χωρίς συμπτώματα και συνεπώς απαιτείται υψηλός βαθμός υποψίας για τη διάγνωσή της. Σε ασθενείς με χολόσταση, η διάγνωση της PSC γίνεται με χολαγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRCP) και αφού άλλες δευτερογενείς αιτίες σκλήρυνσης των χολαγγείων έχουν αποκλειστεί (194-198). Σε περίπου το 5-10% των ασθενών, τα ευρήματα της MRCP είναι φυσιολογικά παρά την ύπαρξη συμβατών με PSC ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων. Αυτή η παραλλαγή της νόσου ορίζεται ως «μικρών χοληφόρων PSC» (199) και συνήθως σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση (200). Οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις της PSC είναι συνήθως ανομοιογενείς και έτσι η ιστολογία του ήπατος στην πρώιμη φάση μπορεί να είναι εντελώς φυσιολογική (201). Η διάγνωση της PSC στα IBD επηρεάζει δραματικά τη πρόγνωση λόγω πιθανών επιπλοκών όπως η χολόσταση, η στεατόρροια, η χολαγγειίτιδα, η χολολιθίαση, το χολαγγειοκαρκίνωμα, το ορθοκολικό καρκίνωμα, η οστεοπόρωση και η ανεπάρκεια βιταμινών. Η PSC συσχετίζεται επίσης συχνά με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η κοιλιοκάκη και ο διαβήτης τύπου 1. Η σημαντικότερη επιπλοκή ωστόσο σε ασθενείς με IBD και ταυτόχρονη PSC, είναι το γεγονός ότι ο ρυθμός ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου είναι σημαντικά υψηλότερος από αυτόν ασθενών με IBD χωρίς PSC, και έτσι απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση (202,203). Επί του παρόντος, καμία επιλογή θεραπείας δεν έχει δείξει ισχυρή και συνεπή ένδειξη αλλαγής της πορείας της νόσου (204).

#### 4.6.6. Άλλες EIM

Υπάρχουν επιπλέον πολλές άλλες σπάνιες εξωεντερικές εκδηλώσεις και επιπλοκές των IBD συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας (εμφανίζεται



στο 1% περίπου των περιπτώσεων) (205) και της ηπατικής αμυλοείδωσης (0,9% σε ασθενείς με CD και 0,07% με UC) (206). Επιπλέον, περιγράφονται στη βιβλιογραφία δύο συγκεκριμένοι τύποι οξείας παγκρεατίτιδας που σχετίζονται με τα IBD. Στον πρώτο τύπο, τα παθογόνα μονοπάτια τεκμαίρονται ότι είναι παρόμοια με εκείνα του IBD. Αυτός ο τύπος περιλαμβάνει την ιδιοπαθή, αυτοάνοση και κοκκιωματώδη παγκρεατίτιδα καθώς και την παγκρεατίτιδα που σχετίζεται με PSC. Ο δεύτερος τύπος προκαλείται κυρίως από ανεπιθύμητα συμβάντα στη διαχείριση των IBD, κυρίως μέσω της χρήσης των θειοπουρινών. Αυτός ο τύπος περιλαμβάνει τη φαρμακευτική παγκρεατίτιδα καθώς και τη δευτερογενή χολική ή δευτερογενή οφειλόμενη σε CD δωδεκαδακτύλου παγκρεατίτιδα (207). Όσον αφορά τις νευρολογικές εκδηλώσεις στα IBD, ο επιπολασμός τους ποικίλλει ευρέως από 3% έως 39% (208). Έχει περιγραφεί ένα ευρύ φάσμα νευροπαθειών, όπως η απομυελινωτική νόσος, και οι αισθητικοκινητικές νευροπάθειες. Στην περιφερική νευροπάθεια περίπου τα ένα τρίτο των ασθενών έχουν πορεία ασθένειας που σχετίζεται με τη δραστηριότητα του υποκείμενου IBD. Νευροπάθειες που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνουν την οπτική νευρίτιδα, την οφθαλμοπληγία και την απώλεια ακοής. Στους δυτικούς πληθυσμούς έχει αναφερθεί μια μέτρια αύξηση του κινδύνου αρτηριακής θρομβοεμβολής που σχετίζεται με τα IBD (209,210) και ειδικά της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, του εγκεφαλικού επεισοδίου και της μεσεντέριας ισχαιμίας. Η αιτία της αύξησης του κινδύνου αυτού είναι πιθανώς η χρόνια συστηματική φλεγμονή των ασθενών με IBD η οποία προδιαθέτει σε αθηροσκλήρωση (211). Από την πλευρά της συμμετοχής του αναπνευστικού στα IBD, η ακριβής επίπτωσή της παραμένει άγνωστη (212). Ωστόσο, οι δοκιμές αναπνευστικής λειτουργίας είναι συχνά μη φυσιολογικές σε ασθενείς με IBD, με την ανεύρεση λανθάνουσας διάμεσης πνευμονικής συμμετοχής στο 20-55% των περιπτώσεων. Οι ανωμαλίες περιλαμβάνουν αναπνευστικά συμπτώματα – επιπτώσεις όπως η βρογχική υπερευαισθησία, τα αυξημένα πτύελα, η βρογχοκυψελιδική λεμφοκυττάρωση στην κυψελιδική έκπλυση και ιστολογικά και ακτινολογικά παθολογικά ευρήματα (213,214). Επιπλέον, η διάμεση πνευμονία που σχετίζεται με IBD έχει επίσης περιγραφεί, και περιλαμβάνει τη μη ειδική και συνηθισμένη διάμεση πνευμονία καθώς και τη λεμφοκυτταρική διάμεση και την ηωσινοφιλική διάμεση πνευμονία

(215). Τέλος, οι ασθενείς με IBD, ιδιαίτερα εκείνοι με CD, έχουν υψηλή συχνότητα νεφρολιθίασης από λίθους ουρικού οξέος ή οξαλικού ασβεστίου (216). Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί διάμεση νεφρίτιδα, καθώς και IgA νεφροπάθεια (161).

## **5. Διάγνωση, ταξινόμηση και αξιολόγηση**

### **5.1 Νόσος του Crohn**

Η CD είναι μια πολύπλοκη χρόνια φλεγμονώδης γαστρεντερική πάθηση με ποικίλη ηλικία έναρξης, θέση της ασθένειας στον εντερικό σωλήνα και συμπεριφορά (συριγγοποιός, στενωτική). Δεν υπάρχει ένας απόλυτος ενοποιητικός ορισμός της CD με αποτέλεσμα ο συνδυασμός διερευνητικών μεθόδων να είναι συχνά απαραίτητος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Το πιο ευρέως αποδεκτό πλαίσιο που θέτει τη διάγνωση χρονολογείται σχεδόν 30 χρόνια πίσω (217). Οι παράγοντες που αποτελούν το πλαίσιο της διάγνωσης συνίστανται από ένα κατάλληλο κλινικό ιστορικό και εξέταση, την ειλεοκονοσκόπηση, την απεικόνιση του γαστρεντερικού σωλήνα, τις εξετάσεις αίματος και την ιστολογία. Οι βιοψίες βλεννογόνου από ιστοικά δείγματα εκτομής από ενδοσκοπικές ή χειρουργικές επεμβάσεις δείχνουν εστιακή ή ανομοιογενή (αντί για διάχυτη) φλεγμονή και / ή παραμόρφωση των βλεννογόνιων κρυπτών. Ασυνεχής προσβολή του εντερικού σωλήνα από τη νόσο («skip lesions»), συμμετοχή του τελικού ειλεού, κοκκιωματώδης φλεγμονή καθώς και η τάση για εντονότερη φλεγμονή στο εγγύς κόλον, κατευθύνουν τη διάγνωση περισσότερο στη νόσο του Crohn (218). Μερικές φορές ενδέχεται η διάκριση μεταξύ της CD και της UC να είναι δύσκολη έως αδύνατη καθώς η μερικώς θεραπευθείσα UC μπορεί να εμφανισθεί με ανομοιογενή και διάστικτη κατανομή της φλεγμονής στον αυλό (στοιχείο συμβατό με CD), η ειλείτιδα της CD ομοιάζει μακροσκοπικά με την Backwash ειλείτιδα της UC και τα χαρακτηριστικά κοκκιώματα εμφανίζονται μόνο σε περίπου τους μισούς ασθενείς με CD. Κρυπτολυτικά κοκκιώματα μπορεί να εμφανιστούν και σε UC, εκκολπωματική φλεγμονή και σε όλες τις μορφές κολίτιδας και είναι πολύ μη ειδικά. Για τους παθολογοανατόμους είναι ευκολότερη η διάκριση μεταξύ IBD και μη-IBD από το διαχωρισμό μεταξύ της CD και της UC. Για την ορθή διάγνωση σημαντική είναι η συζήτηση μεταξύ μιας διεπιστημονικής ομάδας που αποτελείται τόσο από κλινικούς ιατρούς όσο και από παθολογοανατόμους (218). Αρκετές μελέτες (τουλάχιστον 14) έχουν δείξει ότι

περίπου το 3% των ασθενών με UC θα επαναταξινομηθούν ως ασθενείς με CD και αντίστροφα, μικρός αριθμός ασθενών (0,6-3%) θα επαναταξινομηθεί σε UC μετά από μία αρχική διάγνωση της CD (219,220). Επιπλέον υπάρχει μια ξεχωριστή ομάδα ασθενών που δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ούτε ως CD ούτε ως UC παρά τον ενδελεχή έλεγχο και επομένως επισημαίνεται ως IBD μη ταξινομημένο.

### 5.1.1. Φαινοτυπική ταξινόμηση

Η ταξινόμηση του Μόντρεαλ (28) χρησιμοποιείται ευρέως για την ταξινόμηση των βασικών φαινοτυπικών χαρακτηριστικών των ασθενών με CD (221). Προκειμένου να περιγραφεί η αλλαγή της θέσης και της συμπεριφοράς της νόσου με την πάροδο του χρόνου, και η ανεπάρκεια ανάπτυξης των παιδιών-ασθενών στον παιδιατρικό φαινότυπο των IBD, έχει αναπτυχθεί επιπλέον η ταξινόμηση του Παρισιού ως τροποποίηση αυτής του Μόντρεαλ (πίνακας 1) 222-224.

Πίνακας 1

Table 7 Montreal and Paris classification in Crohn's disease				
	Montreal <sup>29</sup>		Paris <sup>23</sup>	
Age at diagnosis (years)	A1	<17	A1a	<10
			A1b	10–17
	A2	17–40	A2	17–40
	A3	>40	A3	>40
Location*	L1	Terminal ileal±limited caecal disease	L1	Distal 1/3 ileum±limited caecal disease
	L2	Colonic	L2	Colonic
	L3	Ileocolonic	L3	Ileocolonic
	L4	Isolated upper disease†	L4a	Upper disease proximal to ligament of Treitz†
		L4b	Upper disease distal to ligament of Treitz and proximal to distal 1/3 ileum†	
Behaviour	B1	Non-stricturing, non-penetrating	B1	Non-stricturing, non-penetrating
	B2	Stricturing	B2	Stricturing
	B3	Penetrating	B3	Penetrating
	P	Perianal disease modifier‡	B2B3	Both penetrating and stricturing disease, either at the same or different times
Growth			P	Perianal disease modifier‡
			G <sub>0</sub>	No evidence of growth delay
			G <sub>1</sub>	Growth delay

B2: Stricturing defined as the occurrence of constant luminal narrowing demonstrated by radiologic, endoscopic, or surgical examination combined with pre-stenotic dilatation and/or obstructive signs or symptoms but without evidence of penetrating disease.  
 B3: Penetrating disease: defined as the occurrence of bowel perforation, intra-abdominal fistulae, inflammatory masses and/or abscesses at any time in the course of the disease, and not secondary to postoperative intra-abdominal complications (excludes isolated perianal or rectovaginal fistulae).  
 \*Defined as endoscopic or macroscopic extent.  
 †Upper disease in Montreal classification describes disease proximal to the terminal ileum. In both Montreal and Paris: L4 and L4a/b may coexist with L1, L2, L3.  
 ‡Perianal abscesses, ulcers or fistulae (but not skin tags or fissures).

Η χρήση αυτών των συστημάτων ταξινόμησης στη κλινική πρακτική είναι χρήσιμη για να εξασφαλιστεί η κατάλληλη λήψη αποφάσεων σχετικά με χειρουργική επέμβαση, φαρμακευτική αγωγή και παρακολούθηση. Η ταξινόμηση του Μόντρεαλ και του Παρισιού ορίζουν την έκταση της νόσου σύμφωνα με ενδοσκοπικά ή μακροσκοπικά χαρακτηριστικά. Δεδομένης της όλο και αυξανόμενη έμφασης στην ανάγκη της βλεννογονικής επούλωσης ως θεραπευτικό στόχο, είναι σημαντικό να

σημειωθεί ότι τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της φλεγμονής μπορεί να είναι περισσότερο εκτεταμένα κατά μήκος του εντέρου από τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά. Αυτό έχει δειχθεί σε παιδιατρικές μελέτες, όπου η συμπερίληψη της ιστολογικής φλεγμονής αυξάνει το ποσοστό των Crohn εντεροκολίτιδων που ταξινομούνται με ειλείκη συμμετοχή από το 49% στο 71,3%, ενώ οι ασθενείς που ταξινομούνται με τη ταξινόμηση Parisiού ως L3 αυξάνονται κατά 10%, εκείνοι με ταξινόμηση Parisiού L3 + L4a κατά 24% και εκείνοι με ταξινόμηση Parisiού L4 κατά 27% (225–227). Μια περαιτέρω προσέγγιση για την ταξινόμηση της νόσου σχετίζεται με τον ορισμό της πρώιμης νόσου: υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με βιολόγους παράγοντες νωρίς μετά τη διάγνωση είναι πιο αποτελεσματική και η διεθνής επικρατούσα επιστημονική άποψη έχει προτείνει έναν ορισμό του Parisiού για τους πρώιμους CD ασθενείς, που ορίζονται ως ασθενείς με διάρκεια της νόσου 18 μήνες ή λιγότερο μετά τη διάγνωση χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ανοσορρυθμιστικά φάρμακα και / ή βιολογικούς παράγοντες (223).

#### 5.1.2. Δραστηριότητα κλινική και ενδοσκοπική της νόσου

Ο δείκτης δραστηριότητας της CD (CDAI) (228) έχει στο παρελθόν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες, (229) αλλά έχει ορισμένους περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένων των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της ύφεσης (CDAI<150) ενώ ο σχεδιασμός των σύγχρονων μελετών δεν ευνοεί πλέον τη χρήση του (230). Στην κλινική πρακτική, το CDAI είναι δύσκολο να υπολογιστεί, απαιτεί δεδομένα ημερολογίου από ασθενείς, σταθμίζεται ως προς τη διάρροια (που προκαλείται συχνά από παράγοντες διαφορετικούς από τη φλεγμονή), δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με στομίες και δεν έχει επικυρωθεί για χρήση μετά από χειρουργική επέμβαση στο πλαίσιο της νόσου. Αντίθετα, ο δείκτης Harvey Bradshaw (HBI) είναι απλούστερος στο να υπολογιστεί και να μετρηθεί, και λιγότερο ευαίσθητος σε συγγέοντες παράγοντες που βασίζονται μόνο σε κλινικές παραμέτρους. Ωστόσο, είναι έντονα σταθμισμένος από τη διάρροια (231). Η βαθμολογία HBI  $\leq 4$  χρησιμοποιείται συχνά για τον ορισμό της κλινικής ύφεσης. Έχουν επίσης αξία στην παρακολούθηση, τα αποτελέσματα που αναφέρονται από τον ασθενή (PROM), καθώς αντανακλούν τη συνολική επίδραση της νόσου στο άτομο (232). Το IBD-Control PROM είναι ένα εύχρηστο, αξιόπιστο μέτρο 8 στοιχείων

που συσχετίζεται καλά με άλλα μέτρα ποιότητας ζωής (233) και θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της προοπτικής της νόσου των ασθενών. Πρέπει να σημειωθεί ότι ούτε το HBI ούτε το PROM είναι μέτρα που συσχετίζονται καλά με αντικειμενικούς δείκτες φλεγμονής στη CD, (234) καθώς υποκειμενικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ψυχολογικής κατάστασης, επηρεάζουν σημαντικά την ευημερία των ασθενών. Αυτά τα μέτρα είναι επομένως συμπληρωματικά στα αντικειμενικά μέτρα της δραστηριότητας της νόσου που καταμετρώνται με βάση την ενδοσκόπηση, την απεικόνιση και άλλα υποκατάστατα αυτών μέτρα συμπεριλαμβανομένης της καλπροτεκτίνης στα κόπρανα. Πιο αντικειμενικά μέτρα των επιπτώσεων της νόσου, συμπεριλαμβανομένου του δείκτη Lemann (235) και των βαθμολογιών ενδοσκοπικής φλεγμονής, είναι πιο χρήσιμα μέτρα επίτευξης των στόχων της θεραπείας σε κλινικές μελέτες, (236) και έτσι δύνανται να καθοδηγήσουν ασφαλέστερα στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στην κλινική πρακτική. Υπάρχουν ορισμένα συστήματα ενδοσκοπικής βαθμονόμησης τα οποία χρησιμοποιούνται τακτικά σε κλινικές μελέτες (237,238) αν και τα δύο που συνήθως χρησιμοποιούνται περισσότερο είναι ο ενδοσκοπικός δείκτης του Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) (239) και ο Crohn – Simple Endoscopic index of Severity (SES-CD, πίνακας 2) (240).

## Πίνακας 2

Guidelines		Ileum	Right colon	Transverse colon	Left colon	Rectum	Total
<b>Table 8</b> Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) <sup>354</sup>							
Size of ulcers (diameter)	Absent	0					
	Aphthous ulcers, 0.1–0.5 cm	1					
	Large ulcers, 0.5–2 cm	2					
	Very large ulcers, >2 cm	3					
Ulcerated surface	None	0					
	<10% of the segment	1					
	10–30% of the segment	2					
	>30% of the segment	3					
Affected surface	None	0					
	<50% of the segment	1					
	50–75% of the segment	2					
	>75% of the segment	3					
Presence of narrowings	None	0					
	Single, passable by scope	1					
	Multiple, passable by scope	2					
	Not passable, frank stenosis	3					
Total SES-CD=							

Ενώ ο CDEIS είναι περίπλοκος για τον υπολογισμό, ο SES-CD είναι ένας απλός, αναπαραγωγίμος και αξιόπιστος δείκτης ενδοσκοπικής βαθμονόμησης (241,242).

Και οι δύο χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση-αναζήτηση της πλήρους επούλωσης του βλεννογόνου ως καταληκτικού σημείου σε κλινικές μελέτες. Αν και δεν χρησιμοποιείται εκτενώς στην κλινική πρακτική ρουτίνας, ο SES-CD συστηματοποιεί την καταγραφή χαρακτηριστικών σε κάθε τμήμα του παχέος εντέρου.

Οι επικυρωμένες βαθμονομήσεις της δραστηριότητας της νόσου με MRI χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο ως συμπληρωματικά καταληκτικά σημεία κλινικών μελετών (243,244). Η βαθμονόμηση του Rutgeerts (Πίνακας 3) χρησιμοποιείται ειδικά για την εκτίμηση της υποτροπιάζουσας νόσου στο νεο-τελικό ειλεό μετά από χειρουργική επέμβαση ειλεοκολικής αναστόμωσης (245).

Πίνακας 3

**Table 9** Endoscopic evaluation of postoperative Crohn's disease recurrence at ileocolic anastomosis: Rutgeerts score<sup>359</sup>

Endoscopic remission	i0: no lesions in neo-terminal ileum i1: ≤5 aphthous ulcers
Endoscopic recurrence	i2: >5 aphthous ulcers with normal intervening mucosa, skip areas of larger lesions confined to ileocolonic anastomosis i3: Diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa i4: Diffuse inflammation with large ulcers, nodules and/or stenosis

Στην κλινική πρακτική υπάρχουν ενδείξεις ότι η κλιμάκωση της θεραπείας αλλά και η απο-κλιμάκωση που βασίζονται σε αντικειμενικούς δείκτες φλεγμονής-εν μέρει υποκατάστατα της ενδοσκόπησης (CRP, καλπροτεκτίνη κοπράνων), καθώς και σε κλινικές μεταβλητές, μπορούν να οδηγήσουν σε βελτιωμένα ενδοσκοπικά αποτελέσματα και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα (246,247). Φαίνεται πιθανό ότι αυτή η προσέγγιση θα μεταφραστεί σε μακροπρόθεσμο όφελος, αλλά μέχρι τώρα δεν υπάρχει ευρέως συμφωνημένος στόχος θεραπείας στη CD. Ωστόσο, καθώς όλο και ασφαλέστερες και πιο ισχυρές θεραπείες καθίστανται διαθέσιμες, ίσως είναι πλέον πρέπον και εφικτό, εκτός από τα κλινικά συμπτώματα, να χρησιμοποιείται ως στόχος της θεραπείας στην κλινική πρακτική η βελτίωση αντικειμενικών δεικτών όπως

περιγράφεται ανωτέρω, ώστε να εξασφαλιστεί ο αποτελεσματικός έλεγχος της νόσου σε μακροπρόθεσμη βάση. Η επιλογή του υποκατάστατου μέτρου (όπως η καλπροτεκτίνη κοπράνων), της ενδοσκόπησης, της απεικόνισης ή συνδυασμών αυτών ως μέτρων παρακολούθησης ανά διαστήματα μπορεί να ποικίλει μεταξύ των ασθενών, ανάλογα με τη κατανομή και την έκταση της ασθένειάς τους, τη σοβαρότητα αλλά και την προσωπική προτίμηση.

### 5.1.3. Διαγνωστικές μέθοδοι

Η ειλεοκολonosκόπηση με βιοψία έχει καθιερωθεί ως μέθοδος διερεύνησης πρώτης γραμμής για ύποπτη CD. Η ιστολογία της ειλεοσκόπησης με βιοψία είναι η ανώτερη διαγνωστικά μέθοδος στην καθιέρωση της διάγνωσης της ήπιας CD του τελικού ειλεού, ωστόσο ο καθετηριασμός του τελικού ειλεού δεν είναι πάντοτε εφικτός και έως και το 20% των ασθενών μπορεί να έχουν απομονωμένη νόσο εγγύτερα στο λεπτό εντέρου πέρα από την εμβέλεια ακόμη και της ολοκληρωμένης ειλεοκονοσκόπησης. Για παράδειγμα, από μια ομάδα 150 ασθενών με CD, 36 είχαν διαγνωστεί με ενεργή νόσο του λεπτού εντέρου χρησιμοποιώντας CT εντερογραφία μετά από φυσιολογική ειλεοκονοσκόπηση (248). Επομένως η ειλεοσκόπηση και η ακτινολογική απεικόνιση είναι συμπληρωματικές στη διάγνωση της νόσου Crohn του ειλεού (249,250). Η απεικόνιση του λεπτού εντέρου πρέπει πάντα να εκτελείται για να συμπληρώσει την ειλεοκονοσκόπηση σε όλους τους ασθενείς με ύποπτη CD αλλά και σε αυτούς με μη ταξινομημένο IBD. Τα δείγματα βιοψίας βλεννογόνου είναι επίσης απαραίτητα για μια πλήρη μακροσκοπική και μικροσκοπική εκτίμηση του παχέος εντέρου και του περιφερικού ειλεού (251,252). Η CD του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος έχει επιπολασμό έως 13% σε ορισμένες μελέτες, (253) και 16% σε μια πιο πρόσφατη μελέτη 119 ασθενών (139). Όταν βρεθεί, συνήθως συνοδεύεται και από ειλεϊκή ή κολονική νόσο (254). Έχει προταθεί ότι η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ της UC και της CD σε ασθενείς με μη ταξινομημένο IBD. Ωστόσο, στοιχεία εστιακής γαστρίτιδας παρατηρούνται τόσο στην UC όσο και στη CD, (255) και έτσι η γαστροσκόπηση ενδέχεται να μην είναι χρήσιμη. Εάν υπάρχει εμετός, δυσπεψία ή άλλα συμπτώματα ανώτερου πεπτικού, ενδείκνυται η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, αλλά όχι συνήθως σε ενήλικες με ύποπτη ή αποδεδειγμένη CD.

#### 5.1.4. Απεικόνιση: CT, MRI και υπερηχογράφημα λεπτού εντέρου

Η τεχνική των ακτινογραφιών με τη χρήση βαρίου υπήρξε το βασικό στήριγμα της ακτινολογικής απεικόνισης για πολλά χρόνια και διατηρεί ακόμα αποδεκτή διαγνωστική ακρίβεια για τη CD (256). Ωστόσο, οι ακτινογραφίες έχουν σήμερα σε μεγάλο βαθμό αντικατασταθεί από τεχνικές απεικόνισης οι οποίες παρέχουν επιπλέον πληροφορίες σχετικά με το τοίχωμα του εντέρου και τη δομή του εντερικού ιστού, και έτσι μπορούν να ταξινομήσουν καλύτερα τον φαινότυπο και τη συμπεριφορά της νόσου. Στην απεικόνιση με CT ή MRI είναι απαραίτητο να διαταθεί το έντερο εκ των προτέρων χρησιμοποιώντας ενδοαυλικούς παράγοντες αντίθεσης, (257) ωστόσο τα δεδομένα που υποστηρίζουν επεμβατικές τεχνικές εντερόκλυσης αντί της πρότυπης εξέτασης της εντερογραφίας είναι λιγότερα (258). Επιπλέον η τελευταία είναι καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς. Ο υπέρηχος μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς ή με διάταση του εντέρου χρησιμοποιώντας παράγοντες αντίθεσης από του στόματος. Αρκετές μετα-αναλύσεις δεν δείχνουν συνεπή διαφορά στην ακρίβεια για τη διάγνωση της CD μεταξύ της CT εντερογραφίας (CTE), της MR εντερογραφίας (MRE) ή του υπερηχογραφήματος λεπτού εντέρου (SBUS), (259-263) με την ευαισθησία και την ειδικότητά τους να κυμαίνεται μεταξύ 85–95%. Ωστόσο, μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο με 284 νεοδιαγνωσθέντες ή με υποψία υποτροπής της CD ασθενείς, έδειξε ότι η MRE είχε μεγαλύτερη ευαισθησία για την έκταση της νόσου στο λεπτό εντέρου (παρουσία και τοποθεσία) σε σύγκριση με το SBUS (80% έναντι 70% αντίστοιχα) (264). Η MRE είχε επίσης μεγαλύτερη ειδικότητα από το SBUS (95% έναντι 81% αντίστοιχα), ενώ το SBUS είχε ανώτερη ευαισθησία από την MRE για την παρουσία νόσου στο παχύ έντερο σε πρόσφατα διαγνωσμένους ασθενείς (67% έναντι 47% αντίστοιχα). Η διαγνωστική ακρίβεια για τα αποστήματα, τα συρίγγια και τις στενώσεις είναι επίσης σε μεγάλο βαθμό ισοδύναμη μεταξύ τεχνικών (262).

#### 5.1.5. Ανίχνευση ενεργού νόσου

Η ακρίβεια για την ανίχνευση ασθενών με ενεργό νόσο αναφέρεται ότι είναι πάνω από 85%, (262,265) αν και τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το SBUS επί του παρόντος είναι λιγότερο συνεπές από ό, τι η MRE και CT εντερογραφία (266). Δεδομένα πολυκεντρικών μελετών υποδηλώνουν ότι η MRE είναι σημαντικά πιο ευαίσθητη



από το SBUS για την ανίχνευση ενεργού νόσου του λεπτού εντέρου (96% έναντι 90% αντίστοιχα) (264). Τα ακτινολογικά σημεία δραστηριότητας νόσου περιλαμβάνουν την αύξηση του πάχους και της αγγείωσης του εντέρου, την ενίσχυση της αντίθεσης με το σκιαγραφικό, την T2 ακολουθία και την απεικόνιση διάχυσης για την MRE, και την αναγνώριση ελκών και των οξέων εξωαυλικών επιπλοκών (262). Επικυρωμένα και αναπαραγωγίμα συστήματα βαθμονόμησης της δραστηριότητας της νόσου έχουν αναπτυχθεί για την MRE (244,267). Το υπερηχογράφημα λεπτού εντέρου με τη χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού δημιουργεί υποσχέσεις (268) αλλά ακόμη τα δεδομένα για να προταθεί η χρήση του ως πρώτης γραμμής είναι ανεπαρκή.

#### 5.1.6. Διερεύνηση στενώσεων

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της απεικόνισης για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ίνωσης είναι περιορισμένα (269) και το θέμα βρίσκεται υπό ενεργή έρευνα (270-273). Η ανίχνευση στενώσεων με τη χρήση υπερήχων μπορεί να βελτιωθεί με την από του στόματος χορήγηση σκιαγραφικού. Σε σύγκριση με πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας, οι ασθενείς με CD έχουν 2-3 φορές αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ ο κίνδυνος κακοήθειας του εντέρου αυξάνεται μεταξύ 18 και 27 φορές (274,275). Έως και το 3,5% των στενώσεων της νόσου του Crohn μπορεί να περιπλέκεται από δυσπλασία ή κακοήθεια (276), έτσι η ενδοσκοπική βιοψία προσβάσιμων στενώσεων επιβάλλεται να πραγματοποιηθεί για να επιτευχθεί ιστολογική διάγνωση.

#### 5.1.7. Έκθεση σε ακτινοβολία

Η διαγνωστική απεικόνιση, ιδίως η αξονική τομογραφία οδηγεί στην έκθεση ασθενών με CD σε δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας οι οποίες μπορεί να αυξήσουν σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου κατά τη διάρκεια της ζωής τους (277-279). Αυτός ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τα παιδιά και τους νέους ασθενείς με CD διότι εκτίθενται σε ιονίζουσα ακτινοβολία πάνω από δύο φορές σε σύγκριση με ασθενείς με UC (280). Μια μελέτη 409 ασθενών από τριτοβάθμιο νοσοκομείο έδειξε ότι το 15,5% είχε αθροιστική δόση έκθεσης άνω των 75mSv392 (αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας από καρκίνο κατά 7,3%). Παράγοντες που σχετίζονται με την υπερβολική έκθεση σε ακτινοβολία περιλαμβάνουν την ηλικία κάτω των 17

κατά τη διάγνωση, την εντόπιση της νόσου στο ανώτερο γαστρεντερικό, τη συριγγοποιό νόσο, την ανάγκη για ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή και τις περισσότερες από μία χειρουργικές επεμβάσεις στη CD. Αν και σημαντικές μειώσεις της δόσης είναι πλέον δυνατές με την αναδυόμενη τεχνική της CT με ανασύσταση εικόνας (281,282) και την MRE λεπτού εντέρου, ο υπέρηχος γενικά προτιμάται έναντι της CT για τον περιορισμό της έκθεσης του ασθενούς σε ιονίζουσα ακτινοβολία.

#### 5.1.8. Ενδοσκόπηση με κάψουλα

Η ενδοσκόπηση με κάψουλα παρέχει ενδοαυλικές εικόνες υψηλής ανάλυσης του λεπτού εντέρου, είναι λιγότερο επεμβατική τεχνική από τη συμβατική ενδοσκόπηση και είναι συνήθως καλά ανεκτή από τους ασθενείς (283). Αν και πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η προετοιμασία προ της εξέτασης με διαυγή υγρά μπορεί να είναι επαρκής, οι ασθενείς συνήθως λαμβάνουν ενεργή προετοιμασία εντέρου που υπερτερεί μερικώς (284). Τα δεδομένα πρόσφατης μετα-ανάλυσης προτείνουν τη χρήση της προετοιμασίας του εντέρου με PEG, αλλά η ίδια μελέτη σημειώνει ασαφή στοιχεία στην επίδραση της προετοιμασίας στα ποσοστά ολοκλήρωσης και στη διαγνωστική απόδοση (285). Η ίδια ανασκόπηση συνιστά επίσης τη χρήση ενός παράγοντα κατά του αφρισμού πριν από την κατάποση της κάψουλας για βελτίωση της επισκόπησης (285). Η αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας της ενδοσκόπησης με κάψουλα παρεμποδίζεται από την έλλειψη πρότυπης εξέτασης αναφοράς και έτσι πολλές μελέτες χρησιμοποιούν τον όρο «διαγνωστική απόδοση». Από αυτήν την άποψη, τα δεδομένα έτερης μετα-ανάλυσης υποδεικνύουν ότι η διαγνωστική απόδοση της ενδοσκόπησης της κάψουλας στη διερεύνηση ύποπτης CD είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την ακτινοσκόπηση με βάριο (52% έναντι 16%), τη CT εντερογραφία (68% έναντι 21%) και την ειλεοκολonosκόπηση (47% έναντι 25%) (267). Σε διαγνωσμένη νόσο CD, η απόδοση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την εντεροσκόπηση με προώθηση (66% έναντι 9%), την ακτινοσκόπηση με βάριο (71% έναντι 36%) και τη CT εντερογραφία (71% έναντι 39%) (286). Τα δεδομένα δείχνουν ότι η ενδοσκόπηση με κάψουλα είναι ανώτερη από την MRE στην ανίχνευση φλεγμονής του λεπτού εντέρου στη CD, ιδιαίτερα για τις εγγύς ή επιφανειακές αλλοιώσεις του βλεννογόνου (256), αν και

μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν βρήκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διαγνωστική απόδοση μεταξύ της MRE και της ενδοσκόπησης με κάψουλα. Η χρήση της διαγνωστικής απόδοσης ως υποκατάστατο για τη διαγνωστική ακρίβεια έχει επικριθεί (287) με την ειδικότητα για την ενδοσκόπηση με κάψουλα να αναφέρεται έως 53% σε μία μελέτη (288). Ελάχιστες αλλοιώσεις του βλεννογόνου δύναται να βρεθούν κατά την ενδοσκόπηση με κάψουλα και σε φυσιολογικά άτομα, ιδιαίτερα σε αυτά που έχουν χρησιμοποιήσει ΜΣΑΦ (283,289). Έτσι, ενώ διαγνωστικά κριτήρια της CD στην ενδοσκόπηση με κάψουλα βρίσκονται σε διαδικασία επικύρωσης, δεν χαιρούν επί του παρόντος ευρείας κλινικής χρήσης (283,289). Η χρήση της ενδοσκόπησης με κάψουλα πρέπει επομένως να περιορίζεται σε άτομα με υψηλή κλινική υποψία για CD (ενδεικτική κλινική εικόνα και αυξημένη καλπροτεκτίνη κοπράνων) με φυσιολογική ή διφορούμενη απεικόνιση και αποχή από τα ΜΣΑΦ για τουλάχιστον 1 μήνα (289). Το μέγεθος και η ακαμψία των κάψουλων που χρησιμοποιούνται ενδέχεται να προκαλέσουν τη κατακράτησή τους μέσα στο λεπτό έντερο, ιδίως στη στενωτική μορφή της νόσου. Ο κίνδυνος κατακράτησης κάψουλας είναι χαμηλότερος σε ασθενείς με ύποπτη CD από αυτούς με διαγνωσμένη νόσο. Σε μια μετα-ανάλυση του 2017 ο κίνδυνος κατακράτησης της κάψουλας σε ύποπτη νόσο (εννέα μελέτες, 968 ασθενείς) ήταν 3,6% (95% CI 1,7% έως 8,6%) ενώ στη διαγνωσμένη CD (11 μελέτες, 558 ασθενείς), ο κίνδυνος κατακράτησης ήταν 8,2% (95% CI 6% έως 11%). Η κατακράτηση μετά από επιτυχημένη διάβαση δοκιμαστικής κάψουλας ή μετά από αποκλεισμό στενώσεων με απεικόνιση ήταν 2,7% (95% CI 1.1 έως 6.4) (290). Τα συγκριτικά δεδομένα μεταξύ της απεικόνισης και της δοκιμαστικής κάψουλας είναι περιορισμένα (285). Όταν η ενδοσκόπηση με κάψουλα ενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή νόσο του Crohn, εκείνοι με ύποπτες στενώσεις (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που παρουσιάζουν κοιλιακό άλγος-μετεωρισμό, ναυτία-έμετο ή έχουν ιστορικό εκτομής λεπτού εντέρου, κοιλιακής/πυελικής ακτινοβολίας και χρόνιας έκθεσης στα ΜΣΑΦ) οφείλουν να υποβάλλονται σε δοκιμαστική κάψουλα διαβατότητας προηγουμένως (285,288,291).

#### 5.1.9. Εντεροσκόπηση υποβοηθούμενη με μπαλόνι

Ενδοσκόπηση με υποβοηθούμενη συσκευή, όπως και η εντεροσκόπηση υποβοηθούμενη από μπαλόνι, μπορούν να απεικονίσουν τον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου πέρα από την ειλεοκονοσκόπηση, επιτρέποντας και τη βιοψία ιστού για ιστολογική αξιολόγηση. Η διαγνωστική απόδοση μπορεί να είναι παρόμοια με αυτήν της ενδοσκόπησης με κάψουλα και αναφέρεται στο 63,4% (95% CI 42% έως 82,3%) σε γνωστή ή ύποπτη CD (292), με πιθανώς μεγαλύτερη ευαισθησία από την MRE (293). Η διαδικασία της εξέτασης είναι όμως δαπανηρή, επεμβατική, και απαιτεί βαθιά καταστολή ή γενική αναισθησία και όχι ακίνδυνη. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση (294) ανέφερε ποσοστό διάτρησης 0,15% (95% CI 0,05% έως 0,45%) για τη διαγνωστική εντεροσκόπηση με μπαλόνι και σημαντικό ποσοστό συνολικών επιπλοκών (συμπεριλαμβανομένης της διάτρησης και της αιμορραγίας) 0,72% (95% CI 0,56% έως 0,90%) (292). Δεδομένης της υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας εναλλακτικών λιγότερο επεμβατικών τεχνικών, όπως η απεικόνιση και η ενδοσκόπηση κάψουλας, η διαγνωστική ενδοσκόπηση με τη βοήθεια συσκευών πρέπει να προορίζεται για ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία CD παρά την αρνητική ειλεολογοσκόπηση, την ύποπτη αλλά όχι διαγνωστική απεικόνιση ή ενδοσκόπηση κάψουλας. Τα ευρήματα της εντεροσκόπησης με μπαλόνι οφείλουν να οδηγούν σε αλλαγή της θεραπευτικής στρατηγικής ή σε ιστολογική διάγνωση που δεν υπήρχε και θα άλλαζε τη διαχείριση (289). Η εντεροσκόπηση υποβοηθούμενη από συσκευές έχει ρόλο στη διαγνωσμένη CD όπου απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση όπως η διαστολή στενώσεων (295).

## 5.2. Ελκώδης κολίτιδα

### 5.2.1. Διάγνωση, ταξινόμηση, αξιολόγηση

Η UC είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του βλεννογόνου που ξεκινά απομακρυσμένα στο ορθό, με συνεχή επέκταση εγγύτερα σε ποικίλη απόσταση, συχνά με απότομη οριοθέτηση μεταξύ φλεγμονώδους και μη φλεγμονώδους βλεννογόνου. Συνήθως, οι ασθενείς με UC βιώνουν περιόδους υποτροπής και ύφεσης. Έως και το 90% θα έχει μία ή και περισσότερες υποτροπές μετά την πρώτη εμφάνιση της νόσου ενώ η πρώιμη υποτροπή ή ενεργός νόσος στα πρώτα 2 χρόνια συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση της πορείας της ασθένειας ακολούθως (36,45). Σε ασθενείς με υποψία UC, οι καλλιέργειες κοπράνων και ο

έλεγχος για τοξίνη Clostridium difficile πρέπει πάντα να διενεργούνται ώστε να αποκλειστούν τα μολυσματικά αίτια του διαρροϊκού συνδρόμου που η νόσος προκαλεί. Ενώ η UC συχνά διαγιγνώσκεται αρχικά με εύκαμπτο (ή άκαμπτο) σιγμοειδοσκόπιο, είναι σημαντικό η διάγνωση να επιβεβαιωθεί καθώς και η έκταση και η σοβαρότητα της νόσου να εκτιμηθούν μέσω της ολικής ειλεοκονοσκόπησης. Η τελευταία πρέπει να διενεργείται εντός του πρώτου έτους από τη διάγνωση, καθώς είναι αυτή η εξέταση η οποία μπορεί περισσότερο να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της UC έναντι της CD και να δώσει πληροφορίες που μπορεί να βοηθήσουν στην πρόβλεψη της μελλοντικής πορείας της νόσου συμπεριλαμβανομένης της πιθανής ύπαρξης ή και της διαστρωμάτωσης του κινδύνου δυσπλασίας (251) επηρεάζοντας τις επιλογές θεραπείας. Για την ιστολογική αξιολόγηση πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο δείγματα βιοψίας από πέντε τοποθεσίες σε όλο το εξεταζόμενο έντερο, συμπεριλαμβανομένου του ειλεού και του ορθού, κατά την αρχική ενδοσκόπηση. Η απουσία προσβολής του ορθού στην UC έχει περιγραφεί σε ποσοστό έως > 3% των ασθενών (296) ενώ συχνότερα στική / μερική φλεγμονή του ορθού παρατηρείται σε εκείνους που έχουν λάβει εμπειρική τοπική θεραπεία (297,298). Ένας «τυφλικός θύλακας φλεγμονής» (cecal patch), μία απομονωμένη περισκωληκοειδική φλεγμονή και παλινδρομική (Backwash) ειλείτιδα μπορούν σποραδικά να εμφανιστούν σε περιπτώσεις UC. Σε αυτές τις περιπτώσεις εάν η ιστολογική εκτίμηση βιοψιών από τις περιοχές αυτές και το κλινικό πρότυπο δεν είναι συμβατά και τυπικά UC, τότε απαιτείται αξιολόγηση του λεπτού εντέρου για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο CD. Η παλινδρομική ειλείτιδα έχει αναφερθεί σε έως και 20% των ασθενών με εκτεταμένη κολίτιδα (299).

