

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Ηλίας Κουρούμαλης

**Κλινική συμπεριφορά ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn στην Κρήτη κατά
την διάρκεια της δεκαετίας 1990-1999**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
Κωνσταντίνου Γ. Χατζηκώστα
ΙΑτρού Γαστρεντερολόγου

Ηράκλειο 2006

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΟΙ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ (ΙΦΕΝ)

Εισαγωγή	6
Επιδημιολογία των ΙΦΕΝ	
Νόσος Crohn	6
Ελκώδης κολίτιδα	7
Το γενετικό υπόβαθρο των ΙΦΕΝ	
Ο ρόλος των γενετικών παραγόντων στην παθογένεια των ΙΦΕΝ	8
Γενετική έρευνα στις ΙΦΕΝ	9
Μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2/CARD15	9
Άλλες γενετικές συσχετίσεις	10
Ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων στις ΙΦΕΝ	
Κάπνισμα και ΙΦΕΝ	11
Σκωληκοειδεκτομή και ΙΦΕΝ	12
Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες	12
Ανοσολογία και φλεγμονή στις ΙΦΕΝ	13
Αυτοαντισώματα στις ΙΦΕΝ	16
Κλινικά χαρακτηριστικά και πορεία των ΙΦΕΝ	
Νόσος Crohn	18
Ελκώδης κολίτιδα	20
Ιστολογική διάγνωση των ΙΦΕΝ	
Νόσος Crohn	22
Ελκώδης κολίτιδα	23
Ενδοσκοπικά ευρήματα στις ΙΦΕΝ	
Νόσος Crohn	24
Ελκώδης κολίτιδα	24
Απεικονιστική διερεύνηση στις ΙΦΕΝ	
Νόσος Crohn	25
Ελκώδης κολίτιδα	26
Εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ	26
Θεραπευτική αντιμετώπιση των ΙΦΕΝ	
Νόσος Crohn	28
Ελκώδης κολίτιδα	30
Χειρουργικές επεμβάσεις στις ΙΦΕΝ	
Νόσος Crohn	32
Ελκώδης κολίτιδα	33
Βιβλιογραφία γενικού μέρους	34
<u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
Εισαγωγή	56
Ασθενείς και μέθοδοι	57
Στατιστική επεξεργασία	61
Αποτελέσματα (νόσος Crohn)	
Χαρακτηριστικά των ασθενών	63
Υποτροπή μετά την διάγνωση	65
Αλλαγή της συμπεριφοράς της νόσου	66
Σταθερότητα στον χρόνο της εκφράσεως της Β3 συμπεριφοράς	69
Λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων	70
Μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις	71

Αποτελέσματα (ελκώδης κολίτιδα)	
Χαρακτηριστικά των ασθενών	73
Υποτροπή μετά την διάγνωση	74
Κεντρική επέκταση της νόσου	75
Λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων	76
Χειρουργικές επεμβάσεις	77
Συζήτηση (νόσος Crohn)	77
Συζήτηση (ελκώδης κολίτιδα)	89
Συμπεράσματα	94
Βιβλιογραφία ειδικού μέρους	95
Πίνακες	
Πίνακας 1	108
Πίνακας 2	109
Πίνακας 3	110
Πίνακας 4	111
Πίνακας 5	112
Πίνακας 6	113
Πίνακας 7	114
Πίνακας 8	115
Πίνακας 9	116
Πίνακας 10	117
Πίνακας 11	118
Πίνακας 12	119
Πίνακας 13	120
Πίνακας 14	120
Πίνακας 15	121
Πίνακας 16	122
Πίνακας 17	122
Πίνακας 18	123
Πίνακας 19	124
Πίνακας 20	124
Πίνακας 21	125
Πίνακας 22	126
Πίνακας 23	127
Πίνακας 24	128
Πίνακας 25	129
Πίνακας 26	130
Πίνακας 27	131
Πίνακας 28	130
Διαγράμματα	
Διάγραμμα 1	133
Διάγραμμα 2	134
Διάγραμμα 3	135
Διάγραμμα 4	136
Διάγραμμα 5	137
Διάγραμμα 6	138
Διάγραμμα 7	139
Διάγραμμα 8	140
Διάγραμμα 9	141
Διάγραμμα 10	142

Διάγραμμα 11	143
Διάγραμμα 12	144
Διάγραμμα 13	145
Διάγραμμα 14	146
Διάγραμμα 15	147
Διάγραμμα 16	148
Διάγραμμα 17	149
Διάγραμμα 18	150
Διάγραμμα 19	151
Διάγραμμα 20	152
Διάγραμμα 21	153
Διάγραμμα 22	154
Διάγραμμα 23	155
Διάγραμμα 24	156
Διάγραμμα 25	157
Διάγραμμα 26	158
Διάγραμμα 27	159
Διάγραμμα 28	160
Διάγραμμα 29	161
Διάγραμμα 30	162
Διάγραμμα 31	163
Διάγραμμα 32	164
Διάγραμμα 33	165
Διάγραμμα 34	166
Διάγραμμα 35	167
Περίληψη	168
Summary	176

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΟΙ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ (ΙΦΕΝ)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι (ΙΦΕΝ) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νόσων πολυπαραγοντικής αιτιολογίας οι οποίες εκδηλώνονται σε ένα γενετικώς προδιατεθειμένο άτομο ως αποτέλεσμα υπέρμετρης ανοσολογικής απαντήσεως μετά από έκθεση σε άγνωστο αντιγονικό ερεθισμό.¹ Η νόσος Crohn αναγνωρίστηκε ως κλινική οντότητα το 1932.² Αρχικά θεωρείτο ότι η νόσος μπορούσε να προσβάλλει μόνο τον τελικό ειλέο, αργότερα ωστόσο κατέστη σαφές ότι η νόσος μπορούσε να προσβάλλει και το παχύ έντερο.³ Το 1859 ο Sir Samuel Wilks περιέγραψε για πρώτη φορά την ελκώδη κολίτιδα ως μια χρονίως εξελισσόμενη μη μολυσματική διαρροϊκή συνδρομή η οποία και χαρακτηρίζεται από μεμονωμένα ή συρρέοντα έλκη στο παχύ έντερο.⁴

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΙΦΕΝ

Νόσος Crohn

Ο επιπολασμός της νόσου Crohn ποικίλλει ευρέως σύμφωνα με τις μελέτες των διάφορων κέντρων. Ο υψηλότερος επιπολασμός (214/10⁵ κατοίκους) έχει αναφερθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο⁵ και στον κεντρικό Καναδά (198.5/10⁵ κατοίκους).⁶ Ο επιπολασμός στο υπόλοιπο Ηνωμένο Βασίλειο (144/10⁵ κατοίκους),⁷ και στις ΗΠΑ (162/10⁵ κατοίκους) είναι επίσης ιδιαίτερα υψηλός.⁸ Ο επιπολασμός της νόσου είναι παρόμοιος στις χώρες της δυτικής Ευρώπης, και στην Σκανδιναβία (54/10⁵ κατοίκους),^{9,10} ενώ είναι σαφώς μικρότερος στην νότια Ευρώπη όπου κυμαίνεται μεταξύ 19.8 και 40 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους.^{11,12} Στην Ελλάδα έχουν ανακοινωθεί κατά καιρούς αριθμοί οι οποίοι κυμαίνονται μεταξύ 5.1 και 10.6 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους.^{13,14} Η μεγαλύτερη ετήσια επίπτωση έχει αναφερθεί στον Κεντρικό Καναδά (15.6/10⁵ κατοίκους).⁶ Η ετήσια επίπτωση στις ΗΠΑ κυμαίνεται μεταξύ 3.9 και 7 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους,^{8,15} στο Ηνωμένο Βασίλειο μεταξύ 5.6 και 9.8 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους,^{7,16} στις Σκανδιναβικές χώρες μεταξύ 3.6 και 6.6 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους,^{9,17,18} και στην δυτική Ευρώπη μεταξύ 4 και 6.9 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους.^{19,20} Στην νότια Ευρώπη η ετήσια επίπτωση είναι χαμηλότερη, μεταξύ 2.3 και 3.4 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους στην Ιταλία,^{11,21} και μεταξύ 1.6 και 7.5 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους στην Ισπανία.^{12,22} Η μέση ετήσια επίπτωση της νόσου στην Κρήτη (1990-1994) είναι 3/10⁵ κατοίκους,²³ ενώ στην Ήπειρο (1982-2001) κυμαίνεται μεταξύ 0.3 και 0.8 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους.^{14,24} Στην μελέτη των Shivananda και συν. μελετήθηκε η επίπτωση της νόσου σε 20 Ευρωπαϊκά κέντρα κατά την περίοδο

1/10/1991-30/9/1993.²⁵ Η ετήσια επίπτωση της νόσου Crohn στην βόρεια Ευρώπη (6.3/10⁵ κατοίκους) ήταν σαφώς μεγαλύτερη αυτής στην νότια Ευρώπη (3.6/10⁵ κατοίκους). Η ετήσια επίπτωση ήταν 8.2/10⁵ κατοίκους στην Γαλλία, 7.7/10⁵ κατοίκους στην Ολλανδία, 6.9/10⁵ κατοίκους στην Νορβηγία, 6.6/10⁵ κατοίκους στην Δανία, 5.9/10⁵ κατοίκους στην Ιρλανδία, 3.5/10⁵ κατοίκους στην Γερμανία, και 3.2/10⁵ κατοίκους στο Ηνωμένο Βασίλειο. Στην νότια Ευρώπη, η ετήσια επίπτωση της νόσου Crohn κυμαινόταν μεταξύ 2.7 και 5.8 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους στην Ιταλία, και ήταν 4.9/10⁵ κατοίκους στην Ισπανία, 3.9/10⁵ κατοίκους στην Κρήτη, 3.7/10⁵ κατοίκους στην Πορτογαλία, και μόλις 1/10⁵ κατοίκους στην Ήπειρο. Σε πολλές μελέτες η επίπτωση της νόσου ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες,^{7-9,15,19,20,25} σε άλλες ωστόσο μελέτες η αναλογία αντρών-γυναικών ήταν σχεδόν 1:1,^{10,16,17,18,21} στην δε Κρήτη, η επίπτωση της νόσου φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στους άντρες.²³ Η επίπτωση της νόσου είναι μεγαλύτερη κατά την διάρκεια της τρίτης,^{7-9,15,17-19,23} αλλά και της τέταρτης δεκαετίας της ζωής.²⁶ Το 8.2%-31.7% των ασθενών έχουν ηλικία < 20 ετών κατά την διάγνωση,²⁶⁻²⁹ ενώ το 8.7%-19% των ασθενών έχουν ηλικία > 60 ετών.^{18,27,29}

Ελκώδης κολίτιδα

Ο υψηλότερος επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας έχει αναφερθεί στην κομητεία Olmsted της Minnesota των ΗΠΑ και στο North Tees του Ηνωμένου Βασιλείου (246/10⁵ κατοίκους).^{7,30} Ακολουθούν ο κεντρικός Καναδάς (169/10⁵ κατοίκους),⁶ η Δανία (161/10⁵ κατοίκους),³¹ η Ιταλία (121/10⁵ κατοίκους),¹¹ η Ισπανία (43/10⁵ κατοίκους),¹² και η Γερμανία (24/10⁵ κατοίκους).¹⁰ Στην Ελλάδα έχουν ανακοινωθεί κατά καιρούς αριθμοί οι οποίοι κυμαίνονται μεταξύ 21 και 75 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους.^{13,14} Η ετήσια επίπτωση στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι 13.9/10⁵ κατοίκους,⁷ και κυμαίνεται στις ΗΠΑ μεταξύ 2.3 και 10.9 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους,^{15,30} στον Καναδά μεταξύ 10 και 15.6 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους,^{6,32} στις Σκανδιναβικές χώρες μεταξύ 9.2 και 20.3 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους,^{26,33} και στην δυτική Ευρώπη μεταξύ 2.9 και 10 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους.^{19,20} Στην νότια Ευρώπη, η ετήσια επίπτωση είναι μικρότερη, κυμαίνεται δε μεταξύ 2.3 και 7 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους στην Ιταλία,^{11,21} και μεταξύ 0.4 και 9.1 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους στην Ισπανία.^{12,22} Η μέση ετήσια επίπτωση στην Κρήτη (1990-1994) είναι 8.9/10⁵ κατοίκους,³⁴ στην κεντρική Ελλάδα (1990-1994) 11.2/10⁵ κατοίκους,³⁵ στην δε Ήπειρο (1982-2001) κυμαίνεται μεταξύ 4 και 6.1 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους.^{14,24} Στην μελέτη των Shivananda και συν. μελετήθηκε η επίπτωση

της νόσου σε 20 Ευρωπαϊκά κέντρα κατά την περίοδο 1/10/1991-30/9/1993.²⁵ Η μέση ετήσια επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας στην βόρεια Ευρώπη (11.4/10⁵ κατοίκους) ήταν σαφώς μεγαλύτερη αυτής στην νότια Ευρώπη (8/10⁵ κατοίκους). Η μέση ετήσια επίπτωση στην βόρεια Ευρώπη ήταν 24.3/10⁵ κατοίκους στην Ισλανδία, 15.6/10⁵ κατοίκους στην Νορβηγία, 14.8/10⁵ κατοίκους στην Ιρλανδία, 10/10⁵ κατοίκους στην Δανία, 9.2/10⁵ κατοίκους στο Ηνωμένο Βασίλειο, 5.6/10⁵ κατοίκους στην Γαλλία, και 4.3/10⁵ κατοίκους στην Γερμανία. Στην νότια Ευρώπη, η ετήσια επίπτωση ήταν 16.6/10⁵ κατοίκους στην Κρήτη, 8.5/10⁵ κατοίκους στην Ήπειρο, κυμαινόταν μεταξύ 7.5 και 8.5 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους στην Ιταλία και μεταξύ 7 και 9 περιπτώσεων ανά 10⁵ κατοίκους στην Ισπανία. Αν και σε αρκετές μελέτες η επίπτωση της νόσου ήταν μεγαλύτερη στους άντρες,^{19,20,25,26,30} άλλες μελέτες βρήκαν παρόμοια επίπτωση μεταξύ αντρών και γυναικών.^{7,27,31,34} Η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας είναι μεγαλύτερη κατά την διάρκεια της 3^{ης} και 4^{ης} δεκαετίας της ζωής,^{7,14,15,19,33,35} σε ορισμένες δε μελέτες ανευρέθη μια 2^η ηλικιακή αιχμή σε ηλικιωμένους ασθενείς.^{31,33} Το ποσοστό των ασθενών με ηλικία κατά την διάγνωση < 20 ετών κυμαίνεται από 3.2%-19.2%,^{26-28,30} ενώ σε δυο σειρές Ελλήνων ασθενών, τα αντίστοιχα ποσοστά κυμαίνονταν από 4.9%-12.1%.^{24,35} Σε μια σειρά Κρητικών ασθενών, το ποσοστό των ασθενών με ηλικία κατά την διάγνωση < 15 ετών ήταν μόλις 0.8%.³⁴ Το 10.7%-26.9% των ασθενών έχει ηλικία > 60 ετών κατά την διάγνωση.^{27,29,31}

ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΩΝ ΙΦΕΝ

Ο ρόλος των γενετικών παραγόντων στην παθογένεια των ΙΦΕΝ

Η νόσος είναι περισσότερο συχνή στη λευκή φυλή (ιδιαίτερα στους Ashkenazi Εβραίους), ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης έχουν παρατηρηθεί σε ιθαγενείς και νέγρους της Αμερικής, Λατινοαμερικάνους και Ασιάτες.³⁶ Οι συγγενείς 1^{ου} βαθμού των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn έχουν 10-15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΙΦΕΝ συγκρινόμενοι με τον γενικό πληθυσμό ίδιας ηλικίας και φύλλου.³⁷⁻⁴⁰ Το 5.4%-15.6% των ασθενών με νόσο Crohn έχουν συγγενείς 1^{ου} βαθμού με ΙΦΕΝ,^{39,41,42} ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα κυμαίνονται από 7%-14.6%.^{42,43} Σε Ελληνικές σειρές τα αντίστοιχα ποσοστά κυμαίνονταν από 4.5%-9.6%.^{34,35} Η τάση οικογενούς εμφάνισης είναι ισχυρότερη για την νόσο Crohn σχέση με την ελκώδη κολίτιδα, ο δε κίνδυνος εκδηλώσεως της νόσου εξαρτάται από το είδος της συγγενικής σχέσης. Έτσι, ο κίνδυνος είναι κατά πολύ υψηλότερος στους αδερφούς των ασθενών παρά στους στα παιδιά τους.^{38,44} Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου Crohn (συμπεριφορά,

εντόπιση) συμπίπτουν σε μεγάλο βαθμό (70%-90%) μεταξύ των προσβεβλημένων μελών της ίδιας οικογένειας και παρουσιάζουν σχετική διαφοροποίηση από τις σποραδικές περιπτώσεις ΙΦΕΝ,^{39,41,44-46} ενώ επιπρόσθετα, η νόσος εκδηλώνεται σε νεαρότερη ηλικία στα παιδιά σε σχέση με τους γονείς, και σε παρόμοια ηλικία στα αδέρφια.^{39,41,44} Αν και έχει αναφερθεί ότι η οικογενής νόσος εντοπίζεται συχνότερα στον ειλεό,^{42,47} ή στον ειλεό και το κόλον μαζί,⁴¹ η παρατήρηση δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες.⁴⁸ Ομοίως, αν και έχει αναφερθεί ότι η έναρξη της συμπτωματολογίας σε νεαρή ηλικία σχετίζεται συχνότερα με την οικογενή μορφή της νόσου,^{49,50} η παρατήρηση δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλους συγγραφείς.^{39,40,42} Σε ορισμένες,^{41,47} αλλά όχι σε όλες τις μελέτες,^{48,51} η οικογενής νόσος έχει συσχετιστεί με στενωτική συμπεριφορά. Παρά τα προαναφερθέντα, η κλινική πορεία των ασθενών με σποραδική και οικογενή νόσο Crohn,^{42,50} και ελκώδη κολίτιδα⁴² είναι παρόμοια.

Γενετική έρευνα στις ΙΦΕΝ

Μέχρι σήμερα έχουν χαρτογραφηθεί αρκετές περιοχές ευαισθησίας: η IBD1 (περιοχή ευαισθησίας για την νόσο Crohn στο χρωμόσωμα 16cen),^{52,53} η IBD2 (περιοχή ευαισθησίας για την ελκώδη κολίτιδα στο χρωμόσωμα 12q),⁵⁴ η IBD3 (περιοχή ευαισθησίας για ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn στο χρωμόσωμα 6p),^{55,56} η IBD4 (περιοχή ευαισθησίας για την νόσο Crohn στο χρωμόσωμα 14q),⁵⁷ η IBD5 (περιοχή ευαισθησίας για την νόσο Crohn στο χρωμόσωμα 5q),^{55,56} η IBD6 (περιοχή ευαισθησίας στο χρωμόσωμα 19p),⁵⁸ και η IBD9 (περιοχή ευαισθησίας στο χρωμόσωμα 3p).⁵⁶ Περιοχές ευαισθησίας φαίνεται επίσης ότι υπάρχουν στα χρωμοσώματα 3q, 2q, 7q, και 17q.⁵⁶

Μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2/CARD15

Το γονίδιο NOD2/CARD15 βρίσκεται στην IBD1 περιοχή, εκφράζεται δε στα μονοκύτταρα και τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα (ιδιαίτερα στα κύτταρα Paneth).^{59,60} Η παραγόμενη από το NOD2/CARD15 πρωτεΐνη συνδεδεμένη με τις βακτηριδιακές πεπτιδογλυκάνες ενεργοποιεί τον nuclear factor-κΒ,⁵⁹ ο οποίος στην συνέχεια ρυθμίζει την παραγωγή αρκετών προφλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των TNFα και των αντιμικροβιακών πεπτιδίων α-defensin και β-defensin-2.^{61,62} Σε ασθενείς με μεταλλάξεις του NOD2/CARD15 η παραγωγή IL-10, IL-1β, IL-6, και IL-8 είναι μειωμένη,^{63,64} η δε ενεργοποίηση του nuclear factor-κΒ είναι ελαττωματική, γεγονός το οποίο μειώνει την αντιμικροβιακή δράση του εντερικού επιθηλίου (ίσως μέσω ελαττωματικής παραγωγής των defensins).^{65,66}

Παρά τα προαναφερθέντα, η έκφραση του nuclear factor-κB είναι σταθερώς αυξημένη στον εντερικό βλεννογόνο των ασθενών με νόσο Crohn,⁶⁷ γεγονός το οποίο πιθανώς οφείλεται στην δευτεροπαθή επαγωγή του nuclear factor-κB από τον TNFα και την IFNγ.^{68,69} Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 30 μεταλλάξεις (εκ των οποίων οι συχνότερες είναι η Arg702Trp, η Gly908Arg, και η Leu1007fsincC) οι οποίες και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Crohn στην Καυκάσια φυλή (ο κίνδυνος είναι αυξημένος τουλάχιστον 2-3 φορές στους ετεροζυγώτες και 20-40 φορές στους ομοζυγώτες).⁷⁰⁻⁷³ Το ποσοστό των Ευρωπαίων και Βόρειο-Αμερικανών ασθενών που παρουσιάζουν μεταλλάξεις κυμαίνεται ευρέως μεταξύ 7%-40%, ενώ επιπρόσθετα μεταλλάξεις ανιχνεύονται και στο 3.5%-9.6% των υγιών ατόμων.⁷³⁻⁸³ Οι μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2/CARD15 σχετίζονται με εντόπιση της νόσου Crohn στον τελικό ειλεό (πιθανώς λόγω της παρουσίας των κυττάρων Paneth στον τελικό ειλεό).^{73,74,76,77,79,84,85} Σε ορισμένες,^{73,78,84,85} αλλά όχι σε όλες τις μελέτες,^{74,76,77,} ο στενωτικός φαινότυπος συσχετίστηκε με μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2/CARD15, ενώ σε άλλες μελέτες ή ύπαρξη μεταλλαγών συσχετίστηκε και με την ενδοκοιλιακή διατρηαίνουσα νόσο.^{78,85} Σε αρκετές επίσης μελέτες, οι μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2/CARD15 συσχετίστηκαν με έναρξη της νόσου κατά την νεαρά ηλικία.^{73,77}

Άλλες γενετικές συσχετίσεις

Οι Toll-like receptors (TLR) 4 εμπλέκονται στην αναγνώριση των λιποπολυσακχαριδικών αντιγόνων των αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων,⁸⁶ ενώ οι TLR5 δρουν αναγνωρίζοντας το βακτηριδιακό αντιγόνο flagellin.⁸⁷ Πολυμορφισμοί των γονιδίου που κωδικοποιεί για τους TLR4 και TLR5 έχουν συσχετιστεί με αυξημένη ευπάθεια για ανάπτυξη νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας σε ορισμένες,⁸⁸ αλλά όχι όλες τις μελέτες.⁸⁹ Πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί για την NOD1/CARD4 πρωτεΐνη (η οποία εμπλέκεται στην επιθηλιακή άμυνα έναντι του E.Coli και της Shigella flexneri)⁹⁰ έχουν επίσης συσχετιστεί με προδιάθεση για ανάπτυξη ΙΦΕΝ.⁹¹ Πολυμορφισμοί του NFκB1 γονιδίου έχουν συσχετιστεί με ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας,⁹² ενώ πολυμορφισμοί του NFκB ανασταλτικού γονιδίου α έχουν συσχετιστεί με ανάπτυξη νόσου Crohn σε ασθενείς χωρίς μεταλλάξεις του NOD2/CARD15 γονιδίου.⁹³ Οι πολυμορφισμοί του MDR1 (multidrug resistance 1) γονιδίου (το οποίο κωδικοποιεί για την παραγωγή της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης μεταφοράς P-glycoprotein-1) έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως ΙΦΕΝ.⁹⁴ Σε ορισμένες,⁹⁵ αλλά όχι σε όλες τις

μελέτες,⁹⁶ οι πολυμορφισμοί των γονιδίων Organic Cation Transporter (OCT) N1 και OCTN2 έχουν συσχετιστεί με αυξημένη ευπάθεια για εκδήλωση νόσου Crohn. Αλληλοσυγκρουόμενα είναι επίσης τα αποτελέσματα σχετικά με το μέγεθος της συνεισφοράς των πολυμορφισμών του DLG5 γονιδίου στον κίνδυνο αναπτύξεως ΙΦΕΝ.⁹⁷ Σε ορισμένες,⁹⁸ αλλά όχι σε όλες τις εργασίες,⁹⁹ η ελκώδης κολίτιδα σχετίστηκε με το αλληλίο HLA-DR2. Αν και αναφέρθηκε ότι οι ΙΦΕΝ σχετίζονται με το αλληλίο HLA-DRB1*0103,¹⁰⁰ το εύρημα δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες,¹⁰¹ ωστόσο, συγκεκριμένα HLA-DRB1R αλληλίου και απλότυποι φαίνεται ότι επηρεάζουν την έκταση της ελκώδους κολίτιδας και την εντόπιση της νόσου Crohn.¹⁰² Η IBD3 περιοχή περικλείει την περιοχή η οποία κωδικοποιεί για το MHC, εντός δε αυτής ευρίσκεται και το γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί για τον TNFα, πολυμορφισμοί του οποίου έχουν σαφώς συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ΙΦΕΝ.¹⁰³ Πολυμορφισμοί που αφορούν στο ζεύγος βάσεων της θέσεως -308 και -238 του γονιδίου του TNFα,¹⁰⁴ και πολυμορφισμοί του γονιδίου 1B των υποδοχέων του TNFα,¹⁰⁵ έχουν συσχετιστεί με αυξημένη ευπάθεια για εκδήλωση νόσου Crohn (ιδιαίτερα της διαιτηραίνουσας μορφής),¹⁰⁶ και ελκώδους κολίτιδας.¹⁰⁵ Αν και σε ορισμένες εργασίες φάνηκε ότι το αλληλίο 2 της IL-1ra είναι συχνότερο σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα,¹⁰⁷ η παρατήρηση δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες μελέτες.¹⁰⁸ Τέλος, πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-10 έχουν συσχετιστεί με νόσο Crohn,¹⁰⁹ ενώ πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-11 έχουν συσχετιστεί με ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας.¹¹⁰

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

Κάπνισμα και ΙΦΕΝ

Οι καπνιστές διατρέχουν κατά 40% μικρότερο κίνδυνο,¹¹¹ ενώ οι πρώην καπνιστές διατρέχουν κατά 70% μεγαλύτερο κίνδυνο αναπτύξεως ελκώδους κολίτιδας, σε σχέση με τα άτομα που δεν κάπνισαν ποτέ.^{112,113} Επιπρόσθετα, οι πρώην καπνιστές εκδηλώνουν την νόσο σε μεγαλύτερη ηλικία έναντι αυτής των ασθενών που δεν κάπνισαν ποτέ.¹¹⁴ Ο ακριβής μηχανισμός ελαττώσεως του κινδύνου παραμένει ασαφής, φαίνεται ωστόσο να σχετίζεται με την δράση της νικοτίνης στην αιματική ροή του ορθού και στην επίδραση επί της τοπικής παραγωγή βλέννας, κυτταροκινών και εικοσανοειδών.¹¹⁵ Το κάπνισμα επηρεάζει επίσης την κλινική πορεία της ελκώδους κολίτιδας. Οι καπνιστές ασθενείς νοσηλεύονται λιγότερο συχνά,¹¹⁶ και επίσης χρειάζονται λιγότερα συχνά κορτικοειδή.¹¹⁷ Οι μη καπνιστές υποβάλλονται συχνότερα σε ολική κολεκτομή,¹¹⁸ ενώ η έναρξη του καπνίσματος μετά την διάγνωση

βελτιώνει την κλινική συμπτωματολογία.¹¹⁹ Οι καπνιστές ασθενείς που διακόπτουν το κάπνισμα νοσηλεύονται συχνότερα και λαμβάνουν συχνότερα κορτικοειδή ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.¹²⁰ Αντίθετα από την ελκώδη κολίτιδα, το κάπνισμα αυξάνει σημαντικά (διπλασιάζει) τον κίνδυνο αναπτύξεως νόσου Crohn.^{112,121,122} Το κάπνισμα επηρεάζει επίσης την κλινική πορεία της νόσου. Οι καπνιστές είναι περισσότερο πιθανό να έχουν εντόπιση της νόσου στον ειλεό¹²³ (παρατήρηση ωστόσο που δεν επικυρώθηκε από άλλους συγγραφείς),¹²⁴ και να παρουσιάσουν την μη φλεγμονώδη μορφή της νόσου.¹²⁵ Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο λήψεως κορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στις γυναίκες ασθενείς με νόσο Crohn,¹²⁴ αυξάνει τον κίνδυνο χειρουργικής επεμβάσεως σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά,¹²⁴ και αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου μετά χειρουργική επέμβαση.^{126,127} Η έναρξη του καπνίσματος μετά την διάγνωση αυξάνει τον κίνδυνο χειρουργικής επεμβάσεως,¹²⁴ ενώ η διακοπή του συσχετίζεται με ηπιότερη κλινική πορεία, και μικρότερη πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή κορτικοειδών,¹²⁸ καθώς και μικρότερο κίνδυνο 2^{ης} χειρουργικής επεμβάσεως.¹²⁹ Ο ακριβής μηχανισμός αυξήσεως του κινδύνου παραμένει ασαφής.¹²⁴

Σκωληκοειδεκτομή και ΙΦΕΝ

Η σκωληκοειδεκτομή προστατεύει από την ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας.¹³⁰ Η σχετική μείωση του κινδύνου έχει εκτιμηθεί στο 69-75%.^{131,132} Οι ασθενείς που εκδηλώνουν ελκώδη κολίτιδα μετά προηγηθείσα σκωληκοειδεκτομή διαγιγνώσκονται σε μεγαλύτερη ηλικία,¹³³ παρουσιάζουν λιγότερο συχνά υποτροπές,¹³⁴ υποβάλλονται λιγότερο συχνά σε ολική κολεκτομή,¹³⁵ και σύμφωνα με ορισμένες,¹³⁵ αλλά όχι όλες τις μελέτες,¹³³ χρειάζονται λιγότερο συχνά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η σκωληκοειδεκτομή μετά την διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας δεν φαίνεται να επηρεάζει την κλινική της πορεία.¹³⁶ Αντίθετα με την ελκώδη κολίτιδα, η σκωληκοειδεκτομή αυξάνει τον κίνδυνο μελλοντικής εκδηλώσεως νόσου Crohn.¹³² Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η σκωληκοειδεκτομή επηρεάζει τον κίνδυνο εκδηλώσεως ΙΦΕΝ παραμένουν ασαφείς.¹³⁵

Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες

Σε ορισμένες,¹³⁷ αλλά όχι σε όλες τις μελέτες,¹³⁸ η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο εκδηλώσεως ΙΦΕΝ. Αντικρουόμενα είναι επίσης τα δεδομένα σχετικά με την δράση των αντισυλληπτικών δισκίων στην κλινική πορεία της νόσου Crohn άπαξ της εκδηλώσεως.^{139,140} Παρά τον ενδελεχή έλεγχο τα συμπεράσματα σχετικά με τον ρόλο των διάφορων διαιτητικών παραγόντων είναι

αλληλοσυγκρουόμενα και απέχουν πολύ από το να θεωρούνται οριστικά. Η πλέον σταθερή συσχέτιση είναι αυτή μεταξύ της αυξημένης λήψεως ραφιναρισμένης ζάχαρης και νόσου Crohn, ακόμα και εδώ ωστόσο τα αποτελέσματα είναι συχνά αντιφατικά.¹⁴¹ Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες εμπλέκουν επίσης τα μονο- και πολυακόρεστα λίπη στην παθογένεια της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου Crohn.¹⁴² Αντιφατικά είναι επίσης τα δεδομένα σχετικά με την εκδήλωση νόσου Crohn και τον θηλασμό κατά την βρεφική ηλικία,^{143,144} την χρόνια λήψη αντιβιοτικών,¹⁴⁵ την in utero έκθεση η την έκθεση κατά την βρεφική ηλικία στον ιό της ιλαράς,^{146,147} τον εμβολιασμό με ζώντα εξασθενημένο ιό ιλαράς,^{148,149} η την λοίμωξη από το *Mycobacterium Avium Paratuberculosis*.^{150,151}

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

Σήμερα είναι σαφές ότι στην παθογένεια των ΙΦΕΝ εμπλέκεται η και γενετικώς καθοριζόμενη διάσπαση της ανοχής έναντι των εντερικής μικροβιακής χλωρίδας.¹⁵² Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα ενδοεπιθηλιακά T λεμφοκύτταρα (κυρίως τα CD4+ και τα αβTcR λεμφοκύτταρα) βρίσκονται σε κατάσταση μονίμου ανοσολογικής διεγέρσεως λόγω της συνεχούς επαφής του εντερικού βλεννογόνου με διαιτητικά αντιγόνα και μικροοργανισμούς.¹⁵³ Τα ενδοεπιθηλιακά T λεμφοκύτταρα απαντούν στην ανοσολογική διέγερση μέσω παραγωγής Th1 κυτταροκινών, στην όλη δε διαδικασία εμπλέκονται ο μεταγραφικός παράγοντας T-bet και οι παραγόμενες από τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα, και τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα IL-12 και IL-18.^{154,155} Η μόνιμη ανοσολογική διέγερση θα μπορούσε ανεξέλεγκτη να οδηγήσει σε ιστική βλάβη, σε φυσιολογικές ωστόσο συνθήκες η τελευταία αποφεύγεται τόσο μέσω τοπικής παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-10, TGFβ1),¹⁵³ όσο και μέσω του αυξημένου ρυθμού αποπτώσεως των ενδοεπιθηλιακών T λεμφοκυττάρων.¹⁵⁶

Τα CD4+ T λεμφοκύτταρα εμπλέκονται ενεργώς στην παθογένεια της ιστικής βλάβης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νόσο Crohn.^{152,157} Σήμερα πιστεύεται ότι οι κύριοι παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται στην υπέρμετρη ανοσολογική T κυτταρική απάντηση και την διαταραχή της ανοχής έναντι της μικροβιακής χλωρίδας του ξενιστή είναι οι κυτταροκίνες TGFβ1 και η IL-10 οι οποίες σε φυσιολογικές συνθήκες καταστέλλουν την ενεργοποίηση των ανοσοδραστικών κυττάρων.^{158,159} Αν και τα επίπεδα του TGFβ1 είναι αυξημένα στον εντερικό βλεννογόνο των ασθενών με ΙΦΕΝ, η δράση του είναι μειωμένη, πιθανώς λόγω αυξημένης παραγωγής του Smad7, ενός αναστολέα του μεταφραστικού σήματος του TGFβ1.¹⁶⁰ Επιπρόσθετα, η

απόπτωση των ενδοεπιθηλιακών T λεμφοκυττάρων είναι ελαττωματική, τούτο δε καθίσταται φανερό μέσω της διαταραχής της ισορροπίας του κλάσματος της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-2 και του προαποπτωτικού μορίου Bax σε ασθενείς με νόσο Crohn,¹⁶¹ και μέσω της μειωμένης λεμφοκυτταρικής ευαισθησίας στην επαγόμενη από το σύστημα FasL (Fas-Fas ligand) απόπτωση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.¹⁶² Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενεργοποίηση του παράγοντα STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription) μέσω της αλληλεπίδρασης του συμπλέγματος IL-6/IL-6R οδηγεί στην αναστολή της αποπτώσεως και τελικώς στην συσσώρευση ενδοεπιθηλιακών T λεμφοκυττάρων.¹⁶³ Τέλος, η αυξημένη παραγωγή από τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα της IL-15 οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του αντιαποπτωτικού μορίου Bcl-2.¹⁶⁴ Ως αποτέλεσμα των παραπάνω, τα ενδοεπιθηλιακά T λεμφοκύτταρα των ασθενών με νόσο Crohn ενεργοποιούνται υπέρμετρα και μέσω παραγωγής Th1 κυτταροκινών (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, TNFα, και κυρίως IFNγ και IL-2) ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα και παραβλάπτουν τον εντερικό βλεννογόνο.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ Σε ασθενείς με ΙΦΕΝ τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα παράγουν μειωμένη ποσότητα IL-1Ra (IL-1 Receptor Antagonist), με αποτέλεσμα την ελαττωματική αναστολή της δράσεως της IL-1,¹⁶⁹ ενώ σε ασθενείς με νόσο Crohn παρατηρούνται σταθερώς μειωμένα επίπεδα του sIL-1RII (Soluble IL-1 Receptor II).¹⁷⁰ Ορισμένα ανοσολογικά φαινόμενα τα οποία παρατηρούνται στον εντερικό βλεννογόνο πασχόντων εκ νόσου Crohn δύνανται να αποδοθούν στην δράση των Th1 κυτταροκινών. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται η αυξημένη επιθηλιακή έκφραση των τάξεως 2 MHC αντιγόνων, η αυξημένη έκφραση του ICAM-1 τόσο στο ενδοθήλιο όσο και στα μονοπύρρηνα κύτταρα, και η παρουσία πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων.¹⁵³ Είναι τέλος γνωστό, ότι η IFNγ αναστέλλει την διαφοροποίηση των Th2 T λεμφοκυττάρων (τα οποία παράγουν IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL10, και IL-13), ενώ ταυτοχρόνως ενεργοποιεί τα ιστικά μακροφάγα και αυξάνει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1, IL-6 και του TNFα, με αποτέλεσμα τόσο την συντήρηση όσο και την ενίσχυση της τοπικής ανοσολογικής απαντήσεως.¹⁷¹ Τα ενδοκυττάρια βακτήρια ενεργοποιούν την διαφοροποίηση των Th1 T λεμφοκυττάρων μέσω παραγωγής από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα IL-12.¹⁷¹ Τα προαναφερθέντα είναι συμβατά με την παρατήρηση ότι στον εντερικό βλεννογόνο των ασθενών με νόσο Crohn η αυξημένη παραγωγή IFNγ συσχετίζεται και συνδυάζεται με αυξημένη έκφραση της IL-12, ενώ η αδρανοποίηση του ετεροδιμερούς της IL-12 μέσω ειδικού εξουδετερωτικού αντισώματος οδηγεί σε δραματική μείωση του αριθμού των

κυττάρων που παράγουν IFN γ .¹⁷² Αυξημένα επίπεδα IL-12 ανιχνεύονται σταθερά και σε υγιή μακροσκοπικός βλεννογόνο ασθενών με νόσο Crohn.¹⁷² Επιπρόσθετα, τα ενδοεπιθηλιακά T λεμφοκύτταρα των ασθενών με νόσο Crohn (αλλά όχι των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα ή των υγιών) εκφράζουν σε υψηλά επίπεδα τόσο την IL-12 β 2 άλυσσο όσο και τον παράγοντα STAT4 (signal transducer and activation of transcription-4) ο οποίος είναι απαραίτητος για την μέσω IL-12 ενεργοποίηση των Th1 T κυττάρων.¹⁷³ Πέραν της IL-12, στην διαφοροποίηση των Th1 κυττάρων και την συντήρηση της ανόσου διεγέρσεως εμπλέκονται επίσης η IL-7, η παραγόμενη από τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα IL-15, η παραγόμενη από τα μακροφάγα IL-18 αλλά και η παραγόμενες από τα ίδια τα T λεμφοκύτταρα IL-21 και IL-22.^{174,175} Αρκετές μελέτες δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στον ρόλο του συμπλέγματος IL-12/STAT4 στην παθογένεια της Th1 εξαρτώμενης βλάβης του εντερικού βλεννογόνου. Έτσι, η υπερέκφραση του STAT4 επάγει την εμφάνιση κολίτιδας η οποία χαρακτηρίζεται από διάχυτη διήθηση του εντερικού βλεννογόνου από παράγοντα TNF α και INF γ ενδοεπιθηλιακά T λεμφοκύτταρα, ενώ η έλλειψη του STAT4 οδηγεί σε σημαντική μείωση της παραγωγής IFN γ από τα ενδοεπιθηλιακά T λεμφοκύτταρα και αδυναμία προκλήσεως κολίτιδας.¹⁷⁶ Ο τύπος των παθολογοανατομικών βλαβών, η ύπαρξη πολλαπλών αυτοαντισωμάτων, και στοιχεία από αρκετές ανοσολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η βλεννογόنيος άνοσος απάντηση στην ελκώδη κολίτιδα είναι διαφορετική από αυτή της νόσου Crohn. Τα B κύτταρα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα παράγουν σε αφθονία IgG1 αντισώματα έναντι των μικροβιακών αντιγόνων, ενώ στην νόσο Crohn παράγονται κυρίως IgG2 αντισώματα.¹⁷⁷ Στον ορό των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα ανιχνεύονται αντισώματα έναντι του κοιλικού επιθηλίου και αντιουδετεροφιλικά αντισώματα.^{178,179} Επιπρόσθετα, η παραγωγή IFN γ είναι σαφώς μικρότερη από την αντίστοιχη των ασθενών με νόσο Crohn και παρόμοια των υγιών μαρτύρων,¹⁶⁵ ενώ τα επίπεδα του TGF β 1 στον εντερικό βλεννογόνο είναι πιο αυξημένα από τα αντίστοιχα της νόσου Crohn.¹⁸⁰ Τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα παράγουν μεγάλες ποσότητες IL-5 (η οποία πιθανώς σχετίζεται με την παραγωγή αυτοαντισωμάτων) και IL-10, ενώ η IL-12 παράγεται σε ελάχιστες ποσότητες, γεγονός το οποίο δείχνει ότι στην ελκώδη κολίτιδα η τοπική άνοσος απάντηση τείνει να είναι χυμικού τύπου (Th2), παρατήρηση η οποία επιβεβαιώνεται και από την ανεύρεση υψηλών επιπέδων της διαλυτής μορφής του αντιγόνου CD30.¹⁵⁴ Τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στην νόσο Crohn, η τοπική άνοσος αντίδραση

χαρακτηρίζεται από την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-11, IL-16, TNF α).¹⁵³ Η παραγωγή IL-1, IL-6, IL-8, και TNF α , η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών προσκολλητικών μορίων, η σύνθεση NO, και η συσσώρευση των κοκκιοκυττάρων φαίνεται ότι ρυθμίζονται από τον nuclear factor κ B (NF κ B), τα επίπεδα του οποίου ανευρίσκονται σταθερώς αυξημένα στον βλεννογόνο των ασθενών με ενεργό ΙΦΕΝ.¹⁸¹ Ο NF κ B βρίσκεται σε ανενεργό μορφή στο κυτταρόπλασμα των μονοκυττάρων φαγοκυττάρων, ενεργοποιείται δε μετά διέγερση και υπερέκφραση του Smad7,¹⁸² ή μετά είσοδο ενός μορίου διεγέρτη (πχ, του λιποπολυσακχαρίτη ή του TNF α , της IL-1, της IL-6, της IL-18),¹⁶⁵ και τελικώς μεταναστεύει στον πυρήνα όπου ενεργοποιεί την μεταγραφή ειδικών γονιδίων φλεγμονής.¹⁸³ Μείζων ρόλο στην ενεργοποίηση του NF κ B παίζουν οι Toll-like receptors, οι οποίοι εκφράζονται σε αφθονία στην επιφάνεια των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, των δενδριτικών κυττάρων, και των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων και διεγείρονται μετά επαφή με τα λιποπολυσακχαριδικά βακτηριδιακά αντιγόνα.¹⁸⁴ Μεταξύ των φλεγμονωδών κυτταροκινών, ιδιαίτερο ρόλο φαίνεται να παίζει ο TNF α . Ο TNF α διεγείρει τα δενδριτικά κύτταρα προς παραγωγή IL-12, επάγει την παραγωγή IFN γ από τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα, αυξάνει την εντερική διαπερατότητα (μέσω ενεργοποίησης του NK κ B) και ενεργοποιεί τα μακροφάγα του εντερικού βλεννογόνου, επάγει την σύνθεση πολλαπλών προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών (μεταξύ των οποίων το NO, οι PG, και ο PAF) και προσκολλητικών μορίων στο αγγειακό ενδοθήλιο, και ο ίδιος, αυτός καθ'αυτός παραβιάζει την ακεραιότητα των επιθηλιακών εντερικών κυτταρικών μεμβρανών.¹⁵³ Επιπρόσθετα, ο TNF α και η IL-1 β ενεργοποιούν τους ινοβλάστες προς παραγωγή MMPs (μεταλοπρωτεϊνάσες της θεμελίου ουσίας), μιας οικογένειας ενδοπεπτιδάσων οι οποίες περιέχουν Zn και καταστρέφουν την θεμέλιο ενδοκυττάριο ουσία παραβιάζοντας έτσι την προσκόλληση των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και διευκολύνοντας την απόπτωση τους.¹⁸⁵ Μεταξύ των MMPs, ιδιαίτερος σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι παίζουν η MMP-1 (κολλαγενάση), η MMP-3 (στρομελυσίνη-1), και η MMP-9.¹⁸⁶

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

Τα pANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies) που ανευρίσκονται στις ΙΦΕΝ αναγνωρίζουν ως αντιγόνα την συνδεδεμένη με το πυρηνικό DNA ιστόνη H1 και πρωτεϊνικούς επιτόπους οι οποίοι εκφράζονται από βακτηρίδια του παχέος εντέρου.¹⁸⁷ Ανευρίσκονται στο 45%-82% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και το

2%-28% των ασθενών με νόσο Crohn.¹⁸⁸ Τα ASCA (αντισώματα έναντι του σακχαρομύκητα *Saccharomyces cerevisiae*) ανευρίσκονται στο 39%-69% των ασθενών με νόσο Crohn και μόλις στο 5%-15% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα,¹⁸⁸ η δε εμφάνιση τους θεωρείται ότι οφείλεται σε ένα είδος διασταυρούμενης αντιδράσεως, αφού αναγνωρίζουν ένα συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος του μύκητα (καλούμενο mamman) το οποίο ανευρίσκεται επίσης στα μυκοβακτηρίδια και πληθώρα άλλων εντερικών μικροοργανισμών.¹⁸⁹ Τα PAB (pancreatic antibodies) ανευρίσκονται στο 27%-39% των ασθενών με νόσο Crohn και στο 5%-25% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.¹⁹⁰ Τέλος, τα anti-OmpC αντισώματα (anti-*Escherichia Coli* outer membrane porin C antibodies) ανιχνεύονται στο 55% των ασθενών με νόσο Crohn και στο 2% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, ενώ τα anti-I2 αντισώματα (αντισώματα έναντι του DNA της *Pseudomonas fluorescens*) και τα anti-flaggelin αντισώματα ανευρίσκονται στο 50% των ασθενών με νόσο Crohn και στο 10% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.¹⁹¹ Η κλινική αξία των pANCA και ASCA στην διερεύνηση των ασθενών οι οποίοι παρουσιάζονται με μη ειδικά συμπτώματα εκ του πεπτικού σωλήνα είναι μικρή λόγω της χαμηλής τους ευαισθησίας.¹⁹⁰ Επιπρόσθετα, η παρουσία και ο τίτλος των pANCA και των ASCA δεν σχετίζονται με την κλινική δραστηριότητα της υποκείμενης εντεροπάθειας.¹⁹⁰ Παρά τα προαναφερθέντα, ο συνδυασμένος έλεγχος pANCA-ASCA βοηθά σημαντικά στην διάκριση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn.¹⁹² Οι pANCA+/ASCA- ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν ελκώδη κολίτιδα, ενώ οι pANCA-/ASCA+ ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν νόσο Crohn.¹⁸⁸ Η παρουσία των pANCA στην νόσο Crohn έχει συσχετιστεί με ένα φαινότυπο του τύπου της αριστερής ελκώδους κολίτιδας,¹⁹³ με νόσο όψιμης ενάρξεως (> 40 ετών), και με την φλεγμονώδη μορφή της νόσου.¹⁹⁴ Τα ASCA ανιχνεύονται συχνότερα στην νόσο Crohn πρώιμου ενάρξεως (≤ 40 ετών),¹⁹⁵ σε νόσο με συμμετοχή και του λεπτού εντέρου,^{196,197} και σε ασθενείς με την φλεγμονώδη μορφή οι οποίοι όμως θα παρουσιάσουν με την πάροδο του χρόνου στενωτικές ή συριγγικές επιπλοκές,¹⁹⁷ ή σε ασθενείς με στενωτική και ενδοκοιλιακή διαττραίνουσα νόσο.¹⁹⁵ Οι ASCA+ θετικοί ασθενείς με νόσο Crohn διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο χειρουργικής επεμβάσεως.¹⁹⁷ Σε ορισμένες,¹⁹⁸ αλλά όχι σε όλες τις μελέτες,¹⁹⁷ η παρουσία των ASCA συσχετίστηκε με τις μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2/CARD15. Παρά τα προαναφερθέντα, άλλοι συγγραφείς δεν κατάφεραν να συσχετίσουν την παρουσία των ASCA,¹⁹⁹ ή των pANCA,²⁰⁰ με συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ ΤΩΝ ΙΦΕΝ

Νόσος Crohn

Το διάμεσο χρονικό διάστημα έως την διάγνωση κυμαίνεται από 3 μήνες έως 2.2 έτη,^{8,9,17,20} ενώ οι αντίστοιχες μέσες τιμές κυμαίνονται από 5 μήνες έως 3 έτη.^{15,50,201} Το 22%-31% των ασθενών παρουσιάζει ενοχλήματα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του έτους προ της διαγνώσεως.¹⁶ Η διάγνωση τίθεται χειρουργικώς στο 4.1%-21% των περιπτώσεων.¹⁶ Η χρόνια διάρροια (συνήθως > 6 μηνών), είναι το κοινότερο σύμπτωμα κατά την πρωτοδιάγνωση.^{202,203} Οι διαρροϊκές κενώσεις παρουσιάζουν αίμα ή βλέννα στο 40%-50% των περιπτώσεων.²⁰⁴ Κωλικοειδές κοιλιακό άλγος (ιδιαίτερα στον δεξιό λαγόνιο βόθρο, συχνά επιδεινούμενο με τα γεύματα) και απώλεια βάρους σώματος παρατηρούνται στο 60%-70% των ασθενών.²⁰⁴ Ο πυρετός είναι συχνότερο εύρημα στην νόσο Crohn παρά στην ελκώδη κολίτιδα. Η κλινική συμπτωματολογία εξαρτάται από την εντόπιση και την συμπεριφορά της νόσου. Με τον όρο 'συμπεριφορά' διακρίνονται 3 κατηγορίες ασθενών ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της νόσου μια δεδομένη χρονική στιγμή: τους ασθενείς με την φλεγμονώδη μορφή της νόσου (μη στενωτική και μη διαιτράινουσα νόσος), τους ασθενείς με στενωτική νόσο (και συνοδά αποφρακτικά φαινόμενα), και αυτούς με διαιτράινουσα (συριγγική) νόσο.²⁰⁵ Παρόλα αυτά, η στενωτική και η διαιτράινουσα μορφή συχνά συνυπάρχουν,²⁰⁶ ενώ η αναπαραγωγή της προαναφερθείσας ταξινόμησης αποδείχθηκε ιδιαίτερα δύσκολη στην κλινική πράξη.²⁰⁷ Έτσι σήμερα χρησιμοποιείται η ταξινόμηση της Βιέννης η οποία βασίζεται σε καλώς και αυστηρώς καθοριζόμενα χαρακτηριστικά της νόσου.²⁰⁸ Η σύγχυση ωστόσο επιτείνεται από το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών με μη στενωτική και μη διαιτράινουσα συμπεριφορά κατά την διάγνωση θα παρουσιάσουν στενωτικές ή συριγγικές επιπλοκές με την πάροδο του χρόνου.²⁰⁹⁻²¹² Σήμερα είναι σαφές ότι η εντόπιση στο παχύ έντερο παραμένει ανεπίπλεκτη για μακρύ χρονικό διάστημα, ενώ η συμμετοχή και του λεπτού εντέρου, ή αμιγώς του τελικού ειλεού οδηγεί ταχέως σε ανάπτυξη στενώσεων ή συριγγίων.²¹⁰ Στην φλεγμονώδη μορφή της νόσου το συχνότερα σύμπτωμα είναι οι διαρροϊκές κενώσεις.²⁰⁴ Η νόσος του παχέος εντέρου συνοδεύεται συχνότερα από διάρροιες μικρές σε όγκο, έντονο αίσθημα τεινεσμού και παρουσία αίματος στις κενώσεις, ενώ αντίθετα, σε νόσο του λεπτού εντέρου, οι διάρροιες είναι συχνά μεγαλύτερου όγκου και περιέχουν λιγότερο συχνά αιματηρές προσμειξίς.²⁰⁴ Η στενωτική μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από έντονα αποφρακτικά φαινόμενα, ενώ στην διαιτράινουσα μορφή της νόσου ο ασθενής

παρουσιάζεται συχνά με ενδοκοιλιακές μάζες (φλέγμονες ή αποστήματα) και συρίγγια (εντεροεντερικά, εντεροδερματικά, ορθοκολπικά, εντεροκυστικά), είναι δε συχνά σηπτικός, βαρέως πάσχων, απισχνασμένος και με εικόνα οξείας κοιλίας.^{204,213,214} Το 22%-38% των ασθενών έχουν προσβολή μόνο του ειλεού, το 21%-39% έχουν προσβολή μόνο του παχέος εντέρου, ενώ στο 23%-38% των περιπτώσεων προσβάλλεται και ο τελικός ειλεός και το παχύ έντερο.^{8,9,16,17,26,215-217} Σε σειρές Ελλήνων ασθενών, το 35-40% των ασθενών είχε νόσο του ειλεού, το 20-32% νόσο του παχέος, και το 27-43%, νόσο και του ειλεού και του παχέος εντέρου.^{23,218,219} Στο 1%-13% των περιπτώσεων, η νόσος Crohn προσβάλλει και το ανώτερο πεπτικό (οισοφάγος, στόμαχος, 12/λος, νήστιδα), στο 98% ωστόσο αυτών των περιπτώσεων συνυπάρχει και νόσος Crohn του κατώτερου πεπτικού.²²⁰ Ο δωδεκαδάκτυλος συμμετέχει στο 1%-7% και η νήστιδα στο 4%-10% των ασθενών με νόσο Crohn του κατώτερου πεπτικού.^{220,221} Τα ποσοστά των ασθενών με νόσο Crohn και περιεδρική νόσο ποικίλλουν ευρέως στις διάφορες μελέτες ανάλογα με την διάρκεια παρακολούθησης, κυμαίνονται δε από 4%-54%.^{8,9,19,28,50,202,213} Ο αναλογικός κίνδυνος εμφάνισης περιεδρικής νόσου είναι 15%, 21%, και 26%, στα 5, 10, και 20 έτη μετά την διάγνωση, αντίστοιχα,^{213,222} ενώ η δια βίου πιθανότητα εμφάνισης περιεδρικής νόσου κυμαίνεται μεταξύ 20% και 40%.^{223,224} Σε γενικές γραμμές, τα συμπτώματα είναι παρόμοια μεταξύ παιδιών και ενηλίκων με νόσο Crohn, ωστόσο, μόνο το 1/3 των παιδιών παρουσιάζονται με την κλασική τριάδα 'διαρροϊκές κενώσεις-απώλεια βάρους-κοιλιακό άλγος', ενώ το 44% δεν παρουσιάζει καθόλου διαρροϊκές κενώσεις, και το 35-44% των παιδιών παρουσιάζουν επιπλέον καθυστέρηση ανάπτυξης.²²⁵ Οι κοινότερες εργαστηριακές διαταραχές είναι η αναιμία και η θρομβοκυττάρωση.²⁰⁴ Ο πλέον αποδεκτός εργαστηριακός δείκτης εκτιμήσεως της ενεργότητας της νόσου είναι η CRP.²²⁶ Η ΤΚΕ συσχετίζεται καλύτερα με την ενεργότητα της νόσου σε περίπτωση προσβολής του παχέος εντέρου.²²⁷ Ο πλέον συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης εκτιμήσεως της δραστηριότητας της νόσου είναι ο CDAI (Crohn's Disease Activity Index).²²⁸ Σε τρεις μεγάλες σειρές ασθενών, το 10%-13% των ασθενών παρουσίασαν ύφεση μετά την διάγνωση, το 67%-73% είχαν χρόνια υποτροπιάζουσα πορεία, και το 13%-20% των ασθενών είχαν χρόνια ενεργό νόσο.²²⁹⁻²³¹ Το 50% των ασθενών με νόσο Crohn υποτροπιάζουν κατά την διάρκεια του 1^{ου} έτους μετά την διάγνωση.²³² Οι Munkholm και συν βρήκαν ότι ο πενταετής και δεκαετής αναλογικός κίνδυνος υποτροπής ήταν 78% και 88%, αντίστοιχα.²³³ Πέντε έτη μετά την διάγνωση, μόνο το 30% των ασθενών θα βρίσκονται σε κλινική

ύφεση.²³³ Ένας ασθενής με νόσο Crohn και ηλικία 28 ετών κατά την διάγνωση θα περάσει το υπόλοιπο 24% της ζωής του με την νόσο σε κλινική ύφεση, το 41% σε μετεγχειρητική ύφεση, το 27% θα λαμβάνει αμινοσαλικυλικά φάρμακα, και το 7% θα λαμβάνει κορτικοειδή ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.²³³ Οι ασθενείς με νόσο Crohn διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αδενοκαρκινώματος του λεπτού εντέρου.^{234,235} Αν και σε ορισμένες μελέτες αναφέρθηκε ότι οι ασθενείς με νόσο Crohn διατρέχουν και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου,²³⁶ η παρατήρηση δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους συγγραφείς.²³⁴ Αν και σε ορισμένες εργασίες το προσδόκιμο επιβίωσης στην νόσο Crohn ήταν σχεδόν φυσιολογικό,²³⁷ στις περισσότερες μελέτες η θνησιμότητα στην νόσο Crohn είναι αυξημένη κατά 30%-85% σε σχέση με την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού.^{27,29,238,239} Το 25%-30% θανάτων σε ασθενείς με νόσο Crohn σχετίζεται άμεσα ή έμμεσα με την νόσο, οφείλεται δε κυρίως σε αιμορραγία, διάτρηση και σηψαιμία.^{238,240} Η θνησιμότητα είναι πλέον αυξημένη κατά την διάρκεια των πρώτων ετών μετά την διάγνωση.²³⁸ Αν και σε ορισμένες σειρές ασθενών δεν παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς με μακρύ ιστορικό νόσου,^{27,240} ορισμένοι συγγραφείς βρήκαν αυξημένη θνησιμότητα σε γυναίκες ασθενείς με ηλικία < 50 ετών κατά την διάγνωση και μακρύ (πλέον των 20 ετών) ιστορικό νόσου,²⁴¹ ενώ άλλοι βρήκαν αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με ηλικία > 40 ετών κατά την διάγνωση.²⁴² Η θνησιμότητα δεν σχετίζεται με την εντόπιση της νόσου.²³⁸

Ελκώδης κολίτιδα

Το διάμεσο χρονικό διάστημα έως την διάγνωση κυμαίνεται μεταξύ 1.2 και 6 μηνών.^{20,30,33} Το 14-18% των ασθενών παρουσιάζει ενοχλήματα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του έτους πριν από την διάγνωση.^{19,20} Οι διαρροϊκές κενώσεις με πρόσμειξη αίματος είναι το πλέον συχνό σύμπτωμα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.²⁴³ Η παρουσία αίματος στις κενώσεις είναι σαφώς συχνότερη στην ελκώδη κολίτιδα έναντι της νόσου Crohn.²⁴³ Το κοιλιακό άλγος είναι συχνό εύρημα, και τυπικά ανακουφίζεται με την κένωση. Ο τεινσμός είναι συχνό σύμπτωμα στους ασθενείς με πρωκτίτιδα, το δε 5%-10% των ασθενών με πρωκτίτιδα παρουσιάζονται με δυσκοιλιότητα.²⁰³ Τα συστηματικά συμπτώματα (πυρετός, καταβολή, απώλεια βάρους σώματος) είναι συχνότερα σε ασθενείς με εκτεταμένη προσβολή του παχέος εντέρου.^{203,243} Σε γενικές γραμμές, τα συμπτώματα είναι παρόμοια μεταξύ παιδιών και ενηλίκων με ελκώδη κολίτιδα.²⁴⁴ Τα ποσοστά των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα κυμαίνονται μεταξύ μεταξύ 20%-39%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών με

αριστερή ελκώδη κολίτιδα και εκτεταμένη κολίτιδα κυμαίνονται μεταξύ 33%-50%, και μεταξύ 19%-36%, αντίστοιχα.^{7,19,29,30,33,43,202,232,245} Σε σειρές Ελλήνων ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, τα ποσοστά των ασθενών με ελκώδη ορθίτιδα, αριστερή ελκώδη κολίτιδα, και εκτεταμένη κολίτιδα, κυμαίνονται μεταξύ 15.5%-32%, 37.5%-55%, και 7.5%-37.5%, αντίστοιχα.^{34,35,219,245,246} Σε ικανό ποσοστό ασθενών με ελκώδη ορθίτιδα και αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση η νόσος επεκτείνεται κεντρικά με την πάροδο του χρόνου, προσβάλλοντας πλέον εκτεταμένα τμήματα του παχέος εντέρου.^{43,247} Η εκτίμηση της βαρύτητας κάθε επεισοδίου της νόσου βασίζεται στα κριτήρια των Truelove και Witts.²⁴⁸ Η πρώτη προσβολή της νόσου είναι ήπια στο 54% των ασθενών (< 4 κενώσεις ημερησίως, χωρίς πυρετό, ταχυκαρδία και αναιμία, με ΤΚΕ < 30 mm/h), μέτριας βαρύτητας στο 27% των ασθενών, και βαρεία (> 6 αιματηρές κενώσεις ημερησίως, πυρετός, ταχυκαρδία, αναιμία, ΤΚΕ > 30 mm/h) στο 19% των περιπτώσεων.²⁴⁹ Το 15% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα θα παρουσιάσουν μια τουλάχιστον βαριά υποτροπή κατά την διαδρομή της νόσου.²⁵⁰ Ο αναλογικός κίνδυνος υποτροπής κατά το 1^ο έτος μετά την διάγνωση είναι 54%,²³² ενώ το 75% των ασθενών υποτροπιάζει κατά την διάρκεια των πρώτων 2-5 ετών μετά την διάγνωση.²⁵¹ Ο πεντάχρονος και δεκάχρονος αναλογικός κίνδυνος υποτροπής έχει υπολογιστεί σε 70%-81.6% και 89.4%, αντίστοιχα.^{252,253} Οι Langholz και συν. παρακολούθησαν την κλινική δραστηριότητα 600 ασθενών για χρονική περίοδο 5 ετών (μεταξύ του 3^{ου} και του 7^{ου} έτους μετά την διάγνωση).²⁵² Το 25% των ασθενών δεν παρουσίασε υποτροπές, το 57% είχε χρόνια διαλείπουσα πορεία, και το 18% των ασθενών είχε χρόνια ενεργό πορεία.²⁵² Ο αναλογικός κίνδυνος χρόνιας συνεχούς δραστηριότητας είναι εξαιρετικά χαμηλός, μόλις 1% και 0.1% στα 5 και 25 έτη μετά την διάγνωση αντίστοιχα.²⁵² Κατά την διάρκεια των πρώτων 10 ετών μετά την διάγνωση, το 50% των ασθενών βρίσκεται σε κλινική ύφεση, ποσοστό το οποίο αυξάνεται στο 75% σε ασθενείς με μακρά διαδρομή της νόσου (> 10 ετών).²⁵² Ο αναλογικός κίνδυνος υποτροπής κάθε έτος μετά από ένα κλινικό επεισόδιο υποτροπής είναι 50% μετά 2 έτη, και 10% μετά 10 έτη, ενώ η πιθανότητα κλινικής διαδρομής χωρίς υποτροπές (μετά την επίτευξη υφέσεως) είναι 40%-60% στα 10 έτη μετά την διάγνωση.²⁵² Η παρακολούθηση των επιπέδων της calprotectin των κοπράνων έχει αποδειχθεί αξιόπιστη στην πρόβλεψη της υποτροπής σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.²⁵⁴ Η πλέον επίφοβη επιπλοκή της ελκώδους κολίτιδας είναι το τοξικό megacolon (θνησιμότητα: 16-19%).²⁵⁵ Παλαιότερες μελέτες ανέφεραν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

ήταν 3-30 φορές μεγαλύτερος του αντίστοιχου κινδύνου του γενικού πληθυσμού.^{256,257} Σήμερα ωστόσο, είναι φανερό ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκινώματος είναι κατά πολύ μικρότερος και παρόμοιος του κινδύνου που διατρέχει ο γενικός πληθυσμός, και αντίθετα από ότι ήταν παλαιότερα αποδεκτό, ο κίνδυνος δεν είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο,^{236,258} ούτε αυξάνει σημαντικά σε ασθενείς με μακροχρόνια διαδρομή της νόσου.^{259,260} Το εμφανώς παράδοξο οφείλεται τόσο σε μεθοδολογικά προβλήματα των παλαιότερων μελετών, όσο και στην στενή ενδοσκοπική παρακολούθηση και αναζήτηση δυσπλαστικών βλαβών και την ενεργό θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.^{261,262} Ο αναλογικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου έχει υπολογιστεί σε 1.6%, 8.3%, και 18.4%, στα 10, 20, και 30 έτη μετά την διάγνωση αντίστοιχα.²⁶⁰ Αν και σε ορισμένες μελέτες η θνησιμότητα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήταν περίπου 40% μεγαλύτερη σε σχέση με αυτήν του γενικού πληθυσμού,^{27,29} στην συντριπτική πλειοψηφία των μελετών το προσδόκιμο επιβίωσης ήταν σχεδόν φυσιολογικό.^{237,263,264} Το 10%-12% των θανάτων οφείλονται σε άμεσες (κυρίως μετεγχειρητικές επιπλοκές ή θρομβοεμβολικά επεισόδια) ή έμμεσες επιπλοκές (κυρίως νεοπλάσματα του παχέος εντέρου) της ελκώδους κολίτιδας.^{29,237,258,263,264} Η θνησιμότητα είναι μεγαλύτερη στους άντρες,^{29,264} κατά την διάρκεια του 1^{ου} έτους μετά την διάγνωση,^{237,263,264} σε ασθενείς με μακρύ ιστορικό νόσου (πέραν των 5 ετών),²⁷ σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς (> 50 ετών),^{30,264} και σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο κατά την διάγνωση.^{29,258,264}

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΙΦΕΝ

Νόσος Crohn²⁶⁵

Δεν παρατηρείται διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής των κρυπτών ούτε μείωση του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων. Παρατηρούνται αφθώδη έλκη τα οποία είναι ανισότιμα κατανεμημένα, και τα οποία αντιστοιχούν σε μικρές επιπολής εξελκώσεις του βλεννογόνου. Σε βαρύτερες μορφές παρατηρούνται πλέον εκτεταμένες εξελκώσεις ή σχισμοειδή έλκη τα οποία επεκτείνονται διατοιχωματικά. Τα φλεγμονώδη στοιχεία είναι ανισότιμα κατανεμημένα και επεκτείνονται διατοιχωματικά, αποτελούνται δε από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, και μαστοκύτταρα. Τα ουδετερόφιλα διηθούν εστιακά το επιθήλιο των κρυπτών σχηματίζοντας λίγα κρυπτικά αποστημάτια, ενώ τα λεμφοκύτταρα σχηματίζουν διατοιχωματικές λεμφοζιδιακές αθροίσεις. Τα επιθηλιοειδή κοκκιώματα, χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου Crohn, απαντούν

διατοιχωματικά. Είναι σαρκοειδικού τύπου, με συμμετοχή ενίοτε και γιγαντοκυττάρων τύπου Langhans. Η ανεύρεση τους σε βιοψιακό υλικό, αν και τυπική της νόσου Crohn είναι εξαιρετικά σπάνια (15-36% των περιπτώσεων). Δυο άλλα χαρακτηριστικά της νόσου είναι η λεμφαγγειακή υποβλεννογόνιος διάταση και η αποφρακτική ενδαρτηρίτιδα. Όταν η νόσος προσβάλλει και το λεπτό έντερο, παρατηρείται επιπλέον μείωση του ύψους των λαχνών και υπερπλασία των λεμφοζιδιακών σχηματισμών στις πλάκες του Peyer. Η παρουσία στενώσεως είναι χαρακτηριστικό της νόσου Crohn, ιδιαίτερα στο λεπτό έντερο, οφείλεται δε σε αυξημένη ινοβλαστική δραστηριότητα και αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου στο εντερικό τοίχωμα.

Ελκώδης κολίτιδα²⁶⁵

Το κύριο χαρακτηριστικό της οξείας φάσης είναι η παρουσία ουδετερόφιλων τα οποία διηθούν το επιθήλιο των κρυπτών (κρυπτίτιδα) και σχηματίζουν κρυπτικά αποστημάτια τα οποία τελικά προκαλούν ρήξη των κρυπτών. Συνυπάρχουν επιφανειακές εξελκώσεις. Στην κεραυνοβόλο μορφή της νόσου τα έλκη ίσως είναι βαθιά και διατοιχωματικά. Άλλα χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα είναι η διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής των κρυπτών, η σημαντική μείωση του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων, και η ομότιμη ενδοβλεννογόνιος κατανομή των λοιπών φλεγμονωδών στοιχείων (πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα). Τα φλεγμονώδη στοιχεία σπάνια διηθούν την βλεννογόνια μυική στιβάδα. Επιπρόσθετο ιστολογικό εύρημα είναι η αγγειακή διάταση και συμφόρηση. Η φάση υποστροφής χαρακτηρίζεται από μείωση της αγγειακής διατάσεως και εξαφάνιση των οξέων φλεγμονωδών στοιχείων και των κρυπτικών αποστηματίων. Παρατηρείται αναγέννηση του επιθηλίου και αποκατάσταση του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων στο επιθήλιο των κρυπτών. Οι κρύπτες εμφανίζουν διαταραχή της αρχιτεκτονικής τους δομής (διακλαδιζόμενες, ελικοειδείς και διατεταμένες κρύπτες). Τα φλεγμονώδη στοιχεία του στρώματος μειώνονται σε αριθμό και συγκεντρώνονται εστιακά προσδίδοντας ανισοτιμία στην φλεγμονή. Η φάση ύφεσης χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής των κρυπτών και παρουσία μεταπλάσεως (τύπου Paneth ή ψευδοπυλωρικού τύπου). Τα φλεγμονώδη στοιχεία του στρώματος αποτελούνται κυρίως από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, των οποίων ο αριθμός είναι λίγο μόνο αυξημένος. Ανευρίσκονται επίσης φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες και υπερπλασία των ενδοκρινικών κυττάρων.

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

Νόσος Crohn²⁶⁶

Το χαρακτηριστικό ενδοσκοπικό εύρημα είναι οι ασυνεχείς βλάβες και η εμφάνιση ανωμαλιών εν μέσω μακροσκοπικώς φυσιολογικού βλεννογόνου. Στα πρώιμα στάδια παρατηρείται μόνο μη ειδικό εστιακό (κηλιδώδες) ερύθημα και οίδημα, και ίσως ευθρυπτότης. Χαρακτηριστικό ενδοσκοπικό εύρημα είναι οι αφθοειδείς διαβρώσεις και εξελκώσεις. Τα έλκη ίσως είναι γραμμοειδή, ερπυστικά, εκτεταμένα, βαθιά και συρρέοντα). Η οζώδης διαμόρφωση του βλεννογόνου μεταξύ των επιμηκών και εγκάρσιων βαθιών ελκών δίνει την χαρακτηριστική εικόνα του 'πλακόστρωτου'. Σε βαριά προσβολή παρατηρείται διάχυτη βλεννογόνιος αιμορραγία. Σε νόσο με μακρά διαδρομή ίσως παρατηρηθούν φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες και στενώσεις (οι οποίες όμως αντίθετα από την ελκώδη κολίτιδα οφείλονται σε ίνωση του τοιχώματος του εντέρου και προκαλούν συχνά αποφρακτικά φαινόμενα). Στην διατριπράινουσα μορφή της νόσου παρατηρούνται στόμια συριγγίων. Αντίθετα από το παχύ έντερο στον τελικό ειλέο η προσβολή είναι συνήθως διάχυτη. Ο βλεννογόνος ελέγχεται οίδηματώδης και ερυθρεματώδης, με κηλιδώδη αιμορραγικά στίγματα, επιμήκη έλκη και εικόνα πλακόστρωτου.

Ελκώδης κολίτιδα²⁶⁶

Η προσβολή του βλεννογόνου είναι συνεχής και συμμετρική, άρχεται δε πάντοτε από το ορθό. Η άφθονη παραγωγή βλέννας η οποία είναι ορατή ως ένα κρεμώδες και λευκωπό επίχρισμα είναι συχνό ενδοσκοπικό εύρημα πρώιμου νόσου ή υποτροπής. Σε ήπια νόσο, το αγγειακό δίκτυο του βλεννογόνου ελέγχεται θολερό, οι δε αγγειακοί κλάδοι είναι ανώμαλοι και παραμορφωμένοι. Ο βλεννογόνος έχει λεπτόκοκκη εμφάνιση με κατάργηση του φυσιολογικού αντανάκλαστικού του φωτός. Συνυπάρχει ερύθημα και ευθρυπτότητα του βλεννογόνου, καθώς και οίδημα, πάχυνση, και άμβλυνση της οξύτητας των μνηοειδών εντομών. Σε βαρύτερη προσβολή παρατηρείται βλεννοπυώδες επίχρισμα, διάχυτο βλεννογόνο ερύθημα, έντονο οίδημα των πτυχών, αιμορραγική διαπότιση, και εξελκώσεις. Οι τελευταίες είναι ποικίλλου μεγέθους (από λίγα mm έως αρκετά cm), και σχήματος (γραμμοειδείς, ερπυστικές, ωοειδείς). Το σημαντικότερο ενδοσκοπικό χαρακτηριστικό δεν είναι ωστόσο οι εξελκώσεις αλλά ο υποκείμενος, διαχύτως πάσχων βλεννογόνος. Κατά την φάση υφέσεως της φλεγμονής παρατηρείται υποστροφή των εξελκώσεων και επαναεπιθηλιοποίηση (με εικόνα καφασωτού). Κατά την υποχώρηση της φλεγμονής και επί νόσου με μακρά διαδρομή, παρατηρούνται φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες (οι οποίοι οφείλονται στην υπερπλασία του μεταξύ των ελκών βλεννογόνου). Σε μακρά

νόσο παρατηρούνται επίσης στενώσεις (οι οποίες αντίθετα από την νόσο Crohn οφείλονται σε εστιακή μυική υπερτροφία και σύσπαση) και σωληνοειδής εμφάνιση του αυλού (εικόνα μολυβδοσωλήνα). Ενίοτε παρατηρούνται βλάβες ενδεικτικές δυσπλασίας (DALM-Dysplasia Associated Lesions or Masses).

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

Νόσος Crohn

Η πλέον αξιόπιστη ακτινολογική μέθοδος αναζήτησεως παθολογίας στο λεπτό έντερο είναι η εντερόκλυση.²⁶⁷ Η ευαισθησία και η ειδικότητα της στην διάγνωση της νόσου είναι της τάξεως του 92%.²⁶⁷ Αν και η απλή διάβαση εντέρου είναι το ίδιο αποτελεσματική στην ανάδειξη των βλεννογόνιων βλαβών και των στενώσεων, υπολείπεται της εντεροκλύσεως στην ανάδειξη των στενώσεων.²⁶⁸ Η νόσος είναι τυπικά ασύμμετρα με ιδιαίτερο χαρακτηριστικό την πολυμορφία και πολλαπλότητα των μορφολογικών της αλλοιώσεων. Η έκταση τους ποικίλλει σημαντικά, από μερικά χιλιοστά έως πολύ εκτεταμένη εντερική προσβολή, συχνή δε είναι η ασυνεχής κατανομή τους (skip lesions).²⁶⁹ Οι πλέον συχνές πρώιμες και επιφανειακές αλλοιώσεις είναι η κοκκώδης απεικόνιση, οι εξελκώσεις (οι οποίες είναι επιφανειακές και διάκριτες, ποικίλλου σχήματος και μεγέθους, από στικτές μέχρι και μερικά χιλιοστά), η μεταβολή της μορφολογίας των κυκλοτερών πτυχών (πάχυνση, παραμόρφωση, εξάλειψη), και η οζώδης διαμόρφωση του βλεννογόνου.^{269,270} Σε βαρύτερη νόσο παρατηρούνται επιμήκειες και εγκάρσιες εξελκώσεις, ελκοοζώδης διαμόρφωση ή ‘εικόνα λιθόστρωτου’, πάχυνση του εντερικού τοιχώματος με διαχωρισμό των εντερικών ελίκων, και στένωση με προστενωτική διάταση του εντερικού αυλού.²⁷⁰ Η εξωτοιχωματική επέκταση των εξελκώσεων οδηγεί σε δημιουργία συριγγωδών πόρων και φλεγμονωδών μαζών ή αποστηματικών κοιλοτήτων, τα δε συρίγγια εντοπίζονται συχνότερα μεταξύ τελικού ειλεού και τυφλού ή μεταξύ των εντερικών ελίκων, ενίοτε όμως αναπτύσσονται και μεταξύ του ειλεού και του σιγμοειδούς, της ουροδόχου κύστεως, του κόλπου, ή του δέρματος.²⁷⁰

Εξαιρετικά αξιόπιστη μέθοδος στην αναζήτηση παθολογίας εκ του λεπτού εντέρου και στην διάγνωση νόσου Crohn είναι επίσης η εντεροσκόπηση με την χρήση ασύρματης κάψουλας.²⁷¹ Σε περίπτωση προσβολής του παχέος εντέρου, ο βαριούχος υποκλυσμός αποκαλύπτει σε πρώιμη φάση ανισότιμα κατανεμημένα αφθώδη έλκη, ενώ σε όψιμη φάση, βαθύτερα έλκη με μεγάλη ποικιλία σε μέγεθος και ακτινομορφολογία, ‘εικόνα λιθόστρωτου’, ενδοτοιχωματικούς και εξωτοιχωματικούς συριγγώδεις πόρους, συρίγγια με τις περίξ ανατομικές δομές, βράχυνση του τμήματος

που πάσχει και τελικά στένωση του εντερικού αυλού, φλεγμονώδεις και μεταφλεγμονώδεις πολύποδες.²⁷⁰ Το διακοιλιακό US βοηθά σημαντικά στην εκτίμηση του πάχους και της ακεραιότητας των στιβάδων του εντερικού τοιχώματος και στην απεικόνιση της φλεγμονώδους διήθησης του μεσεντερίου, ενώ το έγχρωμο Doppler US μετά IV χορήγηση σκιαγραφικού βοηθά στην διάκριση μεταξύ φλέγμονα και αποστήματος.^{272,273} Επίσης, το διακοιλιακό US με ή χωρίς PO χορήγηση PEG-ECL έχει ευαισθησία και ειδικότητα παρόμοια της εντερόκλυσης στην εκτίμηση της εκτάσεως της νόσου Crohn και στην ανάδειξη στενώσεων,^{274,275} ενώ το ενδοσκοπικό US έχει ευαισθησία παρόμοια της MRI στην εκτίμηση των περιεδρικών συριγγίων.²⁷⁶ Η συμβολή της CT και της CT εντερόκλυσης στην νόσο Crohn είναι σημαντική για την εκτίμηση του πάχους του τοιχώματος του εντέρου, για την επιβεβαίωση μεσεντερικής νόσου (ινολιπώδους διηθήσεως, αδενοπάθειας, ανάδειξη συριγγίων, φλέγμονα ή αποστήματος), και για την ανάδειξη περιοριστικής εντόπισης της νόσου.^{277,278} Η MRI και η MRI εντερόκλυση, μελετώντας το πάχος και την απεικόνιση του τοιχώματος των εντερικών ελίκων, καθώς και την μεσεντέριο αγγείωση, βοηθά σημαντικά στην εκτίμηση της εντόπισης της νόσου Crohn, την αναζήτηση στενώσεων, συριγγίων και αποστημάτων, καθώς και στην εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου Crohn.^{279,280}

Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα αποτελεί κατεξοχήν νόσο του βλεννογόνου που άρχεται πάντοτε από το ορθό. Η έκταση των αλλοιώσεων ποικίλλει, σε αντίθεση όμως με την νόσο Crohn οι βλάβες είναι συνεχείς. Ο βαριούχος υποκλυσμός αποκαλύπτει κοκκώδη εμφάνιση του βλεννογόνου (που αποδίδεται στο οίδημα), επιφανειακές διαβρώσεις ή και βαθύτερες εξελκώσεις (οι οποίες προσομοιάζουν με ‘κουμπιά λαιμοδέτη’), και σε μακροχρόνια νόσο, φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες, εξάλειψη των πτυχών και των κολικών κυψελών, και προοδευτική βράχυνση του εντέρου.²⁷⁰

ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΦΕΝ

Παρουσιάζονται το 25%-36% των ασθενών με ΙΦΕΝ, στο ¼ δε αυτών των ασθενών είναι πολλαπλές.^{281,282} Αν και θεωρείται ότι οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι συχνότερες στην νόσο Crohn παρά στην ελκώδη κολίτιδα,^{42,283} η παρατήρηση δεν έχει επιβεβαιωθεί από όλες τις μελέτες.²⁸⁴

Περιφερική αρθρίτιδα

Προσβάλλει το 8%-35% των ασθενών με ΙΦΕΝ, είναι δε συχνότερη σε ασθενείς με νόσο Crohn και προσβολή του παχέος εντέρου και ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και

εκτεταμένη νόσο.^{43,281,282,285,286} Σε ορισμένες,^{281,285,287} αλλά όχι όλες τις μελέτες,²⁸⁶ η περιφερική αρθρίτιδα ήταν συχνότερη στην νόσο Crohn. Υπάρχουν δυο διακριτές μορφές περιφερικής αρθρίτιδας.^{285,287} Στον τύπο I προσβάλλονται λιγότερες από 5 αρθρώσεις, η κλινική πορεία είναι καλοήθης και η αρθρίτιδα αυτοπεριοριζόμενη, η εμφάνιση της συμπίπτει χρονικά με περιόδους υποτροπής της υποκείμενης φλεγμονώδους εντεροπάθειας, συσχετίζεται δε συχνά με εμφάνιση και άλλων εξωεντερικών εκδηλώσεων (οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, αφθώδης στοματίτιδα). Στον τύπο II προσβάλλονται περισσότερες από 5 αρθρώσεις, η αρθρίτιδα ακολουθεί μακροχρόνια πορεία η οποία είναι ανεξάρτητη της κλινικής πορείας της υποκείμενης εντεροπάθειας, συνδυάζεται δε συχνά με εμφάνιση ραγοειδίτιδας. Ο τύπος I προσβάλλει το 4.4%-8.1% και ο τύπος II το 1.2%-2.9% των ασθενών με ΙΦΕΝ.^{285,287}

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτις & ιερολαγονίτις

Είναι πολύ λιγότερο συχνή από την περιφερική αρθρίτιδα, η κλινική της πορεία είναι ανεξάρτητη της συνοδού φλεγμονώδους εντεροπάθειας, συχνά προηγείται κατά έτη των συμπτωμάτων της ΙΦΕΝ, προσβάλλει συχνότερα τους ασθενείς με νόσο Crohn,²⁸⁴ και συνυπάρχει συχνά με ραγοειδίτιδα, ή/και οζώδες ερύθημα.²²⁴

Ο κίνδυνος εμφανίσεως αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι 20-30 φορές μεγαλύτερος αυτού του γενικού πληθυσμού, το δε 50%-70% των ασθενών φέρουν το αντιγόνο HLA-B27.²⁸⁸ Προσβάλλει το 1.2%-8% των ασθενών με νόσο Crohn, ενώ στην ελκώδη κολίτιδα τα αντίστοιχα ποσοστά κυμαίνονται από 0.9-7%.^{282,285,287}

Η ιερολαγονίτιδα προσβάλλει το 2.4%-4.1% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και το 5.9%-16.2% των ασθενών με νόσο Crohn.²⁸⁵ Η ιερολαγονίτιδα δεν συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα HLA-B27 και δεν εξελίσσεται πάντοτε προς την κατεύθυνση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.²⁸⁹

Άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις

Στις περισσότερες,^{42,284,290} αλλά όχι σε όλες τις μελέτες,²⁹¹ η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτις είναι λιγότερο συχνή στην νόσο Crohn σε σχέση με την ελκώδη κολίτιδα. Προσβάλλει το 0.7%-1.9% των ασθενών με νόσο Crohn, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στην ελκώδη κολίτιδα κυμαίνονται από 1%-11.1%.^{42,43,290} Σε μια μεγάλη σειρά 1500 ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, ανευρέθη στο 3.4% των ασθενών.²⁹² Το οζώδες ερύθημα απαντά το ίδιο συχνά σε ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα, σχετίζεται δε με την δραστηριότητα της υποκείμενης ΙΦΕΝ αλλά

όχι και με την βαρύτητα της.²⁸⁴ Προσβάλλει το 1.9%-15% των ασθενών με νόσο Crohn, ενώ στην ελκώδη κολίτιδα τα αντίστοιχα ποσοστά κυμαίνονται από 0.9%-9%.^{281,282,284,287,293} Σε ορισμένες,²⁸² αλλά όχι όλες τις μελέτες,²⁸⁴ αναφέρεται ότι το γαγγραινώδες πυόδερμα απαντά συχνότερα στην ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με την νόσο Crohn. Προσβάλλει το 0.6%-1.2% των ασθενών με νόσο Crohn, ενώ στην ελκώδη κολίτιδα τα αντίστοιχα ποσοστά κυμαίνονται από 0.5%-5%.^{282,287} Οφθαλμικές εκδηλώσεις απαντούν το ίδιο συχνά στην ελκώδη κολίτιδα και την νόσο Crohn.²⁸⁴ Ραγοειδίτις απαντά στο 1%-6.4% των ασθενών,^{287,293} ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών με ιρίτιδα κυμαίνονται από 0%-10.5% σε ασθενείς με νόσο Crohn, και 0%-3.9% σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.^{42,287} Η αφθώδης στοματίτιδα απαντά στο 6%-20% των ασθενών με νόσο Crohn, και στο 6%-8% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.^{224,294} Οι ασθενείς με IFEN διατρέχουν τριπλάσιο τουλάχιστον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής.^{264,295} Ο αυξημένος κίνδυνος έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις του παράγοντα V Leiden, και με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor), και sCD40L (soluble CD40 ligand).²⁹⁵ Η νεφρολιθίαση είναι συχνή επιπλοκή στην νόσο Crohn (6-25%), ιδιαίτερα στους ασθενείς με νόσο του ειλεού.²⁹⁶ Ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά χολολιθίασεως (26%-34%) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με νόσο Crohn, ιδιαίτερα σε αυτούς που έχουν υποβληθεί σε εντερεκτομή.²⁹⁷ Χολολιθίαση ανευρίσκεται επίσης στο 1.4%-9.6% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.^{43,298}

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΙΦΕΝ

Νόσος Crohn

Αν και η μεσαλαζίνη (χορηγούμενη διά δόσεως 3.2-4g/d) έχει αναφερθεί να είναι αποτελεσματική θεραπεία στην ενεργό νόσο Crohn (κυρίως στην ειλεοκολική νόσο ή στην νόσο με εντόπιση στο παχύ),²⁹⁹ πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η κλινική βελτίωση που επιτυγχάνεται είναι παρόμοια του placebo.³⁰⁰ Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μεσαλαζίνης στην πρόληψη της υποτροπής της νόσου Crohn είναι σε γενικές γραμμές αλληλοσυγκρουόμενα.³⁰¹ Γενικώς, δεν υπάρχουν αρκετά πειστικά δεδομένα που να συνηγορούν υπέρ της χορηγήσεως μεσαλαζίνης στην συντήρηση της υφέσεως, πλην ίσως στην προφύλαξη της υποτροπής σε ασθενείς με νόσο του ειλεού.³⁰² Εάν ωστόσο η ύφεση έχει επιτευχθεί με μεσαλαζίνη συστήνεται η διαιτητική χορήγηση της.³⁰² Η μεσαλαζίνη (χορηγούμενη διά δόσεως 4 g/d) φαίνεται ωστόσο ότι μειώνει το ποσοστό της ενδοσκοπικής και κλινικής υποτροπής σε ασθενείς στους οποίους η ύφεση επιτεύχθηκε μέσω χειρουργικής επεμβάσεως και

εντερεκτομής.³⁰³ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μεσαλαζίνης είναι γενικά συγκρίσιμες του placebo.³⁰⁴ Η μετρονιδαζόλη είναι αποτελεσματικότερη του placebo στην επίτευξη ύφεσεως σε ασθενείς με ενεργό ειλεοκολική νόσο ή νόσο του παχέος εντέρου,³⁰⁵ ενώ η σιπροφλοξασίνη έχει αποτελεσματικότητα παρόμοια της μεσαλαζίνης (ύφεση στο 40-50% των ασθενών μετά 6 εβδομάδες θεραπείας).³⁰⁶ Ο συνδυασμός σιπροφλοξασίνης και μετρονιδαζόλης επάγει την ύφεση στο 46% των ασθενών έναντι ποσοστού 63% των ασθενών που ελάμβαναν κορτικοειδή.³⁰⁷ Η διάρκεια της θεραπείας με αντιβιοτικά δεν είναι σαφώς καθορισμένη, οι περισσότεροι ωστόσο πιστεύουν ότι μπορούν να χορηγηθούν για μακρύ χρονικό διάστημα (έως και 6 μήνες), ή έως την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.³⁰² Προς το παρόν, τα αντιβιοτικά θεωρούνται ότι έχουν θέση επί σηπτικών επιπλοκών και επί περιεδρικής νόσου,³⁰² ενώ η μετρονιδαζόλη έχει αποδειχθεί ότι καθυστερεί την μετεγχειρητική υποτροπή όταν χορηγείται για χρονικό διάστημα 3 μηνών μετά την επέμβαση.³⁰⁸ Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της μετρονιδαζόλης επί μακράς χορηγήσεως είναι η πολυνευροπάθεια.³⁰⁸ Τα κορτικοειδή (IV πρεδνιζολόνη δια δόσεως 0.5-0.75 mg/kg/d ή η 6-μεθυλπρεδνιζολόνη δια δόσεως 1 mg/kg/d) είναι αποτελεσματική θεραπεία στην επαγωγή της ύφεσης σε ασθενείς με νόσο Crohn.³⁰⁹ Η PO χορηγούμενη βουδεζονίδη (δια δόσεως 9mg/d) είναι επίσης αποτελεσματική στην ενεργό νόσο του ειλεού ή στην ειλεοκολική νόσο, ωστόσο η αποτελεσματικότητά της είναι κατά τι μικρότερη της IV χορηγούμενης πρεδνιζολόνης.³¹⁰ Τα κορτικοειδή και η βουδεσονίδη δεν έχουν θέση στην προφύλαξη της υποτροπής σε ασθενείς με νόσο Crohn.³⁰² Το infliximab είναι ένα χημιακό anti-TNF αντίσωμα το οποίο χορηγούμενο δια δόσεως 5mg/kg (3 δόσεις, η 2^η και η 3^η 2 και 6 εβδομάδες μετά την 1^η) έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην επαγωγή της ύφεσης (81% μετά 4 εβδομάδες) σε ασθενείς με την φλεγμονώδη μορφή της νόσου.³¹¹ Γενικώς θεωρείται απαραίτητη η επανάληψη της δόσεως μετά 8-16 εβδομάδες.³¹² Αν και συχνά χορηγείται σε βαρεία προσβολή, η κύριες ενδείξεις χορηγήσεως του είναι σε ανθεκτική στα στεροειδή ή κορτικοεξαρτώμενη νόσο Crohn (χωρίς να είναι απαραίτητο να έχει προηγηθεί θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά),³⁰² η θεραπεία των σύμπλοκων περιεδρικών συριγγίων,³¹³ η συντήρηση της ύφεσεως σε ασθενείς με διαιτηραίνουσα,³¹⁴ και σε ασθενείς με μη στενωτική και μη διαιτηραίνουσα νόσο Crohn (χορηγούμενο δια δόσεως 5-10 mg/kg ανά 8 εβδομάδες και για χρονικό διάστημα ενός έτους, αν και δύναται να χορηγηθεί και για μακρύτερο χρονικό διάστημα).³¹⁵ Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα αζαθειοπρίνη ή

μεθοτρεξάτη, φάρμακα τα οποία μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του infliximab (τα οποία μειώνουν την δραστικότητα του).³¹⁶ Το infliximab πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με αποφρακτικά φαινόμενα.³⁰² Το infliximab προκαλεί (σπάνια) αντιδράσεις κατά την χορήγηση, αναφυλακτικές αντιδράσεις, και ένα όψιμο σύνδρομο με πολυαρθραλγίες, πυρετό και μυαλγίες, ενώ αντενδεικνύεται σαφώς επί σήψεως και επί ιστορικού ή επί υπόνοιας πνευμονικής φυματιώσεως.³⁰² Η αζαθειοπρίνη (χορηγούμενη δια δόσεως 1.5-2.5 mg/kg/d) ή η 6-μερκαπτοπουρίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως επικουρική θεραπεία σε ενεργό νόσο Crohn, κυρίως όμως χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με περιεδρική νόσο, σε κορτικοεξαντρωμένη νόσο, σε ασθενείς των οποίων η ύφεση επιτεύχθηκε με χρήση κορτικοειδών, σε ασθενείς που χρειάζονται κορτικοειδή τουλάχιστον 2 φορές ανά έτος, σε ασθενείς οι οποίοι υποτροπιάζουν μέσα σε χρονικό διάστημα 3 μηνών από την διακοπή των στεροειδών, σε ασθενείς των οποίων η ύφεση επιτεύχθηκε με χρήση infliximab, και ως μετεγχειρητική προφύλαξη σε ασθενείς με διαιτράινουσα ή εκτεταμένη νόσο.^{302,317,318} Η αποτελεσματικότητα της καθίσταται φανερή μετά χορήγηση 3-6 μηνών. Το φάρμακο είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη της υποτροπής, και γενικώς συστήνεται η αδιάλειπτη χορήγηση του για 4-6 έτη.³¹⁹ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αζαθειοπρίνης είναι αρκετά συχνές (20-30%: σύνδρομο τύπου γρίπης, λευκοπενία, ηπατίτιδα, παγκρεατίτιδα).³⁰² Οι ενδείξεις χορηγήσεως της μεθοτρεξάτης (χορηγούμενη δια δόσεως 25 mg/d) είναι παρόμοιες με αυτές της αζαθειοπρίνης, δεν υπάρχουν ωστόσο δεδομένα για την πέραν του έτους αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χορήγησης της.^{302,320}

Ελκώδης κολίτιδα

Η τοπική θεραπεία με υποκλυσμούς ή υπόθετα μεσαλαζίνης είναι η θεραπεία εκλογής σε ήπια έως μέτριας βαρύτητας ορθίτιδα ή αριστερή ελκώδη κολίτιδα,³²¹ ενώ η τοπικώς χορηγούμενη βουδεσονίδη είναι επίσης αποτελεσματική στην επαγωγή της ύφεσης.³²² Αν και τα δεδομένα σχετικά με την επιπρόσθετη από του στόματος χορήγηση μεσαλαζίνης σε περιφερική νόσο είναι αλληλοσυγκρουόμενα,^{323,324} είναι σαφές ότι η PO χορηγούμενη μεσαλαζίνη (δια δόσεως 2.4-4.8 g/d) είναι αποτελεσματική στην επαγωγή της ύφεσης στο 40%-80% των ασθενών με πλέον εκτεταμένη νόσο.³²⁵ Τα αμινοσαλικυλικά είναι η θεραπεία εκλογής στην συντήρηση της υφέσεως στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, πρέπει να χορηγούνται στο διηνεκές (αν όχι, τουλάχιστον για 2 έτη μετά την επαγωγή της ύφεσης), η δε χορηγούμενη δόση πρέπει να είναι παρόμοια με την δόση η οποία χορηγήθηκε για

την επαγωγή της ύφεσης.^{325,326} Τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοειδή είναι αποτελεσματικά στην επαγωγή της ύφεσης σε ασθενείς με εμμονή των συμπτωμάτων παρά την χορήγηση μεσαλαζίνης και σε ασθενείς με εκτεταμένη προσβολή και βαρεία νόσο.^{248,325} Γενικώς χορηγείται PO ή IV πρεδνιζολόνη δια δόσεως 40-60 mg/d και έως την σημαντική κλινική βελτίωση. Ακολούθως, η δόση μειώνεται κατά 5-10 mg ανά εβδομάδα έως τα 20 mg/d. Σε αυτό το σημείο η δόση μειώνεται κατά 2-2.5 mg ανά εβδομάδα.³²⁷ Σε ασθενείς με βαριά προσβολή, τα κορτικοειδή επάγουν την ύφεση στο 55% των περιπτώσεων και βελτιώνουν σημαντικά την συμπτωματολογία σε ένα ακόμη 30% των ασθενών, ενώ ένα έτος μετά την 1^η χορήγηση κορτικοειδών, το 49% των ασθενών βρίσκεται ακόμη σε ύφεση, ωστόσο το 22% των ασθενών είναι κορτικοεξαρτώμενοι, και το 29% έχει υποβληθεί σε κολεκτομή.³²⁸ Τα κορτικοειδή δεν έχουν θέση στην συντήρηση της υφέσεως.³²⁵ Ο ρόλος των αντιβιοτικών στην θεραπεία της ενεργού ελκώδους κολίτιδας είναι περιορισμένος.³²⁵ Η μετρονιδαζόλη δεν είναι αποτελεσματική όταν χορηγείται ως επικουρική των κορτικοειδών θεραπεία σε βαρεία νόσο,³²⁹ τα δε δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της σιπροφλοξασίνης είναι αλληλοσυγκρουόμενα.³³⁰ Η αζαθειοπρίνη (χορηγούμενη δια δόσεως 1.5-2.5 mg/kg/d),^{325,331} και η μεθοτρεξάτη (χορηγούμενη δια δόσεως 20-25 mg άπαξ εβδομαδιαίως),³³² είναι αποτελεσματικά φάρμακα σε ασθενείς με κορτικοανθεκτική ή κορτικοεξαρτώμενη νόσο. Οι ασθενείς στους οποίους η ύφεση επιτεύχθηκε με χρήση αζαθειοπρίνης πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο στο διηλεκές, σε συνδυασμό με PO μεσαλαζίνη.³²⁵ Η κυκλοσπορίνη (χορηγούμενη διά δόσεως 2-4 mg/kg/d) είναι αποτελεσματική στην επαγωγή της ύφεσης σε ικανό ποσοστό ασθενών με βαρεία προσβολή και ανθεκτική στα κορτικοειδή νόσο, τελικά όμως η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών (90% μετά 3 έτη) υποτροπιάζει, και υποβάλλεται σε κολεκτομή (45% στα 3 έτη, 58% μετά 7 έτη).^{333,334} Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται κυκλοσπορίνη πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα αζαθειοπρίνη (τόσο για την συντήρηση της υφέσεως όσο και για την μείωση του κινδύνου της σε 2^ο χρόνο κολεκτομής).³³⁵ Η κυκλοσπορίνη έχει πολλαπλές και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μυελοκαταστολή, ηπατοτοξικότητα, παραισθησίες, υπέρταση, επιληπτικές κρίσεις, ευκαιριακές λοιμώξεις).³³⁶ Το infliximab (χορηγούμενο διά δόσεως 5 mg/kg σε 3 δόσεις {η 2^η και η 3^η δόση, 2 και 6 αντίστοιχα εβδομάδες μετά την πρώτη δόση, και ακολούθως ανά 8 εβδομάδες}) είναι αποτελεσματικό στην επαγωγή (65-70%) αλλά και την συντήρηση της ύφεσης (45% μετά ένα έτος θεραπείας) σε ασθενείς με

ελκώδη κολίτιδα μέτριας βαρύτητας αλλά και στους ασθενείς με βαρεία νόσο,³³⁷ καθώς και στους ασθενείς με κορτικοεξαρτώμενη νόσο.³³⁸

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

Νόσος Crohn

Το 8.8%-16% των ασθενών υποβάλλονται σε διαγνωστική λαπαροτομή,^{17,201} ενώ το 4%-17.8% των ασθενών υποβάλλονται σε εντερεκτομή κατά την πρωτοδιάγνωση,^{17,28} ποσοστό ωστόσο το οποίο μοιάζει να φθίνει τα τελευταία έτη.³³⁹ Ο κίνδυνος εντερεκτομής είναι ιδιαίτερα μεγάλος κατά την διάρκεια των πρώτων 6 μηνών μετά την διάγνωση.^{17,28} Ο αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής κυμαίνεται μεταξύ 55%-61% στα 10 έτη μετά την διάγνωση,^{50,233,234} και έχει υπολογιστεί στο 82% στα 20 έτη μετά την διάγνωση.²³⁴ Σε μια σειρά ασθενών από την Δανία, το 42% των ασθενών χειρουργήθηκε μια φορά, και ένα επιπρόσθετο 13% χειρουργήθηκε 2 φορές κατά τα πρώτα 10 έτη μετά την διάγνωση.³⁴⁰ Ο κίνδυνος χειρουργικής επεμβάσεως είναι κατά πολύ υψηλότερος σε ασθενείς με στενωτική ή ενδοκοιλιακή διαιτηραίνουσα νόσο σε σχέση με τον κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς με μη στενωτική και μη διαιτηραίνουσα νόσο.^{125,202,211,341} Ο κίνδυνος χειρουργικής επεμβάσεως είναι μεγαλύτερος σε καπνιστές,^{28,85,123,124,127} και σε ασθενείς με νόσο αμιγώς του ειλεού^{28,232} ή νόσο και του ειλεού και του παχέος.^{28,342} Η νόσος υποτροπιάζει ενδοσκοπικώς στο 40%-80% των ασθενών στο 1^ο έτος, και στο 70%-100% των ασθενών στα 3 έτη μετά την χειρουργική επέμβαση.³⁴³ Το 20%-30% των ασθενών θα υποτροπιάνουν κλινικώς κατά την διάρκεια του 1^{ου} έτους μετά την χειρουργική επέμβαση, ο δε αναλογικός κίνδυνος κλινικής υποτροπής αγγίζει το 30%-40% στα 5 έτη, το 60% στα 10 έτη, και το 75% στα 15 έτη μετά την επέμβαση.³⁴⁴ Ο αναλογικός κίνδυνος 2^{ης} χειρουργικής επέμβασης κυμαίνεται μεταξύ 15%-45% στα 3 έτη, 26%-65% στα 10 έτη, και 33%-82% στα 15 έτη μετά την 1^η επέμβαση αντίστοιχα.³⁴⁴⁻³⁴⁶ Ο κίνδυνος 2^{ης} χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από την εντόπιση της νόσου, το είδος και την έκταση της επεμβάσεως.³⁴⁴ Αν και σε ορισμένες μελέτες ο κίνδυνος 2^{ης} ή και 3^{ης} επεμβάσεως ήταν αυξημένος σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή διαιτηραίνουσα νόσο,³⁴⁷ η παρατήρηση δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους συγγραφείς.³⁴⁸ Ο κίνδυνος 2^{ης} χειρουργικής επεμβάσεως είναι αυξημένος στους καπνιστές,^{123,126,129} στους ασθενείς με μακριά διαδρομή νόσου πριν την 1^η επέμβαση,³⁴⁹ κατά την διάρκεια του 1^{ου} έτους μετά την 1^η χειρουργική επέμβαση,³⁴⁷ και σε ασθενείς με νόσο αμιγώς του ειλεού, ή ειλοτυφλική νόσο³⁴⁶ (παρατήρηση ωστόσο η οποία δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους συγγραφείς).³⁵⁰

Ελκώδης κολίτιδα

Ο αναλογικός κίνδυνος ολικής κολεκτομής κυμαίνεται μεταξύ 8%-20% στα 5 έτη μετά την διάγνωση, και μεταξύ 11%-28% στα 10 έτη μετά την διάγνωση,^{351,352} ενώ έχει υπολογιστεί στο 45% (95% CI: 41-49%) στα 25 έτη μετά την διάγνωση.³⁵¹ Ο αναλογικός κίνδυνος ολικής κολεκτομής σε ασθενείς με πρωκτίτιδα ή/και αριστερή κολίτιδα έχει υπολογιστεί σε 14%, 21%, και 34%, στα 5, 10, και 25 έτη μετά την διάγνωση αντίστοιχα, ενώ ο κίνδυνος ολικής κολεκτομής σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα είναι σαφώς μεγαλύτερος, αφού κυμαίνεται μεταξύ 33%-40% στα 5 έτη μετά την διάγνωση, και έχει υπολογιστεί στο 42%, και 65% στα 10, και 25 έτη μετά την διάγνωση αντίστοιχα.^{351,352} Το 10%-18.5% των ασθενών υποβάλλονται σε ολική κολεκτομή κατά την διάρκεια του 1^{ου} έτους μετά την διάγνωση,^{252,351} ενώ ένα ακόμη 4% κατά την διάρκεια του 2^{ου} έτους.³⁵¹ Ακολούθως, ο ρυθμός μειώνεται, και σε κολεκτομή υποβάλλεται ετησίως μόνο το 1% των ασθενών.²⁵² Υπάρχουν ωστόσο ενδείξεις ότι ο κίνδυνος κολεκτομής μειώνεται, αφού σε πρόσφατες σειρές ασθενών, μόνο το 5% των ασθενών χειρουργήθηκε κατά την διάρκεια του 1^{ου} έτους μετά την διάγνωση.³³⁹ Η ένδειξη της κολεκτομής είναι οξεία στο 4%-37% των περιπτώσεων.^{351,353} Οι κύριες ενδείξεις της ολικής κολεκτομής είναι η χρόνια ενεργός πορεία (42%), η βαριά προσβολή με συνοδό αποτυχία της συντηρητικής αγωγής (25%-54%), το τοξικό megacolon (1.4%-10.1%), η συμπτωματική στένωση του αυλού (5.8%-7%), η μαζική αιμορραγία (2.1%-4.3%), οι δυσπλαστικές βλάβες και ο καρκίνος (2%-10%).^{351,354} Σύμφωνα με ορισμένους,^{116,117} αλλά όχι όλους τους συγγραφείς,¹¹⁸ ο κίνδυνος ολικής κολεκτομής είναι μικρότερος σε καπνιστές ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

1. Schreiber S, Rosenstiel P, Albrecht M, et al. Genetics of Crohn's disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet* 2005;6:376-88
2. Crohn BB, Ginsburg L, Oppenheimer GD. Regional enteritis. A pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932;99:1323-9
3. Lockhard-Mummery HE, Morson BC. Crohn's disease (regional enteritis) of the large bowel and its distinction from ulcerative colitis. *Gut* 1960;1:87-105
4. Wilks S. Morbid appearances in the intestines of Miss Bankes. *Med Times Gazette* 1859;2:264-5
5. Montgomery SM, Morris DL, Thompson NP, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in British 26 year olds: national longitudinal birth cohort. *BMJ* 1998;316:1058-9
6. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1999;149:916-24
7. Rubin GP, Hungin APS, Kelly PG, et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-9
8. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998;114:1161-8
9. Munkholm P, Langholz E, Niesen OH, et al. 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
10. Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tubingen (West Germany). *Scand J Gastroenterol* 1989;170:39-43
11. Trallori G, Palli D, Saieva C, et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol* 1996;31:892-9
12. Mate-Jimenez J, Munoz S, Vicent D, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in urban and rural areas of Spain from 1981 to 1988. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:27-31
13. Κατσάνος ΚΧ, Τσιάνος ΕΒ. Η επιδημιολογία της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντερικής νόσου στην Ελλάδα. Στο: Φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, η ελληνική κατάσταση. Εκδοτική επιμέλεια: Μουζάς Ι, Εμμανουηλίδης Τ, Κουρούμαλης Η. Αθήνα 2001. Σελ. 21-38.
14. Τσιάνος ΕΒ, Κατσάνος ΚΧ, Χριστοδούλου ΔΚ, κα. Επιδημιολογική μελέτη της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων στην Βορειοδυτική Ελλάδα τα έτη 1981-2001. 22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 21-24 Νοεμβρίου 2002, Αθήνα. Τόμος περιλήψεων, ΕΑ015 (σελ. 11)
15. Stowe SP, Redmond SR, Stormont JM, et al. An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. Hospital incidence. *Gastroenterology* 1990;98:104-10
16. Yapp TR, Stenson R, Thomas GAO, et al. Crohn's disease incidence in Cardiff from 1930: an update for 1991-1995. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:907-11
17. Moum B, Vatn MH, Ekbohm A, et al. Incidence of Crohn's disease in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:355-61

18. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, et al. Incidence of Crohn's disease in Stockholm county 1955-1989. *Gut* 1997;41:480-6
19. Gower-Rousseau C, Solomez JL, Dupas JL, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994;35:1433-8
20. Russell MG, Dorant E, Volovics A, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in the Netherlands: results of a prospective study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:33-40
21. Tragnone A, Corrao G, Miglio F, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Italy: a nationwide population-based study. *Intl J Epidemiol* 1996;25:1044-52
22. Martinez-Salmeron JF, Rodrigo M, de Teresa J, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the providence of Granada, Spain: a retrospective study from 1979 to 1988. *Gut* 1993;34:1207-9
23. Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, et al. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:599-603
24. Tsianos EV, Masalas CN, Merkouropoulos M, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northwest Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. *Gut* 1994;35:369-72
25. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, 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
26. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100:350-8
27. Card T, Hubbard R, Logan RFA. Mortality in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2003;125:1583-90
28. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2712-8
29. Persson PG, Bernell O, Leijonmarck CE, et al. Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1996;110:1339-45
30. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1949-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000;46:336-43
31. Langholz E, Munkholm P, Niesen OH, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1247-56
32. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, et al. Small-area variations and sociodemographic correlates with the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol* 2001;154:328-35
33. Moum B, Vatn MH, Ekblom A, et al. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective, population-based study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:362-6
34. Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:893-8

35. Ladas SD, Mallas E, Giorgiotis K, et al. Incidence of ulcerative colitis in central Greece: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2005;11:1785-7
36. Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WMS, et al. Genetics of inflammatory bowel disease. *Gut* 1994;35:696-700
37. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-8
38. Satsangi J, Rosenberg WMC, Jewell DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:413-6
39. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597-603
40. Meucci G, Vecchi M, Torgano G, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy: a multicenter study. The Gruppo di Studio per la Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD Study Group). *Gastroenterology* 1992;103:514-9
41. Colombel JF, Grandbastrien B, Gower-Rousseau C, et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology* 1996;111:604-7
42. Halme L, Turunen U, Helio T, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogenous population. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:692-8
43. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137-46
44. Annese V, Andreoli A, Astegiano M, et al. Clinical features in familial cases of Crohn's disease and ulcerative colitis in Italy: a GISC study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2939-45
45. Weterman IT, Pena AS. Familial incidence of Crohn's disease in the Netherlands and review of the literature. *Gastroenterology* 1984;86:449-52
46. Bayless T, Tokayer A, Polito J, et al. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members-potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996;111:573-9
47. Polito JM, Childs B, Mellits ED, et al. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996;111:580-6
48. Dorn SD, Abad JF, Panagopoulos G, et al. Clinical characteristics of familial versus sporadic Crohn's disease using the Vienna classification. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:201-6
49. Monsen U, Bernell O, Johansson C, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:302-6
50. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L, et al. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999;44:91-9
51. Lee JC, Lennard-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families, each with three or more affected first-degree relatives. *Gastroenterology* 1996;111:587-96
52. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-3

53. Cavanaugh J. International Genetics Consortium. International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of a large pooled data set: Crohn's disease and chromosome 16. *Am J Hum Genet* 2001;68:1165-71
54. Satsangi J, Parkes M, Louis E, et al. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7, and 12. *Nat Genet* 1996;14:199-202
55. Williams CN, Kocher K, Lander ES, et al. Using a genome-wide scan and meta-analysis to identify a novel IBD locus and confirm previously identified IBD loci. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:375-81
56. van Heel DA, Fisher SA, Kirby A, et al. Inflammatory bowel disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs. *Hum Mol Genet* 2004;13:763-70
57. Pierik M, Yang H, Barmada MM, et al. The IBD international genetics consortium provides further evidence for linkage to IBD4 and shows gene-environment interaction. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:1-7
58. Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2000;66:1863-70
59. Ogura Y, Inohara N, Benito A, et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappa B. *J Biol Chem* 2001;276:4812-8
60. Lala S, Ogura Y, Osborne C, et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for Paneth cells. *Gastroenterology* 2003;125:47-57
61. Voss E, Wehkamp J, Wehkamp K, et al. NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. *J Biol Chem* 2006;281:2005-11
62. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 2004;53:1658-64
63. Netea MG, Azam T, Ferwerda G, et al. IL-31 synergizes with nucleotide oligomerization domain (NOD) 1 and NOD2 ligands for IL-1beta and IL-6 production through a caspase 1-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:16309-14
64. Li J, Moran T, Swanson E, et al. Regulation of IL-8 and IL-1beta expression in Crohn's disease associated NOD2/CARD15 mutations. *Hum Mol Genet* 2004;13:1712-25
65. Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology* 2003;124:140-6
66. Halme L, Turunen U, Paavola-Sakki P, et al. CARD15 frameshift mutation in patients with Crohn disease is associated with immune dysregulation. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1243-9
67. Berrebi D, Maudinas R, Hugot JP, et al. Card15 gene overexpression in mononuclear cells of the inflamed Crohn's disease colon. *Gut* 2003;52:840-6
68. Gutierrez O, Pipaon C, Inohara N, et al. Induction of Nod2 in myelomonocytic and intestinal epithelial cells via nuclear factor-kappa B activation. *J Biol Chem* 2002;277:41701-5

69. Hismatsu T, Suzuki M, Podolsky DK. Interferon-gamma augments CARD4/NOD1 gene and protein expression through interferon regulatory factor-1 in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:32962-8
70. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6
71. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603
72. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357:1925-8
73. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:845-57
74. Cuthbert AP, Fisher SA, Muddasser MM. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-74
75. Helio T, Halme L, Lappalainen M, et al. CARD15/NOD2 gene variants are associated with familiarly occurring and complicated forms of Crohn's disease. *Gut* 2003;52:588-62
76. Hampe J, Crebe J, Nikolaus S, et al. Association of NOD2 (CARD15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1661-5
77. Bairead E, Harmon DL, Curtis AM, et al. Association of NOD2 with Crohn's disease in a homogenous Irish population. *Eur J Human Genet* 2003;11:237-44
78. Radlmayr M, Torok HP, Martin K, et al. The c-insertion mutation of the NOD2 gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:2091-2
79. Murillo L, Crusius BA, Van Bodegraven AA, et al. CARD15 gene and the classification of Crohn's disease. *Immunogenetics* 2002;54:59-61
80. Mendoza JL, Murillo LS, Fernandez L, et al. Prevalence of mutations of the NOD2/CARD15 gene and relation to phenotype in Spanish patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1235-40
81. Giachino D, Van Duist MM, Regazzoni S, et al. Analysis of the CARD15 variants R702W, G908R, and L1007fs in Italian IBD patients. *Eur J Hum Genet* 2004;12:206-12
82. Roussomoustakaki M, Koutroubakis I, Vardas E, et al. NOD2 insertion mutation in a Cretan Crohn's disease population. *Gastroenterology* 2003;124:272-3
83. Croucher PJ, Mascheretti S, Hampe J, et al. Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD15 mutation in two ethnically divergent populations. *Eur J Hum Genet* 2003;11:6-16
84. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:679-88
85. Brant SR, Picco MF, Achar JP, et al. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:281-9

86. Bautler B. Tlr4: central component of the sole mammalian LPS sensor. *Curr Opin Immunol* 2000;12:20-6
87. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by the Toll-like receptor 5. *Nature* 2001;410:1099-1103
88. Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:987-92
89. Brand S, Staudinger T, Schnitzler F, et al. The role of Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms and CARD15/NOD2 mutations in the susceptibility and phenotype of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:645-52
90. Kim JG, Lee SJ, Kagnoff MM. Nod1 is an essential signal transducer in intestinal epithelial cells with bacteria that avoid recognition by toll-like receptors. *Infect Immun* 2004;72:1487-95
91. McGovern DP, Hysi P, Ahmad T, et al. Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:1245-50
92. Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CI, et al. Functional annotation of a novel NFKB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* 2004;13:35-45
93. Klein W, Tromm A, Folwaczny C, et al. A polymorphism of the NFKA1A gene is associated with Crohn's disease patients lacking a predisposing allele of the CARD15 gene. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:153-6
94. Brand SR, Panhuysen CIM, Nicolae DL, et al. MDR1 Ala893 polymorphism is associated with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2003;73:1282-92
95. Noble CL, Nimmo ER, Drummond H, et al. The contribution of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus to disease susceptibility and severity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:1854-64
96. Vermeire S, Pierik M, Hlavaty T, et al. Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. *Gastroenterology* 2005;129:1845-53
97. Buning C, Geerds L, Fieldler T, et al. DLG5 variants in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:786-92
98. Toyoda H, Wang SJ, Yang H, et al. Distinct association of HLA Class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993;104:741-8
99. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, et al. Genetic markers may predict disease behaviour in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1845-53
100. Newman B, Silverberg MS, Gu X, et al. CARD15 and HLA DRB1 alleles influence susceptibility and disease localization in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:306-15
101. Anesse V, Piepoli A, Latiano A, et al. HLA-DRB1 alleles may influence disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease: a critical reappraisal with review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2005;48:57-64
102. Silverberg MS, Mirea L, Bull SB, et al. A population- and family-based study of Canadian families reveals association of HLA-DRB1*0103

- with colonic involvement in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:1-9
103. van Heel DA, Udalova IA, De Silva AP, et al. Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF(-kappa)B transcription factors. *Hum Mol Genet* 2002;11:1281-9
 104. Ferreira AC, Almeida S, Tavares M, ET AL. NOD2/CARD15 and TNFA, but not IL1B and IL1RN are associated with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:331-9
 105. Sashio H, Tamura K, Ito R, et al. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics* 2002;53:1020-7
 106. Gonzalez S, Rodrigo L, Martinez-Borra J, et al. TNF-alpha -308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-alpha production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1101-6
 107. Danis VA, Millington M, Hyland VJ, et al. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subjects variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin Exp Immunol* 1995;99:303-10
 108. Bioque G, Bouma G, Crusius JBA, et al. Evidence for genetic heterogeneity in IBD: the interleukin-1receptor antagonist and the predisposition to suffer form ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:105-10
 109. van Der Linde K, Boor PP, Sandkruijl LA, et al. A Gly15Arg mutation in the interleukin-10 gene reduces secretion of interleukin 10 in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:611-7
 110. Klein W, Tromm A, Griga T, et al. A polymorphism in the IL11 gene is associated with ulcerative colitis. *Genes Immun* 2002;3:494-8
 111. Jick H, Walker AM. Cigarette smoking and ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1983;308:261-3
 112. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:1481-54
 113. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, et al. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smoking. *N Engl J Med* 1987;316:707-10
 114. Motley RJ, Rhodes J, Kay S, et al. Late presentation of ulcerative colitis in ex-smokers. *Int J Colorectal Dis* 1988;3:171-5
 115. Agarwal A, Rhodes JM. Smoking and IBD. *IBD Monitor* 2003;4:114-9
 116. Odes HS, Fich A, Reif S, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1717-21
 117. Mokbel M, Carbonnel F, Beauferie L, et al. Effet du tabak surl'evolution a long terme de la rectocolite hemorragique. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ;22:858-62
 118. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, et al. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1147-52

119. Rudra T, Motley R, Rhodes J. Does smoking improve colitis? *Scand J Gastroenterol* 1989;170:61-3
120. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113-6
121. Tobin MV, Logan RF, Lanman MJ, et al. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987;93:316-21
122. Francheschi S, Panza E, La Vecchia C, et al. Nonspecific inflammatory bowel disease and smoking. *Am J Epidemiol* 1987;125:445-52
123. Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localization and clinical course. *Gut* 1992;33:779-82
124. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:424-31
125. Picco MF, Bayless TF. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and structuring behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:373-8
126. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, et al. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123-8
127. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Respective effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Alim Pharmacol Ther* 1999;13:1403-11
128. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, et al. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-9
129. Cottone, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106:643-8
130. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1251-3
131. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:277-86
132. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-14
133. Selby WS, Griffin S, Abraham N, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2834-8
134. Naganuma M, Iizuka B, Torii A, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-control study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1123-6
135. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51:808-13
136. Hallas J, Gaist D, Vach W, et al. Appendectomy has no beneficial effect on admission rates in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:351-4
137. Ramcharan S. The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives. DHEW Publication No 74-562. Washington, DC: US Government Printing Office, 1981

138. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and Crohn's disease: a community-based matched case-control study. *Gastroenterology* 1989;97:1442-7
139. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;114:1143-50
140. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut* 1999;45:218-22
141. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:229-338
142. Reif S, Klein I, Farbstein M, et al. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:754-60
143. Bergstrand O, Hellers G. Breast-feeding during infancy in patients who later develop Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:903-6
144. Koletzko S, Sherman P, Corey M, et al. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ* 1989;298:1617-8
145. Card T, Logan RF, Rodrigues LC, et al. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut* 2004;53:246-50
146. Ekblom A, Wakefield AJ, Zack M, et al. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet* 1994;344:508-10
147. Jones P, Fine P, Piracha S. Crohn's disease and measles. *Lancet* 1997;349:473
148. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, et al. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995;345:1071-4
149. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, et al. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink Project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:354-9
150. Hermon-Taylor J. Protagonist. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:755-6
151. Quirk P. Antagonist. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* is not a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:757-60
152. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205
153. Monteleone I, Vavassori P, Biancone L, et al. Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease. *Gut* 2002;50(suppl III):60-4
154. Pallone F, Monteleone G. Interleukin 12 and Th1 responses in inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;43:735-6
155. Matsuoka K, Inoue N, Sato T, et al. T-bet upregulation and subsequent interleukin 12 stimulation are essential for induction of Th1 mediated immunopathology in Crohn's disease. *Gut* 2004;53:1303-8
156. Boirivant M, Pica R, DeMaria R, et al. Stimulated human lamina propria T cells manifest enhanced Fas-mediated apoptosis. *J Clin Invest* 1996;98:2616-22
157. Pallone F, Fais S, Squarcia O, et al. Activation of peripheral blood and intestinal lamina propria lymphocytes in Crohn's disease. In vitro state of

- activation and in vitro response to stimulation as defined by the expression of early activation antigens. *Gut* 1987;28:745-53
158. Steider R, Hans W, Schotte L, et al. Treatment of murine colitis by lactococcus lactis secreting interleukin-10. *Science* 2000;289:1352-5
 159. Kitani A, Fuss U, Nalamura K, et al. TGF- β 1 mediated suppression of T-helper cell type 1 response occurs by interleukin (IL)-10 induction and IL-12 receptor β 2 chain down-regulation. *J Exp Med* 2000;192:41-52
 160. Monteleone G, Kumbernova A, Croft NM, et al. Blocking Smad7 restores TGF-beta signalling in chronic inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2001;108:601-9
 161. Ina K, Itoh J, Fukushima K, et al. Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl-2/Bax mucosal imbalance. *J Immunol* 1999;163:1081-90
 162. Suzuki A, Sugimura K, Ohtsuka K, et al. Fas/Fas ligand expression and characteristics of primed CD45RO+ T cells in the inflamed mucosa of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1278-83
 163. Atreya R, Mudter J, Finotto S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in Crohn's disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med* 2000;6:583-8
 164. Liu Z, Geboes K, Colpaert S, et al. IL-15 is highly expressed in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production. *J Immunol* 2000;164:3608-15
 165. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN- γ , whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996;157:1261-70
 166. Fais S, Capobianchi MR, Pallone F, et al. Spontaneous release of interferon gamma by lamina propria lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:403-7
 167. Okazawa A, Kanai T, Watanabe M, et al. Th1-mediated intestinal inflammation in Crohn's disease may be induced by activation of lamina propria lymphocytes through synergistic stimulation of interleukin-12 and interleukin-18 without T cell receptor engagement. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3108-17
 168. Mueller C. Tumour necrosis factor in mouse models of chronic intestinal inflammation. *Immunology* 2002;105:1-8
 169. Cominelli F, Pizarro TT. Interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(suppl 2):49-53
 170. Custot T, Lemmers A, Louis E, et al. Profile of soluble cytokine receptors in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:488-95
 171. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383:787-93
 172. Monteleone G, Biancone L, Marasco R, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology* 1997;112:1169-78
 173. Parrelo T, Monteleone G, Gucchiara S, et al. Up-regulation of the IL-12 receptor β 2 chain in Crohn's disease. *J Immunol* 2000;165:7234-9

174. Monteleone G, Parello T, Luzza F, et al. Response of human intestinal lamina propria T lymphocytes to interleukin 12: additive effects of interleukin 15 and 7. *Gut* 1998;43:620-8
175. Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, et al. Interleukin 18 is a potent proliferative factor for intestinal mucosal lymphocytes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:1514-23
176. Simpson SJ, Shah S, Comiskey M, et al. T cell-mediated pathology in two models of experimental colitis depends predominantly on the interleukin 12/signal transducer and activation of transcription (Stat)-4 pathway, but is not conditional on interferon gamma expression by T cells. *J Exp Med* 1998;187:1225-34
177. Kett K, Rognum TO, Brandtzaeg P. Mucosal subclass distribution of immunoglobulin G-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology* 1987;93:919-24
178. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1385-91
179. Das KM, Dasguptaandal A, Geng X. Autoimmunity to cytoskeletal protein tropomyosin. A clue to the pathogenetic mechanism for ulcerative colitis. *J Immunol* 1993;150:2487-93
180. Del Zotto B, Mumolo G, Pronio AM, et al. TGF-beta1 production in inflammatory bowel disease: differing production patterns in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 2003;134:120-26
181. Rogler G, Brand K, Vogl D, et al. Nuclear factor kappa B is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa. *Gastroenterology* 1998;115:357-69
182. Monteleone G, Mann J, Monteleone I, et al. A failure of transforming growth factor-beta1 negative regulation maintains sustained NF-kappaB activation in gut inflammation. *J Biol Chem* 2004;279:3925-32
183. Baldwin AS Jr. The NF-kB and I-kB proteins. *Ann Rev Immunol* 1996;14:649-83
184. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of Toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000;68:7010-17
185. MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, Pender SLF. T cells orchestrate intestinal mucosal shape and integrity. *Immunol Today* 1999;20:505-10
186. Pender SLF, Tickle SP, Docherty AJP, et al. A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut. *J Immunol* 1997;158:1582-90
187. Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, et al. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000;68:1542-8
188. Colombel JF, Reumaux D, Sendid B, et al. Serodiagnostics in IBD. In *The Inflammatory Bowel Disease Yearbook 2003*. Edited by Bernstein CN. London: Remedica;2003:63-78
189. Sendid B, Colombel JF, Jacquinet PM, et al. Specific antibody response to ologomannosidic epitopes in Crohn's disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:219-26
190. Vernier G, Sendid B, Poulain D, et al. Relevance of serologic studies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:482-7

191. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002;123:689-99
192. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:192-201
193. Vasiliasuskas EA, Plevy SE, Landers CJ, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology* 1996;110:1810-9
194. Klebl FH, Bataille F, Berthea CR, et al. Association of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies with Vienna classification subtypes of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:302-7
195. Vasiliasuskas EA, Kam LY, Karp LC, et al. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogenous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut* 2000;47:487-96
196. Mow WS, Vasiliasuskas EA, Lin YC, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:414-24
197. Walker LJ, Aldhous MC, Drummond HE, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in Crohn's disease are associated with disease severity but not NOD2/CARD15 mutations. *Clin Exp Immunol* 2004;135:490-6
198. Cruyssen BV, Peeters H, Hoffman IE, et al. CARD15 polymorphisms are associated with anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in Caucasian Crohn's disease patients. *Clin Exp Immunol* 2005;140:354-9
199. Annese V, Piepoli A, Perri A, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mammalian antibodies in inflammatory bowel disease: comparison of different assays and correlation with clinical features. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1143-52
200. Saibeni S, Folli C, de Franchis R, et al. Diagnostic role and clinical correlates of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with IBD. *Dig Liver Dis* 2003;35:862-8
201. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Laimers CBHW, et al. Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1541-6
202. Lennard-Jones J, Shivananda S, and the EC-IBD Study Group. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:353-9
203. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518-32
204. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i1-15
205. Sachar DB, Andrews H, Farmer RG, et al. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. Working Team Report 4. *Gastroenterol Int* 1992;3:141-154

206. Oberhuber G, Stangi PC, Vogelsang H, et al. Significant association of strictures and internal fistula formation in Crohn's disease. *Virchows Arch* 2000;437:293-7
207. Steinhart AH, Girgrah N, McLeod RS. Reliability of a Crohn's disease clinical classification scheme based on disease behaviour. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:228-34
208. Gashe C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15
209. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behavior of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82
210. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD 15 genotype. *Gut* 2003;52:552-7
211. Smith BR, Arnott RID, Drummond HE, et al. Disease localization, Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, and NOD2/CARD15 genotype influence the progression of behavior in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:521-8
212. Cosnes J, Catan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behaviour in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50
213. Swartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80
214. Bell SJ, Williams AB, Wisel P, et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1145-51
215. Shivananda S, Pena AS, Nap M, et al. Epidemiology of Crohn's disease in Regio Leiden, the Netherlands: a population study from 1979 to 1983. *Gastroenterology* 1987;93:966-74
216. Kildeo S, Breckan R, Norgaard K, et al. The incidence of Crohn's disease in northern Norway from 1983 to 1986. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:1265-70
217. Tragnone A, Hanau C, Bazzocchi G, et al. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in Bologna, Italy-incidence and risk factors. *Digestion* 1993;54:183-8
218. Μάντζαρης ΓΙ, Πετράκη Κ, Πετράκη Κ, κα. Μεταβολές του πληθυσμού των ασθενών με νόσο Crohn στην Ελλάδα. 24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 6-9 Νοεμβρίου 2004, Αθήνα. Τόμος περιλήψεων, AA119 (σελ. 47)
219. Κατσάνος ΚΧ, Χριστοδούλου Δ, Κογεβίνας Α, κα. Επιδημιολογική καταγραφή της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων στην ΒΔ Ελλάδα (1981-2003). 24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 6-9 Νοεμβρίου 2004, Αθήνα. Τόμος περιλήψεων, AA070 (σελ. 35)
220. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CBHW, et al. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1467-71
221. Fielding JF, Toye KM, Beton DC, et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum. *Gut* 1970;11:1001-6

222. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980;21:525-7
223. Steinberg DM, Cook WT, Alexander-Williams J. Abscess and fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1973;14:865-9
224. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, et al. The National Cooperative Crohn's Disease Study: Extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979;77:914-20
225. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology* 2004;126:1550-60
226. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661-5
227. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, et al. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:643-6
228. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976;70:439-44
229. Gollop JH, Phillips SF, Melton III LJ, et al. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-82. *Gut* 1988;29:49-56
230. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706
231. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, et al. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America. A systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:51-60
232. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, et al. Clinical course during the first year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in south-eastern Norway, 1990-3. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1005-12
233. Silverstein MD, Loftus EV Jr, Sandborn W, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117:49-57
234. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;105:1716-23
235. Solem CA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Small intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:32-5
236. Jess T, Loftus EV Jr, Velavos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-46
237. Farrokhyar F, Swarbrick ET, Grace RH, et al. Low mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease in three regional centers in England. *Am J Gastroenterol* 2001;96:501-7
238. Jess T, Winther K, Munkholm P, et al. 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
239. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, et al. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;103:954-60

240. Nordenholtz KE, Stowe SP, Stormont JM, et al. The cause of death in inflammatory bowel disease: A comparison of death certificates and hospital charts in Rochester, New York. *Am J Gastroenterol* 1995;90:927-32
241. Palli P, Trallori G, Saieva C, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence study. *Gut* 1998;42:175-9
242. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut* 2006;55:510-8
243. Stenson WF, Korzenik J. Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, Karlowitz N, Laine L, Owayang C, Powell DW, editors. *Textbook of Gastroenterology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2003. p 1699-1759
244. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, et al. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:139-47
245. Witte J, Shivananda E, Lennard-Jones JE, et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: Mortality, morbidity, and therapeutic management of a 796-person inception cohort. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1272-7
246. Archimandritis AJ, Kourtasas D, Sougioultzis S, et al. Inflammatory bowel disease in Greece – a hospital based clinical study of 172 consecutive patients. *Med Sci Monit* 2002;8:CR158-64
247. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Changes in extent of ulcerative colitis. A study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260-6
248. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: preliminary report on a therapeutic trial. *BMJ* 1954;2:375-8
249. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Part II: Long-term prognosis. *Gut* 1963;4:309-15
250. Bonnevie O, Binder V, Anthonisen P, et al. The prognosis of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1974;9:81-9
251. Myers A, Humphreys DM, Cox EV. A ten-year follow-up of haemorrhagic proctitis. *Postgrad Med J* 1976;52:224-8
252. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11
253. Stewenius J, Adnerhill I, Ekelund GR, et al. Risk of relapse in new cases of ulcerative colitis and indeterminate colitis. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1019-25
254. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:364-8
255. Gan AI, Beck PL. A new look at toxic megacolon. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2363-71
256. Edwards FC, Truelove SC. Course and prognosis of ulcerative colitis. Part IV. Carcinoma of the colon. *Gut* 1964;5:15-22
257. Lennard-Jones JE, Morson BC, Ritchie JK, et al. Cancer in colitis: assessment of the individual risk by clinical and histological criteria. *Gastroenterology* 1977;73:1280-9

258. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-33
259. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-95
260. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:
261. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8
262. van Staa TP, Card T, Logan RF, et al. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease. *Gut* 2005;54:1573-8
263. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1444-51
264. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: Follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology* 2003;125:1576-82
265. Τζαρδή Μ, Ζώης Ε. Ιστολογική διάγνωση και διαφορική διάγνωση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντεροπάθειας. ΙΦΕΝ και δυσπλασία. Στο: Φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, η ελληνική κατάθεση. Εκδοτική επιμέλεια: Μουζάς Ι, Εμμανουηλίδης Τ, Κουρούμαλης Η. Αθήνα 2001. Σελ. 143-52
266. Silverstein FE, Tytgat GNJ. Ulcerative colitis. In: Atlas of Gastrointestinal Endoscopy, 3rd edition. Silverstein FE, Tytgat GNJ (editors). London: Mosby Inc; 1997. pp 294-317
267. Maglinte DD, Chernish SM, Kelvin FM, et al. Crohn disease of the small intestine: accuracy and relevance of enteroclysis. *Radiology* 1992;184:541-5
268. Toms AP, Barltrop A, Freeman AH. A prospective randomized study comparing enteroclysis with small bowel follow-through examinations in 244 patients. *Eur Radiol* 2001;11:1155-60
269. Nolan DJ, Gourtsoyiannis NC. Crohn's disease of the small intestine: a review of the radiological appearances in 100 consecutive patients examined by a barium infusion technique. *Clin Radiol* 1980;31:597-603
270. Γραμματικάκης Ι, Τρίτου Ι, Γκουρτσογιάννης Ν. Απεικονιστική διερεύνηση στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους. Στο: Φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, η ελληνική κατάθεση. Εκδοτική επιμέλεια: Μουζάς Ι, Εμμανουηλίδης Τ, Κουρούμαλης Η. Αθήνα 2001. Σελ. 127-43.
271. Fireman Z, Mahajna E, Broide E, et al. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003;52:390-2
272. Maconi G, Bollani S, Bianchi Porro G. Ultrasonographic detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:1643-8
273. Esteban JM, Aleixandre A, Hurtado MJ, et al. Contrast-enhanced power Doppler ultrasound in the diagnosis and follow-up of inflammatory abdominal masses in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:253-9
274. Parente F, Maconi G, Bollani S, et al. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures. *Gut* 2002;50:490-5

275. Parente F, Greco S, Molteni M, et al. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. *Gut* 2004;53:1652-7
276. Schwartz DA, Eieserma MJ, Dudiak KM, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;121:1064-72
277. Goldberg HI, Gore RM, Margoulis AR, et al. Computed tomography in the evaluation of Crohn's disease. *AJR* 1983;140:227-82
278. Hara AK, Leighton JA, Heigh RI, et al. Crohn disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. *Radiology* 2006;238:128-34
279. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005;54:1721-7
280. Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J, et al. Assessment of Crohn's disease activity in the small bowel with MR and conventional enteroclysis: preliminary reports. *Eur Radiol* 2004;14:1017-24
281. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:29-34
282. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine* 1976;55:401-12
283. Danzi T. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Int Med* 1988;148:297-302
284. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116-22
285. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1307-13
286. Palm O, Moum B, Jahnsen J, et al. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatology* 2001;40:1256-61
287. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91
288. Russell AS. Arthritis, inflammatory bowel disease and histocompatibility antigens. *Ann Int Med* 1977;86:820-1
289. Hyla JF, Franck WA, Davis JS. Lack of association of HLA B27 with radiographic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 1976;3:196-200
290. Snook JA, de Silva HJ, Jewell JP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Quart J Med* 1989;269:835-40
291. McGarity B, Davinder SB, Robertson DAF, et al. Primary sclerosing cholangitis: an important and prevalent complication of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:361-4

292. Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1319-23
293. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123:714-8
294. Lisclandrano D, Ranzi T, Carrassi A, et al. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:7-10
295. Koutroubakis IE. Therapy insight: vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:266-72
296. Banner MP. Genitourinary complications of inflammatory bowel disease. *Radiol Clin North Am* 1987;25:199-209
297. Lapidus A, Bangstad M, Astrom M, et al. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1130-2
298. Lorusso D, Leo S, Mossa A, et al. Cholelithiasis in inflammatory bowel disease. A case control study. *Dis Colon Rectum* 1990;33:791-4
299. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Gastroenterology* 1993;104:1293-301.
300. Feagan BG. Editorial: 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:376-78.
301. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2116-24.
302. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i16-35
303. Cottone M, Cammà C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;118:597.
304. Loftus EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:179-89.
305. Sytherland LR, Singleton J, Sessions J, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1071-5.
306. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:674-8.
307. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:328-32.
308. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617-21.
309. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National co-operative Crohn's disease study group: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-869.
310. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn W, et al. The effectiveness of budesonide for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1509-17.

311. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
312. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimising anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593-1610.
313. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405
314. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:862-9
315. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.
316. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
317. Lemann M, Mary JY, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial *Gastroenterology* 2006;130:1054-61
318. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000545.
319. Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42
320. Alfidhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003459.
321. Gionchetti P, Rizello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:93-7
322. Lofberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, et al. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:623-9
323. Safdi M, De Micco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867-71
324. Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:251-6
325. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, on behalf of the IBD section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl V):v1-v16
326. Sutherland L, Roth D, Beck P, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000544
327. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-11

328. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60
329. Chapman RW, Selby WS, Jeweel DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:1210-12
330. Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1998;115:1072-8
331. Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Carrera E, et al. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;15:161-6
332. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1751-9
333. Campell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79-84
334. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73-8
335. Campell S, Ghosh S. Combination immunomodulatory therapy with cyclosporine and azathioprine in corticosteroid-resistant severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2003;35:546-51
336. Gionchetti P, Rizello F, Habal F, et al. Standard treatment of ulcerative colitis. *Dig Dis* 2003;21:157-67
337. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76
338. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:231-3
339. Vind I, Petersen N, Langholz E, et al. Decreasing frequency of IBD related surgery in Copenhagen county and city. *Gut* 2005;54(Suppl II):A5
340. Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease-based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26:146-50
341. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, et al. Clinical outcome of Crohn's disease: Analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:306-13
342. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985;88:1818-25
343. Tytgat GN, Mulder CJ, Brummelkamp WH. Endoscopic lesions in Crohn's disease early after ileocecal resection. *Endoscopy* 1988;20:260-2
344. Becker JM. Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:371-90

345. Chardavoine R, Flint GW, Pollack S, et al. Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1986;29:495-502
346. Lock MR, Farmer RG, Fazio VW, et al. Recurrence and reoperation for Crohn's disease: the role of disease location in prognosis. *N Engl J Med* 1981;304:1586-8
347. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988;29:588-92
348. McDonald PJ, Fazio VW, Farmer RG, et al. Perforating and non-perforating Crohn's disease: an unpredictable guide to recurrence after surgery. *Dis Colon Rectum* 1989;32:117-20
349. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;115:259-67
350. Whelam G, Farmer RG, Fazio VW, et al. Recurrence after surgery in Crohn's disease: relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology* 1985;88:1826-33
351. Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Gut* 1990;31:329-33
352. Hendriksen C, Kreiner S, Binder V. Long term prognosis in ulcerative colitis-based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26:158-63
353. Goudet P, Dozois RR, Kelly KA, et al. Changing referral patterns for surgical treatment of ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc* 1996;71:743-7
354. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos ON, et al. Ulcerative colitis in Greece: clinicoepidemiological data, course, and prognostic factors in 413 consecutive patients. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:204-10

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Crohn είναι μια ετερογενής κλινική οντότητα με ευρύ φάσμα ανατομικής εντοπίσεως, κλινικής βαρύτητας και επιπλοκών.^{1,2} Η συμπεριφορά της νόσου Crohn αντιπροσωπεύει ένα από τα σπουδαιότερα χαρακτηριστικά της αφού σχετίζεται τόσο με ένα σημαντικό φάσμα επιπλοκών όσο και με την συχνότητα χειρουργικών επεμβάσεων.^{3,4} Πληθώρα συγγραφέων χρησιμοποίησε πλειάδα ταξινομήσεων σχετικά με την συμπεριφορά της νόσου.³⁻⁶ Έτσι προτάθηκε η ταξινόμηση της Βιέννης η οποία βασίζεται σε καλώς και αυστηρά καθοριζόμενα χαρακτηριστικά της νόσου (πίνακας 1).⁷ Επιπρόσθετα, η αναπαραγωγή της κατά Βιέννης ταξινόμησης από διάφορους συγγραφείς έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα.⁸

Ωστόσο, η συμπεριφορά της νόσου Crohn (όπως αυτή καθορίζεται στην κατά Βιέννη ταξινόμηση) αποδείχτηκε-αντίθετα από την εντόπιση-ένα μάλλον ασταθές στον χρόνο φαινοτυπικό χαρακτηριστικό.⁹ Η πλειοψηφία των ασθενών με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διαιτράινουσα νόσος) παρουσιάζουν B2 (στενωτική νόσος) ή B3 (διαιτράινουσα ή συριγγική νόσος) επιπλοκές με την πάροδο του χρόνου.⁹⁻¹⁴ Στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn η ενδοκοιλιακή συριγγική νόσος και η περιεδρική νόσος ταξινομούνται ως B3 συμπεριφορά.⁷ Αρκετοί συγγραφείς αμφισβήτησαν την κοινή ταξινόμηση αφού για αυτούς πρόκειται για διαφορετικές κλινικές οντότητες, με διαφορετική κλινική πορεία, πρόγνωση, και επιπλοκές.^{10,13,15} Άλλοι συγγραφείς, χρησιμοποιώντας διαφορετική της Βιέννης ταξινόμηση της διαιτράινουσας νόσου κατέληξαν στο ότι η ενδοκοιλιακή συριγγική και η περιεδρική νόσος εμπλέκουν διαφορετικούς μεταξύ τους ανοσολογικούς μηχανισμούς.¹⁶

Σε ικανό ποσοστό ασθενών με ελκώδη ορθίτιδα και αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση η νόσος επεκτείνεται κεντρικά με την πάροδο του χρόνου, προσβάλλοντας πλέον εκτεταμένα τμήματα του παχέος εντέρου.¹⁷⁻³⁹ Η κεντρική επέκταση της νόσου θεωρείται συμβάν ιδιαίτερης σημασίας αφού σχετίζεται με σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις, με την ανάγκη συχνότερης ενδοσκοπικής επιστάσις, με εντονότερη και πλέον πολύπλοκη φαρμακευτική αγωγή, και με αυξημένη συχνότητα ολικής κολεκτομής.^{21-23,40,41} Τα ποσοστά των ασθενών που παρουσιάζουν κεντρική επέκταση είναι αλληλοσυγκρουόμενα αφού διαφορετικοί συγγραφείς χρησιμοποίησαν κατά καιρούς διαφορετικές ταξινομήσεις της εκτάσεως της νόσου κατά την διάγνωση (ορθίτιδα^{17,20,24-26,42} ή ορθοσιγμοειδίτιδα^{21,22,23,38}), διαφορετικό τρόπο αναφοράς της συχνότητας της κεντρικής επέκτασεως (απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά^{19-21,24,28-37,39} ή

ανάλυση επιβίωσης^{17,22,23,25,26,38,42}), και διαφορετικό τρόπο επικυρώσεως της αρχικής και τελικής εκτάσεως της νόσου (ενδοσκοπικό^{19,24-26,37,42} ακτινολογικό,²⁰ ή συνδυασμό περιφερικής κολονοσκόπησης και βαριούχου υποκλυσμού^{17,21,22,23,38}).

Αρκετοί συγγραφείς μελέτησαν την κλινική πορεία και τις επιπλοκές των Ελλήνων ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn.⁴³⁻⁴⁷ Οι εργασίες τους ωστόσο προέρχονταν από μεγάλα νοσοκομεία των Αθηνών, άρα οι ομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν δεν μπορούν να θεωρηθούν ότι αντιστοιχούν σε αντιπροσωπευτικό της χώρας μας δείγμα ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο. Επιπρόσθετα, η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων ήταν ατελής αφού αυτά παρουσιάστηκαν ως απλά ποσοστά επί του συνόλου και δεν επιχειρήθηκε ανάλυση επιβίωσης. Το Γαστρεντερολογικό τμήμα του ΠΑΓΝΗ συλλέγει δεδομένα σχετικά με τους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο από το 1989.^{48,49} Λόγω της σχετικής απομόνωσης της Κρήτης, της υπάρξεως έως προσφάτως μικρού μόνο αριθμού ιδιωτών Γαστρεντερολόγων, και της λειτουργίας μόνο δυο εξειδικευμένων Γαστρεντερολογικών τμημάτων σε ολόκληρο το νησί (εκ των οποίων μόνο το ένα-το ΠΑΓΝΗ-διαθέτει οργανωμένη κλινική), η ομάδα ασθενών του ΠΑΓΝΗ μπορεί να θεωρηθεί ότι συμπεριλαμβάνει ένα ομοιογενές και αντιπροσωπευτικό της χώρας μας δείγμα ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν-χρησιμοποιώντας αναλύσεις επιβίωσης-η κλινική πορεία και οι επιπλοκές των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο, και η συχνότητα και οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι σχετίζονται με την κεντρική επέκταση της νόσου σε ασθενείς με ελκώδη ορθίτιδα και αριστερή ελκώδη κολίτιδα κατά την διάγνωση, την αλλαγή της συμπεριφοράς της νόσου Crohn σε ασθενείς με B1 (μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα) και B2 (στενωτική) νόσο κατά την διάγνωση, την σταθερότητα στον χρόνο της εκφράσεως του B3 φαινοτύπου της νόσου Crohn (διατιτραίνουσα μορφή), την λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και την χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η συλλογή των στοιχείων των ασθενών του Γαστρεντερολογικού τμήματος του ΠΑΓΝΗ βασίστηκε στην ενδελεχή μελέτη παλαιότερων αρχείων και καταγραφών άλλων Γαστρεντερολόγων ιατρών, στην αναζήτηση των ενημερωτικών σημειωμάτων, των καρτών των εξωτερικών ιατρείων, των ενδοσκοπικών, ακτινολογικών και ιστολογικών εκθέσεων, και των φακέλων νοσηλείας των ασθενών. Η ομάδα των ασθενών του Γαστρεντερολογικού τμήματος του ΠΑΓΝΗ εμπλουτίστηκε με την

αντίστοιχη-μικρότερη-ομάδα των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο οι οποίοι παρακολουθούνται ή νοσηλεύτηκαν στο Βενιζέλειο ΓΝΗ από την έναρξη λειτουργίας του Γαστρεντερολογικού τμήματος το 1996. Ακολούθησε προσωπική συνέντευξη ή τηλεφωνική επικοινωνία με ασθενείς στους οποίους η διάγνωση έγινε πριν από το 1989 ή εκτός Κρήτης, και με ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχαν διαθέσιμα αρκετά στοιχεία, υπήρχαν χρονικές ανακολουθίες ή χρονικά κενά, ή χρειάστηκε να επιβεβαιωθούν διαγνωστικές, θεραπευτικές, ή άλλες αναφορές. Η συλλογή των στοιχείων ολοκληρώθηκε στις 31/1/2004.

Έτσι, κατεγράφη σε ηλεκτρονική μορφή η φυσική ιστορία και τα επιμέρους χαρακτηριστικά 736 ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (498 με ελκώδη κολίτιδα και 238 με νόσο Crohn). Από την προαναφερθείσα ομάδα, μελετήθηκαν τελικά 372 ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (256 με ελκώδη κολίτιδα και 116 με νόσο Crohn) οι οποίοι πληρούσαν τα κάτωθι κριτήρια:

1. Επιβεβαιωμένη-μέσω κλινικών, ακτινολογικών, ενδοσκοπικών, και ιστολογικών κριτηρίων-διάγνωση ελκώδους κολίτιδας ή νόσου Crohn.^{2,50} Οι ασθενείς με αρχική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας ή νόσου Crohn στους οποίους αργότερα άλλαξε η διάγνωση σε νόσο Crohn, ή αντίστοιχα, ελκώδη κολίτιδα, συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη με την οριστική διάγνωση της νόσου. Αντίθετα, οι ασθενείς με αρχική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας ή νόσου Crohn οι οποίοι σε 2^ο χρόνο επαναταξινομήθηκαν ως πάσχοντες από ενδιάμεσου τύπου κολίτιδα δεν συμπεριλήφθηκαν στην τρέχουσα μελέτη.
2. Σαφή και λεπτομερή εκτίμηση της εκτάσεως της νόσου κατά την διάγνωση στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και της συμπεριφοράς και της εκτάσεως της νόσου κατά την διάγνωση στους ασθενείς με νόσο Crohn. Η συλλογή αυτών των στοιχείων βασίστηκε στην ειλεοκολonosκόπηση (σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn), και στην γαστροσκόπηση ή/και την εντερόκλυση ή/και την κοιλιακή υπολογιστική τομογραφία ή/και τις χειρουργικές εκθέσεις (στους ασθενείς με νόσο Crohn). Οι προαναφερθείσες διαγνωστικές μέθοδοι εφαρμόστηκαν συστηματικά στους ασθενείς των οποίων η διάγνωση έγινε μετά το 1989. Οι σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι δεν είχαν ωστόσο εφαρμοστεί ή είχαν εφαρμοστεί αποσπασματικά σε ένα μικρό αριθμό ασθενών των οποίων η διάγνωση είχε γίνει πριν από το 1989. Σε αυτήν την ομάδα ασθενών μελετήθηκαν τα ενημερωτικά νοσηλείας, οι εκθέσεις των περιφερικών κολonosκοπήσεων και των βαριούχων

υποκλυσμών και γευμάτων, των διαβάσεων του λεπτού εντέρου, ή/και των χειρουργικών εκθέσεων.

3. Συνεχή και αδιάλειπτη παρακολούθηση τουλάχιστον 60 μηνών από την χρονική στιγμή της διάγνωσης.

Στην συντριπτική τους πλειοψηφία (92.2%) οι ασθενείς είχαν γεννηθεί και διέμεναν μόνιμα στην Κρήτη. Υπήρχαν διαθέσιμα πρόσφατα κλινικά στοιχεία (εντός των τελευταίων 2 ετών) για το 57.8% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (148 ασθενείς) και το 85.3% των ασθενών με νόσο Crohn (99 ασθενείς). Η διάγνωση έγινε μετά το 1989 σε 93 από τους 116 ασθενείς με νόσο Crohn (80.1%) και σε 142 από τους 256 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (55.4%). Την ομάδα ασθενών του Γαστρεντερολογικού τμήματος του ΠΑΓΝΗ αποτελούσαν 101 ασθενείς με νόσο Crohn και 225 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Η ομάδα ασθενών του Γαστρεντερολογικού τμήματος του Βενιζέλειου ΓΝΗ ήταν πολύ μικρότερη (15 ασθενείς με νόσο Crohn και 31 με ελκώδη κολίτιδα). Η παρακολούθηση των ασθενών γινόταν σύμφωνα με τις μεμονωμένες ανάγκες τους ή επί τη βάσει προκαθορισμένων επισκέψεων στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία. Πλήρης διερεύνηση (κλινική ή/και ενδοσκοπική ή/και απεικονιστική) γινόταν συνήθως σε περίπτωση υποτροπής.

Η έκταση της ελκώδους κολίτιδας καθορίστηκε ως εξής: ορθίτιδα (νόσος η οποία προσβάλλει μόνο το ορθό), αριστερή κολίτιδα (νόσος η οποία προσβάλλει το ορθό και εκτείνεται κεντρικά προσβάλλοντας και το σιγμοειδές ή/και το κατιόν κόλον), και εκτεταμένη κολίτιδα (νόσος η οποία προσβάλλει το ορθό και το αριστερό κόλον και εκτείνεται κεντρικά προσβάλλοντας και το εγκάρσιο κόλον ή/και το ανιόν κόλον ή/και το τυφλό). Ως κεντρική επέκταση της νόσου καθορίστηκε η ανεύρεση σε μεταγενέστερη της διάγνωσης ενδοσκόπηση μακροσκοπικής φλεγμονής επεκτεινόμενης πέραν των 15 εκ από τον δακτύλιο (σε ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση) ή πέραν της αριστερής κολικής καμπής (σε ασθενείς με αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση). Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών των οποίων η διάγνωση είχε γίνει πριν το 1989, η τεκμηρίωση της κεντρικής επεκτάσεως ή της απουσίας της βασίστηκε στα ευρήματα του συνδυασμού περιφερικής κολονοσκόπησης (ορθοσιγμοειδοσκόπησης) και βαριούχου υποκλυσμού. Επί ανευρέσεως κεντρικής επεκτάσεως σημειωνόταν η χρονική στιγμή της επεκτάσεως και η τελική έκταση της νόσου. Επί μη ανευρέσεως κεντρικής επεκτάσεως σημειωνόταν η χρονική διάρκεια τόσο της κλινικής όσο και της ενδοσκοπικής παρακολούθησης. Η έκταση της νόσου θεωρήθηκε σταθερή σε ασθενείς των οποίων η νόσος βρισκόταν σε κλινική ύφεση, οι

ασθενείς δε αυτοί ταξινομήθηκαν με βάση τα ενδοσκοπικά ευρήματα της τελευταίας χρονικά ενδοσκοπήσεως.

Η κλινική ταξινόμηση των ασθενών με νόσο Crohn έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της Βιέννης (πίνακας 1).⁷ Έτσι, κάθε ασθενής ταξινομήθηκε με βάση την ηλικία του κατά την διάγνωση (A, πίνακας 1), την εντόπιση (L, πίνακας 1) και την συμπεριφορά (B, πίνακας 1) της νόσου. Σύμφωνα με τις οδηγίες της κατά Βιέννης ταξινομήσεως της νόσου Crohn, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως έχοντες L1 (νόσος τελικού ειλεού), L2 (νόσος παχέος εντέρου), L3 (νόσος τελικού ειλεού και παχέος εντέρου), ή L4 (νόσος ανώτερου πεπτικού) εντόπιση σύμφωνα με την πλέον εκτεταμένη εντερική προσβολή η οποία κατέστη δυνατό να τεκμηριωθεί (ενδοσκοπικά, ιστολογικά, ακτινολογικά ή χειρουργικά) πριν από την χρονική στιγμή της 1^{ης} χειρουργικής επεμβάσεως. Η συμπεριφορά της νόσου καθορίστηκε ως B1 (μη στενωτική και μη διαιτηραίνουσα νόσος), B2 (στενωτική νόσος), ή B3 (διαιτηραίνουσα νόσος) κατά την χρονική στιγμή της διαγνώσεως, κατά την διάρκεια της παρακολούθησης, και κατά το τέλος της περιόδου παρακολούθησης. Σε περίπτωση αλλαγής της συμπεριφοράς από B1 ή B2 σε B3 σημειωνόταν τόσο η χρονική στιγμή όσο και το κλινικό ή απεικονιστικό πλαίσιο τεκμηριώσεως της. Οποιαδήποτε περιτονίτιδα, ακόμη και στην περίπτωση εκείνη που η θέση της διατήσεως δεν κατέστη δυνατό να τεκμηριωθεί, θεωρήθηκε ως B3 νόσος. Ορισμένοι ασθενείς είχαν αρχικά στενωτική νόσο και ακολούθως εμφάνισαν ενδοκοιλιακή συριγγική ή περιεδρική νόσο. Όπως πρότειναν προηγουμένως άλλοι συγγραφείς, η συμπεριφορά της νόσου ταξινομήθηκε ως αρχικά B2 και ακολούθως B3 όταν το χρονικό διάστημα μεταξύ των δυο συμβάντων ήταν μεγαλύτερο του έτους.¹¹ Στην αντίθετη περίπτωση, η νόσος θεωρείτο ως B3 (διαιτηραίνουσα) εξ αρχής. Ορισμένοι ασθενείς είχαν περιεδρική νόσο για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα προ της διαγνώσεως της νόσου Crohn. Σύμφωνα με τις προτάσεις άλλων συγγραφέων, και προκειμένου να διευκολυνθεί η στατιστική αναλογιστική ανάλυση, θεωρήθηκε ότι αυτοί οι ασθενείς ανέπτυξαν τις περιεδρικές επιπλοκές την επόμενη της διαγνώσεως ημέρα.⁵¹ Ο όρος 'χειρουργική επέμβαση' σε ασθενείς με νόσο Crohn καλύπτει μόνο τις εντερεκτομές. Έτσι, δεν θεωρήθηκαν χειρουργικές επεμβάσεις και δεν συμπεριλήφθηκαν στις στατιστικές αναλύσεις οι πλαστικές των στενώσεων, οι παρακαμπτήριες επεμβάσεις που ενδεχομένως έγιναν στα πλαίσια αντιμετώπισης των επιπλοκών της νόσου, οι επεμβάσεις οι οποίες έγιναν για διαγνωστικούς λόγους και οι επεμβάσεις για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της περιεδρικής νόσου.

Η κλινική πορεία της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας ταξινομήθηκε σύμφωνα με τις προτάσεις άλλων συγγραφέων ως εξής: ύφεση μετά την διάγνωση (απουσία κλινικής δραστηριότητας σε ολόκληρο το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης μετά την διάγνωση), χρόνια υποτροπιάζουσα νόσος (έτη χωρίς κλινική δραστηριότητα μεταξύ ετών με κλινικές υποτροπές, ή έτη με διαλείπουσα δραστηριότητα {δηλαδή με κλινική ύφεση πέραν του ενός μηνός χωρίς την χρήση κορτικοστεροειδών}), και χρόνια ενεργός νόσος (συνεχής κλινική δραστηριότητα σε ολόκληρο το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης μετά την διάγνωση).⁵²

Ο υπολογισμός του αριθμού των υποτροπών μετά την διάγνωση βασίστηκε στην μελέτη των σημειώσεων των καρτών των εξωτερικών ιατρείων και στην καταγραφή των εισαγωγών των ασθενών στα αντίστοιχα Γαστρεντερολογικά τμήματα. Ο όρος ‘υποτροπή’ αναφέρεται σε κάθε κλινικό συμβάν το οποίο σχετιζόταν με την νόσο και το οποίο για να αντιμετωπιστεί απαιτήσε την τροποποίηση της προηγούμενης θεραπείας ή την έναρξη θεραπείας στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν καμιά αγωγή. Προκειμένου να υπολογιστεί ο μέσος αριθμός υποτροπών χρησιμοποιήθηκε το πηλίκο του κλάσματος του αριθμού των υποτροπών μετά την διάγνωση προς τα αντίστοιχα έτη παρακολούθησης κάθε ασθενούς (ΚΑΥΕΠ, κλάσμα αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης). Προκειμένου να υπολογιστούν οι υποτροπές στους ασθενείς με χρόνια ενεργό πορεία μελετήθηκαν προσεκτικά τα διακριτά κλινικά επεισόδια επιδεινώσεως της προυπάρχουσας και μονίμου συμπτωματολογίας τα οποία για να αντιμετωπιστούν απαιτήσαν τροποποίηση της προηγούμενης θεραπείας. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ως καπνιστές εάν κάπνιζαν τουλάχιστον 7 τσιγάρα ημερησίως και ως μη καπνιστές εάν δεν είχαν καπνίσει ποτέ ή εάν είχαν διακόψει το κάπνισμα προ της διαγνώσεως.¹⁰ Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ως έχοντες οικογενειακό ιστορικό ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντερικής νόσου εάν υπήρχε τεκμηριωμένη διάγνωση νόσου Crohn ή ελκώδους κολίτιδας σε οποιοδήποτε συγγενή, ανεξαρτήτως του βαθμού συγγένειας (1^{ου}, 2^{ου}, ή 3^{ου} βαθμού).

Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (\pm standard deviation, SD, σταθερά απόκλιση) ή ως απόλυτες τιμές και ποσοστά επί του συνόλου. Ο μη παραμετρικός έλεγχος έγινε χρησιμοποιώντας το chi square test, ενώ ο παραμετρικός έλεγχος έγινε χρησιμοποιώντας το t test και την ανάλυση διασποράς (one way analysis of variance, ANOVA) με την μέθοδο Bonferroni των πολλαπλών συγκρίσεων. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο 0.05.

Προκειμένου να εκτιμηθεί ο αναλογικός κίνδυνος (actuarial risk) (η πιθανότητα να συμβεί ένα κλινικό γεγονός μια χρονική στιγμή), και οι ανευρεθούν οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι σχετίζονται με την υποτροπή μετά την διάγνωση, με την αλλαγή της συμπεριφοράς της νόσου (σε ασθενείς με νόσο Crohn) ή την κεντρική επέκταση της νόσου (σε ασθενείς με ελκώδη ορθίτιδα και αριστερή κολίτιδα), με την πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και την χειρουργική επέμβαση μετά την διάγνωση, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση επιβίωσης με την κατά Kaplan-Meier μέθοδο και το log-rank test,^{53,54} και η κατά Cox, παλίνδρομη, μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση δεδομένων επιβίωσης (αναλογική παλινδρόμηση κινδύνου του Cox), στην οποία η μεταβλητή μελέτης του αποτελέσματος είναι ο χρόνος για την εμφάνιση ενός γεγονότος.⁵⁵

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν όλες οι μεταβλητές εκείνες των οποίων το P ήταν ≤ 0.2 προκειμένου να αποσαφηνιστούν τυχόν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υπό ανάλυση μεταβλητών οι οποίες ενδεχομένως θα επηρέαζαν τον βαθμό της στατιστικής σημαντικότητας.⁵⁶ Τόσο στην μονοπαραγοντική όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση η τιμή της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05. Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής αναλύσεως παρουσιάζονται ως λόγοι επιπτώσεων (Hazard ratios, HR) με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% Confidence Intervals, CI). Ο λόγος επιπτώσεων εκφράζει την πιθανότητα της εμφάνισης μιας νόσου ή μιας κλινικής κατάστασης σε όσους έχουν εκτεθεί σε ένα συγκεκριμένο παράγοντα σε σύγκριση με όσους δεν έχουν εκτεθεί στον εν λόγω παράγοντα, για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της ηλικίας κατά την διάγνωση στον υπό διερεύνηση αναλογικό κίνδυνο, χρησιμοποιήθηκε στους ασθενείς με νόσο Crohn η κατά Βιέννη ταξινόμηση της ηλικίας κατά την διάγνωση (πίνακας 1). Η κατηγοριοποίηση των υπόλοιπων αριθμητικών δεδομένων (χρονικό διάστημα έως την διάγνωση και έως την 1^η υποτροπή μετά την διάγνωση, μέσος κατά έτος παρακολούθησης αριθμών υποτροπών, ηλικία κατά την διάγνωση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα) έγινε χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές των αντίστοιχων μεταβλητών και ακολούθως ταξινομώντας τους ασθενείς σε δυο κατηγορίες (ανάλογα με το εάν η αντίστοιχες τιμές ήταν μεγαλύτερες ή μικρότερες των μέσων τιμών).

Η στατιστική ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα SPSS και το πρόγραμμα EpiInfo (της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Νόσος Crohn

Χαρακτηριστικά των ασθενών με νόσο Crohn

Μελετήθηκαν 116 ασθενείς με νόσο Crohn. Η μέση χρονική περίοδος παρακολούθησης ήταν 10.5 έτη (εύρος: 5-45.5 έτη). Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την διάγνωση αναφέρονται στον πίνακα 2. Όταν τα προαναφερθέντα δεδομένα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα στοιχεία των υπόλοιπων 122 ασθενών με νόσο Crohn (οι οποίοι ήταν μεν καταγεγραμμένοι στο αρχείο των ασθενών, αλλά η χρονική διάρκεια παρακολούθησης τους ήταν μικρότερη των 60 μηνών από την διάγνωση και έτσι δεν συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη) δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (πίνακας 2).

Οι 116 ασθενείς με νόσο Crohn ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια της Βιέννης (πίνακας 1). Η κατά Βιέννη ταξινόμηση των ασθενών σύμφωνα με την συμπεριφορά της νόσου κατά την διάγνωση περιγράφεται στον πίνακα 3Α.

Μεταξύ των 21 ασθενών με B3 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (πίνακας 2) υπήρχαν 11 ασθενείς (52.3%) με ενδοκοιλιακή διαιτηραίνουσα νόσο, και 10 ασθενείς με περιεδρική νόσο. Δέκα ασθενείς (8.6%) είχαν L4 εντόπιση (πίνακας 2). Πλην του ανώτερου πεπτικού, υπήρχε ταυτόχρονη προσβολή του ειλεού σε ένα ασθενή, του παχέος εντέρου σε 2 ασθενείς, και αμφοτέρων του τελικού ειλεού και του παχέος εντέρου σε 7 ασθενείς.

Το χρονικό διάστημα έως την διάγνωση ήταν σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς της A1 ηλικιακής ομάδας (P: 0.001) (πίνακας 4). Επιπρόσθετα, οι ανήκοντες στην A1 ηλικιακή ομάδα ήταν συχνότερα καπνιστές (P: 0.049) (πίνακας 4). Αν και οι ανήκοντες στην A1 ηλικιακή ομάδα είχαν συχνότερα L3 εντόπιση σε σχέση με τους A2 ασθενείς, το μέγεθος της διαφοράς πλησίασε αλλά δεν άγγιξε την στατιστική σημαντικότητα (P: 0.062) (πίνακας 4). Τέλος, ο μέσος αριθμός των υποτροπών ανά έτος παρακολούθησης ήταν μεγαλύτερος στους A1 ασθενείς έναντι των A2 ασθενών (P: 0.016) (πίνακας 4). Αντίθετα, οι ανήκοντες στην A2 ηλικιακή ομάδα είχαν συχνότερα L2 εντόπιση (P: 0.036) (πίνακας 4).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την διάγνωση και η κλινική πορεία σε σχέση με την εντόπιση της νόσου περιγράφονται στον πίνακα 5. Το χρονικό διάστημα έως την διάγνωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε ασθενείς με L2 εντόπιση έναντι αυτών με μη L2 εντόπιση (P: 0.026) (πίνακας 5), ενώ το μέγεθος της διαφοράς μεταξύ της μέσης τιμής του χρονικού διαστήματος έως την διάγνωση των ασθενών με L3 και μη L3 εντόπιση πλησίασε αλλά δεν άγγιξε την στατιστική σημαντικότητα (P: 0.075)

(πίνακας 5). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της μέσης ηλικίας των ασθενών με L1 και μη L1, L3 και μη L3, και L4 και μη L4 εντόπιση (πίνακας 5). Ωστόσο, το μέγεθος της διαφοράς μεταξύ της μέσης ηλικίας κατά την διάγνωση των ασθενών με L2 και μη L2 εντόπιση μόλις που διέφυγε της στατιστικής σημαντικότητας (P: 0.055), ενώ όταν οι ηλικιακές ομάδες εκφράστηκαν ως A1 και A2, και οι ασθενείς με L2 εντόπιση αντιπαρατέθηκαν αυτών με μη L2 εντόπιση ανευρέθηκε ότι η A2 ηλικιακή ομάδα ήταν συχνότερη σε ασθενείς με L2 εντόπιση (P: 0.036) (πίνακας 5). Επιπρόσθετα, η A1 ηλικιακή ομάδα ήταν περισσότερο συχνή σε ασθενείς με L3 νόσο έναντι αυτών με μη L3 νόσο, αν και το μέγεθος της διαφοράς πλησίασε μόνο και δεν άγγιξε την στατιστική σημαντικότητα (P: 0.062) (πίνακας 5). Το χαμηλότερο ποσοστό καπνιστών παρατηρήθηκε σε ασθενείς με L2 εντόπιση, ωστόσο το μέγεθος της διαφοράς του με το αντίστοιχο ποσοστό των καπνιστών ασθενών με μη L2 εντόπιση πλησίασε μόνο και δεν άγγιξε την στατιστική σημαντικότητα (P: 0.071) (πίνακας 5). Επιπρόσθετα, το μέγεθος της διαφοράς δεν ήταν στατιστικά σημαντικό όταν το ποσοστό των καπνιστών ασθενών με L2 εντόπιση συγκρίθηκε μεμονωμένα με αυτό των ασθενών με L1 (P: 0.084), L3 (P: 0.113) και L4 εντόπιση (P: 0.456).

Οι ασθενείς με L1 εντόπιση είχαν περισσότερο συχνά B2 (P: 0.011) και λιγότερο συχνά B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση έναντι των ασθενών με μη L1 εντόπιση (P: 0.011) (πίνακας 5). Αντίθετα, οι ασθενείς με L2 εντόπιση είχαν περισσότερο συχνά B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση έναντι των ασθενών με μη L2 εντόπιση (P: 0.048) (πίνακας 5). Αν και η χρόνιας υποτροπιάζουσα νόσος ήταν λιγότερο συχνή σε ασθενείς με L3 εντόπιση έναντι αυτών με μη L3 εντόπιση, περισσότερο από το ¼ των ασθενών παρουσίαζε χρόνια ενεργό πορεία (P: 0.023) (πίνακας 5). Το μέγεθος της διαφοράς μεταξύ του μέσου αριθμού υποτροπών ανά έτος παρακολούθησης των ασθενών με L1 και μη L1 εντόπιση πλησίασε αλλά δεν άγγιξε την στατιστική σημαντικότητα (P: 0.053) (πίνακας 5), ενώ ο μέσος αριθμός των υποτροπών ανά έτος παρακολούθησης ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με L3 εντόπιση έναντι αυτών με μη L3 εντόπιση (P: 0.007) (πίνακας 5).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και η πορεία της νόσου σε σχέση με την συμπεριφορά της κατά την διάγνωση περιγράφονται στον πίνακα 6. Η μέση ηλικία κατά την διάγνωση ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με B1 συμπεριφορά έναντι του συνόλου των ασθενών με μη B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (P: 0.015) (πίνακας 6), αλλά και μεμονωμένα έναντι των ασθενών με B2 συμπεριφορά

κατά την διάγνωση (P: 0.005) (πίνακας 6). Οι ασθενείς με μη B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση είχαν συχνότερα L1 εντόπιση (P: 0.011) και λιγότερο συχνά L2 εντόπιση (P: 0.048) έναντι των ασθενών με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (πίνακας 6). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση είχαν συχνότερα L1 εντόπιση σε σύγκριση με τους ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (P: 0.005) (πίνακας 6).

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της πλειονότητας των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των αντρών και γυναικών ασθενών με νόσο Crohn (πίνακας 4). Ωστόσο, ο μέσος αριθμός υποτροπών ανά έτος παρακολούθησης ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες ασθενείς, η δε σύγκριση του μεγέθους της διαφοράς του με τον αντίστοιχο μέσο αριθμό υποτροπών των αντρών ασθενών μόλις που διέφυγε της στατιστικής σημαντικότητας (P: 0.055) (πίνακας 4).

Το 12.9% των ασθενών με νόσο Crohn είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (πίνακας 7). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με θετικό και αρνητικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (πίνακας 4).

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις των ασθενών με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα περιγράφονται στον πίνακα 8. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις (ως σύνολο, αλλά και μεμονωμένα, στην μεγάλη τους πλειοψηφία) ήταν συχνότερες σε ασθενείς με νόσο Crohn σε σχέση με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (πίνακας 8). Ωστόσο, το γαγγραινώδες πυόδερμα, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτις, η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, και η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ήταν το ίδιο συχνές σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn (πίνακας 8).

Υποτροπή μετά την διάγνωση σε ασθενείς με νόσο Crohn

Πέντε έτη μετά την διάγνωση είχαν ήδη υποτροπιάσει 97 από τους 116 ασθενείς με νόσο Crohn (83.6%). Η ανάλυση επιβίωσης υπολόγισε τον δεκάχρονο αναλογικό κίνδυνο υποτροπής σε 97% (95% CI: 95.3%-98.7%) (διάγραμμα 1). Επιπρόσθετα, η ανάλυση επιβίωσης έδειξε ότι ο αναλογικός κίνδυνος υποτροπής μετά την διάγνωση ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με νόσο Crohn σε σχέση με αυτόν των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (διάγραμμα 1). Η αναλογική ανάλυση των μεταβλητών που μελετήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες με τον κίνδυνο υποτροπής μετά την διάγνωση αναφέρεται στον πίνακα 9. Η ανάλυση επιβίωσης έδειξε ότι ο αναλογικός κίνδυνος υποτροπής μετά την διάγνωση ήταν ανεξάρτητος της ηλικίας κατά την διάγνωση, της

συμπεριφοράς κατά την διάγνωση, και της εντοπίσεως της νόσου (πίνακας 9). Ο αναλογικός κίνδυνος υποτροπής μετά την διάγνωση ήταν οριακά παρόμοιος μεταξύ των ασθενών με L1 και μη L1 εντόπιση (πίνακας 9). Καμιά από τις υπό ανάλυση μεταβλητές δεν σχετιζόταν με τον αναλογικό κίνδυνο υποτροπής μετά την διάγνωση στους ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (πίνακας 9).

Αλλαγή της συμπεριφοράς της νόσου σε ασθενείς με νόσο Crohn

Κατά την διάγνωση, το 31% των ασθενών με νόσο Crohn είχαν B2 (15 ασθενείς, 12.9%) ή B3 (21 ασθενείς, 18.1%) συμπεριφορά (πίνακες 2 και 3A). Οι B1 ασθενείς αντιπροσώπευαν ποσοστό 68.9% επί του συνόλου (80 ασθενείς). Ωστόσο, πέντε έτη μετά την διάγνωση, μόνο το 55.1% των ασθενών με νόσο Crohn είχαν B1 συμπεριφορά (64 ασθενείς), στο τέλος δε της μελέτης το ποσοστό αυτό είχε μειωθεί ακόμη περισσότερο, στο 36.2% (42 ασθενείς) (πίνακας 3B).

Κατά την διάρκεια της μελέτης το 47.5% των ασθενών με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (38 ασθενείς) παρουσίασε B2 ή B3 επιπλοκές. Συγκεκριμένα, 11 ασθενείς (13.7%) με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση παρουσίασαν B2 επιπλοκές, ενώ 27 ασθενείς (33.7%) με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση παρουσίασαν B3 επιπλοκές. Επιπρόσθετα, το 20% των ασθενών με B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (3 ασθενείς) παρουσίασε B3 επιπλοκές. Έτσι, στο τέλος της περιόδου μελέτης, 74 ασθενείς (63.7%) είχαν B2 (23 ασθενείς, 19.8%) ή B3 (51 ασθενείς, 43.9%) συμπεριφορά (πίνακας 3B). Η B3 νόσος ήταν συχνότερη σε ασθενείς της A1 ηλικιακής ομάδας (πίνακας 3B, P: 0.044). Σύμφωνα με την ανάλυση επιβίωσης, η δεκάχρονη και εικοσάχρονη επίπτωση της B1 συμπεριφοράς θα μειωθεί από το αρχικό 69% (ποσοστό των ασθενών με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση) σε 38.9% (95% CI: 34%-43.8%), και 12.1% (95% CI: 5.3%-18.9%), αντίστοιχα (διάγραμμα 2).

Υπήρχαν μεγάλες διαφορές στην επίπτωση εμφανίσεως B2 ή B3 νόσου σε σχέση με την εντόπιση της νόσου (διάγραμμα 3). Η επίπτωση της B2 και B3 νόσου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με L1 εντόπιση και μικρότερη σε ασθενείς με L2 εντόπιση (διάγραμμα 3). Η δεκάχρονη επίπτωση εμφανίσεως B2 και B3 επιπλοκών σε ασθενείς με L1 εντόπιση ήταν 85.1% (95% CI: 76.7%-93.5%), ενώ σε ασθενείς με L2 εντόπιση ήταν κατά πολύ μικρότερη, μόλις 34.5% (95% CI: 25.6%-43.4%) (διάγραμμα 3).

Πέντε έτη μετά την διάγνωση, η συμπεριφορά της νόσου είχε αλλάξει στο 20% των ασθενών με αρχικά B1 νόσο (16 από τους 80 ασθενείς). Η ανάλυση επιβίωσης υπολόγισε τον δεκάχρονο και εικοσάχρονο αναλογικό κίνδυνο αλλαγής της

συμπεριφοράς των ασθενών με B1 νόσο κατά την διάγνωση σε 43.6% (95% CI: 37.5%-49.7%), και 82.5% (95% CI: 72.7%-92.3%), αντίστοιχα (διάγραμμα 2). Ο κίνδυνος εμφάνισης B2 και B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση ήταν μικρότερος σε ασθενείς με L2 εντόπιση (διάγραμμα 4).

Σύμφωνα με την ανάλυση επιβίωσης, η L1 εντόπιση, η μη L2 εντόπιση, το κάπνισμα, και η χρόνια ενεργός πορεία σχετιζόνταν-η κάθε μια μεμονωμένα-με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο αλλαγής της συμπεριφοράς σε ασθενείς με B1 νόσο κατά την διάγνωση (πίνακας 10). Χρησιμοποιώντας ωστόσο την κατά Cox ανάλυση (πίνακας 11), οι μοναδικοί παράγοντες οι οποίοι σχετιζόνταν ανεξάρτητα με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο εμφάνισης B2 ή B3 επιπλοκών ήταν η μη L2 εντόπιση (διάγραμμα 5), και το κάπνισμα (διάγραμμα 6). Όταν εξετάστηκαν μεμονωμένα μόνο οι μη καπνιστές ασθενείς με B1 συμπεριφορά στην διάγνωση (39 ασθενείς), ο κίνδυνος εμφάνισης B2 ή B3 επιπλοκών στους ασθενείς που είχαν διακόψει το κάπνισμα πριν από την διάγνωση ήταν παρόμοιος του κινδύνου που διέτρεχαν οι ασθενείς που δεν είχαν καπνίσει ποτέ (P: 0.418).

Η αναλογική ανάλυση των μεταβλητών που μελετήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες με τον κίνδυνο εμφάνισης B2 ή B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση περιγράφεται στον πίνακα 12. Σύμφωνα με την ανάλυση επιβίωσης, η L1 εντόπιση, η μη L2 εντόπιση, το κάπνισμα, και η χρόνια ενεργός πορεία σχετιζόνταν-η κάθε μια μεμονωμένα-με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης B2 επιπλοκών σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (πίνακας 12). Χρησιμοποιώντας ωστόσο την κατά Cox ανάλυση (πίνακας 13), οι μοναδικοί παράγοντες οι οποίοι σχετιζόνταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης B2 επιπλοκών ήταν η L1 εντόπιση (διάγραμμα 7) και το κάπνισμα (διάγραμμα 8). Όταν εξετάστηκαν μεμονωμένα μόνο οι μη καπνιστές ασθενείς με B1 νόσο κατά την διάγνωση (32 ασθενείς), ο κίνδυνος εμφάνισης B2 επιπλοκών στους ασθενείς που είχαν διακόψει το κάπνισμα πριν από την διάγνωση ήταν παρόμοιος του κινδύνου που διέτρεχαν οι ασθενείς που δεν είχαν καπνίσει ποτέ (P: 0.189).

Στην ανάλυση επιβίωσης, η L1 εντόπιση, η μη L2 εντόπιση και το κάπνισμα σχετιζόνταν-η κάθε μια μεμονωμένα-με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (πίνακας 12). Χρησιμοποιώντας ωστόσο την κατά Cox ανάλυση (πίνακας 14), οι μοναδικοί παράγοντες οι οποίοι σχετιζόνταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης B3 επιπλοκών ήταν η μη L2 εντόπιση (διάγραμμα 9) και το κάπνισμα (διάγραμμα 10).

Όταν εξετάστηκαν μεμονωμένα μόνο οι μη καπνιστές ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (36 ασθενείς), ο κίνδυνος εμφανίσεως B3 επιπλοκών στους ασθενείς που είχαν διακόψει το κάπνισμα πριν από την διάγνωση ήταν παρόμοιος του κινδύνου που διέτρεχαν οι ασθενείς που δεν είχαν καπνίσει ποτέ (P: 0.868).

Δεκαπέντε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (18.7%) ανέπτυξαν ενδοκοιλιακή διατριταίνουσα νόσο και 12 ασθενείς (15%) περιεδρική νόσο. Η αναλογική ανάλυση των μεταβλητών που μελετήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες με τον κίνδυνο εμφανίσεως ενδοκοιλιακών συριγγικών και περιεδρικών επιπλοκών σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση περιγράφεται στον πίνακα 15. Στην ανάλυση επιβίωσης, η A1 ηλικιακή ομάδα, η L1 εντόπιση, η μη L2 εντόπιση το κάπνισμα, και η χρόνια ενεργός πορεία σχετίζονταν-η κάθε μια μεμονωμένα-με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο εμφανίσεως ενδοκοιλιακής διατριταίνουσας νόσου σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (πίνακας 15). Χρησιμοποιώντας ωστόσο την κατά Cox ανάλυση (πίνακας 16), οι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο εμφανίσεως ενδοκοιλιακών B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση ήταν η L1 εντόπιση (διάγραμμα 11), το κάπνισμα (διάγραμμα 12), και η χρόνια ενεργός πορεία (διάγραμμα 13).

Στην ανάλυση επιβίωσης, το κάπνισμα ήταν ο μοναδικός παράγοντας ο οποίος σχετίζονταν μεμονωμένα με την ανάπτυξη περιεδρικής διατριταίνουσας νόσου σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (πίνακας 15). Χρησιμοποιώντας ωστόσο την κατά Cox ανάλυση (πίνακας 17) το κάπνισμα δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αυξήσεως του κινδύνου όταν η συνεισφορά του στην εμφάνιση περιεδρικών επιπλοκών μελετήθηκε σε συνδυασμό με αυτή των άλλων μεταβλητών των οποίων το P στην μονοπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης κυμαινόταν μεταξύ 0.05 και 0.2 (πίνακας 15).

Αν και οι ασθενείς με αρχικά B1 συμπεριφορά και οι οποίοι παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο B2 επιπλοκές παρακολούθηθηκαν για μακρύ χρονικό διάστημα μετά την εμφάνιση των B2 επιπλοκών (μέση παρακολούθηση: 7.2 έτη, εύρος: 1.5-27.3 έτη), κανένας δεν παρουσίασε σε 3^ο χρόνο B3 επιπλοκές.

Τρεις από τους 15 ασθενείς με B2 φαινότυπο κατά την διάγνωση (20%) παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο B3 επιπλοκές. Δυο ασθενείς με B2 νόσο στην διάγνωση παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο ενδοκοιλιακές συριγγικές επιπλοκές και ένας περιεδρική νόσο. Ο δεκάχρονος αναλογικός κίνδυνος εμφανίσεως B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B2 νόσο κατά την διάγνωση υπολογίστηκε σε 27.8% (95% CI: 12.7%-42.9%). Ο κίνδυνος

εμφάνισης B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός του κινδύνου εμφάνισης B2 και B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B1 φαινότυπο κατά την διάγνωση (ωστόσο η τιμή του P πλησίασε την στατιστική σημαντικότητα, διάγραμμα 14) ή του κινδύνου εμφάνισης B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (P: 0.325). Ομοίως, ο αναλογικός κίνδυνος εμφάνισης B3 επιπλοκών ήταν παρόμοιου μεγέθους μεταξύ των ασθενών με αρχικά B1 συμπεριφορά οι οποίοι σε 2^ο χρόνο εμφάνισαν B2 επιπλοκές και των ασθενών με B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (P: 0.202).

Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης 51 ασθενείς είχαν B3 συμπεριφορά: 21 ασθενείς είχαν B3 συμπεριφορά κατά την διάγνωση, 27 είχαν αρχικά B1 συμπεριφορά αλλά παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο B3 επιπλοκές, και 3 είχαν αρχικά B2 συμπεριφορά και παρουσίασαν αργότερα B3 επιπλοκές. Η εντόπιση δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών που είχαν κατά την διάγνωση ή ανέπτυξαν σε 2^ο χρόνο ενδοκοιλιακή συριγγική νόσο (L1: 32.1%, L2: 7.1%, L3: 46.4%, L4: 14.2%) και των ασθενών που είχαν κατά την διάγνωση ή παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο περιεδρική νόσο (L1: 13%, L2: 21.7%, L3: 60.8%, L4: 4.3%) (P: 0.110, 0.132, 0.304 και 0.235, αντίστοιχα). Επίσης, οι αναλογίες των καπνιστών ασθενών στις 2 ομάδες ήταν στατιστικά παρόμοιες (67.8% έναντι 56.2%, P: 0.405).

Σταθερότητα στον χρόνο της εκφράσεως της B3 συμπεριφοράς

Συνολικά, ο B3 φαινότυπος παρέμεινε σταθερός στην έκφραση του στους 40 από τους 51 ασθενείς (78.4%, 23 ασθενείς με ενδοκοιλιακή συριγγική και 17 ασθενείς με περιεδρική νόσο). Πέντε ασθενείς με ενδοκοιλιακή συριγγική νόσο κατά την πρωτοδιάγνωση της B3 συμπεριφοράς (9.8%) παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο περιεδρική νόσο, ενώ 6 ασθενείς (11.7%) με περιεδρική νόσο κατά την πρωτοδιάγνωση της B3 συμπεριφοράς παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο ενδοκοιλιακές συριγγικές επιπλοκές. Ο αναλογικός κίνδυνος εμφάνισης περιεδρικής νόσου σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή συριγγική νόσο δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός του κινδύνου εμφάνισης ενδοκοιλιακών συριγγικών επιπλοκών σε ασθενείς με περιεδρική νόσο (P: 0.5).

Η ανάλυση επιβίωσης υπολόγισε τον πεντάχρονο, δεκάχρονο, και εικοσάχρονο αναλογικό κίνδυνο εμφάνισης του ετέρου διατιτραίνοντος φαινοτύπου σε 22.7% (95% CI: 16%-29.4%), 34% (95% CI: 23.2%-44.8%), και 43% (95% CI: 30.1%-55.9%), αντίστοιχα (θεωρώντας ως έτος 0 το έτος διαγνώσεως στους ασθενείς με B3 συμπεριφορά κατά την διάγνωση, και το έτος αλλαγής της συμπεριφοράς από αρχικά

B1 ή B2 σε B3 στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι παρουσίασαν B3 επιπλοκές σε 2^ο χρόνο).

Ο αναλογικός κίνδυνος εμφάνισης περιεδρικών επιπλοκών σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή συριγγική συμπεριφορά ήταν ανεξάρτητος της εντοπίσεως της νόσου. Τα αντίστοιχα P ήταν 0.375 (L1 έναντι μη L1 εντοπίσεως), 0.549 (L2 έναντι μη L2 εντοπίσεως), 0.126 (L3 έναντι μη L3 εντοπίσεως), και 0.273 (L4 έναντι μη L4 εντοπίσεως). Ομοίως, ο αναλογικός κίνδυνος ήταν παρόμοιος σε καπνιστές και μη καπνιστές ασθενείς (P: 0.573) και ήταν ανεξάρτητος της ηλικιακής ομάδας των ασθενών (P: 0.213). Ο αναλογικός κίνδυνος εμφάνισης ενδοκοιλιακών συριγγικών επιπλοκών σε ασθενείς με περιεδρική νόσο ήταν παρόμοιος σε καπνιστές και μη καπνιστές ασθενείς (P: 0.189) και ήταν ανεξάρτητος της ηλικιακής ομάδας των ασθενών (P: 0.529). Ωστόσο, αν και ο αναλογικός κίνδυνος ήταν παρόμοιος μεταξύ ασθενών με L1 και μη L1 εντόπιση (P: 0.317), L2 και μη L2 εντόπιση (P: 0.123) και L4 και μη L4 εντόπιση (P: 0.597), οι ασθενείς με L3 εντόπιση και περιεδρική νόσο διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ενδοκοιλιακών συριγγικών επιπλοκών έναντι του κινδύνου που διέτρεχαν οι ασθενείς με μη L3 νόσο (P: 0.021).

Λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn

Προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (αζαθειοπρίνης, μεθοτρεξάτης, remicade) μελετήθηκαν μόνο εκείνη η ομάδα των 93 ασθενών με νόσο Crohn των οποίων η διάγνωση έγινε στο ΠΑΓΝΗ μετά το 1989 και στο Βενιζέλειο περιφερειακό γενικό νοσοκομείο μετά το 1997. Στα 5 έτη μετά την διάγνωση, το 32.2% των ασθενών (30 ασθενείς) ελάμβαναν ή είχαν λάβει κάποια στιγμή ανοσοκατασταλτικά. Η μελέτη επιβίωσης υπολόγισε τον δεκάχρονο αναλογικό κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε 52.4% (95% CI: 45.6%-59.2%) (διάγραμμα 15). Ο αναλογικός κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε ασθενείς με νόσο Crohn σε σχέση με αυτόν των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (διάγραμμα 15).

Στην μονοπαραγοντική μελέτη επιβίωσης (πίνακας 18), η A1 ηλικιακή ομάδα, το βραχύτερο χρονικό διάστημα έως την διάγνωση, η μη L2 εντόπιση, και η L3 εντόπιση σχετίζονταν-η κάθε μια μεμονωμένα-με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn. Χρησιμοποιώντας ωστόσο την κατά Cox ανάλυση (πίνακας 19), η μη L2 εντόπιση (διάγραμμα 16), το βραχύτερο χρονικό διάστημα έως την διάγνωση, και η απουσία

εντερεκτομής κατά την διάγνωση, σχετιζόταν ανεξάρτητα με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn.

Η ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας αποφυγής λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε σχέση με την εντόπιση της νόσου φαίνεται στο διάγραμμα 17. Επιπρόσθετα, πρέπει να αναφερθεί ότι και η μέση ηλικία των ασθενών οι οποίοι έλαβαν ανοσοκατασταλτικά (η οποία δεν συμπεριλήφθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση του Cox αφού προτιμήθηκε η ταξινόμηση στις A1/A2 ηλικιακές ομάδες της κατά Βιέννης ταξινομήσεως της νόσου Crohn) ήταν μικρότερη αυτών που δεν έλαβαν (πίνακας 18, διάγραμμα 18). Όταν οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 3 ηλικιακές ομάδες (ηλικία κατά την διάγνωση < 20, μεταξύ 20 και 60, και > 60 ετών) κατέστη φανερό ότι ο κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 20 ετών κατά την διάγνωση (διάγραμμα 19).

Στην μελέτη επιβίωσης, ο κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ήταν ανεξάρτητος της συμπεριφοράς της νόσου κατά την διάγνωση (πίνακας 18). Όταν όμως ο αναλογικός κίνδυνος αναλύθηκε σε σχέση με την τρέχουσα συμπεριφορά της νόσου κατά την χρονική στιγμή λήψεως των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων κατέστη φανερό ότι η πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με τρέχουσα B3 συμπεριφορά έναντι των ασθενών με τρέχουσα B1 νόσο (διάγραμμα 20). Προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της συνεισφοράς της αλλαγής της συμπεριφοράς-σε ασθενείς με B1 νόσο κατά την διάγνωση-στον κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων χρησιμοποιήθηκε η μονοπαραγοντική, παλίνδρομη ανάλυση δεδομένων επιβίωσης του Cox. Έτσι, ασθενείς με αρχικά B1 συμπεριφορά οι οποίοι παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο B2 ή B3 επιπλοκές διέτρεχαν τετραπλάσιο σχεδόν αναλογικό κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι είχαν σταθερή B1 συμπεριφορά σε ολόκληρη την χρονική περίοδο παρακολούθησης (HR: 3.84, 95% CI:1.762-8.377, P: <0.001) (διάγραμμα 21).

Μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (εντερεκτομές) σε ασθενείς με νόσο Crohn

Συνολικά, 35 ασθενείς (30.1%) υποβλήθηκαν σε 44 μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (εντερεκτομές) κατά την διάρκεια της παρακολούθησης. Δεκαοκτώ ασθενείς (15.5%) χειρουργήθηκαν κατά την διάγνωση. Πέντε έτη μετά την διάγνωση είχαν χειρουργηθεί συνολικά 23 ασθενείς (19.8%). Η ανάλυση επιβίωσης υπολόγισε τον δεκάχρονο και εικοσάχρονο αναλογικό κίνδυνο εντερεκτομής σε 29.7% (95% CI: 25.1%-34.3%), και 67.9% (95% CI: 52.5%-83.3%), αντίστοιχα (διάγραμμα 22).