#### 5.2.2. Ιστολογική αξιολόγηση

Κανένα ιστολογικό χαρακτηριστικό δεν είναι διαγνωστικό και παθογνωμονικό της UC, αλλά ο συνδυασμός της βασικής πλασμακυττάρωσης, της διάχυτης κρυπτικής ατροφίας και παραμόρφωσης, της επιφανειακής ανομοιογένειας των λαχνών και της εξάντλησης της επιθηλιακής βλέννας είναι υπαινικτικός UC, πάντα στο σωστό κλινικό πλαίσιο (218). Η άνιση κατανομή της φλεγμονής εντός του παχέος εντέρου ή εντός βιοψιών μπορεί να προκύψει σε ασθενείς με μακροχρόνια νόσο ή μετά από θεραπεία.

### 5.2.3. Δ/δ: UC έναντι της CD

Στο 5-15% των ασθενών με IBD, οι ενδοσκοπικές και ιστολογικές αξιολογήσεις δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ της κολίτιδας της CD και της UC, και αυτοί οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με IBD μη ταξινομημένο (IBD-U) ή εάν τα χαρακτηριστικά εξακολουθούν να είναι απροσδιόριστα μετά την ιστολογική εκτίμηση παρασκευάσματος κολεκτομής, ως ασθενείς με απροσδιόριστο IBD (300-302). Το IBD-U σαν διάγνωση παρατηρείται συχνότερα στα παιδιά από τους ενήλικες (303). Τέλος, σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με UC, η διάγνωσή τους αλλάζει αργότερα στη πορεία της νόσου σε IBD-U ή νόσο του Crohn (219,220,304).

### 5.2.4. Φαινοτυπική ταξινόμηση

Η ταξινόμηση του Μόντρεαλ (221) σε ενήλικες και η ταξινόμηση του Παρισιού (222) στα παιδιά είναι χρήσιμες για την απόδοση των φαινοτύπων της νόσου στους ασθενείς τόσο για το καθορισμό της θεραπείας τους όσο και για την έρευνα (305). Τα παιδιά που αναπτύσσουν IBD έχουν γενικά περισσότερο εκτεταμένη νόσο από τους ενήλικες (306). Ο καθορισμός της έκτασης της φλεγμονής σε έναν ασθενή με UC είναι σημαντικός για την πρόγνωση καθώς η πιθανότητα κολεκτομής εξαρτάται από αυτήν. Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι το ποσοστό κολεκτομής στη δεκαετία είναι 19% για άτομα με εκτεταμένη κολίτιδα, 8% με αριστερόπλευρη κολίτιδα και 5% με πρωκτίτιδα. Το ανδρικό φύλο, η νεαρή ηλικία και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής κατά τη διάγνωση αυξάνουν επίσης την πιθανότητα της κολεκτομής (307). Η παλινδρομική ειλειτίδα σχετίζεται επίσης με περισσότερο επιθετική ασθένεια και με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Επιπλέον, οι ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (308,309). Η έκταση της νόσου μπορεί να αλλάξει μετά τη διάγνωση (28). Έως το ήμισυ των ασθενών με πρωκτίτιδα ή πρωκτοσιγμοειδίτιδα θα αναπτύξουν πιο εκτεταμένη νόσο (36,37,307) και από τους ασθενείς με πρωκτίτιδα αρχικά, περίπου το 10% θα αναπτύξει εκτεταμένη κολίτιδα (310). Από την άλλη πλευρά, με την πάροδο του χρόνου η έκταση της φλεγμονής μπορεί επίσης να υποχωρήσει ωστόσο η ταξινόμηση πρέπει να πάντα και να περιγράφει τη μέγιστη έκταση (28). Η ενδοσκοπική εικόνα μπορεί να υποτιμά σημαντικά την πραγματική έκταση (ιδιαίτερα σε UC σε ύφεση), η οποία πρέπει να

καθορίζεται και να επιβεβαιώνεται με την ιστολογική εκτίμηση βιοψιών από όλο το παχύ έντερο.

#### 5.2.5. Κλινική και ενδοσκοπική δραστηριότητα

Οι ορισμοί σε σχέση με τη δραστηριότητα της νόσου παρουσιάζονται στο πλαίσιο 1.

Πλαίσιο 1.	Ορισμοί στη διαχείριση IBD
	<p>▶ Εξάρτηση από στεροειδή: Αδυναμία απογαλακτισμού συστημικών στεροειδών κάτω από 10 mg πρεδνιζολόνης εντός 3 μηνών χωρίς υποτροπή, ενεργή ασθένεια ή συμπτωματική υποτροπή του IBD εντός 3 μηνών από τη διακοπή των στεροειδών (311).</p>
	<p>▶ Ανθεκτική νόσος στα στεροειδή: Αδυναμία πρόκλησης συμπτωμάτικης ύφεσης με συστηματικά στεροειδή (311).</p>
	<p>▶ Βλεννογονική επούλωση: Συνήθως αναφέρεται στην απουσία μακροσκοπικής φλεγμονής ή ελκών του βλεννογόνου, αν και οι ορισμοί μεταξύ των μελετών ποικίλλουν. Ενώ συνήθως ορίζεται ενδοσκοπικά, πιο πρόσφατα υπήρξε ενδιαφέρον για την «ιστολογική επούλωση»</p>
	<p>▶ Αντιμετώπιση βάσει στόχων: Οι στόχοι είναι κάτι παραπάνω από τη συμπτωματική ύφεση με σκοπό τη μείωση του κινδύνου μελλοντικής υποτροπής ή επιπλοκών (π.χ., στενώσεις του ειλεού ή καρκίνος του παχέος εντέρου) από την ανεξέλεγκτη αλλά ασυμπτωματική φλεγμονή (312,246). Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για τον καθορισμό συγκεκριμένων στόχων, της πρακτικότητας επίτευξης των στόχων αυτών και την εκτίμηση της ισορροπίας οφέλους έναντι κινδύνου και κόστους με τη χρήση αυτών.</p>
	<p>▶ Παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων (TDM): Μέτρηση των επιπέδων φαρμάκου (<math>\pm</math> αντι-φαρμακευτικών αντισωμάτων) για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης, του μεταβολισμού του φαρμάκου και της ανοσογονικότητας</p>

με σκοπό τον προσδιορισμό της δόσης, την προσαρμογή της ή την διακοπή της θεραπείας (π.χ. ασθενείς με υποτροπή της νόσου παρά τα θεραπευτικά επίπεδα, ή με χαμηλά επίπεδα και ανάπτυξη υψηλών επιπέδων αντι-φαρμακευτικών αντισωμάτων).

► Αποτελέσματα αναφερόμενα από τον ασθενή (PRO): Αναφορά απευθείας από τους ασθενείς σχετικά με το πώς αισθάνονται ή λειτουργούν σε σχέση με το IBD και τη θεραπεία τους. Παρέχουν μια ένδειξη για το αποτέλεσμα μιας θεραπευτικής παρέμβαση ή την ποιότητα τη ιατρικής φροντίδας.

► Μέτρηση αποτελεσμάτων που αναφέρονται από τον ασθενή (PROM): Ένα εργαλείο που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση PRO.

Το Mayo Score για την UC χρησιμοποιείται ευρέως σε κλινικές μελέτες και μπορεί να εφαρμοστεί στην κλινική πρακτική ως σύνθετο κλινικό και ενδοσκοπικό εργαλείο (313) (Πίνακας 4).

Πίνακας 4

Mayo index	0	1	2	3
Stool frequency	Normal	1–2/day more than normal	3–4/day more than normal	5/day more than normal
Rectal bleeding	None	Streaks of blood with stool <50% of the time	Obvious blood with stool most of time	Blood passed without stool
Mucosa (endoscopic subscore)	Normal or inactive disease	Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)	Moderate disease (marked erythema, lack of vascular pattern, friability, erosions)	Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)
Physician's global assessment	Normal	Mild disease	Moderate disease	Severe disease

Mayo score=sum of scores for each of the four variables (maximum score 12).  
 Clinical response: reduction of baseline Mayo score by  $\geq 3$  points and a decrease of 30% from the baseline score with a decrease of at least one point on the rectal bleeding subscale or an absolute rectal bleeding score of 0 or 1.  
 Clinical remission: defined as a Mayo score  $\leq 2$  and no individual subscore  $> 1$ .  
 Mucosal healing: defined as a mucosa subscore of  $\leq 1$ .  
 Disease activity: Mild 3–5; Moderate 6–10; Severe 11–12.

Η βαθμολογία 0–12 περιλαμβάνει ένα μέτρο της συχνότητας των κενώσεων, ένα της αιμορραγίας από το ορθό, ένα μέτρο της συνολικής αξιολόγησης της υγείας από έναν υγειονομικό και ένα μέτρο της φλεγμονής των βλεννογόνων κατά την ενδοσκόπηση. Η μερική βαθμολογία Mayo (partial Mayo score) χρησιμοποιεί τα μη επεμβατικά συστατικά του πλήρους Score και συσχετίζεται καλά με την αντιλήψη των ασθενών σχετικά με την ανταπόκριση θεραπεία (314). Μία ακόμη κλίμακα



βαθμονόμησης της σοβαρότητας της UC που χρησιμοποιεί κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια είναι τα τροποποιημένα κριτήρια Truelove and Witts (πίνακας 5) τα οποία ωστόσο χρησιμοποιούνται κατά βάση για τη διάγνωση της οξείας σοβαρής ελκώδους κολίτιδας (ASUC), μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση (315).

Πίνακας 5: Κριτήρια Truelove & Witts

<b>Assessing severity in UC (Truelove &amp; Witts criteria modified to include CRP)<sup>190</sup></b>			
<b>Variable</b>	<b>Mild uc</b>	<b>Moderate uc</b>	<b>Severe uc</b>
Motions/day	<4	4–6	>6
Rectal bleeding	Small	Moderate	Large
T°C at 6AM	Apyrexial	37.1–37.8°C	>37.8°C
Resting pulse	<70 beats/min	70–90 beats/min	>90 beats/min
Haemoglobin	>110g/L	105–110g/L	<105g/L
ESR (do CRP too)	<30 (<16 might be better) <sup>191</sup>		>30 (or CRP >45mg/L)

Στην τρέχουσα πρακτική η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (κριτήριο των Truelove and Witts) μετράται πολύ συχνότερα από τη ΤΚΕ (κριτήριο των Truelove and Witts), και έχει το πλεονέκτημα ενός λιγότερο μη αυξανόμενου με την ηλικία δείκτη (316). Ενδοσκοπικά υπάρχει μεγάλη ποικιλία στην ερμηνεία της δραστηριότητας της

νόσου (317). Ο ενδοσκοπικός δείκτης UC Endoscopic Index of Severity (UCEIS) (Πίνακας 6) έχει αναπτυχθεί για τη βελτίωση της αξιοπιστίας (318,319).

UCEIS.

Πίνακας 6: UCEIS.

Descriptor (score most severe lesions)	Likert scale	Definition
Vascular pattern*	Normal (1)	Normal vascular pattern with arborisation of capillaries clearly defined, or with blurring or patchy loss of capillary margins
	Patchy obliteration (2)	Patchy obliteration of vascular pattern
	Obliterated (3)	Complete obliteration of vascular pattern
Bleeding*	None (1)	No visible blood
	Mucosal (2)	Some spots or streaks of coagulated blood on the surface of the mucosa ahead of the scope, that can be washed away
	Luminal mild (3)	Some free liquid blood in the lumen
	Luminal moderate or severe (4)	Frank blood in the lumen ahead of endoscope or visible oozing from mucosa after washing intraluminal blood, or visible oozing from a haemorrhagic mucosa
Erosions and ulcers*	None (1)	Normal mucosa, no visible erosions or ulcers
	Erosions (2)	Tiny ( $\leq 5$ mm) defects in the mucosa, of a white or yellow colour with a flat edge
	Superficial ulcer (3)	Larger ( $> 5$ mm) defects in the mucosa, which are discrete fibrin-covered ulcers when compared with erosions, but remain superficial
	Deep ulcer (4)	Deeper excavated defects in the mucosa, with a slightly raised edge

UCEIS score=sum of all three descriptors in the worst affected area of the colon visible at endoscopy.  
Remission, score  $\leq 1$ .  
\*These three features account for 90% of variability in assessment of severity.

Η τροποποιημένη ενδοσκοπική βαθμονόμηση Mayo είναι ένα άλλο απλό μέτρο ενδοσκοπικής δραστηριότητας που σχετίζεται καλά με την κλινική και ορολογική δραστηριότητα (320) (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Τροποποιημένη ενδοσκοπική βαθμονόμηση Mayo (Modified Mayo Endoscopic Score)

	Ascending	Transverse	Descending	Sigmoid	Rectum
Mayo endoscopic subscore: evaluated macroscopically at most severely inflamed part per segment (score 0–3; see table 2)	a	b	c	d	e
Maximal Extent in decimetres (during withdrawal)	ME				
Extended Modified Score (EMS)	EMS = (a+b+c+d+e) x ME				
Modified Mayo Endoscopic Score (MMES)	MMES=EMS/(number of segments with score >0)				

Lamb CA, et al. Gut 2019;0:1–106. doi:10.1136/gutjnl-2019-318484

11

Παρόλο που και τα δύο έχουν αξιολογηθεί εκτενώς, η διαφοροποιήσεις στη βαθμολογία μεταξύ των ενδοσκόπων για την ίδια νόσο παραμένει ένας σημαντικός περιορισμός για αυτά τα οπτικά βαθμονομικά συστήματα (321,322). Τα συμπτωματικά και τα ενδοσκοπικά συστήματα βαθμονόμησης περιορίζονται από την ανικανότητά τους να ποσοτικοποιήσουν με ακρίβεια τον αντίκτυπο της νόσου στην ποιότητα ζωής, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης και της ψυχοκοινωνικής λειτουργίας (323,324). Μία αυξανόμενη έμφαση στα αναφερόμενα από τον ασθενή

αποτελέσματα (patient reported outcome measures – PROMs) που συνίστανται από τυποποιημένα ερωτηματολόγια που συμπληρώνονται από ασθενείς χωρίς συμμετοχή του κλινικού σε κλινικές μελέτες μπορεί να μεταφερθεί στην κλινική πρακτική ρουτίνας (πλαίσιο 1) (325).

## **6. Θεραπεία / Διαχείριση**

### **6.1. CD**

Την τελευταία δεκαετία, τα πρότυπα θεραπείας έχουν αλλάξει, γεγονός που συμπίπτει με την ανάπτυξη νέων φαρμάκων για τη θεραπεία της CD. Η αιτία που καθοδηγεί αυτές τις αλλαγές είναι η αναγνώριση ότι ορισμένες κλινικές παράμετροι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο προοδευτικής και καταστροφικής CD. Επιπλέον, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι η επούλωση του βλεννογόνου (ορίζεται ως αποκατάσταση του εντερικού επιθηλίου και υποχώρηση ή εξαφάνιση των ενδοσκοπικών βλαβών) συνδέεται με βελτιωμένα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα όπως ο μειωμένος κίνδυνος υποτροπής, τα μειωμένα ποσοστά νοσηλείας, η ύφεση χωρίς στεροειδή κατά την παρακολούθηση και η αποφυγή χειρουργικής εκτομής (326,327). Επιπλέον, η επούλωση των βλεννογόνων μειώνει τον κίνδυνο χειρουργικών επιπλοκών όπως τα συρίγγια και τα αποστήματα αλλά και την πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρά-βαθιά έλκη. Έτσι, η βλεννογονική επούλωση αποτελεί σημαντικό στόχο της οιασδήποτε θεραπείας (312,328,329) και έτσι, η σύσταση των ειδικών όσον αφορά τις στρατηγικές διαχείρισης της CD, είναι η ολοκληρωτική ύφεση της νόσου, η οποία ορίζεται τόσο από την κλινική αλλά και την ενδοσκοπική ύφεση (329). Επιπλέον, η επούλωση των βλεννογόνων θα συμπληρωθεί σύντομα με την αξιολόγηση της διατοιχωματικής επούλωσης (και όχι μόνο του βλεννογόνου) μέσω τεχνικών απεικόνισης και ιστολογίας. Από την άλλη πλευρά, οι περισσότερες μέχρι σήμερα τυχαιοποιημένες μελέτες χρησιμοποιούν ως δείκτη αξιολόγησης του αποτελέσματος την συμπτωματική ύφεση ή / και την συμπτωματική απόκριση, ενώ η ενδοσκοπική αξιολόγηση έχει συμπεριληφθεί μόνο στις σύγχρονες κλινικές δοκιμές, κυρίως την τελευταία δεκαετία. Επιπλέον, η πρώιμη έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας αμέσως μετά τη διάγνωση της CD μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά κλινικής ύφεσης και επούλωσης των βλεννογόνων (330).

Όταν μία θεραπεία ξεκινά, είναι σημαντικό να εξεταστεί η προοπτική του ασθενούς όσον αφορά την τήρηση της θεραπείας αλλά και τη ποιότητα της ζωής που αυτή του εξασφαλίζει (331,332). Επομένως, οι ακρογωνιαίοι λίθοι της διαχείρισης / θεραπείας των ασθενών με CD αυτή τη στιγμή είναι η διαστρωμάτωσή του κινδύνου τους ανάλογα των προγνωστικών παραγόντων, η προσπάθεια για πρώιμο έλεγχο της νόσου θεραπεύοντας με στόχους και η χρήση στενών στρατηγικών παρακολούθησης για να διατηρηθεί η πλήρης ύφεση αφού αυτή επιτευχθεί (βλεννογονική, κλινική και πιθανώς διατοίχωματική).

#### 6.1.1. Πρόγνωση

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης ή μιας έξαρσης της νόσου, η αξιολόγηση της πρόγνωσης σε μεμονωμένους ασθενείς είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς καθορίζει την αρχική θεραπευτική προσέγγιση. Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τους προγνωστικούς παράγοντες της νόσου (332,333) εκ των οποίων είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη στη προσέγγιση του ασθενούς εκείνοι οι παράγοντες που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, αυξημένο κίνδυνο χειρουργικής επέμβασης ή ανάπτυξης επιπλοκών. Η νεότερη ηλικία κατά τη διάγνωση, το κάπνισμα, η μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου, η πρώιμη ανάγκη για κορτικοστεροειδή, η συριγγοποιός συμπεριφορά, η περιπρωκτική εντόπιση (333,334), η χαμηλή αιμοσφαιρίνη και αλβουμίνη ορού, τα υψηλά επίπεδα CRP, τα υψηλά επίπεδα καλπροτεκτίνης στα κόπρανα (335-338), η παρουσία βαθιών ελκών στην ενδοσκόπηση (339), και το συνολικό φορτίο και η εντόπιση της νόσου είναι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ή με περισσότερο επιθετική ή περίπλοκη πορεία νόσου.

Πίνακας 8: Προγνωστικοί παράγοντες στη CD.

**Box 1 | Prognostic factors for aggressive course of Crohn's disease**

**Patient features**

Young age at diagnosis (<40 years)<sup>161,162</sup>

Polymorphisms in *NOD2*, *ATG16L1* and *MDR1* (also known as *ABCB1*)<sup>35-37</sup>

Smoking<sup>2,20-23</sup>

**Disease features**

Overall disease burden and location and long duration of disease<sup>161</sup>

Perianal disease<sup>161,162</sup>

Stricturing disease<sup>161</sup>

Upper gastrointestinal tract Crohn's disease (oesophagus, stomach, duodenum and jejunum)<sup>162</sup>

Need for corticosteroids on the first flare-up<sup>162</sup>

Lack of mucosal healing after induction of clinical remission<sup>162</sup>

Endoscopic appearance (for example, the presence of deep ulcers)<sup>167</sup>

Epithelioid granulomas detected by histological analysis of biopsy specimen<sup>2</sup>

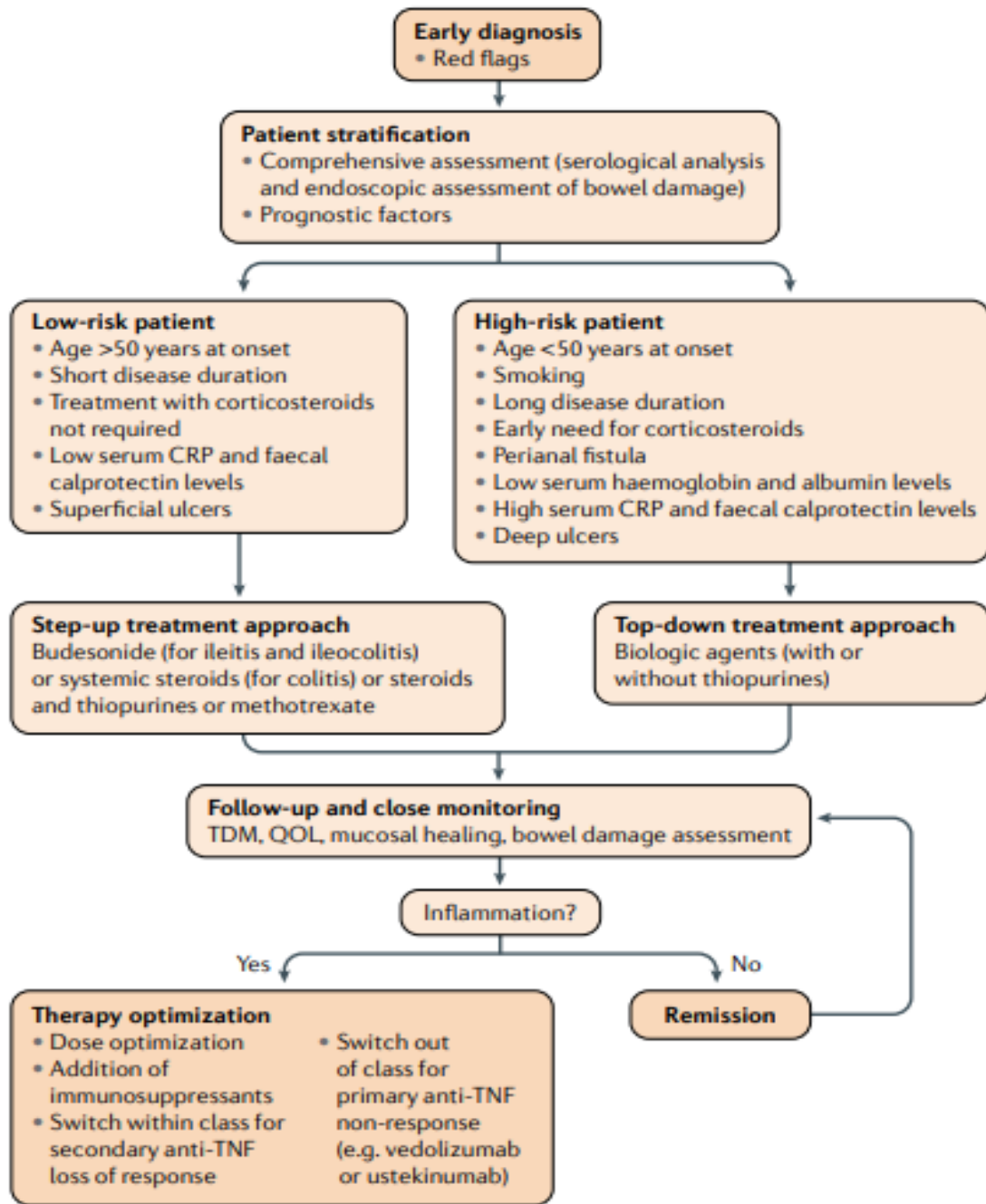
**Laboratory markers**

High serum levels of C-reactive protein, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies, anti-outer membrane porin C antibodies and anti-CBir1 antibodies<sup>126,163</sup>

High faecal calprotectin levels<sup>163-166</sup>

Low serum levels of albumin and haemoglobin<sup>163-166</sup>

Οι ασθενείς με έλλειψη αυτών των παραγόντων (πίνακας 8) ταξινομούνται γενικά ως χαμηλού κινδύνου. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με μια πιο επιθετική στρατηγική θεραπείας [από πάνω προς τα κάτω (top-down)], η οποία περιλαμβάνει την έγκαιρη εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων. Αντιθέτως, οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου αντιμετωπίζονται με μια ηπιότερη αρχική θεραπευτική προσέγγιση (θεραπεία με κορτικοστεροειδή και κλασσικά ανοσοκατασταλτικά) που εντατικοποιείται σταδιακά (step-up) ανάλογα του αποτελέσματος.



Εικόνα 6: Θεραπευτική προσέγγιση στη CD.

### 6.1.2. Έγκαιρος έλεγχος και διάγνωση της νόσου

Η διαγνωστική καθυστέρηση είναι συχνή στη CD λόγω της ύπαρξης διάφορων φαινοτύπων και των μη ειδικών κλινικών ευρημάτων. Για παράδειγμα, στην Ευρώπη, η μέση διαγνωστική καθυστέρηση για τη CD κυμαίνεται από 5 μήνες στη Γαλλία (340) έως 8 μήνες το 2004 στην Ιταλία (341) και 9 μήνες στην Ελβετία (142) ενώ σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες μπορεί ακόμα να ξεπεράσει τα 2 χρόνια (342). Η

πρώιμη CD έχει οριστεί ως η νόσος που διαγιγνώσκεται εντός 18 μηνών από την έναρξη των συμπτωμάτων, χωρίς επιπλοκές και καμία προηγούμενη θεραπεία με θειοπουρίνες, μεθοτρεξάτη και / ή βιολογικούς παράγοντες. Ένας σαφής ορισμός της πρώιμης CD είναι σημαντικό να μελετηθεί για να προσδιοριστεί ο αντίκτυπος της πρώιμης θεραπευτικής παρέμβασης σε διαφορετικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (330). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία των ασθενών με CD θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως (δηλαδή, όταν έχουν πρώιμη CD) όταν ο φαινότυπος της νόσου είναι περισσότερο φλεγμονώδης (και λιγότερο ινωτικός) για να προληφθεί ή να μειωθεί η εξέλιξη της νόσου (223). Ένα απλό, εύχρηστο σύστημα βαθμολόγησης του κινδύνου, ο δείκτης «κόκκινων σημαιών» για ύποπτη CD αναπτύχθηκε από τον Διεθνή Οργανισμό για τη Μελέτη των Φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου χρησιμοποιώντας πρώιμα συμπτώματα και σημεία της CD, συμπεριλαμβανομένων των επίμονων περιπρωκτικών αλλοιώσεων, του οικογενειακού ιστορικού CD, της απώλειας βάρους, του χρόνιου και μεταγευματικού κοιλιακού άλγους, της νυκτερινής διάρροιας, του πυρετού και της απουσίας έπειξης προς αφόδευση (343). Αυτό το σύστημα βαθμολόγησης έχει δείξει υψηλή προγνωστική αξία στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου και θα μπορούσε να χρησιμοποιείται στη καθημερινή πρακτική (344). Η έγκαιρη διάγνωση της CD (δηλαδή, αμέσως μετά την έναρξη των συμπτωμάτων) σε συνδυασμό με τον πρώιμο έλεγχο της νόσου κατά τη διάρκεια του «Θεραπευτικού παραθύρου ευκαιρίας» (πριν οι ασθενείς αναπτύξουν επιπλοκές, όπως στένωση ή συρίγγια) είναι ο ιδανικός τρόπος για να αλλάξει η πορεία της νόσου, να επιτευχθεί επούλωση του βλεννογόνου και συνεπώς μείωση των νοσηλείων, των χειρουργικών επεμβάσεων, των βλαβών του εντέρου και της πιθανής ανάπτυξης αναπηρίας (345,346).

#### 6.1.3. Αντιμετώπιση βάσει στόχων (treat to target) και στενή παρακολούθηση

Οι θεραπευτικοί στόχοι και τα τελικά σημεία στη διαχείριση της CD συνεχίζουν να εξελίσσονται (347). Η μελέτη STRIDE εντόπισε δύο θεραπευτικούς στόχους στη CD: Την κλινική ύφεση, δηλαδή την επίλυση του κοιλιακού πόνου και της διάρροιας ή της τροποποιημένης συνήθειας του εντέρου και την ενδοσκοπική ύφεση, η οποία ορίζεται ως η ενδοσκοπική εξαφάνιση των ελκών, ή η ύφεση της φλεγμονής στον απεικονιστικό έλεγχο σε ασθενείς που δεν μπορούν να αξιολογηθούν επαρκώς με

ειλεοκονοσκόπηση. Η βελτίωση των βιοδεικτών (φυσιολογική CRP και επίπεδα καλπροτεκτίνης στα κόπρανα) θεωρήθηκαν ως επιπρόσθετος στόχος (312). Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η βλεννογονική επούλωση είναι ο προτιμώμενος στόχος της θεραπείας. Πολλές μελέτες και μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η βλεννογονική επούλωση οδηγεί σε βελτιωμένα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων του μειωμένου κινδύνου χειρουργικής επέμβασης, των χαμηλότερων ποσοστών υποτροπής και της βελτιωμένης ποιότητας ζωής (32,348). Στη μελέτη CALM, η στενή παρακολούθηση με βιοδείκτες, συμπεριλαμβανομένης της CRP ορού και της καλπροτεκτίνης των κοπράνων, που καθοδηγούσαν τη βελτιστοποίηση της θεραπείας οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά επούλωσης του βλεννογόνου σε ασθενείς με πρώιμη CD που άρχισαν τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή από ότι σε ασθενείς που λάμβαναν συμβατική θεραπεία (246). Αυτή η αυστηρή στρατηγική παρακολούθησης σχετίζεται επίσης με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης εξάρσεων, μειωμένο αριθμό νοσηλειών και βελτίωση της ποιότητας ζωής (246). Αυτή η αυστηρή στρατηγική ελέγχου χρησιμοποιώντας τους σημερινούς διαθέσιμους βιοδείκτες, είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχία της θεραπείας (246). Με την υιοθέτηση αυτής της στρατηγικής, η έννοια της θεραπείας «από πάνω προς τα κάτω» (top-down) δύναται να αντικατασταθεί καθώς οι ασθενείς που χρειάζονται βιολογική θεραπεία εντοπίζονται νωρίτερα κατά την πορεία της νόσου όπως νωρίτερα εντοπίζεται και μία αρχόμενη έξαρση της νόσου. Ωστόσο, η βλεννογονική επούλωση ως στόχος της θεραπείας βάσει στόχων (treat to target) και της θεραπείας προσαρμογής βάσει σειριακής ενδοσκοπικής αξιολόγησης απαιτεί περισσότερη έρευνα. Πράγματι, δεν είναι σαφές εάν η θεραπεία πρέπει να κλιμακωθεί σε ασθενείς που έχουν υπολειμματική δραστηριότητα στην ενδοσκόπηση αλλά βρίσκονται σε κλινική ύφεση. Τέλος αξίζει να σημειωθεί, ότι η μελέτη SONIC έδειξε ότι η κλινική εκτίμηση χρησιμοποιώντας το CDAI δεν είναι αξιόπιστο μέτρο της υποκείμενης φλεγμονής, καθώς το 50% των ασθενών σε κλινική ύφεση έχουν ενδοσκοπική και / ή ορολογική υπολειπόμενη ενεργή CD, ενώ άλλοι ασθενείς με συμπτώματα έχουν φυσιολογικά ενδοσκοπικά ευρήματα και επίπεδα CRP (349). Επομένως, ένα CDAI κάτω από το cut-off μπορεί να συγκαλύψει την ύπαρξη ενδοσκοπικής δραστηριότητας.



#### 6.1.4. Απόσυρση της φαρμακευτικής αγωγής

Αν και υπάρχει μια αναδυόμενη συναίνεση για τη σημασία της έναρξης θεραπείας αμέσως μετά τη διάγνωση και για τη στρατηγική θεραπείας βάσει στόχων στη διαχείριση των IBD, η συζήτηση σχετικά με τους κινδύνους, τα οφέλη και τον χρόνο διακοπής της θεραπείας όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε σταθερή ύφεση συνεχίζεται. Επιπλέον, όσον αφορά τη διακοπή της θεραπείας, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους το υψηλό κόστος θεραπείας αορίστου χρόνου και την αθροιστική τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία, η οποία αυξάνεται με τη διάρκεια της θεραπείας. Τα ποσοστά υποτροπής αυξάνονται μετά τη διακοπή μιας ανοσοκατασταλτικής μονοθεραπείας με την οποία επιτεύχθηκε μια περίοδος ύφεσης (30% σε CD), ενώ δεν υπάρχει αύξηση των ποσοστών υποτροπής σε ασθενείς που διακόπτουν την ανοσοκατασταλτική θεραπεία όταν αυτή είναι συνδυαστική (350). Στη μελέτη STORI, το ποσοστό υποτροπής ήταν ~ 52% σε 2 χρόνια μετά την απόσυρση ενός αντι-TNF φαρμάκου σε ασθενείς με λήψη συνδυαστικής θεραπείας, υποδεικνύοντας ότι ένα υποσύνολο ασθενών σε βαθιά ύφεση έχουν πολύ χαμηλό κίνδυνο υποτροπής (251).

#### 6.1.5. Συμβατικές μη βιολογικές θεραπείες

##### 6.1.5.1. Επαγωγική θεραπεία

Τα κορτικοστεροειδή, όπως η βουδεσονίδη και η πρεδνιζόνη, αποτέλεσαν τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση της CD για πολλές δεκαετίες. Αυτοί οι φαρμακευτικοί παράγοντες συνιστώνται για τη θεραπεία την ήπια έως μέτρια ελεική και τη μέτρια έως σοβαρή ειλεοκολονική CD. Τα στεροειδή έχουν ταχεία έναρξη δράσης και ενδείκνυται για την επίτευξη ύφεσης αλλά δεν ενδείκνυται για διατήρηση της ύφεσης της νόσου. Η τρίτη ευρωπαϊκή τεκμηριωμένη συναίνεση για τη διάγνωση και τη διαχείριση της νόσου του Crohn από το 2016 συνιστά καθημερινά από του στόματος χορήγηση βουδεσονίδης (9 mg) για ήπια, ενεργή, εντοπισμένη ελεικική CD (352). Η συνήθης δόση έναρξης για την επαγωγή ύφεσης σε ενεργό CD είναι 40-60mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμη. Υψηλότερη αρχική δόση πρεδνιζόνης (1 mg / kg) φαίνεται να αυξάνει το ποσοστό ύφεσης βραχυπρόθεσμα (353,354) (εβδομάδες έως μήνες) αλλά δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκριτικές

μελέτες. Τα συστηματικά στεροειδή είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για το κολονική CD (352). Σε ήπιες έως μέτριες περιπτώσεις CD όπου τα στεροειδή είναι αντένδειξη, η Βρετανική Εταιρεία Γαστρεντερολογίας συνιστά αποκλειστική εντερική διατροφή (τη χρήση εντελώς υδρικής διατροφής) για να προκαλέσει ύφεση (355). Η μεσαλαζίνη εγκρίθηκε από το FDA το 1987 για τη θεραπεία της CD. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη στοιχείων για την αποτελεσματικότητα της μεσαλαζίνης είτε σε θεραπεία επαγωγής είτε σε θεραπεία συντήρησης στη νόσο. Τα αντιβιοτικά ενδείκνυνται στη περίπτωση περιπρωκτικών επιπλοκών όπως αποστήματα, ενώ υπάρχει έλλειψη στοιχείων για την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της φλεγμονής σε CD.

#### 6.1.5.2. Θεραπεία συντήρησης

Τα ανοσοκατασταλτικά και οι βιολογικοί παράγοντες έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στη θεραπεία συντήρησης σε CD. Η χρήση θειοπουρινών περιορίζεται στη διατήρηση της ύφεσης της CD (352,355). Για παράδειγμα, στη μελέτη AZTEC, η πρόληψη της άζαθειοπρίνης δεν ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, αλλά μια μετανάλυση αποκάλυψε ότι η άζαθειοπρίνη ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη της μέτριας έως σοβαρής υποτροπής (356,357). Ομοίως, στη μελέτη RAPID, χορήγηση άζαθειοπρίνης εντός 6 μηνών από τη διάγνωση της CD δεν ήταν πιο αποτελεσματική από τη συμβατική αντιμετώπιση (π.χ. με κορτικοστεροειδή), στην αύξηση της διάρκειας της κλινικής ύφεσης (358). Ωστόσο, η άζαθειοπρίνη έχει ρόλο στη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με CD που έλαβαν κορτικοστεροειδή ως επαγωγική θεραπεία (358,359). Επιπλέον, αν και οι κύριοι στόχοι των μελετών AZTEC και το RAPID δεν επιτεύχθηκαν, δεδομένα πραγματικής ζωής υποστηρίζουν τη χρήση θειοπουρινών στη μείωση του κινδύνου χειρουργικής εντερικής εκτομής (360). Επί του παρόντος, ο αντιμεταβολίτης μεθοτρεξάτη όλο και περισσότερο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντι-TNF παράγοντες για την πρόληψη της ανοσογονικότητας προς αυτές τις βιολογικές θεραπείες, αν και η αποτελεσματικότητά της στη συνδυαστική θεραπεία απαιτεί πρόσθετη έρευνα (361). Γενικά, οι βιολογικές θεραπείες, όπως τα αντι-TNF φάρμακα, το ustekinumab και το vedolizumab, προτιμώνται έναντι των

θειοπουρινών στην κλινική πρακτική, ειδικά σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Για παράδειγμα, στη μελέτη SONIC, τα ποσοστά ύφεσης της νόσου ήταν υψηλότερα με την αντι-TNF θεραπεία παρά με την αζαθειοπρίνη (362). Εάν η μονοθεραπεία με θειοπουρίνη είναι η προτιμώμενη επιλογή λόγω οικονομικών ζητημάτων, η χρήση της πρέπει να περιορίζεται σε επιλεγμένους χαμηλού κινδύνου ασθενείς (362).

#### 6.1.6. Βιολογικές θεραπείες

Οι βιολογικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για θεραπεία επαγωγής και / ή διατήρησης της ύφεσης στη διαχείριση της CD. Η ανάπτυξη βιολογικών θεραπειών είναι ένα σημαντικό βήμα στη θεραπεία των IBD, καθώς αυτά τα φάρμακα προκαλούν ύφεση και καταλήγουν σε ποσοστά απόκρισης που δεν επιτυγχάνονται με άλλες θεραπείες. Οι αντι-TNF θεραπείες (όπως το infliximab, το adalimumab και το certolizumab) έχουν φέρει την επανάσταση στη θεραπεία του CD τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Με την εισαγωγή των βιοϊσοδύναμων φαρμάκων των infliximab και του adalimumab, αυτοί οι παράγοντες έχουν γίνει όλο και περισσότερο διαθέσιμοι σε πολλά μέρη του κόσμου. Νεότεροι βιολογικοί παράγοντες, όπως το ustekinumab και το vedolizumab, έχουν επίσης εγκριθεί στις ΗΠΑ και την Ευρώπη για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής CD (363,364). Η απουσία του συγκριτικών μελετών ή συνοδευτικών διαγνωστικών δοκιμών για την πρόβλεψη της απόκρισης ή της μη απόκρισης, έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά κενά γνώσεων στη θεραπεία της CD. Οι γιατροί συχνά λαμβάνουν τις αποφάσεις τους βάσει προσωπικής εμπειρίας με μια συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων λαμβάνοντας υπόψη την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τη συννοσηρότητα των ασθενών. Οι ασθενείς επιλέγουν συχνά θεραπείες με βάση τις ανησυχίες τους για την ασφάλεια του φαρμάκου και τις περισσότερες βάσει του συνήθη τρόπου χορήγησής του, προτιμώντας κυρίως από του στόματος ή υποδόρια παρά ενδοφλέβια φάρμακα (365). Οι αντι-TNF παράγοντες είναι θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (352), λόγω δεκαετιών κλινικής εμπειρίας, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής αποτελεσματικότητας και της χαμηλής συχνότητας ανεπιθύμητων συμβαμάτων, καθώς και της έλλειψης αξιόπιστων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα του vedolizumab και του ustekinumab στην επίτευξη βλεννογονικής επούλωσης. Οι αντι-TNF θεραπείες και

το ustekinumab προτιμώνται έναντι του vedolizumab, όταν είναι επιθυμητή μία ταχύτερη έναρξη δράσης η οποία φαίνεται να είναι ελαφρώς πιο αργή για το τελευταίο (352). Ωστόσο, το vedolizumab είναι το φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες ή προβλήματα ασφάλειας (π.χ. κίνδυνος λοιμώξεων), όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς, λόγω της εντερικής του εκλεκτικότητας στο τρόπο δράσης (364). Η μελέτη VARSITY σύγκρινε την αποτελεσματικότητα του vedolizumab έναντι του adalimumab στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή UC. Το vedolizumab φάνηκε να είναι ανώτερο από το adalimumab στην επίτευξη κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής βελτίωσης, αλλά όχι στην επίτευξη κλινικής ύφεσης χωρίς τη χρήση κορτικοστεροειδών (366). Μελλοντικές μελέτες μπορεί να εμφανίσουν τα ίδια αποτελέσματα στη CD. Οι Αντι-TNF παράγοντες προτιμώνται σε ασθενείς με σοβαρές ΕΙΜ, όπως η ραγοειδίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και το γαγγραινώδες πυόδερμα. Στρατηγικές βελτιστοποίησης των βιολογικών παραγόντων, όπως η κλιμάκωση της δόσης ή της συχνότητα χορήγησης αποτελούν επίσης σημαντικό πλεονέκτημα για την αύξηση της αποτελεσματικότητάς τους. Η υπόθεση ότι εάν η ανοσοκατασταλτική θεραπεία με μεθοτρεξάτη είτε θειοπουρίνη θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην επαγωγική θεραπεία με βιολογικό παράγοντα είναι ακόμη υπό συζήτηση. Ένα μειονέκτημα των διαθέσιμων βιολογικών παραγόντων είναι η ανοσογονικότητά τους. Ωστόσο, η ανοσογονικότητα του vedolizumab και του ustekinumab φαίνεται να είναι χαμηλότερη από αυτήν των αντι-TNF φαρμάκων (341). Μελέτες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της συνδυαστικής θεραπείας αυτών των βιολογικών παραγόντων με ένα ανοσοκατασταλτικό έναντι της βιολογικής μονοθεραπείας λείπουν. Η παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων των φαρμάκων (TDM) είναι ζωτικής σημασίας όταν ένας ασθενής παύει να ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αντι-TNF, καθώς υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων των φαρμάκων στο αίμα και των κλινικών αποτελεσμάτων (367-370). Η προληπτική TDM έχει αξιολογηθεί και έχουν αναφερθεί αρνητικά αποτελέσματα σε πολλές μελέτες αν και αυτές οι μελέτες είχαν περιορισμούς (όπως ετερογενείς πληθυσμοί ασθενών, άκαμπτο εύρος θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων και έλλειψη χρήσης και των δύο προσεγγίσεων με TDM και με βιοδείκτες) (369). Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να αποσαφηνιστεί η χρησιμότητα της TDM σε αυτό το πλαίσιο (προληπτική –

proactive). Επιπλέον, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρησιμότητα της TDM σε θεραπεία με vedolizumab ή ustekinumab (370). Λίγα ή καθόλου δεδομένα υπάρχουν σχετικά και με τις προσεγγίσεις θεραπείας σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή σταματούν να ανταποκρίνονται σε βιολογικούς παράγοντες. Η εναλλαγή μεταξύ διαφορετικών μη αντι-TNF βιολογικών φαρμάκων ή η μετάβαση σε άλλο αντι-TNF βιολογικό φάρμακο είναι επιλογές. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα φάρμακα ενός μηχανισμού δράσης, ακόμη και αν η δόση είναι βελτιστοποιημένη, φαίνεται λογικό να λάβουν φάρμακα που έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης (365-373). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αντιδραστική (reactive) TDM είναι πιο αποτελεσματική από την εμπειρική κλιμάκωση της δόσης γιατί παρουσιάζει καλύτερη σχέση κόστους / οφέλους, αλλά και η προληπτική TDM είναι χρήσιμη για τη βελτιστοποίηση της φροντίδας σε ασθενείς με IBD (369). Οι περισσότερες από τις θεραπείες IBD που χρησιμοποιούνται συνήθως σε δυτικές χώρες, συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών, των αντιβιοτικών, των θειοπουρινών και των αντι-TNF, χρησιμοποιούνται επίσης και στην Ασία (374) (αν και η ιατρική πρακτική διαφέρει μεταξύ των Ασιατικών χωρών). Γενικά, οι αντι-TNF παράγοντες χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά στην Ασία από ό, τι στις δυτικές χώρες λόγω του κόστους, την έλλειψη αποζημίωσης από την υγειονομική ασφάλιση, την ανησυχία για ευκαιριακές λοιμώξεις και την έλλειψη κλινικής εμπειρίας για αυτά τα φάρμακα. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη που συνέκρινε τη διαχείριση ασθενών με CD σε διάφορες ασιατικές περιοχές, το 40% των ασθενών στη Μελβούρνη της Αυστραλίας ελάμβαναν αντι-TNF σε σύγκριση με το 11% των ασθενών στο Χονγκ Κονγκ (375). Προσεγγίσεις που δεν έχουν δοκιμαστεί ή δεν διαθέτουν στοιχεία αποτελεσματικότητας, όπως η εναλλακτική και συμπληρωματική ιατρική, η ayurvedic ιατρική και η ομοιοπαθητική, αποτελούν κοινή ιατρική πρακτική για τα IBD στη Νότια και Νοτιοανατολική Ασία (374). Τα κύτταρα TH17 και οι οδοί τους μπορεί να έχουν κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής στα IBD. Τα ανώριμα κύτταρα TH17 διαφοροποιούνται σε ώριμα, πολωμένα κύτταρα TH17 σε απόκριση σε προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IL-12, η IL-23, η IL-27 και η IL-35. Ο αποκλεισμός τόσο της IL-12 όσο και της IL-23 είναι αποτελεσματικός στη θεραπεία της χρόνιας εντερικής φλεγμονής τόσο στη CD όσο και στην UC. Πράγματι, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που ενεργοποιούν τα

ΤΗ17 παράγονται σε περίσσεια στα IBD και συσχετίζονται με πολυμορφισμούς γονιδίων ΤΗ17 που σχετίζονται με IBD (376). Ωστόσο, σε πειραματική κολίτιδα σε πειραματόζωα, ο αποκλεισμός της IL-17A οδηγεί σε επιδείνωση της εντερικής φλεγμονής επηρεάζοντας την ακεραιότητα του επιθηλίου, υποδηλώνοντας ότι η IL-17A έχει ρόλο στην προστασία του ιστού. Αντίθετα, η εντερική φλεγμονή μειώνεται σαφώς σε IL-17a-νοκ-άουτ ποντίκια. Η χρησιμότητα της αναστολής της IL-17A για τη θεραπεία ασθενών με CD είναι επίσης αμφιλεγόμενη, καθώς το ανθρώπινο αντι-IL-17A αντίσωμα secukinumab δεν έδειξε όφελος σε ασθενείς με CD (377).

#### 6.1.7. Παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου μετά τη θεραπεία

Οι στόχοι της θεραπείας στα IBD ιστορικά βασίστηκαν στη συμπτωματική απόκριση με καλό έλεγχο των συμπτωμάτων και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Πλέον υπάρχουν αντικειμενικά μέτρα της φλεγμονής που επιτρέπουν τον αυστηρότερο έλεγχο της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η παρακολούθηση της φλεγμονώδους απόκρισης στη θεραπεία περιλαμβάνει δείκτες κοπράνων, ορολογικούς δείκτες, απεικονιστικές μεθόδους και την ενδοσκοπική αξιολόγηση. Η έννοια της «θεραπείας βάσει στόχων» χρησιμοποιεί την αξιολόγηση της απόκρισης τόσο των κλινικών όσο και των φλεγμονωδών παραμέτρων (ορολογικοί δείκτες, δείκτες κοπράνων, ενδοσκόπηση, απεικόνιση) για τον καθορισμό της ύφεσης. Με την πρόοδο που έχει επέλθει στη φαρμακευτική θεραπεία της CD, η έννοια της θεραπείας βάσει στόχων είναι πλέον ρεαλιστική, αλλά υπάρχει ακόμη ανάγκη για μακροπρόθεσμες μελέτες παρατήρησης που θα διαπιστώσουν εάν απαιτείται πλήρης κλινική και φλεγμονώδης ύφεση σε όλους τους ασθενείς (312,378,379).

Οι δείκτες κοπράνων μπορεί να έχουν ρόλο στην μη επεμβατική παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου σε ασθενείς με CD. Μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η λακτοφερίνη όσο και η καλπροτεκτίνη κοπράνων είναι ευαίσθητοι δείκτες της δραστηριότητας της νόσου και συσχετίζονται με έναν αριθμό δεικτών ενδοσκοπικής δραστηριότητας όπως το SES-CD (380,381). Είναι πολλές οι μελέτες που υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα της καλπροτεκτίνης κοπράνων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της μετεγχειρητικής υποτροπής μετά από ειλεοκολεκτομή για τη νόσο του Crohn. Επίπεδα > 100 μg / g δείχνουν ενδοσκοπική υποτροπή με ευαισθησία που αγγίζει το 89% (382,383). Σε ασθενείς με

ύφεση που προκαλείται από infliximab, η τιμή της καλπροτεκτίνης κοπράνων > 160 μg / g έχει ευαισθησία 91,7% και ειδικότητα 82,9% για την πρόβλεψη της υποτροπής (384,385).

Τα επίπεδα της CRP στον όρο έχουν αποδειχθεί ότι έχουν συνεπή ρόλο στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε ασθενείς που λαμβάνουν infliximab. Υψηλά επίπεδα κατά την έναρξη της θεραπείας (> 15 mg / l) προβλέπουν πρωτογενή μη απόκριση στο infliximab με 67% ευαισθησία και 65% ειδικότητα (386). Η ομαλοποίηση της CRP κατά τη διάρκεια της θεραπείας με infliximab στις 14 εβδομάδες συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα συνεχιζόμενης απόκρισης ή ύφεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης (387).

Όσον αφορά την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, έχουν αναπτυχθεί βαθμολογίες φλεγμονής που επιτρέπουν μέσω διαδοχικών εξετάσεων τον προσδιορισμό της απόκρισης στη θεραπεία (388,389). Η βελτίωση της βαθμολογίας σχετίζεται με την κλινική βελτίωση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με infliximab (390). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η βελτίωση των φλεγμονωδών παραμέτρων στην MRE και στη CTE σχετίζεται με μείωση του αριθμού των νοσηλειών, των χειρουργικών επεμβάσεων και της ανάγκης στεροειδών σε ασθενείς με CD λεπτού εντέρου (391). Η ικανότητα εξέτασης ολόκληρου του τοιχώματος του εντέρου για αλλαγές που συνδέονται με ενεργή φλεγμονή είναι επωφελής σε πληθυσμούς ασθενών που δεν μπορούν να αξιολογηθούν ενδοσκοπικά (π.χ. σε ασθενείς με κυρίως συμμετοχή του λεπτού εντέρου στη νόσο). Ο υπέρηχος λεπτού εντέρου έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών για την αξιολόγηση της ενεργότητας της CD. Έχει χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση της CD, στην ανίχνευση εξωαυλικών επιπλοκών, στην ανίχνευση και αξιολόγηση των στενώσεων αλλά και στη παρακολούθηση της νόσου μέσω διαδοχικών εξετάσεων.

Όσον αφορά την ενδοσκόπηση, η βλεννογονική επούλωση έχει γίνει ένας σημαντικός στόχος στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας για τα IBD. Σε ασθενείς με CD, η επούλωση του βλεννογόνου ορίζεται ως η απουσία ελκών ενώ έχουν αναπτυχθεί και συστήματα ενδοσκοπικής βαθμολογίας για τον ποσοτικό προσδιορισμό της βαρύτητας των εξελκώσεων και της φλεγμονής σε περιοχές του εντέρου προσβάσιμες με το κολονοσκόπιο (392). Ο αριθμός των μελετών που έχουν

εξετάσει τη μακροπρόθεσμη επίδραση της βλεννογονικής επούλωσης στη κλινική πορεία της νόσου είναι περιορισμένος. Σε ασθενείς με CD πρώιμου σταδίου, η πλήρης επούλωση του βλεννογόνου μετά από 2 χρόνια θεραπείας προβλέπει παρατεταμένη χωρίς στεροειδή, κλινική ύφεση 3 και 4 ετών από την έναρξη της θεραπείας (393). Άλλα κλινικά αποτελέσματα που σχετίζονται με την βλεννογονική επούλωση σε CD είναι η μείωση του κινδύνου για χειρουργική επέμβαση και για νοσηλεία (394). Το σύστημα βαθμολόγησης SES-CD (395) έχει χρησιμοποιηθεί προοπτικά για την αξιολόγηση της επούλωσης των βλεννογόνων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντι-TNF καθώς και με τον συνδυασμό αντι-TNF / θειοπουρίνες, αποδεικνύοντας ότι οι ενδοσκοπικές αλλαγές μπορούν να μετρηθούν με τη χρήση του. Επιπλέον, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της βελτίωσης του SES-CD, της βλεννογονικής επούλωσης και της κλινικής ύφεσης (396,397). Στον ασθενή που έχει υποβληθεί σε ειλεοκολεκτομή, η εκτίμηση των ενδοσκοπικών βλαβών πλησίον της αναστόμωσης φαίνεται να εντοπίζει ασθενείς που είναι πιθανό να έχουν κλινική υποτροπή της CD (398). Η εκτίμηση αυτών των βλαβών γίνεται με το σκορ ενδοσκοπικής δραστηριότητας που είναι γνωστό ως σκορ Rutgeerts το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στην αξιολόγηση μετεγχειρητικών ασθενών (399).

## 6.2. UC – Θεραπεία / Διαχείριση

Η θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με UC κυρίως εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου, την έκταση της φλεγμονής και την εξέλιξή της με την πάροδο του χρόνου (400,401). Ωστόσο, ο θεραπευτικός στόχος πρέπει να είναι παρόμοιος για όλους ασθενείς, δηλαδή, η επίλυση της ορθικής αιμορραγίας και διάρροιας καθώς και της ευθρυπτότητας των βλεννογόνων και των ελκών στην ενδοσκόπηση, όλα μέσα σε 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (312). Σε ασθενείς με οξεία σοβαρή κολίτιδα όπως αυτή ορίζεται με τα κριτήρια Truelove and Witts, απαιτείται αμέσως εισαγωγή στο νοσοκομείο (402).



Πίνακας 9: Κριτήρια Truelove and Witts.

Table 1 | **Truelove and Witts criteria classification of severity of ulcerative colitis<sup>o</sup>**

Activity	Mild	Moderate	Severe
Number of bloody stools per day	<4	4–6	>6
Temperature (°C)	Afebrile	Intermediate	>37.8
Heart rate	Normal	Intermediate	>90
Haemoglobin level (g/l)	>110	105–110	<105

Adapted from Truelove, S. C. & Witts, L. J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.* **2**, 1041–1048 (1955).

Σε αυτή την περίπτωση η διεπιστημονική προσέγγιση είναι θεμελιώδης και η επικοινωνία με έναν χειρουργό του παχέος εντέρου συνιστάται κιάλας τη στιγμή της εισαγωγής του ασθενούς. Μερικές φορές, μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση έκτακτης ανάγκης αμέσως όπως στη περίπτωση τοξικού μεγάλου, διάτρησης ή μαζικής αιμορραγίας. Αν και η έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να αναβάλλεται σε σοβαρές περιπτώσεις, είναι ζωτικής σημασίας προηγουμένως να αποκλειστούν άλλα, παρόμοιας κλινικής εικόνας, νοσήματα της διαφορικής διάγνωσης, συμπεριλαμβανομένης της μόλυνσης από *C. difficile*. Μια περιορισμένη εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση χωρίς προετοιμασία του εντέρου θα πρέπει να διενεργείται για να εκτιμηθεί η σοβαρότητα της νόσου καθώς και για να ληφθούν βιοψίες βλεννογόνου για να αποκλειστεί η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Σε όλες τις περιπτώσεις, ενδείκνυται ο έλεγχος λανθάνουσας φυματίωσης και ιού της ηπατίτιδας Β κατά τη στιγμή της εισαγωγής για την αποφυγή καθυστέρησης χορήγησης της ενδεχόμενης θεραπείας διάσωσης με αντι-TNF παράγοντα. Οι ασθενείς αυτοί (με οξεία σοβαρή ελκώδη κολίτιδα) πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιθετική φαρμακευτική θεραπεία, ξεκινώντας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή

(315).

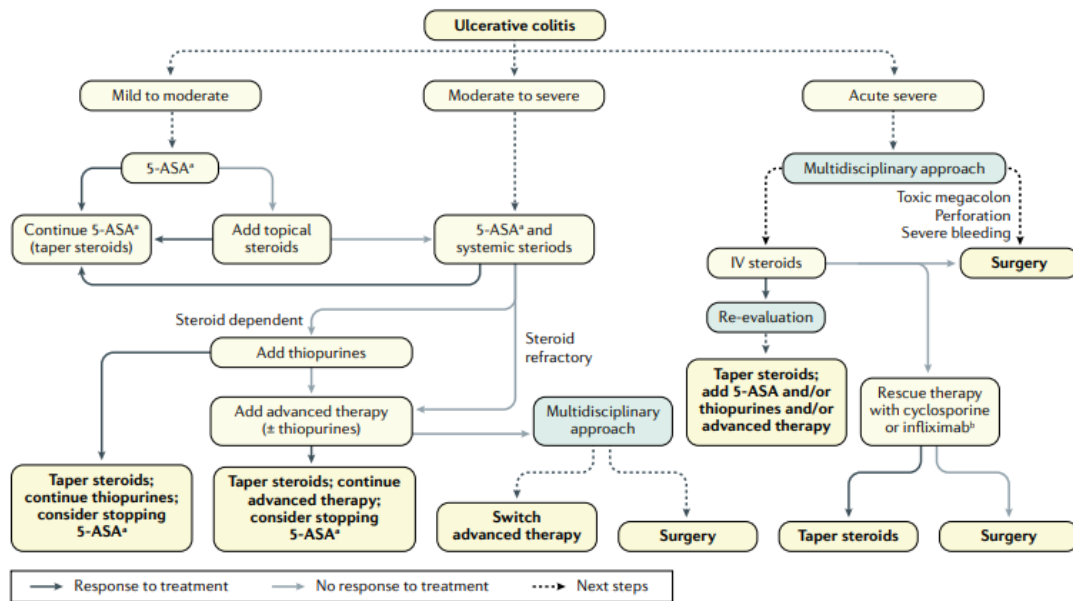


Fig. 5 | Management of ulcerative colitis according to disease severity. The conventional treatment approach is to step-up from 5-aminosalicylate (5-ASA) with or without topical therapy followed by thiopurines, steroids and advanced therapy according to disease severity and patient response to systemic steroids. Advanced therapy includes anti-tumour necrosis factor (TNF) therapy, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, tacrolimus and cyclosporine. The multidisciplinary team approach involves physicians, surgeons, nurses, pharmacists and dieticians, and such an approach has an important role in making critical decisions. IV, intravenous. \*5-ASA could probably be discontinued once endoscopic response (that is, Mayo subscore 0 or 1) has been achieved. \*Consider other advanced therapies.

Εικόνα 7: Θεραπευτική προσέγγιση στη UC.

Καθώς οι ασθενείς με ενεργό UC (και ιδιαίτερα με οξεία βαριά ελκώδη κολίτιδα) έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής (403), τα αντιπηκτικά και συγκεκριμένα η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι απαραίτητα. Επιπλέον τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D πρέπει να ξεκινούν στους ασθενείς με οξεία βαριά ελκώδη κολίτιδα στην οποία χορηγούνται κορτικοειδή όπως επίσης να τους γίνεται επαρκή αντικατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά με πολυεπιστημονικό τρόπο με τη συμμετοχή ιατρών, χειρουργών, ακτινολόγων, ειδικών νοσοκόμων, φαρμακοποιών και διαιτολόγων. Η αποτυχία των ενδοφλέβων κορτικοστεροειδών κατά την 3-5 ημέρα θα πρέπει να οδηγεί στην άμεση θεραπεία διάσωσης με κυκλοσπορίνη, infliximab ή με χειρουργική επέμβαση (315,401,402,404).

Οι αρχές της διαχείρισης είναι βασικά οι ίδιες σε ηλικιωμένους και νεότερους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, σε παιδιατρικούς ασθενείς, οι διατροφικές και ψυχολογικές πτυχές απαιτούν μεγαλύτερη προσοχή, ενώ οι συννοσηρότητες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων

ασθενών (400,405). Επιπλέον, κάποιες προχωρημένες θεραπείες, όπως το tofacitinib και το ustekinumab, δεν έχουν έχει εγκριθεί για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς παρόλο που η πλειοψηφία των περιπτώσεων UC παιδικής έναρξης παρουσιάζεται ως εκτεταμένη κολίτιδα που προσβάλλει ολόκληρο το παχύ έντερο, με πιο επιθετική πορεία (406). Αντίθετα, αν και η σοβαρότητα της καθυστερημένης έναρξης νόσου σε ενήλικες ασθενείς (έναρξη νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία) είναι συγκρίσιμη με εκείνη των ασθενών με πρώιμη έναρξη (405), η επίδραση των συννοσηροτήτων, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια πιο κρίσιμη πορεία νόσου και σε επιπλοκές που σχετίζονται με τη νόσο, πρέπει πάντα να εξετάζεται (407).

#### 6.2.1. Φαρμακευτική διαχείριση

Οι περισσότεροι ασθενείς με UC μπορούν να αντιμετωπιστούν στο εξωτερικό τακτικό ιατρείο και να θεραπευτούν επιτυχώς με οδηγό τη συμπτωματολογία τους βάσει μίας σταδιακά εντατικοποιούμενης θεραπευτικής προσέγγισης (step-up) που περιλαμβάνει 5-ASA, κορτικοστεροειδή και θειοπουρίνες, όπως αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη (401) (Bl. image). Πράγματι, οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια, αριστερή ή εκτεταμένη κολίτιδα θα επωφεληθούν περισσότερο από μια συνδυαστική θεραπεία που αποτελείται από 5-ASA per os και per rectum ή και κορτικοειδή (408). Σε ασθενείς που αποτυγχάνουν σε αυτήν την θεραπεία πρώτης γραμμής με 5-ASA συνιστάται η χορήγηση από του στόματος κορτικοστεροειδών. Τα τοπικά στεροειδή, όπως η διπροπιονική μπεκλομεθαζόνη και η βουδεσονίδη MMX, προτιμώνται έναντι των συστημικών στεροειδών λόγω του ανώτερου προφίλ ασφάλειας (409). Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να μειώνονται στη δοσολογία τους έως τη διακοπή τους μετά την επίτευξη κλινικής ύφεσης (ορίζεται ως έλλειψη αιμορραγίας και αυξημένων κενώσεων) για την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ όσον αφορά τα 5-ASA η θεραπεία με αυτά πρέπει να συνεχίζεται για τη διατήρηση της ύφεσης. Ασθενείς με κορτικοανθεκτική ή εξαρτώμενη από κορτικοστεροειδή UC θα πρέπει να επανεκτιμώνται για να ξεκινούν επιπλέον φαρμακευτική θεραπεία (400,401). Αν και οι θειοπουρίνες είναι αποτελεσματικές στη διατήρηση της ύφεσης σε εξαρτώμενη από κορτικοστεροειδή UC, η μεθοτρεξάτη δεν είναι τόσο αποτελεσματική τόσο ως επαγωγική της ύφεσης θεραπεία όσο και ως θεραπεία συντήρησης (410,411). Από την άλλη πλευρά, η

χρήση των θειοπουρινών αμφισβητείται όλο και περισσότερο σήμερα λόγω της αργής έναρξης της δράσης τους, καθώς και λόγω των αυξανόμενων αποδεικτικών στοιχείων για δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η καταστολή του μυελού των οστών και η ηπατοτοξικότητα, η παγκρεατίτιδα, ο αυξημένος κίνδυνος μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και το λέμφωμα (401).

## 6.2.2. Προηγμένες θεραπείες

### 6.2.2.1. Αντι-TNF Θεραπείες

Από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, αρκετοί βιολογικοί παράγοντες και μικρά μόρια έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή UC. Ωστόσο, στις περισσότερες χώρες, αυτά τα αποτελεσματικά φάρμακα είναι διαθέσιμα μόνο για ασθενείς που προηγουμένως απέτυχαν στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και / ή θειοπουρίνες. Οι βιολογικές αντι-TNF θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των infliximab, adalimumab και golimumab, έχουν γίνει απαραίτητες στη διαχείριση της UC. Σε μία μελέτη σύγκρισης με εικονικό φάρμακο, σημαντικό ποσοστό ασθενών με μέτρια έως σοβαρή UC που έλαβαν ενδοφλέβιο infliximab πέτυχαν κλινική ανταπόκριση, κλινική ύφεση και επούλωση του βλεννογόνου στις 8, 30 και 54 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας αντίστοιχα (412). Σημειωτέον, οι ασθενείς που πέτυχαν βραχυπρόθεσμη επούλωση του βλεννογόνου (ορίζεται ως ενδοσκοπικό Mayo sub-score 0 ή 1 την εβδομάδα 8) είχαν καλύτερο μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα, συμπεριλαμβανομένης της χρονικά μεγαλύτερης χωρίς υποτροπές και χωρίς κολεκτομή επιβίωσης (413). Επιπλέον, η συνδυαστική θεραπεία με infliximab και αζαθειοπρίνη ήταν ανώτερη από την μονοθεραπεία με infliximab για την επίτευξη κλινικής ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή την 16η εβδομάδα (414). Στη μελέτη ULTRA 2, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υποδόρια χορήγηση adalimumab πέτυχαν κλινική ανταπόκριση και κλινική ύφεση στις 8 εβδομάδες αλλά και επούλωση του βλεννογόνου στις 52 εβδομάδες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ στο παρελθόν θεραπεία με αντι-TNF (415). Επιπλέον, η θεραπεία με adalimumab συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό νοσηλειών σχετιζόμενων με την UC ή με αντιδράσεις στο φάρμακο, απ' ότι η

θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Τέλος, στη μελέτη PURSUIT, η θεραπεία με υποδόριο golimumab συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης καθώς και επούλωσης του βλεννογόνου στις 6 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (416).

#### 6.2.2.2. Θεραπεία κατά της προσκόλλησης

Η μελέτη GEMINI 1 ξεκάθαρα έδειξε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με το αντίσωμα έναντι των  $\alpha 4\beta 7$ -ιντεγκρινών, του ενδοφλέβιου vedolizumab, στην πρόκληση και στη διατήρηση της κλινικής ύφεσης αλλά και της επούλωσης του βλεννογόνου σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή UC (417). Ωστόσο, οι ασθενείς που προηγουμένως είχαν αποτύχει στη θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες έδειξαν χαμηλότερη ποσοστά αποτελεσματικότητας στη θεραπεία με το vedolizumab σε σύγκριση με τους ασθενείς με δεν είχαν λάβει ποτέ τέτοια θεραπεία. Αν και παρατηρήθηκαν ήδη σημαντικές διαφορές αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην 6η εβδομάδα θεραπείας, η έναρξη της δράσης του vedolizumab γενικά θεωρείται βραδύτερη από αυτήν των αντι-TNF παραγόντων. Συνολικά κατά τη διάρκεια ολόκληρου του προγράμματος φάσης III της θεραπείας με vedolizumab έως και τα 5 χρόνια παρακολούθησης (n = 2.830, εκ των οποίων 1.107 με UC), το φάρμακο επέδειξε ένα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας (418). Η θεραπεία με vedolizumab δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων ενώ συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό εντερικών λοιμώξεων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, οι αντιδράσεις έγχυσης (υπερευαισθησία που αναπτύσσεται μετά τη χορήγηση φαρμάκου) ήταν σπάνιες, επισημαίνοντας τον χαμηλό κίνδυνο ανοσογονικότητας αυτού του μορίου. Σε μία νέα head-to-head μελέτη, το vedolizumab αποδείχθηκε ανώτερο από το adalimumab στην επίτευξη ύφεσης την εβδομάδα 54 (419). Μια υποδόρια σύνθεση του vedolizumab που αναπτύχθηκε έχει αποδειχθεί ότι ήταν τόσο αποτελεσματική όσο το ενδοφλέβιο φάρμακο ως θεραπεία συντήρησης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας έως την εβδομάδα 52 (420).

#### 6.2.2.3. Αντι-IL-12 / IL-23p40 θεραπεία

Το Ustekinumab είναι ένα αντι-IL-12 / IL-23p40 αντίσωμα που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της CD. Στη κλινική μελέτη φάσης III (UNIFI) στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή UC αναδείχθηκε ότι το ustekinumab ήταν αποτελεσματικό στην πρόκληση κλινικής ύφεσης στις 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας (421). Το υποδόριο ustekinumab κάθε 8 ή 12 εβδομάδες ήταν επίσης αποτελεσματικό ως θεραπεία συντήρησης για τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην ενδοφλέβια επαγωγική θεραπεία. Οι ασθενείς που προηγουμένως είχαν αποτύχει στην αντι-TNF θεραπεία παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά απόκρισης και ύφεσης στην ίδια μελέτη, όπως παρατηρείται και στη θεραπεία με άλλους βιολογικούς παράγοντες. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα του ustekinumab είναι συγκρίσιμες με αυτές του vedolizumab (422).

#### 6.2.2.4. Αναστολείς JAK

Το tofacitinib, ένα από του στόματος χορηγούμενο μικρό μόριο που στοχεύει κατά προτίμηση τη JAK1 και τη JAK3 κινάση, έδειξε αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μέτρια-σοβαρή UC. Στις μελέτες OCTAVE, τα ποσοστά της κλινικής ύφεσης και της βλεννογονικής επούλωσης ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα θεραπείας με tofacitinib παρά στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (423). Επιπλέον, οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία με αντι-TNF έδειξαν τα καλύτερα ποσοστά ύφεσης και επούλωσης, αλλά το tofacitinib ήταν επίσης σημαντικά αποτελεσματικό και σε αντι-TNF-έμπειρους ασθενείς. Αν και το προφίλ ασφάλειας των αναστολέων JAK είναι γενικά αποδεκτό, μακροχρόνιες μελέτες ασφάλειας ανέφεραν υψηλό κίνδυνο για την επανενεργοποίηση του έρπητα ζωστήρα. Μια μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξε μια πενταπλάσια αύξηση των πνευμονικών εμβολών σε ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση tofacitinib (10 mg δύο φορές την ημέρα) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab (424). Σημειωτέον, όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν σημαντικές καρδιαγγειακές συννοσηρότητες και ο απόλυτος κίνδυνος θρόμβωσης δεν παρουσιάστηκε. Επομένως, ο κίνδυνος ειδικά στην UC είναι επί του παρόντος άγνωστος (425).

#### 6.2.3. Χειρουργική διαχείριση

Παρά την πρόοδο στην ιατρική θεραπεία, το 20–25% των ασθενών με UC απαιτούν τελικά χειρουργική επέμβαση. Σε μια επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ του 1970 και του 2004 από το Olmsted County, Μινεσότα, ΗΠΑ, το ποσοστό της αθροιστικής πιθανότητας κολεκτομής από τη στιγμή της διάγνωσης ήταν 13,1%, 18,9% και 25,4% στα 5, 10 και 20 χρόνια (426) αντίστοιχα. Μία πληθυσμιακή μελέτη που διεξήχθη μεταξύ 1987 και 2008 στη Μανιτόμπα του Καναδά ανέδειξε ότι η αθροιστική συχνότητα διενέργειας κολεκτομής σε ασθενείς με UC ήταν 7,5%, 10,4% και 14,8% στα 5, 10 και 20 χρόνια νόσου, αντίστοιχα (427). Ωστόσο, τα δεκαετή ποσοστά κολεκτομής έχουν μειωθεί σημαντικά με την πάροδο του χρόνου (12,2% μεταξύ 1987 και 1991, 11,2% μεταξύ 1992 και 1996 και 9,3% μεταξύ 1997 και 2001) (428). Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η πτωτική τάση προηγήθηκε της έναρξης χρήσης των βιολογικών θεραπειών. Μια πληθυσμιακή μελέτη από το Calgary Health Zone, στο Καναδά, που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1997 και 2009, επίσης έδειξε σημαντική πτώση των εκλεκτικών κολεκτομών για την UC, με μέση ετήσια μεταβολή - 7,4% (95% CI -10,8% έως - 93,9%) (429). Μια Σουηδική μελέτη πληθυσμού που πραγματοποιήθηκε στην τρέχουσα εποχή των βιολόγων παραγόντων παρατήρησε μια παρόμοια τάση, με μειωμένα ποσοστά κολεκτομής. Ωστόσο, το ποσοστό των έκτακτων κολεκτομών διάσωσης παρέμεινε σταθερό, με μέση ετήσια μεταβολή -1,4% (95% CI - 4,8% σε 2,0%) (429). Η εκτεταμένη χρήση ανοσορρυθμιστικών φαρμάκων και βιολογικών παραγόντων εικάζεται ότι θα συμβάλει περαιτέρω στην μείωση των τρεχόντων ποσοστών κολεκτομής, αν και αυτή η εικασία πρέπει να επαληθευτεί με μελέτες.

Οι κύριες ενδείξεις για κολεκτομή σε ασθενείς είναι η φαρμακευτικά ανθεκτική UC, η κακή ανοχή στα φάρμακα και η νεοπλασία που σχετίζεται με UC. Τα πρότυπα της χειρουργικής θεραπείας περιλαμβάνουν την κολεκτομή ή την πρωκτοκολεκτομή με μόνιμη τελική ειλεοστομία τύπου Brooke και την αποκαταστατική πρωκτοκολεκτομή (RPC) με την κατασκευή πυελικής ή κοιλιακής νεολυκήθου (pouch). Η RPC συνήθως σε στάδια έχει γίνει η χειρουργική θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με UC που απαιτούν κολεκτομή. Η RPC περισσότερων του ενός σταδίων και η χειρουργική επέμβαση δημιουργίας pouch προορίζονται για ασθενείς

με κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών. Οι αναφερόμενοι συνήθεις παράγοντες κινδύνου για μετεγχειρητικές επιπλοκές περιλαμβάνουν την κεραυνοβόλο κολίτιδα (427), τις σοβαρές υπολευκωματιναιμία και αναιμία (430), την ανοσοκαταστολή από υποπρωτεϊναιμία, την προεγχειρητική μετάγγιση αίματος και τη χρήση κορτικοστεροειδών ή βιολογικών παραγόντων (430-432). Ωστόσο, τα ευρήματα σχετικά με την επίδραση της προεγχειρητικής χρήσης αντι-TNF παραγόντων (433-435) ή αντι-ιντεγκρινικών παραγόντων (436) στις μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι ασυνεπή. Πιστεύεται ότι η RPC τριών σταδίων συμβάλει στη μείωση του κινδύνου μετεγχειρητικών ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων που σχετίζονται με προηγούμενη χρήση αντι-TNF θεραπείας ή θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή (437).

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, τα χειρουργικά δόγματα και οι τεχνικές έχουν εξελιχθεί παράλληλα με την καλύτερη κατανόηση των διεργασιών της νόσου και των αποτελεσμάτων της υποκείμενης νόσου και της πυελική ανατομίας στη χειρουργική έκβαση. Διάφορες διαμορφώσεις του ειλεϊκού pouch έχουν σχεδιασθεί (Εικ. 8), με το J pouch, το S pouch και το K pouch να είναι τα πιο κοινά.



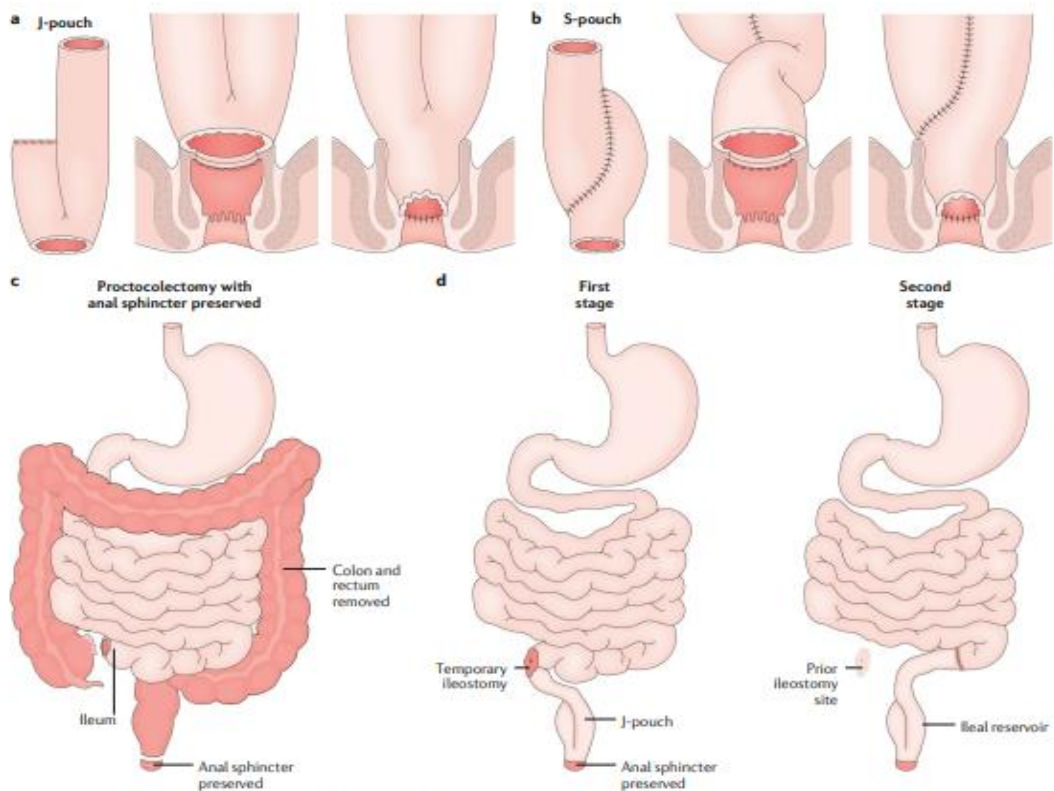


Fig. 6 | **Ileal pouch-anal anastomoses.** The choice among pelvic pouches (J-pouch or S-pouch) versus abdominal pouches (K-pouch) is determined by the patient's anatomy (for example, BMI, length of mesentery and functioning of anal sphincter) and the available surgical expertise. Various forms of construction of ileal pouch-anal anastomosis pattern include hand-sewn versus stapled and with mucosectomy versus without mucosectomy. **a** | J-pouch (left) with a stapled anastomosis and without mucosectomy (middle) is the preferred surgical modality, which is easier to perform and provides better functional outcome than hand-sewn anastomosis with mucosectomy. J-pouch with mucosectomy and hand-sewn anastomosis are commonly performed in patients with ulcerative colitis with dysplasia in the rectum or sigmoid colon (right). **b** | S-pouch (left) with a stapled anastomosis and without mucosectomy (middle) reserved for those with a short mesentery. S-pouch with mucosectomy and hand-sewn anastomosis can also be performed (right). **c** | Total proctocolectomy with preservation of the anal sphincter. **d** | Two-stage restorative proctocolectomy with total proctocolectomy, construction of the J-pouch, and diverting loop ileostomy as stage 1 (left) and closure of the loop ileostomy as stage 2 (right).

Εικόνα 8: Τύποι ειλεοπρωκτικών αναστομώνσεων με δημιουργία νεολυκήθου.

Η διαδικασία J-pouch είναι αυτή που συνήθως εκτελείται σε ασθενείς με ανθεκτική UC ή νεοπλασία που σχετίζεται με UC. Συμπληρωματική βλεννογονεκτομή της ορθικής μανσέτας συχνά πραγματοποιείται σε ασθενείς με UC και δυσπλασία του ορθού ή του σιγμοειδούς κατά την κατασκευή της νεολυκήθου. Η λαπαροσκοπική προσέγγιση για την RPC με ειλεο-ορθική αναστόμωση και κατασκευή pouch (IPAA) έχει αποκτήσει ορμή (438). Αν και η λαπαροσκοπική προσέγγιση προσφέρει μικρότερη τομή και ταχύτερο χρόνο ανάκαμψης από την ανοιχτή χειρουργική επέμβαση, δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη θνησιμότητα ή στις μετεγχειρητικές επιπλοκές (439).

Η αποκαταστατική πρωκτοκολεκτομή με IPAA έχει γίνει τη χειρουργική θεραπεία εκλογής για ασθενείς με UC ή οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση που απαιτούν

κολεκτομή. Η χειρουργική επέμβαση IPAA έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς διατηρεί τη φυσική οδό της αφόδευσης. Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση και ταξινομούνται σε πέντε κύριες κατηγορίες: 1) Τις δομικές επιπλοκές, όπως στένωση, αναστομωτικές διαρροές, το απόστημα, την πρόπτωση του κόλπου και το κοιλικό συρίγγιο. 2) Τις φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως η rouchitis, η de novo CD του rouch και η cuffitis (φλεγμονή της βλεννογονικής μανσέτας, που δημιουργήθηκε κατά την IPAA). 3) Τις λειτουργικές διαταραχές, όπως το σύνδρομο του ευερέθιστου rouch και της δυσλειτουργικής αφόδευσης. 4) Τις νεοπλαστικές καταστάσεις, όπως το αδenoκαρκίνωμα της πρωκτικής μανσέτας ή πρωκτικής ζώνης μετάβασης. 5) Τις μεταβολικές ανωμαλίες, όπως η ανεπάρκεια σιδήρου ή βιταμίνης D και η νεφρολιθίαση (440). Η σχετικά συχνή εμφάνιση τέτοιων ανεπιθύμητων επακόλουθων της RPC με IPAA θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την διερεύνηση των χειρουργικών επιλογών σε ασθενείς με φαρμακευτικά ανθεκτική UC ή με νεοπλασία που σχετίζεται με UC.