Στην ανάλυση επιβίωσης (πίνακας 18), το κάπνισμα, η μη B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση, η L1 εντόπιση και η μη L2 εντόπιση (πίνακας 18, διάγραμμα 44) σχετίζονταν-η κάθε μια μεμονωμένα-με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο εντερεκτομής σε ασθενείς με νόσο Crohn (πίνακας 22). Χρησιμοποιώντας ωστόσο την κατά Cox ανάλυση (πίνακας 20), οι μόνοι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο χειρουργικής επεμβάσεως, ήταν το κάπνισμα (διάγραμμα 23) και η μη B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (διάγραμμα 24).

Οι ασθενείς με L2 εντόπιση διέτρεχαν μικρότερο αναλογικό κίνδυνο χειρουργικής επεμβάσεως σε σχέση με τους ασθενείς με L1, L3, και L4 εντόπιση (διάγραμμα 25).

Όπως ειπώθηκε προηγουμένως 18 ασθενείς με νόσο Crohn χειρουργήθηκαν κατά την διάγνωση: 2 από τους 80 ασθενείς με B1 συμπεριφορά (2.5%), 9 από τους 15 ασθενείς με B2 συμπεριφορά (60%), και 7 από τους 21 ασθενείς με B3 συμπεριφορά (33.3%). Δεκαεπτά ακόμη ασθενείς χειρουργήθηκαν μετά την διάγνωση: 4 ασθενείς είχαν B2 συμπεριφορά κατά την χρονική στιγμή της χειρουργικής επεμβάσεως (ένας εξ αυτών είχε B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση ενώ οι υπόλοιποι 3 είχαν B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση αλλά παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο και προ της χειρουργικής επεμβάσεως B2 επιπλοκές), και 13 ασθενείς είχαν B3 συμπεριφορά κατά την χρονική στιγμή της χειρουργικής επεμβάσεως (3 εξ αυτών είχαν B3 συμπεριφορά κατά την διάγνωση, ένας είχε B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση αλλά παρουσίασε αργότερα B3 επιπλοκές, και 9 ασθενείς είχαν B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση αλλά παρουσίασαν αργότερα και προ της επεμβάσεως B3 επιπλοκές).

Ο αναλογικός κίνδυνος χειρουργικής επεμβάσεως αναλύθηκε σε σχέση με την τρέχουσα συμπεριφορά των ασθενών με νόσο Crohn (διάγραμμα 26). Όπως φαίνεται μελετώντας τις καμπύλες Kaplan-Meier, ο αναλογικός κίνδυνος χειρουργικής επεμβάσεως μετά την διάγνωση ήταν αμελητέος σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά, ωστόσο ήταν σημαντικά μεγαλύτερος (και ισοδύναμου μεγέθους) σε ασθενείς με B2 ή B3 συμπεριφορά (διάγραμμα 26). Μεταξύ των 2 ασθενών με B1 συμπεριφορά οι οποίοι χειρουργήθηκαν κατά την διάγνωση, ο ένας είχε σταθερή B1 νόσο καθ'όλη την χρονική περίοδο της παρακολούθησης, ενώ ο άλλος παρουσίασε σε 2^ο χρόνο B3 επιπλοκές. Αντίθετα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι 12 ασθενείς με αρχικά B1 συμπεριφορά οι οποίοι χειρουργήθηκαν μετά την διάγνωση είχαν παρουσιάσει πριν από την χειρουργική επέμβαση (ή επαναταξινομήθηκαν εκ νέου κατά την χρονική στιγμή της επεμβάσεως) B2 ή B3 επιπλοκές.

Η αλλαγή της συμπεριφοράς αντιπροσώπευε ένα σημαντικότατο παράγοντα κινδύνου για την χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με B1 νόσο κατά την διάγνωση (διάγραμμα 27). Η μονοπαραγοντική, παλίνδρομη ανάλυση δεδομένων επιβίωσης του Cox έδειξε ότι, ο αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής αύξανε κατά περίπου 18 φορές μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς (HR: 18.48, 95% CI: 4.043-84.547, P: <0.001), ενώ ο αναλογικός κίνδυνος χειρουργικής επεμβάσεως μετά την διάγνωση ήταν αμελητέος σε ασθενείς με σταθερό B1 φαινότυπο (διάγραμμα 27).

Συνολικά, 20 από τους 51 ασθενείς με B3 συμπεριφορά (39.2%) υποβλήθηκαν σε εντερεκτομή: 14 με ενδοκοιλιακή συριγγική νόσο και 6 με περιεδρική νόσο. Κανένας από τους B3 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο τον έτερο διατιτραίνοντα φαινότυπο δεν υπεβλήθη σε χειρουργική επέμβαση. Στην ανάλυση επιβίωσης, ο αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με τον ενδοκοιλιακό συριγγικό φαινότυπο κατά την χρονική στιγμή της διαγνώσεως της B3 συμπεριφοράς έναντι των ασθενών με περιεδρική νόσο κατά την χρονική στιγμή της διαγνώσεως της B3 συμπεριφοράς (διάγραμμα 28). Ομοίως, ο αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με σταθερή καθ'όλη την διάρκεια της παρακολούθησης ενδοκοιλιακή συριγγική νόσο έναντι των ασθενών με σταθερή καθ'όλη την διάρκεια της παρακολούθησης περιεδρική νόσο (P: 0.002).

Έξι ασθενείς υποβλήθηκαν και σε 2^η χειρουργική επέμβαση. Κατά την χρονική στιγμή της 2^{ης} επεμβάσεως, ένας ασθενής είχε B2 συμπεριφορά (ο ασθενής είχε B2 νόσο από την πρωτοδιάγνωση της νόσου Crohn) και 5 ασθενείς είχαν B3 συμπεριφορά (3 ασθενείς είχαν B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση και B3 συμπεριφορά κατά την χρονική στιγμή της 1^{ης} χειρουργικής επεμβάσεως, ενώ 2 ασθενείς είχαν B3 συμπεριφορά από την πρωτοδιάγνωση της νόσου Crohn). Στην ανάλυση επιβίωσης, ο πεντάχρονος, δεκάχρονος, και εικοσάχρονος αναλογικός κίνδυνος 2^{ης} χειρουργικής επεμβάσεως υπολογίστηκε σε 7.4% (95% CI: 2.4%-12.4%), 17.2% (95% CI: 9.3%-25.1%), και 24.1% (95% CI: 14.3%-33.9%), αντίστοιχα (διάγραμμα 29). Ο αναλογικός κίνδυνος 2^{ης} επεμβάσεως ήταν παρόμοιου μεγέθους μεταξύ των ασθενών με B3 και μη B3 νόσο κατά την χρονική στιγμή της 1^{ης} επεμβάσεως (P: 0.129).

Ελκώδης κολίτιδα

Χαρακτηριστικά των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα

Μελετήθηκαν 256 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Η μέση χρονική περίοδος παρακολούθησης ήταν 12.2 έτη (εύρος: 5-47.3 έτη). Τα βασικά δημογραφικά και

κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την διάγνωση, αναφέρονται στον πίνακα 21. Όταν τα προαναφερθέντα δεδομένα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα στοιχεία των υπόλοιπων 242 ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (οι οποίοι ήταν μεν καταγεγραμμένοι στο αρχείο των ασθενών, αλλά η χρονική διάρκεια παρακολούθησης τους ήταν μικρότερη των 60 μηνών από την διάγνωση και έτσι δεν συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη) δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (πίνακας 21).

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της πλειονότητας των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των αντρών και γυναικών ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (πίνακας 22). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την διάγνωση και η πορεία της νόσου σε σχέση με την εντόπιση της περιγράφονται στον πίνακα 23. Το χρονικό διάστημα έως την διάγνωση ήταν σημαντικά μικρότερο σε ασθενείς με αριστερή ή εκτεταμένη κολίτιδα σε σχέση με το αντίστοιχο χρονικό διάστημα των ασθενών με ορθίτιδα ($P < 0.001$) (πίνακας 23). Αν και η μέση ηλικία κατά την διάγνωση των ασθενών με αριστερή κολίτιδα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη αυτής των ασθενών με ορθίτιδα ($P: 0.038$) (πίνακας 23), δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ορθίτιδα, αριστερή και εκτεταμένη κολίτιδα, όταν οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 3 ηλικιακές ομάδες (αναλόγως της ηλικίας τους κατά την διάγνωση: ≤ 19 ετών, μεταξύ 20-59 ετών, ≥ 60 ετών) (πίνακας 23). Τέλος, η χρόνια ενεργός νόσος ήταν συχνότερη σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα έναντι των ασθενών με αριστερή κολίτιδα ή ορθίτιδα ($P: 0.038$ και 0.017 , αντίστοιχα) (πίνακας 23).

Το 13.2% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (πίνακας 7). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των πλειονότητας των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με θετικό και αρνητικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (πίνακας 22). Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις των ασθενών με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα περιγράφονται στον πίνακα 8.

Υποτροπή μετά την διάγνωση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Το 74.2% των ασθενών (190 από τους 256) υποτροπίασε μέσα στα πρώτα 5 έτη από την διάγνωση. Η ανάλυση επιβίωσης υπολόγισε τον δεκάχρονο αναλογικό κίνδυνο υποτροπής σε 92.3% (95% CI: 90.5%-94.1%) (διάγραμμα 1). Οι ασθενείς με νόσο Crohn διέτρεχαν μεγαλύτερο αναλογικό κίνδυνο υποτροπής μετά την διάγνωση σε σχέση με τον κίνδυνο που διέτρεχαν οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (διάγραμμα 1). Η μοναδική μεταβλητή η οποία σχετιζόταν με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο

υποτροπής μετά την διάγνωση ήταν η εκτεταμένη κολίτιδα (πίνακας 24). Ο αναλογικός κίνδυνος υποτροπής ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα κατά την διάγνωση σε σχέση με τον κίνδυνο που διέτρεχαν οι ασθενείς με ορθίτιδα ή αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση (διάγραμμα 30). Καμιά από τις υπό εξέταση μεταβλητές δεν σχετιζόταν με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής μετά την διάγνωση στους ασθενείς με αριστερή ή εκτεταμένη κολίτιδα (πίνακας 24).

Κεντρική επέκταση της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα και αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση

Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης, η νόσος επεκτάθηκε κεντρικά (σε αριστερή ή εκτεταμένη κολίτιδα) σε 25 από τους συνολικά 62 ασθενείς (40.3%) με ορθίτιδα κατά την διάγνωση. Σε 16 από τις 25 περιπτώσεις (64%) η ορθίτιδα επεκτάθηκε σε αριστερή κολίτιδα, και σε 9 περιπτώσεις (36%) σε εκτεταμένη κολίτιδα. Επιπρόσθετα, κατά την διάρκεια της παρακολούθησης, η νόσος επεκτάθηκε κεντρικά (σε εκτεταμένη κολίτιδα) σε 26 από τους συνολικά 124 ασθενείς (20.9%) με αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση.

Στα πέντε έτη μετά την διάγνωση είχε ήδη τεκμηριωθεί κεντρική επέκταση της νόσου σε 11 από τους 62 ασθενείς με ελκώδη ορθίτιδα (17.7%) και σε 7 από τους 124 ασθενείς με αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση (5.6%). Η ανάλυση επιβίωσης των ασθενών με ορθίτιδα, υπολόγισε τον δεκάχρονο και εικοσάχρονο αναλογικό κίνδυνο κεντρικής επεκτάσεως της νόσου, σε 36.8% (95% CI: 29.7%-43.9%), και 51.8% (95% CI: 43.3%-60.3%), αντίστοιχα (διάγραμμα 31). Αντίθετα, η ανάλυση επιβίωσης των ασθενών με αριστερή κολίτιδα, υπολόγισε τον δεκάχρονο και εικοσάχρονο αναλογικό κίνδυνο κεντρικής επεκτάσεως της νόσου, σε 17.1% (95% CI: 13.3%-20.9%), και 38.8% (95% CI: 30.5%-47.1%), αντίστοιχα (διάγραμμα 31). Έτσι, κατέστη φανερό ότι ο αναλογικός κίνδυνος κεντρικής επεκτάσεως της νόσου ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση (διάγραμμα 31)

Στην ανάλυση επιβίωσης (πίνακας 25), ο αναλογικός κίνδυνος κεντρικής επεκτάσεως της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση ήταν μεγαλύτερος στους μη καπνιστές. Η χρήση της κατά Cox ανάλυσης (πίνακας 26), επιβεβαίωσε ότι η απουσία καπνίσματος (διάγραμμα 32) ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας οι οποίοι σχετιζόταν με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο κεντρικής επεκτάσεως της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση. Όταν μελετήθηκε μόνο εκείνη η ομάδα των 46 μη καπνιστών ασθενών με ορθίτιδα κατά την διάγνωση, διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος κεντρικής επεκτάσεως της νόσου ήταν παρομοίου μεγέθους μεταξύ των

ασθενών που δεν κάπνισαν ποτέ και εκείνων που είχαν διακόψει το κάπνισμα πριν από την διάγνωση της νόσου (P: 0.884).

Στην ανάλυση επιβίωσης, καμιά από τις υπό εξέταση μεταβλητές δεν σχετιζόταν με την αλλαγή της εκτάσεως της νόσου από αριστερή σε εκτεταμένη κολίτιδα (πίνακας 25). Όταν μελετήθηκε μόνο εκείνη η ομάδα των 104 μη καπνιστών ασθενών με αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση, διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος κεντρικής επεκτάσεως της νόσου ήταν παρομοίου μεγέθους μεταξύ των ασθενών που δεν κάπνισαν ποτέ και εκείνων που είχαν διακόψει το κάπνισμα πριν από την διάγνωση της νόσου (P: 0.106).

Λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (αζαθειοπρίνης, μεθοτρεξάτης, remicade) μελετήθηκε μόνο εκείνη η ομάδα των 142 ασθενών με ελκώδη κολίτιδα των οποίων η διάγνωση έγινε στο ΠΑΓΝΗ μετά το 1989 και στο Βενιζέλειο περιφερειακό γενικό νοσοκομείο μετά το 1997. Πέντε έτη μετά την διάγνωση το 7.7% των ασθενών (11 ασθενείς) ελάμβαναν ή είχαν λάβει κάποια χρονική στιγμή ανοσοκατασταλτικά. Η ανάλυση επιβίωσης υπολόγισε τον δεκάχρονο και δεκαπεντάχρονο αναλογικό κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε 14.1% (95% CI: 10.9%-17.3%), και 32.2% (95% CI: 27.1%-37.3%), αντίστοιχα (διάγραμμα 15). Ο αναλογικός κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ήταν σαφώς μικρότερος στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με αυτόν των ασθενών με νόσο Crohn (διάγραμμα 15).

Στην ανάλυση επιβίωσης, η μικρή ηλικία κατά την διάγνωση (≤ 19 ετών), και η εκτεταμένη κολίτιδα κατά την διάγνωση, σχετιζόνταν-η κάθε μια μεμονωμένα-με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (πίνακας 27). Όταν χρησιμοποιήθηκε ωστόσο η κατά Cox ανάλυση (πίνακας 28), η εκτεταμένη νόσος κατά την διάγνωση ήταν ο μοναδικός παράγοντας ο οποίος σχετιζόταν ανεξάρτητα με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (διάγραμμα 33). Όταν ο αναλογικός κίνδυνος αναλύθηκε σε σχέση με την τρέχουσα έκταση της νόσου κατά την χρονική στιγμή λήψεως των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων κατέστη φανερό ότι η πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ήταν-επίσης-μεγαλύτερη σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα έναντι των ασθενών με λιγότερο εκτεταμένη νόσο (διάγραμμα 34). Μέσω της χρήσεως της μονοπαραγοντικής, παλίνδρομης ανάλυσης δεδομένων επιβίωσης του Cox αποδείχθηκε ότι, η κεντρική επέκταση της νόσου σε

ασθενείς με ορθίτιδα και αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση αύξανε κατά 8 φορές τον αναλογικό κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (HR: 8.06, 95% CI: 1.950-33.320, P: 0.003) (διάγραμμα 35).

Χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Έξι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα υποβλήθηκαν σε κολεκτομή κατά την διάρκεια της παρακολούθησης: 3 ασθενείς λόγω αναπτύξεως καρκίνου του παχέος εντέρου, ένας ασθενής λόγω πτωχής ανταποκρίσεως στην συντηρητική θεραπεία, ένας λόγω αθρόας αιμορραγίας, και ένας ασθενής λόγω σημαντικού βαθμού στενώσεως του αυλού. Κανένας από τους ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση δεν χειρουργήθηκε. Αντίθετα, χειρουργήθηκαν 2 ασθενείς με αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση και σταθερή έκταση της νόσου κατά την διάρκεια της παρακολούθησης (ένας λόγω αθρόας αιμορραγίας και ο άλλος λόγω στενώσεως του αυλού) και ένας ασθενής με αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση και επέκταση της νόσου σε εκτεταμένη κολίτιδα σε 2^ο χρόνο (λόγω αναπτύξεως καρκίνου του παχέος εντέρου) (P: 0.531).

Η ανάλυση επιβίωσης υπολόγισε τον δεκάχρονο και εικοσάχρονο αναλογικό κίνδυνο ολικής κολεκτομής σε 2.9% (95% CI: 1.2%-4.6%), και 10.5% (95% CI: 5.8%-15.2%) (διάγραμμα 22), αντίστοιχα (τα έτη αναφέρονται στο χρονικό διάστημα μετά την αρχική περίοδο των πρώτων 5 ετών από την διάγνωση). Ο εικοσάχρονος αναλογικός κίνδυνος εμφανίσεως καρκίνου του παχέος εντέρου υπολογίστηκε σε 4.5% (95% CI: 0.9%-8.1%) (τα έτη αναφέρονται στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης μετά το αρχικό διάστημα των πρώτων 5 ετών από την διάγνωση). Η πιθανότητα αποφυγής της ολικής κολεκτομής μετά τα πρώτα 5 έτη από την διάγνωση ήταν παρόμοιου μεγέθους σε ασθενείς με ορθίτιδα, αριστερή και εκτεταμένη κολίτιδα (ορθίτιδα έναντι αριστερής κολίτιδας, P: 0.298, ορθίτιδα έναντι εκτεταμένης κολίτιδας, P: 0.159, αριστερή έναντι εκτεταμένης κολίτιδας, P: 0.585).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Νόσος Crohn

Υπάρχει μια μόνο άξια λόγου Ελληνική εργασία μελέτης της φυσικής ιστορίας της νόσου Crohn.⁴⁴ Οι συγγραφείς μελέτησαν 155 ασθενείς αναφέροντας μόνο απόλυτους αριθμούς και ποσοστά, και δίνοντας έμφαση στην εντόπιση της νόσου και όχι στην συμπεριφορά της. Μόνο το 1.3% των ασθενών είχαν οικογενειακό ιστορικό ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου, ενώ συμμετοχή και του ανώτερου πεπτικού σωλήνα επικυρώθηκε σε ένα εξαιρετικά μικρό ποσοστό (3.2%) . Τα προαναφερθέντα επισημαίνουν μάλλον την ανομοιογένεια του δείγματος που μελετήθηκε. Είναι

γνωστό ότι τα χαρακτηριστικά των ασθενών και η βαρύτητα της νόσου διαφέρουν όταν μελετώνται ασθενείς ενός κέντρου αναφοράς και ασθενείς μιας ευρείας πληθυσμιακής ομάδας.⁵⁷⁻⁵⁹

Στις άλλες σειρές ασθενών οι οποίες μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας την κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn, το ποσοστό των A1 ασθενών κυμαινόταν από 67-85%, το 23.3-47% των ασθενών είχε L1 εντόπιση, το 16-45% των ασθενών είχε L2 εντόπιση, το 16-47.8% είχε L3 εντόπιση, και το 2-12.3% των ασθενών είχε L4 εντόπιση.^{9,13,14,57,60,61,62,63} Τα ποσοστά των ασθενών με B1, B2, και B3 συμπεριφορά, κυμαινότουσαν ευρέως από 28-73.8%, 9-38%, και 12-63%, αντίστοιχα.^{9,13,14,57,60,61,62,63}

Στην ομάδα των Κρητικών ασθενών με νόσο Crohn, η A2 ηλικιακή ομάδα ήταν συχνότερη σε ασθενείς με L2 εντόπιση. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφέρει και άλλοι συγγραφείς οι οποίοι χρησιμοποίησαν την κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn.^{13,61} Είναι γνωστό από παλαιότερες σειρές (οι οποίες δεν χρησιμοποίησαν την κατά Βιέννη ταξινόμηση) ότι η νόσος του παχέος εντέρου είναι συχνότερη σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς, ενώ η νόσος του λεπτού εντέρου είναι συχνότερη σε πιο νέους ασθενείς, ιδιαίτερα σε παιδιά και εφήβους με νόσο Crohn.⁶⁴⁻⁸¹ Η αυξημένη συχνότητα ανευρέσεως νόσου του παχέος σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχει ωστόσο επιβεβαιωθεί από όλες τις μελέτες.⁸²⁻⁸⁷

Στην τρέχουσα μελέτη, το χαμηλότερο ποσοστό καπνιστών παρατηρήθηκε σε ασθενείς με L2 εντόπιση, ωστόσο το μέγεθος της διαφοράς του με το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών με μη L2 εντόπιση πλησίασε μόνο και δεν άγγιξε την στατιστική σημαντικότητα. Στην εργασία των Smith και συν, η L2 εντόπιση ήταν λιγότερο συχνή στην ομάδα των καπνιστών ασθενών.¹³ Αν και σε ορισμένες μελέτες το κάπνισμα δεν συσχετίστηκε με την εντόπιση της νόσου,⁸⁸⁻⁹⁰ ούτε με την πιθανότητα επεκτάσεως της νόσου σε ένα νέο τμήμα,⁸⁸ σε άλλες μελέτες οι καπνιστές ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν νόσο αμιγώς του ειλεού,⁹¹ ή νόσο με συμμετοχή του ειλεού κατά την διάγνωση.^{92,93}

Όταν η ομάδα των ασθενών με νόσο Crohn μελετήθηκε σύμφωνα με την συμπεριφορά της νόσου κατά το πέρας της μελέτης, φάνηκε ότι η B3 νόσος ήταν συχνότερη σε ασθενείς της A1 ηλικιακής ομάδας. Προηγούμενες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την συσχέτιση.¹¹

Η κλινική πορεία της νόσου Crohn μετά την διάγνωση έχει μελετηθεί από πληθώρα συγγραφέων. Το 50% των ασθενών με νόσο Crohn υποτροπιάζουν μέσα στο πρώτο

έτος μετά την διάγνωση.⁹⁴ Σε μια σειρά Ιταλών ασθενών, το 50% υποτροπίασαν μέσα στα πρώτα 3 έτη μετά την διάγνωση, και το 60% μέσα στα πρώτα 6 έτη.⁹⁵ Οι Munkholm και συν. βρήκαν ότι ο πενταετής και δεκαετής αναλογικός κίνδυνος υποτροπής ήταν 78% (95% CI: 67%-87%), και 88% (95% CI: 81%-93%), αντίστοιχα.⁵² Τα δικά μας ποσοστά ήταν παρόμοια, 83.6% και 97%. Σε μια άλλη σειρά ασθενών με νόσο Crohn του παχέος εντέρου, ο αναλογικός κίνδυνος υποτροπής υπολογίστηκε σε 20%, 40%, 67%, και 76%, στα 1, 2, 3, και 10 έτη μετά την διάγνωση αντίστοιχα.⁹⁶ Σε τέσσερις μεγάλες σειρές ασθενών, το 10-13% των ασθενών παρουσίασαν ύφεση μετά την διάγνωση, το 67-73% είχαν χρόνια υποτροπιάζουσα πορεία, και το 13-20% των ασθενών είχαν χρόνια ενεργό νόσο.^{52,97-}
⁹⁹ Τα αντίστοιχα δικά μας ποσοστά ήταν 3.4%, 76.7%, και 19.8%. Τα υψηλότερα ποσοστά των Δανών και Αμερικανών ασθενών που παρουσίασαν ύφεση μετά την διάγνωση μπορούν να εξηγηθούν από τους επιδημιολογικούς χαρακτήρες των αντίστοιχων μελετών.

Σε μια μελέτη κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε η κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn, η πιθανότητα υποτροπής μετά την διάγνωση ήταν μεγαλύτερη σε A1 ασθενείς και στους ασθενείς με L4 εντόπιση.¹⁰⁰ Σε άλλες ωστόσο μελέτες, η ηλικία κατά την διάγνωση,^{52,94} το φύλλο,⁹⁴ η εντόπιση της νόσου,^{52,94} το χρονικό διάστημα έως την διάγνωση,⁹⁴ και το κάπνισμα⁹⁴ δεν σχετίζονταν με τον κίνδυνο υποτροπής μετά την διάγνωση. Τα δικά μας ευρήματα ήταν παρόμοια. Οι Munkholm και συν. βρήκαν ότι η χειρουργική επέμβαση κατά την διάρκεια των πρώτων 3 ετών μετά την διάγνωση δεν σχετίζεται με την κλινική δραστηριότητα της νόσου κατά την διάρκεια των επόμενων 5 ετών.⁵² Οι Veloso και συν. βρήκαν η δραστηριότητα της νόσου μετά την διάγνωση (έτη με κλινική δραστηριότητα έναντι ετών χωρίς κλινική δραστηριότητα) είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με L3 εντόπιση.¹⁴ Στην δική μας σειρά ασθενών (χρησιμοποιώντας το πηλίκo του κλάσματος του αριθμού των υποτροπών ανά έτος παρακολούθησης) οι ασθενείς με L3 εντόπιση είχαν συχνότερες υποτροπές έναντι των ασθενών με μη L3 εντόπιση.

Σε παλιότερες σειρές ασθενών η συμπεριφορά θεωρείτο έλασσον χαρακτηριστικό της νόσου Crohn.¹⁰¹ Σήμερα ωστόσο, η συμπεριφορά της νόσου Crohn θεωρείται χαρακτηριστικά ιδιαίτερα μεγάλης σημασίας, αφού σχετίζεται τόσο με τις επιλοκές της νόσου, όσο και με την συχνότητα νοσηλείας, και την συχνότητα χειρουργικής επεμβάσεως.^{3,4,14,102} Στην αρχή, ο όρος ‘συμπεριφορά’ της νόσου Crohn αναφερόταν μόνο στην ένδειξη της επεμβάσεως σε υποψήφιους για εντερεκτομή ασθενείς

(διαιτράινουσα έναντι μη διαιτράινουσας νόσου).³ Αργότερα, ο όρος ‘συμπεριφορά’ επεκτάθηκε και χρησιμοποιήθηκε στην καθ’ημέρα κλινική πράξη διακρίνοντας 3 κατηγορίες ασθενών ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της νόσου μια δεδομένη χρονική στιγμή: τους ασθενείς με την φλεγμονώδη μορφή της νόσου (μη στενωτική και μη διαιτράινουσα νόσος), τους ασθενείς με στενωτική νόσο, και αυτούς με διαιτράινουσα νόσο.⁴ Παρόλα αυτά, η στενωτική και η διαιτράινουσα μορφή συχνά συνυπάρχουν,^{103,104} ενώ η αναπαραγωγή της προαναφερθείσας ταξινόμησης αποδείχθηκε ιδιαίτερα δύσκολη στην κλινική πράξη.⁶ Έτσι προτάθηκε η ταξινόμηση της Βιέννης η οποία βασίζεται σε καλώς και αυστηρά καθοριζόμενα χαρακτηριστικά της νόσου (πίνακας 1).⁷

Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις σταθερότητας της συμπεριφοράς στον χρόνο στην υποομάδα των χειρουργημένων ασθενών με νόσο Crohn,^{3,102,105-108} και στην υποομάδα των ασθενών από οικογένειες με πολλαπλά προσβεβλημένα από νόσο Crohn μέλη.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Παρά τα προαναφερθέντα, οι Kelly και συν. είχαν ήδη αναφέρει από το 1988 ότι οι μικρές βλεννογόνιες αφθοειδείς διαβρώσεις εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου σε εκτεταμένες εξελκώσεις, συρίγγια και στενώσεις.¹¹² Επίσης, η αλλαγή της συμπεριφοράς με την πάροδο του χρόνου υποδηλωνόταν εμμέσως στην πρωτότυπη δημοσίευση της κατά Βιέννης ταξινόμησης της νόσου Crohn, αφού διαφορετικές ομάδες ασθενών παρουσίαζαν μεγάλες αποκλίσεις στην συμπεριφορά, αναλόγως της χρονικής διάρκειας παρακολούθησης.⁷

Οι Louis και συν. ήταν οι πρώτοι οι οποίοι ξεκάθαρα έδειξαν την αλλαγή της συμπεριφοράς με την πάροδο του χρόνου και την σχετική σταθερότητα στον χρόνο της εντοπίσεως της νόσου Crohn.⁹ Μελετώντας μια ομάδα 109 ασθενών για χρονική περίοδο 10 ετών, ανέφεραν ότι το 56.5% των ασθενών με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση παρουσίασαν B2 ή B3 επιπλοκές, ενώ το 15.4% των ασθενών με B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση παρουσίασαν B3 επιπλοκές.⁹ Στην σειρά των Smith και συν., το 47.8% των ασθενών με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση παρουσίασαν B2 ή B3 επιπλοκές εντός 10 ετών από την διάγνωση.¹³ Στην δική μας ομάδα, ο αντίστοιχος δεκάχρονος αναλογικός κίνδυνος ήταν παρόμοιος, 43.6% (95% CI: 37.5%-49.7%) για τους ασθενείς με B1 νόσο κατά την διάγνωση και 27.8% (95% CI: 12.7%-42.9%) για τους ασθενείς με B2 νόσο κατά την διάγνωση. Στην μελέτη των Louis και συν. μόλις το 19.1% των ασθενών είχε B1 συμπεριφορά 20 έτη μετά την διάγνωση.⁹ Οι Cosnes και συν. υπολόγισαν ότι 20 έτη μετά την διάγνωση μόλις το 12% των ασθενών θα είχε B1 νόσο,¹¹ ενώ στην σειρά των Smith και συν. το

αντίστοιχο ποσοστό υπολογίστηκε σε 8%.¹³ Στην δική μας σειρά ασθενών υπολογίσαμε ότι 20 έτη μετά την διάγνωση μόλις το 12.1% των ασθενών θα έχει B1 νόσο.

Άλλοι συγγραφείς, χρησιμοποιώντας διαφορετικές της Βιέννης ταξινομήσεις επιβεβαίωσαν την αλλαγή της συμπεριφοράς της νόσου με την πάροδο του χρόνου.^{52,113} Στην σειρά των Picco και συν., το 63% των ασθενών με χρονική παρακολούθηση < των 8 ετών είχαν μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα νόσο, έναντι ποσοστού μόλις 30% στην υποομάδα των ασθενών με παρακολούθηση πέραν των 8 ετών.¹¹³ Έτσι, είναι φανερό ότι η αμιγώς φλεγμονώδης μορφή της νόσου (B1) καθίσταται όλο και πιο σπάνια σε ομάδες ασθενών οι οποίες παρακολουθούνται για μακριά χρονικά διαστήματα. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος εμφάνισης B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά στην διάγνωση είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο εμφάνισης B2 επιπλοκών.^{9,11}

Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματα μας επιβεβαιώνουν αυτά των πρότερων μελετών.^{9,11,12,13,60,114,115} Η ταξινόμηση ενός ασθενούς στην B1 ή B2 νόσο πρέπει να θεωρείται ως προσωρινή. Η B2 νόσος δεν προστατεύει από την ανάπτυξη B3 επιπλοκών. Η B3 μορφή είναι πιθανώς η κοινή κατάληξη της φυσικής ιστορίας της νόσου Crohn.

Ορισμένοι συγγραφείς εκτίμησαν τον διά βίου κίνδυνο αναπτύξεως διατιτραίνουσας νόσου σε ασθενείς με νόσο Crohn στο 85%,¹¹⁶ ενώ οι Swartz και συν. υπολόγισαν τον αναλογικό κίνδυνο εμφάνισης συριγγίου σε 26%, 33%, και 50% στα 5, 10, και αντίστοιχα, στα 20 έτη μετά την διάγνωση.⁵² Παρά τα προαναφερθέντα πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι η επίπτωση της B2 νόσου ίσως είναι σημαντικά μεγαλύτερη της αναφερόμενης στις διάφορες μελέτες αφού η εντερόκλυση συχνά υποεκτιμά την ύπαρξη, την βαρύτητα, και τον αριθμό των στενώσεων.¹¹⁷

Η συμπεριφορά της νόσου κατά την διάγνωση δεν σχετίζεται με την κατά Βιέννη ταξινόμηση της ηλικιακής ομάδα των ασθενών,^{9,15} εύρημα το οποίο επιβεβαιώθηκε και από την δική μας μελέτη. Σε άλλες ωστόσο μελέτες (οι οποίες δεν χρησιμοποίησαν την κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα μορφή είναι συχνότερη σε άτομα ηλικίας κατά την διάγνωση > 40 ετών σε σχέση με τα άτομα εκείνα τα οποία είχαν κατά την διάγνωση ηλικία < των 20 ετών,⁶⁴ παρατήρηση η οποία δεν επιβεβαιώθηκε ωστόσο από άλλους συγγραφείς οι οποίοι ανέφεραν ότι η φλεγμονώδης μορφή της νόσου είναι συχνότερη σε νεαρότερους ασθενείς.⁹⁸

Αντίθετα, η συμπεριφορά της νόσου σχετίζεται σαφώς με την εντόπιση της. Η B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση σχετίζεται με την L2 εντόπιση, ενώ η μη B1 συμπεριφορά με την μη L2 εντόπιση.¹³ Αν και έχει αναφερθεί ότι η L1 εντόπιση σχετίζεται με στενωτική νόσο,^{11,15} και η L2 ή L3 εντόπιση με διαιτράινουσα νόσο,^{9,11,15} οι Louis και συν. έδωσαν έμφαση στο γεγονός ότι αυτές οι συσχετίσεις πρέπει πάντοτε να ερμηνεύονται σε σχέση με την χρονική διάρκεια εξέλιξης της νόσου.⁹ Είναι σαφές ωστόσο ότι η L2 εντόπιση παραμένει ανεπίπλεκτη (χωρίς B2 ή B3 επιπλοκές) για μακρύ χρονικό διάστημα, ενώ η συμμετοχή και του λεπτού εντέρου (L1, L3, και L4),^{10,113,115,118} ή αμιγώς του τελικού ειλεού (L1),¹¹ οδηγεί ταχέως σε ανάπτυξη στενώσεων ή συριγγίων. Αν και στην δική μας σειρά ασθενών οι ασθενείς με την στενωτική μορφή της νόσου κατά την διάγνωση είχαν συχνότερα L1 εντόπιση, δεν υπήρχε σαφής συσχέτιση μεταξύ της διαιτράινουσας μορφής της νόσου κατά την διάγνωση και της L2 ή της L3 εντοπίσεως. Ωστόσο, σε σύμπνοια με τις προαναφερθείσες μελέτες, η πιθανότητα αναπτύξεως B2 και B3 επιπλοκών ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με L1 και μικρότερη σε ασθενείς με L2 εντόπιση.

Στην ομάδα των Κρητικών ασθενών με B1 νόσο κατά την διάγνωση, το κάπνισμα και η L1 ή η μη L2 εντόπιση σχετίζονταν με την αλλαγή της συμπεριφοράς μετά την διάγνωση. Στην σειρά των Louis και συν., οι B1 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν B2 επιπλοκές είχαν συχνότερα L1 εντόπιση, ενώ αυτοί που παρουσίασαν B3 επιπλοκές ήταν συχνότερα καπνιστές, και επιπρόσθετα είχαν μεγαλύτερο αριθμό υποτροπών ανά έτος.¹⁰ Οι Smith και συν. βρήκαν επίσης ότι η εμφάνιση B2 και B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση σχετιζόταν με την L1 εντόπιση.¹³ Άλλες μελέτες (χρησιμοποιώντας διαφορετικές της Βιέννης ταξινομήσεις) ανέφεραν ότι η νόσος του λεπτού εντέρου σχετίζεται με την ανάπτυξη στενωτικών,^{98,119} ή τόσο στενωτικών όσο και ενδοκοιλιακών συριγγικών επιπλοκών.^{88,113,120} Η αυξημένη συχνότητα επιπλοκών σε ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου οφείλεται τόσο στην μικρότερη διάμετρο του αυλού όσο και στην ύπαρξη στον ειλέο των πλακών του Peyrer, οι οποίες ρυθμίζουν σε τοπικό επίπεδο την ένταση της ανόσου και φλεγμονώδους αντιδράσεως.¹²¹

Στις σειρές ασθενών οι οποίες χρησιμοποίησαν την κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn, το ποσοστό των καπνιστών ασθενών κυμαινόταν από 40.2-52.4%.^{10,11,13} Αν και σε ορισμένες σειρές το κάπνισμα σχετιζόταν με την ανάπτυξη B2 ή B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση,⁹ η παρατήρηση δεν έχει επιβεβαιωθεί από όλους τους συγγραφείς.¹³ Είναι ωστόσο

γνωστό ότι το κάπνισμα είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη νόσου Crohn,¹²² ιδιαίτερα νόσου του τελικού ειλεού και σπανιότερα νόσου αμιγώς του παχέος εντέρου.^{13,91,123,124,125} Το κάπνισμα σχετίζεται επίσης με επιθετικότερη νόσο Crohn,^{88,113,126} και αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με νόσο Crohn,¹²⁷ ωστόσο δεν φαίνεται να επιδεινώνει την περιεδρική νόσο,^{11,128} γεγονός το οποίο ενισχύει το εύρημα μας της μη αυξήσεως του κινδύνου εμφάνισης περιεδρικής νόσου σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση. Στην δική μας σειρά ασθενών, ο κίνδυνος αλλαγής της B1 συμπεριφοράς σε ασθενείς οι οποίοι είχαν διακόψει το κάπνισμα προ της διαγνώσεως της νόσου ήταν παρόμοιος του κινδύνου που διέτρεχαν οι ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Άλλοι συγγραφείς έχουν επίσης αναφέρει ότι στους πρώην καπνιστές η νόσος έχει μάλλον καλοήγη πορεία, παρόμοια με αυτή των μη καπνιστών.¹²⁸

Οι Louis και συν. βρήκαν στην μονοπαραγοντική τους ανάλυση ότι οι B1 ασθενείς οι οποίοι ανέπτυξαν ενδοκοιλιακή διαιτηραίνουσα νόσο είχαν συχνότερα L1 εντόπιση, ήταν συχνότερα καπνιστές, και είχαν μεγαλύτερο αριθμό υποτροπών ανά έτος παρακολούθησης, ενώ οι ασθενείς οι οποίοι ανέπτυξαν περιεδρική νόσο είχαν συχνότερα L2 ή L3 εντόπιση και ήταν επίσης συχνότερα καπνιστές.¹⁰ Στην δική μας σειρά ασθενών, επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση της εντοπίσεως και του καπνίσματος με την ανάπτυξη ενδοκοιλιακής διαιτηραίνουσας νόσου σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση.

Ορισμένοι συγγραφείς έχουν αναφέρει ότι η συμπεριφορά της νόσου τείνει να παραμένει σταθερή σε ασθενείς με B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση.^{9,129} Το 20% των ασθενών μας με B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση παρουσίασαν B3 επιπλοκές, ενώ στην σειρά των Louis και συν. το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 12%.⁹ Στην δική μας ωστόσο σειρά ασθενών, ο αναλογικός κίνδυνος εμφάνισης B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός του κινδύνου εμφάνισης B2 και B3 επιπλοκών σε ασθενείς με B1 φαινότυπο κατά την διάγνωση. Τόσο η δική μας σειρά ασθενών όσο και η σειρά ασθενών των Louis και συν. αφορούσαν σε μικρές ομάδες ασθενών.⁹ Είναι φανερό ότι μακρά μελέτη μεγαλύτερων ομάδων ασθενών απαιτείται προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή να απορριφθεί η προαναφερθείσα παρατήρηση.

Στην μελέτη μας, 5 έτη μετά την διάγνωση, το 32.2% των ασθενών (30 ασθενείς) ελάμβαναν ή είχαν λάβει κάποια στιγμή ανοσοκατασταλτικά. Η μελέτη επιβίωσης υπολόγισε την δεκάχρονη πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε

52.4%. Το 48% μιας άλλης σειράς Ελλήνων ασθενών με μέση παρακολούθηση 10 ετών έλαβε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.⁶³ Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη 664 ασθενών (διάμεση παρακολούθηση 9 ετών), το 51.2% των ασθενών έλαβαν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ποσοστό το οποίο είναι σχεδόν ταυτόσημο της δική μας εκτιμώμενης δεκάχρονης πιθανότητας λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.¹¹ Σε άλλες σειρές η εκτιμώμενη πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων κυμαίνεται από 18%¹³⁰ έως 56%¹³¹ στα 5 έτη μετά την διάγνωση, και από 23%¹⁴ έως 28%¹³⁰ στα 10 έτη μετά την διάγνωση, ενώ τα ποσοστά των ασθενών που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά κατά την διάρκεια του 1^{ου} έτους μετά την διάγνωση κυμαίνονται ευρύτατα, από 7%¹³² έως 42%.¹³³ Σε μια σειρά από όλη την Ευρώπη, 250 ασθενείς με νόσο Crohn παρακολουθήθηκαν για 4 έτη μετά την διάγνωση.¹³⁴ Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν ανοσοκατασταλτικά κυμαίνονταν από 7%-12%.¹³⁴ Τα αλληλοσυγκρουόμενα ποσοστά οφείλονται στο ότι σε αρκετές μελέτες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς των οποίων η διάγνωση έγινε μεταξύ 1980 και 1999,^{14,130,132} μια ευρύτατη χρονικά περίοδο κατά την οποία άλλαξε ευρέως η θεραπευτική στρατηγική στην νόσο Crohn και αυξήθηκε κατακόρυφα η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Σε μια χαρακτηριστική μελέτη, η εκτιμώμενη πεντάχρονη πιθανότητα λήψεως αζαθειοπρίνης ή μεθοτρεξάτης ήταν μόλις 25% στην πενταετία 1993-1997, αυξήθηκε ωστόσο εντυπωσιακά στο 56% στην πενταετία 1998-2002.¹³¹

Οι Cosnes και συν., σε πλήρη σύμπνοια με την δική μας σειρά, ανέφεραν ότι η πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είναι ανεξάρτητη της συμπεριφοράς της νόσου κατά την διάγνωση.¹¹ Είναι επίσης γνωστό ωστόσο ότι η πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων αυξάνει σημαντικά μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς από B1 σε B2 ή B3.¹¹⁴ Οι Veloso και συν. ανέφεραν ότι οι ασθενείς με L1 εντόπιση είχαν μικρότερη πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε σχέση με τους ασθενείς με μη L1 εντόπιση.¹⁴ Στην δική μας σειρά ασθενών, η πιθανότητα χορηγήσεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με μη L2 εντόπιση (διάγραμμα 32). Η αντίφαση θα μπορούσε να εξηγηθεί από το ότι στην μελέτη των Veloso και συν. συμπεριλήφθηκαν ασθενείς των οποίων η διάγνωση έγινε μεταξύ 1980 και 1999.¹⁴ Έτσι, μπορεί κάποιος να υποθέσει ότι κατά την δεκαετία 1980-1990, χρονική περίοδο κατά την οποία τα ανοσοκατασταλτικά δεν ήταν σε ευρεία χρήση, περισσότεροι ασθενείς με L1 εντόπιση υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και ακολούθως πέρασαν σε φάση

ύφεσης.¹⁴ Πράγματι, σύμφωνα με τα στοιχεία της εργασίας τους, η πιθανότητα εντερεκτομής ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με L1 εντόπιση, και μεγάλο τμήμα των L1 ασθενών που χειρουργήθηκαν πέρασε σε φάση μακροχρόνιας ύφεσης.¹⁴

Δεκαοκτώ ασθενείς μας (15.5%) χειρουργήθηκαν κατά την διάγνωση, ποσοστό παρόμοιο με αυτό άλλων σειρών,^{80,81,85,87,94,133,135-138} ενώ 5 έτη μετά την διάγνωση είχαν χειρουργηθεί συνολικά 23 συνολικά ασθενείς μας (19.8%). Η ανάλυση επιβίωσης υπολόγισε τον δεκάχρονο και εικοσάχρονο αναλογικό κίνδυνο εντερεκτομής σε 29.7%, και 67.9%, αντίστοιχα. Σε 2 σειρές ασθενών από την Γαλλία, η πεντάχρονη πιθανότητα εντερεκτομής υπολογίστηκε σε 37%,^{130,131} σε άλλες δε σειρές ασθενών, ο δεκάχρονος αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής κυμαινόταν μεταξύ 42% και 61%.^{14,130,137-140} Στην σειρά ασθενών της Κοπεγχάγης, ο εικοσάχρονος αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής ήταν 82%.¹³⁹ Είναι έτσι ξεκάθαρο ότι στην δική μας σειρά ασθενών ο δεκάχρονος κίνδυνος μειζόνου χειρουργικής επεμβάσεως είναι μικρότερος σε σχέση με τον κίνδυνο που διατρέχουν οι άλλοι ασθενείς. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην συνήθη στην Κρήτη τακτική της αναβολής για όσο το δυνατόν περισσότερο της εντερεκτομής, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα νόσο. Σε μια άλλη σειρά Ελλήνων ασθενών με τουλάχιστον πεντάχρονη παρακολούθηση χειρουργήθηκε μόλις το 10%.⁶³ Αντίθετα, άλλοι συγγραφείς πιστεύουν ότι η πρόωμη χειρουργική επέμβαση, πριν από την ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών, μειώνει σημαντικά τόσο την νοσηρότητα όσο και την θνησιμότητα,¹⁴¹⁻¹⁴³ και επιπλέον αυξάνει σημαντικά την χρονική διάρκεια της ύφεσης (σε σύγκριση με την ύφεση η οποία επιτυγχάνεται μέσω της φαρμακευτικής αγωγής).^{141,144,145} Παρόλα αυτά, είναι ξεκάθαρο ότι τα τελευταία έτη η επίπτωση της εντερεκτομής μειώνεται, πιθανώς λόγω της ευρείας χρήσεως των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.¹³³

Πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι ο δεκάχρονος αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής των ασθενών μας ήταν παρόμοιος αυτού των Louis και συν. (στην σειρά των οποίων χειρουργήθηκε το 30.4% των ασθενών με παρακολούθηση τουλάχιστον 10 ετών),⁹ ενώ ο εικοσάχρονος αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής των ασθενών μας ήταν 67.9%, ένα ποσοστό το οποίο ευρίσκεται μέσα στα ευρέα διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence intervals) που αναφέρθηκαν από την σειρά ασθενών της Κοπεγχάγης.¹³⁹

Στην δική μας σειρά ασθενών, ο αναλογικός κίνδυνος χειρουργικής επεμβάσεως μετά την διάγνωση ήταν αμελητέος σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά, ωστόσο ήταν σημαντικά μεγαλύτερος (και ισοδύναμου μεγέθους) σε ασθενείς με B2 ή B3

συμπεριφορά (διάγραμμα 46). Οι Veloso και συν. επίσης ανέφεραν ότι ο αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση είναι εξαιρετικά χαμηλός.¹⁴ Ωστόσο οι προαναφερθέντες συγγραφείς δεν ανέφεραν τον αναλογικό κίνδυνο και δημοσίευσαν μόνο την καμπύλη Kaplan-Meier στην οποία αδρώς φαίνεται ότι ο κίνδυνος ήταν μικρότερος του 10%.¹⁴ Επιπρόσθετα, οι Veloso και συν. δεν έλαβαν υπόψιν τους την αλλαγή της συμπεριφοράς της νόσου κατά την διάρκεια της παρακολούθησης.¹⁴ Οι Smith και συν. ανέφεραν ωστόσο ότι οι εντερεκτομές ήταν σαφώς συχνότερες σε B1 ασθενείς που παρουσιάζουν B2 ή B3 επιπλοκές σε σχέση με αυτούς που έχουν σταθερή στον χρόνο B1 συμπεριφορά (77% έναντι 18% σε ασθενείς με σταθερό B1 φαινότυπο).¹³ Τέλος, στην σειρά των Louis και συν., η B1 συμπεριφορά επαναταξινομήθηκε ως B2 ή B3 αμέσως μετά την χειρουργική επέμβαση στην συντριπτική πλειοψηφία των B1 ασθενών που χειρουργήθηκαν.⁹

Άλλοι συγγραφείς, χρησιμοποιώντας διαφορετικές της Βιέννης ταξινομήσεις της νόσου Crohn έχουν επίσης αναφέρει ότι ο κίνδυνος χειρουργικής επεμβάσεως είναι κατά πολύ υψηλότερος σε ασθενείς με στενωτική ή ενδοκοιλιακή διατιτραίνουσα νόσο σε σχέση με τον κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς με μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα νόσο.^{98,113,132} Παρά τις προαναφερθείσες αναφορές, δεν έχει μελετηθεί παρά περιστασιακά και μόνο το μέγεθος της συνεισφοράς της αλλαγής της συμπεριφοράς στον κίνδυνο χειρουργικής επεμβάσεως μετά την διάγνωση.¹¹⁴ Η μονοπαραγοντική μας παλίνδρομη ανάλυση δεδομένων επιβίωσης του Cox έδειξε ότι, ο αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής αύξανε κατά περίπου 18 φορές μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς. Πέραν τούτου, χρησιμοποιώντας την κατά Cox πολυπαραγοντική ανάλυση, οι μόνοι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο χειρουργικής επεμβάσεως, ήταν το κάπνισμα και η μη B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση. Άλλοι επίσης συγγραφείς έχουν επίσης συσχετίσει το κάπνισμα με αυξημένο κίνδυνο χειρουργικής επεμβάσεως.^{88,91,106,113,124,128,135,146}

Ο κίνδυνος χειρουργικής επέμβασης μετά την διάγνωση είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με νόσο αμιγώς του ειλεού σε σχέση με εκείνους με νόσο αμιγώς του παχέος εντέρου,^{94,135} εύρημα παρόμοιο με αυτό της δικής μας μελέτης. Άλλοι ωστόσο συγγραφείς έχουν αναφέρει ανέφεραν μεγαλύτερο κίνδυνο εντερεκτομής σε ασθενείς με ειλεοκολική νόσο.^{135,147-150} Ο μικρός κίνδυνος εντερεκτομής σε ασθενείς με νόσο του παχέος εντέρου έχει επισημανθεί από αρκετούς άλλους συγγραφείς οι οποίοι χρησιμοποίησαν την κατά Βιέννη,^{14,151} ή διαφορετικές της Βιέννης ταξινομήσεις της

νόσου Crohn.^{94,105,113,119,135,137,139,152,153} Επιπρόσθετα, στην δική μας σειρά ασθενών, ο αναλογικός κίνδυνος χειρουργικής επεμβάσεως ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση σε σχέση με τον κίνδυνο που διέτρεχαν οι ασθενείς οι οποίοι είχαν B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση αλλά ανέπτυξαν σε 2^ο χρόνο B2 επιπλοκές. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην τακτική παρακολούθηση και τις όποιες θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ήδη διαγνωσθεί ως πάσχοντες εκ νόσου Crohn με B1 συμπεριφορά, έναντι των αδιάγνωστων ασθενών με B2 συμπεριφορά στους οποίους η νόσος εξελίσσεται για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα. Στην ανάλυση επιβίωσης, ο πεντάχρονος, δεκάχρονος, και εικοσάχρονος αναλογικός κίνδυνος 2^{ης} χειρουργικής επέμβασης υπολογίστηκε σε 7.4%, 17.2%, και 24.1%. Άλλες σειρές ασθενών έχουν αναφέρει υψηλότερο αναλογικό κίνδυνο.^{141,154} Στην δική μας σειρά, ο αναλογικός κίνδυνος 2^{ης} επεμβάσεως ήταν παρόμοιου μεγέθους μεταξύ των ασθενών με B3 και μη B3 νόσο κατά την χρονική στιγμή της 1^{ης} επεμβάσεως. Αν και σε ορισμένες μελέτες ο κίνδυνος 2^{ης} ή και 3^{ης} επεμβάσεως ήταν αυξημένος σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή διαιττραίνουσα νόσο,^{3,14,102,105,155,156} η παρατήρηση δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους συγγραφείς.^{106,108,157-164}

Η εντόπιση της νόσου στους ασθενείς μας με ενδοκοιλιακή διαιττραίνουσα νόσο και σε αυτούς με περιεδρική νόσο ήταν παρόμοια αυτής των Veloso και συν.¹⁴ Στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn η ενδοκοιλιακή διαιττραίνουσα νόσος και η περιεδρική νόσος ταξινομούνται ως B3 συμπεριφορά.⁷ Αρκετοί συγγραφείς αμφισβήτησαν την κοινή ταξινόμηση αφού για αυτούς πρόκειται για διαφορετικές κλινικές οντότητες, με διαφορετική κλινική πορεία, πρόγνωση, και επιπλοκές.^{10,13,124} Άλλοι συγγραφείς, χρησιμοποιώντας διαφορετική της Βιέννης ταξινόμηση της διαιττραίνουσας νόσου κατέληξαν στο ότι η ενδοκοιλιακή διαιττραίνουσα και η περιεδρική νόσος εμπλέκουν διαφορετικούς μεταξύ τους ανοσολογικούς μηχανισμούς.¹⁶ Υπάρχουν επίσης ορισμένα-ασαφή ακόμη στοιχεία-ότι η περιεδρική νόσος έχει διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο από αυτό της ενδοκοιλιακής διαιττραίνουσας νόσου.^{124,165} Αν ωστόσο η περιεδρική και η ενδοκοιλιακή διαιττραίνουσα νόσος πρόκειται να μελετώνται ξεχωριστά, τότε αυτό που πρέπει να επικυρωθεί είναι η σταθερότητα στον χρόνο του συριγγικού φαινοτύπου. Η φυσική ιστορία της διαιττραίνουσας νόσου Crohn μελετήθηκε εξονυχιστικά από συγγραφείς της Mayo Clinic,⁵¹ και του St Mark's Hospital.¹⁶⁶ Παρά την έξοχη ανάλυση, οι συγγραφείς δεν ανέφεραν καθόλου την συχνότητα εμφανίσεως ενδοκοιλιακής διαιττραίνουσας ή περιεδρικής νόσου σε ασθενείς με περιεδρική, και αντίστοιχα,

ενδοκοιλιακή διατιτραίνουσα νόσο. Παρά την σύσταση των Louis και συν. ότι η ενδοκοιλιακή νόσος πρέπει να μελετάται ξεχωριστά από την περιεδρική νόσο, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών τους παρουσίασε και τις 2 συριγγικές μορφές, οι συγγραφείς ωστόσο όλως παραδόξως δεν ανέφεραν συγκεκριμένα νούμερα.⁹ Στον αντίποδα αυτών, το 31.3% και το 19.8% των ασθενών των Smith και συν.,¹³ και αντίστοιχα των Cosnes και συν.,¹¹ οι οποίοι είχαν περιεδρική νόσο εμφάνισαν σε 2^ο χρόνο και ενδοκοιλιακή διατιτραίνουσα νόσο. Τέλος, στην σειρά ασθενών των Veloso και συν., το 11% των ασθενών με B3 συμπεριφορά εμφάνισαν σε 2^ο χρόνο τον έτερο συριγγικό φαινότυπο.¹⁴ Στην δική μας σειρά, η ανάλυση επιβίωσης υπολόγισε την πεντάχρονη, δεκάχρονη, και εικοσάχρονη πιθανότητα εμφανίσεως του ετέρου συριγγικού φαινοτύπου σε 22.7%, 34%, και 43%, αντίστοιχα (θεωρώντας ως έτος 0 το έτος διαγνώσεως στους ασθενείς με B3 συμπεριφορά κατά την διάγνωση, και το έτος αλλαγής της συμπεριφοράς από αρχικά B1 ή B2 σε B3 στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι παρουσίασαν B3 επιπλοκές σε 2^ο χρόνο). Είναι έτσι φανερό ότι, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με B3 νόσο θα παρουσιάσουν και τους 2 συριγγικούς φαινοτύπους. Σε όλες τις σειρές ωστόσο των ασθενών που αναφέρθηκαν, οι συγγραφείς παρουσίασαν μόνο απόλυτους αριθμούς και ποσοστά, και επιπρόσθετα, σε καμιά σειρά δεν μελετήθηκε η συνεισφορά της εμφανίσεως του ετέρου συριγγικού φαινοτύπου στον κίνδυνο εντερεκτομής.

Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος εντερεκτομής είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή διατιτραίνουσα νόσο (έναντι των ασθενών με περιεδρική νόσο),¹⁴ και σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση οι οποίοι παρουσιάζουν τον ενδοκοιλιακό διατιτραίνοντα φαινότυπο της B3 συμπεριφοράς (έναντι αυτών που παρουσιάζουν τον περιεδρικό φαινότυπο).¹³ Στην δική μας σειρά, ο αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με σταθερή καθ'όλη την διάρκεια της παρακολούθησης ενδοκοιλιακή διατιτραίνουσα νόσο έναντι των ασθενών που είχαν κατά την χρονική στιγμή της διαγνώσεως της B3 συμπεριφοράς ενδοκοιλιακή διατιτραίνουσα νόσο αλλά ανέπτυξαν σε 2^ο χρόνο περιεδρική νόσο. Αντίθετα, ο αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής ήταν παρόμοιος μεταξύ των ασθενών με σταθερή καθ'όλη την διάρκεια της παρακολούθησης περιεδρική νόσο και των ασθενών που είχαν κατά την χρονική στιγμή της διαγνώσεως της B3 συμπεριφοράς περιεδρική νόσο αλλά ανέπτυξαν σε 2^ο χρόνο ενδοκοιλιακή διατιτραίνουσα νόσο. Οι τελευταίες παρατηρήσεις πρέπει ωστόσο να επιβεβαιωθούν από άλλες μελέτες με μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών με B3 συμπεριφορά.

Οικογενειακό ιστορικό ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντερικής νόσου υπάρχει τουλάχιστον στο 4-22% των ασθενών με νόσο Crohn.^{110,167-170} Στην παρούσα μελέτη, το 12.9% των ασθενών με νόσο Crohn είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ηλικίας κατά την διάγνωση και της εντόπισης της νόσου μεταξύ των ασθενών με θετικό και αρνητικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφέρει άλλοι συγγραφείς οι οποίοι χρησιμοποίησαν επίσης την κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn.⁶¹ Άλλοι συγγραφείς, χρησιμοποιώντας επίσης την κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn απέτυχαν να συσχετίσουν την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού με την ανάπτυξη στενωτικής ή διαττραίνουσας νόσου.^{10,11,13} Δεν καταφέραμε να επιβεβαιώσουμε το εύρημα των Louis και συν. οι οποίοι ανέφεραν ότι το θετικό ιστορικό ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντερικής νόσου ήταν συχνότερο εύρημα σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση οι οποίοι παρουσίασαν B2 επιπλοκές έναντι των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν B3 επιπλοκές.¹⁰

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις ήταν κατά πολύ συχνότερες στους ασθενείς μας με νόσο Crohn έναντι αυτών με ελκώδη κολίτιδα. Αν και γενικώς θεωρείται ότι οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι συχνότερες στην νόσο Crohn παρά στην ελκώδη κολίτιδα,^{62,171} η παρατήρηση δεν έχει επιβεβαιωθεί από όλες τις μελέτες.^{172,173} Είναι γνωστό ότι η περιφερική αρθρίτιδα,¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ η ιερολαγονίτιδα και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα,^{172,177} απαντούν συχνότερα σε ασθενείς με νόσο Crohn. Αν και γενικώς θεωρείται ότι το οζώδες ερύθημα και οι οφθαλμικές εκδηλώσεις απαντούν το ίδιο συχνά σε ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn,¹⁷² τα ποσοστά των ασθενών που παρουσιάζουν τις προαναφερθείσες εκδηλώσεις ποικίλλουν ευρύτατα στις διάφορες μελέτες.^{172,174,178-182} Σε ορισμένες,¹⁷⁸ αλλά όχι όλες τις μελέτες,¹⁷² αναφέρεται ότι το γαγγραινώδες πυόδερμα απαντά συχνότερα στην ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με την νόσο Crohn. Στις περισσότερες,^{62,172,183,184} αλλά όχι σε όλες τις μελέτες,^{186,187} η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα ήταν λιγότερο συχνή στην νόσο Crohn σε σχέση με την ελκώδη κολίτιδα.

Ελκώδης κολίτις

Υπάρχουν 4 εργασίες Ελλήνων συγγραφέων οι οποίες μελέτησαν την φυσική ιστορία των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.^{43,45,46,188} Πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι 3 από τις μελέτες προέρχονταν από τα ίδια κέντρα,^{43,45,46} και ότι σε 2 από αυτές,^{43,45} συμπεριλήφθηκαν ασθενείς από την πρώτη χρονολογικά μελέτη.¹⁸⁸ Στην μεγαλύτερη

από αυτές τις εργασίες, μελετήθηκαν 413 ασθενείς.⁴³ Στην εν λόγω μελέτη, το ανομοιογενές του δείγματος φαίνεται από το γεγονός ότι το 85% των ασθενών διέμεναν σε αστικά κέντρα, μόνο το 2.7% είχε οικογενειακό ιστορικό ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντερικής νόσου, και ένα εντυπωσιακό 97% των ασθενών είχε ορθίτιδα ή αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση.

Τα ποσοστά των ασθενών με ελκώδη ορθίτιδα κυμαίνονται στις διάφορες σειρές από 24-39%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών με αριστερή και εκτεταμένη κολίτιδα κυμαίνονται μεταξύ 33-50%, και 19-36% αντίστοιχα.^{21,94,132,134,189-193} Σε σειρές Ελλήνων ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, τα ποσοστά των ασθενών με ορθίτιδα, αριστερή κολίτιδα, και εκτεταμένη κολίτιδα, κυμαίνονται από 15.5-32%, 37.5-55%, και 7.5-37.5%, αντίστοιχα.^{46,48,194-196} Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της πλειονότητας των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των αντρών και γυναικών ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Στην μοναδική άλλη Ελληνική σειρά ασθενών η οποία ασχολήθηκε με το θέμα, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια.⁴³

Με την εξαίρεση του χρονικού διαστήματος έως την διάγνωση, τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία κατά την διάγνωση ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών με ορθίτιδα και αυτών με πιο εκτεταμένη νόσο. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και από άλλους συγγραφείς.^{20,25} Αν και ορισμένοι συγγραφείς ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ορθίτιδα είναι πλέον προχωρημένης ηλικίας κατά την διάγνωση σε σχέση με τους ασθενείς με πιο εκτεταμένη νόσο,^{21,197,198} άλλοι συγγραφείς δεν επιβεβαίωσαν την παρατήρηση,^{82,199} ενώ σε ορισμένες μελέτες οι ασθενείς με ορθίτιδα ήταν μικρότερης ηλικίας σε σχέση με αυτούς με πλέον εκτεταμένη νόσο.^{189,191} Ορισμένοι,^{25,200,201} αλλά όχι όλοι οι συγγραφείς,²⁰ ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ορθίτιδα είναι λιγότερο πιθανό να είναι καπνιστές σε σχέση με τους ασθενείς με πιο εκτεταμένη νόσο. Στην δική μας σειρά, τα ποσοστά των καπνιστών ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων. Το χρονικό διάστημα έως την διάγνωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε ασθενείς με ορθίτιδα σε σχέση με αυτό των ασθενών με πιο εκτεταμένη νόσο. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι ορισμένοι ασθενείς δεν δίνουν την πρέπουσα σημασία στην ορθική αιμορραγία την οποία και αποδίδουν σε αιμορροιδοπάθεια.