#### 6.2.4. Παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου μετά τη θεραπεία

##### 6.2.4.1. Κλινική παρακολούθηση

Στο παρελθόν, η διαχείριση της νόσου είχε ως στόχο τον έλεγχο των συμπτωμάτων, όπως η αιμορραγία από το ορθό και η αυξημένη συχνότητα των κινήσεων του εντέρου (441). Η αξιολόγηση συμπτωμάτων παραμένει μια σημαντική πτυχή της προσέγγισης στην UC επειδή χρησιμοποιείται εύκολα στο κλινικό περιβάλλον (442), είναι ευρέως αποδεκτή από ασθενείς και γιατρούς, και εξακολουθεί να είναι καθοριστικός παράγοντας κατά την εξέταση της σοβαρότητας της νόσου, της ανάγκης για εισαγωγή στο νοσοκομείο και της ένδειξης για χειρουργική επέμβαση (441). Η υιοθέτηση τυποποιημένων κλινικών βαθμολογιών, όπως τα κριτήρια Truelove και Witts (315) και το Mayo skor (313), επιτρέπουν μια πιο αντικειμενική αξιολόγηση της ασθένειας και ενώ είναι αυτά που χρησιμοποιούνται συχνά σε κλινικές μελέτες (413,314), δεν έχουν ακόμη επικυρωθεί. Αυτή η προσέγγιση, που στοχεύει στον έλεγχο και τον μετριασμό των συνεπειών της φλεγμονής, δεν στοχεύει την ίδια τη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι η συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων και ενδοσκοπικών ευρημάτων στην UC είναι

καλύτερη από ό, τι για τη CD, ενώ μελέτες αναφέρουν καλή συσχέτιση μεταξύ της ενδοσκοπικής εικόνας και της συχνότητας κενώσεων και ιδιαίτερα των επεισοδίων πρωκτικής αιμορραγίας. Παρόλα αυτά, η συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων και της εντερικής φλεγμονής είναι ατελής (443). Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς σε κλινική ύφεση εμφανίζουν φλεγμονή του βλεννογόνου κατά την ενδοσκόπηση (444). Επιπλέον, υπάρχει σημαντική επικάλυψη μεταξύ της κλινικής παρουσίας των IBD και άλλων καταστάσεων, όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και η λοιμώδης κολίτιδα με αποτέλεσμα η κλινική αξιολόγηση των ασθενών με IBD στις περιπτώσεις τέτοιων συνυπαρχόντων καταστάσεων να είναι παραπλανητική (442). Αρκετές μελέτες αναφέρουν την ύπαρξη ασθενών με UC σε μακροχρόνια ύφεση που παρουσιάζουν IBS συμπτώματα (κοιλιακός πόνος, αυξημένη συχνότητα κοπράνων) τα οποία εμφανίζονται δύο έως τρεις φορές πιο συχνά σε αυτούς τους ασθενείς από ότι στους φαινομενικά υγιείς (445). Άλλες μελέτες έχουν αναδείξει αυξημένη συχνότητα κοπράνων σε έως και 27% των ασθενών με UC και πλήρη ενδοσκοπική και ιστολογική επούλωση, υποδηλώνοντας τον πιθανό ρόλο της μη φλεγμονώδους λειτουργικής βλάβης του εντέρου (446). Τέλος, η κλινική ύφεση σε ασθενείς με UC και λήψη εικονικού φαρμάκου έφτασε το 15% σε μία συστηματική ανασκόπηση κλινικών μελετών (447) ενώ υπάρχουν και τεκμηριωμένα στοιχεία ότι η επίτευξη κλινικής ύφεσης χωρίς βλεννογονική επούλωση δεν συσχετίζεται με μειωμένα ποσοστά νοσηλείας ή κολεκτομής με την πάροδο των ετών (36,448).

#### 6.2.4.2. Ενδοσκόπηση

Η ενδοσκόπηση (κολονοσκόπηση) αποτελεί τη «χρυσή» μέθοδο για την παρακολούθηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων στην UC και είναι η μέθοδος σύγκρισης αποτελεσματικότητας όλων των προς αξιολόγηση μεθόδων. Μετά τη θεραπευτική παρέμβαση η αναζήτηση ενδοσκοπικής επούλωσης (βλεννογονικής) είναι του ζητούμενο καταληκτικό σημείο όλων των θεραπειών, η οποία όμως αξιολογείται με τη βοήθεια διαφορετικών συστημάτων βαθμονόμησης της ενδοσκοπικής ενεργότητας της νόσου.

Ενδοσκοπικά, η ενεργή UC μπορεί να εμφανίζεται με διάφορες βλεννογονικές ανωμαλίες, με τα πιο συχνά παρατηρούμενα να είναι το ερύθημα, ευθρυπτότητα

του βλεννογόνου, η αυτόματη αιμορραγία, η απώλεια του αγγειακού μοτίβου, οι διαβρώσεις και τα έλκη (311). Η έννοια της βλεννογονικής επούλωσης στην UC αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1955 από τους Truelove και Witts (315), αλλά πού πρέπει να ορίζεται η νοητή γραμμή που διαχωρίζει την ενδοσκοπικά ενεργή νόσο από την επούλωση του βλεννογόνου και ποιες βλάβες είναι πιο σημαντικές κατά την αξιολόγηση της κλινικής πορείας και της πρόγνωση της νόσου, παραμένουν αμφιλεγόμενα ζητήματα. Εν μέρει, η ετερογένεια στον ορισμό της επούλωσης πηγάζει από την παρουσία ενός μεγάλου αριθμού ενδοσκοπικών βαθμονομήσεων, εκ των οποίων η καθεμία αποτελείται από το δικό της σύνολο μεταβλητών, με αποτέλεσμα την ύπαρξη περισσότερων από 20 διαφορετικών ορισμών της βλεννογονικής επούλωσης. Το ενδοσκοπικό συστατικό του κλινικού σκορ Mayo (MES), που παρουσιάστηκε το 1987, είναι σήμερα το πιο χρησιμοποιούμενο σύστημα ενδοσκοπικής βαθμονόμησης της βαρύτητας της νόσου στην κλινική πρακτική (313). Περιλαμβάνει τις μεταβλητές: ερύθημα, απώλεια αγγειακού μοτίβου, ευθρυπτότητα, αυτόματη αιμορραγία, διαβρώσεις και έλκη. Το σκορ κυμαίνεται από 0 έως 3 με την βλεννογονική επούλωση να θεωρείται κλασικά ως βαθμολογία 0 (φυσιολογικός βλεννογόνος) ή 1 (βλεννογόνο ερύθημα, μειωμένο αγγειακό μοτίβο, ήπια ευθρυπτότητα) (392). Το Mayo Endoscopic Score (MES) έχει πολλές αδυναμίες με τη σημαντικότερη να είναι το χαμηλό ποσοστό συμφωνίας μεταξύ των παρατηρητών (442), το οποίο, μέχρι τώρα, αποκλείει την επικύρωσή του παρά την ευρεία χρήση του (413). Το 2007, ο Διεθνής Οργανισμός για τη Μελέτη των IBD θεώρησε τη βλεννογονική επούλωση ως την απουσία ευθρυπτότητας, αίματος, διαβρώσεων και ελκών σε όλα τμήματα του βλεννογόνου του εντέρου (449), ενώ το ερύθημα και η απώλεια του αγγειακού μοτίβου δεν αποκλείουν τον ορισμό της. Σε συμφωνία με αυτόν τον ορισμό, οι περισσότερες κλινικές μελέτες με αντι-TNFa λαμβάνοντας υπόψη την ευθρυπτότητα ως MES 2 την εξαίρεσαν ως περίπτωση βλεννογονικής επούλωσης (413,412,450). Ωστόσο, ορισμένες μελέτες ανέφεραν πρόσφατα σημαντικές διαφορές στα κλινικά αποτελέσματα, όπως τα κλινικά ποσοστά υποτροπής, νοσηλείας και χειρουργικής επέμβασης, μεταξύ ασθενών με MES 0 και MES 1 (451-453), ενώ άλλες βρήκαν σημαντική σχέση μεταξύ του MES 0 και της πιθανότητας επίτευξης ιστολογικής επούλωσης (454). Οι

πρόσφατες οδηγίες της ECCO θεωρούν την ενδοσκοπική ύφεση ως MES  $\leq 1$ , αλλά ως βαθιά βλεννογονική επούλωση το MES 0 (455).

Η βαθμολογία Baron, που αναπτύχθηκε το 1964, είναι μια άλλη βαθμολογία που χρησιμοποιείται συχνά. Σε αυτή τη βαθμολογία, η παρουσία ελκών απουσιάζει ως μεταβλητή και η βλεννογονική επούλωση ορίζεται ως η απουσία της ευθρυπτότητας (456). Εκτός του τελευταίου έχουν αναπτυχθεί και άλλα σκορ ενδοσκοπικής βαθμονόμησης, όπως το Rachmilewitz Endoscopic Index (457) και το St. Mark's Index (458), ενώ ορισμένοι συγγραφείς απλώς χρησιμοποιούν απομονωμένα ενδοσκοπικά ευρήματα για τη διάκριση της φλεγμονώδους ενεργότητας από την επούλωση του βλεννογόνου (459). Πιο πρόσφατα, ο ενδοσκοπικός δείκτης Ulcerative Colitis Endoscopy Index of Severity (UCEIS) εισήχθη στην κλινική πρακτική (318), και συμπεριλαμβάνει την αιμορραγία, το αγγειακό μοτίβο και τις διαβρώσεις / έλκη ως μεταβλητές. Αυτό το σκορ έχει δείξει εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών (319) και σημαντικότερη συσχέτιση με τα κλινικά αποτελέσματα, τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση και τη βελτίωση του βλεννογόνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σύγκριση με το σκορ Mayo (460). Από την άλλη πλευρά και αυτό έχει επικυρωθεί μόνο εν μέρει (319) και στερείται καθορισμένων ορίων για τη σοβαρότητα της ενδοσκοπικής ενεργότητας της νόσου και για την βλεννογονική επούλωση. Τέλος, μέχρι σήμερα, η βαθμονόμηση Ulcerative Colitis Colonoscopy Index of Severity (UCCIS) είναι η μόνη προοπτικά επικυρωμένη βαθμολογία (461), που δείχνει καλή συσχέτιση με τους κλινικούς δείκτες και τη κλινική δραστηριότητα, αλλά απαιτεί την αξιολόγηση από ειδικούς έξι διαφορετικών μεταβλητών και δεν ορίζει κανένα συγκεκριμένο όριο για την βλεννογονική επούλωση. Ο Πίνακας 10 συνοψίζει τα διαφορετικά συστήματα ενδοσκοπικής βαθμονόμησης για την UC, καθώς και τις περιλαμβανόμενες μεταβλητές τους και τα κατώτατα όρια για τη βλεννογονική επούλωση, κατά περίπτωση.

Πίνακας 10: Τα διαφορετικά συστήματα ενδοσκοπικής βαθμονόμησης για την UC, καθώς και τις περιλαμβανόμενες μεταβλητές τους και τα κατώτατα όρια για τη βλεννογονική επούλωση, κατά περίπτωση.

#### Mucosal Healing in Ulcerative Colitis

**Table 1** Ulcerative colitis endoscopic activity scoring systems

Score	Variables	Score range	Score for MH	Validated
Mayo endoscopic score (MES) [29]	Erythema Vascular pattern Friability <sup>a</sup> Bleeding	0-3	0-1 or 0 <sup>b</sup>	No
Baron Score [30]	Erosions and ulcers Granularity Erythema Vascular pattern Friability Bleeding	0-3	0-1 <sup>c</sup>	No
Rachmilewitz endoscopic index [33]	Erosions and ulcers Granularity Vascular pattern Bleeding	0-12	0-4	No
St Mark's Index [34]	Mucosal damage (erosions, ulcers, exudate) Friability Exudate Bleeding	0-2	0	No
Truelove and Witts [6]	Temporal evolution <sup>d</sup>	0-3	Not defined	No
Ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) [36]	Vascular pattern Bleeding	0-8	Not defined	Partially
Ulcerative colitis colonoscopic index of severity (UCCIS) [39]	Erosions and ulcers Granularity Vascular pattern Friability and Bleeding Erosions and ulcers Segmental and global assessment <sup>e</sup>	0-16	Not defined	Yes, prospectively

MH mucosal healing

<sup>a</sup> In the modified Mayo Score, any friability scores as MES 2

<sup>b</sup> 0-1 is considered in most clinical trials; recent evidence points towards MES 0 as the most accurate representation of MH

<sup>c</sup> Any mucosal abnormality, except friability, is considered MH

<sup>d</sup> This score bases its assessment on comparison with previous observations, and lacks defined endoscopic descriptors

<sup>e</sup> UCCIS score implies complete observation of the colon, as well as both global and segmental assessment of the entire mucosa in a 4-point scale of severity

### 6.2.4.3. Βιοδείκτες

#### 6.2.4.3.1. Βιοδείκτες κοπράνων / καλπροτεκτίνη

Η καλπροτεκτίνη κοπράνων έχει πολλά κλινικά πλεονεκτήματα στη χρήση της ως μη επεμβατικός δείκτης. Είναι ανθεκτική στην αποδόμησή της από τα βακτηρίδια του εντέρου και η συγκέντρωσή της είναι σταθερή στα κόπρανα για έως και μία εβδομάδα σε θερμοκρασία δωματίου. Επιπλέον, η καλπροτεκτίνη μπορεί εύκολα να ποσοτικοποιηθεί χρησιμοποιώντας μία απλή μέθοδο όπως η ELISA. Δεδομένου ότι η καλπροτεκτίνη προέρχεται κυρίως από ουδετερόφιλα, η συγκέντρωσή της είναι άμεσα ανάλογη με τη μετανάστευση ουδετερόφιλων προς τον αυλό του εντέρου.

Ως εκ τούτου η καλπροτεκτίνη κοπράνων συνδέεται έντονα με τη φλεγμονή του παχέος εντέρου με συνέπεια (462) και διαφοροποιεί αποτελεσματικά τα IBD από το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Επιπλέον, μελέτες έχουν αποδείξει ότι η καλπροτεκτίνη κοπράνων διαφοροποιεί την ανενεργή UC από την ήπια, τη μέτρια και τη βαριά νόσο, τονίζοντας τη χρησιμότητά της για την παρακολούθηση της ενεργότητας (463). Μια μελέτη παρακολούθησης 163 ασθενών (89 με CD), 74 με UC) (464) αξιολόγησε το ρόλο της καλπροτεκτίνης κοπράνων και της λακτοφερίνης στην πρόβλεψη της υποτροπής των IBD. Σε ασθενείς που υποτροπίασαν κατά την παρακολούθηση διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις καλπροτεκτίνης ήταν υψηλότερες από αυτές σε ασθενείς που παρέμειναν σε ύφεση ( $239 \pm 150$  έναντι  $136 \pm 158$   $\mu\text{g} / \text{g}$  ( $P < 0,001$ ). Ο κίνδυνος υποτροπής ήταν υψηλότερος σε ασθενείς που είχαν υψηλές συγκεντρώσεις καλπροτεκτίνης ( $> 150$   $\mu\text{g} / \text{g}$ ) (30% έναντι 7,8%,  $P < 0,001$ ) ή θετική λακτοφερίνη (25% έναντι 10% ·  $P < 0,05$ ). Η ευαισθησία και η ειδικότητα της καλπροτεκτίνης κοπράνων ( $> 150$   $\mu\text{g} / \text{g}$ ) για την πρόβλεψη της υποτροπής ήταν 69% και 69%, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές για τη λακτοφερίνη ήταν 62% και 65%, αντίστοιχα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτοί οι δείκτες είναι αποτελεσματικοί στην πρόβλεψη της υποτροπής. Η καλπροτεκτίνη κοπράνων είναι μία εύκολη, φθηνή, ευαίσθητη και ειδική μέθοδος αξιολόγησης της UC και των IBD γενικότερα. Παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων έχουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση, παρακολούθηση, πρόβλεψη υποτροπών και αξιολόγηση της απόκρισης στη θεραπεία, παρουσιάζουν και κάποια μειονεκτήματα. Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων επηρεάζονται από τη λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), την απώλεια αίματος στον αυλό άνω των 100 ml και από την παρουσία κακοήθειας. Όταν ωστόσο οι προαναφερθέντες παράγοντες, που δύνανται να επηρεάσουν την τιμή της, απουσιάζουν, η χρησιμότητά της στην παρακολούθηση των ασθενών με UC ενισχύεται σημαντικά από την αποδεδειγμένη συσχέτισή της με την ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου συγκεκριμένα (465). Έχει δειχθεί ότι συγκέντρωση της καλπροτεκτίνης κοπράνων όχι μόνο σχετίζεται αναλογικά με την ενδοσκοπική δραστηριότητα της νόσου αλλά και με την ιστολογική ενεργότητα. Οι προαναφερθείσες αυτές συσχετίσεις οδηγούν πολλούς θεράποντες στην λήψη

θεραπευτικών αποφάσεων για τους ασθενείς με UC με τη βοήθεια της καλπροτεκτίνης που πολλές φορές υποκαθιστά την κολονοσκόπηση.

#### 6.2.4.3.2. Ορολογικοί βιοδείκτες

Οι ορολογικοί βιοδείκτες είναι εύκολο να ληφθούν και να μετρηθούν επί τόπου, κατά τις επισκέψεις του ασθενούς, και έχουν τη δυνατότητα να αντανακλούν επαρκώς την τρέχουσα κατάσταση της νόσου. Η CRP, η Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ), τα αιμοπετάλια, τα Λευκά αιμοσφαίρια και η αλβουμίνη είναι μερικοί από τους καθιερωμένους δείκτες της δραστηριότητας της νόσου.

#### CRP

Η CRP είναι μια μη ειδική πρωτεΐνη οξείας φάσης που συντίθεται στο ήπαρ σε απόκριση σε φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως IL-6, IL-1, TGF- $\beta$  και TNF- $\alpha$  (1). Η CRP φτάνει την μέγιστη τιμή της στις 48 ώρες και χαρακτηρίζεται από σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής (19 ώρες) σε σύγκριση με άλλες πρωτεΐνες οξείας φάσης και ως εκ τούτου αυξάνεται νωρίς μετά την έναρξη της φλεγμονής και μειώνεται γρήγορα μετά την υποχώρησή της. Συνήθως η συγκέντρωσή της στον ορό είναι αυξημένη στις περισσότερες φλεγμονώδεις ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των IBD, ωστόσο στην UC δύναται να παρατηρηθεί μια μέτρια έως και μηδαμινή απόκριση της CRP αναλογικά με την κλινική και ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου (467,468). Σημειώνεται ότι δεν υπάρχει πλήρως ικανοποιητική εξήγηση για αυτό το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό της νόσου. Το εύρος αναφοράς της CRP ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων και μελετών, αλλά, ένα επίπεδο  $> 1 \text{ mg / dl}$  θεωρείται παγκοσμίως μη φυσιολογικό. Η ευαισθησία της CRP στη διαφοροποίηση της UC από το IBS εκτιμάται ότι είναι περίπου 50% έως 60% ανάλογα με την τιμή του φυσιολογικού ορίου που χρησιμοποιείται (469) και είναι χαμηλή σε περιπατητικούς ασθενείς με UC (470,463). Ωστόσο, γενικά η συγκέντρωση της CRP συσχετίζεται με και επομένως εξακολουθεί να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της κλινικής και ενδοσκοπικής δραστηριότητας της νόσου, της σοβαρότητας και της απόκρισης στη θεραπεία (471-475). Σε μια μελέτη των Solem et.al με 43 ασθενείς με UC, αποδείχθηκε η αύξηση της CRP συσχετίστηκε σημαντικά με σοβαρή κλινική δραστηριότητα της νόσου, αύξηση της ΤΚΕ, αναιμία, υπολευκωματιναιμία και



ενεργή νόσο κατά την ειλεοκολοσκόπηση (476). Οποιαδήποτε διακύμανση της τιμής της CRP που παρατηρείται μετά την εισαγωγή της θεραπείας είναι μια καλή παράμετρος για την εκτίμηση της επίδρασης του φαρμάκου που χρησιμοποιείται στην υποκείμενη φλεγμονή. Η μείωση της CRP είναι αντικειμενική ένδειξη ότι το φάρμακο έχει ευεργετική επίδραση στη φλεγμονή του εντέρου ακόμη και σε ασθενείς με μικρές αλλαγές στις βαθμολογίες κλινικής δραστηριότητας. Από την άλλη πλευρά, οι αυξημένες τιμές CRP υποδεικνύουν αποτυχία της θεραπείας να ελέγξει τη βλεννογονική φλεγμονή (477). Επιπλέον, ενώ η CRP είναι χρήσιμη στο να προβλέπει ενεργή ενδοσκοπική δραστηριότητα λόγω της συσχέτισής της με ενδοσκοπικούς δείκτες σε ασθενείς με UC, δεν επαρκεί από μόνη της να αντικατοπτρίσει με ακρίβεια την ενδοσκοπική σοβαρότητα και τα χαμηλά επίπεδά της στον ορό δεν μπορούν να προβλέψουν ενδοσκοπική ύφεση (478-480). Μια μελέτη των Alain M. Schoerfer et al. με ανώτατο φυσιολογικό όριο CRP <6mg / L έδειξε 68% ευαισθησία και 72% ειδικότητα στην ανίχνευση ενδοσκοπικής δραστηριότητας της νόσου (481). Με βάση μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τους Mosli et al, η συγκεντρωτική ευαισθησία και ειδικότητα της CRP για την ανίχνευση της ενδοσκοπικής δραστηριότητας είναι 0,49 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,34-0,64) και 0,92 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,72-0,96) (482). Τέλος, η CRP είναι ύψιστης σημασίας για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου σε νοσοκομειακούς ασθενείς με οξεία σοβαρή UC με τα υψηλά επίπεδα να προβλέπουν κακή έκβαση και να οδηγούν σε εντατικοποίηση της θεραπείας (483). Μελέτες σε ασθενείς με οξεία βαριά UC έχουν δείξει ότι την 3η ημέρα εντατικής αντιμετώπισης με στεροειδή, η τιμή CRP ορού > 45mg / L και η συχνότητα κενώσεων μεγαλύτερη από 8 προβλέπουν την αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής με κορτικοειδή και αυξάνουν την πιθανότητα της κολεκτομής. Τα επίπεδα CRP λοιπόν μπορούν να είναι προγνωστικά για την αποτυχία της εντατικής φαρμακευτικής περίθαλψης στην οξεία βαριά UC (404,484), ωστόσο τα ακτινολογικά ευρήματα, η ηλικία του ασθενούς και η κρίση του ιατρού είναι εξίσου σημαντικές στη λήψη αποφάσεων για κολεκτομή.

ΤΚΕ

Η ΤΚΕ μετρά το ρυθμό με τον οποίο τα ερυθροκύτταρα καθιζάνουν στο πλάσμα ενός δείγματος αίματος εντός μίας καθορισμένης χρονικής περιόδου (συνήθως 60 λεπτά). Κανονικά το αρνητικό φορτίο που υπάρχει στην επιφάνεια των RBCs απαγορεύει τη συσσωμάτωσή τους προκαλώντας απώθηση μεταξύ τους, καθιστώντας το ρυθμό καθίζησης διαμέσου του πλάσματος ενός υγιούς ατόμου αργό (οι κανονικές τιμές εξαρτώνται από το φύλο και την ηλικία και συνήθως είναι κάτω από 20 mm / ώρα). Σε συνθήκες όπου η συγκέντρωση πρωτεϊνών οξείας φάσης αυξάνεται ο ρυθμός καθίζησης επίσης αυξάνεται. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης φορτίζονται θετικά και με αυτόν τον τρόπο προάγουν τη συσσώρευση RBCs σε ομάδες που ονομάζονται ρουλέ που καθιζάνουν με ταχύτερο ρυθμό από το κανονικό. Ωστόσο, η ΤΚΕ είναι αυξημένη σε πολλές άλλες μη ανοσοποιητικές καταστάσεις όπως η αναιμία, η δρεπανοκυτταρική νόσος και η έμμηνος ρύση. Γενικά, κάθε κατάσταση που σχετίζεται με φλεγμονή αυξάνει τη ΤΚΕ πέρα από τα φυσιολογικά επίπεδα. Τέτοιες φλεγμονώδεις καταστάσεις θα μπορούσαν να είναι λοίμωξη, αυτοάνοσες ασθένειες, καρκίνος, τραύμα, εγκαύματα, καρδιαγγειακές παθήσεις και άλλα, καθιστώντας τη ΤΚΕ ένα αρκετά μη ειδικό δείκτη φλεγμονής (466). Η ΤΚΕ δεν αυξάνεται γρήγορα στην αρχή της φλεγμονώδους διαδικασίας και έχει υψηλότερο χρόνο ημίσειας ζωής, με αποτέλεσμα να ομαλοποιείται βραδύτερα από τη CRP. Λόγω των προαναφερθεισών ιδιοτήτων της, η ΤΚΕ δεν έχει σημαντικό ρόλο στη διάκριση μεταξύ των ασθενών με IBD και IBS. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Menees et al, ένα αυξημένο επίπεδο ΤΚΕ δεν μπορούσε να διακρίνει τους ασθενείς με IBD από τους ασθενείς με IBS ή τους υγιείς μάρτυρες. Οι τιμές ΤΚΕ παρουσίασαν μεγάλη διακύμανση στις ομάδες IBD, IBS και υγιείς μάρτυρες, ενώ καταγράφηκε μεγάλη επικάλυψη μεταξύ αυτών των ομάδων. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη κανένα επίπεδο ΤΚΕ δεν προέβλεπε IBD και η υψηλότερη προγνωστική πιθανότητα για IBD ήταν 1,6% σε επίπεδο ΤΚΕ 200 mm / h (485). Σε μια άλλη μελέτη των Shine et al, υιοθετώντας μια ανώτερη φυσιολογική τιμή ΤΚΕ 15 mm / ώρα, ανέφερε ότι 9 στα 41 άτομα ελέγχου με λειτουργικά συμπτώματα είχαν αυξημένη ΤΚΕ σε αντίθεση με 13 στους 23 ασθενείς με UC (486). Εκ των ανωτέρω, η αξία της ΤΚΕ στην παρακολούθηση των ασθενών με UC φαίνεται να είναι περιορισμένης αξίας.

## Αιμοπετάλια (PLT)

Τα αιμοπετάλια είναι μη πυρηνικά κύτταρα που προέρχονται από τα μεγακαρυοκύτταρα που κυκλοφορούν σε αυξημένο αριθμό στα αιμοφόρα αγγεία των ασθενών με ενεργό IBD. Ο όρος «αντιδραστική θρομβοκυττάρωση» χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του αριθμού των αιμοπεταλίων μεγαλύτερου από  $450 \times 10^9 / L$  και είναι εργαστηριακό χαρακτηριστικό που απαντάται συνήθως κατά την επιδείνωση των IBD (487) χωρίς να είναι ειδικό για την ασθένεια. Η θρομβοκυττάρωση αναφέρεται και σε άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, σε νεοπλάσματα, σε ανεπάρκεια σιδήρου, σε λοίμωξη και άλλα, μειώνοντας την αξία της ως βιοδείκτη της δραστηριότητας της νόσου (488,489). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων που υπερβαίνει τα  $400 \times 10^9 / L$  συνήθως ανευρίσκεται σε σοβαρή UC και λιγότερο συχνά σε μέτρια και ήπια UC (490) και η ανώριμη μορφή τους (δικτυωτά αιμοπετάλια) αυξάνεται τόσο σε ενεργό όσο και σε αδρανή νόσο (σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες) (491). Τα PLT συμβάλλουν τόσο στην εξέλιξη της φλεγμονής όσο και στην υπερπηκτική κατάσταση της νόσου (492) και συσχετίζονται καλά με τη σοβαρότητά της και παραμένουν σε υψηλούς αριθμούς ακόμη και μετά την κολεκτομή (493). Ο συσχετισμός τους με την ενδοσκοπική δραστηριότητα, από την άλλη πλευρά, είναι αδύναμος ή ακόμη και απουσιάζει (480-481). Επιπλέον, ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV) (ένα κοινώς μετρούμενο χαρακτηριστικό των αιμοπεταλίων) αναφέρεται επίσης ότι συσχετίζεται με την κλινική δραστηριότητα της νόσου και μειώνεται σημαντικά στην ενεργή νόσο σύμφωνα με τους Kapsoritakis et al (494). Η συνολική ακρίβεια του MPV στον προσδιορισμό της ενεργού UC βρέθηκε να είναι 71% (με ευαισθησία 67%, ειδικότητα 73%) σε μια μελέτη 61 ασθενών από τους Yuksel et al (495). Άλλοι δείκτες αιμοπεταλίων που έχουν συσχετιστεί καλά με τη δραστηριότητα της νόσου είναι το εύρος κατανομής αιμοπεταλίων (PDW) και ο αιμοπεταλιοκρίτης (PCT). Ο συσχετισμός τους βρέθηκε να είναι θετικός για το PDW και αρνητικός για το PCT (496). Ένα άλλο χαρακτηριστικό των αιμοπεταλίων που έχει συσχετιστεί με τη δραστηριότητα της νόσου στην UC είναι η απελευθέρωση του παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (PF4) όταν ενεργοποιείται. Η PF4, η οποία είναι μια χημειοκίνη αιμοπεταλίων με δραστηριότητα κατά της ηπαρίνης, βρέθηκε να είναι σημαντικά

υψηλότερη σε ασθενείς με ενεργό έναντι αδρανούς νόσου (497). Τέλος, τα αιμοπετάλια θα μπορούσαν να έχουν προγνωστικό ρόλο στην πορεία της UC. Οι Nakarai et al διαπίστωσαν ότι ο ρυθμός υποτροπής διέφερε πολύ μεταξύ των ασθενών με UC με πλήρη και μερική επούλωση του βλεννογόνου, υποδηλώνοντας ότι ο ιδανικός στόχος της θεραπείας πρέπει να είναι η βαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo = 0 (MES) και ότι η μετατόπιση από MES = 0 σε MES = 1 θα μπορούσε να προβλεφθεί με παρακολούθηση του αριθμού των PLT (σε κλινικά σταθερούς ασθενείς) (498). Συνολικά εκ των ανωτέρω τα PLT απέχουν αρκετά από το να χαρακτηριστούν ως ιδανικός βιοδείκτης για την παρακολούθηση των ασθενών με UC.

#### Λευκά αιμοσφαίρια

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) είναι ένας άλλος βιοδείκτης ορού που χρησιμοποιείται συνήθως για την αξιολόγηση ασθενών με UC, ωστόσο η χαμηλή ειδικότητά του και η μέτρια συσχέτιση με τη δραστηριότητα της νόσου το καθιστούν ως ανεπαρκή δείκτη (489). Η λευκοκυττάρωση μπορεί να οφείλεται σε απόκριση οξείας φάσης σε διάφορα φλεγμονώδη ερεθίσματα και ακόμη και σε αγχωτικά συμβάντα (469). Επιπλέον, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην UC (κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη) μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν τα WBC ως αναμενόμενο αποτέλεσμα του μηχανισμού δράσης τους. Η μέτρια ή και ακόμη αμφιλεγόμενη χρησιμότητά τους για την εκτίμηση ενεργότητας της UC έχει καταγραφεί σε μια ομάδα μελετών. Οι Miranda-García et al., Συγκρίνοντας τις μέσες τιμές των βιοδεικτών ορού μεταξύ ασθενών με ενδοσκοπικά ενεργή και ανενεργή UC δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετικά με τα WBC και άλλους βιοδείκτες (480), ενώ οι Schoepfer et al, σε δύο μελέτες, ανέφεραν ασθενή συσχέτισή τους με την ενδοσκοπική δραστηριότητα (473,481). Από την άλλη πλευρά, μερικές πρόσφατες μελέτες προσπάθησαν να ανακαλύψουν συσχέτιση μεταξύ των κύριων τύπων των κυττάρων που αποτελούν το συνολικό αριθμό των WBC και τη δραστηριότητα της νόσου με ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Η αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) μελετήθηκε ως δυνητικός βιοδείκτης της δραστηριότητας της νόσου από σημαντικό αριθμό ερευνητών. Οι Torun et al βρήκαν μια καλή συσχέτιση μεταξύ της κλινικής

δραστηριότητας UC και του NLR και της ανωτερότητάς του έναντι του συνολικού αριθμού λευκοκυττάρων και του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων (499). Παρόμοια συσχέτιση αναφέρθηκε σε μια άλλη μικρή μελέτη 49 ασθενών από τους Rosul et al, η οποία διαπίστωσε επίσης ότι μια ανώτερη φυσιολογική τιμή  $\geq 2,3$  θα μπορούσε να διακρίνει την ενεργή φάση σε ασθενείς με UC με ευαισθησία 61,2% και ειδικότητα 66,7% (500). Εκτός από τις τελευταίες αυτές μελέτες, μια άλλη από τους Demir et al, παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα για το NLR, αλλά επίσης διαπίστωσε ότι δεν αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη σοβαρότητας της νόσου (501). Επιπλέον, το NLR ασθενών με μέτρια έως σοβαρή UC πριν από την έναρξη της θεραπείας με infliximab ήταν σημαντικά υψηλότερο για εκείνους που εμφάνισαν απώλεια ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους από για τους ασθενείς με παρατεταμένη ανταπόκριση σύμφωνα με τους Nishida et al (502). Τέλος, πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα βρέθηκαν σε μια μελέτη που εξέτασε έναν άλλο τύπο λευκοκυττάρων, τα μονοκύτταρα. Οι Cherfane et al ανέφεραν ότι η μονοκυττάρωση και η χαμηλή αναλογία λεμφοκυττάρων προς μονοκύτταρα μπορεί να είναι αποτελεσματικοί, εύκολα διαθέσιμοι και χαμηλού κόστους βιοδείκτες για τον εντοπισμό της δραστηριότητας της νόσου σε ασθενείς με UC (503). Συμπερασματικά, ενώ τα WBC δεν είναι ένας πολύ χρήσιμος δείκτης της δραστηριότητας της νόσου στην κλινική πρακτική, ορισμένοι τύποι λευκοκυττάρων και αναλογίες των τύπων των λευκοκυττάρων εμφανίζουν πιθανότητα να γίνουν μελλοντικοί βιοδείκτες.

### Αλβουμίνη

Η ανθρώπινη αλβουμίνη είναι μία αρνητικά φορτισμένη πρωτεΐνη, που παράγεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα. Η φυσιολογική συγκέντρωση στον ορό είναι 40-50 g / L και είναι η πιο άφθονη πρωτεΐνη στο πλάσμα του ορού. Καταβολίζεται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2 έως 3 εβδομάδων (504). Στην κατάσταση οξείας φλεγμονής, χαμηλότερα από τα φυσιολογικά επίπεδα μπορούν να βρεθούν στον ορό καθώς η αλβουμίνη μειώνεται στην οξεία φάση. Επιπλέον, καταστάσεις που σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή μπορούν επίσης να συνοδεύονται με μειωμένο επίπεδο αλβουμίνης λόγω του μεγαλύτερου κλασματικού καταβολικού ρυθμού και της εξαγγείωσης (505). Εκτός από τη

φλεγμονή, ο υποσιτισμός, η εντεροπάθεια, το νεφρωσικό σύνδρομο, η κίρρωση, η ηπατική ανεπάρκεια, τα εκτεταμένα εγκαύματα και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι επιπρόσθετες αιτίες της υπολευκωματιναιμίας. Στην περίπτωση της UC, οι συγκεντρώσεις λευκωματίνης στον ορό (οι οποίες μπορεί να είναι φυσιολογικές, χαμηλές λόγω φλεγμονής και απώλειας πρωτεΐνης στο έντερο ή υψηλές λόγω αφυδάτωσης) έχουν ελάχιστο ή καθόλου ρόλο στη διαγνωστική διαδικασία καθώς δεν είναι ούτε ευαίσθητος ούτε ειδικός δείκτης. Από την άλλη πλευρά, το επίπεδο λευκωματίνης στον ορό ως προγνωστικός βιοδείκτης της οξείας σοβαρής ελκώδους κολίτιδας είναι υψίστης σημασίας (506). Σε μια μελέτη των Lennard-Jones et al το 1975 ανέφερε συσχέτιση μεταξύ της ανάγκης για κολεκτομή ως θεραπείας επιλογής για οξεία ελκώδη κολίτιδα εάν περισσότερες από 9 κενώσεις του εντέρου την ημέρα και επίπεδα αλβουμίνης κάτω των 30 g / L παρέμεναν την 4η ημέρα της φαρμακευτικής θεραπείας (507). Το 1993, οι Chakravarty et al ανέφεραν ότι το επίπεδο της λευκωματίνης την 1η ημέρα και η σοβαρότητα της διάρροιας μπορούσαν να διακρίνουν μεταξύ της χειρουργικής και της μη χειρουργικής έκβασης στο 82% των περιπτώσεων (508). Το επίπεδο αλβουμίνης την ημέρα 1 της οξείας βαριάς UC είχε μεγάλη σημασία σε μια άλλη μελέτη από τους Ho et al, οι οποίοι διατύπωσαν μια αριθμητική βαθμολογία κινδύνου που συνίσταται από τη μέση συχνότητα των κενώσεων, τη διατάση του εντέρου εντός 3 ημερών και το επίπεδο της λευκωματίνης την ημέρα 1 η οποία μπορούσε να εντοπίσει την αποτυχία της φαρμακευτικής θεραπείας την ημέρα 3 και να προβλέψει αύξηση του κινδύνου κολεκτομής (509). Επιπλέον, η αλβουμίνη ορού μπορεί να έχει προγνωστική αξία όχι μόνο για την οξεία σοβαρή ελκώδη κολίτιδα αλλά και για άλλες περιπτώσεις ελκώδους κολίτιδας. Τα χαμηλά επίπεδα (<4 g / dl) μπορούν να προβλέψουν την αποτυχία της θεραπείας σε ασθενείς που λαμβάνουν θειοπουρίνες και το αποτέλεσμα της θεραπείας των ασθενών με UC που λαμβάνουν αντι-TNF (510,511). Τέλος, μια άλλη μελέτη που υποστηρίζει τον προγνωστικό ρόλο της αλβουμίνης ορού στην UC διεξήχθη από τους Khan et al και δημοσιεύθηκε το 2017. Αυτή η μελέτη ανέφερε ότι οι ασθενείς με υπολευκωματιναιμία κατά τη διάγνωση είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα περισσότερων κύκλων κορτικοειδών (προσαρμοσμένη HR = 1,7 , 95% CI: 1.3-2.3) και υψηλότερη πιθανότητα χρήσης θειοπουρίνης ή αντι-TNF (προσαρμοσμένη HR =

1,72, 95% CI: 1,23-2,40) από τους ασθενείς με φυσιολογικό επίπεδο λευκωματίνης κατά τη διάγνωση (512).

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Εισαγωγή

Η ελκώδης κολίτιδα (UC) ως χρόνια ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, χαρακτηρίζεται συνήθως από μια πορεία που περιλαμβάνει περιόδους ύφεσης και υποτροπής της νόσου (513,514). Τα τελευταία χρόνια, μέσω της ανάπτυξης του θεραπευτικού οπλοστασίου με νέα και αποτελεσματικά φάρμακα, οι στόχοι της θεραπείας και ο ορισμός της ύφεσης της UC έχουν μετακινηθεί από τα αποκλειστικά κλινικά κριτήρια σε πιο αντικειμενικά τελικά σημεία, όπως η βλεννογονική και ακόμη και η ιστολογική επούλωση (312). Η βλεννογονική και η ιστολογική ύφεση έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερα ποσοστά κολεκτομής, μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας και μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (515). Η εκτίμηση της βλεννογονικής δραστηριότητας της UC πραγματοποιείται συνήθως μέσω κολονοσκόπησης, η οποία είναι η μέθοδος εκλογής – «η χρυσή μέθοδος» - τόσο κατά την παρουσίαση της νόσου όσο και κατά την παρακολούθηση αλλά και για την αξιολόγηση της υποτροπής της και της απόκρισής της στη θεραπεία. Ωστόσο, η επεμβατική, δαπανηρή και πιθανώς επικίνδυνη φύση της ενδοσκόπησης, καθιστά τη χρήση της ως εργαλείο παρακολούθησης δύσκολη ή ακόμη και μη αποδεκτή από τους ασθενείς (516).