Πληθώρα συγγραφέων ασχολήθηκε με την φυσική ιστορία της ελκώδους κολίτιδας μετά την διάγνωση. Στην δική μας σειρά ασθενών, το 6.25% δεν παρουσίασε υποτροπή μετά την διάγνωση, το 83.5% είχε χρόνια διαλείπουσα πορεία, και το 9.9% είχε χρόνια ενεργό πορεία. Οι Langholz και συν. παρακολούθησαν την κλινική δραστηριότητα 600 ασθενών για χρονική περίοδο 5 ετών (μεταξύ του 3^{ου} και του 7^{ου}

έτους μετά την διάγνωση).²⁰² Το 25% των ασθενών δεν παρουσίασε υποτροπές, το 57% είχε χρόνια διαλείπουσα πορεία, και το 18% των ασθενών είχε χρόνια ενεργό πορεία.²⁰² Το 74.2% των ασθενών μας υποτροπίασε μέσα στα πρώτα 5 έτη μετά την διάγνωση, ενώ ο δεκάχρονος αναλογικός κίνδυνος υποτροπής υπολογίστηκε σε 92.3%. Σε άλλες σειρές, το 74%-81% των ασθενών υποτροπίασε μέσα στα πρώτα 5 έτη από την διάγνωση,^{18,202} ενώ ο δεκάχρονος αναλογικός κίνδυνος υποτροπής κυμαινόταν από 70-89.4%.^{39,202} Εξαιρετικά υψηλά ποσοστά υποτροπής έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια του 1^{ου} (54%),⁹⁴ ή των πρώτων 2 ετών μετά την διάγνωση (76%).²⁰³ Οι Langholz και συν. υπολόγισαν την πεντάχρονη και 25χρονη πιθανότητα κλινικής πορείας χωρίς υποτροπές σε 18.4%, και 10.6% αντίστοιχα.²⁰² Αν και έχει αναφερθεί ότι ο κίνδυνος υποτροπής μετά την διάγνωση είναι παρόμοιος σε ασθενείς με ορθίτιδα και αριστερή κολίτιδα σε σχέση με αυτόν των ασθενών με εκτεταμένη κολίτιδα,^{134,202} η παρατήρηση δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλους συγγραφείς.^{30,94,204} Ορισμένοι συγγραφείς έχουν αναφέρει ότι η κλινική πορεία της νόσου εξαρτάται από την έκταση της δεδομένη χρονική στιγμή και όχι από την έκταση της νόσου κατά την διάγνωση.^{18,198} Αν και σε ορισμένες μελέτες η πιθανότητα κλινικής υποτροπής ήταν μεγαλύτερη σε πιο νέους ασθενείς,²⁰⁵ άλλοι συγγραφείς δεν κατάφεραν να συσχετίσουν την ηλικία με τον κίνδυνο υποτροπής.^{39,206,202,207} Το φύλλο και η διάρκεια των συμπτωμάτων πριν από την διάγνωση δεν σχετίζονται με την πιθανότητα υποτροπής μετά την διάγνωση.^{94,202}

Πέντε έτη μετά την διάγνωση το 7.7% των ασθενών μας ελάμβαναν ή είχαν λάβει κάποια χρονική στιγμή ανοσοκατασταλτικά. Η δεκάχρονη πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων υπολογίστηκε σε 14.1%. Αν και σε παλαιότερες σειρές μόλις το 1% των ασθενών είχε λάβει ανοσοκατασταλτικά κατά την διάρκεια του 1^{ου} έτους μετά την διάγνωση,¹³² σε πρόσφατες εργασίες, το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών έχει αυξηθεί σημαντικά (στο 8.5%), αντανακλώντας την τρέχουσα τάση πρώιμου χορηγήσεως ανοσοκατασταλτικών.¹³³ Σε μια μεγάλη σειρά από όλη την Ευρώπη, 528 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα παρακολουθήθηκαν για 4 έτη μετά την διάγνωση.¹³⁴ Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα κυμαινότουσαν ευρύτατα, από 0%-6%.¹³⁴

Η μελέτη της κεντρικής επεκτάσεως της ελκώδους πρωκτίτιδας έχει ιδιαίτερη σημασία αφού ορισμένοι συγγραφείς έθεσαν θέμα ταξινομήσεως της ελκώδους ορθίτιδας ως διαφορετικής κλινικής οντότητας από αυτήν της πλέον εκτεταμένης ελκώδους κολίτιδας.^{17,208-211} Ο αναλογικός κίνδυνος κεντρικής επεκτάσεως της νόσου

σε ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 5% και 37% στα 5 έτη από την διάγνωση, και μεταξύ 12% και 54% στα 10 έτη μετά την διάγνωση.^{17,18,22,23,25,26,32,38} Στην μια Ελληνική μελέτη, το 23.2% των ασθενών με ορθίτιδα ή αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση παρουσίασαν κεντρική επέκταση της νόσου (μέση παρακολούθηση: 12.1 έτη).⁴³ Σε μια άλλη Ελληνική μελέτη, το 17% των ασθενών με ορθίτιδα ή αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση παρουσίασαν κεντρική επέκταση της νόσου (μέση παρακολούθηση: 5.2 έτη).⁴⁶ Εάν ξεχωρίσουμε τις μοναδικές 3 μελέτες στις οποίες η διάγνωση της εκτάσεως και η παρακολούθηση της κεντρικής επεκτάσεως έγινε μέσω ενδοσκοπήσεων, και η στατιστική επεξεργασία έγινε χρησιμοποιώντας αναλύσεις επιβίωσης, τότε ο αναλογικός κίνδυνος κεντρικής επεκτάσεως της ορθίτιδας έχει αναφερθεί να είναι 20% στα 5 έτη μετά την διάγνωση, και να κυμαίνεται μεταξύ 30-54%, 48-70%, και 50%-84% στα 10, 15, και αντίστοιχα στα 20 έτη από την διάγνωση.^{25,26,42} Στην τρέχουσα μελέτη, ο δεκάχρονος και εικοσάχρονος αναλογικός κίνδυνος κεντρικής επεκτάσεως της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση υπολογίστηκε σε 36.8%, και 51.8%, αντίστοιχα..

Ο κίνδυνος κεντρικής επεκτάσεως της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα έχει αναφερθεί να είναι υψηλότερος σε μη καπνιστές,^{20,25} ή αντίθετα σε καπνιστές,²⁹ σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στην θεραπεία,²⁵ σε ασθενείς με > 2 υποτροπές ανά έτος παρακολούθησης,²⁶ σε ασθενείς με μικρή ηλικία κατά την διάγνωση,^{21,29} και σε ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή.²⁹ Άλλοι συγγραφείς ανέφεραν ότι ο κίνδυνος κεντρικής επεκτάσεως της νόσου είναι μικρότερος σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν για μακρύ χρονικό διάστημα ΡΟ μεσαλαζίνη.²⁶ Τέλος, ορισμένοι συγγραφείς δεν κατάφεραν να συσχετίσουν την κεντρική επέκταση της νόσου με το κάπνισμα,²² τον μέσο αριθμό υποτροπών,²² την ηλικία των ασθενών και την βαρύτητα της νόσου κατά την διάγνωση.^{20,22,26,28} Αρκετοί συγγραφείς μελετώντας μικτές ομάδες ασθενών με ορθίτιδα και ορθοσιγμοειδίτιδα ανέφεραν ότι ο κίνδυνος ολικής κολεκτομής ήταν αυξημένος σε όσους παρουσίασαν επέκταση της νόσου πέραν του σιγμοειδούς.²¹⁻²³ Κανένας από τους ασθενείς μας με ορθίτιδα δεν υπεβλήθη τελικά σε κολεκτομή.

Υπάρχουν αρκετές εξηγήσεις σχετικά με τα αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στο μέγεθος του κινδύνου κεντρικής επεκτάσεως της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση και στους παράγοντες οι οποίοι ευνοούν αυτήν την επέκταση. Διαφορετικοί συγγραφείς έχουν χρησιμοποιήσει κατά καιρούς διαφορετικές ταξινομήσεις της εκτάσεως της νόσου κατά την διάγνωση (ορθίτιδα^{17,20,24-26,42} ή ορθοσιγμοειδίτιδα^{21,22,23,38}), διαφορετικό τρόπο αναφοράς της

συχνότητας της κεντρικής επεκτάσεως (απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά^{19-21,24,28-37,39} ή ανάλυση επιβίωσης^{17,22,23,25,26,38,42}), και διαφορετικό τρόπο επικυρώσεως της αρχικής και τελικής εκτάσεως της νόσου (ενδοσκοπικό^{19,24-26,37,42} ακτινολογικό,²⁰ ή συνδυασμό περιφερικής κολονοσκόπησης και βαριούχου υποκλυσμού^{17,21,22,23,38}). Υπάρχει γενικώς πτωχή συσχέτιση μεταξύ της ενδοσκοπικής και ιστολογικής εκτάσεως της νόσου.^{19,29,34,132,212-214} Είναι έτσι φανερό ότι απαιτούνται προοπτικές μελέτες με λήψη βιοψιών τόσο πάνω όσο και υπό το ανώτερο όριο της μακροσκοπικής φλεγμονής προκειμένου να εκτιμηθεί η αληθής έκταση της νόσου τόσο κατά την διάγνωση όσο και κατά την διάρκεια της παρακολούθησης.

Η ανάλυση επιβίωσης των ασθενών μας με αριστερή κολίτιδα, υπολόγισε τον δεκάχρονο και εικοσάχρονο αναλογικό κίνδυνο κεντρικής επεκτάσεως της νόσου, σε 17.1%, και 38.8%, αντίστοιχα. Οι Ayges και συν.²² και οι Langholz και συν.²³ ανέφεραν πεντάχρονο και δεκάχρονο αναλογικό κίνδυνο κυμαινόμενο μεταξύ 9-18%, και 14-32%, αντίστοιχα, ενώ σε μια τρίτη μελέτη,⁴² η δεκαπεντάχρονη πιθανότητα κεντρικής επεκτάσεως της νόσου υπολογίστηκε σε 9% (σε ασθενείς με ηλικία κατά την διάγνωση > 15 ετών). Πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι στην μελέτη των Ayges και συν.,²² ο αναλογικός κίνδυνος υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ως μέσο παρακολούθησης της εκτάσεως της νόσου τον βαριούχο υποκλυσμό, και επιπρόσθετα, μελετήθηκαν μικτές ομάδες ασθενών με ορθίτιδα και ορθοσιγμοειδίτιδα, ενώ στην μελέτη των Langholz και συν.²³ μελετήθηκε μια μικτή ομάδα ασθενών με αριστερή και εκτεταμένη κολίτιδα κατά την διάγνωση.

Οι Farmer και συν. ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ‘αριστερή κολίτιδα’ κατά την διάγνωση είχαν 2.5 φορές περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν κεντρική επέκταση της νόσου σε σχέση με τους ασθενείς με ορθοσιγμοειδίτιδα (στην εργασία τους ο όρος συμπεριλάμβανε τόσο τους ασθενείς με ορθίτιδα όσο και αυτούς με προσβολή του ορθού και του σιγμοειδούς).²¹ Στην τρέχουσα μελέτη ο κίνδυνος κεντρικής επεκτάσεως ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με ορθίτιδα, το αντίθετο δε συμπέρασμα οφείλεται πιθανώς στο ότι στην ανάλυση επιβίωσης συγκρίθηκαν ασθενείς με ορθίτιδα και ασθενείς με αριστερή κολίτιδα. Επιπρόσθετα, οι Farmer και συν ανέφεραν ότι βρήκαν μεγαλύτερη δεκάχρονη αθροιστική επίπτωση κολεκτομής σε ασθενείς με ‘αριστερή κολίτιδα’ κατά την διάγνωση η οποία σε 2^ο χρόνο εξελίχθηκε σε πανκολίτιδα, σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι είχαν πανκολίτιδα κατά την διάγνωση.²¹ Δεν καταφέραμε να επιβεβαιώσουμε ούτε αυτό το εύρημα. Πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι το 54% των ασθενών των Farmer και συν. ήταν

παραπομπές σε ένα κέντρο αναφοράς, άρα πιθανώς επρόκειτο για βαρέως πάσχοντες ασθενείς, πόσο μάλλον αφού το 37% των ασθενών τους υπεβλήθη σε κολεκτομή.²¹ Η ανάλυση επιβίωσης υπολόγισε τον δεκάχρονο και εικοσάχρονο αναλογικό κίνδυνο ολικής κολεκτομής σε 2.9%, και 10.5%, αντίστοιχα (τα έτη αναφέρονται στο χρονικό διάστημα μετά την αρχική περίοδο των πρώτων 5 ετών από την διάγνωση). Ο κίνδυνος κολεκτομής, έτσι όπως εκτιμήθηκε στην δική μας σειρά ασθενών, μοιάζει αρκετά χαμηλός όταν συγκριθεί ευθέως με αυτόν που αναφέρεται από πολύ μεγαλύτερες σειρές.²¹ Το 10% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα υποβάλλονται σε κολεκτομή μέσα στο 1^ο έτος από την διάγνωση,^{204,215} και ακολούθως το 3% ετησίως για τα υπόλοιπα 4 έτη έως τα 5 έτη.²¹⁵ Πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι, ο κίνδυνος ολικής κολεκτομής εκτιμήθηκε μόνο στην ομάδα των ασθενών μας οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 5 έτη. Αυτό σημαίνει ότι εξαιρέθηκαν και δεν συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις οι ασθενείς οι οποίοι χειρουργήθηκαν εντός των πρώτων 5 ετών από την διάγνωση της νόσου. Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος ολικής κολεκτομής είναι ιδιαίτερα χαμηλός μετά τα πρώτα 5 έτη από την διάγνωση, περίπου 1% κατά έτος.^{204,215} Οι Langholz και συν. ανέφεραν επίσης ότι μετά τα πρώτα 5 έτη από την διάγνωση ο κίνδυνος ολικής κολεκτομής είναι παρόμοιου μεγέθους μεταξύ των ασθενών με εκτεταμένη και λιγότερο εκτεταμένη κολίτιδα κατά την διάγνωση.²¹⁵

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η B1 ταξινόμηση της συμπεριφοράς της νόσου Crohn πρέπει να θεωρείται ως προσωρινή. Ο κίνδυνος αλλαγής της συμπεριφοράς είναι μεγαλύτερος στους καπνιστές ασθενείς και εκείνους με μη κολική (μη L2) εντόπιση. Ο κίνδυνος κεντρικής επεκτάσεως της νόσου είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ορθίτιδα έναντι των ασθενών με αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση. Οι μη καπνιστές ασθενείς με ορθίτιδα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο κεντρικής επεκτάσεως της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

1. Modigliani R, GETAID Group. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:811-8
2. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;325:928-37, 1008-16
3. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988;29:588-92
4. Sachar DB, Andrews H, Farmer RG, et al. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. Working Team Report 4. *Gastroenterol Int* 1992;3:141-154
5. Greenway SE, Buckmire MA, Marraquin C, et al. Clinical subtypes of Crohn's disease according to surgical outcome. *J Gastrointest Surg* 1999;3:145-51
6. Steinhart AH, Girgrah N, McLeod RS. Reliability of a Crohn's disease clinical classification scheme based on disease behaviour. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:228-34
7. Gashe C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15
8. Achkar JB, Brzezinski A. Interobserver agreement for disease behavior phenotype in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122(suppl):W1293
9. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behavior of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82
10. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD 15 genotype. *Gut* 2003;52:552-7
11. Cosnes J, Catan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behaviour in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50
12. Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:216-9
13. Smith BR, Arnott RID, Drummond HE, et al. Disease localization, Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, and NOD2/CARD15 genotype influence the progression of disease behavior in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:521-8
14. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, et al. Clinical outcome of Crohn's disease: Analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:306-13
15. Gasche C, Grundtner P. Genotypes and phenotypes in Crohn's disease: do they help in clinical management? *Gut* 2005;54:162-7
16. Vasilias EA, Kam LY, Karp LC, et al. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogenous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut* 2000;47:487-96
17. Powell-Tuck J, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. The prognosis of idiopathic proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:727-32
18. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NAG. Nonspecific proctocolitis in north-west Scotland: a community study. *Gastroenterology* 1983;85:1-11

19. Niv Y, Bat L, Ron E, et al. Change in the extent of colonic involvement in ulcerative colitis: a colonoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1046-51
20. Samuelsson SM, Ekbom A, Zack M, et al. Risk factors for extensive ulcerative colitis and ulcerative proctitis: a population based case-control study. *Gut* 1991;32:1526-30
21. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137-46
22. Ayres RC, Gillen CD, Walmsley RS, et al. Progression of ulcerative proctosigmoiditis: incidence and factors influencing progression. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;6:555-8
23. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Changes in extent of ulcerative colitis. A study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260-6
24. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, et al. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564-9
25. Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, et al. The natural history of ulcerative proctitis: A multicenter, retrospective study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:469-73
26. Pica R, Paoluzi OA, Iacopini F, et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:731-6
27. Nordenvall B, Brostrom O, Berglund M, et al. Incidence of ulcerative proctitis in Stockholm County 1955-79. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:783-90
28. Riegler G, Manzione R, Esposito P. Change in the extent of idiopathic ulcerative proctocolitis. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:211-5
29. Ghirardi M, Nascimbeni R, Mariani PP, et al. Course and natural history of idiopathic ulcerative proctitis in adults. *Ann Ital Chir* 2002;73:155-8
30. Bresci G, Parisi G, Gambardella L, et al. Evaluation of clinical patterns in ulcerative colitis: a long-term study. *Int J Pharmacol Res* 1997;17:17-22
31. Hyams J, Davis P, Lecer T, et al. Clinical outcome of ulcerative proctitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:149-52
32. Siproudhis L, Vilotte J, Bonfis S, et al. Idiopathic ulcerative proctitis. Clinical presentation and endoscopic outcome. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:315-21
33. Nkontchou G, Cosnes J, Carbonnel F, et al. Prognosis in pancolonic forms of hemorrhagic rectocolitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:166-71
34. Lennard-Jones JE, Cooper GW, Newell AC, et al. Observations on idiopathic proctitis. *Gut* 1962;3:201-6
35. Nugent FW, Veidenheimer MC, Zuberi S, et al. Clinical course of ulcerative colitis. *Am J Dis* 1970;15:321-6
36. Farmer RG, Brown CH. Emerging concepts in proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1972;15:142-6
37. Jones HW, Grogono J, Hoare AM. Surveillance in ulcerative colitis: burdens and benefit. *Gut* 1988;29:325-31
38. Farmer RG. Long-term prognosis for patients with ulcerative proctosigmoiditis (ulcerative colitis confined to the rectum and sigmoid colon). *J Clin Gastroenterol* 1979;1:47-50

39. Stewenius J, Adnerhill I, Ekelund GR, et al. Risk of relapse in new cases of ulcerative colitis and indeterminate colitis. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1019-25
40. Forbes A. Frequency and significance of proximal extension of distal ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:543-4
41. Cornell ER, Lennard-Jones JE, Williams CB, et al. Factors influencing the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:934-44
42. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, et al. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:139-47
43. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos ON, et al. Ulcerative colitis in Greece: clinicoepidemiological data, course, and prognostic factors in 413 consecutive patients. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:204-10
44. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos ON, et al. Clinical patterns of Crohn's disease in Greece: a follow-up study of 155 cases. *Digestion* 2000;61:121-8
45. Manousos ON, Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, et al. Ulcerative colitis in Greece. Epidemiological and clinical data. *Scand J Gastroenterol* 1989;170:25-6
46. Archimandritis AJ, Kourtesas D, Sougioultzis S, et al. Inflammatory bowel disease in Greece – a hospital based clinical study of 172 consecutive patients. *Med Sci Monit* 2002;8:CR158-64
47. Triantafyllidis JK, Pomonis E, Emmanouilidis EG, et al. Surgery for ulcerative colitis in Greece: clinico-epidemiological data and long-term outcome of 69 consecutive patients. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:961-8
48. Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:893-8
49. Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, et al. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:599-603
50. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(suppl 170):2-6
51. Swartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80
52. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706
53. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81
54. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-70
55. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
56. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol* 1989;129:125-37
57. Zenkel E, Rogler G, Andus T, et al. Crohn's disease patient characteristics in a tertiary referral center: comparison with patients from a population-based cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:395-401
58. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979;32:51-63

59. Green SB, Byar DP. Using observational data from registries to compare treatments: the fallacy of omnimetrics. *Stat Med* 1984;3:361-70
60. Henriksen M, Jahnsen J, Froslic KF, et al. Change in the Vienna classification during the first five years after diagnosis of Crohn's disease. Results from a population based, follow-up study. *Gut* 2005;54(Suppl II):A171
61. Dorn SD, Abad JF, Panagopoulos G, et al. Clinical characteristics of familial versus sporadic Crohn's disease using the Vienna classification. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:201-6
62. Halme L, Turunen U, Helio T, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogenous population. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:692-8
63. Μάντζαρης ΓΙ, Χατζής Α, Αρχαύλης Ε, κα. Τρόπος εμφάνισης και εξέλιξης νόσου Crohn σε ασθενείς γενικού νοσοκομείου: προοπτική μελέτη 5ετούς καταγραφής και παρακολούθησης των ασθενών. 22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 21-24 Νοεμβρίου 2002, Αθήνα. Τόμος περιλήψεων, ΑΑ136 (σελ. 58)
64. Polito JM, Childs B, Mellits ED, et al. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996;111:580-6
65. Farmer RG. Clinical features, laboratory findings and course of Crohn's disease. In: Kirsner JB, Shorter RB, eds. *Inflammatory bowel disease*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988:175-83
66. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS. National Cooperative Crohn's Disease Study. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:898-906
67. Burbige E, Huang SS, Bayless TM. Clinical manifestations of Crohn's disease in adolescence. *Pediatrics* 1975;55:886-71
68. Hamilton JR, Bruce GA, Addourhaman M, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Adv Pediatr* 1979;26:311-41
69. Hellers G. Crohn's disease in Stockholm County 1955-74. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. *Acta Chir Scand* 1979;490(suppl):1-84
70. Truelove SC, Pena AS. Course and prognosis of Crohn's disease. *Gut* 1976;17:192-201
71. Heresbach D, Alexandre JL, Bretagne JF, et al. Crohn's disease in the over-60 age group: a population based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:657-64
72. Fellows IW, Freeman JG, Holmes GKT. Crohn's disease in the city of Derby, 1951-85. *Gut* 1990;31:1262-5
73. Lee FI, Nguyen-Van-Tam JS. Prospective study of incidence of Crohn's disease in northwest England: no increase since the late 1970s. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:27-31
74. Rose JDR, Roberts GM, Williams G, et al. Cardiff Crohn's disease jubilee: the incidence over 50 years. *Gut* 1988;29:346-51
75. Shivananda S, Pena AS, Nap M, et al. Epidemiology of Crohn's disease in Regio Leiden, the Netherlands: a population study from 1979 to 1983. *Gastroenterology* 1987;93:966-74
76. Nyhlin H, Danielsson A. Incidence of Crohn's disease in a defined population in northern Sweden 1975-1981. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:1185-92

77. Fabricius PJ, Gyde SN, Shouler P, et al. Crohn's disease in the elderly. *Gut* 1985;26:461-5
78. Bjornsson S, Johansson JH. Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective nationwide, epidemiological study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:31-3
79. Cottone M, Brognola C, Rosselli M, et al. Relationship between site of disease and familial occurrence in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1997;42:129-32
80. Moum B, Vatn MH, Ekbohm A, et al. Incidence of Crohn's disease in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:355-61
81. Thomas GAO, Miller-Jones D, Rhodes J, et al. Incidence of Crohn's disease in Cardiff over 60 years: 1986-1990 an update. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:401-5
82. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100:350-8
83. Lindberg E, Jarnerot G. The incidence of Crohn's disease is not decreasing in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:495-500
84. Munkholm P, Langholz E, Niesen OH, et al. 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
85. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, et al. Incidence of Crohn's disease in Stockholm county 1955-1989. *Gut* 1997;41:480-6
86. Rubin GP, Hungin APS, Kelly PG, et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-9
87. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Laimers CBHW, et al. Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1541-6
88. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:424-31
89. Tobin MV, Logan RF, Lanman MJ, et al. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987;93:316-21
90. Benoni C, Nilsson A. Smoking habits in patients with inflammatory bowel disease. A case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1130-6
91. Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localization and clinical course. *Gut* 1992;33:779-82
92. Holdstock G, Savage D, Harman M, et al. Should patients with inflammatory bowel disease smoke? *BMJ* 1984;288:366
93. Wright JP. Factors influencing first relapse in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:12-6
94. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, et al. Clinical course during the first year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in south-eastern Norway, 1990-3. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1005-12
95. Vannozzi G, Fontana R, Milla M, et al. Disease history in 382 Italian patients with Crohn's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:525-32
96. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, et al. Clinical course of colorectal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;114:1151-60

97. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, et al. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America. A systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:51-60
98. Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's Disease. Epidemiological and clinical features of Spanish patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1121-7
99. Gollop JH, Phillips SF, Melton III LJ, et al. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-82. *Gut* 1988;29:49-56
100. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1124-30
101. Rappaport H, Burgoyne FH, Smetana HF. The pathology of regional enteritis. *Milit Surg* 1951;109:463-502
102. Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, et al. Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease: a study of 101 surgically treated patients. *Dis Colon Rectum* 1996;39:80-7
103. Kelly JK, Preshaw RM. Origin of fistulas in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:193-6
104. Oberhuber G, Stangi PC, Vogelsang H, et al. Significant association of strictures and internal fistula formation in Crohn's disease. *Virchows Arch* 2000;437:293-7
105. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;115:259-67
106. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MRB. Perforating ileocecal Crohn's disease does not carry a high risk of recurrence but usually represents as perforating disease. *Dis Colon Rectum* 1999;42:519-24
107. Sherman DIN, Hardman K, Keighley MRB, et al. Controlled study of outcome in ileal Crohn's disease: a comparison of perforating and non-perforating indications for the initial resection. *Gut* 1995;36:A25
108. Hamon JF, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Comparison of long-term course of perforating and non-perforating Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:601-6
109. Peeters M, Nevens H, Hiele M, et al. Concordance in clinical characteristics of Crohn's disease: a within-generation phenomenon. *Gastroenterology* 1996;111:597-603
110. Bayless T, Tokayer A, Polito J, et al. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members-potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996;111:573-9
111. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, et al. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:738-41
112. Kelly JK, Sutherland LR. The chronological sequence in the pathology of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:28-33
113. Picco MF, Bayless TF. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and structuring behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:373-8
114. Nos P, Garrigues V, Bastida G, et al. Outcome of patients with nonstenotic nonfistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2004;49:1771-6

115. Nos P, Hinojosa J, Mora J, et al. Validation of a simplified clinical index to predict evolving patterns in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:847-51
116. Present DH. Management of fistula disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:302-7
117. Otterson MF, Lundeen SJ, Spinelli KS, et al. Radiographic underestimation of small bowel structuring Crohn's disease: a comparison with surgical findings. *Surgery* 2004;136:854-60
118. Nemetz A, Molnar T, Zagoni T, et al. Phenotypes defined by the Vienna classification in 100 Hungarian patients with Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95:527-33
119. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627-35
120. Cottone, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106:643-8
121. Radlmayr M, Torok HP, Martin K, et al. The c-insertion mutation of the NOD2 gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:2091-2
122. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke-a case control study. *Gut* 1990;31:1377-81
123. Russell MG, Volovics A, Schoon EJ, et al. Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:182-6
124. Brant SR, Picco MF, Achar JP, et al. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:281-9
125. Bustamente M, Nos P, Hoyos M, et al. Relationship between smoking and colonic involvement in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90:833-40
126. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, et al. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123-8
127. Card T, Hubbard R, Logan RFA. Mortality in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2003;125:1583-90
128. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1403-11
129. Sachar DB. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification. *Gut* 2002 51:614; author reply 614-5
130. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L, et al. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999;44:91-9
131. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41
132. Lennard-Jones J, Shivananda S, and the EC-IBD Study Group. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:353-9
133. Vind I, Petersen N, Langholz E, et al. Decreasing frequency of IBD related surgery in Copenhagen county and city. An incidence cohort study. *Gut* 2005;54(Suppl II):A5

134. Witte J, Shivananda E, 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
135. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2712-8
136. Russell MG, Dorant E, Volovics A, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in the Netherlands: results of a prospective study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:33-40
137. Agrez MV, Valente RM, Pierce W, et al. Surgical history of Crohn's disease in a well-defined population. *Mayo Clin Proc* 1982;57:742-52
138. Silverstein MD, Loftus EV Jr, Sandborn W, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117:49-57
139. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;105:1716-23
140. Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease-based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26:146-50
141. Nordgren SR, Fasth SB, Oresland TO, et al. Long-term follow up in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1994;1122-8
142. Fasth S, Hellberg R, Hulthen L, et al. Early complications after surgical treatment for Crohn's disease with particular reference to factors affecting their development. *Acta Chir Scand* 1980;146:519-26
143. Lindhagen T, Ekelund G, Leandroer L, et al. Pre- and post-operative complications in Crohn's disease with special reference to duration of preoperative history. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:194-203
144. De Dombal FT, Burton I, Goligher JC. Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery. *Gut* 1971;12:519-27
145. Steyn J, Kyle J. Quality of life after surgery for Crohn's disease. *J Roy Coll Surg* 1982;27:22-5
146. Breuer-Katschinski BD, Hollander N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:225-8
147. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985;88:1818-25
148. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, et al. Prospective study of the features, indications, and surgical treatment in 513 consecutive patients affected by Crohn's disease. *Surgery* 1997;122:661-8
149. Lashner BA. Clinical features, laboratory findings, and course of Crohn's disease. In: Kirshner JB, Shorter RG, editors. *Inflammatory bowel disease*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. p 344-54
150. Basilisco G, Campanini M, Cesana B, et al. Risk factors for first operation in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:749-52

151. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut* 2006;55:510-8
152. Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease-based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26:146-50
153. Oriuchi T, Hiwatashi N, Kinouchi Y, et al. Clinical course and long-term prognosis of Japanese patients with Crohn's disease: predictive factors, rates of operation, and mortality. *J Gastroenterol* 2003;38:942-53
154. Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S, et al. Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1986;29:495-502
155. Whelam G, Farmer RG, Fazio VW, et al. Recurrence after surgery in Crohn's disease: relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology* 1985;88:1826-33
156. Avidan B, Sakhini E, Lahat A, et al. Risk factors regarding the need for second operation in patients with Crohn's disease. *Digestion* 2005;72:248-53
157. Olaison G, Smedh K, Sjobahk R. Natural course of Crohn's disease after ileocolonic resection: endoscopically visualized ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992;33:331-5
158. Caprilli R, Corrao G, Taddei G, et al. Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996;39:335-41
159. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000;231:38-45
160. McDonald PJ, Fazio VW, Farmer RG, et al. Perforating and non-perforating Crohn's disease: an unpredictable guide to recurrence after surgery. *Dis Colon Rectum* 1989;32:117-20
161. Ellis L, Calhoun P, Kaiser DL, et al. Postoperative recurrence in Crohn's disease: the effect of the initial length of bowel resection and operative procedure. *Ann Surg* 1984;199:340-7
162. Pallone F, Boirivant M, Stazi MA, et al. Analysis of clinical course of postoperative recurrence in Crohn's disease of the distal ileum. *Dig Dis Sci* 1992;37:215-9
163. Poggioli G, Laureti S, Selleri S, et al. Factors affecting recurrence in Crohn's disease. Results of a prospective audit. *Int J Colorectal Dis* 1996;11:294-8
164. Sachar DB, Subramani K, Mauer K, et al. Patterns of postoperative recurrence in fistulizing and stenotic Crohn's disease: a retrospective cohort study of 71 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:114-6
165. Armuzzi A, Ahmad T, DeSilva AP, et al. The 5q31/IBD5 risk haplotype determines perianal phenotype in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:A
166. Bell SJ, Williams AB, Wisel P, et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1145-51
167. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597-603

168. Meucci G, Vecchi M, Torgano G, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy: a multicenter study. The Gruppo di Studio per la Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD Study Group). *Gastroenterology* 1992;103:514-9
169. Weterman IT, Pena AS. Familial incidence of Crohn's disease in the Netherlands and review of the literature. *Gastroenterology* 1984;86:449-52
170. Monsen U, Bernell O, Johansson C, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:302-6
171. Danzi T. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Int Med* 1988;148:297-302
172. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116-22
173. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, et al. Extracolonic diagnosis in ulcerative colitis. An epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:711-6
174. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:29-34
175. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1307-13
176. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91
177. Palumbo PJ, Ward LE, Sauer WG, et al. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease-ulcerative and granulomatous colitis and ulcerative proctitis. *Mayo Clin Proceed* 1973;48:411-6
178. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:401-12
179. Lindgren A, Wallerstredt S, Olsson R. Prevalence of Crohn's disease and simultaneous occurrence of extraintestinal complications and cancer: An epidemiologic study in adults. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:74-8
180. Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, et al. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in northwest Greece and review of the literature. *Digest Liver Dis* 2002;34:781-6
181. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-8
182. Hopkins DJ, Horan E, Burton IL, et al. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *Brit J Ophtal* 1974;58:732-7
183. Snook JA, de Silva HJ, Jewell JP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Quart J Med* 1989;269:835-40
184. Wee A, Ludwig J. Pericholangitis in chronic ulcerative colitis: Primary sclerosing cholangitis of the small bile ducts? *Ann Inter Med* 1985;102:581-7
185. McGarity B, Davinder SB, Robertson DAF, et al. Primary sclerosing cholangitis: an important and prevalent complication of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:361-4

186. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:604-10
187. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:604-10
188. Emmanouilidis A, Manousos ON, Papadimitriou C, et al. Ulcerative colitis in Greece: course and prognostic factors. *Digestion* 1988;39:181-6
189. Gower-Rousseau C, Solomez JL, Dupas JL, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994;35:1433-8
190. Persson PG, Bernell O, Leijonmarck CE, et al. Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1996;110:1339-45
191. Moum B, Vathn MH, Ekbom A, et al. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective, population-based study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:362-6
192. Ranzi T, Bodini P, Zambelli A, et al. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in a north Italian population: a 4-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:657-62
193. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1949-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000;46:336-43
194. Tsianos EV, Masalas CN, Merkouropoulos M, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northwest Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. *Gut* 1994;35:369-72
195. Ladas SD, Mallas E, Giorgiotis K, et al. Incidence of ulcerative colitis in central Greece: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2005;11:1785-7
196. Κατσάνος ΚΧ, Χριστοδούλου Δ, Κογεβίνας Α, κα. Επιδημιολογική καταγραφή της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων στην ΒΔ Ελλάδα (1981-2003). 24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 6-9 Νοεμβρίου 2004, Αθήνα. Τόμος περιλήψεων, ΑΑ070 (σελ. 35)
197. Riegler G, Tartaglione MT, Carratu R, et al. Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:462-5
198. Watts JM, de Dombai FT, Watkinson G, et al. Early course of ulcerative colitis. *Gut* 1966;7:16
199. Stonnington CM, Phillips SM, Melton III LJ, et al. Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. *Gut* 1987;28:402-9
200. Odes HS, Fich A, Reif S, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1717-21
201. Mokbel M, Carbonnel F, Beauferie L, et al. Effet du tabak surl'evolution a long terme de la rectocolite hemorragique. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ;22 :858-62
202. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11
203. Myers A, Humphreys DM, Cox EV. A ten-year follow-up of haemorrhagic proctitis. *Postgrad Med J* 1976;52:224-8

204. Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Gut* 1990;31:329-33
205. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:13-20
206. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut* 1990;31:179-83
207. Leo S, Leandro G, Di Matteo G, et al. Ulcerative colitis in remission: is it possible to predict the risk of relapse? *Digestion* 1989;44:217-21
208. Farmer RG. Nonspecific ulcerative proctitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1987;16:157-74
209. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative proctitis in central Sweden 1965-1983. *Dig Dis Sciences* 1991;36:97-102
210. Jenkins D, Goodall A, Scott BB. Ulcerative colitis: one disease or two? (Quantitative histological differences between distal and extensive disease). *Gut* 1990;31:426-30
211. Rosekrans PMC, Meijer CJLM, van der Wal AM, et al. Allergic proctitis: a clinical and immunopathological entity. *Gut* 1980;21:1017-23
212. Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998;22:983-9
213. Rhodes JM. Ulcerative colitis extent varies with time but endoscopic appearances may be deceptive. *Gut* 2001;49:322-3
214. Schmitz-Moormann P, Himmelmann GW, Brandes JW. Relationships between clinical data and histology of the large bowel in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Pathol Annu* 1985;20:281-301
215. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1444-51

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Η κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn

Ηλικία κατά την διάγνωση	A1, ηλικία \leq 40 ετών A2, ηλικία $>$ 40 ετών
Εντόπιση της νόσου*	L1, εντόπιση στον τελικό ειλεό [†] L2, εντόπιση στο παχύ έντερο L3, εντόπιση στον τελικό ειλεό και το παχύ έντερο L4, εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό [‡]
Συμπεριφορά της νόσου	B1, μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα νόσος ⁺ B2, στενωτική νόσος [¶] B3, διατιτραίνουσα (συριγγική) νόσος [§]

*Εντόπιση της νόσου πριν την 1^η χειρουργική επέμβαση.

[†]Νόσος εντοπισμένη στον τελικό ειλεό με ή χωρίς προσβολή του τυφλού.

[‡]Οποιαδήποτε εντόπιση της νόσου κεντρικότερα του τελικού ειλεού και ανεξάρτητα της περιφερικής εντοπίσεως της νόσου.

⁺Η 'φλεγμονώδης' μορφή της νόσου η οποία δεν παρουσίασε ποτέ συριγγικές ή στενωτικές επιπλοκές.

[¶]Υπαρξη μόνιμης στενώσεως του αυλού (επικυρωμένης ακτινολογικά, ενδοσκοπικά ή χειρουργικά) με συνοδό προστενωτική διάταση του αυλού ή αποφρακτικά κλινικά σημεία. Η νόσος θεωρείται ως B2 εάν πληρεί τα προαναφερθέντα και δεν έχουν ποτέ εμφανισθεί συριγγικές επιπλοκές.

[§]Εμφάνιση ενδοκοιλιακού ή περιεδρικού συριγγίου ή φλεγμονώδους ενδοκοιλιακής μάζας ή αποστήματος οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά την διαδρομή της νόσου. Τα περιεδρικά έλκη (αλλά όχι τα δερματικά ράκη) θεωρούνται B3 νόσος.

Πίνακας 2. Νόσος Crohn: Συγκριτικός πίνακας χαρακτηριστικών της ομάδας των ασθενών με μακροχρόνια παρακολούθηση (≥ 60 μηνών, μέση παρακολούθηση: 127.3 ± 76.5 μήνες, διάμεση τιμή: 108 μήνες, εύρος: 60-546 μήνες) έναντι της ομάδας των ασθενών με βραχυχρόνια παρακολούθηση (<60 μηνών, μέση παρακολούθηση 19 ± 16.1 μήνες, διάμεση τιμή: 15 μήνες, εύρος: 2-59 μήνες).

	Ασθενείς με παρακολούθηση ≥ 60 μηνών (N=116)	Ασθενείς με παρακολούθηση < 60 μηνών (N=122)	P
Άντρες	70 (60.3%)	61 (50%)	0.109
Μήνες έως την διάγνωση	36.6 ± 31.9 (26)	40.9 ± 41.8 (32)	0.375
Ηλικία κατά την διάγνωση	34 ± 13.7 (30)	35.8 ± 16.2 (31)	0.340
A1 (ηλικία ≤ 40 ετών)	83 (71.5%)	85 (69.6%)	0.750
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	15 (12.9%)	14 (11.4%)	0.731
Καπνιστές	59 (50.8%)	63 (51.6%)	0.905
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	21 (18.1%)	20 (16.3%)	0.735
Συμπεριφορά κατά την διάγνωση			
B1 (φλεγμονώδης μορφή)	80 (68.9%)	83 (68%)	0.877
B2 (στενωτική μορφή)	15 (12.9%)	10 (8.1%)	0.234
B3 (διαττραίνουσα μορφή)	21 (18.1%)	29 (23.7%)	0.283
Εντόπιση νόσου			
L1 (ειλεός)	25 (21.5%)	28 (22.9%)	0.795
L2 (παχύ έντερο)	30 (25.8%)	32 (26.2%)	0.949
L3 (ειλεός και παχύ έντερο)	51 (43.9%)	48 (39.3%)	0.480
L4 (ανώτερο πεπτικό)	10 (8.6%)	14 (11.4%)	0.465

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (\pm SD) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά ή διάμεσες τιμές.

Πίνακας 3. Νόσος Crohn: Η κατά Βιέννη ταξινόμηση των ασθενών κατά την διάγνωση (πίνακας 3Α) και κατά το πέρας της μελέτης (πίνακας 3Β)

Πίνακας 3Α

	A1				A2				Σ
	L1	L2	L3	L4	L1	L2	L3	L4	
B1	7.7	13.7	23.2	6.8	2.5	7.7	6	0.8	68.9
B2	3.4	0.8	3.4	0	2.5	0.8	0.8	0.8	12.9
B3	3.4	0	8.6	0	1.7	2.5	1.7	0	18.1
Σ	14.6	14.6	35.3	6.8	6.8	11.2	8.6	1.7	100

Πίνακας 3Β

	A1				A2				Σ
	L1	L2	L3	L4	L1	L2	L3	L4	
B1	1.7	11.2	9.4	2.5	0.8	6	3.4	0.8	36.2
B2	5.1	1.7	6.8	0.8	3.4	0.8	0.8	0	19.8
B3	7.7	1.7	18.9	3.4	2.5	4.3	4.3	0.8	43.9
Σ	14.6	14.6	35.3	6.8	6.8	11.2	8.6	1.7	100

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ποσοστά. A1: ηλικία κατά την διάγνωση \leq 40 ετών. A2: ηλικία κατά την διάγνωση $>$ 40 ετών. L1: εντόπιση στον τελικό ειλεό. L2 : εντόπιση στο παχύ έντερο. L3 : εντόπιση στον τελικό ειλεό και το παχύ έντερο. L4 : εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό. B1: μη στενωτική και μη διαιτηράινουσα νόσος. B2: στενωτική νόσος. B3: διαιτηράινουσα νόσος. Σ: σύνολο.

Πίνακας 4. Νόσος Crohn: Συγκριτικός πίνακας των χαρακτηριστικών των ασθενών κατά την διάγνωση και της πορείας της νόσου σε σχέση με την κατά Βιέννη ταξινόμηση της ηλικίας στην διάγνωση (A1: ηλικία \leq 40, A2: $>$ 40 ετών), του φύλλου, και της υπάρξεως ή όχι οικογενειακού ιστορικού για ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο

	A1 (N = 83)	A2 (N = 33)	Άντρες (N = 70)	Γυναίκες (N = 46)	(+) ιστορικό (N = 15)	(-) ιστορικό (N = 101)
Παρακολούθηση (έτη)	10.5 \pm 6.5 (9)	10.7 \pm 6 (9)	10.6 \pm 6.5 (9)	10.4 \pm 6.2 (8.85)	9.5 \pm 3.1 (9.5)	10.7 \pm 6.7 (9)
Μήνες έως την διάγνωση	32.2 \pm 33.7 (16)*	61.7 \pm 52.9 (48)	38.7 \pm 43.3 (22)	43.3 \pm 40.4 (41.5)	36.7 \pm 37.6 (24)	41.1 \pm 42.8 (32)
Καπνιστές	47 (56.6)*	12 (36.3)	31 (44.2) [†]	28 (60.8)	9 (60)	50 (49.5)
Σκωληκοειδεκτομή	11 (13.2)*	10 (30.3)	13 (18.5)	8 (17.3)	2 (13.3)	13 (12.8)
B1 (φλεγμονώδης νόσος)	60 (72.2)	20 (60.6)	46 (65.7)	34 (73.9)	10 (66.6)	70 (69.3)
B2 (στενωτική νόσος)	9 (10.8)	6 (18.1)	12 (17.1) [†]	3 (6.5)	2 (13.3)	13 (12.8)
B3 (συριγγική νόσος)	14 (16.8)	7 (21.2)	12 (17.1)	9 (19.5)	3 (20)	18 (17.8)
L1 (ειλεός)	17 (20.4)	8 (24.2)	14 (20)	11 (23.9)	2 (13.3)	23 (22.7)
L2 (παχύ έντερο)	17 (20.4)*	13 (39.3)	20 (28.5)	10 (21.7)	4 (26.6)	26 (25.7)
L3 (ειλεός και παχύ)	41 (49.3) [†]	10 (30.3)	29 (41.4)	22 (47.8)	8 (53.3)	43 (42.5)
L4 (άνω πεπτικό)	8 (9.6)	2 (6)	7 (10)	3 (6.5)	1 (6.6)	9 (8.9)
Ύφεση μετά την διάγνωση	3 (3.6)	1 (3)	4 (5.7) [†]	0	0	4 (3.9)
Υποτροπιάζουσα νόσος	61 (73.4)	28 (84.4)	56 (80)	33 (71.7)	10	79 (78.2)
Χρόνια ενεργός νόσος	19 (22.8)	4 (12.1)	10 (14.2) [†]	13 (28.2)	5 (33.3)	18 (17.8)
I ⁿ υποτροπή (μήνες) [§]	26.4 \pm 27.5 (17)	32.1 \pm 28.4 (26)	29.9 \pm 32 (16.5)	25.3 \pm 19.4 (23)	29.4 \pm 20.8 (22)	27.8 \pm 28.7 (17)
ΚΑΥΕΠ ^{‡§}	0.76 \pm 0.55 (0.60)*	0.51 \pm 0.38 (0.41)	0.61 \pm 0.43 (0.47) [†]	0.81 \pm 0.62 (0.70)	0.89 \pm 0.77 (0.59)	0.66 \pm 0.47 (0.55)
Χειρ/κές επεμβάσεις [§]	26 (31.3)	9 (27.2)	23 (32.8)	12 (26)	3 (20)	32 (31.6)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (\pm SD) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά ή διάμεσες τιμές.[§]Η στατιστική σημαντικότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την Kaplan-Meier ανάλυση και το log-rank test. [‡]ΚΑΥΕΠ: Πηλίκo κλάσματος αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης. *P < 0.05 έναντι της μη A1 ομάδας. [†]P μεταξύ 0.05 και 0.1 έναντι της μη A1 ομάδας. [¶]P μεταξύ 0.05 και 0.1 έναντι της ομάδας των γυναικών.

Πίνακας 5. Νόσος Crohn: Συγκριτικός πίνακας των χαρακτηριστικών των ασθενών κατά την διάγνωση και της πορείας της νόσου σε σχέση με την εντόπιση ή όχι στον τελικό ειλέο (L1 νόσος στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn), στο παχύ έντερο (L2), στον ειλέο και στο παχύ (L3), και στο ανώτερο πεπτικό (L4)

	L1 (N = 25)	Μη L1 (N = 91)	L2 (N = 25)	Μη L2 (N = 86)	L3 (N = 51)	Μη L3 (N = 65)	L4 (N = 10)	Μη L4 (N = 106)
Παρακολούθηση (έτη)	11.6 ± 7.7	10.2 ± 5.9	9.7 ± 3.3	10.8 ± 7.1	10.4 ± 7	10.6 ± 5.8	11 ± 6.6	10.5 ± 6.3
Άντρες	14 (56)	56 (61.5)	20 (66.6)	50 (58.1)	29 (56.8)	41 (63)	7 (70)	63 (59.4)
Μήνες έως την διάγνωση	39.8 ± 42.4	40.8 ± 42.2	55.3 ± 49 [¶]	35.4 ± 38.3	32.7 ± 38.3 [¥]	46.7 ± 44.1	38.6 ± 29.1	40.7 ± 43.2
Ηλικία διαγνώσεως	34.5 ± 15.5	33.8 ± 13.2	38.1 ± 12.2 ^α	32.5 ± 14	31.8 ± 13.2	35.6 ± 13.9	31.1 ± 14.5	34.2 ± 13.7
A1 (≤ 40 ετών)	17 (68)	66 (72.5)	17 (56.6) [¶]	66 (76.7)	41 (80.3) [¥]	42 (64.6)	8 (80)	75 (70.7)
Οικογενειακό ιστορικό	2 (8)	13 (14.2)	4 (13.3)	11 (12.7)	8 (15.6)	7 (10.7)	1 (10)	14 (13.2)
Καπνιστές	15 (60)	44 (48.3)	11 (36.6) ^α	48 (55.8)	28 (54.9)	31 (47.6)	5 (50)	54 (50.9)
Σκωληκοειδεκτομή	5 (20)	16 (17.5)	6 (20)	15 (17.4)	10 (19.6)	11 (16.9)	0	21 (19.8)
B1 (φλεγμονώδης νόσος)	12 (48)*	68 (74.7)	25 (83.3) [¶]	55 (63.9)	34 (66.6)	46 (70.7)	9 (90)	71 (66.9)
B2 (στενωτική νόσος)	7 (28)*	8 (8.7)	2 (6.6)	13 (15.1)	5 (9.8)	10 (15.3)	1 (10)	14 (13.2)
B3 (συριγγική νόσος)	6 (24)	15 (16.4)	3 (10)	18 (20.9)	12 (23.5)	9 (13.8)	0	21 (19.8)
Ύφεση μετά την διάγνωση	1 (4)	3 (3.2)	1 (3.3)	3 (3.4)	2 (4.3)	2 (3)	0	4 (3.7)
Υποτροπιάζουσα νόσος	22 (88)	67 (73.6)	26 (86.6)	63 (73.2)	34 (66.6) ⁺	55 (84.6)	7 (70)	82 (77.3)
Χρόνια ενεργός νόσος	2 (8) [†]	21 (23)	3 (10)	20 (23.2)	15 (29.4) ⁺	8 (12.3)	3 (30)	20 (18.8)
I ⁿ υποτροπή (μήνες) [§]	38.6 ± 33.4 [†]	25.1 ± 25.4	26.7 ± 28.8	28.5 ± 27.5	24.7 ± 24.7	30.6 ± 29.8	22.5 ± 19.6	28.6 ± 28.4
ΚΑΥΕΠ ^{‡§}	0.50 ± 0.35 [†]	0.74 ± 0.55	0.57 ± 0.39	0.73 ± 0.55	0.84 ± 0.60 ⁺	0.57 ± 0.41	0.78 ± 0.57	0.68 ± 0.52
Χειρ/κές επεμβάσεις [§]	12 (48)*	23 (25.2)	2 (6.6) [¶]	33 (38.3)	17 (33.3)	18 (27.6)	4 (40)	31 (29.2)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (± SD) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά. [§]Η στατιστική σημαντικότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την Kaplan-Meier ανάλυση και το log-rank test. [‡]ΚΑΥΕΠ: Πηλίκιο κλάσματος αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης. *P < 0.05 έναντι της μη L1 εντοπίσεως. [†]P μεταξύ 0.05 και 0.1 έναντι της μη L1 εντοπίσεως. [¶]P < 0.05 έναντι της μη L2 εντοπίσεως. ^αP μεταξύ 0.05 και 0.1 έναντι της μη L2 εντοπίσεως. ⁺P < 0.05 έναντι της μη L3 εντοπίσεως. [¥]P μεταξύ 0.05 και 0.1 έναντι της μη L3 εντοπίσεως.

Πίνακας 6. Νόσος Crohn: Συγκριτικός πίνακας των χαρακτηριστικών των ασθενών και της πορείας της νόσου σε σχέση με την συμπεριφορά κατά την διάγνωση (B1:μη στενωτική και μη συριγγική μορφή, B2: στενωτική μορφή, B3: συριγγική μορφή)

	B1 συμπεριφορά (N=80)	Μη B1 συμπεριφορά (N=36)	B2 συμπεριφορά (N=15)	B3 συμπεριφορά (N=21)
Παρακολούθηση (έτη)	10.7 ± 6.6 (9)	10.2 ± 5.8 (8.65)	9.9 ± 4 (9)	10.4 ± 6.9 (7.6)
Άντρες	46 (57.5)	24 (66.6)	12 (80)	12 (57.1)
Μήνες έως την διάγνωση	44.6 ± 42.4 (40)	31.5 ± 40.4 (13)	38.8 ± 45.9 (20)	26.2 ± 36.1 (12) ⁺
Ηλικία κατά την διάγνωση	31.9 ± 12.7 (29)	38.5 ± 14.9 (35.5)*	42.5 ± 14.8 (39) [†]	35.7 ± 14.7 (35)
A1 (ηλικία ≤ 40 ετών)	60 (75)	23 (63.9)	9 (60)	14 (66.6)
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	10 (12.5)	5 (13.8)	2 (13.3)	3 (14.2)
L1 (τελικός ειλεός)	12 (15)	13 (36.1)*	7 (46.6) [†]	6 (28.5)
L2 (παχύ έντερο)	25 (31.2)	5 (13.8)*	2 (13.3)	3 (14.2)
L3 (ειλεός και παχύ έντερο)	34 (42.5)	17 (47.2)	5 (33.3)	12 (57.1)
L4 (ανώτερο πεπτικό)	9 (11.2)	1 (2.7)	1 (6.6)	0
Καπνιστές	41 (51.2)	18 (50)	6 (40)	12 (57.1)
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	15 (18.7)	6 (16.6)	3 (20)	3 (14.2)
Ύφεση μετά την διάγνωση	3 (3.7)	1 (2.7)	0	1 (4.7)
Υποτροπιάζουσα νόσος	60 (75)	29 (80.5)	12 (80)	17 (80.9)
Χρόνια ενεργός νόσος	17 (21.2)	6 (16.6)	3 (20)	3 (14.2)
Μήνες έως την 1 ^η υποτροπή [§]	28 ± 28.5 (17.5)	28.2 ± 26.3 (23)	31.8 ± 32 (15)	25.7 ± 21.7 (23)
ΚΑΥΕΠ ^{‡§}	0.69 ± 0.49 (0.58)	0.70 ± 0.59 (0.55)	0.55 ± 0.33 (0.46)	0.80 ± 0.71 (0.57)
Χειρουργικές επεμβάσεις [§]	14 (17.5)	21 (58.3)*	11 (73.3) [†]	10 (47.6) ^{¶§}

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (± SD) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά. [§]Η σημαντικότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την Kaplan-Meier ανάλυση και το log-rank test. [‡]ΚΑΥΕΠ: Πηλίκιο κλάσματος αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης. *P < 0.05 έναντι της B1 ομάδας. [†]P < 0.05 έναντι της B1 ομάδας [¶]P < 0.05 έναντι της B1 ομάδας. [‡]P μεταξύ 0.05 και 0.1 έναντι της B1 ομάδας. [§]P μεταξύ 0.05 και 0.1 έναντι της B2 ομάδας.

Πίνακας 7. Οικογενειακό ιστορικό για Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντερική Νόσο (ΙΦΕΝ) των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και νόσο Crohn (NC)

	Ελκώδης κολίτιδα (N = 256)	Νόσος Crohn (N = 116)	P
Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΕΝ*	34 (13.2)	15 (12.9)	0.926
Οικογενειακό ιστορικό ΕΚ	28 (10.9)	7 (6)	0.133
Οικογενειακό ιστορικό NC	5 (1.9)	7 (6)	0.039
Οικογενειακό ιστορικό για ΕΚ και NC	1 (0.3)	1 (0.8)	0.565
> 1 συγγενείς με ΙΦΕΝ	3 (1.1)	1 (0.8)	0.788
ΙΦΕΝ σε συγγενείς 1 ^{ου} βαθμού [§]	25 (9.7)	10 (8.6)	0.726
Ένας συγγενής 1 ^{ου} βαθμού με ΙΦΕΝ	24 (9.3)	9 (7.7)	0.611
2 συγγενείς 1 ^{ου} βαθμού με ΙΦΕΝ	1 (0.3%)	1 (0.8)	0.565
ΙΦΕΝ σε συγγενείς 2 ^{ου} βαθμού [†]	3 (1.1)	2 (1.7)	0.668
Ένας συγγενής 2 ^{ου} βαθμού με ΙΦΕΝ	2 (0.7)	2 (1.7)	0.414
2 συγγενείς 2 ^{ου} βαθμού με ΙΦΕΝ	1 (0.3)	0	0.500
ΙΦΕΝ σε συγγενείς 3 ^{ου} βαθμού [‡]	5 (1.9)	3 (2.5)	0.697
ΙΦΕΝ σε συγγενείς 1 ^{ου} και 3 ^{ου} βαθμού	1 (0.3)	0	0.500

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά. *Θετικό οικογενειακό ιστορικό: ασθενείς με συγγενείς 1^{ου}, 2^{ου}, και 3^{ου} βαθμού οι οποίοι έχουν επίσης ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο. [§]Συγγενείς 1^{ου} βαθμού: Γονείς, παιδιά, αδερφοί. [†]Συγγενείς 2^{ου} βαθμού: Παππούς, γιαγιά, εγγονός, εγγονή, θείοι, θείες, ανήψια. [‡]Συγγενείς 3^{ου} βαθμού: Ξαδέρφια.

Πίνακας 8. Εξωεντερικές εκδηλώσεις (EEE) των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn

	Ελκώδης κολίτιδα (N = 256)	Νόσος Crohn (N = 116)	P
Ασθενείς με EEE	54 (21%)	57 (49.1%)	<0.001
Αρθρίτιδα	21 (8.2%)	19 (16.3%)	0.018
Ιερολαγονίτιδα	8 (3.1%)	15 (12.9%)	<0.001
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	3 (1.1%)	9 (7.7%)	0.001
Οζώδες ερύθημα	6 (2.3%)	15 (12.9%)	<0.001
Γαγγραινώδες πυόδερμα	3 (1.1%)	1 (0.8%)	0.788
Αφθώδης στοματίτις	11 (4.2%)	16 (13.7%)	0.001
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτις	8 (3.1%)	1 (0.8%)	0.188
Ιρίτιδα, Ραγοειδίτιδα	4 (1.5%)	9 (7.7%)	0.003
Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία	3 (1.1%)	1 (0.8%)	0.788
Εν των βάθει φλεβοθρόμβωση	5 (1.9%)	1 (0.8%)	0.439
Ασθενείς με μόνο 1 EEE	38 (14.8%)	37 (31.8%)	<0.001
Ασθενείς με >1 EEE	16 (6.25%)	20 (17.2%)	0.001
Ιστορικό ή ύπαρξη EEE στην διάγνωση	15 (5.8%)	16 (13.7%)	0.010

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά.

Πίνακας 9. Αναλογική,[§] μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που μελετήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες με τον κίνδυνο υποτροπής μετά την διάγνωση σε όλους τους ασθενείς με νόσο Crohn, και σε ασθενείς με νόσο Crohn και B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση

	Νόσος Crohn (N = 116)	B1 νόσος Crohn (N = 80)
Άντρες	0.188	0.651
Μήνες έως την διάγνωση	0.224 [‡]	0.889 [‡]
Ηλικία κατά την διάγνωση	0.609 [‡]	0.675 [‡]
A1 (ηλικία ≤ 40 ετών)	0.385	0.607
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	0.988	0.502
Καπνιστές	0.173	0.377
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	0.203	0.493
B1 (φλεγμονώδης μορφή)	0.977	
B2 (στενωτική μορφή)	0.683	
B3 (διαιτράινουσα μορφή)	0.671	
L1 (ειλεός)	0.056	0.134
L2 (παχύ έντερο)	0.814	0.735
L3 (ειλεός και παχύ έντερο)	0.270	0.254
L4 (ανώτερο πεπτικό)	0.383	0.475
Εντερεκτομές στην διάγνωση	0.099	0.953

[§]Οι τιμές του P υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το log-rank test. [‡]Η κατηγοριοποίηση των αριθμητικών δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές των αντίστοιχων μεταβλητών (μήνες έως την διάγνωση: 40.6 {νόσος Crohn}, 44.6 {B1 νόσος Crohn}, ηλικία κατά την διάγνωση: 34 {νόσος Crohn}, 31.9 {B1 νόσος Crohn}).

Πίνακας 10. Νόσος Crohn: Αναλογική,[§] μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που μελετήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες με την αλλαγή της συμπεριφοράς από τον B1 φαινότυπο (μη στενωτική και μη διαιτηραίνουσα νόσος) στον B2 (στενωτική νόσος) και B3 στον (διαιτηραίνουσα νόσος) φαινότυπο

	Ασθενείς με σταθερό B1 φαινότυπο (N = 42)	Ασθενείς με αλλαγή του φαινοτύπου (N = 38)	P [§]
Άντρες	26 (61.9)	20 (52.6)	0.180
Μήνες έως την διάγνωση	49.2 ± 43.5 (43)	39.6 ± 41.2 (28)	0.987 [‡]
A1 (ηλικία ≤ 40 ετών)	29 (69)	31 (81.5)	0.147
Οικογενειακό ιστορικό	4 (9.5)	6 (15.7)	0.354
Εντόπιση νόσου			
L1 (τελικός ειλεός)	3 (11.9)	9 (23.6)	0.005
L2 (παχύ έντερο)	20 (47.6)	5 (13.1)	0.006
L3 (ειλεός και παχύ έντερο)	15 (35.7)	19 (50)	0.503
L4 (ανώτερο πεπτικό)	4 (9.5)	5 (13.1)	0.775
Καπνιστές	13 (30.9)	28 (73.6)	0.001
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	8 (19)	7 (18.4)	0.598
Μήνες έως την 1 ^η υποτροπή	25.3 ± 26.8 (16)	30.9 ± 30.4 (22)	0.839 [‡]
Χρόνια ενεργός πορεία	4 (9.5)	13 (34.2)*	0.016
ΚΑΥΕΠ [‡]	0.43 ± 0.29 (0.40)	0.65 ± 0.62 (0.51)*	0.251
Λήψη ανοσοκατασταλτικών	11 (26.1)	9 (23.6)*	0.988
Εντερεκτομή στην διάγνωση	1 (2.3)	1 (2.6)	0.889

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (± SD) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά ή διάμεσες τιμές. [§]P: οι τιμές του P υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας την κατά Kaplan-Meier ανάλυση δεδομένων επιβίωσης. [‡]Η κατηγοριοποίηση των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές των αντίστοιχων μεταβλητών (μήνες έως την διάγνωση: 44.6, μήνες έως την 1^η υποτροπή: 26, ΚΑΥΕΠ: 0.54). *Υπολογισμός έως την χρονική στιγμή αλλαγής της συμπεριφοράς. [‡]ΚΑΥΕΠ: Κλάσμα αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης.

Πίνακας 11. Νόσος Crohn: Πολυπαραγοντική[§] παλινδρόμηση κινδύνου του Cox των μεταβλητών που σχετίζονται με την αλλαγή της συμπεριφοράς από τον B1 φαινότυπο (μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα νόσος) στον B2 (στενωτική νόσος) και B3 (διατιτραίνουσα νόσος) φαινότυπο

	HR*	95% CI [†]	P [§]
Γυναικείο φύλλο	1.18	0.58-2.41	0.637
A1 (ηλικία ≤ 40 ετών)	1.21	0.50-2.92	0.656
Μη L2 εντόπιση [‡]	3.01	1.16-7.78	0.023
Κάπνισμα	3.01	1.40-6.45	0.005
Χρόνια ενεργός πορεία	1.32	0.62-2.82	0.464

[§]Στην πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν όλες οι μεταβλητές του πίνακα 10 των οποίων το P στην αναλογική, μονοπαραγοντική ανάλυση δεδομένων επιβίωσης ήταν ≤ 0.2 (προκειμένου να αποσαφηνιστούν τυχόν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υπό ανάλυση μεταβλητών οι οποίες ενδεχομένως θα επηρέαζαν τον βαθμό της στατιστικής σημαντικότητας). *HR: Hazard Ratio (λόγος επιπτώσεων). [†]95% CI: 95% Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης). [‡]Μη L2 εντόπιση: Εντόπιση νόσου στο λεπτό έντερο (L1 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn), στο λεπτό και στο παχύ έντερο (L3 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn), και στο ανώτερο πεπτικό (L4 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn).

Πίνακας 12. Νόσος Crohn: Αναλογική,[§] μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που μελετήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες με την αλλαγή της συμπεριφοράς από τον B1 φαινότυπο (φλεγμονώδης μορφή) στον B2 (στενωτική νόσος) ή στον B3 (συριγγική νόσος) φαινότυπο

	Σταθερός B1 φαινότυπος (N = 42)	Αλλαγή από B1 σε B2 φαινότυπο (N = 11)	P αλλαγής από B1 σε B2 φαινότυπο	Αλλαγή από B1 σε B3 φαινότυπο (N = 27)	P αλλαγής από B1 σε B3 φαινότυπο
Άντρες	26 (61.9)	4 (36.3)	0.097	16 (59.2)	0.388
Μήνες έως την διάγνωση [‡]	49.2 ± 43.5 (43)	43.4 ± 53.4 (43.3)	0.747	38.1 ± 36.1 (40)	0.691
A1 (ηλικία ≤ 40 ετών)	29 (69)	8 (72.7)	0.612	23 (85.1)	0.112
Οικογενειακό ιστορικό	4 (9.5)	2 (18.1)	0.730	4 (14.8)	0.305
L1 (τελικός ειλεός)	3 (11.9)	4 (36.3)	<0.001	5 (18.5)	0.043
L2 (παχύ έντερο)	20 (47.6)	2 (18.1)	0.044	3 (11.1)	0.010
L3 (ειλεός και παχύ έντερο)	15 (35.7)	4 (36.3)	0.955	15 (55.5)	0.306
L4 (ανώτερο πεπτικό)	4 (9.5)	1 (9)	0.886	4 (14.8)	0.703
Καπνιστές	13 (30.9)	8 (72.7)	0.020	20 (74)	0.001
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	8 (19)	2 (18.1)	0.852	5 (18.5)	0.563
Μήνες έως την 1 ^η υποτροπή [‡]	25.3 ± 26.8 (16)	27 ± 22 (27)	0.680	32.5 ± 33.4 (25)	0.530
Χρόνια ενεργός πορεία	4 (9.5)	5 (45.4)*	0.004	8 (29.6)*	0.055
ΚΑΥΕΠ ^{‡*}	0.43 ± 0.29 (0.40)	0.79 ± 0.79 (0.75)*	0.122	0.59 ± 0.55 (0.45)*	0.364
Λήψη ανοσοκατασταλτικών	11 (26.1)	2 (18.1)*	0.694	7 (25.9)*	0.853
Εντερεκτομή στην διάγνωση	1 (2.3)	0	0.565	1 (3.7)	0.851

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (± SD) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί σε παρενθέσεις είναι ποσοστά ή διάμεσες τιμές. [§]P: Η στατιστική σημαντικότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την Kaplan-Meier ανάλυση και το log-rank test. [‡]H κατηγοριοποίηση των αριθμητικών δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές (μήνες έως διάγνωση: 48 {B1 vs B2}, 44.8 {B1 vs B3}, μήνες έως 1^η υποτροπή: 25.6 {B1 vs B2}, 28.1 {B1 vs B3}, ΚΑΥΕΠ: 0.512 {B1 vs B2}, 0.500 {B1 vs B3}). *Υπολογισμός έως την χρονική στιγμή αλλαγής της συμπεριφοράς. [‡]ΚΑΥΕΠ: Κλάσμα αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης.