Ήδη από το παρελθόν, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα άλλα εργαλεία από τους κλινικούς για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της βλεννογονικής δραστηριότητας της UC, προκειμένου να αποφευχθούν οι επεμβατικές διαδικασίες. Αυτά τα εργαλεία είναι βιοδείκτες που μπορούν να χωριστούν σε ορολογικούς και κοπράνων βιοδείκτες. Μεταξύ των βιοδεικτών κοπράνων, η καλπροτεκτίνη είναι ο πιο καλά χαρακτηρισμένος και μελετημένος βιοδείκτης. Τα επίπεδά της έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται σημαντικά με την μακροσκοπική κατάσταση του βλεννογόνου και ακόμη και με την ιστολογική δραστηριότητα της νόσου. Πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι η ενδοβλεννογόνια μορφή της καλπροτεκτίνης, που εκτιμάται με ανοσοϊστοχημεία, βελτιστοποιεί την ιστολογική αξιολόγηση της νόσου και ακόμη

προβλέπει την έκβαση ως ανεξάρτητος δείκτης δραστηριότητας (517,518). Ωστόσο, η απαραίτητη συνεργασία των ασθενών για τη συλλογή και αποθήκευση των κοπράνων και το κόστος της καλπροτεκτίνης περιορίζουν εν μέρει την ευρεία κλινική εφαρμογή της ως βιοδείκτη της UC. Όσον αφορά τους καθιερωμένους ορολογικούς βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται αυτήν τη στιγμή - όπως C-αντιδραστική πρωτεΐνη (CRP), ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR), αριθμός αιμοπεταλίων (PLT) και άλλα - ενώ είναι φθηνοί, βολικοί και καλά συσχετισμένοι με την κλινική δραστηριότητα της νόσου, η κακή συσχέτισή τους με την ενδοσκοπική μακροσκοπική εικόνα και ακόμη λιγότερο με την ιστολογική δραστηριότητα της νόσου, τους καθιστούν ανεπαρκή εργαλεία για τη διαχείριση της UC (469,479-481,485,510,519).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, υπάρχει μια αυξανόμενη ανάγκη για την ανακάλυψη νέων πιθανών ορολογικών βιοδεικτών που θα συσχετίζονται - όσο το δυνατόν ακριβέστερα - με την ενδοσκοπική και ιστολογική κατάσταση της UC και που θα αντικατοπτρίζουν καλύτερα και αντικειμενικότερα τη δραστηριότητα της νόσου. Μέσα από τη πρόοδο που έχει επέλθει στην αποκάλυψη της παθοφυσιολογίας των IBD ή άλλων αυτοάνοσων ασθενειών που μοιράζονται πολλά κοινά φλεγμονώδη μονοπάτια (όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η ψωρίαση), διάφορα μόρια που εμπλέκονται σε διαφορετικές φλεγμονώδεις οδούς έχουν αναδειχθεί ως πιθανοί νέοι βιοδείκτες της δραστηριότητας της UC.

Η LRG1 (Leucine-rich alpha-2 glycoprotein 1) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 50 kDa που περιέχει επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες με πλούσιο σε λευκίνη μοτίβο (520,521) που εκφράζεται όχι μόνο από ηπατοκύτταρα αλλά και από ουδετερόφιλα, μακροφάγα και εντερικά επιθηλιακά κύτταρα (522,523). Αν και έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα LRG1 σε ενεργό IBD, η ακριβής συμβολή αυτής της πρωτεΐνης στην παθοφυσιολογία αυτών των νοσημάτων δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Έχει αποδειχθεί ωστόσο ότι η έκκριση της LRG1 προκαλείται από φλεγμονώδη μόρια όπως η IL-22 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων -  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στις ανοσοποιητικές οδούς των IBD (524). Αυξημένα επίπεδα LRG1 στον ορό έχουν παρατηρηθεί επίσης σε άλλες ασθένειες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η λοίμωξη και η κακοήθεια (523,525-527).



Η HMGB1 (High mobility group box 1) είναι μια άφθονη πυρηνική, μη-ιστονική πρωτεΐνη που έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ισχυρός φλεγμονώδης διεγέρτης όταν βρίσκεται στο εξωκυττάριο περιβάλλον (528). Η απεκκρινόμενη HMGB1 δρα μέσω σηματοδότησης του υποδοχέα για προηγμένα γλυκοσυλιωμένα τελικά προϊόντα (RAGE) και μέσω μελών της οικογένειας των υποδοχέων Toll (TLR) που ενεργοποιούν τη φλεγμονώδη απόκριση. Αυτή περιλαμβάνει την παραγωγή πολλαπλών κυτοκινών, την επαγωγή μορίων αγγειακής προσκόλλησης και τη μειωμένη λειτουργία των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων στα IBD (529,530). Στα IBD, η συγκέντρωση της HMGB1 στα κόπρανα έχει ήδη αποδειχθεί ότι αποτελεί βιοδείκτη της κλινικά εμφανούς αλλά και της υποκλινικής φλεγμονής του εντέρου (531).

Κατά την πορεία της έρευνας αποφασίσθηκε η μελέτη δύο ακόμη ορολογικών εν δυνάμει βιοδεικτών της ενδοσκοπικής και ιστολογικής ενεργότητας της Ελκώδους κολίτιδας. Οι δύο αυτοί βιοδείκτες είναι οι πρωτεΐνες MMP3 και ANXA1.

Η μεταλλοπρωτεΐνάση 3 (Metalloproteinase 3 - MMP3) είναι μέλος της οικογένειας των μεταλλοπρωτεϊνών που είναι κυρίως γνωστές ως οι κύριες ρυθμιστικές ενδοπεπτιδάσες του εξωκυττάρου στρώματος, συμβάλλοντας στην αποδόμησή του (532). Εκτός από τα εξωκυττάρια στρωματικά μόρια, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες αποδομούν κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, μόρια προσκόλλησης και άλλα (533-535). Παράγονται από κύτταρα του συνδετικού ιστού και ανοσοκύτταρα ενώ η αποσύνθεσή τους ρυθμίζεται από ορμόνες, διακυτταρικές σηματοδοτικές επαφές, κυτταρικές αλληλεπιδράσεις με την εξωκυττάρια στρώμα, προαγωγείς όγκων, προφλεγμονώδη μόρια και αυξητικούς παράγοντες (532,533). Η απορρύθμιση της δραστηριότητάς τους έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκεται σε ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων όπως ο καρκίνος και οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις ασθένειες συμπεριλαμβανομένων των IBD και της UC (532-534).

Η Αννεξίνη A1 (Annexin A1 - ANXA1) είναι μια ασβεστιοεξαρτώμενη πρωτεΐνη σύνδεσης φωσφολιπιδίων με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, ιδιαίτερα άφθονη στα ανοσοκύτταρα (536,537). Αρχικά περιγράφηκε ως μία επαγόμενη από τα γλυκοκορτικοειδή πρωτεΐνη με ρυθμιστικά αποτελέσματα σε μια ποικιλία κυτταρικών τύπων (537-539). Λειτουργικά, η ANXA1 ασκεί ανασταλτική δράση στη

σύνδεση και τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στις θέσεις της φλεγμονής και στην ενεργοποίησή τους (540,541). Η αντιφλεγμονώδης δράση της έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα με ενδοτοξιναιμία, περιτονίτιδα, αρθρίτιδα, ισχαιμία του μυοκαρδίου καθώς και κολίτιδα. Επιπλέον έχει ήδη παρατηρηθεί μία αυξημένη έκφρασή της σε μη φυσιολογικό βλεννογόνο εντέρου ασθενών με IBD (542-551).

## **2. Στόχος**

Ο στόχος αυτής της παρούσης μελέτης είναι να διευκρινίσει το ρόλο των LRG1, HMGB1, MMP3 και ANXA1 στον ορό (επίπεδα στον ορό) ως πιθανοί νέοι βιοδείκτες της βλεννογονικής και ιστολογικής δραστηριότητας και επούλωσης της UC. Γι αυτό το σκοπό διερευνήσαμε τα επίπεδα τους σε δείγματα ορού από ασθενείς με UC που είχαν ενδοσκοπικά ενεργή και ανενεργή νόσο. Μετά την αρχική εκτίμηση για πιθανές συσχετίσεις τους με την ενδοσκοπική δραστηριότητα, προσπαθήσαμε να συσχετίσουμε τα επίπεδα τους με την έκφραση της ενδοβλεννογονίας καλπροτεκτίνης (iMC) ως δείκτη της ιστολογικής δραστηριότητας της UC.

## **3. Υλικά και μέθοδοι**

### **3.1. Ασθενείς και μάρτυρες**

Από το Νοέμβριο του 2017 έως το Νοέμβριο του 2018, 42 ασθενείς με UC που παρακολουθούνταν την κλινική IBD στο Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών και 14 υγιείς μάρτυρες (HC) που υποβλήθηκαν σε κολonosκόπηση εντάχθηκαν στη μελέτη μετά την έγγραφη και ενημερωμένη συγκατάθεσή τους. Οι ασθενείς με UC είχαν μια οριστική και επιβεβαιωμένη διάγνωση της νόσου τους ύστερα από κλινική, ενδοσκοπική, ακτινολογική και ιστολογική αξιολόγηση, βάσει των θεσπισμένων διεθνώς κριτηρίων (311,552). Για τους σκοπούς της μελέτης, οι επιλεγμένοι ασθενείς με UC δεν ελάμβαναν κανένα άλλο φάρμακο από τα 5-ASA τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες, προκειμένου να αποφευχθούν τυχόν πιθανές επιδράσεις άλλων συστημικών φαρμάκων με τα μετρούμενα επίπεδα των LRG, HMGB1, MMP3 και ANXA1 στον ορό. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από φαινομενικά υγιή άτομα που υποβάλλονταν σε κολonosκόπηση για προληπτικούς λόγους. Τόσο οι ασθενείς όσο και οι μάρτυρες με ιστορικό ή ενεργή κακοήθεια (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του παχέος εντέρου που βρέθηκε κατά την κολonosκόπηση), με οργανική

ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία, με εγκυμοσύνη, με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, με ενεργή λοίμωξη, με κληρονομική ασθένεια, με συστηματική χρήση άλλων φαρμάκων (εκτός από το 5-ASA για την ομάδα των ασθενών) και με υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ αποκλείστηκαν από τη μελέτη (κριτήρια αποκλεισμού). Όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες ήταν άνω των 18 ετών κατά το πρωτόκολλο και ελληνικής καταγωγής.

### 3.2. Κλινικές πληροφορίες και συλλογή δειγμάτων

Όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες υποβλήθηκαν σε κολονοσκόπηση με ταυτόχρονη συλλογή δειγμάτων βιοψίας ενώ καταγράφηκαν η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και το φύλο τους. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου υποβλήθηκαν σε κολονοσκόπηση για λόγους προληπτικούς λόγους (ανίχνευση νεοπλασίας), ενώ οι ασθενείς για λόγους παρακολούθησης της νόσου (ανίχνευση νεοπλασίας και εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου). Λίγο πριν από την ενδοσκοπική διαδικασία συλλέχθηκαν κλινικές πληροφορίες καθώς και δύο δείγματα αίματος από κάθε άτομο. Το πρώτο δείγμα αίματος φυγοκεντρήθηκε και χρησιμοποιήθηκε για συλλογή πλάσματος ορού που αρχικά αποθηκεύτηκε στους -80 βαθμούς Κελσίου για να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση των επιπέδων ορού των LRG1, HMGB1, MMP3 και ANXA1 αργότερα. Το δεύτερο δείγμα αίματος χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και των PLT, του αιματοκρίτη (Hct), της αιμοσφαιρίνης (Hgb), της CRP και της ΤΚΕ. Για την ομάδα των ασθενών, επιλέον καταγράφηκε η ταξινόμηση του Μόντρεαλ, όπως και η πλήρης βαθμολογία Mayo αλλά και οι όποιες πιθανές ενεργές εξωεντερικές εκδηλώσεις.

### 3.3. Κολονοσκόπηση

Οι πρότυπες οδηγίες προετοιμασίας του εντέρου ακολουθήθηκαν πριν από την κολονοσκόπηση που πραγματοποιήθηκε από έναν μοναδικό ενδοσκόπο (553). Τα δείγματα βιοψίας συλλέχθηκαν από φαινομενικά υγιή βλεννογόνο της ομάδας HC καθώς και από υγιή ή, εάν βρέθηκε, φλεγμονώδη βλεννογόνο της ομάδας UC. Η υπο-βαθμολογία Mayo (MS) χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της μακροσκοπικής φλεγμονής του παχέος εντέρου και για την κατηγοριοποίηση των ασθενών με UC σε

τέσσερις ομάδες: 1) MS = 0 2) MS = 1 3) MS = 2 4) MS = 3. Η επούλωση του βλεννογόνου ορίστηκε ως MS = 0 ενώ η ενδοσκοπική ύφεση ως MS = 0/1.

### 3.4 Μέτρηση iMC

Η ανοσοϊστοχημική χρώση για καλπροτεκτίνη πραγματοποιήθηκε σε τμήματα παραφίνης σταθεροποιημένα με φορμαλίνη πάχους 4  $\mu\text{m}$ , μετά από θέρμανση κατά τη διάρκεια της νύχτας στους 37 ° C με επακόλουθη αποπαραφίνωση σε ξυλόλιο και επανυδάτωση με διαβαθμισμένη αλκοόλη. Η δραστικότητα της ενδογενούς υπεροξειδάσης τερματίστηκε με τη χρήση 0,3% υπεροξειδίου του υδρογόνου σε αλατούχο ρυθμιστικό διάλυμα Tris. Μετά το ξέπλυμα με το αλατούχο διάλυμα ρυθμισμένο με Tris, εφαρμόστηκε φυσιολογικός ορός αλόγου για 30 λεπτά για τον αποκλεισμό μη ειδικής σύνδεσης αντισώματος. Στη συνέχεια, οι τομές ιστού επώαστηκαν όλη τη νύκτα στους 4 ° C με το πρωτεύον μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει την καλπροτεκτίνη (κλώνος MAC387 · αρ. Γάτας M0747; Dako, Glostrup, Δανία) σε αραιώση 1: 1.500 (χρόνος επώασης, 50 λεπτά). Οι τομές επώαστηκαν σε βιοτινυλιωμένα δευτερεύοντα αντισώματα αντι-ποντικού / κουνελιού, ακολουθούμενα από σύμπλεγμα συζευγμένης με υπεροξειδάση αβιδίνης-βιοτίνης (ABC) (κιτ Vectastain ABC τριών βημάτων; Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA), ενώ 3',3' τετραϋδροχλωρίδιο της διαμινοβενζιδίνης χρησιμοποιήθηκε ως χρωμογόνο. Τέλος, οι τομές χρωματίστηκαν με αιματοξυλίνη και τοποθετήθηκαν. Η αξιολόγηση της ανοσοϊστοχημικής χρώσης πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο παθολογοανατόμους μέσω μικροσκοπικής παρατήρησης φωτός και χωρίς προηγούμενη γνώση των κλινικών δεδομένων κάθε ασθενούς. Η βαθμολογία ήταν ο μέσος όρος 10 διακριτών πεδίων υψηλής ισχύος που παρατηρήθηκαν κάτω από μεγέθυνση  $\times 400$ . Οι αρνητικοί μάρτυρες αντικατέστησαν το πρωτογενές αντίσωμα με μη ανοσολογικό φυσιολογικό ορό από το ίδιο είδος με το πρωτογενές αντίσωμα. Σύμφωνα με τη χρώση καλπροτεκτίνης, δημιουργήθηκαν τέσσερις ομάδες με επίπεδα μηδέν (No), χαμηλά (Low), μέτρια (Moderate) και υψηλά (High) επίπεδα ενδοβλεννογόνιας καλπροτεκτίνης.

### 3.5. Επίπεδα ορού LRG1, HMGB1, MMP3 και ANXA1

Ο προσδιορισμός με ELISA πραγματοποιήθηκε για την ποσοτική ανίχνευση LRG1, HMGB1, MMP3 και ANXA1 στα δείγματα ορού. Για το σκοπό αυτό, τα ακόλουθα κιτ ELISA LRG1 (Cusabio, Houston, TX, USA), HMGB1 (Eagle Biosciences, Amherst, NH, USA), MMP3, (Eagle Biosciences, Amherst, NH, USA) και ANXA1 (Finetest, Κίνα) χρησιμοποιήθηκαν. Η αντίδραση τερματίστηκε με την προσθήκη διαλύματος διακοπής. Η O.D. απορρόφηση διαβάστηκε στα 450nm σε μια συσκευή ανάγνωσης μικροπλάκας (SPECTROstarNano, BMG LABTECH) και στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι συγκεντρώσεις, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

### 4. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS 25. Οι δείκτες Pearson και Spearman χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των συσχετίσεων, ανάλογα με την περίπτωση. Το T-test χρησιμοποιήθηκε για μέσες διαφορές και πραγματοποιήθηκε ανάλυση ROC στα ζεύγη όπου βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

### 5. Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των HC συνοψίζονται στον Πίνακα 11. Από τους 42 UC ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, το 43% ταξινομήθηκε ως Ms = 0, 36% ως Ms = 1, 14% ως Ms = 2 και 7% ως Ms = 3. Δεν εντοπίστηκε συσχέτιση μεταξύ των ενδοσκοπικών ομάδων - συμπεριλαμβανομένων των προαναφερθεισών ομάδων Ms και της ομάδας HC - όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των ασθενών όπως η ηλικία, το φύλο ή ο BMI. Άλλοι δείκτες εργαστηριακής δραστηριότητας όπως οι Hct, Hgb, PLTs, WBC και η TKE δεν συσχετίστηκαν επίσης με τις ενδοσκοπικές ομάδες σε αντίθεση με την CRP που ήταν ασθενώς συνεπής με την ενδοσκοπικά εκτιμημένη μακροσκοπική UC δραστηριότητα ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,007$ ). Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μόνο 2/18 και 2/15 ασθενείς με Ms = 0 και Ms = 1 αντίστοιχα είχαν ελαφρώς αυξημένα επίπεδα CRP σε αντίθεση με τα 1/6 και 3/3 του Ms = 2 και Ms = 3 αντίστοιχα .

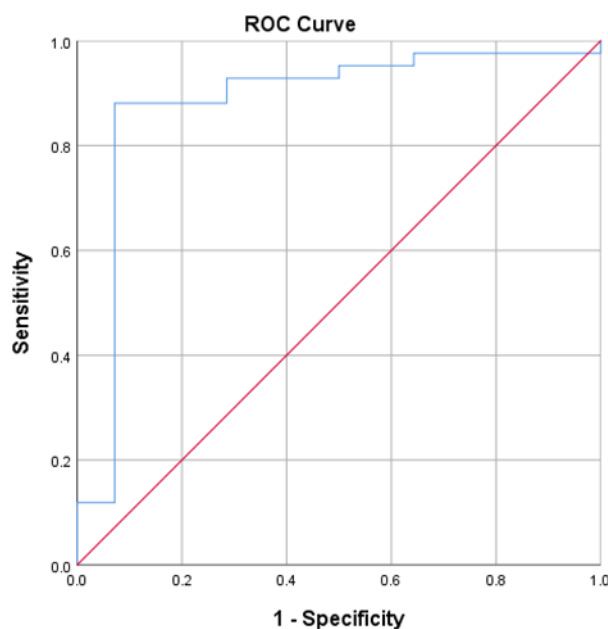
Πίνακας 11

Χαρακτηριστικά	Ομάδα ελέγχου (HC)	Ms=0	Ms=1	Ms=2	Ms=3	UC
n (%)	14	18	15	6	3	42
Ηλικία Μέση	53,5 SD=10.98	50,6	47.8	52	41	49.1 SD=16.56
Φύλο						
Άνδρες	6	8	10	4	2	24
Γυναίκες	8	10	5	2	1	18
CRP	1,853mg/L	2,171mg/L	1,988mg/L	4.850mg/L	9.633mg/L	3,036mg/L
WBC	6456 SD=1322	6348	6811	6755	7087	6624 SD=1322
PLT	325357	244667	230066	238500	292000	241952
TKE	9.8571	12.94	9.80	18.33	19.67	13.0714
Hct	41.74 SD=3,00	41,58	41.45	42.17	41.40	41,6 SD=3,66
Montreal Classification						
E1		3 (17%)	3 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (14%)
E2		5 (28%)	1 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (14%)
E3		10 (55%)	11 (73,3%)	6 (100%)	3 (100%)	30 (72%)

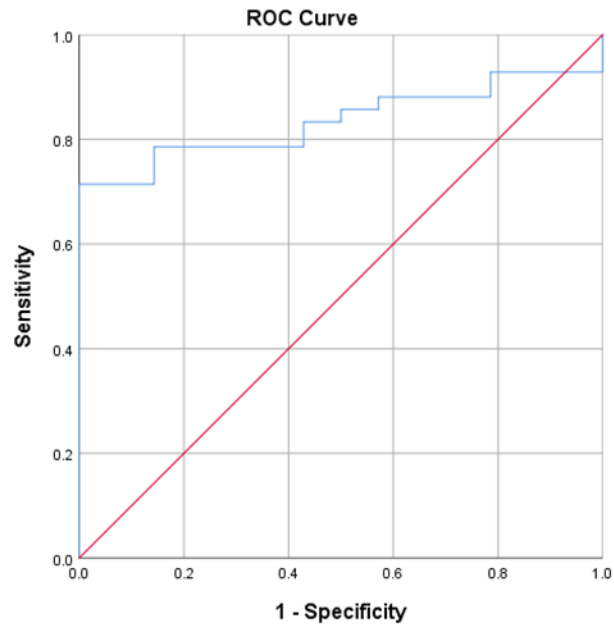
## 5.1 Δυνητικοί νέοι βιοδείκτες και ενδοσκοπική δραστηριότητα

### 5.1.1. HC έναντι ασθενών με UC

Όταν τα επίπεδα των LRG1, HMGB1, MMP3 και ANXA1 στον ορό συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων UC και HC δεν βρέθηκαν διαφορές για τα επίπεδα LRG1 και HMGB1. Αντίθετα, τα επίπεδα των ANXA1 και MMP3 στον ορό βρέθηκαν να έχουν αυξηθεί σημαντικά για την ομάδα UC σε σχέση με αυτή των HC. Η μέση τιμή της ANXA1 ορού των HC ήταν 1.635μg / ml (SD = 0,390) σε σύγκριση με εκείνη της ομάδας UC που ήταν 2,228μg / ml (SD = 0,305), ( $p = 0,00$ , AUC = 0,881) (εικόνα 9) . Η υπολογιζόμενη καλύτερη τιμή διάκρισης μεταξύ HC και UC της ANXA1 ήταν 2,043μg / ml η οποία μπορούσε να διακρίνει τους ασθενείς με UC από τους HC με ευαισθησία και ειδικότητα έως και 88% και 93% αντίστοιχα. Όσον αφορά την MMP3, η μέση τιμή της στους HC ήταν 3,453ng / ml (SD = 0,763) σε σύγκριση με εκείνη των ασθενών με UC που ήταν 6,187ng / ml (SD = 2,221) ( $p = 0,00$ , AUC = 0,835) (εικόνα 10).



Εικόνα 9: ANXA1 - UC vs HC.



Εικόνα 10: **MMP3 - UC vs HC.**

Επιπλέον, όταν τα επίπεδα των ANXA1 και MMP3 των HC συγκρίθηκαν ανεξάρτητα με τις ομάδες UC Ms, τα αποτελέσματα που προέκυψαν είναι τα εξής (πίνακας 12).



Πίνακας 12.

<b>ANXA1</b> <b>μg/ml</b>  <b>vs</b>	<b>Ms=0</b> N=18 Mean=2,281 SD=0,251	<b>Ms=1</b> N=15 Mean=2,186 SD=0,256	<b>Ms=2</b> N=6 Mean=2,248 SD=0,193	<b>Ms=3</b> N=3 Mean=2,087 SD=0,863
<b>HC</b> N=14 Mean=1,635 SD=0,390	P=0,00 AUC=0,913	P=0,00	P=0,00	P=0,16
<b>Επιπλέον</b>	<b>HC vs Ms=0/1</b> P=0,000 AUC=0,898		<b>HC vs Ms=2/3</b> P=0,005 AUC=0,817	
<b>MMP3</b> <b>ng/ml</b>  <b>vs</b>	<b>Ms=0</b> N=18 Mean=4.641 SD=2.357	<b>Ms=1</b> N=15 Mean=7.171 SD=1.320	<b>Ms=2</b> N=6 Mean=7.600 SD=0.613	<b>Ms=3</b> N=3 Mean=7.726 SD=1.559
<b>HC</b> N=14 Mean=3.453 SD=0.763	P=0,06	P=0,00	P=0,00	P=0,00
<b>Επιπλέον</b>	<b>HC vs Ms=0/1</b> P=0,000		<b>HC vs Ms=2/3</b> P=0,000	
<b>ANXA1</b> <b>μg/ml</b>  <b>vs</b>	<b>Ms=0</b> N=18 Mean=2,281 SD=0,251	<b>Ms=1</b> N=15 Mean=2,186 SD=0,256	<b>Ms=2</b> N=6 Mean=2,248 SD=0,193	<b>Ms=3</b> N=3 Mean=2,087 SD=0,863
<b>HC</b> N=14 Mean=1,635 SD=0,390	P=0,00 AUC=0,913	P=0,00	P=0,00	P=0,16
<b>Επιπλέον</b>	<b>HC vs Ms=0/1</b> P=0,000 AUC=0,898		<b>HC vs Ms=2/3</b> P=0,005 AUC=0,817	

<b>MMP3 ng/ml</b>	<b>Ms=0</b>	<b>Ms=1</b>	<b>Ms=2</b>	<b>Ms=3</b>
<b>vs</b>	N=18 Mean=4.641 SD=2.357	N=15 Mean=7.171 SD=1.320	N=6 Mean=7.600 SD=0.613	N=3 Mean=7.726 SD=1.559
<b>HC</b> N=14 Mean=3.453 SD=0.763	P=0,06	P=0,00	P=0,00	P=0,00
<b>Επιπλέον</b>	<b>HC vs Ms=0/1</b> P=0,000		<b>HC vs Ms=2/3</b> P=0,000	

Όπως απεικονίζεται στον πίνακα 12, τα επίπεδα ANXA1 των HCs και εκείνα των ομάδων Ms = 0, Ms = 1 και Ms = 2 ήταν σημαντικά διαφορετικά ενώ όταν τα πρώτα συγκρίθηκαν με αυτά της ομάδας Ms = 3, η υπάρχουσα απόκλιση των μέσων τιμών τους δεν αποδείχθηκε ότι είναι σημαντική. Αυτό μπορεί να οφείλεται στον μικρό αριθμό δειγμάτων (n = 3) που περιλαμβάνονταν στην ομάδα Ms = 3. Όσον αφορά τα επίπεδα MMP3, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των HC και των Ms = 1, των Ms = 2 και των Ms = 3 ασθενών αντίστοιχα. Ωστόσο, ενώ τα μέσα επίπεδα της MMP3 του Ms = 0 ήταν υψηλότερα από αυτά των HC, η διαφορά τους βρέθηκε να είναι στατιστικά ασήμαντη.

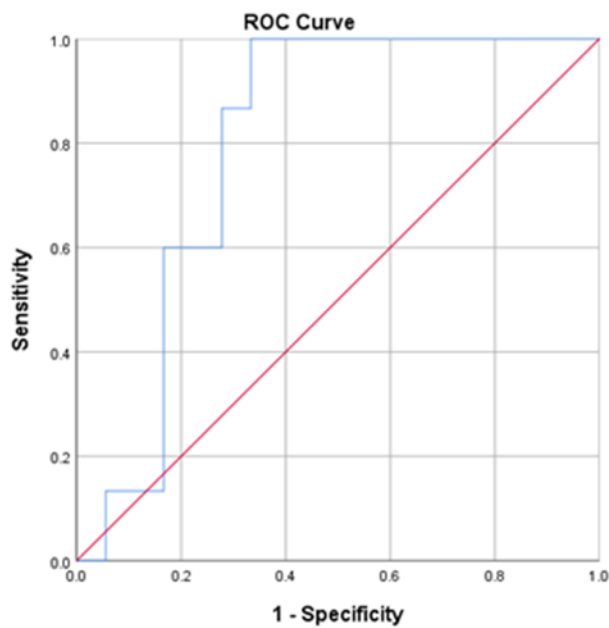
#### 5.1.2. Σύγκριση των ομάδων Ms

Όταν τα επίπεδα ορού LRG1, HMGB1, MMP3 και ANXA1 συγκρίθηκαν σύμφωνα με την ταξινόμηση των ομάδων Ms, δεν βρέθηκαν συσχετίσεις για τις LRG1 και HMGB1. Τα επίπεδα της ANXA1 στον ορό βρέθηκαν επίσης μη-διαφορετικά μεταξύ των ομάδων Ms σε αντίθεση με τα επίπεδα MMP3 που συσχετίστηκαν σημαντικά (r = 0,54, p = 0,000) με την αύξουσα βαθμονόμηση Ms. Οι μέσες τιμές των επιπέδων MMP3 και οι διαφορές τους μεταξύ των ομάδων Ms ήταν οι εξής (πίνακας 13).

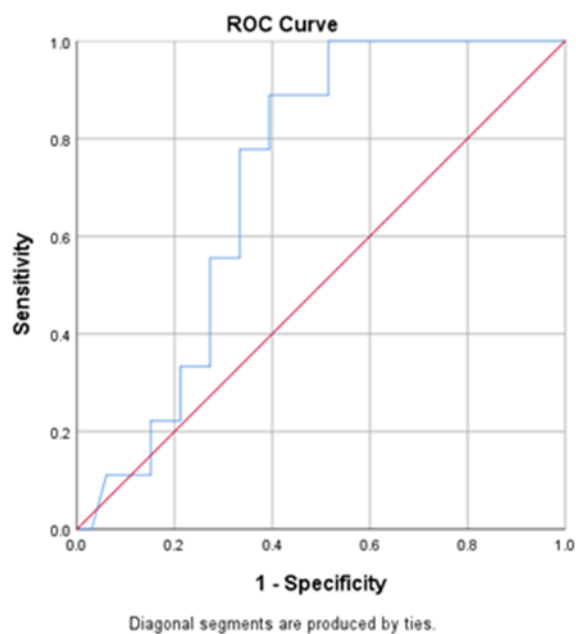
Πίνακας 12.

<b>MMP3</b>						
<b>Ms=0</b>	<b>Vs</b>	<b>Ms=1</b>	<b>Vs</b>	<b>Ms=2</b>	<b>Vs</b>	<b>Ms=3</b>
Mean=4.6 41 SD=2.357 ng/ml N=18	<  P=0.001  AUC=0,80	Mean=7.1 71 SD=1.320 ng/ml N=15	<  P=0.324	Mean=7.5 60 SD=0.613 ng/ml N=6	<  P=0.861	Mean=7.7 26 SD=1.559 ng/ml N=3
<b>Ms=0/1</b>		<b>Vs</b>	<b>Ms=2/3</b>			
Mean=5.791 SD=2.313 ng/ml		<  P=0,001  AUC=0,72	Mean=7.642 SD=0.920 ng/ml			

Παρόλο που τα επίπεδα MMP3 βρέθηκαν να αυξάνονται παράλληλα με τη βαθμολογία Ms, οι μέσες τιμές μεταξύ Ms = 1, Ms = 2 και Ms = 3 βρέθηκαν να είναι ασήμαντα αποκλίνουσες. Από την άλλη πλευρά, η μέση τιμή Ms = 0 ήταν σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη του Ms = 1 ( $p = 0,001$ ), Ms = 2 ( $p = 0,000$ ) και Ms = 3 ( $p = 0,043$ ). Επιπλέον, όταν συγκρίθηκε η ομάδα Ms = 0/1 (ενδοσκοπική ύφεση) με την Ms = 2/3 (ενεργή νόσος) καταγράφηκε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά. Τα επίπεδα MMP3 που θα μπορούσαν να διακρίνουν επαρκώς μεταξύ Ms = 0 vs Ms = 1 και Ms = 0/1 vs Ms = 2/3 ήταν 4,743 ng / ml (100% sens., 67% spec.) και 6,58ng / ml ( 89% sens., 61% spec.) αντίστοιχα (εικόνες 11, 12).



Εικόνα 11: MMP3 καμπύλη ROC Ms=0 vs Ms=1.

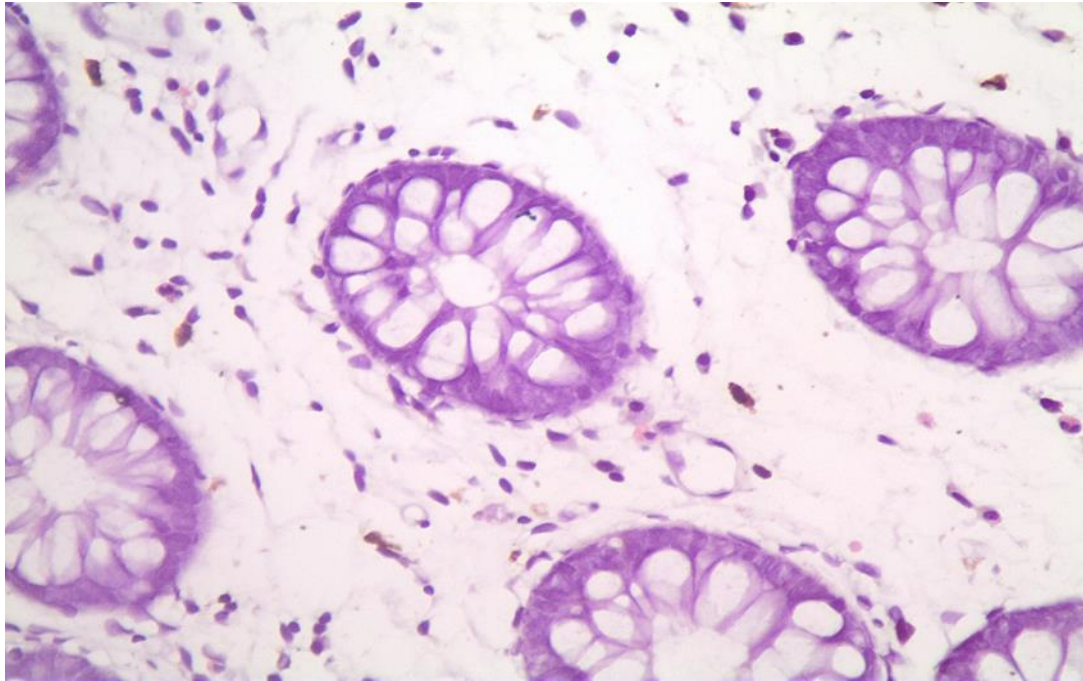


Εικόνα 12: MMP3 καμπύλη ROC Ms=0/1 vs Ms=2/3

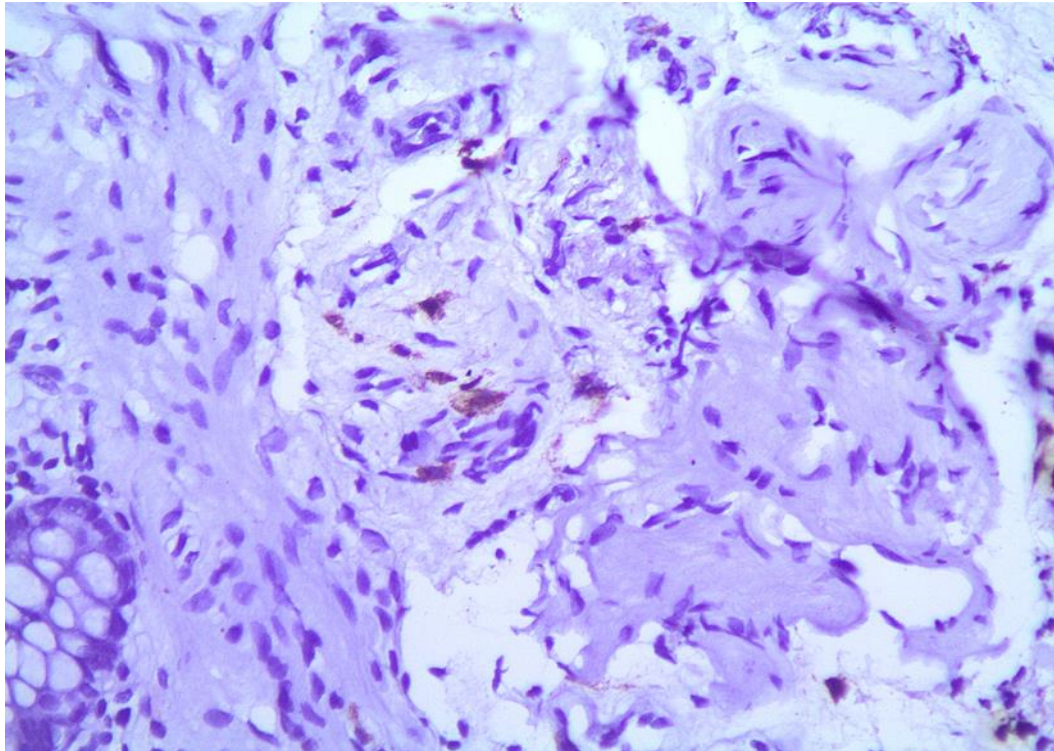
5.2. Οι πιθανοί νέοι βιοδείκτες και η ιστολογική δραστηριότητα μετρούμενη με την iMC

5.2.1. Ενδοσκοπική δραστηριότητα και iMC

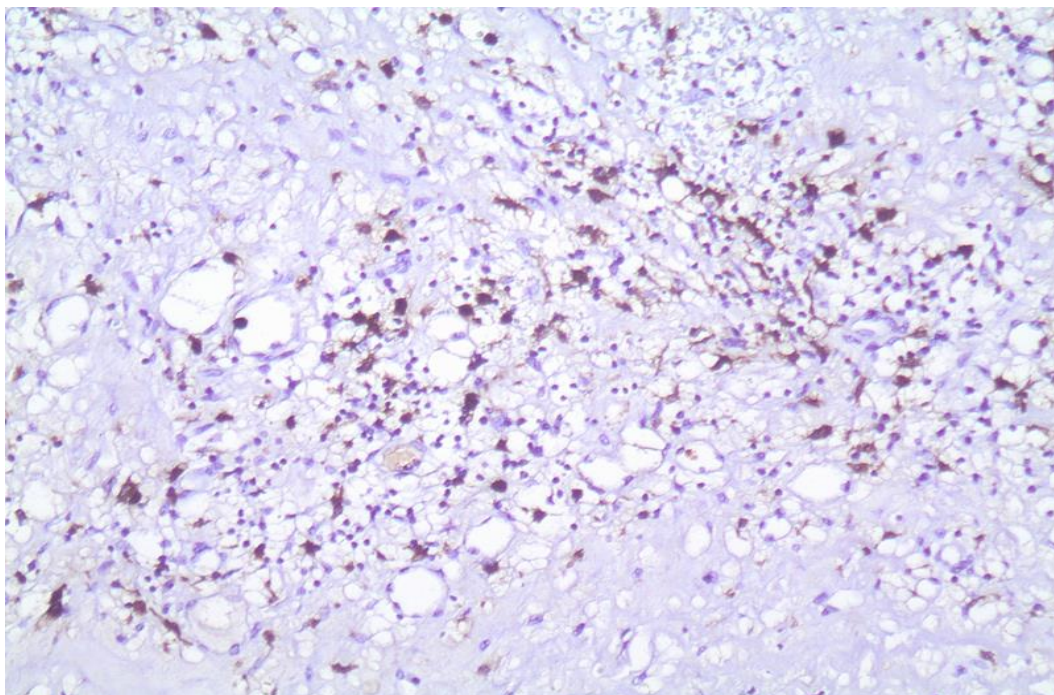
Τα επίπεδα της ενδοβλεννογόνιας καλπροτεκτίνης που μετρήθηκαν με ανοσοχημεία σε δείγματα βιοψίας που ελήφθησαν τόσο από υγιείς μάρτυρες όσο και από ασθενείς οδήγησαν στη δημιουργία τεσσάρων ξεχωριστών ομάδων. Οι ομάδες αποτελούνταν από αυτά τα δείγματα με μηδαμινή ανίχνευση (No), ανίχνευση χαμηλών (Low), μέτριων (Moderate) και υψηλών (High) επιπέδων iMC αντίστοιχα (εικόνες 13,14,15).



Εικόνα 13: Αντιπροσωπευτική εικόνα ανοσοθετικών μακροφάγων διασποράς καλπροτεκτίνης ομάδας Low σε οίδηματώδη, φλεγμονώδη βασική μεμβράνη βιοψίας παχέος εντέρου (IHCx400).



Εικόνα 14: Moderate επίπεδα μακροφάγων θετικών στην καλπροτεκτίνη εντός του μυϊκού χιτώνα μιας φλεγμονώδους βιοψίας του παχέος εντέρου (IHCx400).



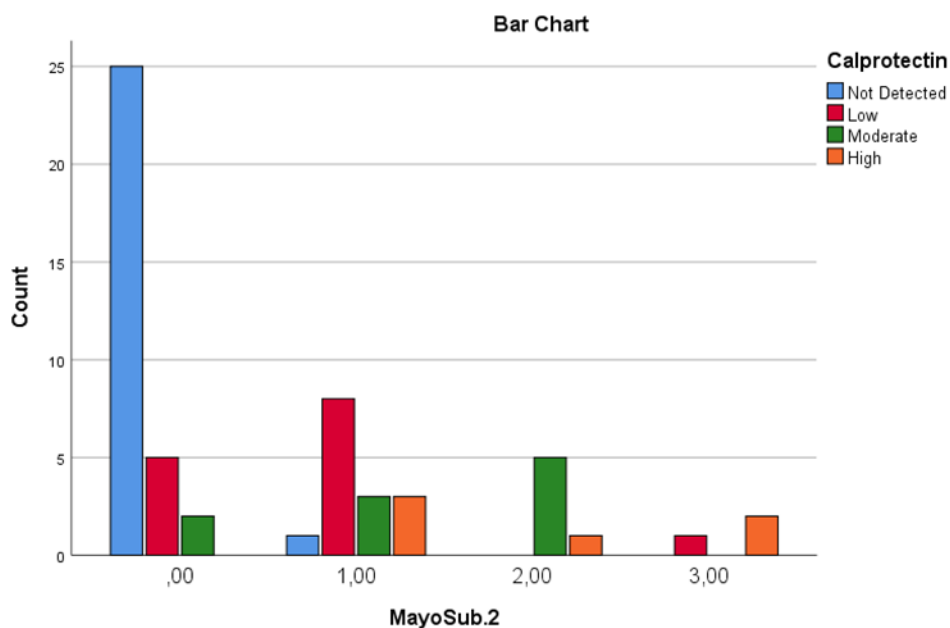
Εικόνα 15: Αντιπροσωπευτική εικόνα της αυξημένης έκφρασης με ανοσοϊστοχημεία καλπροτεκτίνης (High) σε μακροφάγα μεταξύ άλλων χρόνιων φλεγμονωδών κυττάρων σε φλεγμονώδη βλεννογόνο παχέος εντέρου (IHCx200).

Σε όλους τους υγιείς μάρτυρες δεν είχαν ανιχνευθεί ενδοβλεννογόνια καλπροτεκτίνη στις βιοψίες τους, ενώ οι τιμές που καταγράφηκαν για τις ομάδες Ms ήταν οι εξής (πίνακας 14).

Πίνακας 13

		Calprotectin (iMC)			
		No Count	Low Count	Moderate Count	High Count
Ms Groups	0	11	5	2	0
	1	1	8	3	3
	2	0	0	5	1
	3	0	1	0	2

Μετά την συγχώνευση των υγιών μαρτύρων με την ομάδα Ms = 0 (και οι δύο ομάδες χωρίς ενδοσκοπικά ευρήματα), η στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση του συσχετισμού της iMC και της βαθμολογίας Ms τους ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους (Spearman  $r_s = 0,77$ ,  $p = 0,00$ ) (εικόνα 16).



Εικόνα 16

### 5.2.2. Σύγκριση μεταξύ των ομάδων iMC με UC

Όταν συγκρίθηκαν τα επίπεδα ορού των LRG, HMGB1, MMP3 και ANXA1 σύμφωνα με την ταξινόμηση των ομάδων iMC όπως αυτές περιγράφονται ανωτέρω (Οι HC αφαιρέθηκαν από την ομάδα iMC = No) όχι μόνο δεν βρέθηκαν συσχετίσεις για τα επίπεδα των LRG και HMGB1 αλλά και για αυτά της ANXA1. Όσον αφορά τις τιμές της MMP3, οι ακόλουθες μέσες τιμές και διαφορές καταγράφηκαν όπως φαίνεται στον πίνακα 15.

Πίνακας 14

<b>MMP3</b>						
<b>iMC= No</b>	<b>Vs</b>	<b>iMC= Low</b>	<b>Vs</b>	<b>iMC= Moderate</b>	<b>Vs</b>	<b>iMC= High</b>
Mean=4,558	<	Mean=6,086	<	Mean=7,418	<	Mean=7,633
SD=2,601	P=0.103	SD=1,997	P=0.042	SD=0,958	P=0.706	SD=1,264
ng/ml		ng/ml		ng/ml		ng/ml
N=12		N=14		N=10		N=6



iMC= No / Low	Vs	iMC= Moderate / High
Mean=5,381 SD=2,378 ng/ml	< P=0,000 AUC=0.737	Mean=7,499 SD=1,046 ng/ml

Αν και οι τιμές MMP3 συσχετίστηκαν με τις ανεξάρτητες ομάδες iMC (Pearson  $r = 0,52$ ,  $p = 0,00$ ), δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων τους. Αντιθέτως στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων MMP3 βρέθηκε μόνο στη σύγκριση των ομάδων iMC = Low και iMC = Moderate ( $p < 0,05$ ). Επιπλέον, όταν οι ομάδες iMC = No και iMC = Low συγχωνεύθηκαν προέκυψε μια νέα ομάδα (iMC = No/Low) που συγκρίθηκε με την ομάδα που προέκυψε από τις συγχωνευμένες ομάδες iMC = Moderate και iMC = High (iMC = Moderate/High). Η σύγκριση αυτή ανέδειξε ότι τα επίπεδα ορού της MMP3 της ομάδας iMC = Moderate/High ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα της ομάδας iMC = No/Low ( $p = 0,00$ , AUC = 0,737).

## 6. Συζήτηση

Δεδομένου ότι τα τελευταία χρόνια ο βέλτιστος στόχος της θεραπείας των IBD έχει αναθεωρηθεί και μετατοπισθεί στη βλεννογονική ή ακόμη και ιστολογική επούλωση (312), η έρευνα για νέους, πιθανούς βιοδείκτες που θα απεικονίζουν την αντικειμενική κατάσταση των ασθενειών αυτών έχει λάβει σημαντικό ενδιαφέρον. Παρόλο που η ακριβής αιτία των IBD παραμένει αδιευκρίνιστη, έχουν ανακαλυφθεί διάφορες ανοσολογικές οδοί που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη δραστηριότητα, συμβάλλοντας στη γενικά αποδεκτή υπόθεση ότι τα IBD λαμβάνουν χώρα και συντηρούνται μέσω μιας ανισορροπίας των προφλεγμονωδών και των αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών (554,555). Οι ανακαλύψεις που επιτεύχθηκαν στην ανοσολογία όχι μόνο των IBD αλλά και άλλων φλεγμονωδών ασθενειών που μοιράζονται πολλά κοινά μονοπάτια οδήγησαν στην ανακάλυψη ανοσολογικών

μορίων που προτείνονται όλο και περισσότερο ως βιοδείκτες για τη βελτίωση της διαχείρισης των ασθενών με IBD.

Σε αυτό το πλαίσιο, επιχειρήσαμε να διερευνήσουμε τον πιθανό ρόλο των LRG1, HMGB1, MMP3 και ANXA1 πρωτεϊνών ως πιθανούς βιοδείκτες ενδοσκοπικής και ιστολογικής δραστηριότητας στην UC. Η ενδοσκοπική δραστηριότητα που μετράται με την βαθμολογία Ms έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζει την κατάσταση της νόσου και ότι αποτελεί αντικειμενικό εργαλείο πρόβλεψης της έκβασής της. Από την άλλη πλευρά για την ιστολογική δραστηριότητα δεν έχει ακόμη αναδειχθεί ένα πλήρως επικυρωμένο και παγκοσμίως αποδεκτό βέλτιστο εργαλείο αξιολόγησης (322,556). Λόγω αυτού του χάσματος, πρόσφατα οι Guirgis et al αποκάλυψαν ότι η iMC θα μπορούσε να είναι ένα αντικειμενικό μέτρο, χωρίς ευρεία διακύμανση μεταξύ των αξιολογητών, που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μόνο εργαλείο ή ως συμπλήρωμα των υπάρχοντων εργαλείων βαθμονόμησης για την εκτίμηση της ιστολογικής δραστηριότητας της UC. Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι υψηλότερα επίπεδα iMC θα μπορούσαν να προβλέψουν δυσμενείς εκβάσεις της νόσου παρά την ιστολογική ύφεση που μετρήθηκε με τον δείκτη Truelove και Richards (518). Αφού βρήκαμε μια σημαντική συσχέτιση της iMC με τα χαρακτηριστικά της ενδοσκοπικής σοβαρότητας του πληθυσμού της μελέτης μας (Spearman  $r_s = 0,77$ ,  $p = 0,00$ ) και δεδομένων των ευρημάτων των Guirgis et al παραπάνω, στη μελέτη μας προσπαθήσαμε να συσχετίσουμε τα επίπεδα των προαναφερθέντων πιθανών βιοδεικτών στον ορό όχι μόνο με τη μακροσκοπική βαθμολογία Ms αλλά και με τα μικροσκοπικά επίπεδα της iMC για να επικυρώσουμε ισχυρά το ρόλο τους ως αντικειμενικών βιοδεικτών της κατάστασης της UC. Αποφύγαμε σκόπιμα να συσχετίσουμε τα επίπεδα τους με βαθμολογίες κλινικής δραστηριότητας, καθώς οι τελευταίες συνεπάγονται αποδεδειγμένα μεγάλη υποκειμενικότητα ως δείκτες της δραστηριότητας της UC.

Η LRG1 έχει βρεθεί και σε ορούς των υγιών ατόμων, αλλά τα επίπεδά της είναι αυξημένα σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων των IBD (523-526,557,558). Η έκκριση LRG1 προκαλείται όχι μόνο από την IL-6 αλλά επίσης από τα TNF- $\alpha$ , IL-22, και IL-1 $\beta$  ανεξάρτητα από την IL-6 που είναι το κύριο μόριο επαγωγής της CRP (524,558). Δεδομένου ότι η έκφραση IL-6 και CRP είναι

ισχυρότερη στη CD από ό, τι στην UC, το LRG1 θα μπορούσε να έχει μεγαλύτερο δυναμικό ως βιοδείκτης έναντι της CRP (469). Επιπλέον, έχει αναφερθεί συσχέτιση της σηματοδότησης μέσω LRG1 και του TGFβ1, καθώς το LRG1 θα μπορούσε να προάγει αγγειογένεση σε ενδοθηλιακά κύτταρα και καταστολή της ανάπτυξης σε κυτταρικές σειρές καρκινώματος του πνεύμονα μέσω αυτής της μοριακής οδού (521,559). Η LRG1 φέρει έναν O-συνδεδεμένο και τέσσερις N-συνδεδεμένους ολιγοσακχαρίτες, οι οποίοι μπορεί να έχουν κεντρικό ρόλο στη λειτουργία του, αν και αυτό απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, όπως και η επίπτωση του στις παθοφυσιολογικές οδούς της εντερικής φλεγμονής (560). Από την άλλη πλευρά, ο ρόλος του ως δυνητικός βιοδείκτης της δραστηριότητας των IBD έχει ήδη αξιολογηθεί από μερικές μελέτες. Αρχικά, το 2010, οι Serada et al μέσω μιας πρωτεομικής προσέγγισης διαπίστωσαν ότι το LRG1 ήταν αυξημένο σε ενεργούς ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) και CD και ότι τα επίπεδά του συσχετίστηκαν με τη δραστηριότητα της νόσου (526). Στη συνέχεια, η ίδια ομάδα διαπίστωσε ότι οι συγκεντρώσεις LRG1 στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με ενεργή UC έναντι αυτών με ανενεργή και υγιών μαρτύρων. Τα επίπεδα LRG1 μάλιστα συσχετίστηκαν καλύτερα με τη δραστηριότητα της νόσου από ότι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (524). Πιο πρόσφατα, σε μια μελέτη των Shinzaki et al, το LRG1 προτάθηκε ότι είναι ορολογικός βιοδείκτης της βλεννογονικής επούλωσης στην UC. Δεν διαπιστώθηκε μόνο ότι τα επίπεδα LRG1 ήταν σημαντικά αυξημένα και ότι συσχετίστηκαν με τη κλινική και ενδοσκοπική δραστηριότητα της UC ανεξάρτητα από τα επίπεδα CRP στον ορό, αλλά επίσης ότι ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με πλήρη επούλωση των βλεννογόνων (ενδοσκοπική βαθμολογία Matts 1) από ότι σε εκείνους που δεν είχαν (558). Από την άλλη πλευρά, στον πληθυσμό της μελέτης μας, το LRG1 απέτυχε να αναπαραγάγει παρόμοια αποτελέσματα. Αρχικά, τα επίπεδα LRG1 βρέθηκαν να είναι μη σημαντικά διαφορετικά μεταξύ των HC και των ομάδων UC γεγονός που υποδηλώνει ότι η LRG1 δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για τη διάγνωση της νόσου. Επιπλέον, βρήκαμε ότι τα επίπεδά της όχι μόνο δεν συσχετίζονταν με την ενδοσκοπική βαθμολογία Ms αλλά και με την ιστολογική δραστηριότητα της UC όπως μετρήθηκε από την iMC. Τα τελευταία αποτελέσματα αποθαρρύνουν τη χρήση του ως δυνητικού βιοδείκτη ενδοσκοπικής ή ιστολογικής δραστηριότητας. Τα αποκλίνοντα αποτελέσματά μας

θα μπορούσαν να εξηγηθούν από τις διαφορές του πληθυσμού της μελέτης μας, ο οποίος ήταν σημαντικά μικρότερος σε σύγκριση με αυτόν των Shinzaki et al. Επιπλέον, επιλέξαμε να αποκλείσουμε όλους τους ασθενείς με UC που υποβάλλονται σε θεραπεία με άλλα φάρμακα από τα 5-ASA, ενώ κανένα τέτοιο κριτήριο αποκλεισμού δεν χρησιμοποιήθηκε από την προαναφερθείσα μελέτη. Τέλος, η διαφορετική προέλευση του πληθυσμού της μελέτης μας και αυτή των Shinzaki et al θα μπορούσε επίσης να είναι μια πιθανή αιτία διαφορετικών αποτελεσμάτων πιθανώς λόγω διαφορετικού γενετικού υποβάθρου.

Η HMGB1 είναι μια πυρηνική πρωτεΐνη που δεν δεσμεύει το DNA και ανήκει στην οικογένεια των HMGB 3 πυρηνικών πρωτεϊνών (HMGB1, HMGB2 και HMGB3) που εκφράζονται σε ευκαρυωτικά κύτταρα (561). Αποτελείται από 215 αμινοξέα με δύο διαδοχικούς τομείς δέσμευσης DNA, που ονομάζονται HMG A-box και B-box αντίστοιχα, έναν σύντομο εύκαμπτο συνδετήρα και μια όξινη Ο-τερματική ουρά (562). Το HMGB1 συμβάλλει όχι μόνο στη διατήρηση της δομής του νουκλεοσώματος και στη ρύθμιση της μεταγραφής γονιδίων, αλλά επίσης, όταν απελευθερώνεται από νεκρωτικά κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο, μπορεί να αποτελέσει μεσολαβητή της φλεγμονής (561,563). Εκτός από την παθητική απελευθέρωσή του, εκκρίνεται επίσης ενεργά από τα ανοσοκύτταρα σε απόκριση διαφόρων ερεθισμάτων (564-567). Ως προφλεγμονώδης κυτοκίνη, φαίνεται να παίζει ρόλο στη σήψη, την αθηροσκλήρωση, τη χρόνια νεφρική νόσο, τους καρκίνους και τις αυτοάνοσες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του συστηματικού ερυθρεματοειδούς λύκου, της ρευματικής νόσου και των IBD (568-574). Η HMGB1 ασκεί τη δράση της μέσω αλληλεπίδρασης με διάφορους υποδοχείς όπως οι TLR2, TLR4 και RAGE (575). Η αλληλεπίδραση μεταξύ HMGB1 και RAGE πυροδοτεί την ενδοκυτταρική οδό που σχετίζεται με τη μιτογόνο πρωτεΐνη κινάση-NFKB με επακόλουθη τη γονιδιακή ενεργοποίηση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως οι TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 και IL-8 (576). Επιπλέον, η HMGB1 έχει ανακαλυφθεί ότι είναι ένα αντιγόνο περιπυρηνικών αντινετροφίλων κυτταροπλασματικών αντισωμάτων (p-ANCA), τα οποία υπάρχουν στο 20% -83% των ασθενών με UC (577). Ενώ υπάρχουν μελέτες σχετικά με το ρόλο του HMGB1 ως βιοδείκτη κοπράνων στα IBD, η μορφή του στον ορό δεν έχει μελετηθεί ακόμη σύμφωνα με την έρευνά μας. Οι Vitali et al.

αρχικά είχαν δείξει σε μια παιδιατρική κοόρτη IBD, σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κοπράνων HMGB1 σε παιδιατρικούς ασθενείς με IBD σε σύγκριση με τους μάρτυρες (578). Τα δεδομένα τους επιβεβαιώθηκαν από τους Palone et al σε μια μελέτη πληθυσμού ενήλικων IBD που ανέφερε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της HMGB1 κοπράνων και της ενδοσκοπικής βλεννογόνιας φλεγμονής τόσο σε ασθενείς με CD όσο και σε ασθενείς με UC (579). Πρόσφατα, οι ίδιοι συγγραφείς σε μια άλλη μελέτη διαπίστωσαν όχι μόνο μια σημαντικά αυξημένη έκφραση της HMGB1 κοπράνων τόσο σε ασθενείς με CD όσο και σε ασθενείς με UC, αλλά και μια ισχυρή συσχέτιση της με την ενδοσκοπική σοβαρότητα της νόσου και με την καλπροτεκτίνη των κοπράνων. Επιπλέον, όταν μελέτησαν τους ασθενείς με ενδοσκοπικά ανενεργή νόσο, διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα κοπράνων του HMGB1 ήταν υψηλά για ασθενείς με επίμονα ιστολογικά χαρακτηριστικά φλεγμονής και χαμηλά ή απόντα σε αυτούς με πλήρη ιστολογική ύφεση (531). Παρά τα πολλά υποσχόμενα δεδομένα για την HMGB1 κοπράνων, δεν έχει πραγματοποιηθεί ακόμη μελέτη για την εκτίμηση του ρόλου της ορολογικής της μορφής ως δυνητικού βιοδείκτη των IBD σύμφωνα με τις γνώσεις μας. Στη μελέτη μας, προσπαθήσαμε να αξιολογήσουμε τη δυνατότητα της ορολογικής HMGB1 ως διαγνωστικού δείκτη ή δείκτη δραστηριότητας σε ασθενείς με UC. Σύμφωνα με τα δεδομένα μας η HMGB1 στον ορό βρέθηκε αρχικά ότι δεν είχε διαφορά όσον αφορά τα επίπεδά της μεταξύ των ασθενών με UC και των HC. Το γεγονός αυτό υπέδειξε ότι η HMGB1 δεν έχει καμία αξία ως διαγνωστικός βιοδείκτης. Επιπλέον, αποτύχαμε να δείξουμε οποιαδήποτε συσχέτιση της ορολογικής HMGB1 και με την ενδοσκοπική δραστηριότητα της UC που μετρήθηκε με τη βαθμολογία Ms και την ιστολογική δραστηριότητα που μετρήθηκε με την iMC. Τα παραπάνω αποτελέσματα θα μπορούσαν να υποστηριχθούν από την υπόθεση ότι παρά το γεγονός ότι η HMGB1 παράγεται και απεκκρίνεται σε υψηλά επίπεδα τοπικά εντός του αυλού του εντέρου, πιθανότατα δεν απελευθερώνεται στον ορό ή καθαρίζεται γρήγορα από αυτόν. Ένας άλλος παράγοντας που θα μπορούσε να μειώσει τα επίπεδα της HMGB1 των ασθενών μας αποτελεί το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς με UC υποβάλλονταν σε θεραπεία με 5-ASA που μπορεί να έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν την παραγωγή της. Περαιτέρω μελέτες σε IBD ή άλλους αυτοάνοσους μεγαλύτερους πληθυσμούς θα μπορούσαν να ρίξουν φως στο θέμα και είτε να επιβεβαιώσουν είτε να απορρίψουν τα αποτελέσματα της μελέτης μας.

Η ANXA1, πρώην γνωστή ως renocortin, macrocortin ή lipocortin-1, είναι μια πρωτεΐνη 37-kDa που ανήκει στην υπερκορτινική οικογένεια των αννεξινών των εξαρτώμενων από ασβέστιο φωσφολιπιδιο-δεσμευτικών πρωτεϊνών (580). Τα γλυκοκορτικοειδή ρυθμίζουν την έκκρισή της και αναστέλλοντας τη δράση της κυτοσολικής φωσφολιπάσης A2, η ANXA1 στη συνέχεια εμποδίζει την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος που με τη σειρά του εμποδίζει τη σύνθεση των εικοσανοειδών (537,581-584). Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τον ρόλο της πρωτεΐνης στον αποκλεισμό της εξαγγελίωσης των λευκοκυττάρων, στην πρόκληση απόπτωσης και στη ρύθμιση της σύνθεσης κυτοκινών (585). Εκτός από τις προαναφερθείσες ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες της ANXA1, υπάρχουν μελέτες στον πληθυσμό IBD - στις οποίες η διαταραχή του επιθηλιακού φραγμού οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή και βλάβη του βλεννογόνου - οι οποίες έχουν διερευνήσει την ικανότητα της ANXA1 να συμμετέχει στην ανοσολογική αποκατάσταση (586). Βιοψίες από ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-TNF για UC έχουν δείξει αυξημένη έκφραση ANXA1 στις κρύπτες του βλεννογόνου και στο επιθήλιο ενώ οι ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία σε έδαφος έξαρσης της UC τους δεν παρουσίασαν έκφραση της ANXA1 στο εντερικό επιθήλιό τους (587). Επιπλέον, σε ένα ζωικό μοντέλο κολίτιδας που υποβλήθηκε σε αγωγή με πεπτίδιο ANXA1 MC-12, η φλεγμονή του παχέος εντέρου μειώθηκε όπως μετρήθηκε με την ενεργοποίηση του NF-κΒ και τα επίπεδα μυελοϋπεροξειδάσης, PGE2, COX-2 και προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (TNF-α, IFN-γ, IL-1β, και IL-6) (588). Οι Leoni et al, το 2015, ανέφεραν ότι τα εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs) που περιέχουν ANXA1 απελευθερώνονται ενδογενώς από εντερικά επιθηλιακά κύτταρα σε έδαφος αυξημένων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών για να προάγουν την αποκατάσταση των τραυμάτων. Στη μελέτη τους, αυτή η ικανότητα διάλυσης της φλεγμονής χάθηκε για τα EVs που προέρχονταν από ποντίκια ANXA - / - σε μοντέλο κολίτιδας ποντικού ενώ η χορήγηση νανοσωματιδίων που περιείχαν μιμητικό πεπτίδιο ANXA1 Ac2-26, επίσης σε μοντέλο κολίτιδας ποντικού, έδειξε ενισχυμένη επούλωση και αποκατάσταση των βλαβών του κόλου μετά από μία μόνο ενδομυϊκή ένεση. Τέλος, καθώς διαπίστωσαν ότι τα EV που περιέχουν ANXA1 είναι αυξημένα σε ασθενείς με IBD, πρότειναν ότι αυτά τα EVs θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες φλεγμονής (589). Στη μελέτη μας, όταν τα επίπεδα ANXA1 των HC συγκρίθηκαν με

αυτά των ασθενών με UC, ανεξάρτητα από την ενδοσκοπική δραστηριότητα της νόσου, διαπιστώθηκε ότι τα πρώτα ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τα τελευταία ( $p = 0,00$ ,  $AUC = 0,881$ ). Όταν συγκρίναμε τα επίπεδα των HC με εκείνα των ομάδων Ms ανεξάρτητα, επιβεβαιώσαμε ένα στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο επίπεδο για τους HC σε σύγκριση με τους ασθενείς με  $Ms = 0$ ,  $Ms = 1$ ,  $Ms = 2$  αλλά όχι με  $Ms = 3$ . Παρόλο που τα επίπεδα της ομάδας ANXA1 της  $Ms = 3$  ήταν επίσης υψηλότερα από εκείνα των HC, η διαφορά δεν έφτασε σε στατιστική σημαντικότητα ( $p = 0,16$ ) πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού ασθενών ( $n = 3$ ) με  $Ms = 3$ . Στη συνέχεια, όταν συγκρίναμε τα επίπεδα ANXA1 μεταξύ ομάδων UC, δεν βρήκαμε καμία συσχέτιση όχι μόνο με την βαθμολογία του Ms αλλά και με τις ομάδες iMC. Το τελευταίο εύρημα υποδηλώνει ότι τα επίπεδα ορού ANXA1 δεν σχετίζονται με τη βαρύτητα της ενδοσκοπικής και ιστολογικής φλεγμονής των ασθενών με UC και επομένως δεν μπορούν να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτης δραστηριότητας. Από την άλλη πλευρά, οι διαφορές που βρέθηκαν μεταξύ HCs και UC ασθενών υποδηλώνουν ότι η ANXA1 θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως διαγνωστικός βιοδείκτης της UC. Σύμφωνα με αυτές, αναφέραμε τελικά ότι ένα επίπεδο ANXA1  $2.043\mu\text{g} / \text{ml}$  θα μπορούσε να διακρίνει αποτελεσματικά τους ασθενείς με UC από τους HC με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, η μελέτη μας είναι η πρώτη που αξιολογεί το ρόλο της ANXA1 στον ορό ως δυνητικού βιοδείκτη της UC, επομένως αναμένουμε με ανυπομονησία περαιτέρω μελέτες για μεγαλύτερους πληθυσμούς είτε για επιβεβαίωση είτε απόρριψη των αποτελεσμάτων μας.

Η MMP-3 είναι μια πρωτεΐνη 59-kDa που ανήκει στην οικογένεια των stromelysins μεταξύ των MMP. Έχει βρεθεί με συνέπεια ότι είναι αυξημένη τόσο σε ζωικά μοντέλα (590) όσο και σε ανθρώπινα IBD (591). Η MMP-3 εκφράζεται κυρίως από ινοβλάστες και επιθηλιακά κύτταρα (592,593), ενώ στους ασθενείς με ενεργό IBD βρίσκεται σε μονοπύρρηνα κύτταρα που μοιάζουν με μακροφάγα και σε στρωματικά κύτταρα της βασικής μεμβράνης κάτω από τις ελκώδεις περιοχές (594,595). Τα δεδομένα έχουν ήδη δείξει υπερέκφραση της MMP-3 σε εντερικές φλεγμονώδεις περιοχές παιδιών με IBD (596) ενώ σε συμφωνία με τα προηγούμενα, ο von Lampe έχει δείξει σημαντική υπερέκφραση της MMP-3 που μετρήθηκε από τα επίπεδα mRNA σε φλεγμονώδη δείγματα βλεννογόνου από ασθενείς με IBD σε σύγκριση με

αυτά της ομάδας ελέγχου (597). Το 2012, οι Kofla-Dlubacz et al ανέφεραν ότι οι συγκεντρώσεις MMP-3 στον ορό συσχετίστηκαν με κλινική ενεργότητα της CD και δείκτες φλεγμονής σε παιδιατρικό πληθυσμό, ενώ η ίδια ομάδα το 2014 προσπάθησε να συσχετίσει τα επίπεδα ορού MMP3 με την ενεργότητα της UC (598,599). Πράγματι, βρήκαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις MMP3 στους ορούς των ασθενών με την κλινικά ενεργή μορφή της νόσου σε σύγκριση με εκείνες που βρέθηκαν σε ορούς ασθενών με ήπια μορφή ή στην ομάδα ελέγχου (599). Έτσι πρότειναν ότι η MMP3 θα μπορούσε να είναι ένας χρήσιμος κλινικός βιοδείκτης της UC. Τον ίδιο χρόνο, μια άλλη μελέτη επιβεβαίωσε τα τελευταία δεδομένα, δείχνοντας υψηλότερα επίπεδα MMP3 στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες και αποκαλύπτοντας τη σχέση τους με διαφορετικά στάδια εξέλιξης της νόσου (600). Στη μελέτη μας, προχωρήσαμε ένα βήμα περαιτέρω προσπαθώντας να συσχετίσουμε τα επίπεδα MMP3 στον ορό με την ενδοσκοπική και ιστολογική δραστηριότητα της UC. Αρχικά βρήκαμε επίσης ότι η MMP3 ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με UC σε σύγκριση με τους HCs ( $p = 0,00$ ,  $AUC = 0,835$ ). Όταν συγκρίναμε τα επίπεδα των HC με αυτά των ενδοσκοπικών ομάδων Ms ανεξάρτητα, εξακολουθήσαμε να εμφανίζουμε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα για τις ομάδες Ms = 1, Ms = 2 και Ms = 3. Παρόλο που η σύγκριση μεταξύ των HCs και της ομάδας Ms = 0 επέδειξε διαφορά στα επίπεδα MMP3, αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p = 0,06$ ). Δεδομένου ότι ο πληθυσμός και τα χαρακτηριστικά αυτών των δύο ομάδων ήταν παρόμοια (HC και Ms = 0 ομάδες), το τελευταίο εύρημα υποδηλώνει ότι τα επίπεδα MMP3 υπαγορεύονται την από ενδοσκοπική φλεγμονή. Καθώς η ενδοσκοπική αδράνεια σχετίζεται με στατιστικά μη διαφορετικά επίπεδα HCs και Ms = 0 ενώ η ενδοσκοπική φλεγμονή σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα MMP3, υποθέσαμε ότι η MMP3 θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως ισχυρός βιοδείκτης ενδοσκοπικής δραστηριότητας UC. Πράγματι, όταν συγκρίναμε τα επίπεδα των ομάδων Ms εντοπίσαμε μια σημαντική συσχέτιση με αυτή την ενδοσκοπική βαθμολογία ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,000$ ). Στη συνέχεια, παρά το ότι δεν βρήκαμε καμία στατιστική διαφορά όταν συγκρίναμε Ms = 1 έναντι Ms = 2 έναντι Ms = 3, καταδείξαμε μια σημαντική διαφορά μεταξύ όχι μόνο του Ms = 0 (επούλωση βλεννογόνου) και Ms = 1 αλλά και του Ms = 0/1 (ύφεση) και Ms = 2/3. Τα τελευταία δεδομένα υποδηλώνουν ότι η MMP3 έχει μεγάλο δυναμικό ως ορολογικός



βιοδείκτης ενδοσκοπικής ύφεσης και επούλωσης των βλεννογόνων. Για να βελτιώσουμε περαιτέρω τα ευρήματά μας, διαπιστώσαμε επίσης ότι τα επίπεδα MMP3 συσχετίστηκαν με τις ομάδες iMC (Pearson  $r = 0,52$ ,  $p = 0,00$ ) παρόλο που δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Συνολικά, εκ των ανωτέρω προτείνουμε ότι η MMP3 του ορού μπορεί να αποτελέσει βιοδείκτη ενδοσκοπικής ή ακόμη και ιστολογικής δραστηριότητας με τη δυνατότητα να ανιχνεύσει την επούλωση των βλεννογόνων. Ωστόσο, προτείνουμε ξεκάθαρα και έντονα περαιτέρω έρευνα στο θέμα για ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Αναμφίβολα, η μελέτη μας περιλαμβάνει πολλούς περιορισμούς και παράγοντες μεροληψίας. Ο πληθυσμός της μελέτης μας περιελάμβανε όχι περισσότερους από 42 ασθενείς με UC και 14 HC που σίγουρα αποτελούν ένα μικρό δείγμα για να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα. Επιπλέον, οι επιλεγμένοι ασθενείς με UC υποβάλλονταν σε θεραπεία με κανένα άλλο φάρμακο πλην από τα 5-ASA βάσει πρωτοκόλλου, ενώ δεν κατανέμονταν εξίσου μεταξύ των ομάδων της βαθμολογίας Ms και των ομάδων iMC. Τέλος, η iMC ως μέσο ποσοτικού προσδιορισμού της ιστολογικής σοβαρότητας της UC είναι μια αρκετά νέα ανακάλυψη για να αποτελέσει αδιαμφισβήτητο εργαλείο αξιολόγησης των βιοψιών και σίγουρα χρειάζεται περαιτέρω επικύρωση. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει ακόμη ένα πλήρως επικυρωμένο εργαλείο ιστολογικής αξιολόγησης, υπάρχουν βαθμολογίες, όπως η βαθμολογία Geboes, οι οποίες χρησιμοποιούνται συνήθως από ερευνητές και είναι περισσότερο διαπιστευμένες (556). Δυστυχώς, καμία από αυτές τις βαθμολογίες δεν χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας για σύγκριση και το ίδιο έγινε και με άλλα εργαλεία ενδοσκοπικής ή ιστολογικής αξιολόγησης όπως τα επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τις γνώσεις μας, η μελέτη μας αξιολόγησε για πρώτη φορά το ρόλο των HMGB1, ANXA1 και MMP3 ως ορολογικών βιοδεικτών όχι μόνο της ενδοσκοπικής αλλά και της ιστολογικής δραστηριότητας της UC. Παρόλο που ο ρόλος της LRG1 ως βιοδείκτη της ενδοσκοπικής δραστηριότητας είχε ήδη αξιολογηθεί, η μελέτη μας προχώρησε ένα βήμα περαιτέρω προσπαθώντας να αξιολογήσει το δυναμικό της ως δείκτη ιστολογικής δραστηριότητας. Σύμφωνα με τα δεδομένα μας, οι LRG και HMGB1 δεν μπορούν να είναι βιοδείκτες της UC παρά

τα αντιφατικά αποτελέσματα που παρουσίασαν ιαπωνικές μελέτες για την LRG1. Από την άλλη πλευρά, η ANXA1 και ειδικά η MMP3 έχει αποδειχθεί ότι διαθέτουν μεγάλο δυναμικό ως διαγνωστικοί και ενδοσκοπικοί / ιστολογικοί βιοδείκτες δραστηριότητας αντίστοιχα. Περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερους και πιο ισότιμα κατανεμημένους πληθυσμούς UC, χωρίς κριτήρια αποκλεισμού θεραπείας και περαιτέρω εργαλεία επικύρωσης, (εκτός από τη βαθμολογία Mayo και το iMC), όπως οι βαθμολογίες ιστολογικής δραστηριότητας, αναμένονται ανυπόμονα είτε για επιβεβαίωση είτε για απόρριψη των αποτελεσμάτων της μελέτης μας.

## 7. Περίληψη

Εισαγωγή:

Η πρόοδος στη διαχείριση της UC τα τελευταία χρόνια έχει μετατοπίσει τους στόχους της θεραπείας στην ενδοσκοπική και ακόμη και ιστολογική επούλωση. Παρά την εξέλιξη, η κολονοσκόπηση παραμένει η μόνη αντικειμενική και ακριβής μέθοδος για την εκτίμηση της νόσου και της επίτευξης των στόχων της θεραπείας. Ωστόσο, ως διαδικασία της κολονοσκόπησης ενδέχεται όχι μόνο να είναι ενοχλητική αλλά και επικίνδυνη για τους ασθενείς. Η ανεπάρκεια των υπάρχοντων βιοδεικτών στον ορό για την επαρκή απεικόνιση της ενδοσκοπικής και ιστολογικής δραστηριότητας της νόσου υπαγορεύει την ανακάλυψη νέων πιθανών ορολογικών βιοδεικτών που θα στερούνται επιπλέον τα πιθανά μειονεκτήματα των επαναλαμβανόμενων ενδοσκοπήσεων. Προς αυτή την κατεύθυνση, η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει το ρόλο της πλούσιας σε λευκίνη Alpha-2 Γλυκοπρωτεΐνης 1 (LRG1), της πρωτεΐνης High Mobility Group Box 1 (HMGB1), της Matrix Metalloproteinase 3 (MMP3) και της Annexin A1 (ANXA1) - που έχουν ήδη συσχετιστεί με τα IBD και άλλες αυτοάνοσες ασθένειες - ως νέοι, εν δυνάμει βιοδείκτες ορού της δραστηριότητας της UC.

Μέθοδος:

Αυτή η μελέτη περιελάμβανε επιλεκτικά ασθενείς με UC που ελάμβαναν 5-ASA και που υποβλήθηκαν σε κολονοσκόπηση. Άτομα που υποβλήθηκαν σε προληπτική

κολοноσκόπηση χωρίς παθολογικά ενδοσκοπικά ευρήματα, συμπεριλήφθηκαν επίσης ως υγιής ομάδα ελέγχου (HC). Ελήφθησαν δείγματα αίματος και βιοψίας από κάθε μέλος και των δύο ομάδων και καταγράφηκε η ενδοσκοπική υποβαθμολογία Mayo (Ms) για τους ασθενείς με UC. Η ενδοβλεννογόνια καλπροτεκτίνη (iMC) αξιολογήθηκε σε όλα τα δείγματα βιοψίας που ελήφθησαν από μάρτυρες (φυσιολογικός βλεννογόνος) και από φλεγμονώδη και φυσιολογικό βλεννογόνο (εάν δεν ανιχνεύθηκαν ανωμαλίες) των ασθενών. Τέλος, τα επίπεδα των κοινών ορολογικών βιοδεικτών αλλά και των LRG1, HMGB1, MMP3 και ANXA1 ορού μετρήθηκαν στα δείγματα αίματος. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση για να αξιολογηθούν τα δεδομένα που συλλέχθηκαν συμπεριλαμβανομένων των δεικτών Pearson και Spearman για συσχετίσεις, T-test για μέσες διαφορές και ανάλυση ROC όπου βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

#### Αποτελέσματα:

Στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν σαράντα δύο ασθενείς με UC (57% άνδρες) και δεκατέσσερις υγιείς μάρτυρες (43% άνδρες) με μέση ηλικία 49,1 (SD = 16,56) και 53,5 (SD = 10,98) αντίστοιχα. Αρχικά οι ασθενείς με UC ταξινομήθηκαν σε ομάδες σύμφωνα με το Ms τους ως εξής: 43% ως Ms = 0, 36% ως Ms = 1, 14% ως Ms = 2 και 7% ως Ms = 3. Δεν εντοπίστηκε συσχέτιση μεταξύ των ενδοσκοπικών ομάδων - συμπεριλαμβανομένων των προαναφερθεισών ομάδων Ms και της ομάδας HC - όσον αφορά τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού τους. Οι συνήθεις εργαστηριακοί δείκτες που αποτελούνταν από τα Hct, Hgb, PLTs, WBC count και ESR δεν συσχετίστηκαν με την ενδοσκοπική δραστηριότητα της UC σε αντίθεση με την CRP που ήταν ασθενώς συνεπής με αυτήν ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,007$ ). Τα επίπεδα LRG1 και HMGB1 στον ορό βρέθηκαν αδιάφορα μεταξύ των HCs και των UC ασθενών, ενώ αυτά των MMP3 και ANXA1 ήταν σημαντικά διαφορετικά. Η μέση τιμή της ANXA1 των HCs ήταν 1,635 $\mu\text{g} / \text{ml}$  (SD = 0,390) σε σύγκριση με εκείνη της ομάδας UC που ήταν 2,228 $\mu\text{g} / \text{ml}$  (SD = 0,305), ( $p = 0,00$ , AUC = 0,881) και η μέση τιμή της MMP3 των HCs ήταν 3,453ng / ml (SD = 0,763) σε σύγκριση με εκείνη των ασθενών με UC που ήταν 6,187ng / ml (SD = 2,221) ( $p = 0,00$ , AUC = 0,835). Επιπλέον, τα επίπεδα ANXA1 των HCs και εκείνα των ομάδων Ms = 0, Ms = 1 και Ms = 2 ήταν επίσης

σημαντικά διαφορετικά με τη μόνη εξαίρεση να είναι η ομάδα Ms = 3. Όσον αφορά τα επίπεδα MMP3, βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ HCs και Ms = 1, Ms = 2 και Ms = 3 αντίστοιχα, η οποία δεν εντοπίστηκε μεταξύ HCs και Ms = 0. Στη συνέχεια, ενώ τα επίπεδα LRG1, HMGB1 και ANXA1 βρέθηκαν να μην συσχετίζονται με τις ενδοσκοπικές ομάδες Ms, η MMP3 βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την ενδοσκοπική δραστηριότητα UC ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,000$ ). Τέλος, οι ασθενείς με UC χωρίστηκαν σε ομάδες σύμφωνα με τα επίπεδα iMC τους ως ομάδες με Καθόλου, Χαμηλή, Μέτρια και Υψηλή ενδοβλεννογόνια καλπροτεκτίνη. Όταν τα επίπεδα ορού LRG, HMGB1, MMP3 και ANXA1 συγκρίθηκαν σύμφωνα με τις ομάδες iMC δεν βρέθηκαν συσχετίσεις για τα LRG, HMGB1 και ANXA1 ενώ οι τιμές MMP3 συσχετίστηκαν σημαντικά (Pearson  $r = 0,52$ ,  $p = 0,00$ ).

Συμπεράσματα:

Η ορολογική ANXA1 είναι ένας πιθανός νέος διαγνωστικός βιοδείκτης της UC και η ορολογική MMP3 είναι ένας πιθανός νέος βιοδείκτης της ενδοσκοπικής και ιστολογικής δραστηριότητας της UC.

## 8. Summary

Background:

The progression in UC management in the recent years has shifted the goals of therapy to endoscopic and even histological healing. Despite the progression, colonoscopy remains the only objective and precise method to assess the disease above goals. However, as a procedure it may not only be inconvenient but also hazardous for patients. The inadequacy of existing serum biomarkers to adequately depict disease endoscopic and histological activity dictates the discovery of new potential serum biomarkers that would also avoid the possible drawbacks of repeated endoscopies. Towards that direction, the present study was designed to evaluate the role of Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein 1 (LRG1), High Mobility Group Box 1 protein (HMGB1), Matrix Metalloproteinase 3 (MMP3) and Annexin A1 (ANXA1) – that have already been correlated with IBD and other autoimmune diseases – as new, novel serum biomarkers of UC activity.

## Methods:

This cross-sectional study selectively included patients with UC treated with 5-ASA, undergoing colonoscopy. Individuals undergoing preventive colonoscopy with no abnormal endoscopic features, were also included as healthy control group (HC). Blood and biopsy samples were obtained from each member of both groups and endoscopic Mayo sub-score (Ms) was recorded for the UC patients. Intramucosal calprotectin (iMC) was evaluated in all biopsy samples taken from controls (normal mucosa) and patients' inflamed and normal mucosa (if no abnormalities detected). Finally, common biomarkers' and serum LRG1, HMGB1, MMP3 and ANXA1 levels were measured in the blood samples. Statistical analysis was then performed to analyze the data collected including Pearson and Spearman indices for associations, T-test for mean differences and ROC analysis where statistically significant differences were found.