Πίνακας 13. Νόσος Crohn: Πολυπαραγοντική[§] παλινδρόμηση κινδύνου του Cox των μεταβλητών που σχετίζονται με την αλλαγή της συμπεριφοράς από τον B1 φαινότυπο (μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα νόσος) στον B2 (στενωτική νόσος) φαινότυπο

	HR*	95% CI [†]	P [§]
L1 εντόπιση (νόσος ειλεού)	5.76	1.65-20.11	0.006
Κάπνισμα	3.84	1.01-14.72	0.049
Γυναίκες	1.26	0.23-6.69	0.782
Χρόνια ενεργός πορεία [‡]	1.10	0.22-5.39	0.900
Μεγαλύτερο ΚΑΥΕΠ ^{‡‡}	4.87	0.81-29.07	0.082

[§]Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν οι μεταβλητές του πίνακα 12 των οποίων το P στην μονοπαραγοντική ανάλυση ήταν ≤ 0.2 . *HR: Hazard Ratio (λόγος επιπτώσεων). [†]95% CI: 95% Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης). [‡]Υπολογισμός δεδομένων έως την χρονική στιγμή αλλαγής της συμπεριφοράς. ^{‡‡}ΚΑΥΕΠ: Κλάσμα αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης > 0.5

Πίνακας 14. Νόσος Crohn: Πολυπαραγοντική[§] παλινδρόμηση κινδύνου του Cox των μεταβλητών που σχετίζονται με την αλλαγή της συμπεριφοράς από τον B1 φαινότυπο (μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα νόσος) στον B3 (διατιτραίνουσα νόσος) φαινότυπο

	HR*	95% CI [†]	P [§]
Μη L2 εντόπιση [‡]	3.74	1.11-12.56	0.033
Κάπνισμα	3.68	1.45-9.29	0.006
A1 (ηλικία ≤ 40 ετών)	1.18	0.36-3.81	0.779
Χρόνια ενεργός πορεία	1.24	0.51-3.00	0.622

[§]Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν όλες οι μεταβλητές του πίνακα 12 των οποίων το P στην μονοπαραγοντική ανάλυση ήταν ≤ 0.2 . *HR: Hazard Ratio (λόγος επιπτώσεων). [†]95% CI: 95% Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης). [‡]Μη L2 εντόπιση: Εντόπιση νόσου στο λεπτό έντερο (L1 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn), στο λεπτό και στο παχύ έντερο (L3), και στο ανώτερο πεπτικό (L4).

Πίνακας 15. Νόσος Crohn: Αναλογική,[§] μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που μελετήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες με την αλλαγή της συμπεριφοράς από τον B1 φαινότυπο (μη στενωτική και μη διατρηραίνουσα νόσος) στην ενδοκοιλιακή συριγγική μορφή (ΕΣΜΒ3) και στην περιεδρική μορφή του B3 φαινοτύπου (ΠΜΒ3)

	Σταθερός B1 φαινότυπος (N = 42)	Αλλαγή από B1 σε ΕΣΜΒ3 (N = 15)	P αλλαγής από B1 σε ΕΣΜΒ3	Αλλαγή από B1 σε ΠΜΒ3 (N = 12)	P αλλαγής από B1 σε ΠΜΒ3
Άντρες	26 (61.9)	7 (46.6)	0.174	9 (75)	0.612
Μήνες έως την διάγνωση [‡]	49.2 ± 43.5 (43)	35.9 ± 34.7 (40)	0.688	40.9 ± 39.2 (40)	0.275
A1 (ηλικία ≤ 40 ετών)	29 (69)	15 (100)	0.013	8 (66.6)	0.893
Οικογενειακό ιστορικό	4 (9.5)	2 (13.3)	0.688	2 (16.6)	0.301
L1 (τελικός ειλεός)	3 (11.9)	4 (26.6)	0.008	1 (8.3)	0.592
L2 (παχύ έντερο)	20 (47.6)	1 (6.6)	0.006	2 (16.6)	0.128
L3 (ειλεός και παχύ έντερο)	15 (35.7)	6 (40)	0.882	9 (75)	0.091
L4 (ανώτερο πεπτικό)	4 (9.5)	4 (26.6)	0.146	0	0.396
Καπνιστές	13 (30.9)	12 (80)	0.001	8 (66.6)	0.049
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	8 (19)	3 (20)	0.611	2 (16.6)	0.538
Μήνες έως την 1 ^η υποτροπή [‡]	25.3 ± 26.8 (16)	37.7 ± 39 (25)	0.310	26 ± 24.9 (17)	0.896
Χρόνια ενεργός πορεία	4 (9.5)	6 (40)*	0.009	2 (16.6)*	0.595
ΚΑΥΕΠ [‡]	0.43 ± 0.29 (0.40)	0.57 ± 0.63 (0.36)*	0.641	0.62 ± 0.45 (0.51)*	0.586
Εντερεκτομή στην διάγνωση	1 (2.3)	0	0.589	1 (8.3)	0.335

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (± SD) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά ή διάμεσες τιμές. [§]P: Η στατιστική σημαντικότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την Kaplan-Meier ανάλυση και το log-rank test. [‡]Η κατηγοριοποίηση των αριθμητικών δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές (μήνες έως την διάγνωση: 45.7 {B1 vs ΕΣΜΒ3}, 47.1 {B1 vs ΠΜΒ3}, μήνες έως την 1^η υποτροπή: 27.6 {B1 vs ΕΣΜΒ3}, 25.5 {B1 vs ΠΜΒ3}, ΚΑΥΕΠ: 0.47 {B1 vs ΕΣΜΒ3}, 0.48 {B1 vs ΠΜΒ3}). *Υπολογισμός δεδομένων έως την χρονική στιγμή αλλαγής της συμπεριφοράς. [‡]ΚΑΥΕΠ: Κλάσμα αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης.

Πίνακας 16. Νόσος Crohn: Πολυπαραγοντική[§] παλινδρόμηση κινδύνου του Cox των μεταβλητών που σχετίζονται με την αλλαγή της συμπεριφοράς από τον B1 φαινότυπο (μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα νόσος) στην ενδοκοιλιακή συρριγική μορφή του B3 φαινότυπου

	HR*	95% CI [†]	P [§]
L1 εντόπιση [‡]	5.87	1.41-24.42	0.015
Κάπνισμα	5.18	1.12-23.96	0.035
Χρόνια ενεργός πορεία	4.56	1.25-16.61	0.021
Γυναίκες	1.51	0.36-6.29	0.569
A1 (ηλικία ≤ 40 ετών)	2.68	0.30-23.34	0.371

[§]Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν όλες οι μεταβλητές του πίνακα 15 των οποίων το P στην μονοπαραγοντική ανάλυση δεδομένων επιβίωσης ήταν ≤ 0.2 . *HR: Hazard Ratio (λόγος επιπτώσεων). [†]95% CI: 95% Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης). [‡]L1 εντόπιση: Εντόπιση νόσου στο λεπτό έντερο

Πίνακας 17. Νόσος Crohn: Πολυπαραγοντική[§] παλινδρόμηση κινδύνου του Cox των μεταβλητών που σχετίζονται με την αλλαγή της συμπεριφοράς από τον B1 φαινότυπο (μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα νόσος) στην περιεδρική μορφή του B3 φαινότυπου

	HR*	95% CI [†]	P [§]
Κάπνισμα	3.21	0.96-10.71	0.058
L3 εντόπιση [‡]	3.05	0.80-11.60	0.100

[§]Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν όλες οι μεταβλητές του πίνακα 15 των οποίων το P στην μονοπαραγοντική ανάλυση δεδομένων επιβίωσης ήταν ≤ 0.2 . *HR: Hazard Ratio (λόγος επιπτώσεων). [†]95% CI: 95% Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης). [‡]L3 εντόπιση: εντόπιση νόσου στον ειλέο και στο παχύ έντερο.

Πίνακας 18. Νόσος Crohn: Αναλογική,[§] μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που μελετήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες με την λήψη ανοσοκατασταλτικών (ΑΚ) σε 93 ασθενείς των οποίων η διάγνωση έγινε μετά το 1989 και με την χειρουργική επέμβαση (κατά ή μετά την διάγνωση) σε ολόκληρη την ομάδα των 116 ασθενών

	Λήψη ΑΚ (N=41)	Μη λήψη ΑΚ (N=52)	P (Λήψη ΑΚ)	Χειρουργηθέντες (N=35)	Μη χειρουργηθέντες (N=81)	P (Χειρ/ο)
Άντρες	25 (60.9)	32 (61.5)	0.944	23 (65.7)	47 (58)	0.506
Μήνες έως την διάγνωση [‡]	35.6 ± 41.2 (16)	51.3 ± 44.7 (45)	0.019	31.9 ± 34.9 (15)	44.3 ± 44.5 (32)	0.118
Ηλικία κατά την διάγνωση [‡]	28.8 ± 11.9 (28)	38.8 ± 13.8 (38.5)	0.003	34 ± 15.2 (30)	34 ± 13.1 (30)	0.767
Α1 (ηλικία ≤ 40 ετών)	35 (85.3)	31 (59.6)	0.010	26 (74.2)	57 (70.3)	0.574
Ηλικία ≤ 19 ετών	11 (26.8)	3 (5.7)	< 0.001			
Ηλικία μεταξύ 20-59 ετών	28 (68.2)	42 (80.7)	0.101			
Ηλικία ≥ 60 ετών	2 (4.8)	7 (13.4)	0.212			
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	7 (17)	6 (11.5)	0.830	3 (8.5)	12 (14.8)	0.320
Καπνιστές	24 (58.5)	20 (38.4)	0.183	27 (77.1)	32 (39.5)	<0.001
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	5 (12.1)	9 (17.3)	0.461	9 (15.7)	12 (14.8)	0.263
B1 (φλεγμονώδης μορφή)	29 (70.7)	36 (69.2)	0.819	14 (40)	66 (81.4)	<0.001
B2 (στενωτική μορφή)	3 (7.3)	9 (17.3)	0.229			
B3 (διατμηραίνουσα μορφή)	9 (21.9)	7 (13.4)	0.411			
L1 (ειλεός)	6 (14.6)	12 (23)	0.439	12 (34.2)	13 (16)	0.005
L2 (παχύ έντερο)	6 (14.6)	21 (40.3)	0.003	2 (5.7)	28 (34.5)	0.002
L3 (ειλεός και παχύ έντερο)	24 (58.5)	16 (30.7)	0.003	17 (48.5)	34 (41.9)	0.784
L4 (άνωτερο πεπτικό)	5 (12.1)	3 (5.7)	0.298	4 (11.4)	6 (7.4)	0.577
Εντερεκτομές (διάγνωση)	3 (7.3)	8 (15.3)	0.178			

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (± SD) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά ή διάμεσες τιμές. [§]P: Η στατιστική σημαντικότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την κατά Kaplan-Meier ανάλυση και το log-rank test. [‡]Η κατηγοριοποίηση των αριθμητικών δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές των αντίστοιχων μεταβλητών (μήνες έως την διάγνωση: 44.4 {λήψη ΑΚ vs μη λήψη ΑΚ}, 40.6 {χειρουργηθέντες vs μη χειρουργηθέντες}, ηλικία κατά την διάγνωση: 34.4 {λήψη ΑΚ vs μη λήψη ΑΚ}, 34 {χειρουργηθέντες vs μη χειρουργηθέντες}).

Πίνακας 19. Νόσος Crohn: Πολυπαραγοντική[§] παλινδρόμηση κινδύνου του Cox των μεταβλητών που σχετίζονται με την λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn των οποίων η διάγνωση έγινε μετά το 1989

	HR*	95% CI [†]	P [§]
Μη L2 εντόπιση [‡]	3.44	1.41-8.37	0.006
Βραχύτερο διάστημα έως την διάγνωση [¶]	2.18	1.08-4.39	0.028
Όχι εντερεκτομή στην διάγνωση	4.53	1.31-15.67	0.016
A1 (ηλικία ≤ 40 ετών)	1.72	0.70-4.24	0.232
Κάπνισμα	1.76	0.91-3.39	0.088

[§]Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν όλες οι μεταβλητές του πίνακα 18 των οποίων το P στην αναλογική, μονοπαραγοντική ανάλυση ήταν ≤ 0.2 . *HR: Hazard Ratio (λόγος επιπτώσεων). [†]95% CI: 95% Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης). [‡]. [‡]Μη L2 εντόπιση: Εντόπιση νόσου στο λεπτό έντερο (L1 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn), στο λεπτό και στο παχύ έντερο (L3), και στο ανώτερο πεπτικό (L4). [¶]Βραχύτερο διάστημα έως την διάγνωση: Χρονικό διάστημα έως την διάγνωση < 44.4 μηνών.

Πίνακας 20. Νόσος Crohn: Πολυπαραγοντική[§] παλινδρόμηση κινδύνου του Cox των μεταβλητών που σχετίζονται με την χειρουργική επέμβαση (κατά η μετά την διάγνωση)

	HR*	95% CI [†]	P [§]
Κάπνισμα	4.65	2.04-10.58	<0.001
Μη B1 νόσος στην διάγνωση [‡]	6.90	3.06-15.54	<0.001
Μικρότερο διάστημα έως την διάγνωση [¶]	1.39	0.65-2.93	0.387
L1 εντόπιση (νόσος τελικού ειλεού)	1.35	0.64-2.84	0.418

[§]Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν όλες οι μεταβλητές του πίνακα 18 των οποίων το P στην μονοπαραγοντική ανάλυση ήταν ≤ 0.2 . *HR: Hazard Ratio (λόγος επιπτώσεων). [†]95% CI: 95% Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης). [‡]. [‡]Μη B1 νόσος κατά την διάγνωση: B2 (στενωτική μορφή) και B3 (διατιτραίνουσα μορφή) νόσος Crohn. [¶]Μικρότερο διάστημα έως την διάγνωση: χρονικό διάστημα έως την διάγνωση < 40.6 μηνών.

Πίνακας 21. Ελκώδης κολίτιδα: Συγκριτικός πίνακας χαρακτηριστικών της ομάδας ελέγχου των ασθενών με μακροχρόνια παρακολούθηση (≥ 60 μηνών, μέση τιμή: 147.5 ± 90.3 μήνες, διάμεση τιμή: 117 μήνες, εύρος: 1-59 μήνες) έναντι της ομάδας των ασθενών με βραχυχρόνια παρακολούθηση (<60 μηνών, μέση τιμή: 23.6 ± 18.4 μήνες, διάμεση τιμή: 21.5 μήνες, εύρος: 60-568 μήνες).

	Ασθενείς με παρακολούθηση \geq 60 μηνών (N=256)	Ασθενείς με παρακολούθηση $<$ 60 μηνών (N=242)	P
Άρρενες	154 (60.1%)	160 (66.1%)	0.168
Διαμονή σε αστικό περιβάλλον	144 (56.2%)	145 (56.6%)	0.407
Μήνες έως την διάγνωση	12.4 ± 24.3 (2)	9.8 ± 33.8 (2)	0.337
Ηλικία κατά την διάγνωση	41.3 ± 15.7 (41)	42.3 ± 16.5 (41)	0.174
Ηλικία ≤ 19 ετών	32 (12.5%)	19 (7.8%)	0.087
Ηλικία 20-59 ετών	190 (74.2%)	177 (73.1%)	0.785
Ηλικία ≥ 60 ετών	34 (13.2%)	46 (19%)	0.082
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	34 (13.2%)	30 (12.3%)	0.768
Καπνιστές	51 (19.9%)	57 (23.5%)	0.326
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	18 (7%)	16 (6.6%)	0.853
Έκταση νόσου στην διάγνωση			
Ορθίτιδα	62 (24.2%)	55 (22.7%)	0.695
Αριστερή κολίτιδα	124 (48.4%)	118 (48.7%)	0.943
Εκτεταμένη κολίτιδα	70 (27.3%)	69 (28.5%)	0.771

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (\pm σταθερά απόκλιση) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά ή διάμεσες τιμές.

Πίνακας 22. Ελκώδης κολίτιδα: Συγκριτικός πίνακας των χαρακτηριστικών των ασθενών κατά την διάγνωση και της πορείας της νόσου σε σχέση με το φύλλο τους και την ύπαρξη ή όχι οικογενειακού ιστορικού για ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο

	Αντρες (N=154)	Γυναίκες (N=102)	Θετικό ιστορικό (N=34)	Αρνητικό ιστορικό (N=222)
Παρακολούθηση (έτη)	11.7 ± 7.2 (9.3)	12.8 ± 7.9 (9.7)	10.8 ± 5.2 (10.1)	12.3 ± 7.8 (9.4)
Μήνες έως την διάγνωση	12.4 ± 24.3 (2)	12.3 ± 24.4 (2.25)	13.8 ± 20.8 (3)	12.2 ± 24.8 (2)
Ηλικία κατά την διάγνωση	42.1 ± 16.7 (41)	39.3 ± 15.7 (40.5)	42.1 ± 15.3 (42.5)	41.1 ± 15.8 (40.5)
Ηλικία ≤ 19 ετών	11 (7.1%)*	21 (20.5%)	4 (11.7)	28 (12.6)
Ηλικία μεταξύ 20-59 ετών	119 (77.2%)	71 (69.6%)	24 (70.5)	166 (74.7)
Ηλικία ≥ 60 ετών	24 (15.5%)	10 (9.8%)	6 (17.6)	28 (12.6)
Καπνιστές	33 (21.4%)	18 (17.6%)	8 (33.3)	43 (19.3)
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	12 (7.7%)	6 (5.8%)	3 (8.8)	15 (6.7)
Ορθίτιδα	39 (25.3%)	23 (22.5%)	8 (33.3)	54 (24.3)
Αριστερή κολίτιδα	73 (47.4%)	51 (50%)	17 (50)	107 (48.1)
Εκτεταμένη κολίτιδα	42 (27.2%)	28 (27.4%)	9 (26.4)	61 (27.4)
Ύφεση μετά την διάγνωση	11 (7.1%)	5 (4.9%)	3 (8.8)	13 (5.8)
Χρόνια υποτροπιάζουσα νόσος	128 (83.1%)	86 (84.3%)	29 (85.2)	185 (83.3)
Χρόνια ενεργός νόσος	15 (9.7%)	11 (10.7%)	2 (5.8)	24 (10.8)
Μήνες έως 1 ^η υποτροπή [§]	37.9 ± 39.9 (20.5)	35.3 ± 33 (25)	32.6 ± 39.6 (15.5)	37.5 ± 36.9 (25)
ΚΑΥΕΠ ^{†§}	0.54 ± 0.63 (0.35)	0.47 ± 0.43 (0.39)	0.63 ± 0.74 (0.41)	0.49 ± 0.52 (0.35)
Λήψη ανοσοκατασταλτικών [§]	16 (10.3%)	15 (14.7%)	2 (5.8)	29 (13)
Χειρουργικές επεμβάσεις [§]	5 (3.2%)	1 (0.9%)	3 (8.8) [‡]	3 (1.3)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (± σταθερά απόκλιση) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά ή διάμεσες τιμές. [§]Η στατιστική σημαντικότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την κατά Kaplan-Meier ανάλυση δεδομένων επιβίωσης και το log-rank test. [†]ΚΑΥΕΠ: Κλάσμα αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης. *P < 0.05 έναντι της ομάδας των γυναικών. [‡]P < 0.05 έναντι της ομάδας των ασθενών με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό.

Πίνακας 23. Ελκώδης κολίτιδα: Συγκριτικός πίνακας των χαρακτηριστικών των ασθενών κατά την διάγνωση και της πορείας της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα, αριστερή κολίτιδα, και εκτεταμένη κολίτιδα κατά την διάγνωση

	Ορθίτιδα (N=62)	Αριστερή κολίτιδα (N=124)	Εκτεταμένη κολίτιδα (N=70)
Παρακολούθηση (έτη)	11.3 ± 7.4 (8.5)	12.5 ± 7.1 (10.6)	12.5 ± 8.2 (9.7)
Άντρες	39 (62.9)	73 (58.8)	42 (60)
Μήνες έως την διάγνωση	24.6 ± 40 (4)	8.9 ± 13.7 (2.5)*	7.7 ± 15.8 (2) [†]
Ηλικία κατά την διάγνωση	38.3 ± 14.8 (38)	43.3 ± 15.6 (42)*	40.3 ± 16.3 (41)
Ηλικία ≤ 19 ετών	7 (11.2)	14 (11.2)	11 (15.7)
Ηλικία μεταξύ 20-59 ετών	50 (80.6)	90 (72.5)	50 (71.4)
Ηλικία ≥ 60 ετών	5 (8)	20 (16.1)	9 (12.8)
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	8 (12.9)	17 (13.7)	9 (12.8)
Καπνιστές	16 (25.8)	20 (16.1)	15 (21.4)
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	4 (6.4)	11 (8.8)	3 (4.2)
Ύφεση μετά την διάγνωση	4 (6.4)	8 (6.4)	4 (5.7)
Χρόνια υποτροπιάζουσα νόσος	54 (87)	107 (86.2)	53 (75.7) ^{‡∞}
Χρόνια ενεργός νόσος	4 (6.4)	9 (7.2)	13 (18.5) ^{‡¥}
Μήνες έως 1 ^η υποτροπή [§]	41.4 ± 33.6 (31.5)	38.9 ± 41 (27)	29.2 ± 32.5 (14) ^{‡¥}
ΚΑΥΕΠ ^{¶§}	0.51 ± 0.59 (0.32)	0.49 ± 0.54 (0.4)	0.55 ± 0.57 (0.33)
Λήψη ανοσοκατασταλτικών [§]	3 (4.8)	12 (9.6)	16 (22.8) ^{‡¥}
Χειρουργικές επεμβάσεις [§]	0	3 (2.4)	3 (4.2)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (± σταθερά απόκλιση) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά ή διάμεσες τιμές. [§]Η στατιστική σημαντικότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το log-rank test. [¶]ΚΑΥΕΠ: Κλάσμα αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης. *P < 0.05 έναντι των ασθενών με ορθίτιδα. [†]P < 0.05 έναντι των ασθενών με ορθίτιδα. [‡]P μεταξύ 0.05 και 0.1 έναντι των ασθενών με ορθίτιδα. [¥]P < 0.05 έναντι των ασθενών με αριστερή κολίτιδα. [∞]P μεταξύ 0.05 και 0.1 έναντι των ασθενών με αριστερή κολίτιδα.

Πίνακας 24. Ελκώδης κολίτιδα: Αναλογική,[§] μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που μελετήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες με την υποτροπή μετά την διάγνωση σε όλους τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και αναλόγως της εκτάσεως της νόσου κατά την διάγνωση

	Ελκώδης κολίτιδα (N = 256)	Ορθίτιδα (N = 62)	Αριστερή κολίτιδα (N = 124)	Εκτεταμένη κολίτιδα (N = 70)
Άντρες	0.515	0.754	0.618	0.579
Μήνες έως την διάγνωση	0.523 [‡]	0.252 [‡]	0.469 [‡]	0.390 [‡]
Ηλικία στην διάγνωση	0.962 [‡]	0.676 [‡]	0.347 [‡]	0.614 [‡]
Ηλικία ≤ 19 ετών	0.343	0.808	0.0532	0.179
Ηλικία μεταξύ 20-59 ετών	0.799	0.623	0.646	0.717
Ηλικία ≥ 60 ετών	0.491	0.678	0.0913	0.478
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	0.515	0.010	0.269	0.071
Καπνιστές	0.873	0.699	0.495	0.569
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	0.214	0.571	0.137	0.752
Ορθίτιδα	0.318			
Αριστερή κολίτιδα	0.312			
Εκτεταμένη κολίτιδα	0.021			

[§]Οι τιμές του P υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το log-rank test. [‡]Η κατηγοριοποίηση των αριθμητικών δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές των αντίστοιχων μεταβλητών (μήνες έως την διάγνωση: 12.4 {ελκώδης κολίτιδα}, 24.6 {ασθενείς με ορθίτιδα}, 8.9 {ασθενείς με αριστερή κολίτιδα} και 7.7 {ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα, ηλικία κατά την διάγνωση: 41.3 {ελκώδης κολίτιδα}, 38.3 {ασθενείς με ορθίτιδα}, 43.3 {ασθενείς με αριστερή κολίτιδα}, 40.3 {ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα}).

Πίνακας 25. Ελκώδης κολίτιδα: Αναλογική,[§] μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που μελετήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες με την κεντρική επέκταση της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα και σε ασθενείς με αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση

	Ασθενείς με ορθίτιδα χωρίς επέκταση της νόσου (N = 37)	Ασθενείς με ορθίτιδα και επέκταση της νόσου (N = 25)	P (επέκταση νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα)	Ασθενείς με αριστερή κολίτιδα χωρίς επέκταση της νόσου (N = 98)	Ασθενείς με αριστερή κολίτιδα και επέκταση της νόσου (N = 26)	P (επέκταση νόσου σε ασθενείς με αριστερή κολίτιδα)
Άντρες	24 (64.8)	15 (60)	0.731	57 (58.1)	16 (61.5)	0.708
Μήνες έως την διάγνωση [‡]	27.1 ± 31.7 (12)	21 ± 50.4 (2)	0.125	8.3 ± 13.4 (2.25)	11 ± 14.8 (3)	0.340
Ηλικία κατά την διάγνωση [‡]	34.6 ± 13.4 (35)	43.8 ± 15.4 (41)	0.052	43.6 ± 15.7 (42.5)	42.1 ± 15.6 (41.5)	0.845
Ηλικία ≤ 19 ετών	5 (13.5)	2 (8)	0.273	11 (11.2)	3 (11.5)	0.571
Ηλικία μεταξύ 20-59 ετών	30 (81)	20 (80)	0.774	70 (71.4)	20 (76.9)	0.737
Ηλικία ≥ 60 ετών	2 (5.4)	3 (12)	0.257	17 (17.3)	3 (11.5)	0.852
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	6 (16.2)	2 (8)	0.636	13 (13.2)	4 (15.3)	0.570
Καπνιστές	14 (37.8)	2 (8)	0.042	19 (19.3)	1 (3.8)	0.147
Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	2 (5.4)	2 (8)	0.664	7 (7.1)	4 (15.3)	0.574
Χρόνια ενεργός πορεία	1 (2.7)	3 (12)	0.189	6 (6.1)	3 (11.5)	0.328
Μήνες έως την 1 ^η υποτροπή [‡]	42.3 ± 32.8 (36)	40.1 ± 35.4 (28)	0.674	39.6 ± 40.2 (27.5)	36.5 ± 44.6 (22)	0.321
ΚΑΥΕΠ [‡]	0.38 ± 0.66 (0.26)	0.4 ± 0.47 (0.48)*	0.128	0.55 ± 0.55 (0.37)	0.49 ± 0.49 (0.36)*	0.224
Λήψη ανοσοκατασταλτικών	1 (2.7)	0*	0.173	7 (7.1)	5 (19.2)*	0.062

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (± σταθερά απόκλιση) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά ή διάμεσες τιμές. [§]P: Η στατιστική σημαντικότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την κατά Kaplan-Meier ανάλυση και το log-rank test. [‡]Η κατηγοριοποίηση των αριθμητικών δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές (μήνες έως την διάγνωση: 24.6 {ορθίτιδα}, 8.9 {αριστερή κολίτιδα}, ηλικία κατά την διάγνωση: 38.1 {ορθίτιδα}, 43.3 {αριστερή κολίτιδα}, μήνες έως την 1^η υποτροπή: 41.4 {ορθίτιδα}, 38.9 {αριστερή κολίτιδα}, ΚΑΥΕΠ: 0.28 {ορθίτιδα}, 0.46 {αριστερή κολίτιδα}). *Υπολογισμός δεδομένων έως την χρονική στιγμή αλλαγής της συμπεριφοράς. [‡]ΚΑΥΕΠ: Κλάσμα αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης

Πίνακας 26. Ελκώδης κολίτιδα: Πολυπαραγοντική[§] παλινδρόμηση κινδύνου του Cox των μεταβλητών που σχετίζονται με την κεντρική επέκταση της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση

	HR*	95% CI [†]	P [§]
Μη καπνιστές	4.39	1.02-18.79	0.046
Μικρότερο διάστημα ως την διάγνωση [‡]	1.73	0.57-5.29	0.329
Μεγαλύτερη ηλικία κατά την διάγνωση [¶]	2.18	0.92-5.16	0.075
Χρόνια ενεργός πορεία	2.00	0.57-6.97	0.271
Μεγαλύτερο ΚΑΥΕΠ ⁺	1.63	0.71-3.74	0.242

[§]Στην πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν όλες οι μεταβλητές του πίνακα 25 των οποίων το P στην αναλογική, μονοπαραγοντική ανάλυση δεδομένων επιβίωσης ήταν ≤ 0.2 .

*HR: Hazard Ratio (λόγος επιπτώσεων). [†]95% CI: 95% Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης). [‡]Μικρότερο διάστημα ως την διάγνωση: χρονικό διάστημα έως την διάγνωση < 24.6 μηνών από την έναρξη των συμπτωμάτων. [¶]Μεγαλύτερη ηλικία κατά την διάγνωση: ηλικία κατά την διάγνωση < 38.1 έτη. ⁺Μεγαλύτερο ΚΑΥΕΠ: Κλάσμα αριθμού υποτροπών προς έτη παρακολούθησης > 0.28.

Πίνακας 28. Ελκώδης κολίτιδα: Πολυπαραγοντική[§] παλινδρόμηση κινδύνου του Cox των μεταβλητών που σχετίζονται με την λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα των οποίων η διάγνωση έγινε μετά το 1989

	HR*	95% CI [†]	P [§]
Εκτεταμένη νόσος στην διάγνωση	6.10	2.28-16.31	<0.001
Μικρότερο διάστημα έως την διάγνωση [‡]	1.91	0.54-6.78	0.313
Ηλικία ≤ 19 ετών κατά την διάγνωση	1.42	0.49-4.06	0.512
Όχι οικογενειακό ιστορικό ΙΦΕΝ	3.18	0.42-24.06	0.261

[§]Στην πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν όλες οι μεταβλητές του πίνακα 31 των οποίων το P στην αναλογική, μονοπαραγοντική ανάλυση δεδομένων επιβίωσης ήταν ≤ 0.2 .

*HR: Hazard Ratio (λόγος επιπτώσεων). [†]95% CI: 95% Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης). [‡]Μικρότερο διάστημα έως την διάγνωση: χρονικό διάστημα έως την διάγνωση < 11.3 μηνών.

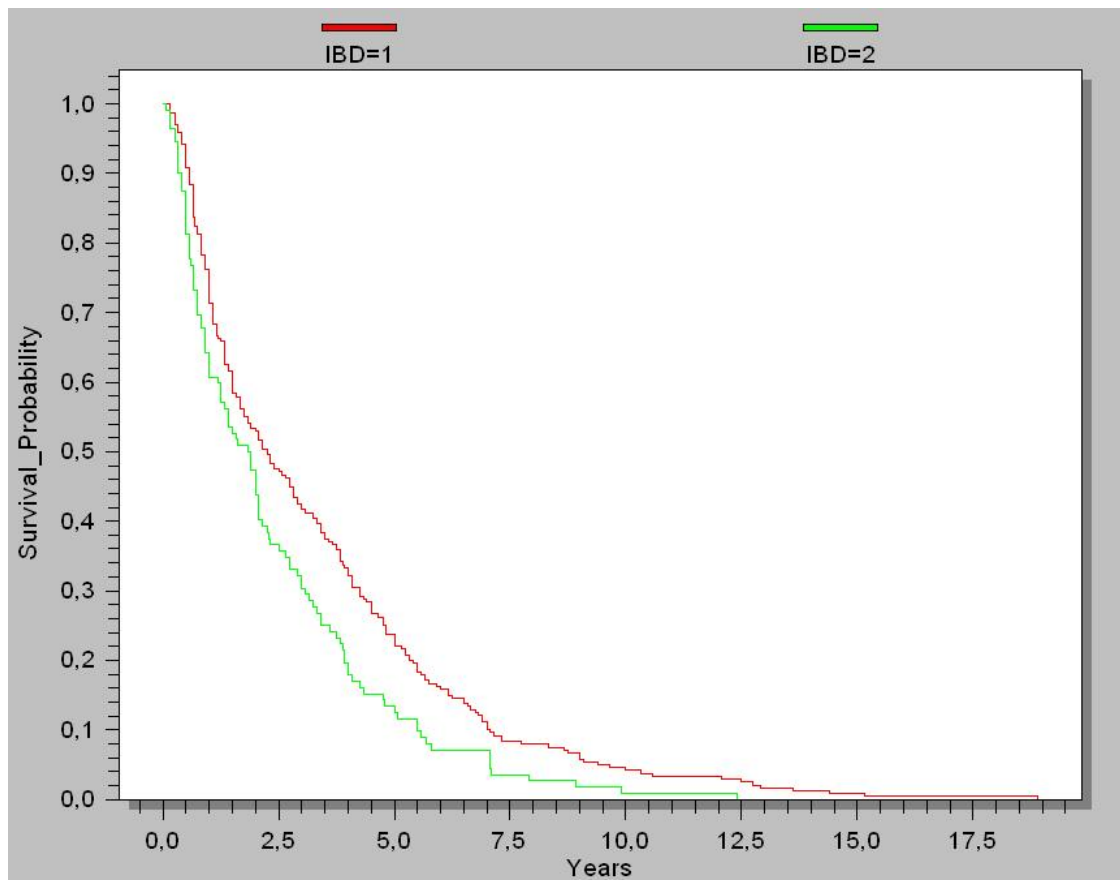
Πίνακας 27. Ελκώδης κολίτιδα: Αναλογική,[§] μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που μελετήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες σχετίζονται με την λήψη ανοσοκατασταλτικών (ΑΚ) σε ασθενείς των οποίων η διάγνωση έγινε μετά το 1989

	Λήψη ΑΚ (N=21)	Μη λήψη ΑΚ (N=121)	P [§]
Άρρενες	10 (47.6)	77 (63.6)	0.231
Μήνες έως την διάγνωση	8.6 ± 17.7 (2)	11.8 ± 19.9 (3)	0.145 [‡]
Ηλικία κατά την διάγνωση	36 ± 18.1 (34)	43.9 ± 16.3 (43)	0.312 [‡]
Ηλικία ≤ 19 ετών	6 (28.5)	12 (9.9)	0.0151
Ηλικία μεταξύ 20-59 ετών	12 (57.1)	86 (71)	0.160
Ηλικία ≥ 60 ετών	3 (14.2)	23 (19)	0.700
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	1 (4.7)	20 (16.5)	0.140
Καπνιστές	2 (9.5)	28 (23.1)	0.307
Έκταση νόσου κατά την διάγνωση			
Ορθίτις	2 (9.5)	36 (29.7)	0.073
Αριστερή κολίτις	6 (28.5)	59 (46.2)	0.018
Εκτεταμένη κολίτις	13 (61.9)	26 (21.4)	<0.001

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (\pm σταθερά απόκλιση) ή ως απόλυτοι αριθμοί. Οι αριθμοί εντός των παρενθέσεων είναι ποσοστά ή διάμεσες τιμές. [§]P: οι τιμές του P υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας την κατά Kaplan-Meier ανάλυση δεδομένων επιβίωσης και το log-rank test. [‡]Η κατηγοριοποίηση των αριθμητικών δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές των αντίστοιχων μεταβλητών (μήνες έως την διάγνωση: 11.3 , ηλικία κατά την διάγνωση: 42.8).

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ

Διάγραμμα 1. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας αποφυγής της υποτροπής μετά την διάγνωση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn

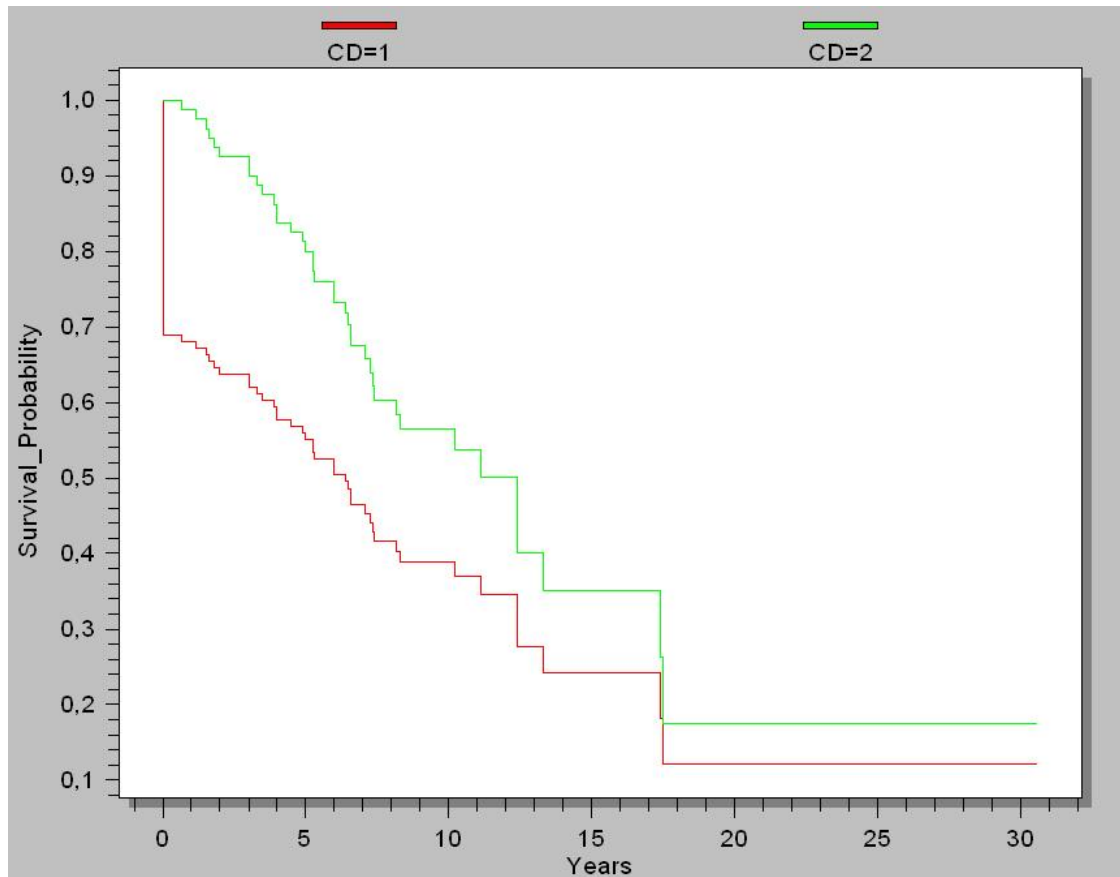


IBD 1: Ελκώδης κολίτιδα (256 ασθενείς). IBD 2: Νόσος Crohn (116 ασθενείς)

Years: Έτη μετά την διάγνωση.

P: 0.003

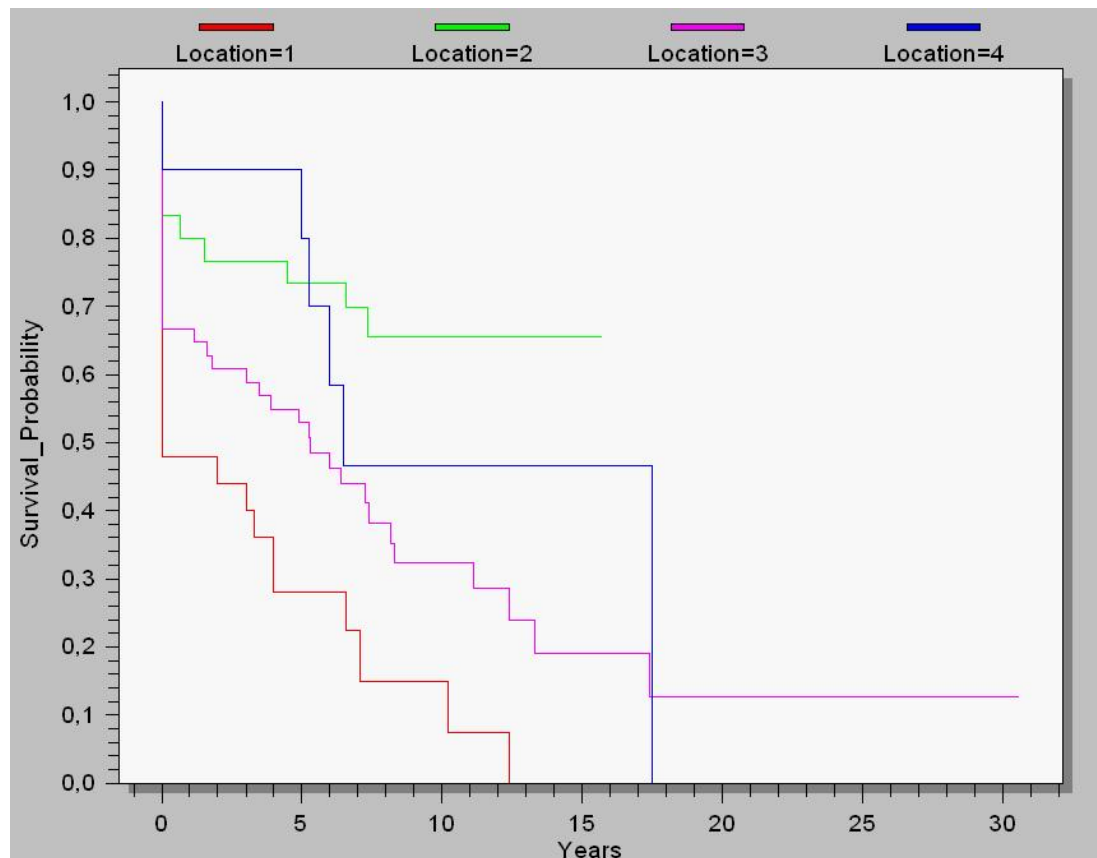
Διάγραμμα 2. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης στενωτικών (B2) ή συριγγικών (B3) επιπλοκών σε ολόκληρη την ομάδα των 116 ασθενών με νόσο Crohn και στην ομάδα των 80 ασθενών με B1 συμπεριφορά (μη στενωτική και μη διαττραίνουσα νόσος) κατά την διάγνωση



CD 1: Ομάδα 116 ασθενών με νόσο Crohn. CD 2: Ομάδα 80 ασθενών με μη στενωτική και μη διαττραίνουσα (B1) συμπεριφορά κατά την διάγνωση

Years: Έτη μετά την διάγνωση

Διάγραμμα 3. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης στενωτικών (B2) ή συριγγικών (B3) επιπλοκών σε ολόκληρη την ομάδα των 116 ασθενών με νόσο Crohn σε σχέση με την εντόπιση της νόσου

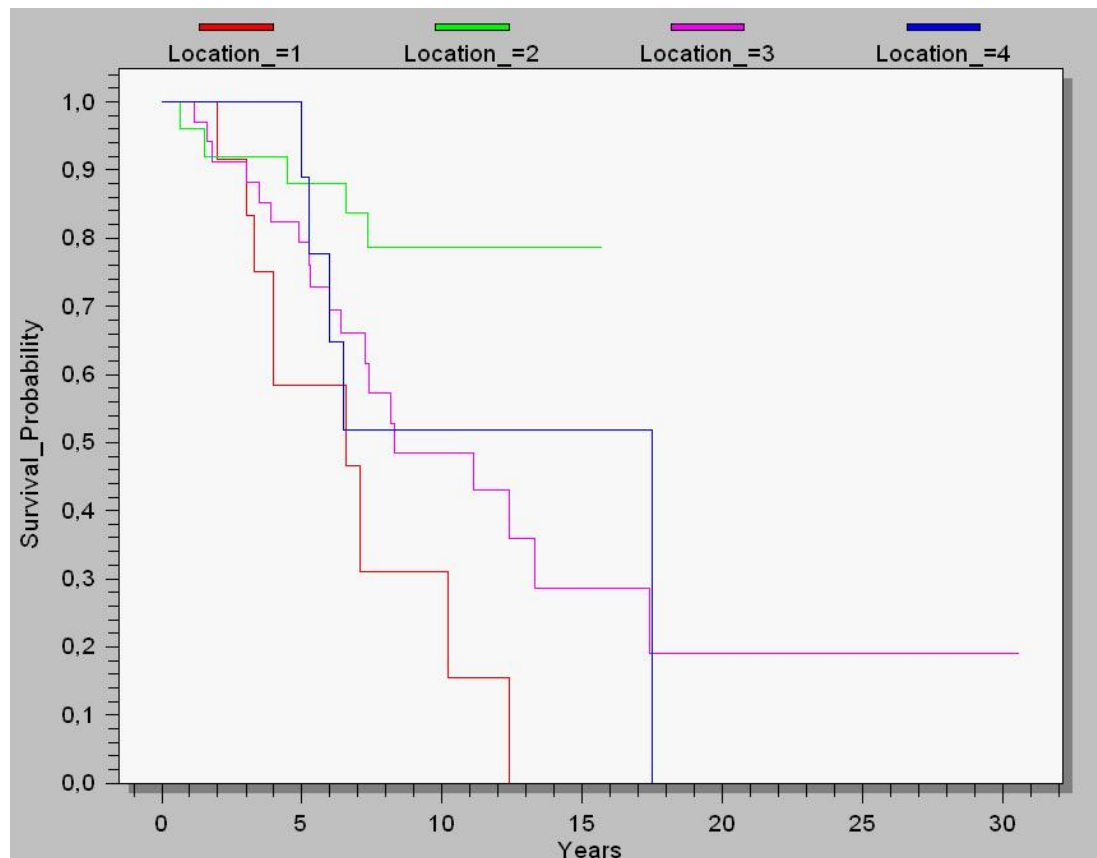


Location 1: Νόσος τελικού ειλεού (L1 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (25 ασθενείς). Location 2: Νόσος παχέος εντέρου (L2 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (30 ασθενείς). Location 3: Νόσος τελικού ειλεού και παχέος εντέρου (L3 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (51 ασθενείς). Location 4: Νόσος ανώτερου πεπτικού (L4 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (10 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση.

Τα αντίστοιχα P είναι: <math><0.001</math> (L1 έναντι L2), 0.016 (L1 έναντι L3), 0.024 (L1 έναντι L4), 0.005 (L2 έναντι L3), 0.385 (L2 έναντι L4), 0.409 (L3 έναντι L4)

Διάγραμμα 4. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης στενωτικών (B2) ή συριγγικών (B3) επιπλοκών σε ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα νόσος) σε σχέση με την εντόπιση της νόσου

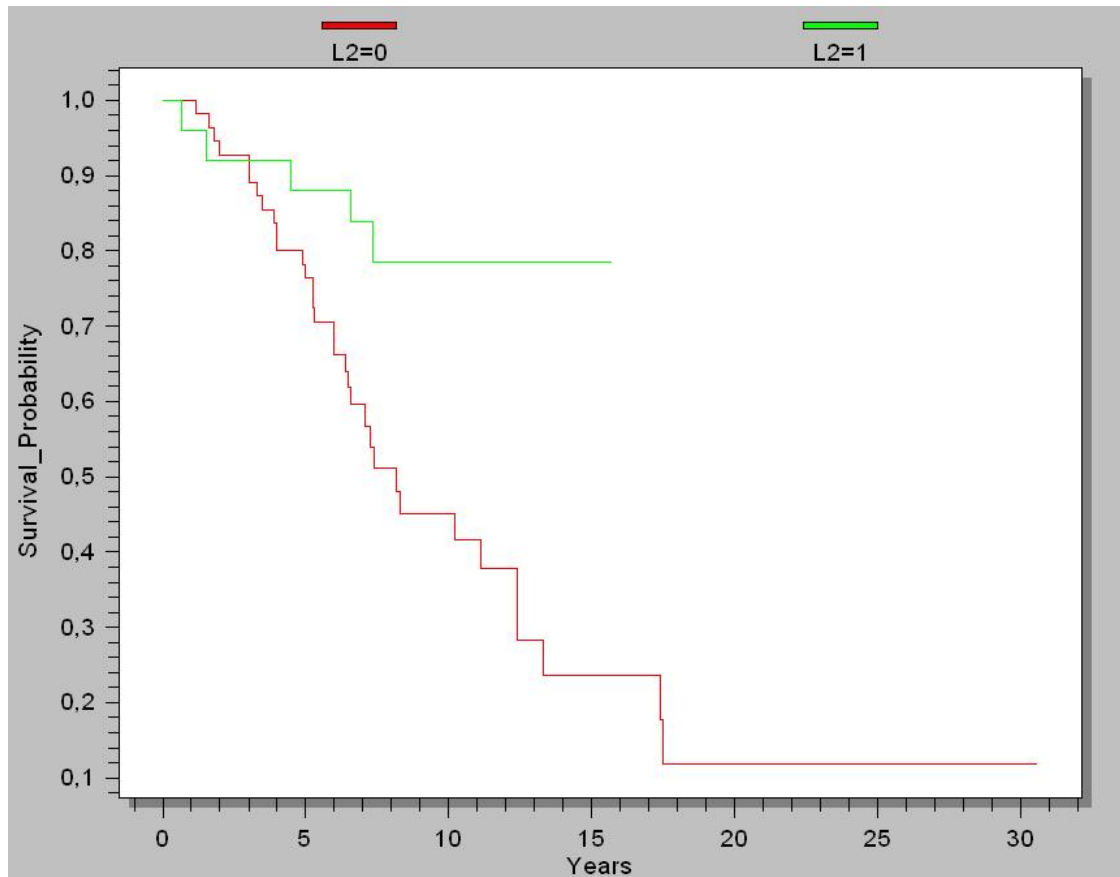


Location 1: Νόσος τελικού ειλεού (L1 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (12 ασθενείς). Location 2: Νόσος παχέος εντέρου (L2 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (25 ασθενείς). Location 3: Νόσος τελικού ειλεού και παχέος εντέρου (L3 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (34 ασθενείς). Location 4: Νόσος ανώτερου πεπτικού (L4 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (9 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση

Τα αντίστοιχα P είναι: <math><0.001</math> (L1 έναντι L2), 0.066 (L1 έναντι L3), 0.202 (L1 έναντι L4), 0.015 (L2 έναντι L3), 0.068 (L2 έναντι L4), και 0.995 (L3 έναντι L4)

Διάγραμμα 5. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης στενωτικών (B2) ή συριγγικών (B3) επιπλοκών σε ασθενείς με B1 νόσο Crohn κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διαπυρραινόμενη νόσος) σε σχέση με την εντόπιση ή όχι της νόσου στο παχύ έντερο (L2 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn)

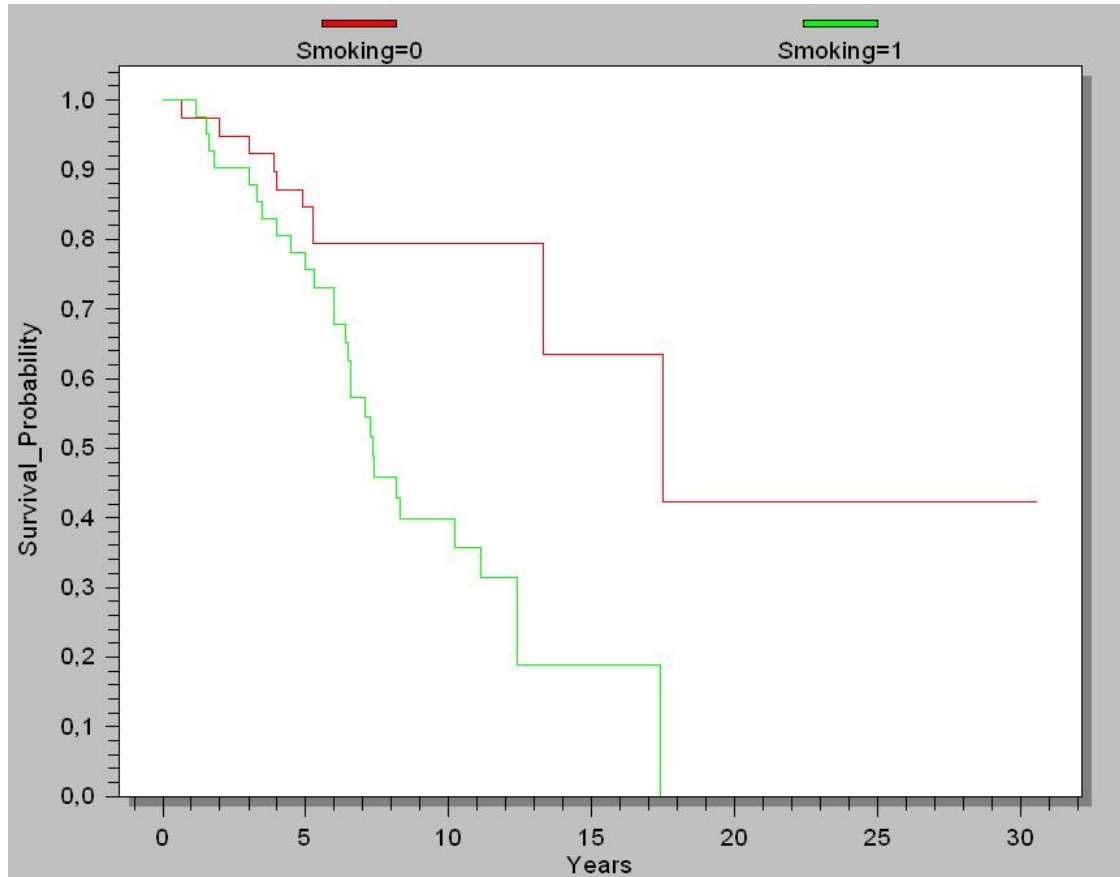


L2 0: Μη L2 εντόπιση νόσου (L1: εντόπιση στον τελικό ειλεό, L3: εντόπιση στον τελικό ειλεό και το παχύ έντερο, L4: εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό). (55 ασθενείς). L2 1: Εντόπιση νόσου Crohn στο παχύ έντερο (25 ασθενείς)

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.006

Διάγραμμα 6. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης στενωτικών (B2) ή συριγγικών (B3) επιπλοκών σε ασθενείς με B1 νόσο Crohn κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διαπυρραινίτιδα νόσος) σε σχέση με το κάπνισμα



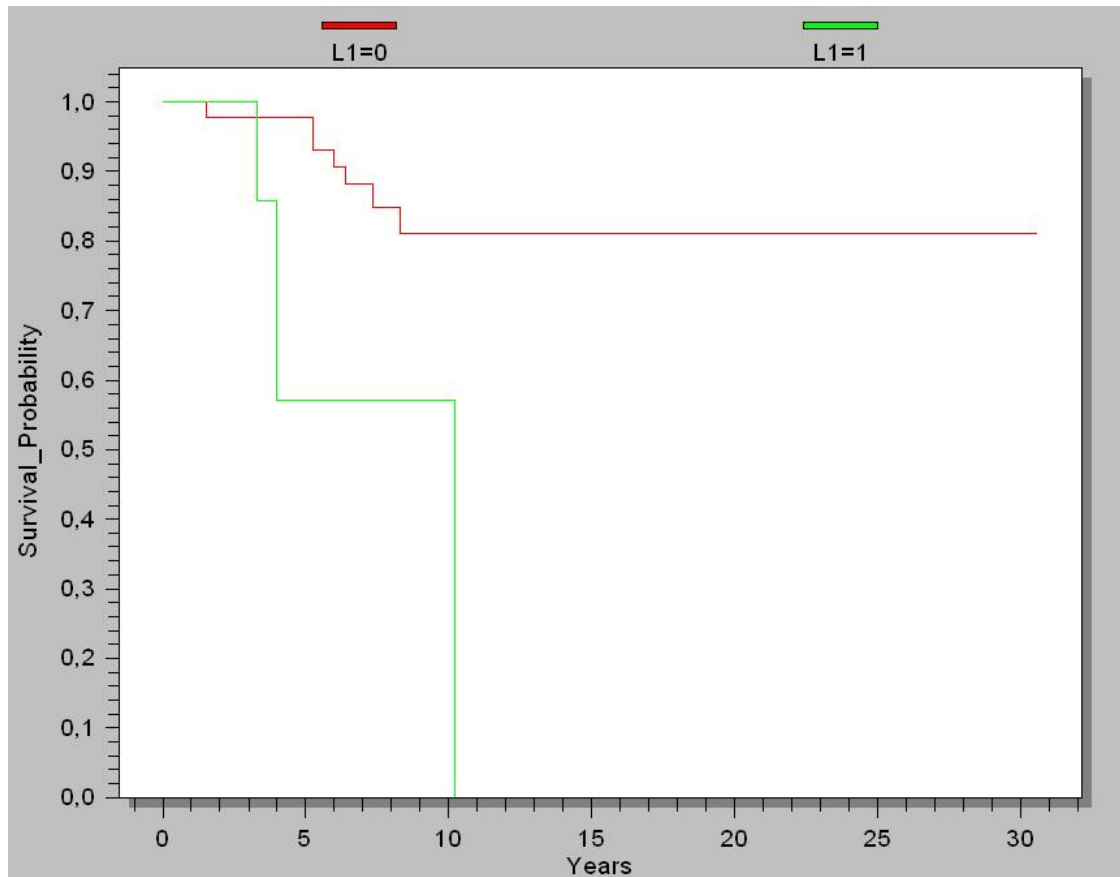
Smoking 0: Μη καπνιστές ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (39 ασθενείς).

Smoking 1: Καπνιστές ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (41 ασθενείς)

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.001

Διάγραμμα 7. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης στενωτικών (B2) επιπλοκών σε ασθενείς με B1 νόσο Crohn κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διατρηαίνουσα νόσος) σε σχέση με την εντόπιση ή όχι της νόσου στον τελικό ειλεό (L1 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn)

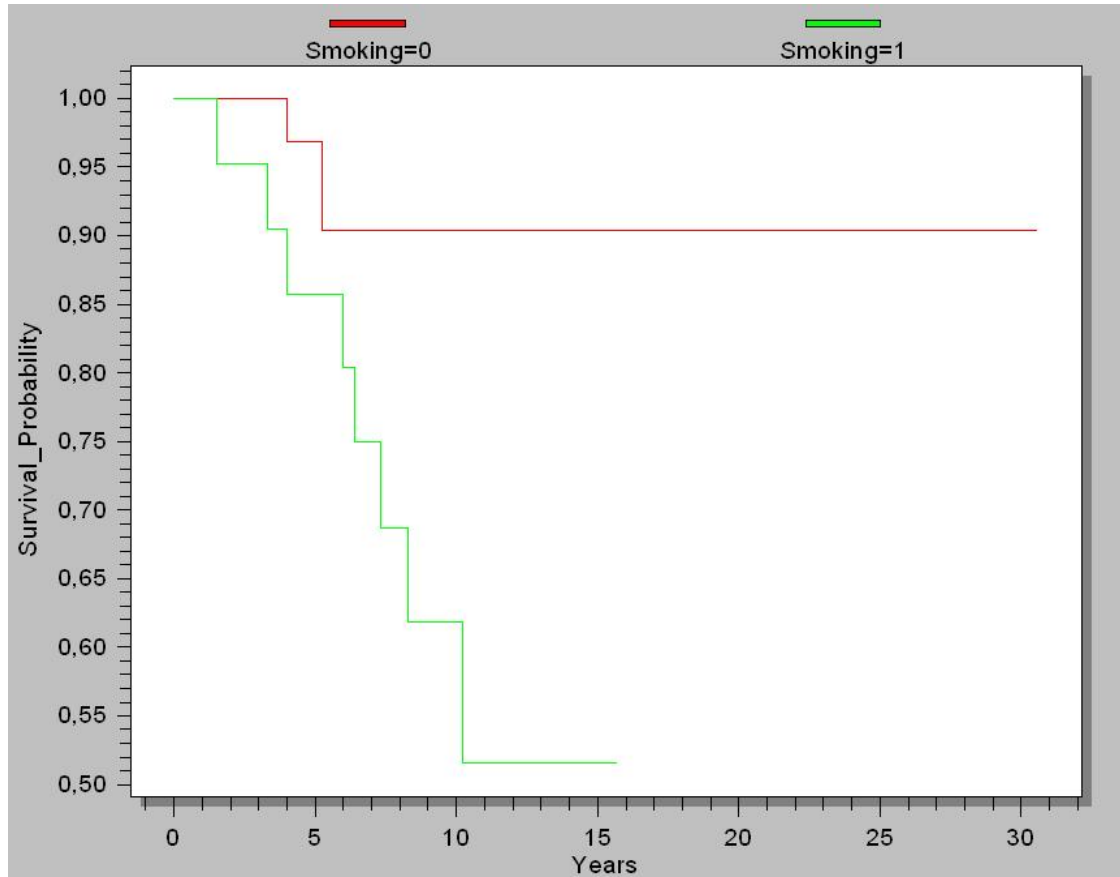


L1 0: Μη L1 εντόπιση νόσου (L2: εντόπιση στο παχύ έντερο, L3: εντόπιση στον τελικό ειλεό και το παχύ έντερο, L4: εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό) (46 ασθενείς). L1 1: Εντόπιση νόσου Crohn στον τελικό ειλεό (7 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: <0.001

Διάγραμμα 8. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης στενωτικών (B2) επιπλοκών σε ασθενείς με B1 νόσο Crohn κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διατριπίνουσα νόσος) σε σχέση με το κάπνισμα



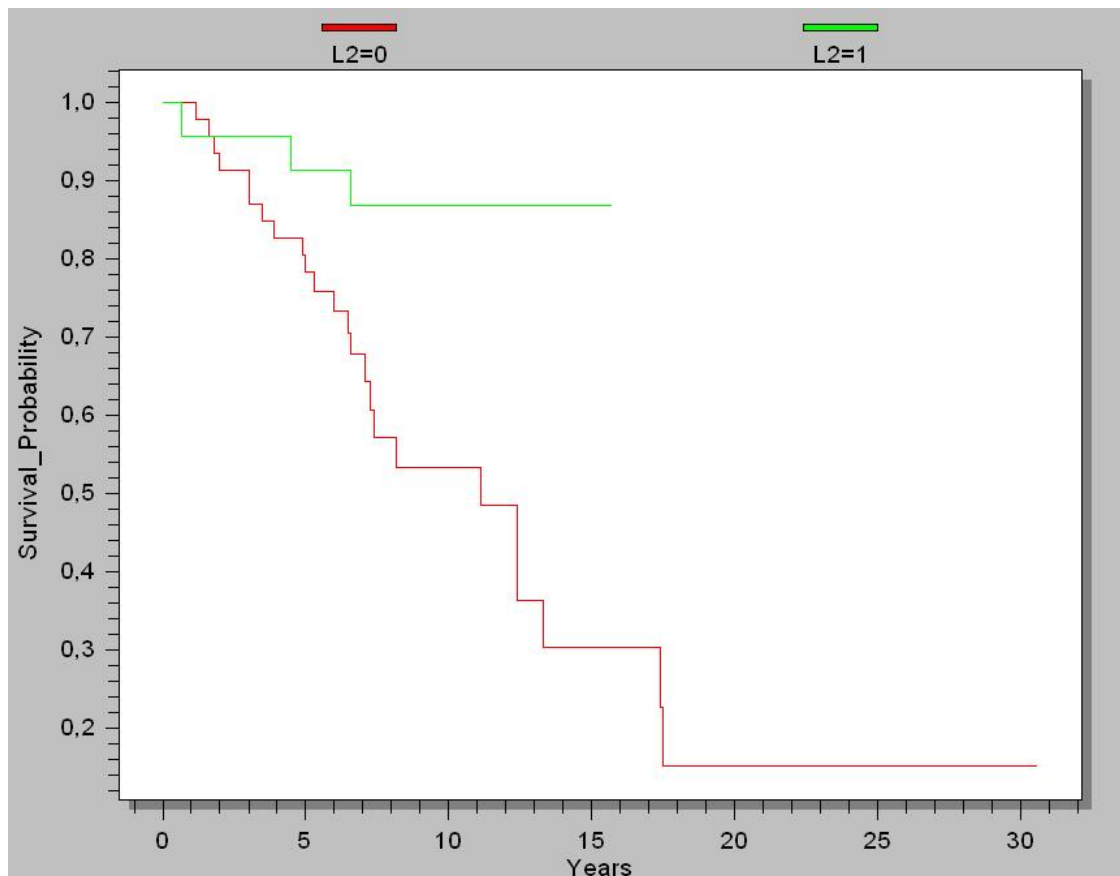
Smoking 0: Μη καπνιστές ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (32 ασθενείς).