## Results:

Forty-two UC patients (57% male) and fourteen healthy controls (43% male) were included in our study with a mean age of 49,1 (SD=16.56) and 53,5 (SD=10,98) respectively. Initially the UC patients were classified to groups according to their Ms as follows: 43% as Ms=0, 36% as Ms=1, 14% as Ms=2 and 7% as Ms=3. No correlation was detected between the endoscopic groups - including the aforementioned Ms groups and HC group - as far as their population characteristics are concerned. The common laboratory indices consisted of Hct, Hgb, PLTs, WBC count and ESR were not correlated with the endoscopic UC activity in contrast to CRP which was weakly consistent ( $r=0,4$ ,  $p=0,007$ ). Serum levels of LRG1 and HMGB1 were found indifferent between HCs and UC patients while those of MMP3 and ANXA1 were significantly different. The HCs' mean value of ANXA1 was  $1,635\mu\text{g/ml}$  (SD=0,390) compared to that of the UC group which was  $2,228\mu\text{g/ml}$  (SD=0,305), ( $p=0,00$ , AUC=0,881) and the MMP3 mean value of HCs was  $3.453\text{ng/ml}$  (SD=0.763) compared to that of UC which was  $6.187\text{ng/ml}$  (SD=2.221) ( $p=0,00$ , AUC=0.835). Furthermore, the HCs' ANXA1 levels and those of Ms=0, Ms=1 and Ms=2 groups were also significantly different with the only exception being the Ms=3 group. As for the MMP3 levels, a statistically significant difference was found between HCs and Ms=1, Ms=2 and Ms=3

respectively which was not spotted between HCs and Ms=0. Subsequently, while LRG1, HMGB1, and ANXA1 levels were found to be uncorrelated to endoscopic Ms groups, MMP3 was found significantly correlated with UC endoscopic activity ( $r=0,54$ ,  $p=0,000$ ). Finally, the UC patients were divided to groups according to their iMC levels as No, Low, Moderate and High calprotectin groups. When LRG, HMGB1, MMP3 and ANXA1 serum levels were compared according to the iMC groups no correlations were found for LRG, HMGB1, and ANXA1 while MMP3 values were significantly correlated (Pearson  $r= 0,52$ ,  $p=0,00$ ).

Conclusion:

Serum ANXA1 is a potential diagnostic biomarker of UC and serum MMP3 is a potential biomarker of UC endoscopic and histological activity.

#### **Αναφορές / Βιβλιογραφία**

(1) GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;5(1):17-30. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31648971; PMCID: PMC7026709.

(2) Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013 May;7(4):322-37. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23395397.

(3) Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012 Jan;142(1):46-54.e42; quiz e30. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22001864.

(4) Eric I. Benchimol, MD, PhD, Kyle J. Fortinsky, BSc, Peter Gozdyra, MA, Meta Van den Heuvel, MD, Johan Van Limbergen, MD, PhD, Anne M. Griffiths, MD, Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of

international trends, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 17, Issue 1, 1 January 2011, Pages 423–439, <https://doi.org/10.1002/ibd.21349>

(5) Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liver Dis*. 2013 Apr;45(4):269-76. doi: 10.1016/j.dld.2012.08.020. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23010518.

(6) Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;35(3):380-389. doi: 10.1111/jgh.14872. Epub 2019 Nov 24. PMID: 31596960.

(7) Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An update on inflammatory bowel disease. *Prim Care* 2017; 44: 673–92

(8) Malik TA. Inflammatory bowel disease: historical perspective, epidemiology, and risk factors. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 1105–22.

(9) Loftus EV, Jr. Update on the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the United States. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 12: 704–07

(10) Stone MA, Mayberry JF, Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1275–80.

(11) Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014;63:588–97.

(12) Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? results of the european collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690–7.

(13) Jacobsen BA, Fallingborg J, Rasmussen HH, Nielsen KR, Drewes AM, Puho E, et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern

Denmark: a population-based study, 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:601–6.

(14) Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16: 1153–9.

(15) Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006;12:75–81.

(16) Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology* 1992;102:1940–8.

(17) Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1559–68.

(18) Pinchbeck BR, Kirdeikis J, Thomson AB. Inflammatory bowel disease in northern Alberta. An epidemiologic study. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:505–15.

(19) Loftus CG, Loftus E V, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, 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;13:254–61.

(20) Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17: 2558–65.

(21) Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *J Crohns Colitis* 2014; in press.

(22) Moum B, Vatn MH, Ekbohm A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, et al. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990- 93. A prospective population-based study. *The inflammatory bowel south-*



eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:362–6.

(23) Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1274–82.

(24) Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1247–56.

(25) Loftus E V, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998;114:1161–8.

(26) Romberg-Camps MJL, Hesselink-van de Kruijs MAM, Schouten LJ, Dagnelie PC, Limonard CB, Kester AD, et al. Inflammatory Bowel Disease in South Limburg (the Netherlands) 1991-2002: Incidence, diagnostic delay, and seasonal variations in onset of symptoms. *J Crohns Colitis* 2009;3:115–24.

(27) Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, D'Albasio G, et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol* 1996;31:892–9.

(28) Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 montreal world congress of gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5–36.

(29) Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Ekbohm A, et al. Incidence and natural history of ulcerative colitis in the Uppsala Region of Sweden 2005- 2009 - Results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE). *J Crohns Colitis* 2013;7:e351–7.

(30) Burisch J, Vardi H, Pedersen N, Brinar M, Cukovic-Cavka S, Kaimakliotis I, et al. Costs and Resource Utilization for Diagnosis and Treatment During the Initial Year in

a European Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort: An ECCO-EpiCom Study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;1–11.

(31) Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:609–14.

(32) Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus E V. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139:1147–55.

(33) Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J* 2014;61:B4778.

(34) Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Initial Disease Course and Treatment in an Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort in Europe: The ECCO-EpiCom Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:36–46.

(35) Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699–706.

(36) Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3–11.

(37) Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260–6.

(38) Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44: 431–40.

(39) Ramadas A V, Gunesh S, Thomas G a O, Williams GT, Hawthorne a B. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59:1200–6.

(40) Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, Bernstein CN. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology* 2011;141:90–7.

(41) Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;145:996–1006.

(42) Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430–8.

(43) Vester-Andersen MK, Prosberg M V, Jess T, Andersson M, Bengtsson BG, Blixt T, et al. Disease Course and Surgery Rates in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based, 7-Year Follow-Up Study in the Era of Immunomodulating Therapy. *Am J Gastroenterol* 2014;1–10.

(44) Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:579–88.

(45) Høie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 1692–701

(46) Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122:1808–14.

(47) Jess T, Loftus E V, Harmsen WS, Zinsmeister a R, Tremaine WJ, Melton LJ, et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. *Gut* 2006;55:1248–54.

- (48) Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Schouten LJ, Odes S, Riis L, et al. Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut* 2006;55:510–18.
- (49) Ekblom A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;103:954–60.
- (50) Romberg-Camps M, Kuiper E, Schouten L, Kester A, Hesselink-van de Kruijs M, Limonard C, et al. Mortality in inflammatory bowel disease in the Netherlands 1991-2002: results of a population-based study: the IBD SouthLimburg cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1397–410.
- (51) Manninen P, Karvonen AL, Huhtala H, Rasmussen M, Salo M, Mustaniemi L, et al. Mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease. A population-based study in Finland. *J Crohns Colitis* 2012;6:524–8.
- (52) Hovde Ø, Kempster-Monstad I, Småstuen MC, Solberg IC, Henriksen M, Jahnsen J, et al. Mortality and causes of death The epidemiology of IBD 949 in Crohn's disease: results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. *Gut* 2014;63:771–5.
- (53) Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology* 2003;125:1576–82.
- (54) Höie O, Schouten LJ, Wolters FL, Solberg IC, Riis L, Mouzas IA, et al. Ulcerative colitis: no rise in mortality in a European-wide population based cohort 10 years after diagnosis. *Gut* 2007;56:497–503.
- (55) Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:609–17.
- (56) de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13(1):13-27.

- (57) Rogler G, Zeitz J, Biedermann L. The search for causative environmental factors in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2016; 34 (Suppl 1):48–55.
- (58) Rehman A, Rausch P, Wang J, et al. Geographical patterns of the standing and active human gut microbiome in health and IBD. *Gut* 2016; 65:238–248
- (59) Ng SC, Tang W, Leong RW, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case–control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015; 64:1063–1071.
- (60) Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:553–563.
- (61) Kraiczy J, Nayak K, Ross A, et al. Assessing DNA methylation in the developing human intestinal epithelium: potential link to inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2016; 9:647–658.
- (62) Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn’s disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15:382–392.
- (63) Li KY, Wang JL, Wei JP, et al. Fecal microbiota in pouchitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2016; 22:8929–8939.
- (64) Takeshita K, Mizuno S, Mikami Y, et al. A single species of *Clostridium* subcluster XIVa decreased in ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:2802–2810.
- (65) Natividad JM, Pinto-Sanchez MI, Galipeau HJ, et al. Ecobiotherapy rich in Firmicutes decreases susceptibility to colitis in a humanized gnotobiotic mouse model. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:1883–1893.
- (66) Heinsen FA, Knecht H, Neulinger SC, et al. Dynamic changes of the luminal and mucosa-associated gut microbiota during and after antibiotic therapy with paromomycin. *Gut Microbes* 2015; 6:243–254.
- (67) Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, et al. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn’s disease. *Digestion* 2016; 93:59–65.

- (68) Hedin C, van der Gast CJ, Rogers GB, et al. Siblings of patients with Crohn's disease exhibit a biologically relevant dysbiosis in mucosal microbial metacommunities. *Gut* 2016; 65:944–953.
- (69) Wright EK, Kamm MA, Teo SM, et al. Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:1219–1228.
- (70) Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:2133–2142.
- (71) Basic M, Keubler LM, Buettner M, et al. Norovirus triggered microbiota-driven mucosal inflammation in interleukin 10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:431–443.
- (72) Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015; 160:447–460.
- (73) Mokry M, Middendorp S, Wiegerinck CL, et al. Many inflammatory bowel disease risk loci include regions that regulate gene expression in immune cells and the intestinal epithelium. *Gastroenterology* 2014; 146:1040–1047.
- (74) Kaser A, Pasaniuc B. IBD genetics: focus on (dys) regulation in immune cells and the epithelium. *Gastroenterology* 2014; 146:896–899.
- (75) Hoefkens E, Nys K, John JM, et al. Genetic association and functional role of Crohn disease risk alleles involved in microbial sensing, autophagy, and endoplasmic reticulum (ER) stress. *Autophagy* 2013; 9:2046–2055.
- (76) Salem M, Ammitzboell M, Nys K, et al. ATG16L1: a multifunctional susceptibility factor in Crohn disease. *Autophagy* 2015; 11:585–594.
- (77) Hosomi S, Kaser A, Blumberg RS. Role of endoplasmic reticulum stress and autophagy as interlinking pathways in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31:81–88.

- (78) Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, et al. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 2013; 503:272–276.
- (79) Tschurtschenthaler M, Adolph TE, Ashcroft JW, et al. Defective ATG16L1-mediated removal of IRE1 $\alpha$  drives Crohn's disease-like ileitis. *J Exp Med* 2017; 214:401–422.
- (80) Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, et al. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 2015; 8:712–719.
- (81) Jakobsson HE, Rodriguez-Pineiro AM, Schutte A, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep* 2015; 16:164–177.
- (82) Johansson ME, Gustafsson JK, Holmen-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63:281–291.
- (83) Bernink JH, Peters CP, Munneke M, et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol* 2013; 14:221–229.
- (84) Buela KA, Omenetti S, Pizarro TT. Cross-talk between type 3 innate lymphoid cells and the gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31:449–455.
- (85) Lopez-Posadas R, Becker C, Gunther C, et al. Rho-A prenylation and signaling link epithelial homeostasis to intestinal inflammation. *J Clin Invest* 2016; 126:611–626.
- (86) Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, et al. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1104–1113.
- (87) Monteleone G, Di Sabatino A, Ardizzone S, et al. Impact of patient characteristics on the clinical efficacy of mongersen (GED-0301), an oral Smad7 antisense oligonucleotide, in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:717–724.
- (88) Monteleone I, Marafini I, Zorzi F, et al. Smad7 knockdown restores aryl hydrocarbon receptor-mediated protective signals in the gut. *J Crohns Colitis* 2016; 10:670–677.

- (89) Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, et al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell* 2014; 159:1312–1326.
- (90) Okabe Y, Medzhitov R. Tissue-specific signals control reversible program of localization and functional polarization of macrophages. *Cell* 2014; 157:832–844.
- (91) Zigmond E, Bernshtein B, Friedlander G, et al. Macrophage-restricted interleukin-10 receptor deficiency, but not IL-10 deficiency, causes severe spontaneous colitis. *Immunity* 2014; 40:720–733.
- (92) Gabanyi I, Muller PA, Feighery L, et al. Neuro-immune interactions drive tissue programming in intestinal macrophages. *Cell* 2016; 164:378–391.
- (93) Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res* 2013; 76:1–8.
- (94) Sandborn WJ, Panes J, Zhang H, et al. Correlation between concentrations of fecal calprotectin and outcomes of patients with ulcerative colitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2016; 150:96–102.
- (95) Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn’s disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1485–1493.e2.
- (96) Panes J, Sandborn WJ, Schreiber S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn’s disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut* Published Online First: 16 February 2017. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312735
- (97) Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn’s disease. *N Engl J Med* 2016; 375:1946–1960.
- (98) Opipari A, Franchi L. Role of inflammasomes in intestinal inflammation and Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:173–181.
- (99) Vanhove W, Peeters PM, Staelens D, et al. Strong upregulation of AIM2 and IFI16 inflammasomes in the mucosa of patients with active inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:2673–2682.



- (100) Ratsimandresy RA, Indramohan M, Dorfleutner A, Stehlik C. The AIM2 inflammasome is a central regulator of intestinal homeostasis through the IL-18/IL-22/STAT3 pathway. *Cell Mol Immunol* 2017; 14:127–142.
- (101) Liu L, Dong Y, Ye M, et al. The pathogenic role of NLRP3 inflammasome activation in inflammatory bowel diseases of both mice and humans. *J Crohns Colitis* 2017; jjw219. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw219. [Epub ahead of print]
- (102) Chen X, Li L, Khan MN, et al. HMGB1 exacerbates experimental mouse colitis by enhancing innate lymphoid cells 3 inflammatory responses via promoted IL23 production. *Innate Immun* 2016; 22:696–705.
- (103) Carpenter S. Editorial: functions of non-coding RNA in innate immunity. *Front Immunol* 2015; 6:622.
- (104) Stachurska A, Zorro MM, van der Sijde MR, Withoff S. Small and long regulatory RNAs in the immune system and immune diseases. *Front Immunol* 2014; 5:513.
- (105) Gazouli M, Papaconstantinou I, Stamatis K, et al. Association study of genetic variants in miRNAs in patients with inflammatory bowel disease: preliminary results. *Dig Dis Sci* 2013; 58:2324–2328.
- (106) Cheng X, Zhang X, Su J, et al. miR-19b downregulates intestinal SOCS3 to reduce intestinal inflammation in Crohn's disease. *Sci Rep* 2015; 5:10397.
- (107) Wu W, He C, Liu C, et al. miR-10a inhibits dendritic cell activation and Th1/Th17 cell immune responses in IBD. *Gut* 2015; 64:1755–1764.
- (108) Koukos G, Polytarchou C, Kaplan JL, et al. A microRNA signature in pediatric ulcerative colitis: deregulation of the miR-4284/CXCL5 pathway in the intestinal epithelium. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:996–1005.
- (109) Sarmiento OF, Svingen PA, Xiong Y, et al. The role of the histone methyltransferase enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) in the pathobiological mechanisms underlying inflammatory bowel disease (IBD). *J Biol Chem* 2017; 292:706–722.

- (110) Fogel O, Richard-Miceli C, Tost J. Epigenetic changes in chronic inflammatory diseases. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2017; 106:139–189.
- (111) Duffy LC, Raiten DJ, Hubbard VS, Starke-Reed P. Progress and challenges in developing metabolic footprints from diet in human gut microbial cometabolism. *J Nutr* 2015; 145:1123S–1130S.
- (112) Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes* 2017; 8:143–171.
- (113) Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol* 2014; 5:494.
- (114) Lee HS. Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. *Nutrients* 2015; 7:9492–9507.
- (115) Navarro E, Funtikova AN, Fito M, Schroder H. Prenatal nutrition and the risk of adult obesity: long-term effects of nutrition on epigenetic mechanisms regulating gene expression. *J Nutr Biochem* 2017; 39:1–14.
- (116) Fernandez-Twinn DS, Constanica M, Ozanne SE. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 43:85–95.
- (117) Castro Aguilar-Tablada T, Navarro-Alarcon M, Quesada Granados J, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease are associated with decreased serum selenium concentrations and increased cardiovascular risk. *Nutrients* 2016; 8:E780.
- (118) Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, et al. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev* 2013; 14 (Suppl 2): 21–28.
- (119) Kaushal N, Kudva AK, Patterson AD, et al. Crucial role of macrophage selenoproteins in experimental colitis. *J Immunol* 2014; 193:3683–3692.
- (120) Kudva AK, Shay AE, Prabhu KS. Selenium and inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309:G71–G77.

- (121) Reed S, Neuman H, Moscovich S, et al. Chronic zinc deficiency alters chick gut microbiota composition and function. *Nutrients* 2015; 7:9768–9784.
- (122) Liu X, Wu Y, Li F, Zhang D. Dietary fiber intake reduces risk of inflammatory bowel disease: result from a meta-analysis. *Nutr Res* 2015; 35:753–758.
- (123) Hu Y, Le Leu RK, Christophersen CT, et al. Manipulation of the gut microbiota using resistant starch is associated with protection against colitis-associated colorectal cancer in rats. *Carcinogenesis* 2016; 37:366–375.
- (124) Wang H, Shi P, Zuo L, et al. Dietary nondigestible polysaccharides ameliorate intestinal epithelial barrier dysfunction in IL-10 knockout mice. *J Crohns Colitis* 2016; 10:1076–1086.
- (125) Hung TV, Suzuki T. Dietary fermentable fiber reduces intestinal barrier defects and inflammation in colitic mice. *J Nutr* 2016; 146:1970–1979.
- (126) Lewis JD, Abreu MT. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; 152:398–414 e6. Recent review highlighting the importance of diet in IBD pathogenesis.
- (127) Charlebois A, Rosenfeld G, Bressler B. The impact of dietary interventions on the symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016; 56:1370–1378.
- (128) Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, et al. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:1353–1360.
- (129) Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitte GM, et al. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J* 2014; 13:5.
- (130) Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity* 2014; 40:843–854.
- (131) Polytarchou C, Koukos G, Iliopoulos D. Systems biology in inflammatory bowel diseases: ready for prime time. *Current opinion in gastroenterology* 2014; 30:339–346.

- (132) Rolland T, Tasan M, Charlotteaux B, et al. A proteome-scale map of the human interactome network. *Cell* 2014; 159:1212–1226.
- (133) de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of etiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017.
- (134) D’Haens G, Geboes K, Peeters M, et al. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1275–9.
- (135) Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol* 2006;126(3):365–76.
- (136) Ricciuto A, Kamath BM, Griffiths AM, et al. The IBD and PSC phenotypes of PSC-IBD. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20(4):16.
- (137) Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481–9.
- (138) Jiang L, Xia B, Li J, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:212–7.
- (139) Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, et al. Upper gastrointestinal involvement of Crohn’s disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012;57:1618–23.
- (140) Magalhaes-Costa, de MH, Reia BR dos, Chagas VLA, et al. Focal enhanced gastritis and macrophage microaggregates in the gastric mucosa: potential role in the differential diagnosis between Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Arq Gastroenterol* 2014;51(4).
- (141) Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn’s disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987–91.

- (142) Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:496–505.
- (143) Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba inflammatory bowel disease cohort study: prolonged symptoms before diagnosis— how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:614–20.
- (144) Baker W, Milton-Thompson G. The anal lesion as the sole presenting symptom of intestinal Crohn’s disease. *Gut* 1971;12:865.
- (145) Bonheur J, Braunstein J, Korelitz B, et al. Anal skin tags in inflammatory bowel disease: new observations and a clinical review. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1236–9.
- (146) Kotze PG, Shen B, Lightner A, et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn’s disease: future directions. *Gut* 2018;67(6):1181–94
- (147) Richards M, Aberger F, Landercasper J, et al. Granulomatous appendicitis: Crohn’s disease, atypical Crohn’s or not Crohn’s at all? *J Am Coll Surg* 1997;185:13–7.
- (148) Allison MC, Vallance R. Prevalence of proximal faecal stasis in active ulcerative colitis. *Gut*. 1991; 32: 179–82.
- (149) Rao SSC, Holdsworth B. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1987; 93: 934–40.
- (150) Allison MC, Dick R, Pounder RE. A controlled study of faecal distribution in ulcerative colitis and proctitis. *Scand. J. Gastroenterol*. 1987; 22: 1277–80
- (151) Degen LP, Phillips SF. How well does stool form reflect colonic transit? *Gut*. 1996; 39: 109–13.
- (152) Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:585-95.
- (153) Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:63-8.

- (154) Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:110-9.
- (155) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of assessment of spondyloArthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
- (156) Peeters H, Vander Cruyssen B, Mielants H, de Vlam K, Vermeire S, Louis E, et al. Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:132-7.
- (157) Leclerc-Jacob S, Lux G, Rat A C, Laurent V, Blum A, Chary-Valckenaere I, et al. The prevalence of inflammatory sacroiliitis assessed on magnetic resonance imaging of inflammatory bowel disease: A retrospective study performed on 186 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:957-62.
- (158) Chan J, Sari I, Salonen D, Silverberg MS, Haroon N, Inman RD. Prevalence of sacroiliitis in inflammatory bowel disease using a standardized computed tomography scoring system. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:807-10.
- (159) Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:5517-24.
- (160) Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91.
- (161) Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239-54.
- (162) Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1307-13.

- (163) Yüksel I, Ataseven H, Başar O, Köklü S, Ertuğrul I, Ulker A, et al. Peripheral arthritis in the course of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2011;56:183-7.
- (164) Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2008;2:202-7.
- (165) Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 2009;62:105-8.
- (166) Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: An update for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2010;153:99-111.
- (166) Siffledeen JS, Siminoski K, Jen H, Fedorak RN. Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:721-8.
- (167) Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Brückel J, Rieber A, Adler G, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002;51:654-8.
- (168) Stockbrügger RW, Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, et al. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1519-27.
- (169) Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson RP. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1267-73.
- (170) Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR. Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2031-5.
- (171) Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229:1136-42.

(172) Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1717S-20S.

(173) Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, Holt SG, Gibson PR. Review article: Vitamin D and inflammatory bowel disease – Established concepts and future directions. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:324-44.

(174) Farraye FA, Nimitphong H, Stucchi A, Dendrinos K, Boulanger AB, Vijjeswarapu A, et al. Use of a novel Vitamin D bioavailability test demonstrates that Vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2116-21.

(175) Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: The Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1451-9.

(176) Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:61-4.

(177) Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 2010;42:97-114.

(178) Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:135-9.

(179) Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2005;19:603-6.

(180) Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, Bromfield G, Bitton A, Stempak J, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, hispanics, and non-hispanic whites: Characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1012-23.



- (181) Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: A cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:281-93.
- (182) Chowaniec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum – Review of the literature. *Reumatologia* 2016;54:79-82.
- (183) Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005;81:580-5.
- (184) Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J* 2004;6:88-90.
- (185) Polcz M, Gu J, Florin T. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: The experience at mater health services' adult hospital 1998-2009. *J Crohns Colitis* 2011;5:148-51.
- (186) Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006;333:181-4.
- (187) Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV Jr., Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:344-50.
- (188) Schrumpf E, Fausa O, Elgjo K, Kolmannskog F. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease. *Semin Liver Dis* 1988;8:201-9.
- (189) Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2010;42:390-400.
- (190) Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:31-9.
- (191) Schrumpf E, Boberg KM. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:553-62.
- (192) Aadland E, Schrumpf E, Fausa O, Elgjo K, Heilo A, Aakhus T, et al. Primary sclerosing cholangitis: A long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:655-64.

- (193) Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181-8.
- (194) Vitellas KM, Enns RA, Keogan MT, Freed KS, Spritzer CE, Baillie J, et al. Comparison of MR cholangiopancreatographic techniques with contrast-enhanced cholangiography in the evaluation of sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:327-34.
- (195) Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;40:39-45.
- (196) European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
- (197) Lüth S, Kanzler S, Frenzel C, Kasper HU, Dienes HP, Schramm C, et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:75-80.
- (198) Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;59:571-82.
- (199) Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975-80.
- (200) Naess S, Björnsson E, Anmarkrud JA, Al Mamari S, Juran BD, Lazaridis KN, et al. Small duct primary sclerosing cholangitis without inflammatory bowel disease is genetically different from large duct disease. *Liver Int* 2014;34:1488-95.
- (201) Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003;98:1155-8.
- (202) Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.

- (203) Fevery J, Henckaerts L, Van Oirbeek R, Vermeire S, Rutgeerts P, Nevens F, et al. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: A long-term single-centre study. *Liver Int* 2012;32:214-22.
- (204) Chandok N, Hirschfield GM. Management of primary sclerosing cholangitis: Conventions and controversies. *Can J Gastroenterol* 2012;26:261-8.
- (205) Hatoum OA, Spinelli KS, Abu-Hajir M, Attila T, Franco J, Otterson MF, et al. Mesenteric venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:27-31.
- (206) Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:261-70.
- (207) Weber P, Seibold F, Jenss H. Acute pancreatitis in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:286-91.
- (208) Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology* 1995;45:416-21.
- (209) Singh S, Singh H, Loftus EV Jr., Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:382-93.e1.
- (210) Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014;8:469-79.
- (211) Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death – A Danish nationwide cohort study. *PLoS One* 2013;8:e56944.
- (212) Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:104-15.

- (213) Bonniere P, Wallaert B, Cortot A, Marchandise X, Riou Y, Tonnel AB, et al. Latent pulmonary involvement in Crohn's disease: Biological, functional, bronchoalveolar lavage and scintigraphic studies. *Gut* 1986;27:919-25.
- (214) Louis E, Louis R, Shute J, Lau L, Franchimont D, Lamproye A, et al. Bronchial eosinophilic infiltration in Crohn's disease in the absence of pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:660-6.
- (215) Basseri B, Enayati P, Marchevsky A, Papadakis KA. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: Case presentations and review. *J Crohns Colitis* 2010;4:390-7.
- (216) Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1034-45.
- (217) Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;170:2-6.
- (218) Feakins RM. British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013;66:1005-26.
- (219) Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:371-83
- (220) Moum B, Ekbom A, Vatn MH, et al. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut* 1997;40:328-32.
- (221) Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.

(222) Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314–21.

(223) Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D’Haens G, et al. Development of the Paris definition of early Crohn’s disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1770–6.

(224) Hyams JS. Standardized recording of parameters related to the natural history of inflammatory bowel disease: from Montreal to Paris. *Dig Dis* 2014;32:337–44.

(225) Ashton JJ, Bonduelle Q, Mossotto E, et al. Endoscopic and histological assessment of paediatric inflammatory bowel disease over a 3-year follow-up period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:402–9.

(226) Ashton JJ, Coelho T, Ennis S, et al. Endoscopic versus histological disease extent at presentation of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:246–51.

(227) Fernandes MA, Verstraete SG, Garnett EA, et al. Addition of histology to the Paris classification of pediatric Crohn disease alters classification of disease location. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:242–5.

(228) van Hees PA, van Elteren PH, van Lier HJ, et al. An index of inflammatory activity in patients with Crohn’s disease. *Gut* 1980;21:279–86.

(229) Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2002;122:512–30.

(230) European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn’s Disease. June 2018 [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinalproducts-treatment-crohns-disease-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinalproducts-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf) (Accessed 14 Dec 2018).

- (231) Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
- (232) Kim AH, Roberts C, Feagan BG, et al. Developing a standard set of patient-centred outcomes for inflammatory bowel disease: an international, cross-disciplinary consensus. *J Crohns Colitis* 2018;12:408–18.
- (233) Bodger K, Ormerod C, Shackcloth D, et al. Development and validation of a rapid, generic measure of disease control from the patient's perspective: the IBD-control questionnaire. *Gut* 2014;63:1092–102.
- (234) Gracie DJ, Williams CJ, Sood R, et al. Poor correlation between clinical disease activity and mucosal inflammation, and the role of psychological comorbidity in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:541–51.
- (235) Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415–22.
- (236) Allen PB, Olivera P, Emery P, et al. Review article: moving towards common therapeutic goals in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1058–72.
- (237) Khanna R, Levesque BG, Sandborn WJ. IBD: Measuring what counts--endoscopic assessment in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:9–10.
- (238) Khanna R, Bouguen G, Feagan BG, et al. A systematic review of measurement of endoscopic disease activity and mucosal healing in Crohn's disease: recommendations for clinical trial design. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1850–61.
- (239) Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989;30:983–9.
- (240) Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505–12.

- (241) Khanna R, Zou G, Stitt L, et al. Responsiveness of endoscopic indices of disease activity for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1584–92.
- (242) Buchner AM, Lichtenstein GR. Editorial: Endoscopic scoring systems in Crohn's disease for evaluation of responsiveness to treatment: are we ready for the prime time of endoscopic assessment? *Am J Gastroenterol* 2017;112:1593–5.
- (243) Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:374–82.
- (244) Steward MJ, Punwani S, Proctor I, et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur J Radiol* 2012;81:2080–8.
- (245) Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
- (246) Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;390:2779–89.
- (247) Panaccione R, Colombel F, Bossuyt P, et al. OP017 Treat to target for Crohn's disease with adalimumab treatment is cost effective over 48 weeks: An economic assessment of the CALM trial. *United Eur Gastroenterol J* 2017;5(Suppl):A8–9.
- (248) Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1253–9.
- (249) Marshall JK, Cawdron R, Zealley I, et al. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1321–9.
- (250) Marshall JK, Hewak J, Farrow R, et al. Terminal ileal imaging with ileoscopy versus small-bowel meal with pneumocolon. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:217–22.

(251) Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:558–65.

(252) Geboes K, Ectors N, D’Haens G, et al. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93:201–6.

(253) Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezaand RA, et al. Crohn’s disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;225:100–5.

(139) Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, et al. Upper gastrointestinal involvement of Crohn’s disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012;57:1618–23.

(254) Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G, et al. Crohn’s disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy* 1980;12:288–94.

(255) Lin J, McKenna BJ, Appelman HD. Morphologic findings in upper gastrointestinal biopsies of patients with ulcerative colitis: a controlled study. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1–7.

(256) Choi M, Lim S, Choi MG, et al. Effectiveness of capsule endoscopy compared with other diagnostic modalities in patients with small bowel Crohn’s disease: a metaanalysis. *Gut Liver* 2017;11:62–72

(257) Taylor SA, Avni F, Cronin CG, et al. The first joint ESGAR/ ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *Eur Radiol* 2017;27:2570–82.

(258) Masselli G, Casciani E, Poletini E, et al. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn’s disease. *Eur Radiol* 2008;18:438–47.



- (259) Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247:64–79.
- (260) Dong J, Wang H, Zhao J, et al. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2014;24:26–33.
- (261) Liu W, Liu J, Xiao W, et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of CT and MRI for the evaluation of small bowel Crohn disease. *Acad Radiol* 2017;24:1216–25.
- (262) Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:125–45.
- (263) Greenup AJ, Bressler B, Rosenfeld G. Medical imaging in small bowel Crohn's disease-computer tomography enterography, magnetic resonance enterography, and ultrasound: "Which One Is the Best for What?". *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1246–61.
- (264) Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:548–58.
- (265) Horsthuis K, Bipat S, Stokkers PC, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of disease activity in Crohn's disease: a systematic review. *Eur Radiol* 2009;19:1450–60.
- (266) Puylaert CA, Tielbeek JA, Bipat S, et al. Grading of Crohn's disease activity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2015;25:3295–313.
- (267) Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1759–68.

(268) Serafin Z, Białocki M, Białocka A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for detection of Crohn's disease activity: systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016;10:354–62.

(269) Rieder F, Latella G, Magro F, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:873–85.

(270) Dillman JR, Swanson SD, Johnson LA, et al. Comparison of noncontrast MRI magnetization transfer and T2 -weighted signal intensity ratios for detection of bowel wall fibrosis in a Crohn's disease animal model. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:801–10.

(271) Rimola J, Planell N, Rodríguez S, et al. Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn's disease lesions by magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2015;110:432–40.

(272) Ma X, Li Y, Jia H, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of patients suspected of having active Crohn's disease: meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:659–68.

(273) Dillman JR, Stidham RW, Higgins PD, et al. US elastography-derived shear wave velocity helps distinguish acutely inflamed from fibrotic bowel in a Crohn disease animal model. *Radiology* 2013;267:757–66.

(274) Jess T, Gomborg M, Matzen P, et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2724–9.

(275) Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, et al. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2011;15:576–83.

(276) Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, et al. Detection of dysplasia or cancer in 3.5% of patients with inflammatory bowel disease and colonic strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1770–5.

- (277) Zakeri N, Pollok RC. Diagnostic imaging and radiation exposure in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:2165–78.
- (278) Desmond AN, O'Regan K, Curran C, et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut* 2008;57:1524–9.
- (279) Bousorra H, Labidi A, Fekih M, et al. Radiation exposure in Crohn's disease patients. *Tunis Med* 2016;94:385–9.
- (280) Peloquin JM, Pardi DS, Sandborn WJ, et al. Diagnostic ionizing radiation exposure in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2015–22.
- (281) Gandhi NS, Baker ME, Goenka AH, et al. Diagnostic accuracy of CT enterography for active inflammatory terminal ileal Crohn disease: comparison of full-dose and half-dose images reconstructed with FBP and half-dose images with SAFIRE. *Radiology* 2016;280:436–45.
- (282) Camera L, Liccardo I, Romano F, et al. Diagnostic efficacy of single-pass abdominal multidetector-row CT: prospective evaluation of a low dose protocol. *Br J Radiol* 2017;90:20160612.
- (283) Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMEDECCO consensus. *Endoscopy* 2009;41:618–37.
- (284) Hookey L, Louw J, Wiepjes M, et al. Lack of benefit of active preparation compared with a clear fluid-only diet in small-bowel visualization for video capsule endoscopy: results of a randomized, blinded, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2017;85:187–93.
- (285) Rondonotti E, Spada C, Adler S, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy* 2018;50:423–46.

- (286) Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1240–8.
- (287) Doherty GA, Moss AC, Cheifetz AS. Capsule endoscopy in suspected Crohn's disease: "yield" does not equal "diagnosis". *Am J Gastroenterol* 2010;105:2111.
- (288) Solem CA, Loftus EV, Fletcher JG, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc* 2008;68:255–66.
- (289) Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015;47:352–86.
- (290) Rezapour M, Amadi C, Gerson LB. Retention associated with video capsule endoscopy: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1157–68.
- (291) Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy. *Gastroenterology* 2017;152:497–514.
- (292) Xin L, Liao Z, Jiang YP, et al. Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: a systematic review of data over the first decade of use. *Gastrointest Endosc* 2011;74:563–70.
- (293) Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, et al. Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;147:334–42.
- (294) Arulanandan A, Dulai PS, Singh S, et al. Systematic review: Safety of balloon assisted enteroscopy in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:8999–9011.
- (295) Despott EJ, Gupta A, Burling D, et al. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc* 2009;70:1030–6.

- (296) Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:125–30.
- (297) Kim B, Barnett JL, Kleer CG, et al. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3258–62.
- (298) Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, et al. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:869–75.
- (299) Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, et al. Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? *Dis Colon Rectum* 2005;48:2038–46.
- (300) Tremaine WJ. Review article: Indeterminate colitis-definition, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:13–17.
- (301) Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease- 'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978;31:567–77.
- (302) Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57:1233–44.
- (303) Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a metaanalysis. *J Crohns Colitis* 2009;3:277–81.
- (304) Witte J, Shivananda S, Lennard-Jones JE, et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality, morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1272–7.
- (305) Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, et al. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2014;20:15374–81.
- (306) Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2080–8.

- (307) Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:343–56
- (308) Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion* 2007;75:113–21.
- (309) Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813–6.
- (310) Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:543–50.
- (311) Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965–90.
- (312) Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324–38.
- (313) Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625–9.
- (314) Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1660–6.
- (315) Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–8.
- (316) Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology* 2007;12:353–7.

- (317) Thia KT, Loftus EV, Pardi DS, et al. Measurement of disease activity in ulcerative colitis: interobserver agreement and predictors of severity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1257–64
- (318) Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535–42.
- (319) Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology* 2013;145:987–95
- (320) Lobatón T, Bessissow T, De Hertogh G, et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): a new index for the assessment of extension and severity of endoscopic activity in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2015;9:846–52.
- (321) Lee JS, Kim ES, Moon W. Chronological review of endoscopic indices in inflammatory bowel disease. *Clin Endosc* 2019;52:129–36.
- (322) Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD011450.
- (323) Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:348–54.
- (324) De Boer M, Grootenhuis M, Derkx B, et al. Health-related quality of life and psychosocial functioning of adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:400–6.
- (325) Bojic D, Bodger K, Travis S. Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in inflammatory bowel disease: new data. *J Crohns Colitis* 2017;11(Suppl 2):S576–85.
- (326) Ng, S. C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 390, 2769–2778 (2018). This study provides a comprehensive analysis of the global IBD epidemiology.

- (327) Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F. & Peyrin-Biroulet, L. Crohn's disease. *Lancet* 389, 1741–1755 (2017).
- (328) Gisbert, J. P., Marín, A. C. & Chaparro, M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 42, 391–405 (2015).
- (329) van Deen, W. K. et al. Value redefined for inflammatory bowel disease patients: a choice-based conjoint analysis of patients' preferences. *Qual. Life Res.* 26, 455–465 (2017)
- (330) Loy, L. et al. Detection and management of early stage inflammatory bowel disease: an update for clinicians. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 547–555 (2019).
- (331) Bewtra, M. et al. Inflammatory bowel disease patients' willingness to accept medication risk to avoid future disease relapse. *Am. J. Gastroenterol.* 110, 1675–1681 (2015).
- (332) Torres, J. et al. Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis* 10, 1385–1394 (2016).
- (333) Beaugerie, L., Seksik, P., Nion-Larmurier, I., Gendre, J.-P. & Cosnes, J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 130, 650–656 (2006).
- (334) Loly, C., Belaiche, J. & Louis, E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 43, 948–954 (2008).
- (335) Beaugerie, L. & Sokol, H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J. Gastroenterol.* 18, 3806–3813 (2012).
- (336) Mao, R. et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm. Bowel Dis.* 18, 1894–1899 (2012).
- (337) Ghaly, S. et al. High vitamin D-binding protein concentration, low albumin, and mode of remission predict relapse in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 22, 2456–2464 (2016).



- (338) Qin, G. et al. Serum albumin and C-reactive protein/ albumin ratio are useful biomarkers of Crohn's Disease activity. *Med. Sci. Monit.* 22, 4393–4400 (2016).
- (339) Allez, M. et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 97, 947–953 (2002).
- (340) Nahon, S. et al. Diagnostic delay in a French cohort of Crohn's disease patients. *J. Crohns Colitis* 8, 964–969 (2014).
- (341) Maconi, G. et al. The impact of symptoms, irritable bowel syndrome pattern and diagnostic investigations on the diagnostic delay of Crohn's disease: a prospective study. *Dig. Liver Dis.* 47, 646–651 (2015).
- (342) Schoepfer, A. M. et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am. J. Gastroenterol.* 108, 1744–1753 (2013).
- (343) Danese, S. et al. Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease: an IOIBD initiative. *J. Crohns Colitis* 9, 601–606 (2015).
- (344) He, Y. et al. Development and validation of a novel diagnostic nomogram to differentiate between intestinal tuberculosis and Crohn's disease: a 6-year prospective multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 114, 490–499 (2019).
- (345) Danese, S., Fiorino, G., Fernandes, C. & Peyrin-Biroulet, L. Catching the therapeutic window of opportunity in early Crohn's disease. *Curr. Drug Targets* 15, 1056–1063 (2014).
- (346) Høivik, M. L. et al. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN study. *Gut* 62, 368–375 (2013).
- (347) Fiorino, G., Bonifacio, C., Peyrin-Biroulet, L. & Danese, S. Preventing collateral damage in Crohn's disease: the Lémann index. *J. Crohns Colitis* 10, 495–500 (2016).

- (348) Frøslie, K. F., Jahnsen, J., Moum, B. A., Vatn, M. H. & IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 133, 412–422 (2007).
- (349) Peyrin-Biroulet, L. et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 63, 88–95 (2014).
- (350) Louis, E. et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 142, 63–70.e5 (2012).
- (351) Doherty, G. et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on treatment withdrawal ['exit strategies'] in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis* 12, 17–31 (2018).
- (352) Gomollón, F. et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J. Crohns Colitis* 11, 3–25 (2017).
- (353) Munkholm, P., Langholz, E., Davidsen, M. & Binder, V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 35, 360–362 (1994).
- (354) Modigliani, R. et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 98, 811–818 (1990).
- (355) Lamb, C. A. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 68, s1–s106 (2019).
- (356) Panés, J. et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 145, 766–774.e1 (2013).
- (357) Beaugerie, L. et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut* 63, 1416–1423 (2014).