Smoking 1: Καπνιστές ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (21 ασθενείς)

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.02

Διάγραμμα 9. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης συριγγικών (B3) επιπλοκών σε ασθενείς με B1 νόσο Crohn κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διατρηαίνουσα νόσος) σε σχέση με την εντόπιση ή όχι της νόσου στο παχύ έντερο (L2 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn)

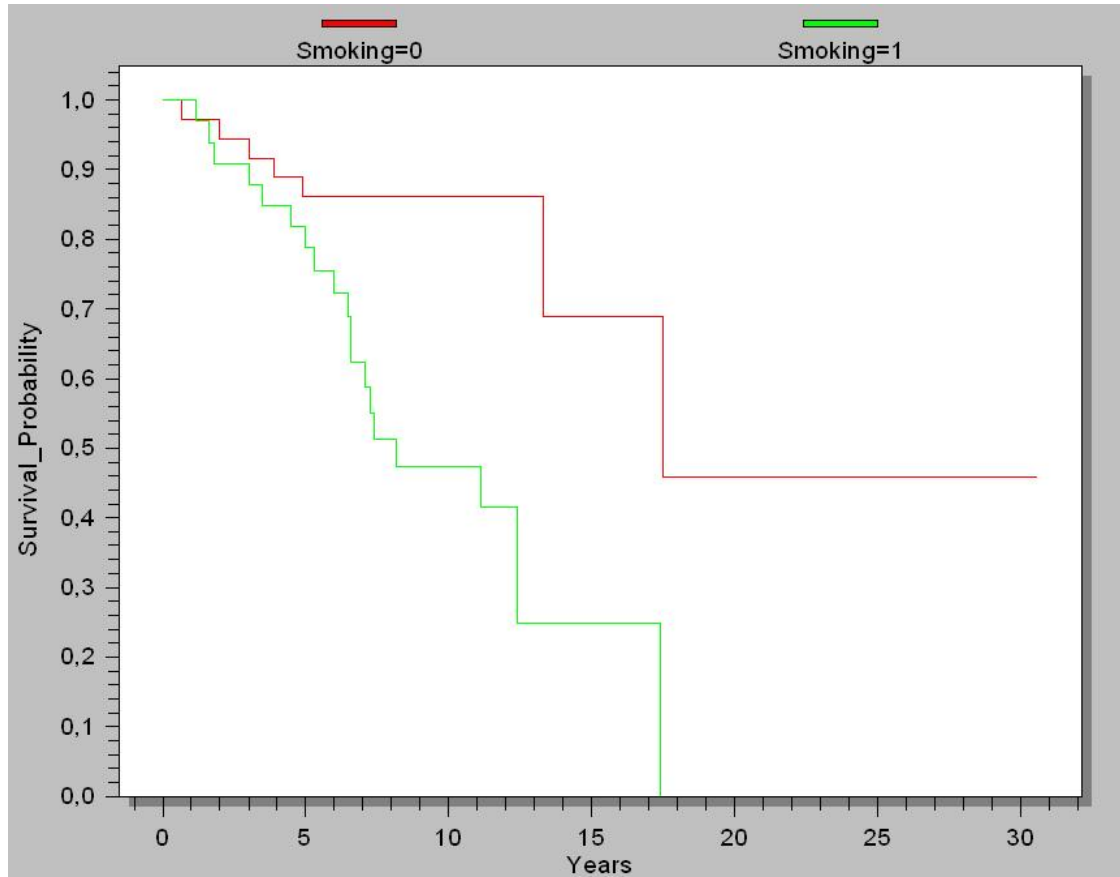


L2 0: Μη L2 εντόπιση νόσου (L1: εντόπιση στον τελικό ειλεό, L3: εντόπιση στον τελικό ειλεό και το παχύ έντερο, L4: εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό) (46 ασθενείς). L2 1: Εντόπιση νόσου Crohn στο παχύ έντερο (23 ασθενείς)

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.01

Διάγραμμα 10. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης συριγγικών (B3) επιπλοκών σε ασθενείς με B1 νόσο Crohn κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διατριπίνουσα νόσος) σε σχέση με το κάπνισμα



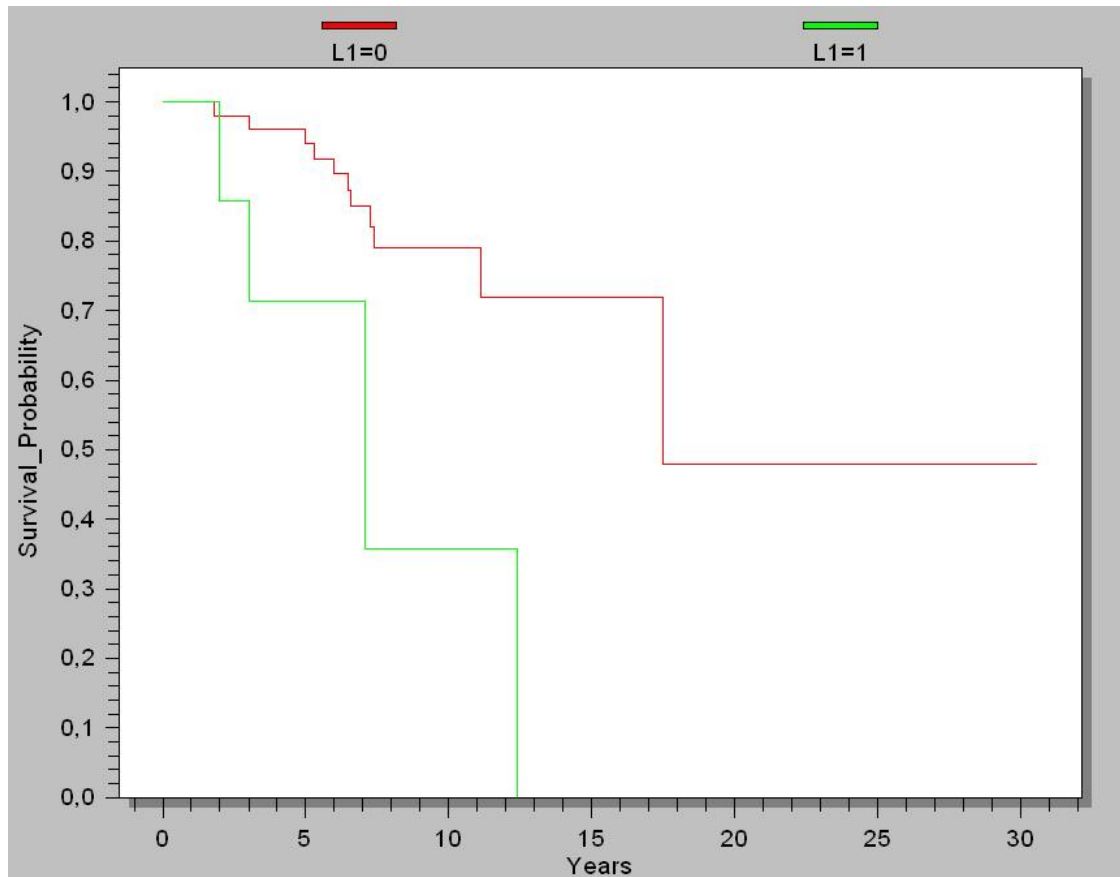
Smoking 0: Μη καπνιστές ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (36 ασθενείς).

Smoking 1: Καπνιστές ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (33 ασθενείς)

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.001

Διάγραμμα 11. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης ενδοκοιλιακών συριγγικών (B3) επιπλοκών σε ασθενείς με B1 νόσο Crohn κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διατριπνύουσα νόσος) σε σχέση με την εντόπιση ή όχι της νόσου στον τελικό ειλεό (L1 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn)

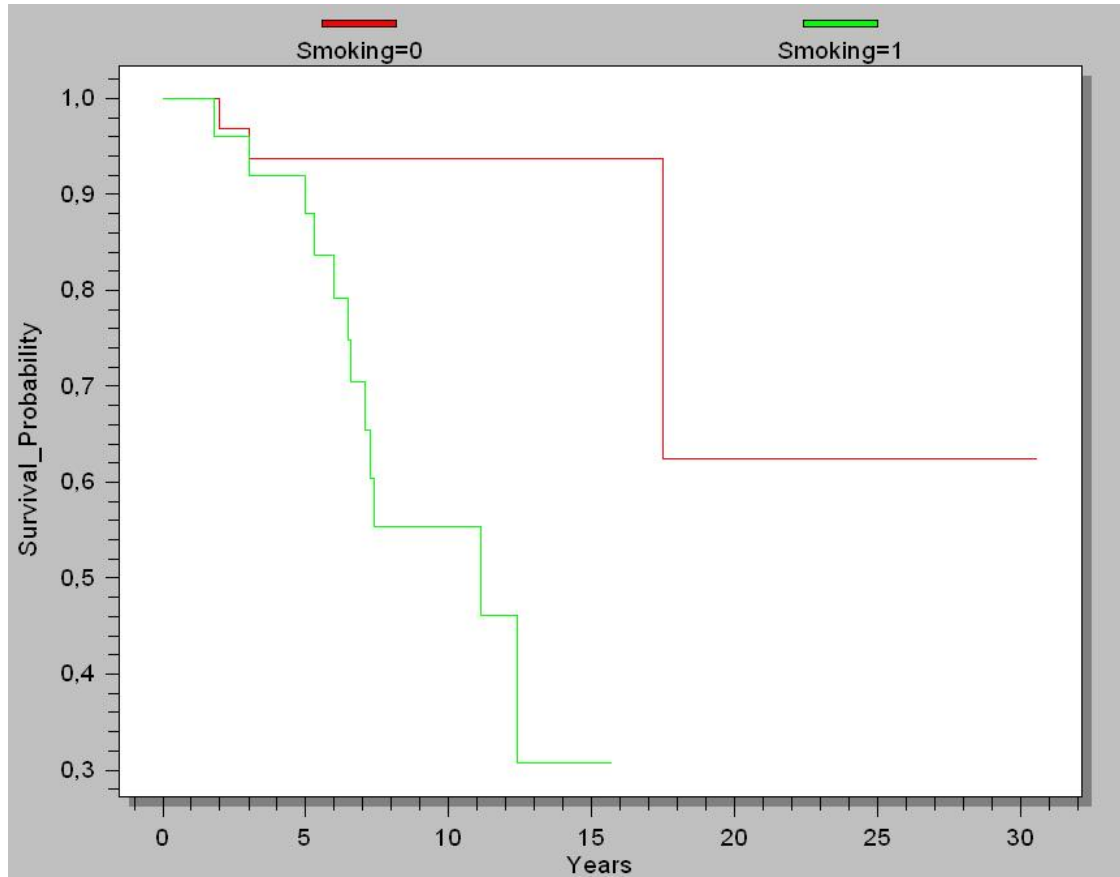


L1 0: Μη L1 εντόπιση νόσου (L2: εντόπιση στο παχύ έντερο, L3: εντόπιση στον τελικό ειλεό και το παχύ έντερο, L4: εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό) (50 ασθενείς). L1 1: Εντόπιση νόσου Crohn στον τελικό ειλεό (7 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.008

Διάγραμμα 12. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης ενδοκοιλιακών συριγγικών (B3) επιπλοκών σε ασθενείς με B1 νόσο Crohn κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διαπυρραινίωση νόσος) σε σχέση με το κάπνισμα



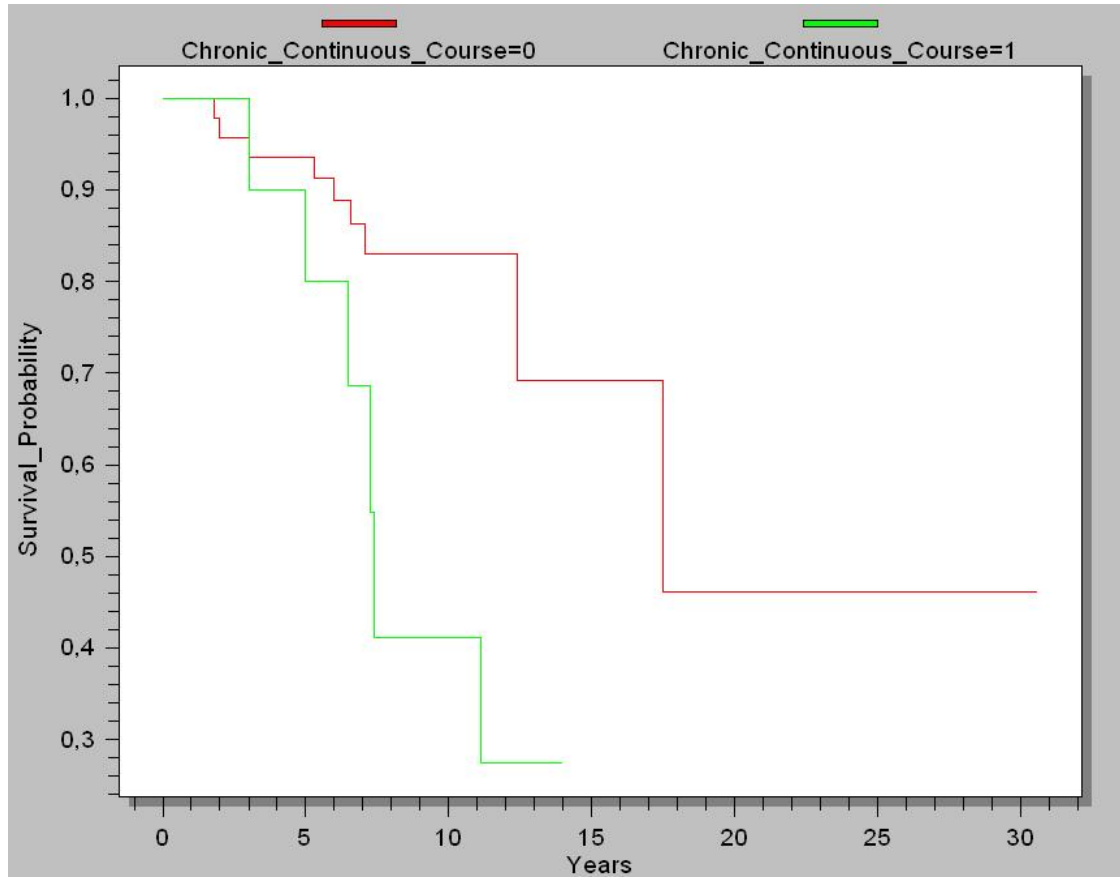
Smoking 0: Μη καπνιστές ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (32 ασθενείς).

Smoking 1: Καπνιστές ασθενείς με B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (25 ασθενείς)

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.001

Διάγραμμα 13. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη εμφάνισης ενδοκοιλιακών συριγγικών (B3) επιπλοκών σε ασθενείς με B1 νόσο Crohn κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διαπυρραινίτιδα νόσος) σε σχέση με την κλινική πορεία της νόσου

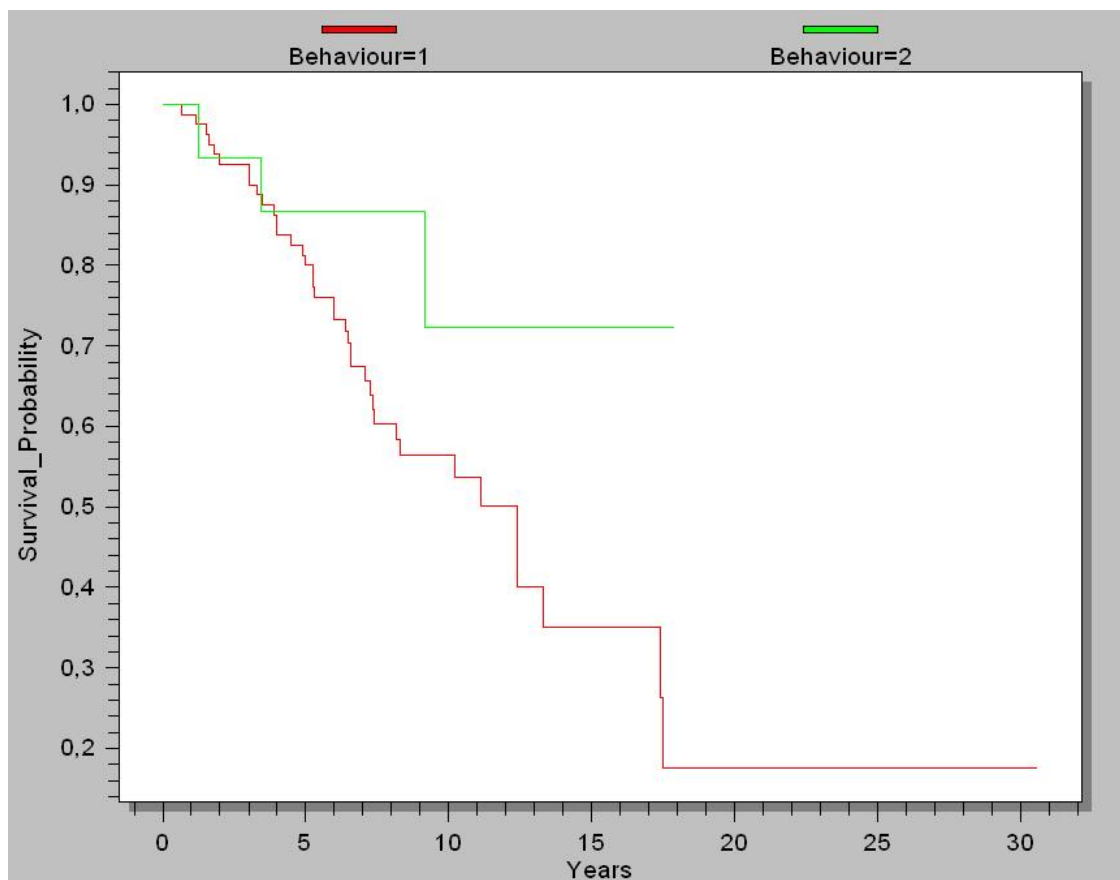


Chronic Continuous Course 0: Ασθενείς χωρίς χρόνια ενεργό πορεία (ασθενείς με χρόνια υποτροπιάζουσα νόσο ή ύφεση μετά την διάγνωση) (47 ασθενείς). Chronic Continuous Course 1: Ασθενείς με χρόνια ενεργό πορεία (10 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.009

Διάγραμμα 14. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη αλλαγής της συμπεριφοράς στους ασθενείς με νόσο Crohn και B1 ή B2 φαινότυπο κατά την διάγνωση

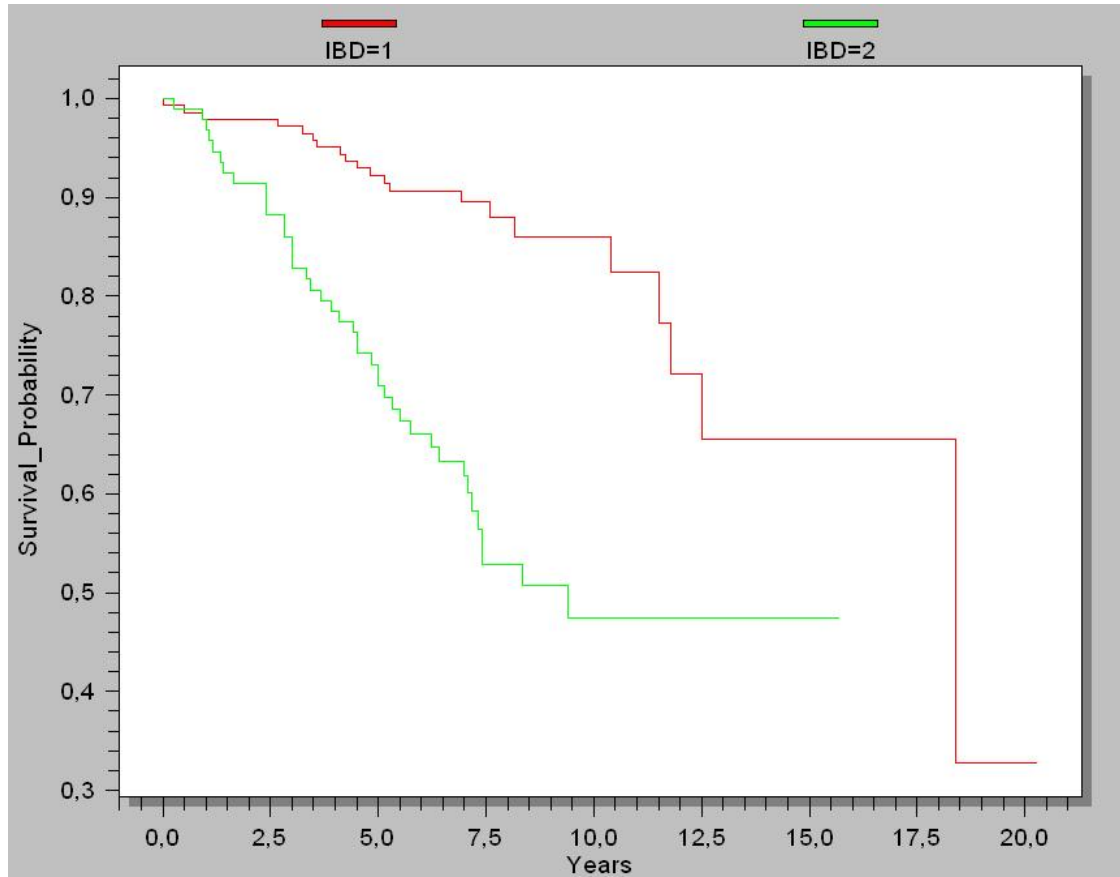


Behaviour 1: B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διατρίνουσα νόσος) (80 ασθενείς). Behaviour 2: B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (στενωτική νόσος) (15 ασθενείς)

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.073

Διάγραμμα 15. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα των οποίων η διάγνωση έγινε μετά το 1989

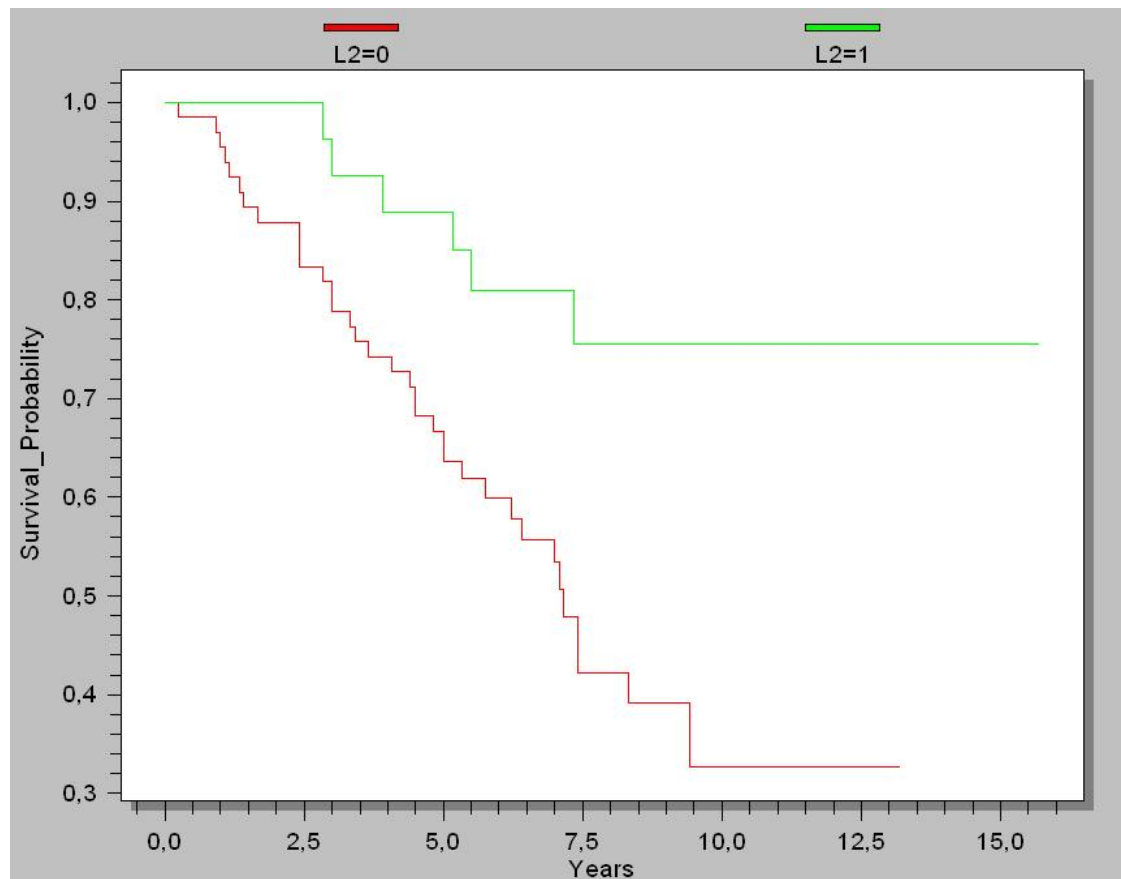


IBD 1: Ελκώδης κολίτιδα (142 ασθενείς). IBD 2: Νόσος Crohn (93 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση.

P: <0.001

Διάγραμμα 16. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn και διάγνωση μετά το 1989 σε σχέση με την εντόπιση ή όχι της νόσου στο παχύ έντερο (L2 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn)

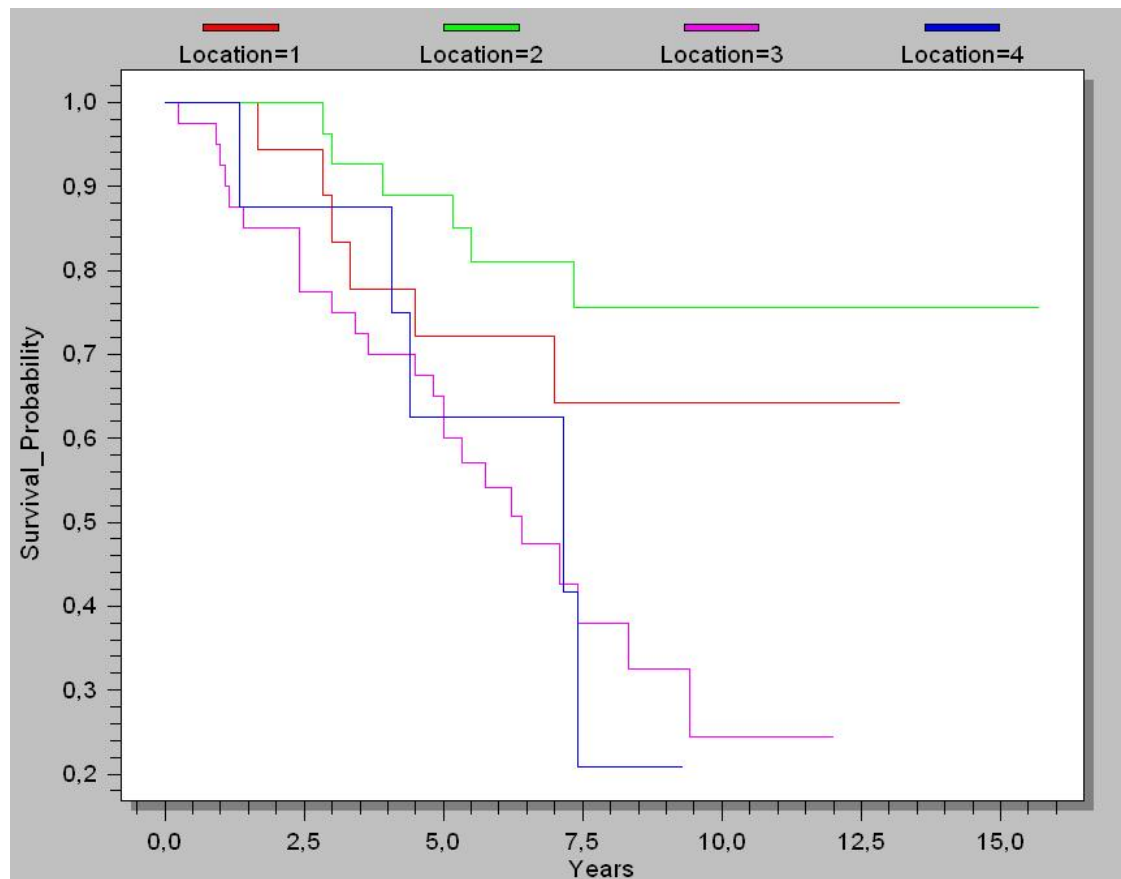


L2 0: Μη L2 εντόπιση νόσου (L1: εντόπιση στον τελικό ειλεό, L3: εντόπιση στον τελικό ειλεό και το παχύ έντερο, L4: εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό) (66 ασθενείς). L2 1: Εντόπιση νόσου Crohn στο παχύ έντερο (27 ασθενείς)

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.003

Διάγραμμα 17. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη λήψης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn και διάγνωση μετά το 1989 σε σχέση με την κατά Βιέννη ταξινόμηση της εντοπίσεως της νόσου

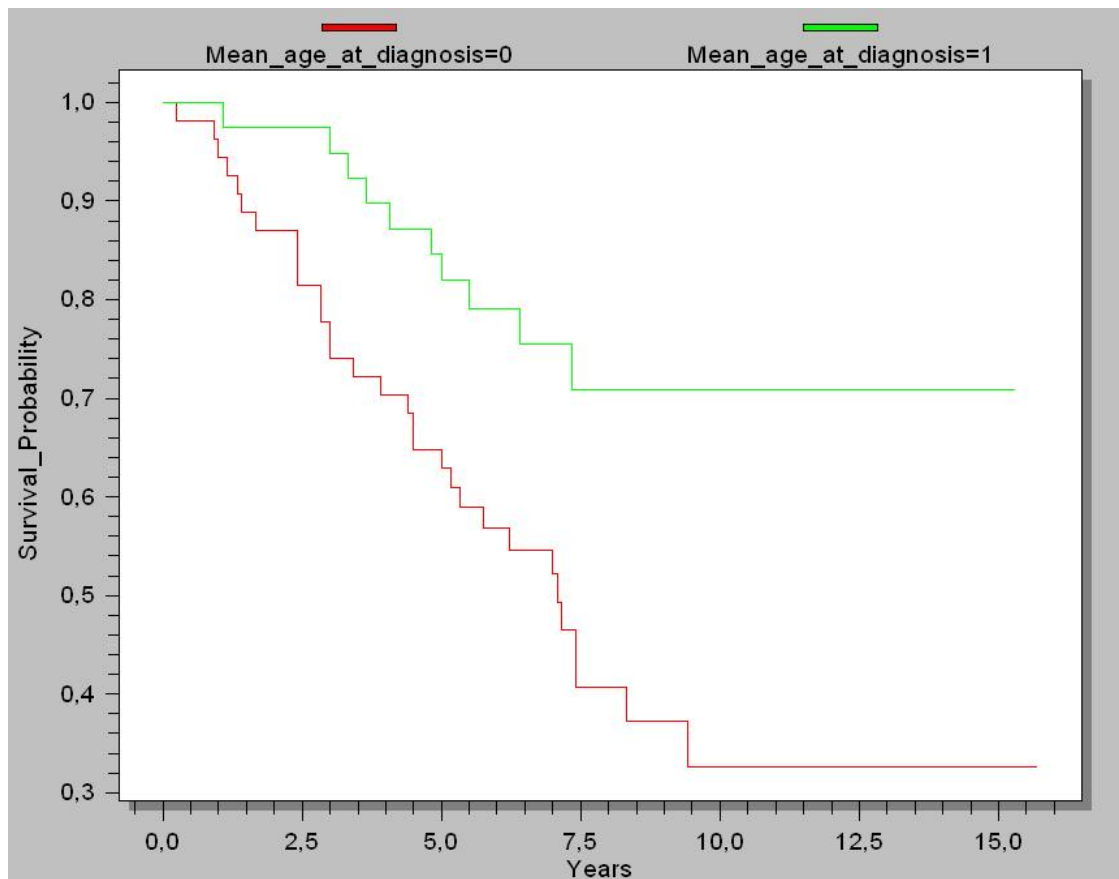


Location 1: Νόσος τελικού ειλεού (L1 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (18 ασθενείς). Location 2: Νόσος παχέος εντέρου (L2 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (27 ασθενείς). Location 3: Νόσος τελικού ειλεού και παχέος εντέρου (L3 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (40 ασθενείς). Location 4: Νόσος ανώτερου πεπτικού (L4 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (8 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση.

Τα αντίστοιχα P είναι: 0.271 (L1 έναντι L2), 0.093 (L1 έναντι L3), 0.240 (L1 έναντι L4), 0.001 (L2 έναντι L3), 0.022 (L2 έναντι L4), 0.988 (L3 έναντι L4)

Διάγραμμα 18. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn και διάγνωση μετά το 1989 σε σχέση με την μέση ηλικία των ασθενών κατά την διάγνωση

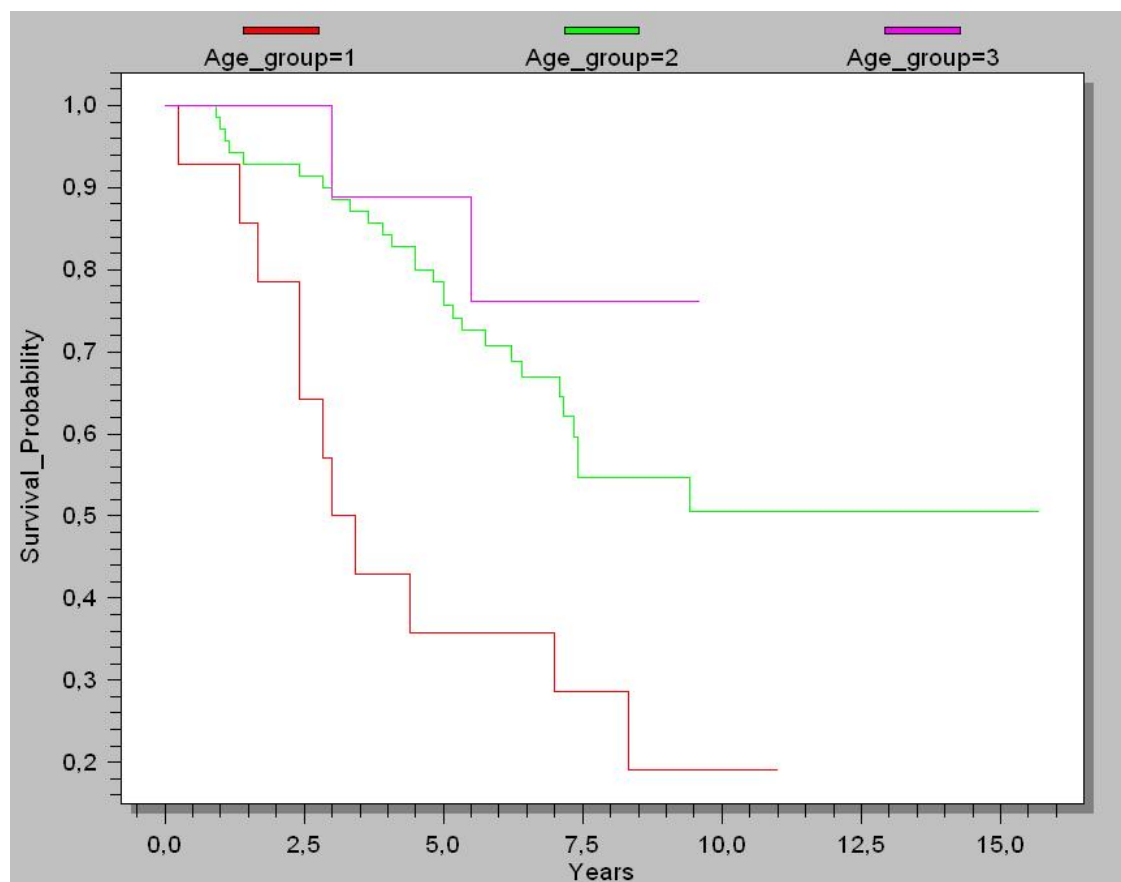


Mean age at diagnosis 0: Ασθενείς με ηλικία κατά την διάγνωση μικρότερη των 34.4 ετών (54 ασθενείς). Mean age at diagnosis 1: Ασθενείς με ηλικία κατά την διάγνωση μεγαλύτερη των 34.4 ετών (39 ασθενείς). Το 34.4 αντιπροσωπεύει την μέση τιμή της ηλικίας του συνόλου των 93 ασθενών.

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.003

Διάγραμμα 19. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn και διάγνωση μετά το 1989 σε σχέση με την ηλικιακή ομάδα των ασθενών κατά την διάγνωση (< 20 ετών, 20-60 ετών, > 60 ετών)

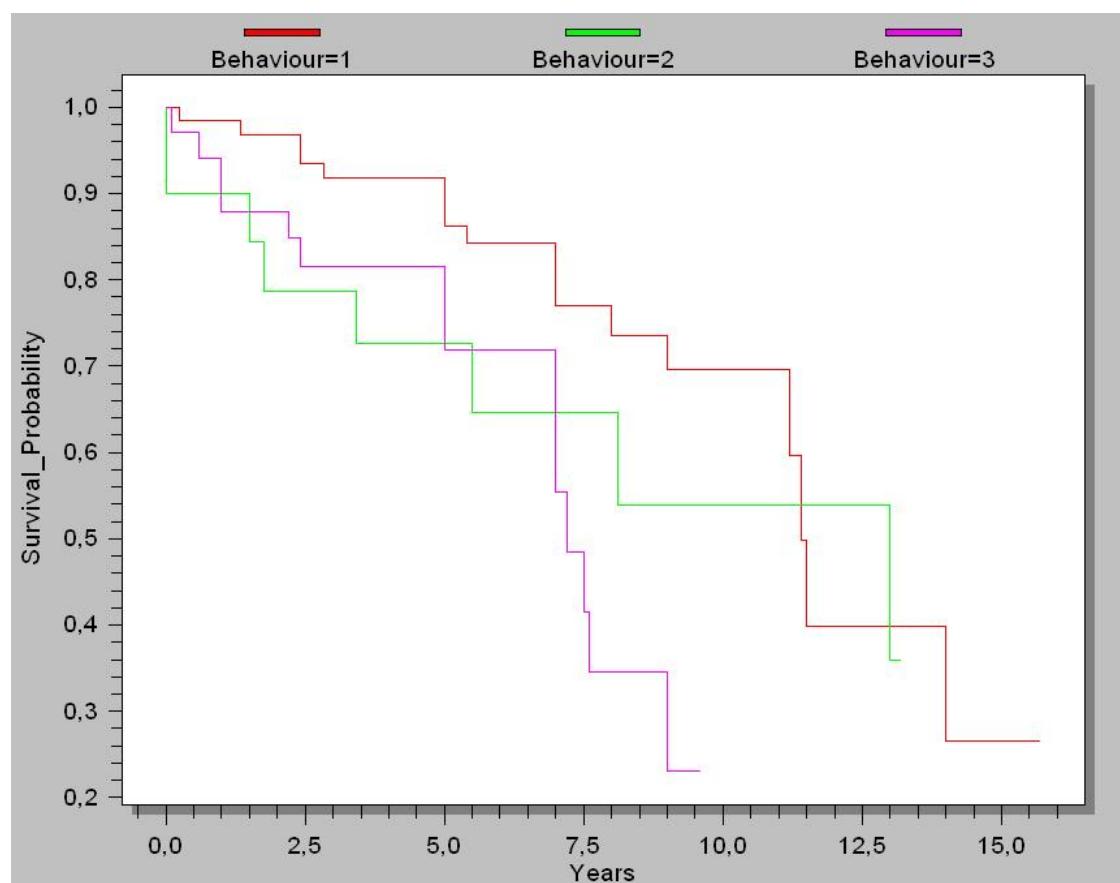


Age group 1: Ηλικία κατά την διάγνωση < 20 ετών (14 ασθενείς). Age group 2: Ηλικία κατά την διάγνωση μεταξύ 20 και 60 ετών (70 ασθενείς). Age group 3: Ηλικία κατά την διάγνωση > 60 ετών (9 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση.

Τα αντίστοιχα P είναι: 0.001 (Age group 1 έναντι Age group 2), 0.014 (Age group 1 έναντι Age group 3), 0.348 (Age group 2 έναντι Age group 3).

Διάγραμμα 20. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη λήψεως ανοσοκατασταλτικών σε σχέση με την τρέχουσα συμπεριφορά της νόσου Crohn.

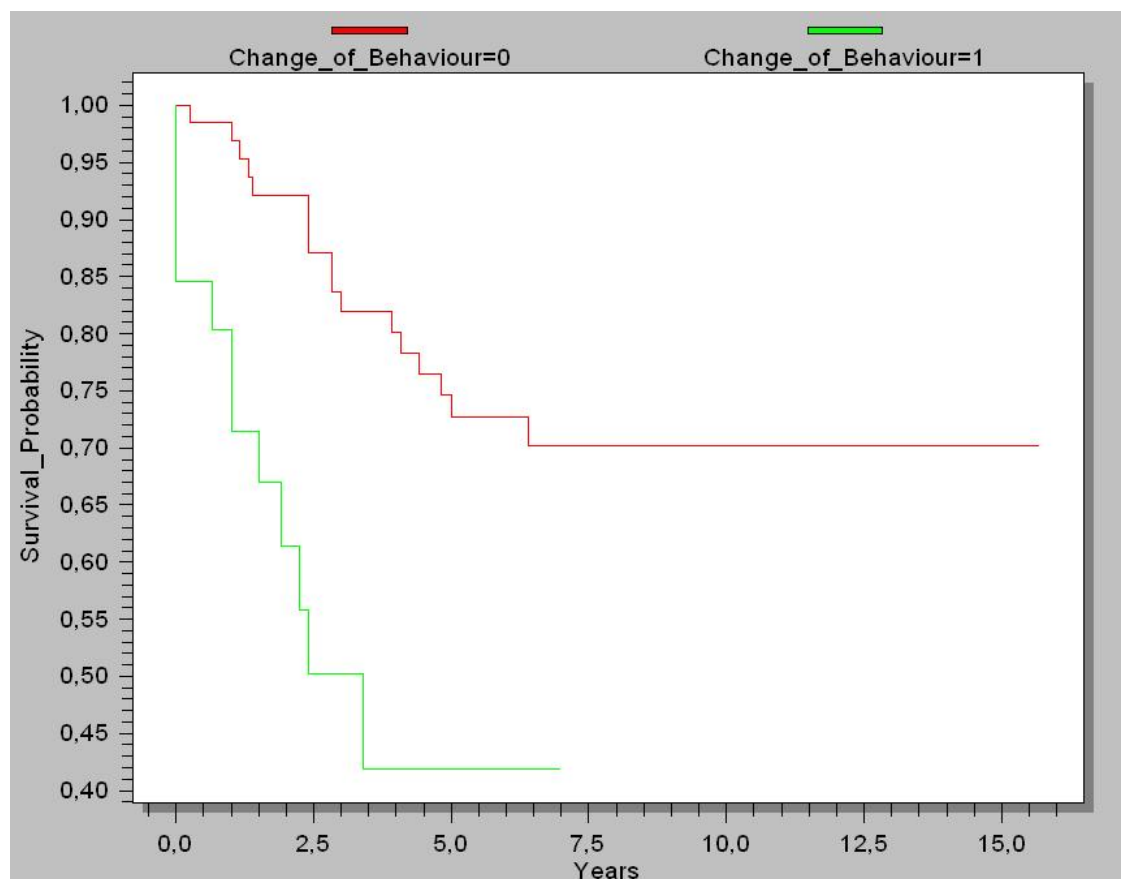


Behaviour 1: Φλεγμονώδης (B1) νόσος (65 ασθενείς). Behaviour 2: Στενωτική (B2) νόσος (20 ασθενείς). Behaviour 3: Συριγγική (B3) νόσος (36 ασθενείς).

Years: Στους B1 ασθενείς, τα έτη αφορούν στο διάστημα παρακολούθησης σε όσους είχαν σταθερή B1 νόσο, και στο διάστημα παρακολούθησης έως την αλλαγή της συμπεριφοράς σε όσους παρουσίασαν B2 ή B3 επιπλοκές. Στους B2 ασθενείς, τα έτη αφορούν στο διάστημα παρακολούθησης σε όσους είχαν σταθερή B2 νόσο, στα έτη παρακολούθησης έως την στιγμή αλλαγής της συμπεριφοράς σε όσους B2 ασθενείς παρουσίασαν B3 επιπλοκές, και στα έτη παρακολούθησης μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς σε όσους B1 ασθενείς παρουσίασαν B2 επιπλοκές. Στους B3 ασθενείς, τα έτη αφορούν στο διάστημα παρακολούθησης σε όσους είχαν B3 νόσο εξ αρχής, και στα έτη παρακολούθησης μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς από B1 ή B2 σε B3 σε όσους ασθενείς είχαν αρχικά B1 ή B2 νόσο.

Τα αντίστοιχα P είναι: 0.234 (B1 vs B2), 0.002 (B1 vs B3), 0.438 (B2 vs B3).

Διάγραμμα 21. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn και διάγνωση μετά το 1989 σε σχέση με την αλλαγή της συμπεριφοράς σε ασθενείς με B1 (μη στενωτική και μη διατιτραίνουσα) νόσο κατά την διάγνωση

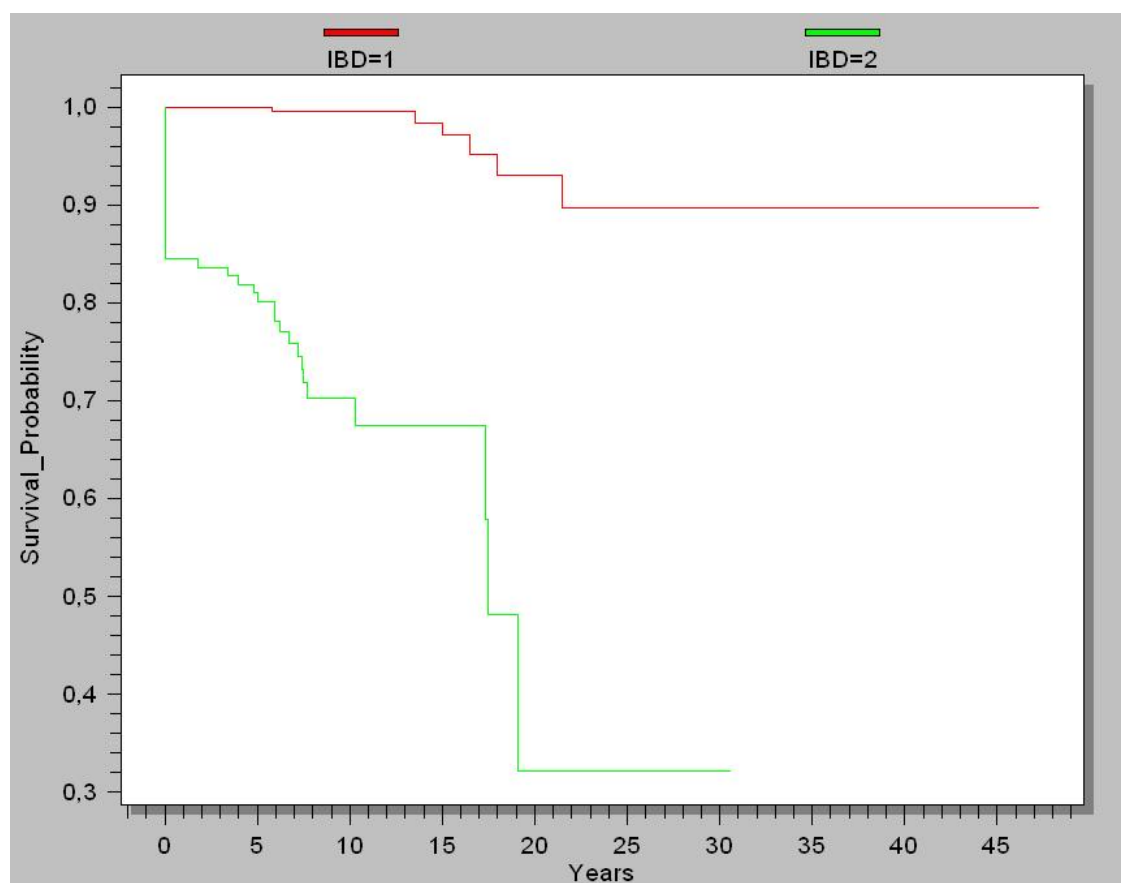


Change of Behaviour 0: Ασθενείς με σταθερή B1 νόσο σε ολόκληρη την χρονική περίοδο της παρακολούθησης (65 ασθενείς). Change of Behaviour 1: Ασθενείς οι οποίοι είχαν B1 νόσο κατά την διάγνωση και παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο B2 (στενωτικές) ή B3 (συριγγικές) επιπλοκές (26 ασθενείς).

Years: Τα έτη αντιπροσωπεύουν την περίοδο παρακολούθησης μετά την διάγνωση στους ασθενείς με σταθερή B1 νόσο και τα έτη έως την στιγμή αλλαγής της συμπεριφοράς σε όσους ασθενείς είχαν αρχικά B1 νόσο αλλά παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο B2 ή B3 επιπλοκές. Στους ασθενείς με αλλαγή της συμπεριφοράς, αντιπροσωπεύουν το διάστημα παρακολούθησης μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς από B1 σε B2 ή B3.

P: <0.001

Διάγραμμα 22. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας αποφυγής της χειρουργικής επεμβάσεως σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn

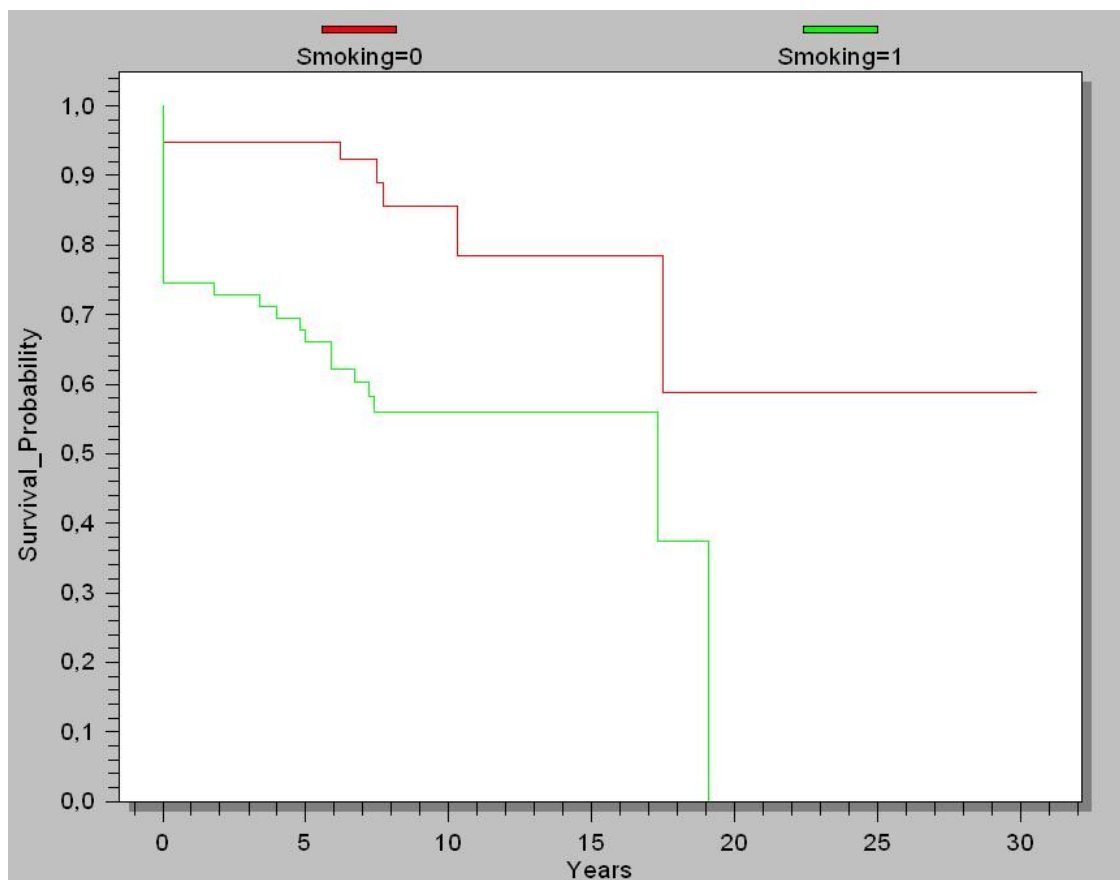


IBD 1: Ελκώδης κολίτιδα (256 ασθενείς). IBD 2: Νόσος Crohn (116 ασθενείς)

Years: Έτη μετά την διάγνωση

Οι καμπύλες Kaplan-Meier δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες. Η ανάγνωση της καμπύλης Kaplan-Meier της ελκώδους κολίτιδας πρέπει να γίνει μετά το χρονικό διάστημα των πρώτων 5 ετών μετά την διάγνωση (αφού οι ασθενείς με χρονικό διάστημα παρακολούθησης μικρότερο των 5 ετών από την διάγνωση-άρα και οι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ολική κολεκτομή μέσα στο προαναφερθέν χρονικό διάστημα-εξαιρέθηκαν της παρούσας μελέτης).

Διάγραμμα 23. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας αποφυγής της εντερεκτομής σε ασθενείς με νόσο Crohn σε σχέση με το κάπνισμα

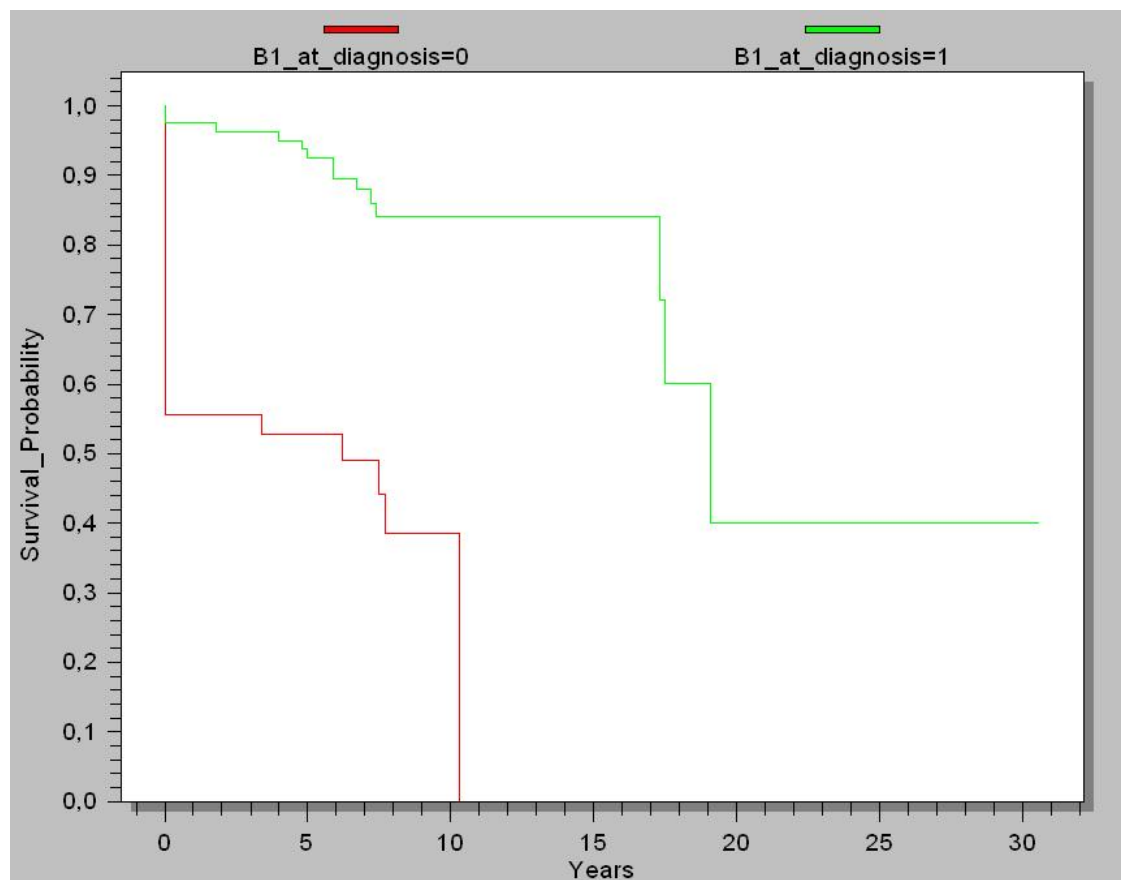


Smoking 0: Μη καπνιστές ασθενείς με νόσο Crohn (57 ασθενείς). Smoking 1: Καπνιστές ασθενείς με νόσο Crohn (59 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: <0.001

Διάγραμμα 24. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας αποφυγής της εντερεκτομής σε ασθενείς με νόσο Crohn σε σχέση με την συμπεριφορά της νόσου κατά την διάγνωση

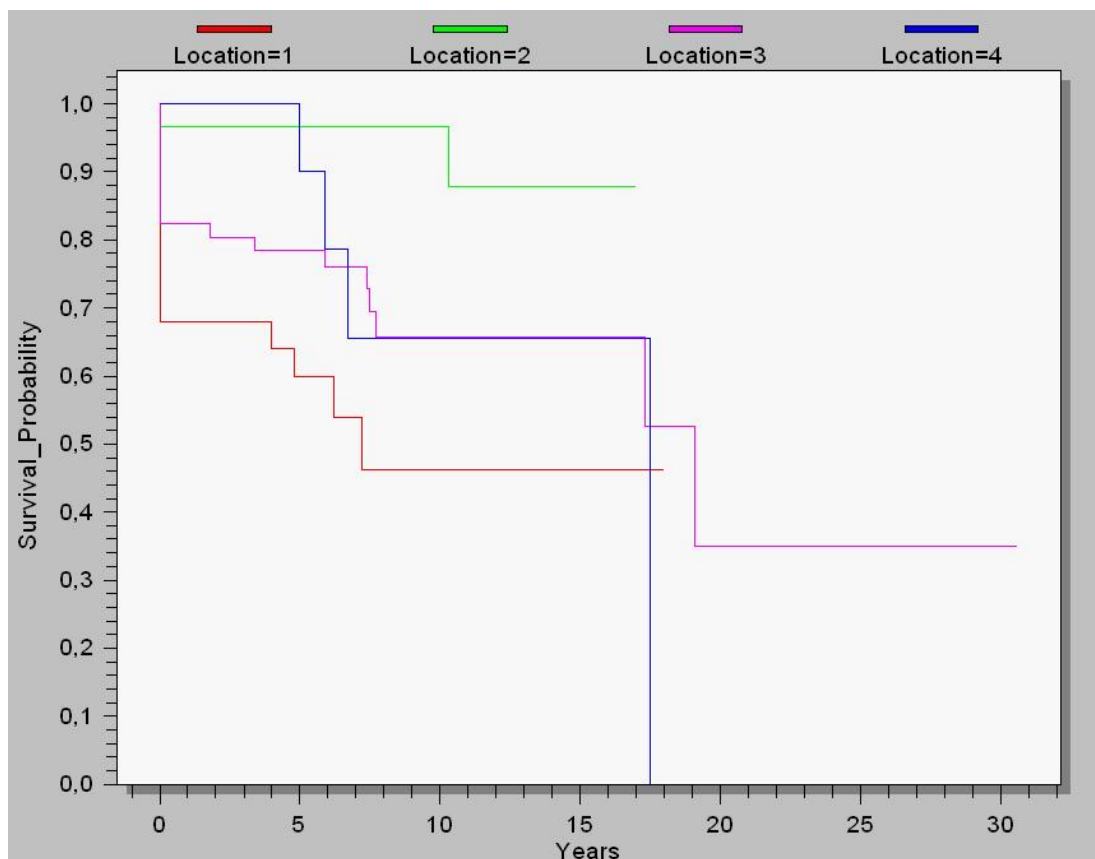


B1 at diagnosis 0: Μη B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (B2-στενωτική νόσος και B3-διαιτράινουσα νόσος) (36 ασθενείς). B1 at diagnosis 1: B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διαιτράινουσα νόσος) (80 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση.

P: <0.001

Διάγραμμα 25. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας αποφυγής της εντερεκτομής στους ασθενείς με νόσο Crohn σε σχέση με την εντόπιση της νόσου

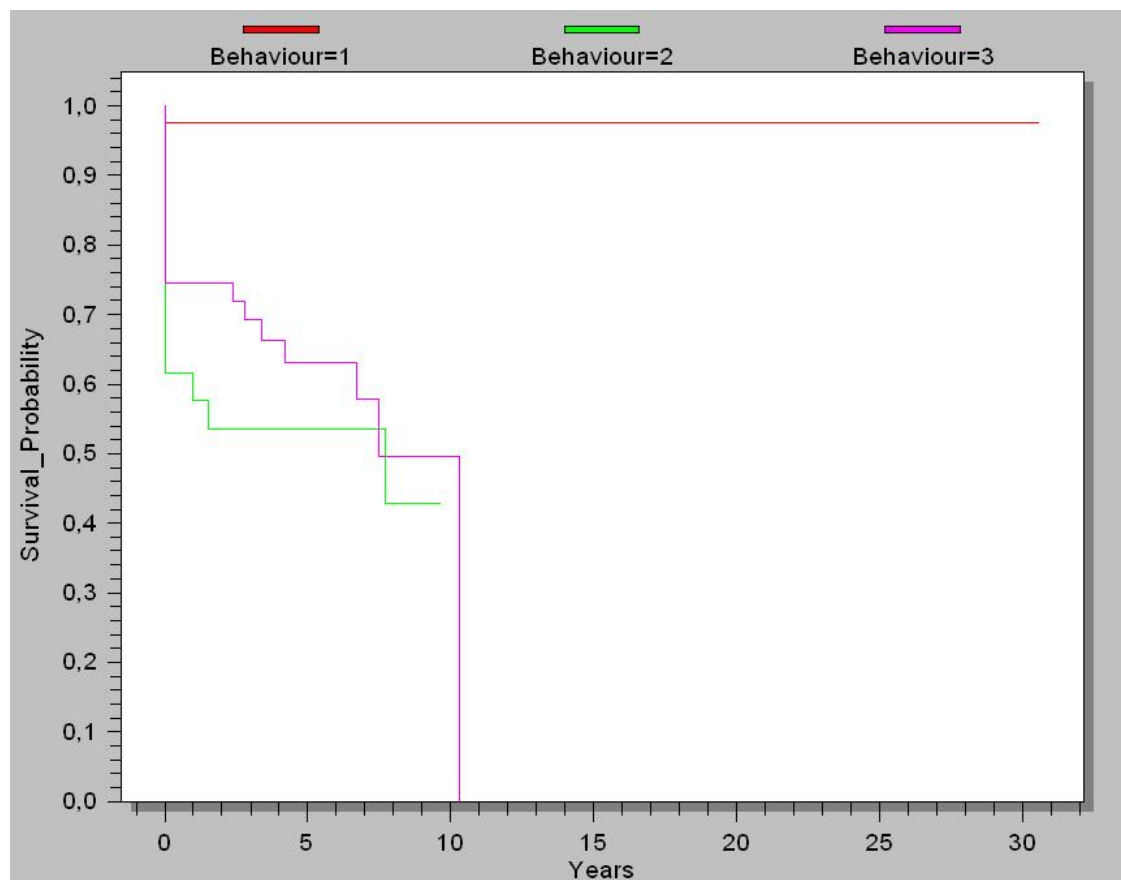


Location 1: Νόσος τελικού ειλεού (L1 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (25 ασθενείς). Location 2: Νόσος παχέος εντέρου (L2 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (30 ασθενείς). Location 3: Νόσος τελικού ειλεού και παχέος εντέρου (L3 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (51 ασθενείς). Location 4: Νόσος ανώτερου πεπτικού (L4 στην κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn) (10 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση

Τα αντίστοιχα P είναι: <math><0.001</math> (L1 έναντι L2), 0.103 (L1 έναντι L3), 0.395 (L1 έναντι L4), 0.011 (L2 έναντι L3), 0.026 (L2 έναντι L4), 0.749 (L3 έναντι L4)

Πίνακας 26. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας αποφυγής της εντερεκτομής στους ασθενείς με νόσο Crohn σε σχέση με την τρέχουσα συμπεριφορά της νόσου

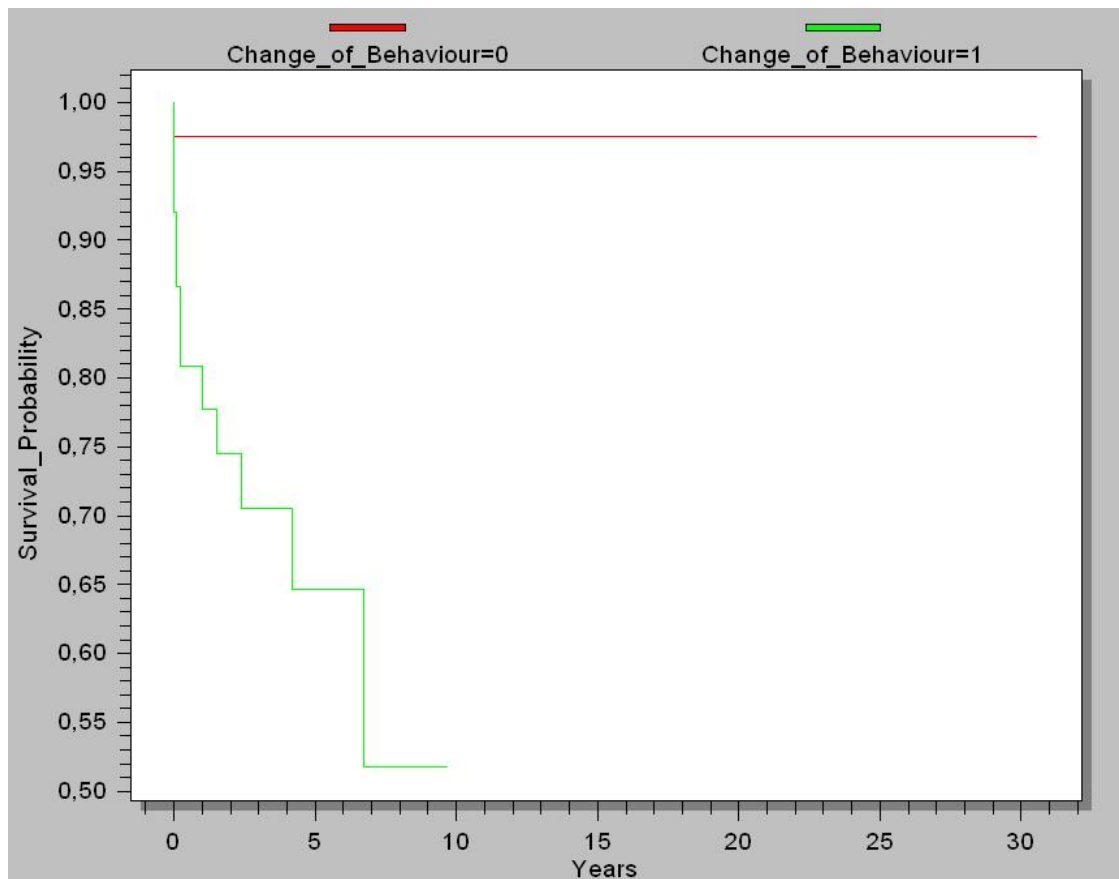


Behaviour 1: Φλεγμονώδης (B1) νόσος (80 ασθενείς). Behaviour 2: Στενωτική (B2) νόσος (26 ασθενείς). Behaviour 3: Συριγγική (B3) νόσος (51 ασθενείς).