- (358) Cosnes, J. et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 145, 758–765.e2 (2013).
- (359) Chande, N., Townsend, C. M., Parker, C. E. & MacDonald, J. K. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10, CD000545 (2016).
- (360) Chatu, S., Subramanian, V., Saxena, S. & Pollok, R. C. G. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 109, 23–34 (2014).
- (361) Herfarth, H. H., Kappelman, M. D., Long, M. D. & Isaacs, K. L. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 22, 224–233 (2016).
- (362) Colombel, J. F. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 362, 1383–1395 (2010).
- (363) Feagan, B. G. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 375, 1946–1960 (2016)
- (364) Dulai, P. S. et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY consortium. *Am. J. Gastroenterol.* 111, 1147–1155 (2016).
- (365) Kariburyo, M. F., Xie, L., Teeple, A., Tan, H. & Ingham, M. Predicting pre-emptive discussions of biologic treatment: results from an openness and preference survey of inflammatory bowel disease patients and their prescribers. *Adv. Ther.* 34, 1398–1410 (2017).
- (366) Sands, B. E. et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 381, 1215–1226 (2019).
- (367) Vande Casteele, N. et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 64, 1539–1545 (2015).

- (368) Nanda, K. S., Cheifetz, A. S. & Moss, A. C. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 108, 40–47; quiz 48 (2013).
- (369) Seinen, M. L., De Boer, N. K. & van Bodegraven, A. A. Key insights from therapeutic drug monitoring in Crohn's disease patients. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 15, 399–406 (2019).
- (370) Restellini, S., Khanna, R. & Afif, W. Therapeutic drug monitoring with ustekinumab and vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 24, 2165–2172 (2018).
- (371) D'Amico, F., Fiorino, G., Furfaro, F., Allocca, M. & Danese, S. Janus kinase inhibitors for the treatment of inflammatory bowel diseases: developments from phase I and phase II clinical trials. *Expert Opin. Investig. Drugs* 27, 595–599 (2018).
- (372) Peyrin-Biroulet, L., Christopher, R., Behan, D. & Lassen, C. Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. *Autoimmun. Rev.* 16, 495–503 (2017).
- (373) Ma, C., Jairath, V., Khanna, R. & Feagan, B. G. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials targeting interleukin 23 (IL23) for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 27, 649–660 (2018).
- (374) Prideaux, L., Kamm, M. A., De Cruz, P. P., Chan, F. K. L. & Ng, S. C. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 27, 1266–1280 (2012).
- (375) Prideaux, L. et al. Comparison of clinical characteristics and management of inflammatory bowel disease in Hong Kong versus Melbourne. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 27, 919–927 (2012).
- (376) Gálvez, J. Role of Th17 cells in the pathogenesis of human IBD. *ISRN Inflamm.* 2014, 928461 (2014)

(377) Hueber, W. et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, doubleblind placebo-controlled trial. *Gut* 61, 1693–1700 (2012).

(378) Sandborn W , Hanauer S , Van Assche G et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases . *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 927 – 35 .

(379) Zallot C , Peyrin-Biroulet L . Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms . *Current Gastroenterol Rep* 2013 ; 15 : 1 – 7 .

(380) Klimczak K , Lykowska-Szuber L , Eder P et al. The diagnostic usefulness of fecal lactoferrin in the assessment of Crohn's disease activity . *Eur J Intern Med* 2015 ; 26 : 623 – 7 .

(381) Schoepfer A , Beglinger C , Straumann A et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI . *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 162 – 9.

(382) Boschetti G , Laidet M , Moussata D et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease . *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 865 – 72.

(383) Wright E , Kamm M , De Cruz P et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery . *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 938 – 47 .

(384) Ferreiro-Iglesias R , Barreiro-de Acosta M , Otero Santiago M et al. Fecal calprotectin as predictor of relapse in patients with inflammatory bowel disease under maintenance infliximab therapy . *J Clin Gastroenterol* 2016 ; 50 : 147 – 51 .

(385) Molander P , Färkkilä M , Ristimäki A et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF $\alpha$  -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission . *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 : 33 – 40

(386) Magro F , Rodrigues-Pinto E , Santos-Antunes J et al. High C-reactive protein in Crohn's disease patients predicts nonresponse to infliximab treatment . J Crohns Colitis 2014 ; 8 : 129 – 36 .

(387) Reinisch W , Wang Y , Oddens B et al. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I . Aliment Pharmacol Ther 2012 ; 35 : 568 – 76

(388) Gallego J , Echarri A , Porta A et al. Ileal Crohn's disease: MRI with endoscopic correlation . Eur J Radiol 2011 ; 80 : e8 – 12 .

(389) Takenaka K , Ohtsuka K , Kitazume Y et al. Correlation of the endoscopic and magnetic resonance scoring systems in the deep small intestine in Crohn's disease . Inflamm Bowel Dis 2015 ; 21 : 1832 – 8 .

(390) Tielbeek J , Löwenberg M , Bipat S et al. Serial magnetic resonance imaging for monitoring medical therapy effects in Crohn's disease . Inflamm Bowel Dis 2013 ; 19 : 1943 – 50 .

(391) Deepak P , Fletcher J , Fidler J et al. Radiological response is associated with better long-term outcomes and is a potential treatment target in patients with small bowel Crohn's disease . Am J Gastroenterol 2016 ; 111 : 997 – 1006 .

(392) Daperno M , Castiglione F , de Ridder L et al. Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease . J Crohns Colitis 2011 ; 5 : 484 – 98 .

(393) Baert F , Moortgat L , Van Assche G et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease . Gastroenterology 2010 ; 138 : 463 – 8 .

(394) Frøslie K , Jahnsen J , Moum B et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort . Gastroenterology 2007 ; 133 : 412 – 22 .

- (395) Daperno M , D'Haens G , Van Assche G et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD . *Gastrointest Endosc* 2004 ; 60 : 505 – 12 .
- (396) Nuti F , Civitelli F , Bloise S et al. Prospective evaluation of the achievement of mucosal healing with anti-TNF- $\alpha$  therapy in a paediatric Crohn's disease cohort . *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 5 – 12 .
- (397) Ferrante M , Colombel J , Sandborn W et al. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC . *Gastroenterology* 2013 ; 145 : 978 – 86 .
- (398) Yamamoto T , Bamba T , Umegae S et al. The impact of early endoscopic lesions on the clinical course of patients following ileocolonic resection for Crohn's disease: a 5-year prospective cohort study . *United European Gastroenterology J* 2013 ; 1 : 294 – 8 .
- (399) Rutgeerts P , Geboes K , Vantrappen G et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease . *Gastroenterology* 1990 ; 99 : 956 – 63 .
- (400) Matsuoka, K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 53, 305–353 (2018).
- (401) Harbord, M. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J. Crohns Colitis* 11, 769–784 (2017).
- (402) Van Assche, G., Vermeire, S. & Rutgeerts, P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 60, 130–133 (2011).
- (403) Nguyen, G. C. et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian association of gastroenterology. *Gastroenterology* 146, 835–848.e6 (2014).
- (404) Travis, S. P. et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 38, 905–910 (1996).

- (405) Higashiyama, M. et al. Management of elderly ulcerative colitis in Japan. *J. Gastroenterol.* 54, 571–586 (2019).
- (406) Ruemmele, F. M. & Turner, D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis — lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis* 8, 1–4 (2014).
- (407) Sturm, A. et al. European Crohn's and Colitis organisation topical review on IBD in the elderly: table 1. *J. Crohns Colitis* <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw188> (2016).
- (408) Marteau, P. et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 54, 960–965 (2005).
- (409) Sandborn, W. J. et al. Once-daily budesonide MMX<sup>®</sup> extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 143, 1218–1226.e2 (2012).
- (410) Herfarth, H. et al. Methotrexate is not superior to placebo in maintaining steroid-free response or remission in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 155, 1098–1108.e9 (2018).
- (411) Nielsen, O. H., Steenholdt, C., Juhl, C. B. & Rogler, G. Efficacy and safety of methotrexate in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *EClinicalMedicine* 20, 100271 (2020).
- (412) Rutgeerts, P. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 353, 2462–2476 (2005).
- (413) Colombel, J. F. et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 141, 1194–1201 (2011).



(414) Panaccione, R. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 146, 392–400.e3 (2014).

(415) Sandborn, W. J. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 142, 257–265.e1–3 (2012).

(416) Sandborn, W. J. et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 146, 85–95 (2014).

(417) Feagan, B. G. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 369, 699–710 (2013).

(418) Colombel, J.-F. et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 66, 839–851 (2017).

(419) Sands, B. E. et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 381, 1215–1226 (2019).

(420) Sandborn, W. J. et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 158, 562–572.e12 (2020).

(421) Sands, B. E. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 381, 1201–1214 (2019).

(422) Uhlig, H. H. et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity* 25, 309–318 (2006).

(423) Sandborn, W. J. et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 376, 1723–1736 (2017).

(424) FDA. FDA approves boxed warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR). FDA [https://www.fda.gov/drugs/ drug-safety-and-availability/fda-](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-)

approves-boxedwarning-about-increased-risk-blood-clots-and-deathhigher-dose-  
arthritis-and (2019).

(425) Sandborn, W. J. et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 50, 1068–1076 (2019).

(426) Samuel, S. et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 19, 1858–1866 (2013).

(427) Coakley, B. A., Telem, D., Nguyen, S., Dallas, K. & Divino, C. M. Prolonged preoperative hospitalization correlates with worse outcomes after colectomy for acute fulminant ulcerative colitis. *Surgery* 153, 242–248 (2013).

(428) Targownik, L. E., Singh, H., Nugent, Z. & Bernstein, C. N. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 1228–1235 (2012).

(429) Kaplan, G. G. et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: a population-based time trend study. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 1879–1887 (2012).

(430) Schineis, C. et al. Colectomy with ileostomy for severe ulcerative colitis-postoperative complications and risk factors. *Int. J. Colorectal Dis.* 35, 387–394 (2020).

(431) Gu, J., Stocchi, L., Remzi, F. & Kiran, R. P. Factors associated with postoperative morbidity, reoperation and readmission rates after laparoscopic total abdominal colectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 15, 1123–1129 (2013).

(432) Madbouly, K. M. et al. Perioperative blood transfusions increase infectious complications after ileoanal pouch procedures (IPAA). *Int. J. Colorectal Dis.* 21, 807–813 (2006).

(433) Zittan, E. et al. Preoperative anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis is not associated with an increased risk of infectious and

noninfectious complications after ileal pouch-anal anastomosis. *Inflamm. Bowel Dis.* 22, 2442–2447 (2016).

(434) Mor, I. J. et al. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis. Colon Rectum* 51, 1202–1207 (2008).

(435) Selvasekar, C. R. et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J. Am. Coll. Surg.* 204, 956–962 (2007).

(436) Yung, D. E. et al. Systematic review and meta-analysis: vedolizumab and postoperative complications in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 24, 2327–2338 (2018).

(437) Gu, J., Remzi, F. H., Shen, B., Vogel, J. D. & Kiran, R. P. Operative strategy modifies risk of pouch-related outcomes in patients with ulcerative colitis on preoperative anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Dis. Colon Rectum* 56, 1243–1252 (2013).

(438) Remzi, F. H. et al. Restorative proctocolectomy: an example of how surgery evolves in response to paradigm shifts in care. *Colorectal Dis.* 19, 1003–1012 (2017).

(439) Ahmed Ali, U. et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD006267 (2009).

(440) Shen, B., Remzi, F. H., Lavery, I. C., Lashner, B. A. & Fazio, V. W. A proposed classification of ileal pouch disorders and associated complications after restorative proctocolectomy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 145–158 (2008).

(441) Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6:991–1030.

- (442) Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, et al. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology*. 2015;148(37–51):e1.
- (443) Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, et al. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1634–40.
- (444) Rosenberg L, Lawlor GO, Zenlea T, et al. Predictors of endoscopic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:779–84.
- (445) Simren M, Axelsson J, Gillberg R, et al. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:389–96.
- (446) Colombel JF, Keir ME, Scherl A, et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. *Gut*. 2016. doi:10.1136/gutjnl-2016-312307 (Epub 2 Sep 2016).
- (447) Su C, Lewis JD, Goldberg B, et al. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:516–26.
- (448) Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103–10.
- (449) D’Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763–86.
- (450) Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, et al. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1006–10.

- (451) Boal Carvalho P, Dias de Castro F, Rosa B, et al. Mucosal healing in ulcerative colitis: when zero is better. *J Crohns Colitis*. 2016;10:20–5.
- (452) Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, et al. Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (Mayo 0 vs 1): a longitudinal cohort study. *J Crohns Colitis*. 2016;10:13–9.
- (453) Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, et al. Prognosis of ulcerative colitis differs between patients with complete and partial mucosal healing, which can be predicted from the platelet count. *World J Gastroenterol*. 2014;20:18367–74.
- (454) Guardiola J, Lobaton T, Rodriguez-Alonso L, et al. Fecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1865–70.
- (455) Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:982–1018.
- (456) Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J*. 1964;1:89–92.
- (457) Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298:82–6.
- (458) Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:833–7.
- (459) Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412–22.
- (460) Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, et al. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity more accurately reflects clinical outcomes and long-term prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis*. 2016;10:286–95.

- (461) Samuel S, Bruining DH, Loftus EV Jr, et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(49–54):e1.
- (462) Erbayrak M, Turkay C, Eraslan E, Cetinkaya H, Kasapoglu B, Bektas M. The role of fecal calprotectin in investigating inflammatory bowel diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(5):421-5. DOI: 10.1590/S1807-59322009000500009
- (463) Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: Correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(12):1851-1858. DOI: 10.1002/ibd.20986
- (464) Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, Algaba A, López P, López-Palacios N, Calvo M, González-Lama Y, Carneros JA, Velasco M, Maté J. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Aug;15(8):1190-8. DOI: 10.1002/ibd.20933
- (465) D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, Martines D, Sturniolo GC. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(4):429-37. DOI: 10.1007/s00384-006-0159-9
- (466) Bray, Christopher (December 2016). "Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine" (PDF). *WMJ*. 115: 317–21.
- (467) Pepys MB, Druguet M, Klass HJ, et al. Immunological studies in inflammatory bowel disease. In: Porter R, Knight J, eds. *Immunology of the gut*, Ciba Foundation Symposium. Amsterdam: Elsevier/Excerpta Medica/North Holland, 1977:283–97
- (468) Saverymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, et al. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:809–13
- (469) S Vermeire, G Van Assche, P Rutgeerts. Laboratory markers in ibd: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426–431. doi: 10.1136/gut.2005.069476

- (470) Karoui S, Laz S, Serghini M et al. Correlation of c-reactive protein with clinical and endoscopic activity in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1801-1805.
- (471) Masoodi, I. et al. Fecal lactoferrin, myeloperoxidase and serum C-reactive are effective biomarkers in the assessment of disease activity and severity in patients with idiopathic ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 24, 1768–1774 (2009)
- (472) Bodelier A, de Boer E, Jonkers D, Hameeteman W, Masclee A, Pierik MJ (2011) Monitoring disease activity in IBD: correlation between clinical activity indices and biomarkers. *Gastroenterology* 140:S–423. doi: 10.1016/S0016-5085(11)61737-X
- (473) Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterolgy.* 2011;140:1817–1826.e2.
- (474) Bitton A, Peppercorn M, Antonioli D, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001;120:13–20.
- (475) Linskens R, van Bodegraven A, Schoorl M, et al. Predictive value of inflammatory and coagulation parameters in the course of severe ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2001;46:644–648.
- (476) Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:707–712
- (477) Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12. DOI: 10.1172/JCI18921
- (478) Falvey JD, Hoskin T, Meijer B et al. Disease activity assessment in IBD: clinical indices and biomarkers fail to predict endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:824-831.
- (479) Yoon, J. Y. et al. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 59, 829–837 (2014).

(480) Miranda-García P, et al. Correlation between serological biomarkers and endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.01.015>

(481) Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:332–341.

(482) Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:802-819

(483) Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982;12(4):351-9.

(484) Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Lofberg R, Persson TB, Sjobahl RI. Early predictors of glucocorticosteroids treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:831–5.

(485) Menees, S. B., Powell, C., Kurlander, J., Goel, A., & Chey, W. D. (2015). A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(3), 444–454. doi:10.1038/ajg.2015.6

(486) Shine, B., Berghouse, L., Jones, J. E. L., & Landon, J. (1985). C-Reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders. *Clinica Chimica Acta*, 148(2), 105–109. doi:10.1016/0009-8981(85)90219-0

(487) Talstad, I, Rootwelt, K, Gjone, E. Thrombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1973;8:135–138.



- (488) Jonathan, S Bleeker; William, J Hogan (8 June 2011). "Thrombocytosis: Diagnostic Evaluation, Thrombotic Risk Stratification, and Risk-Based Management Strategies". *Thrombosis*. 2011. doi:10.1155/2011/536062
- (489) Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:247-55.
- (490) Nielsen, OH, Vainer, B, Madsen, SM, et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:359–367.
- (491) H. Kayahan, M. Akarsu, M.A. Ozcanetal., "Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis, "International Journal of ColorectalDisease, vol.22, no.12, pp.1429–1435, 2007
- (492) Danese, S., Motte, C. de la, & Fiocchi, C. (2004). Platelets in Inflammatory Bowel Disease: Clinical, Pathogenic, and Therapeutic Implications. *The American Journal of Gastroenterology*, 99(5), 938–945. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04129.x
- (493) Cioffi M, Rosa AD, Serao R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6:13–22.
- (494) Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-781
- (495) Yüksel O, Helvaci K, Ba ar O, Köklü S, Caner S, Helvaci N, Abayli E, Altiparmak E. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009; 20: 277281.
- (496) Öztürk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, Aydinli M, Kadayifci A, Kepekci Y. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:334–341.

(497) Ye L, Zhang Y-P, Yu N, et al. Serum platelet factor 4 is a reliable activity parameter in adult patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Medicine* 2017; 96: e6323.

(498) Nakarai, A. (2014). Prognosis of ulcerative colitis differs between patients with complete and partial mucosal healing, which can be predicted from the platelet count. *World Journal of Gastroenterology*, 20(48), 18367. doi:10.3748/wjg.v20.i48.18367

(499) Torun, S., Tunc, B. D., Suvak, B., Yildiz, H., Tas, A., Sayilir, A., ... Kayacetin, E. (2012). Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: A promising marker in predicting disease severity. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 36(5), 491–497. doi:10.1016/j.clinre.2012.06.004

(500) Posul, E., Yilmaz, B., Aktas, G., & Kurt, M. (2015). Does neutrophil-to-lymphocyte ratio predict active ulcerative colitis? *Wiener Klinische Wochenschrift*, 127(7-8), 262–265. doi:10.1007/s00508-014-0683-5

(501) Demir AK, Demirtas A, Kaya SU, Tastan I, Butun I, Sagcan M, et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2015;31(11):585–90. Epub 2015/12/19. pmid:26678939

(502) Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H, Yukawa T, Otani K, Nagami Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting loss of response to infliximab in ulcerative colitis. *PLoS One* (2017) 12(1):e0169845.10.1371/journal.pone.0169845

(503) Cherfane CE, Gessel L, Cirillo D, Zimmerman MB, Polyak S. Monocytosis and a low lymphocyte to monocyte ratio are effective biomarkers of ulcerative colitis disease activity. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015;21:1769–1775. doi: 10.1097/MIB.0000000000000427

(504) Farrugia, Albert (January 2010). "Albumin Usage in Clinical Medicine: Tradition or Therapeutic?". *Transfusion Medicine Reviews*. 24 (1): 53–63. doi:10.1016/j.tmr.2009.09.005. PMID 19962575.

(505) Don BR, Kaysen G. Poor nutritional status and inflammation: serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Proceedings of the Seminars in dialysis*; Wiley Online Library, 2004: 432-437

(506) Gelbmann CM. Prediction of treatment refractoriness in ulcerative colitis and Crohn's disease--do we have reliable markers? *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 123-131 [PMID: 10833072]

(507) Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975; 16: 579-584 [PMID: 1183857]

(508) Chakravarty, BJ Predictors and the rate of medical treatment failure in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88: 852–855.

(509) Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, Satsangi J. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1079-1087 [PMID: 15142197 DOI: 10.1111/ j.1365-2036.2004.01945.x]

(510) Thapa SD, Hadid H, Usman M, Imam W, Hassan A, Schairer J, Jafri SM, Kaur N. Predictors of Thiopurine Treatment Failure in Biologic-Naïve Ulcerative Colitis Patients. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 230-237 [PMID: 26511478 DOI: 10.1007/s10620-015-3864-9]

(511) Morita Y, Bamba S, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, Sasaki M, Tsujikawa T, Sugimoto M, Andoh A. Prediction of clinical and endoscopic responses to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibodies in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 934-941 [PMID: 26888161 DOI: 10.3109/00365521.2016.1144781]

(512) Nabeel Khan, Dhruvan Patel, Yash Shah, Chinmay Trivedi, and Yu-Xiao Yang *World J Gastroenterol*. Albumin as a prognostic marker for ulcerative colitis 2017 Dec 7; 23(45): 8008–8016. Published online 2017 Dec 7. doi: 10.3748/wjg.v23.i45.8008

(513) Hendriksen, C., Kreiner, S., & Binder, V. (1985). Long term prognosis in ulcerative colitis--based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut*, 26(2), 158–163. doi:10.1136/gut.26.2.158

- (514) Stonnington, C. M., Phillips, S. F., Zinsmeister, A. R., & Melton, L. J. (1987). Prognosis of chronic ulcerative colitis in a community. *Gut*, 28(10), 1261–1266. doi:10.1136/gut.28.10.1261
- (515) Shah, S. C., Colombel, J.-F., Sands, B. E., & Narula, N. (2015). Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43(3), 317–333. doi:10.1111/apt.13475
- (516) Arora, G., Mannalithara, A., Singh, G., Gerson, L. B., & Triadafilopoulos, G. (2009). Risk of perforation from a colonoscopy in adults: a large population-based study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 69(3), 654–664. doi: 10.1016/j.gie.2008.09.008
- (517) Lee, S.-H., Kim, M.-J., Chang, K., Song, E. M., Hwang, S. W., Park, S. H., Yang, D.-Y., Kim, D.-J., Byeon, J.-S., Myung, S.-J., Yang, S.-K., Ye, B. D. (2017). Fecal calprotectin predicts complete mucosal healing and better correlates with the ulcerative colitis endoscopic index of severity than with the Mayo endoscopic subscore in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterology*, 17(1). doi:10.1186/s12876-017-0669-7
- (518) Guirgis, M., Wendt, E., Wang, L.M., Walsh, A., Burger, D., Bryant, R.V., Kent, A., Adamson, R., Brain, O., Travis, S.P.L. and Keshav, S. (2016). Beyond Histological Remission: Intramucosal Calprotectin as a Potential Predictor of Outcomes in Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, [online] p.jjw174. Available at: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/4/460/2514401>
- (519) Hoie, O., Aamodt, G., Vermeire, S., Bernklev, T., Odes, S., Wolters, F.L., Riis, L., Politi, P., Tsianos, E. V., Butron, M., Stockbrugger, R. W., Munkholm, P., Vatn, M., Moum, B. Serological markers are associated with disease course in ulcerative colitis. A study in an unselected population-based cohort followed for 10 years. *J Crohns Colitis* 2008;2:114-122
- (520) Haupt, H., Baudner, S. (Isolation and characterization of an unknown, leucine-rich 3.1-S-alpha2-glycoprotein from human serum [author's translation]). *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1977;358:639–46.

- (521) Takahashi, N., Takahashi, Y., Putnam, F.W. Periodicity of leucine and tandem repetition of a 24-amino acid segment in the primary structure of leucine-rich alpha 2-glycoprotein of human serum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:1906–10
- (522) O'Donnell, L.C., Druhan, L.J. and Avalos, B.R. (2002). Molecular characterization and expression analysis of leucine-rich alpha2-glycoprotein, a novel marker of granulocytic differentiation. *Journal of leukocyte biology*, [online] 72(3), pp.478–85.
- (523) Shirai, R., Hirano, F., Ohkura, N., Ikeda, K., & Inoue, S. (2009). Up-regulation of the expression of leucine-rich  $\alpha$ 2-glycoprotein in hepatocytes by the mediators of acute-phase response. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 382(4), 776–779. doi:10.1016/j.bbrc.2009.03.104
- (524) Serada, S., Fujimoto, M., Terabe, F., Iijima, H., Shinzaki, S., Matsuzaki, S., Ohkawara, T., Nezu, R., Nakajima, S., Kobayashi, T., Plevy, S.E., Takehara, T., and Naka, T. (2012) Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 18, 2169-2179 33.
- (525) Andersen, J.D., Boylan, K.L., Jemmerson, R., Geller, M.A., Misemer, B., Harrington, K.M., Weivoda, S., Witthuhn, B.A., Argenta, P., Vogel, R. and Skubitz, A.P. (2010). Leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1 is upregulated in sera and tumors of ovarian cancer patients. *Journal of Ovarian Research*, [online] 3(1), p.21.
- (526) Serada, S., Fujimoto, M., Ogata, A., Terabe, F., Hirano, T., Iijima, H., Shinzaki, S., Nishikawa, T., Ohkawara, T., Iwahori, K., Ohguro, N., Kishimoto, T., and Naka, T. (2010) iTRAQ-based proteomic identification of leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a novel inflammatory biomarker in autoimmune diseases. *Annal. Rheum. Dis.* 69, 770-774 32.
- (527) Ha, Y. J., Kang, E.-J., Lee, S.-W., Lee, S.-K., Park, Y.-B., Song, J.-S., & Choi, S. T. (2014). Usefulness of Serum Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein as a Disease Activity Biomarker in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Korean Medical Science*, 29(9), 1199. doi:10.3346/jkms.2014.29.9.1199
- (528) Muhammad, L. (2016). HMGB1 exacerbates experimental mouse colitis by enhancing innate lymphoid cells 3 inflammatory responses via promoted IL-23

production - Xiangyu Chen, Lingyun Li, Muhammad Noman Khan, Lifeng Shi, Zhongyan Wang, Fang Zheng, Feili Gong, Min Fang, 2016. [online] *Innate Immunity*. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753425916669862>.

(529) Chandrashekar, V., Seth, R.K., Dattaroy, D., Alhasson, F., Ziolenka, J., Carson, J., Berger, F.G., Kalyanaraman, B., Diehl, A.M. and Chatterjee, S. (2017). HMGB1-RAGE pathway drives peroxynitrite signaling-induced IBD-like inflammation in murine nonalcoholic fatty liver disease. *Redox Biology*, 13, pp.8–19.

(530) Tancharoen, S., Gando, S., Binita, S., Nagasato, T., Kikuchi, K., Nawa, Y., Dararat, P., Yamamoto, M., Narkpinit, S. and Maruyama, I. (2016). HMGB1 Promotes Intraoral Palatal Wound Healing through RAGE-Dependent Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11), p.1961.

(531) Palone, F., Vitali, R., Cucchiara, S., Mennini, M., Armuzzi, A., Pugliese, D., D'Inca, R., Barberio, B. and Stronati, L. (2016). Fecal HMGB1 Reveals Microscopic Inflammation in Adult and Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease in Clinical and Endoscopic Remission. *Inflammatory bowel diseases*, [online] 22(12), pp.2886–2893.

(532) Verma, R. P., & Hansch, C. (2007). Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical–biological functions and (Q)SARs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(6), 2223–2268. doi:10.1016/j.bmc.2007.01.011

(533) Nissinen, L., & Kähäri, V.-M. (2014). Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1840(8), 2571–2580. doi:10.1016/j.bbagen.2014.03.007

(534) Folgueras, A. R., Pendas, A. M., Sanchez, L. M., & Lopez-Otin, C. (2004). Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. *The International Journal of Developmental Biology*, 48(5-6), 411–424. doi:10.1387/ijdb.041811af

(535) Tallant, C., Marrero, A., & Gomis-Rüth, F. X. (2010). Matrix metalloproteinases: Fold and function of their catalytic domains. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1803(1), 20–28. doi:10.1016/j.bbamcr.2009.04.003

- (536) Sheikh, M.H., Solito, E. Annexin A1: uncovering the many talents of an old protein. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(4):E1045.
- (537) Flower RJ, Rothwell NJ (1994) Lipocortin-1: cellular mechanisms and clinical relevance. *Trends Pharmacol Sci* 15: 71–76.
- (538) Perretti, M. and Gavins, F.N.E. (2003). Annexin 1: An Endogenous Anti-Inflammatory Protein. *Physiology*, 18(2), pp.60–64.
- (539) Perretti, M. and Flower, R.J. (2004). Annexin 1 and the biology of the neutrophil. *Journal of Leukocyte Biology*, [online] 76(1), pp.25–29.
- (540) Chatterjee, B.E., Yona, S., Rosignoli, G., Young, R.E., Nourshargh, S., Flower, R.J. and Perretti, M. (2005). Annexin 1-deficient neutrophils exhibit enhanced transmigration in vivo and increased responsiveness in vitro. *Journal of Leukocyte Biology*, 78(3), pp.639–646.
- (541) Mancuso F., Flower R.J., Perretti M. Leukocyte transmigration, but not rolling or adhesion, is selectively inhibited by dexamethasone in the hamster post-capillary venule. Involvement of endogenous lipocortin 1. *J. Immunol.* 1995;155:377–386. doi: 10.4049/jimmunol.0902294.
- (542) Damazo, A.S., Yona, S., D’Acquisto, F., Flower, R.J., Oliani, S.M. and Perretti, M. (2005). Critical Protective Role for Annexin 1 Gene Expression in the Endotoxemic Murine Microcirculation. *The American Journal of Pathology*, [online] 166(6), pp.1607–1617.
- (543) de Coupade, C., Ajuebor, M.N., Russo-Marie, F., Perretti, M. and Solito, E. (2001). Cytokine Modulation of Liver Annexin 1 Expression during Experimental Endotoxemia. *The American Journal of Pathology*, 159(4), pp.1435–1443.
- (544) D’Amico, M., Di Filippo, C., La, M., Solito, E., Mclean, P.G., Fowler, R.J., Oliani, S.M. and Peretti, M. (2000). Lipocortin 1 reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by affecting local leukocyte recruitment. *The FASEB Journal*, 14(13), pp.1867–1869.

- (545) Gavins, F.N.E., Dalli, J., Flower, R.J., Granger, D.N. and Perretti, M. (2007). Activation of the annexin 1 counter-regulatory circuit affords protection in the mouse brain microcirculation. *The FASEB Journal*, [online] 21(8), pp.1751–1758.
- (546) Yang, Y.H., Morand, E.F., Getting, S.J., Paul-Clark, M., Liu, D.L., Yona, S., Hannon, R., Buckingham, J.C., Perretti, M. and Flower, R.J. (2004). Modulation of inflammation and response to dexamethasone by Annexin 1 in antigen-induced arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, [online] 50(3), pp.976–984.
- (547) Damazo, A.S., Yona, S., Flower, R.J., Perretti, M. and Oliani, S.M. (2006). Spatial and temporal profiles for anti-inflammatory gene expression in leukocytes during a resolving model of peritonitis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, [online] 176(7), pp.4410–8.
- (548) Perretti, M. and D’Acquisto, F. (2009). Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nature Reviews Immunology*, [online] 9(1), pp.62–70.
- (549) D’Acquisto, F., Perretti, M. and Flower, R.J. (2009). Annexin-A1: a pivotal regulator of the innate and adaptive immune systems. *British Journal of Pharmacology*, [online] 155(2), pp.152–169.
- (550) Vong, L., Ferraz, J.G.P., Dufton, N., Panaccione, R., Beck, P.L., Sherman, P.M., Perretti, M. and Wallace, J.L. (2012). Up-Regulation of Annexin-A1 and Lipoxin A4 in Individuals with Ulcerative Colitis May Promote Mucosal Homeostasis. *PLoS ONE*, 7(6), p.e39244.
- (551) Sena, A., Grishina, I., Thai, A., Goulart, L., Macal, M., Fenton, A., Li, J., Prindiville, T., Oliani, S.M., Dandekar, S., Goulart, L. and Sankaran-Walters, S. (2013). Dysregulation of Anti-Inflammatory Annexin A1 Expression in Progressive Crohns Disease. *PLoS ONE*, 8(10), p.e76969.
- (552) Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., Burisch, J., Gecse, K.B., Hart, A.L., Hindryckx, P., Langner, C., Limdi, J.K., Pellino, G., Zagórowicz, E., Raine, T., Harbord, M. and Rieder, F. (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative



Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, [online] 11(6), pp.649–670.

(553) European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE (2019). Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019 – European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). [online] [Esge.com](http://Esge.com).

(554) Basso, P. J., Fonseca, M. T. C., Bonfá, G., Alves, V. B. F., Sales-Campos, H., Nardini, V., & Cardoso, C. R. B. (2014). Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47(9), 727–737. doi:10.1590/1414-431x20143932

(555) Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Ulcerative colitis. *The Lancet*, 380(9853), 1606–1619. doi:10.1016/s0140-6736(12)60150-0

(556) Mosli, M.H., Parker, C.E., Nelson, S.A., Baker, K.A., MacDonald, J.K., Zou, G., Feagan, B.G., Khanna, R., Levesque, B.G. and Jairath, V. (2017). Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

(557) Sandanayake NS, Sinclair J, Andreola F, Chapman MH, Xue A, Webster GJ, Clarkson A, Gill A, Norton ID, Smith RC, et al. A combination of serum leucine-rich  $\alpha$ -2-glycoprotein 1, CA19-9 and interleukin-6 differentiate biliary tract cancer from benign biliary strictures. *Br J Cancer*. 2011;105:1370–1378.

(558) Shinzaki, S., Matsuoka, K., Iijima, H., Mizuno, S., Serada, S., Fujimoto, M., Arai, N., Koyama, N., Morii, E., Watanabe, M., Hibi, T., Kanai, T., Takehara, T., and Naka, T. (2016) Leucine-rich alpha2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis* 11, 8491

- (559) Wang X, Abraham S, McKenzie JA, Jeffs N, Swire M, Tripathi VB, Luhmann UF, Lange CA, Zhai Z, Arthur HM, et al. LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF- $\beta$  signalling. *Nature*. 2013;499:306–311.
- (560) Shinzaki, S., Iijima, H., Fujii, H., Kamada, Y., Naka, T., Takehara, T., & Miyoshi, E. (2017). A novel pathogenesis of inflammatory bowel disease from the perspective of glyco-immunology. *The Journal of Biochemistry*, 161(5), 409–415. doi:10.1093/jb/mvx010
- (561) Bustin M. Regulation of DNA-dependent activities by the functional motifs of the high-mobility-group chromosomal proteins. *Mol Cell Biol*. 1999;19:5237–46.
- (562) Belgrano FS, de Abreu DSI, Bastos DOF, et al. Role of the acidic tail of high mobility group protein B1 (HMGB1) in protein stability and DNA bending. *PLoS One*. 2013;8:e79572.
- (563) Lange SS, Mitchell DL, Vasquez KM. High mobility group protein B1 enhances DNA repair and chromatin modification after DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:10320–5.
- (564) Ito I, Fukazawa J, Yoshida M. Post-translational methylation of high mobility group box 1 (HMGB1) causes its cytoplasmic localization in neutrophils. *J Biol Chem*. 2007;282:16336–44.
- (565) Gardella S, Andrei C, Ferrera D, et al. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway. *EMBO Rep*. 2002;3:995–1001.
- (566) Semino C, Angelini G, Poggi A, et al. NK/iDC interaction results in IL-18 secretion by DCs at the synaptic cleft followed by NK cell activation and release of the DC maturation factor HMGB1. *Blood*. 2005;106:609–16.
- (567) Gougeon ML, Bras M. Natural killer cells, dendritic cells, and the alarmin high-mobility group box 1 protein: A dangerous trio in HIV-1 infection? *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6:364–72.

- (568) Sunden-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:564–73.
- (569) Li W, Sama AE, Wang H. Role of HMGB1 in cardiovascular diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:130–5.
- (570) Bruchfeld A, Qureshi AR, Lindholm B, et al. High mobility group box protein-1 correlates with renal function in chronic kidney disease (CKD). *Mol Med.* 2008;14:109–15.
- (571) Ellerman JE, Brown CK, De Vera M, et al. Masquerader: high mobility group box-1 and cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2836–48.
- (572) Yamada S, Maruyama I. HMGB1, a novel inflammatory cytokine. *Clin Chim Acta.* 2007;375:36–42.
- (573) Urbonaviciute V, Voll RE. High-mobility group box 1 represents a potential marker of disease activity and novel therapeutic target in systemic lupus erythematosus. *J Intern Med.* 2011;270:309–18.
- (574) Andersson U, Harris HE. The role of HMGB1 in the pathogenesis of rheumatic disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1799:141–8.
- (575) Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, et al. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest.* 2001;108:949–55.
- (576) Tian J, Avalos AM, Mao SY, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol.* 2007;8:487–96. Erratum in: *Nat Immunol.* 2007;8:780.
- (577) Sobajima J, Ozaki S, Osakada F, et al. Novel autoantigens of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA) in ulcerative colitis: non-histone chromosomal proteins, HMG1 and HMG2. *Clin Exp Immunol.* 1997;107:135–40.

(578) Vitali R, Stornati L, Negrone A, et al. Fecal HMGB1 is a novel marker of intestinal mucosal inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:2029–40.

(579) Palone F, Vitali R, Cucchiara S, et al. Role of HMGB1 as a suitable biomarker of subclinical intestinal inflammation and mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1448–57.

(580) Crumpton, M.; Dedman, J. Protein terminology tangle. *Nature* 1990, 345, 212.

(581) Flower, R.J. Lipocortin and the mechanism of action of the glucocorticoids. *Br. J. Pharmacol.* 1988, 94, 987–1015.

(582) Di Rosa, M.; Flower, R.J.; Hirata, F.; Parente, L.; Russo-Marie, F. Anti-phospholipase proteins. *Prostaglandins* 1984, 28, 441–442.

(583) Flower, R.J.; Blackwell, G.J. Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature* 1979, 278, 456–459.

(584) Solito, E.; de Coupade, C.; Parente, L.; Flower, R.J.; Russo-Marie, F. Human annexin 1 is highly expressed during the differentiation of the epithelial cell line A 549: Involvement of nuclear factor interleukin 6 in phorbol ester induction of annexin 1. *Cell Growth Differ.* 1998, 9, 327–336.

(585) Parente, L.; Solito, E. Annexin 1: More than an anti-phospholipase protein. *Inflamm. Res.* 2004, 53, 125–132.

(586) Cosnes, J.; Gowerrousseau, C.; Seksik, P.; Cortot, A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011, 140, 1785–1794

(587) Sena, A.A.; Pedrotti, L.P.; Barrios, B.E.; Cejas, H.; Balderramo, D.; Diller, A.; Correa, S.G. Lack of TNFR1 signaling enhances annexin A1 biological activity in intestinal inflammation. *Biochem. Pharmacol.* 2015, 98, 422–431.

(588) Ouyang, N.; Zhu, C.; Zhou, D.; Nie, T.; Go, M.F.; Richards, R.J.; Rigas, B. MC-12, an annexin A1-based peptide, is effective in the treatment of experimental colitis. *PLoS ONE* 2012, 7, e41585.

(589) Leoni, G.; Neumann, P.A.; Kamaly, N.; Quiros, M.; Nishio, H.; Jones, H.R.; Sumagin, R.; Hilgarth, R.S.; Alam, A.; Fredman, G.; et al. Annexin A1-containing extracellular vesicles and polymeric nanoparticles promote epithelial wound repair. *J. Clin. Investig.* 2015, 125, 1215–1227.

(590) te Velde AA, de Kort F, Sterrenburg E, Pronk I, ten Kate FJ, et al. (2007) Comparative analysis of colonic gene expression of three experimental colitis models mimicking inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 13: 325-330.

(591) Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van der Zon AM, van Duijn W, van Hogezaand RA, et al. (2007) Increased mucosal matrix metalloproteinase-1, -2, -3 and -9 activity in patients with inflammatory bowel disease and the relation with Crohn's disease phenotype. *Dig Liver Dis* 39: 733-739.

(592) Nagase H, Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 1999;274:21491–21494.

(593) Johansson N, Ahonen M, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in tumor invasion. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57:5–15.

(594) Vaalamo M, Karjalainen-Lindsberg ML, Puolakkainen P, Kere J, Saarialho-Kere U (1998) Distinct expression profiles of stromelysin-2 (MMP10), collagenase-3 (MMP-13), macrophage metalloelastase (MMP-12), and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3) in intestinal ulcerations. *Am J Pathol* 152: 1005-1014.

(595) Daum S, Bauer U, Foss HD, Schuppan D, Stein H, et al. (1999) Increased expression of mRNA for matrix metalloproteinases-1 and -3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in intestinal biopsy specimens from patients with coeliac disease. *Gut* 44: 17-25.

(596) Heuschkel RB, MacDonald TT, Monteleone G, Bajaj-Elliott M, Smith JA, et al. (2000) Imbalance of stromelysin-1 and TIMP-1 in the mucosal lesions of children with inflammatory bowel disease. *Gut* 47: 57-62.

(597) von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, Riecken EO, Rosewicz S (2000) Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 47: 63-73.

(598) Kofla-Dłubacz A, Matusiewicz M, Krzystek-Korpaczka M, Iwanczak B (2012) Correlation of MMP-3 and MMP-9 with Crohn's disease activity in children. *Dig Dis Sci* 57: 706-712.

(599) Kofla-Dłubacz A, Matusiewicz M, Krzesiek E, Noga L, Iwańczak B (2014) Metalloproteinase-3 and -9 as novel markers in the evaluation of ulcerative colitis activity in children. *Adv Clin Exp Med* 23: 103-110.

(600) Silosi I, Boldeanu MV, Mogoanta SS, et al. (2014). Matrix metalloproteinases (MMP-3 and MMP-9) implication in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD). *Rom J Morphol Embryol* 55:1317–24.