Years: Στους B1 ασθενείς, τα έτη αφορούν στο διάστημα παρακολούθησης σε όσους είχαν σταθερή B1 νόσο, και στο διάστημα παρακολούθησης έως την αλλαγή της συμπεριφοράς σε όσους B1 ασθενείς παρουσίασαν B2 ή B3 επιπλοκές. Στους B2 ασθενείς, αφορούν στο διάστημα παρακολούθησης σε όσους είχαν σταθερή B2 νόσο, στο διάστημα παρακολούθησης έως την στιγμή αλλαγής της συμπεριφοράς σε όσους B2 ασθενείς παρουσίασαν B3 επιπλοκές, και στο διάστημα παρακολούθησης μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς σε όσους αρχικά B1 ασθενείς παρουσίασαν B2 επιπλοκές. Στους B3 ασθενείς, αφορούν στο διάστημα παρακολούθησης σε όσους είχαν B3 νόσο εξαρχής, και στα διάστημα παρακολούθησης μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς από B1 ή B2 σε B3 σε όσους είχαν αρχικά B1 ή B2 συμπεριφορά.

Τα αντίστοιχα P είναι: <0.001 (B1 vs B2), <0.001 (B1 vs B3), 0.359 (B2 vs B3)

Πίνακας 27. Κατά Kaplan-Meier εκτίμηση της πιθανότητας αποφυγής της εντερεκτομής στους ασθενείς με νόσο Crohn και B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (μη στενωτική και μη διατριπίνουσα νόσος) σε σχέση με την αλλαγή της συμπεριφοράς της νόσου

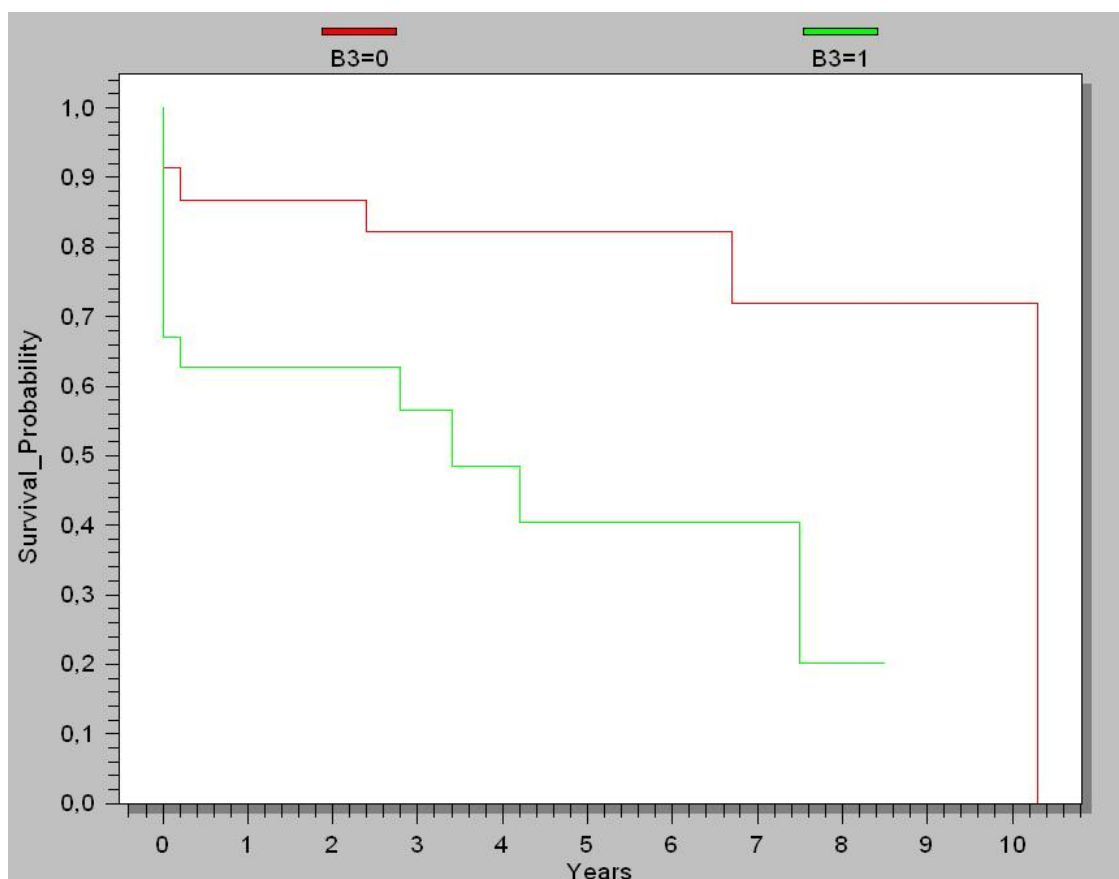


Change of Behaviour 0: Ασθενείς με σταθερή B1 νόσο (80 ασθενείς). Change of Behaviour 1: Ασθενείς με αλλαγή της συμπεριφοράς από τον B1 στον B2 ή B3 φαινότυπο (38 ασθενείς).

Years: Τα έτη αντιπροσωπεύουν το χρονικό διάστημα μετά την διάγνωση στους ασθενείς με σταθερή B1 συμπεριφορά καθ'όλη την διάρκεια της παρακολούθησης και τα έτη έως την αλλαγή της συμπεριφοράς στους ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν B2 ή B3 επιπλοκές. Στους ασθενείς με αλλαγή της συμπεριφοράς από B1 σε B2 ή B3, τα έτη αντιπροσωπεύουν το χρονικό διάστημα παρακολούθησης μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς.

P: <0.001

Διάγραμμα 28. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας αποφυγής της εντερεκτομής σε ασθενείς με B3 συμπεριφορά (συριγγική μορφή) σε σχέση με την φαινοτυπική έκφραση της B3 νόσου κατά την διάγνωση της (ενδοκοιλιακή συριγγική ή περιεδρική μορφή) και ανεξάρτητα του εάν οι ασθενείς με ήδη B3 συμπεριφορά εμφάνισαν στην πορεία της νόσου και τον έτερο διατιτραίνοντα φαινότυπο.

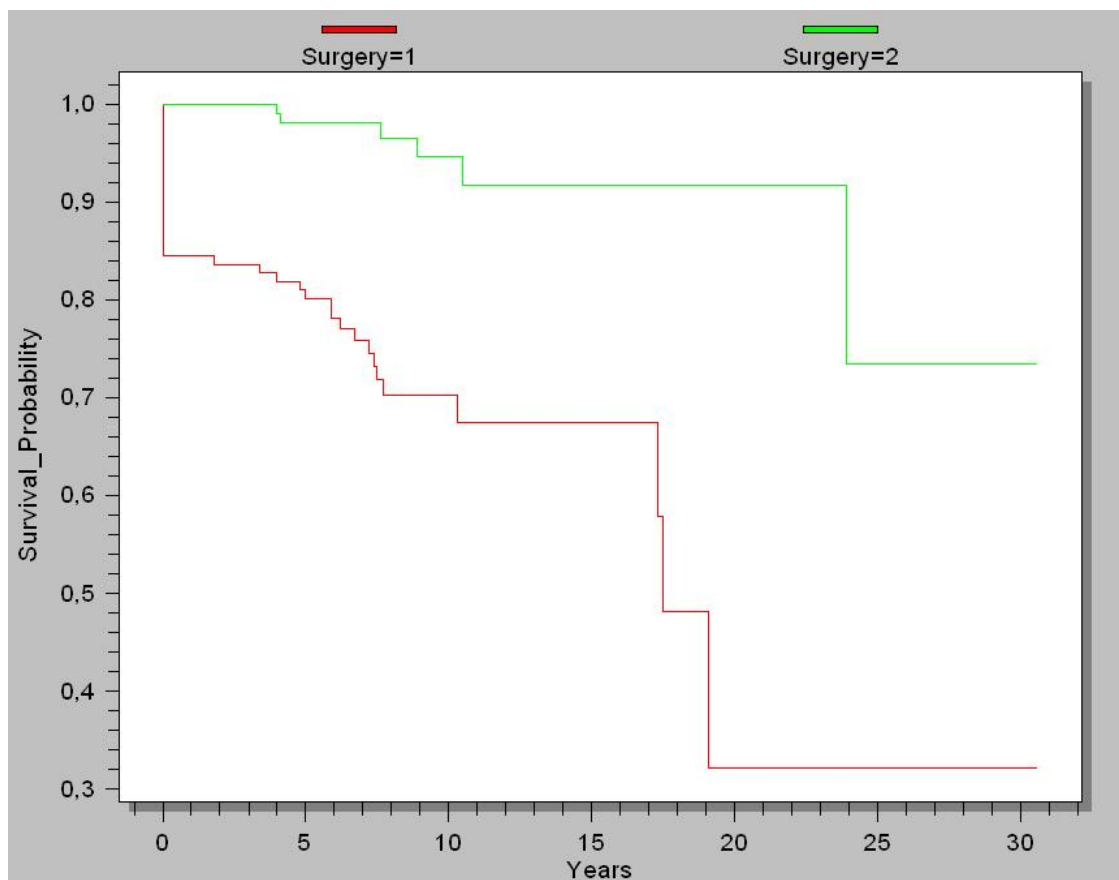


B3 0: Περιεδρική νόσος κατά την πρωτοδιάγνωση του B3 φαινοτύπου (23 ασθενείς). B3 1: Ενδοκοιλιακή συριγγική νόσος κατά την πρωτοδιάγνωση του B3 φαινοτύπου (28 ασθενείς).

Years: Στους ασθενείς με B3 συμπεριφορά κατά την διάγνωση, τα έτη αντιπροσωπεύουν το χρονικό διάστημα παρακολούθησης μετά την διάγνωση. Στους ασθενείς οι οποίοι είχαν B1 ή B2 συμπεριφορά κατά την διάγνωση και παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο B3 επιπλοκές, τα έτη αντιπροσωπεύουν το χρονικό διάστημα παρακολούθησης μετά την εκδήλωση του B3 φαινοτύπου.

P: 0.009

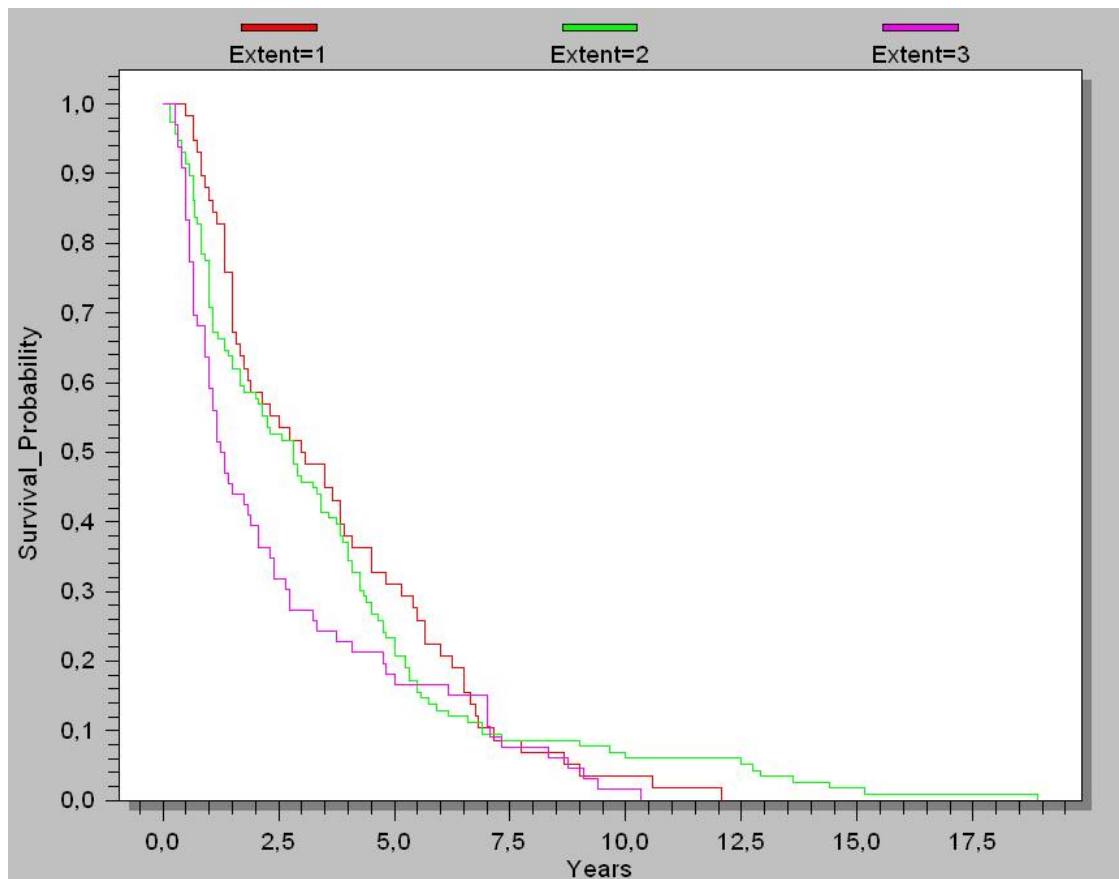
Διάγραμμα 29. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας αποφυγής της 1^{ης} και της 2^{ης} χειρουργικής επεμβάσεως σε ασθενείς με νόσο Crohn



Surgery 1: Ασθενείς με νόσο Crohn και 1 χειρουργική επέμβαση (116 ασθενείς). Surgery 2: Ασθενείς με νόσο Crohn και 2 χειρουργικές επεμβάσεις (35 ασθενείς).

Years: Στους ασθενείς με 1 χειρουργική επέμβαση τα έτη αντιπροσωπεύουν το χρονικό διάστημα μετά την διάγνωση. Στους ασθενείς με 2 χειρουργικές επεμβάσεις τα έτη αντιπροσωπεύουν το χρονικό διάστημα μετά την 1^η επέμβαση.

Διάγραμμα 30. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας αποφυγής της υποτροπής μετά την διάγνωση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με την εντόπιση της νόσου κατά την διάγνωση

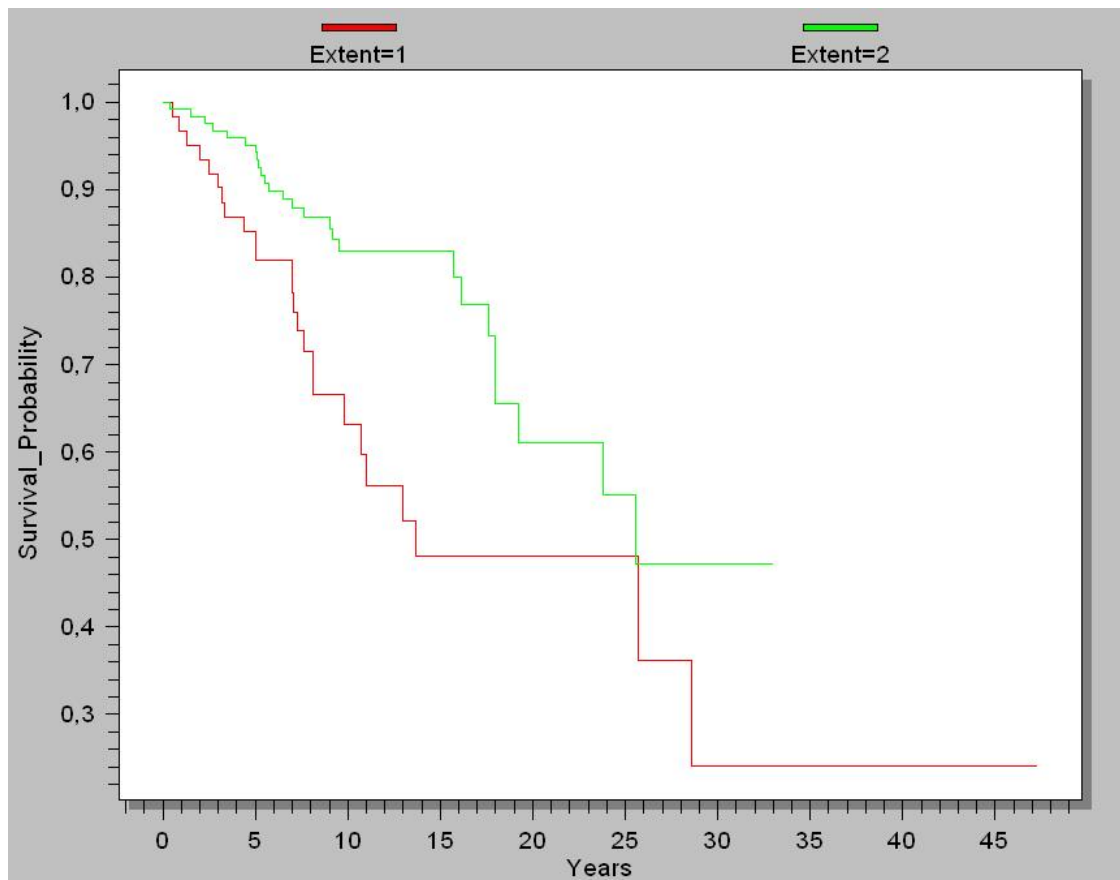


Extent 1: Ορθίτιδα (νόσος η οποία προσβάλλει μόνο το ορθό) (62 ασθενείς). Extent 2: Αριστερή κολίτιδα (νόσος η οποία προσβάλλει το ορθό και εκτείνεται κεντρικά προσβάλλοντας και το σιγμοειδές ή/και το κατιόν κόλον) (124 ασθενείς). Extent 3: Εκτεταμένη κολίτιδα (νόσος η οποία προσβάλλει το αριστερό κόλον και εκτείνεται κεντρικά προσβάλλοντας και το εγκάρσιο κόλον ή/και το ανιόν κόλον ή/και το τυφλό) (70 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση.

Τα αντίστοιχα P είναι: 0.684 (ορθίτιδα έναντι αριστερή κολίτιδας), 0.042 (ορθίτιδα έναντι εκτεταμένης κολίτιδας), 0.048 (αριστερή έναντι εκτεταμένης κολίτιδας)

Διάγραμμα 31. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη κεντρικής επεκτάσεως της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα και αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση



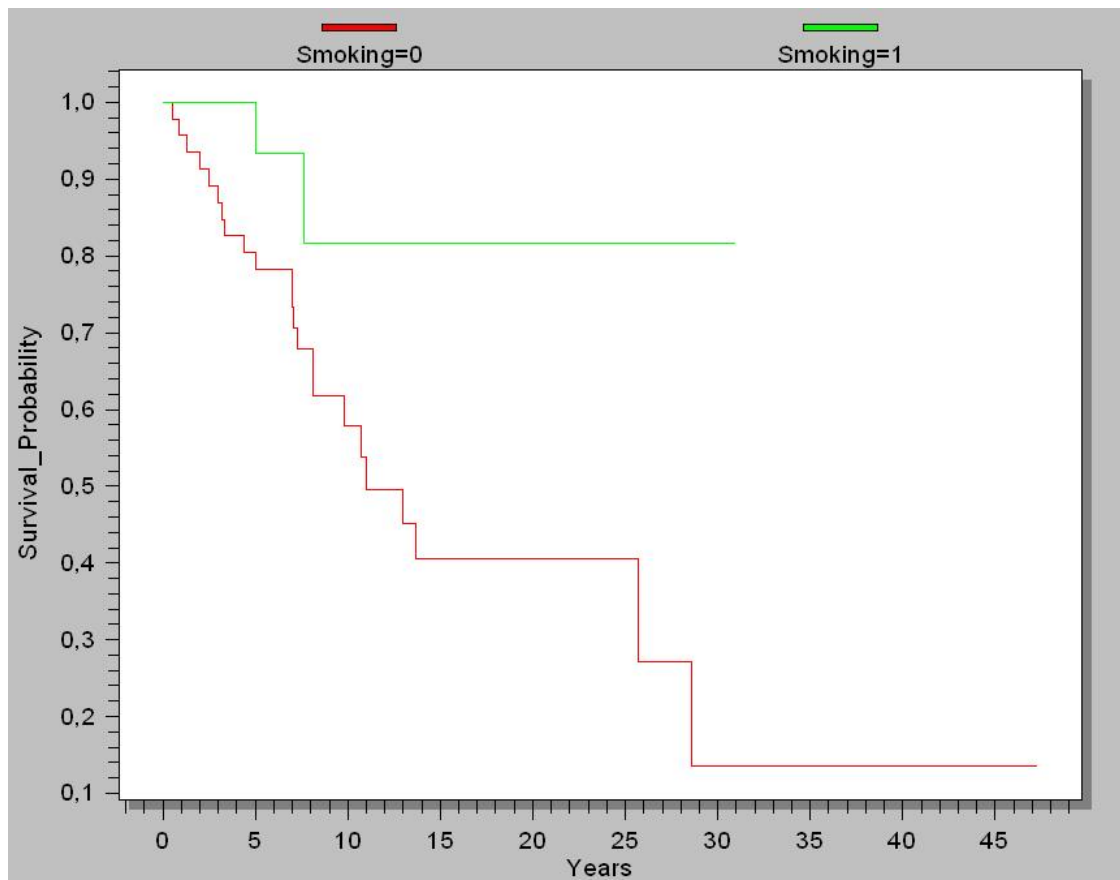
Extent at diagnosis 1: Ορθίτιδα (νόσος η οποία προσβάλλει μόνο το ορθό) (62 ασθενείς).

Extent at diagnosis 2: Αριστερή κολίτιδα (νόσος η οποία προσβάλλει το ορθό και εκτείνεται κεντρικά προσβάλλοντας και το σιγμοειδές ή/και το κατιόν κόλον) (124 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση

P: 0.003

Διάγραμμα 32. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη κεντρικής επεκτάσεως της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση σε σχέση με το κάπνισμα

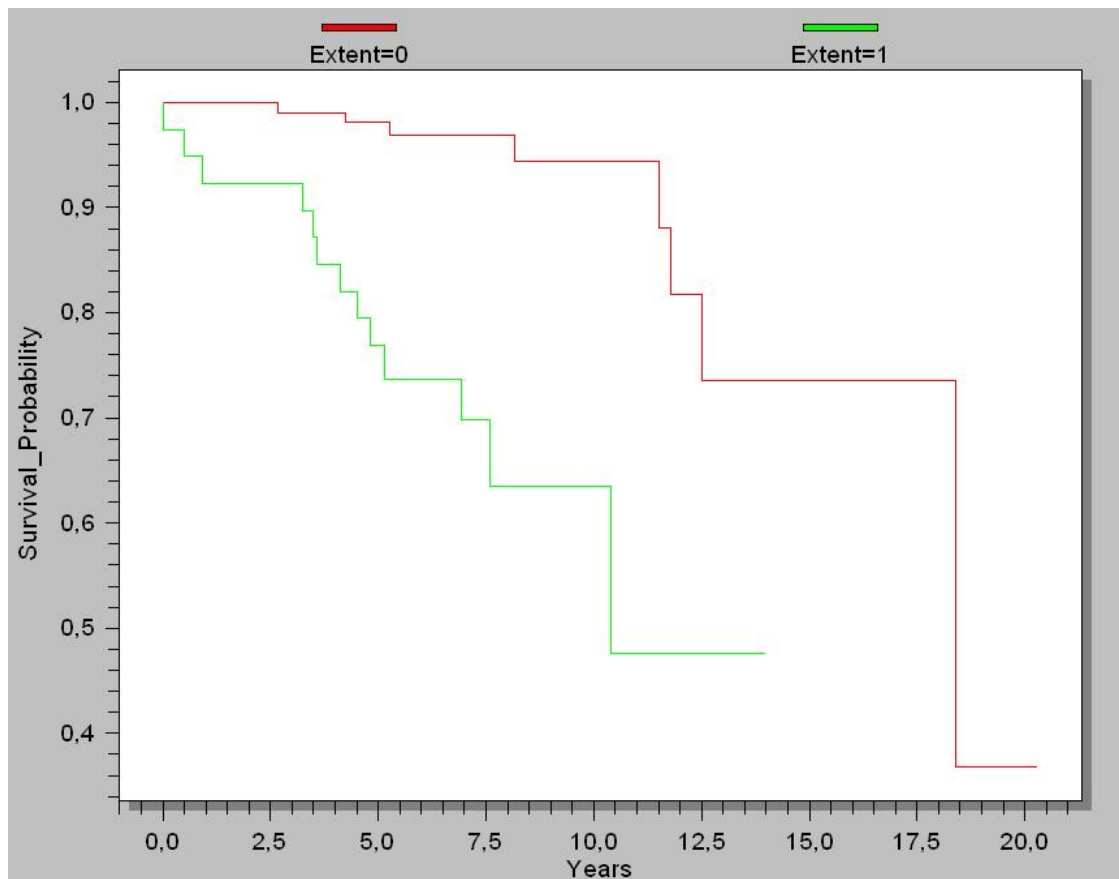


Smoking 0: Μη καπνιστές ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση (46 ασθενείς). Smoking 1: Καπνιστές ασθενείς με ορθίτιδα κατά την διάγνωση (16 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση.

P: 0.042

Διάγραμμα 33. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (των οποίων η διάγνωση έγινε μετά το 1989) σε σχέση με την έκταση της νόσου κατά την διάγνωση

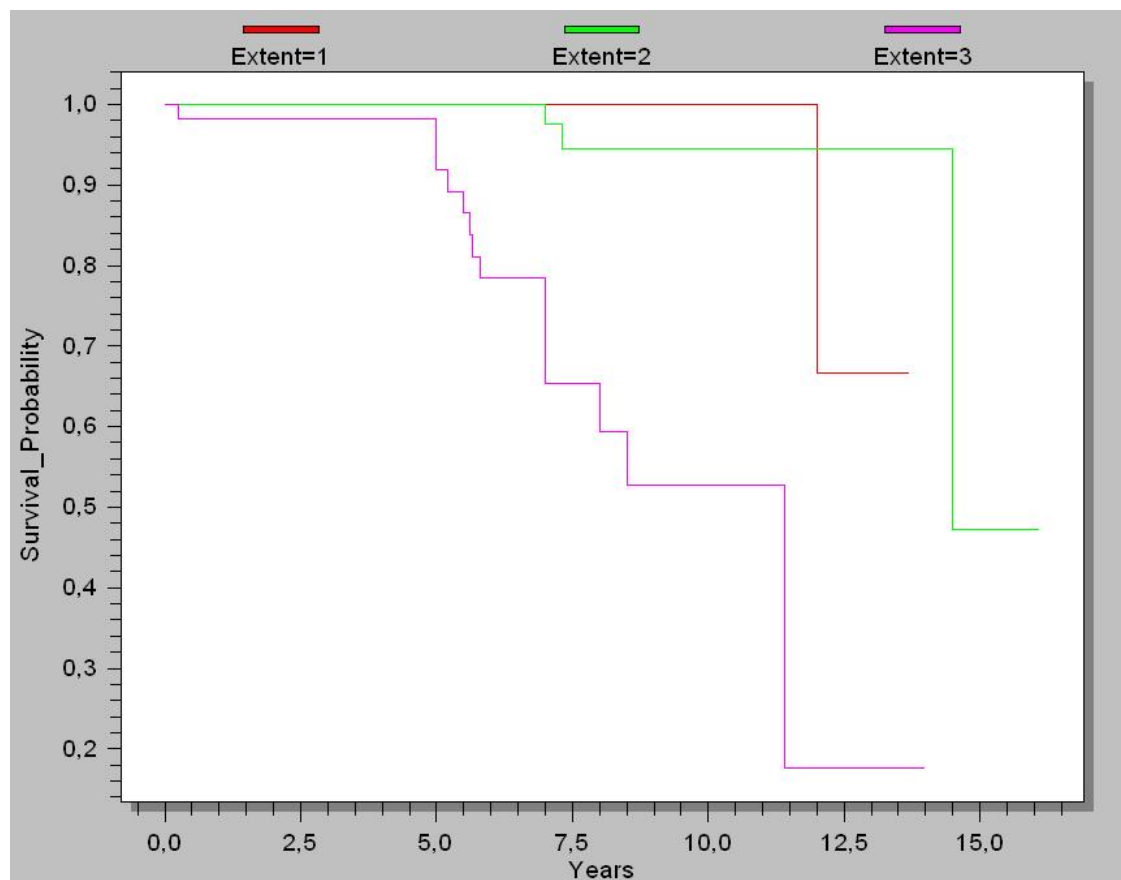


Extent 0: Ορθίτιδα (νόσος η οποία προσβάλλει μόνο το ορθό) και αριστερή κολίτιδα (νόσος η οποία προσβάλλει το ορθό και εκτείνεται κεντρικά προσβάλλοντας και το σιγμοειδές ή/και το κατιόν κόλον) (103 ασθενείς). Extent 1: Εκτεταμένη κολίτιδα (νόσος η οποία προσβάλλει το αριστερό κόλον και εκτείνεται κεντρικά προσβάλλοντας και το εγκάρσιο κόλον ή/και το ανιόν κόλον ή/και το τυφλό) (39 ασθενείς).

Years: Έτη μετά την διάγνωση.

P: <0.001

Διάγραμμα 34. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη λήψεως ανοσοκατασταλτικών σε σχέση με την τρέχουσα έκταση της ελκώδους κολίτιδας

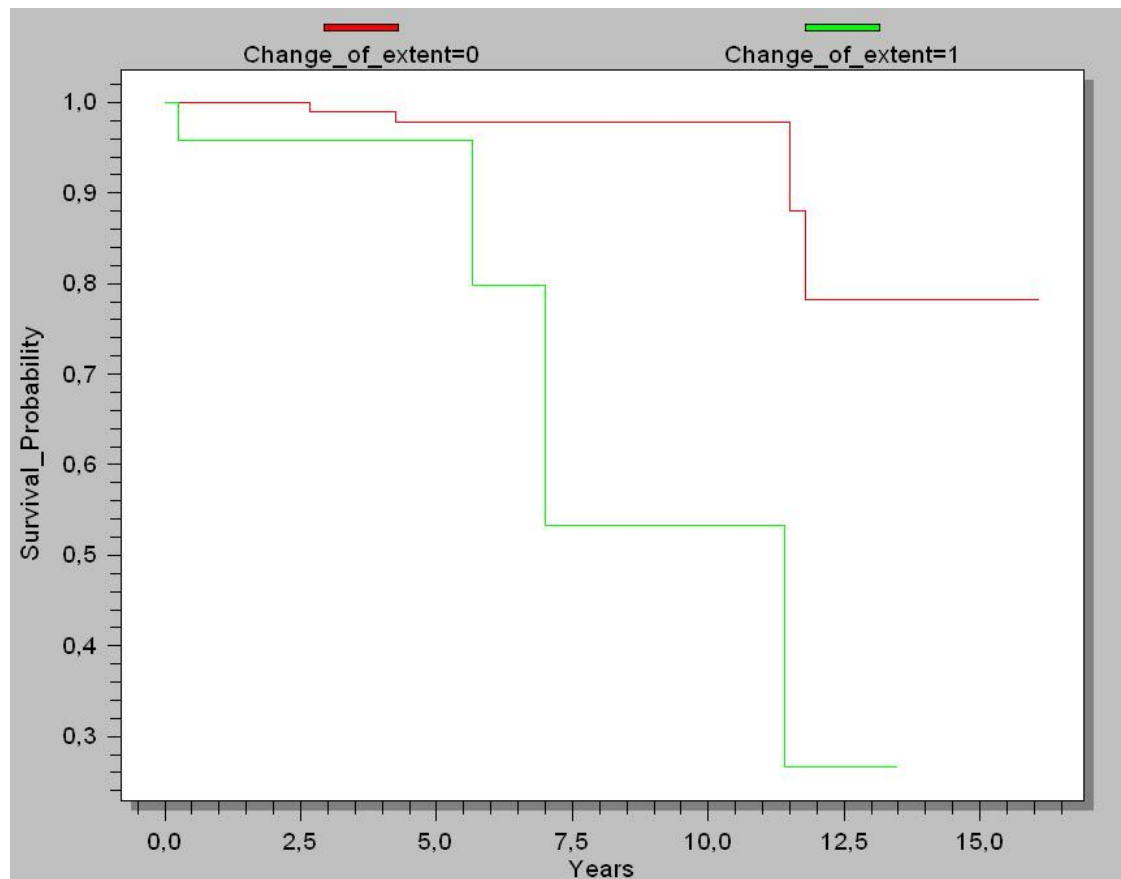


Extent 1: Ορθίτιδα (38 ασθενείς). Extent 2: Αριστερή κολίτιδα (74 ασθενείς). Extent 3: Εκτεταμένη κολίτιδα (59 ασθενείς).

Years: Σε ασθενείς με ορθίτιδα, τα έτη αφορούν στο διάστημα παρακολούθησης σε όσους η έκταση δεν μεταβλήθηκε, και στο διάστημα έως την επέκταση σε όσους η νόσος άλλαξε έκταση. Στην αριστερή κολίτιδα, αφορούν στο διάστημα παρακολούθησης σε όσους είχαν εξαρχής αριστερή νόσο η οποία παρέμεινε σταθερή, στο διάστημα έως την επέκταση σε όσους η νόσος άλλαξε έκταση, και στο διάστημα μετά την επέκταση σε όσους είχαν ορθίτιδα η οποία επεκτάθηκε σε αριστερή κολίτιδα. Στην εκτεταμένη κολίτιδα, αφορούν στο διάστημα παρακολούθησης σε όσους είχαν εξαρχής εκτεταμένη νόσο, και στο διάστημα μετά την επέκταση σε όσους είχαν ορθίτιδα ή αριστερή κολίτιδα η οποία επεκτάθηκε σε εκτεταμένη νόσο.

Τα αντίστοιχα P είναι: 0.926 (ορθίτιδα vs αριστερή κολίτιδα), <0.001 (ορθίτιδα vs εκτεταμένη κολίτιδα), <0.001 (αριστερή vs εκτεταμένη κολίτιδα)

Διάγραμμα 35. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας μη λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ορθίτιδα και αριστερή κολίτιδα κατά την διάγνωση (των οποίων η διάγνωση έγινε μετά το 1989) σε σχέση με την κεντρική επέκταση ή όχι της νόσου



Change of extent 0: Ασθενείς χωρίς αλλαγή της εκτάσεως της νόσου κατά την διάρκεια της παρακολούθησης (101 ασθενείς). Change of extent 1: Ασθενείς με κεντρική επέκταση της νόσου (29 ασθενείς)

Years: Τα έτη αναφέρονται στο διάστημα παρακολούθησης μετά την διάγνωση στους ασθενείς χωρίς αλλαγή της εκτάσεως της νόσου και στα έτη έως την επέκταση της νόσου σε όσους ασθενείς παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο αλλαγή της εκτάσεως της νόσου. Στους ασθενείς με αλλαγή της εκτάσεως της νόσου τα έτη αναφέρονται στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης μετά την κεντρική επέκταση της νόσου.

P: <0.001

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Σήμερα, χρησιμοποιείται ευρέως η κατά Βιέννη ταξινόμηση της νόσου Crohn, στην οποία, κάθε ασθενής ταξινομείται με βάση την ηλικία του στην διάγνωση (A1: ≤ 40 ετών, A2: > 40 ετών), την εντόπιση (L1: νόσος τελικού ειλεού, L2: νόσος παχέος εντέρου, L3: νόσος ειλεού και παχέος εντέρου, L4: νόσος ανώτερου πεπτικού) και την συμπεριφορά (B1: μη στενωτική και μη συριγγική νόσος, B2: στενωτική μορφή, B3: συριγγική μορφή) της νόσου. Ωστόσο, η πλειοψηφία των ασθενών με αρχικά B1 νόσο παρουσιάζουν B2 ή B3 επιπλοκές. Οι παράγοντες οι οποίοι ευνοούν την αλλαγή της συμπεριφοράς παραμένουν ασαφείς. Στην κατά Βιέννη ταξινόμηση, η ενδοκοιλιακή συριγγική νόσος και η περιεδρική νόσος ταξινομούνται ως B3 συμπεριφορά. Αρκετοί συγγραφείς αμφισβητούν την κοινή ταξινόμηση.

Σε ικανό ποσοστό ασθενών με ορθίτιδα και αριστερή ελκώδη κολίτιδα η νόσος επεκτείνεται με την πάροδο του χρόνου προσβάλλοντας εκτεταμένα τμήματα του παχέος εντέρου. Η επέκταση θεωρείται συμβάν ιδιαίτερης σημασίας αφού σχετίζεται με σοβαρότερες εκδηλώσεις, με την ανάγκη συχνότερης ενδοσκοπικής επιστάσιας, με εντονότερη φαρμακευτική αγωγή, και με αυξημένη συχνότητα κολεκτομής. Το μέγεθος του κινδύνου επεκτάσεως της νόσου παραμένει ωστόσο ασαφές, το ίδιο δε ισχύει και για τους παράγοντες εκείνους οι οποίοι ευνοούν την επέκταση.

Υπάρχει μια μόνο Ελληνική εργασία μελέτης της φυσικής ιστορίας της νόσου Crohn. Επιπρόσθετα, υπάρχουν 4 Ελληνικές εργασίες με θέμα την φυσική ιστορία των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (με την επισήμανση ωστόσο ότι 3 από αυτές τις μελέτες προέρχονταν από τα ίδια κέντρα, μελετώντας σταθερά την ίδια ομάδα ασθενών). Οι προαναφερθείσες μελέτες προέρχονται από νοσοκομεία των Αθηνών, άρα οι ομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν δεν μπορούν να θεωρηθούν ότι αντιστοιχούν σε αντιπροσωπευτικό της χώρας μας δείγμα ασθενών. Επιπρόσθετα, η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων ήταν ατελής (αφού αυτά παρουσιάστηκαν ως απλά ποσοστά), και δεν μελετήθηκε καθόλου η αλλαγή της συμπεριφοράς της νόσου Crohn και η κεντρική επέκταση της νόσου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν-χρησιμοποιώντας αναλύσεις επιβίωσης-η κλινική πορεία και οι επιπλοκές των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο, και η συχνότητα και οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι σχετίζονται με την κεντρική επέκταση της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα και αριστερή ελκώδη κολίτιδα κατά την διάγνωση, την αλλαγή της συμπεριφοράς της νόσου Crohn σε ασθενείς με B1 και B2 νόσο κατά την διάγνωση, την σταθερότητα στον

χρόνο της εκφράσεως του B3 φαινοτύπου της νόσου Crohn, την λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και την χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μετά την καταγραφή σε ηλεκτρονική μορφή της φυσικής ιστορίας και των επιμέρους χαρακτηριστικών 736 ασθενών (498 με ελκώδη κολίτιδα και 238 με νόσο Crohn), επιλέχθηκαν και μελετήθηκαν 372 ασθενείς (256 με ελκώδη κολίτιδα και 116 με νόσο Crohn) με παρακολούθηση ≥ 60 μηνών από την στιγμή της διαγνώσεως, στους οποίους υπήρχε σαφής εκτίμηση της εκτάσεως (ελκώδης κολίτιδα, νόσος Crohn) και της συμπεριφοράς της νόσου στην διάγνωση (νόσος Crohn).

Η έκταση της ελκώδους κολίτιδας καθορίστηκε ως εξής: ορθίτιδα (προσβολή μόνο του ορθού), αριστερή κολίτιδα (προσβολή του ορθού και του σιγμοειδές ή/και του κατιόντος κόλου), και εκτεταμένη κολίτιδα (προσβολή και των τμημάτων που ευρίσκονται κεντρικότερα της αριστερής κοιλικής καμπής). Ως επέκταση της νόσου καθορίστηκε η ανεύρεση σε μεταγενέστερη της διαγνώσεως ενδοσκόπηση μακροσκοπικής φλεγμονής επεκτεινόμενης πέραν των 15 εκ από τον δακτύλιο (σε ορθίτιδα) ή πέραν της αριστερής κοιλικής καμπής (σε αριστερή κολίτιδα). Η ταξινόμηση των ασθενών με νόσο Crohn έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της Βιέννης.

Στατιστική επεξεργασία: Προκειμένου να εκτιμηθεί ο αναλογικός κίνδυνος (actuarial risk) (η πιθανότητα να συμβεί ένα κλινικό γεγονός μια χρονική στιγμή), και οι ανευρεθούν οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι σχετίζονται με τις υπό μελέτη μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε η κατά Kaplan-Meier ανάλυση επιβίωσης με το log-rank test, και η αναλογική παλινδρόμηση κινδύνου του Cox, στην οποία η μεταβλητή μελέτης του αποτελέσματος είναι ο χρόνος για την εμφάνιση ενός γεγονότος. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως λόγοι επιπτώσεων (Hazard ratios, HR) με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI). Ο λόγος επιπτώσεων εκφράζει την πιθανότητα εμφάνισης μιας κλινικής κατάστασης σε όσους έχουν εκτεθεί σε ένα συγκεκριμένο παράγοντα σε σύγκριση με όσους δεν έχουν εκτεθεί στον εν λόγω παράγοντα, για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Αποτελέσματα (νόσος Crohn)

Χαρακτηριστικά των ασθενών με νόσο Crohn

1. Η μέση χρονική περίοδος παρακολούθησης ήταν 10.5 έτη (εύρος: 5-45.5 έτη).
2. Τα χαρακτηριστικά της υπό μελέτη ομάδας (116 ασθενείς) ήταν παρόμοια με αυτά των υπόλοιπων 122 ασθενών του αρχείου (παρακολούθηση < 60 μηνών).

3. Το διάστημα έως την διάγνωση ήταν μικρότερο στους A1 ασθενείς (P: 0.001), οι οποίοι ήταν συχνότερα καπνιστές (P: 0.049) και είχαν μεγαλύτερο μέσο αριθμό υποτροπών ανά έτος παρακολούθησης (P: 0.016).
4. Οι A2 ασθενείς είχαν συχνότερα L2 εντόπιση (P: 0.036).
5. Το διάστημα έως την διάγνωση ήταν μεγαλύτερο σε L2 ασθενείς (P: 0.026).
6. Οι L1 ασθενείς είχαν συχνότερα B2 (P: 0.011) και λιγότερο συχνά B1 νόσο (P: 0.011). Οι L2 ασθενείς είχαν συχνότερα B1 νόσο κατά την διάγνωση (P: 0.048).
7. Ο μέσος αριθμός των υποτροπών ανά έτος παρακολούθησης ήταν μεγαλύτερος σε L3 ασθενείς (P: 0.007).
8. Η μέση ηλικία στην διάγνωση ήταν μικρότερη στους B1 ασθενείς (P: 0.015).
9. Οι μη B1 ασθενείς είχαν συχνότερα L1 (P: 0.011) και σπανιότερα L2 νόσο (P: 0.048). Οι B2 ασθενείς είχαν συχνότερα L1 νόσο έναντι των B1 ασθενών (P: 0.005).
10. Το 12.9% των ασθενών με νόσο Crohn είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των αντρών και γυναικών ασθενών, και των ασθενών με και χωρίς οικογενειακό ιστορικό.
11. Το 49.1% των ασθενών παρουσίασε εξωεντερικές εκδηλώσεις.

Υποτροπή μετά την διάγνωση σε ασθενείς με νόσο Crohn

1. Το 83.6% των ασθενών υποτροπίασε εντός 5 ετών. Ο δεκάχρονος αναλογικός κίνδυνος υποτροπής υπολογίστηκε σε 97% (95% CI: 95.3%-98.7%), ήταν δε ανεξάρτητος της εντοπίσεως, της ηλικίας και της συμπεριφοράς στην διάγνωση.
2. Ο αναλογικός κίνδυνος υποτροπής ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με νόσο Crohn σε σχέση με αυτόν των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (P: 0.003).

Αλλαγή της συμπεριφοράς της νόσου σε ασθενείς με νόσο Crohn

1. Στην διάγνωση, το 69%, 13%, και 18% των ασθενών είχαν B1, B2, και B3 νόσο, αντίστοιχα. Κατά την παρακολούθηση το 47.5% των B1 ασθενών παρουσίασε B2 ή B3 επιπλοκές, ενώ το 20% των B2 ασθενών παρουσίασε B3 επιπλοκές.
2. Το 55.1% των ασθενών είχαν B1 νόσο 5 έτη μετά την διάγνωση. Η δεκάχρονη και εικοσάχρονη επίπτωση της B1 νόσου υπολογίστηκε ότι θα μειωθεί σε 38.9% (95% CI: 34%-43.8%), και 12.1% (95% CI: 5.3%-18.9%), αντίστοιχα.
3. Η δεκάχρονη επίπτωση της μη B1 νόσου σε L1 και L2 ασθενείς ήταν 85.1% (95% CI: 76.7%-93.5%) και 34.5% (95% CI: 25.6%-43.4%), αντίστοιχα (P < 0.001).
4. Πέντε έτη μετά την διάγνωση, το 20% των B1 ασθενών είχαν παρουσιάσει B2 ή B3 επιπλοκές. Ο δεκάχρονος και εικοσάχρονος αναλογικός κίνδυνος αλλαγής της συμπεριφοράς

σε B1 ασθενείς υπολογίστηκε σε 43.6% (95% CI: 37.5%-49.7%), και 82.5% (95% CI: 72.7%-92.3%), αντίστοιχα.

5. Ο κίνδυνος εμφάνισης B2 και B3 επιπλοκών σε B1 ασθενείς ήταν μικρότερος σε ασθενείς με L2 εντόπιση ($P < 0.001$ vs L1, 0.015 vs L3, 0.068 vs L4).

6. Η μη L2 εντόπιση (HR: 3.1, 95% CI: 1.16-7.78, $P: 0.023$) και το κάπνισμα (HR: 3.01, 95% CI: 1.40-6.45, $P: 0.005$) σχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο εμφάνισης B2 και B3 επιπλοκών σε B1 ασθενείς.

7. Η L1 εντόπιση (HR: 5.76, 95% CI: 1.65-20.11, $P: 0.006$) και το κάπνισμα (HR: 3.84, 95% CI: 1.01-14.72, $P: 0.049$), σχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης B2 επιπλοκών σε B1 ασθενείς, ενώ η μη L2 εντόπιση (HR: 3.74, 95% CI: 1.11-12.56, $P: 0.033$) και το κάπνισμα (HR: 3.68, 95% CI: 1.45-9.29, $P: 0.006$) σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης B3 επιπλοκών σε B1 ασθενείς.

8. Η L1 εντόπιση (HR: 5.87, 95% CI: 1.41-24.42, $P: 0.015$), το κάπνισμα (HR: 5.18, 95% CI: 1.12-23.96, $P: 0.035$), και η χρόνια ενεργός πορεία (HR: 4.56, 95% CI: 1.25-16.61, $P: 0.021$) σχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο ενδοκοιλιακής συριγγικής B3 νόσου σε B1 ασθενείς.

9. Αν και το κάπνισμα σχετίζονταν με την ανάπτυξη περιεδρικής νόσου σε B1 ασθενείς ($P: 0.049$), η παρατήρηση δεν επιβεβαιώθηκε μέσω της αναλογικής παλινδρόμησης κινδύνου του Cox (HR: 3.21, 95% CI: 0.96-10.71, $P: 0.058$).

10. Ο δεκάχρονος αναλογικός κίνδυνος εμφάνισης B3 επιπλοκών σε B2 ασθενείς υπολογίστηκε σε 27.8% (95% CI: 12.7%-42.9%).

11. Ο αναλογικός κίνδυνος εμφάνισης B3 επιπλοκών ήταν παρόμοιου μεγέθους μεταξύ των ασθενών με B1 και B2 συμπεριφορά στην διάγνωση.

Σταθερότητα στον χρόνο της εκφράσεως της B3 συμπεριφοράς

1. Το 10% των ασθενών με ενδοκοιλιακή συριγγική νόσο κατά την πρωτοδιάγνωση της B3 νόσου παρουσίασαν σε 2^ο χρόνο περιεδρική νόσο, ενώ το 12% των ασθενών με περιεδρική νόσο παρουσίασαν ενδοκοιλιακές επιπλοκές.

2. Ο κίνδυνος εμφάνισης περιεδρικής νόσου σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή συριγγική νόσο δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός του κινδύνου εμφάνισης ενδοκοιλιακών συριγγικών επιπλοκών σε ασθενείς με περιεδρική νόσο.

3. Ο πεντάχρονος, δεκάχρονος, και εικοσάχρονος κίνδυνος εμφάνισης του ετέρου συριγγικού φαινοτύπου υπολογίστηκε σε 22.7% (95% CI: 16%-29.4%), 34% (95% CI: 23.2%-44.8%), και 43% (95% CI: 30.1%-55.9%), αντίστοιχα.

4. Οι L3 ασθενείς με περιεδρική νόσο διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ενδοκοιλιακών συριγγικών επιπλοκών (P: 0.021).

Λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn

1. Μελετήθηκε η ομάδα των 93 ασθενών με διάγνωση μετά το 1989.
2. Πέντε έτη μετά την διάγνωση, το 32.2% των ασθενών ελάμβαναν ή είχαν λάβει ανοσοκατασταλτικά. Ο δεκάχρονος αναλογικός κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών υπολογίστηκε σε 52.4% (95% CI: 45.6%-59.2%).
3. Ο αναλογικός κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με νόσο Crohn έναντι αυτών με ελκώδη κολίτιδα (P < 0.001).
4. Η μη L2 εντόπιση (HR: 3.44, 95% CI: 1.41-8.37, P: 0.006), το βραχύτερο χρονικό διάστημα έως την διάγνωση (HR: 2.18, 95% CI: 1.08-4.39, P: 0.028), και η απουσία εντερεκτομής στην διάγνωση (HR: 4.53, 95% CI: 1.31-15.67, P: 0.016), σχετιζόταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών.
5. Όταν οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες (ηλικία στην διάγνωση < 20, 20-60, > 60 ετών) κατέστη φανερό ότι ο κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με ηλικία < 20 ετών στην διάγνωση (P: 0.001 και 0.014).
6. Ο αναλογικός κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών ήταν ανεξάρτητος της συμπεριφοράς της νόσου στην διάγνωση. Όταν ο κίνδυνος αναλύθηκε σε σχέση με την τρέχουσα συμπεριφορά κατά την στιγμή λήψεως των ανοσοκατασταλτικών κατέστη φανερό ότι η πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με τρέχουσα B3 νόσο έναντι αυτών με τρέχουσα B1 νόσο (P: 0.002).
7. Ο κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών αύξανε σημαντικά μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς από B1 σε B2 ή B3 (HR: 3.84, 95% CI: 1.76-8.37, P: < 0.001).

Μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (εντερεκτομές) σε ασθενείς με νόσο Crohn

1. Συνολικά, 35 ασθενείς (30.1%) υποβλήθηκαν σε 44 εντερεκτομές.
2. Πέντε έτη μετά την διάγνωση είχε χειρουργηθεί το 19.8% των ασθενών. Ο δεκάχρονος και εικοσάχρονος αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής υπολογίστηκε σε 29.7% (95% CI: 25.1%-34.3%), και 67.9% (95% CI: 52.5%-83.3%), αντίστοιχα.
3. Το κάπνισμα (HR: 4.65, 95% CI: 2.04-10.58, P: < 0.001) και η μη B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση (HR: 6.90, 95% CI: 3.06-15.54, P: < 0.001) σχετιζόνταν ανεξάρτητα με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο εντερεκτομής.
4. Οι L2 ασθενείς διέτρεχαν μικρότερο κίνδυνο χειρουργικής επεμβάσεως σε σχέση με τους L1, L3, και L4 ασθενείς (P < 0.001, 0.011, και 0.026, αντίστοιχα).

5. Ο αναλογικός κίνδυνος χειρουργικής επεμβάσεως μετά την διάγνωση ήταν αμελητέος σε ασθενείς με τρέχουσα B1 νόσο, ωστόσο ήταν σημαντικά μεγαλύτερος (και ισοδύναμου μεγέθους) σε ασθενείς με τρέχουσα B2 ή B3 συμπεριφορά.
6. Ο κίνδυνος εντερεκτομής αύξανε κατά περίπου 18 φορές μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς από B1 σε B2 ή B3 (HR: 18.48, 95% CI: 4.043-84.547, P: <0.001).
7. Ο αναλογικός κίνδυνος εντερεκτομής ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με τον ενδοκοιλιακό συριγγικό φαινότυπο έναντι των ασθενών με περιεδρική νόσο κατά την χρονική στιγμή της διαγνώσεως της B3 συμπεριφοράς (P: 0.009).
8. Ο πεντάχρονος, δεκάχρονος, και εικοσάχρονος αναλογικός κίνδυνος 2^{ης} χειρουργικής επέμβασης υπολογίστηκε σε 7.4% (95% CI: 2.4%-12.4%), 17.2% (95% CI: 9.3%-25.1%), και 24.1% (95% CI: 14.3%-33.9%), αντίστοιχα (τα έτη αναφέρονται στο χρονικό διάστημα μετά την 1^η επέμβαση).

Ελκώδης κολίτιδα

Χαρακτηριστικά των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα

1. Η μέση χρονική περίοδος παρακολούθησης ήταν 12.2 έτη (εύρος: 5-47.3 έτη).
2. Τα χαρακτηριστικά της υπό μελέτη ομάδας (256 ασθενείς) ήταν παρόμοια με αυτά των υπόλοιπων 242 ασθενών του αρχείου (παρακολούθηση < 60 μηνών).
3. Το χρονικό διάστημα έως την διάγνωση ήταν σημαντικά μικρότερο σε ασθενείς με αριστερή ή εκτεταμένη κολίτιδα έναντι αυτών με ορθίτιδα (P < 0.001).
4. Η χρόνια ενεργός νόσος ήταν συχνότερη σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα έναντι αυτών με αριστερή κολίτιδα ή ορθίτιδα (P: 0.038 και 0.017, αντίστοιχα).
5. Το 13.2% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των αντρών και γυναικών ασθενών, και των ασθενών με και χωρίς οικογενειακό ιστορικό.
6. Το 21% των ασθενών παρουσίασε εξωεντερικές εκδηλώσεις.

Υποτροπή μετά την διάγνωση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

1. Πέντε έτη μετά την διάγνωση είχε υποτροπιάσει το 74.2% των ασθενών. Ο δεκάχρονος κίνδυνος υποτροπής υπολογίστηκε σε 92.3% (95% CI: 90.5%-94.1%).
2. Ο αναλογικός κίνδυνος υποτροπής ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα στην διάγνωση σε σχέση με τον κίνδυνο που διέτρεχαν οι ασθενείς με ορθίτιδα ή αριστερή κολίτιδα (P: 0.042 και 0.048, αντίστοιχα).

Κεντρική επέκταση της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα και αριστερή κολίτιδα

1. Πέντε έτη μετά την διάγνωση είχε τεκμηριωθεί επέκταση στο 17.7% των ασθενών με ορθίτιδα και στο 5.6% των ασθενών με αριστερή κολίτιδα. Ο δεκάχρονος και εικοσάχρονος

κίνδυνος επεκτάσεως της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα υπολογίστηκε σε 36.8% (95% CI: 29.7%-43.9%), και 51.8% (95% CI: 43.3%-60.3%), αντίστοιχα, ενώ σε αυτούς με αριστερή κολίτιδα ήταν μικρότερος, 17.1% (95% CI: 13.3%-20.9%), και 38.8% (95% CI: 30.5%-47.1%), αντίστοιχα (P: 0.003).

2. Η απουσία καπνίσματος (HR:4.39, 95% CI: 1.02-18.79, P: 0.046) ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας ο οποίος σχετιζόταν με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο κεντρικής επεκτάσεως της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα στην διάγνωση.

3. Καμιά από τις υπό εξέταση μεταβλητές δεν σχετιζόταν με την αλλαγή της εκτάσεως της νόσου από αριστερή σε εκτεταμένη κολίτιδα.

Λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

1. Μελετήθηκαν 142 ασθενείς με διάγνωση μετά το 1989.

2. Πέντε έτη μετά την διάγνωση το 7.7% των ασθενών ελάμβαναν ή είχαν λάβει κάποια στιγμή ανοσοκατασταλτικά. Ο δεκάχρονος και δεκαπεντάχρονος αναλογικός κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών υπολογίστηκε σε 14.1% (95% CI: 10.9%-17.3%), και 32.2% (95% CI: 27.1%-37.3%), αντίστοιχα.

3. Η εκτεταμένη νόσος στην διάγνωση ήταν ο μοναδικός παράγοντας ο οποίος σχετιζόταν ανεξάρτητα με αυξημένο αναλογικό κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών (HR: 6.10, 95% CI: 2.28-16.31, P < 0.001).

4. Όταν ο κίνδυνος αναλύθηκε σε σχέση με την τρέχουσα έκταση της νόσου κατά την χρονική στιγμή λήψεως των ανοσοκατασταλτικών κατέστη φανερό ότι η πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών ήταν-επίσης-μεγαλύτερη σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα έναντι των ασθενών με λιγότερο εκτεταμένη νόσο (P < 0.001).

5. Η κεντρική επέκταση της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα και αριστερή κολίτιδα στην διάγνωση αύξανε σημαντικά τον αναλογικό κίνδυνο λήψεως ανοσοκατασταλτικών (HR: 8.06, 95% CI: 1.950-33.320, P: 0.003).

Χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

1. Ο δεκάχρονος και εικοσάχρονος κίνδυνος ολικής κολεκτομής υπολογίστηκε σε 2.9% (95% CI: 1.2%-4.6%), και 10.5% (95% CI: 5.8%-15.2%), αντίστοιχα, ενώ ο εικοσάχρονος κίνδυνος εμφανίσεως καρκίνου του παχέος εντέρου υπολογίστηκε σε 4.5% (95% CI: 0.9%-8.1%) (τα έτη αναφέρονται στο διάστημα παρακολούθησης μετά το αρχικό διάστημα των πρώτων 5 ετών από την διάγνωση).

2. Η πιθανότητα αποφυγής της κολεκτομής μετά τα πρώτα 5 έτη από την διάγνωση ήταν παρόμοιου μεγέθους σε ασθενείς με ορθίτιδα, αριστερή και εκτεταμένη κολίτιδα.

Συμπεράσματα

Νόσος Crohn

1. Ο αναλογικός κίνδυνος υποτροπής μετά την διάγνωση των ασθενών μας δεν διαφέρει σημαντικά του κινδύνου που διατρέχουν άλλο Ευρωπαίοι ασθενείς. Η εντόπιση, η ηλικία και η συμπεριφορά δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο υποτροπής.
2. Η ταξινόμηση στην B1 ή B2 νόσο πρέπει να θεωρείται ως προσωρινή. Η B2 νόσος δεν προστατεύει από την ανάπτυξη B3 επιπλοκών. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με B3 νόσο θα παρουσιάσουν και τους 2 συριγγικούς φαινότυπους. Η L1 ή η μη L2 εντόπιση και το κάπνισμα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αλλαγής της συμπεριφοράς σε ασθενείς με B1 νόσο κατά την διάγνωση.
3. Ικανό ποσοστό ασθενών θα λάβουν ανοσοκατασταλτικά. Η μη L2 εντόπιση, το βραχύτερο διάστημα έως την διάγνωση, και η απουσία εντερεκτομής στην διάγνωση, σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών. Η πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών αυξάνει σημαντικά μετά την αλλαγή της συμπεριφοράς από B1 σε B2 ή B3.
4. Ο κίνδυνος εντερεκτομής είναι μικρότερος σε Κρητικούς ασθενείς σε σχέση με αυτόν που διατρέχουν άλλοι Ευρωπαίοι ασθενείς. Το κάπνισμα και η μη B1 συμπεριφορά κατά την διάγνωση σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εντερεκτομής. Ο κίνδυνος εντερεκτομής αυξάνει σημαντικά μετά την αλλαγή της B1 συμπεριφοράς.

Ελκώδης κολίτιδα

1. Ο αναλογικός κίνδυνος υποτροπής μετά την διάγνωση των ασθενών μας δεν διαφέρει του κινδύνου που διατρέχουν άλλοι Ευρωπαίοι ασθενείς. Ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα.
2. Ο κίνδυνος επεκτάσεως της νόσου είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ορθίτιδα έναντι των ασθενών με αριστερή κολίτιδα. Οι μη καπνιστές ασθενείς με ορθίτιδα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο κεντρικής επεκτάσεως της νόσου.
3. Ο κίνδυνος λήψεως ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είναι μικρότερος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έναντι αυτών με νόσο Crohn. Η εκτεταμένη νόσος σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών. Η κεντρική επέκταση της νόσου σε ασθενείς με ορθίτιδα και αριστερή κολίτιδα αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα λήψεως ανοσοκατασταλτικών.
4. Ο κίνδυνος ολικής κολεκτομής είναι ιδιαίτερα χαμηλός μετά τα πρώτα 5 έτη από την διάγνωση, είναι δε παρόμοιου μεγέθους μεταξύ των ασθενών με εκτεταμένη και λιγότερο εκτεταμένη κολίτιδα κατά την διάγνωση

SUMMARY

Background

The majority of Crohn's disease (CD) patients with B1 phenotype (i.e. non-stricturing non-penetrating disease) will develop over time a stricturing or a penetrating pattern (i.e. B2 and B3 respectively). Ileal location, active smoking, and number of flares per year were reported to be the major determinants of phenotypic changes. Some authors suggested that intra-abdominal penetrating disease and perianal penetrating disease represent distinct clinic entities which should be studied independently. Although in certain patients with proctitis and left-sided UC, the inflammation spreads proximally, studies on the stability of disease extent over time and risk factors influencing disease extent progression have failed to offer conclusive information. We aimed to study the long-term outcome of a homogeneous and well-defined group of Cretan patients with IBD. Particular emphasis was given on the study of rate and risk factors that might influence: change of disease behaviour over time in B1 CD patients; and proximal disease extension in UC patients with proctitis and left-sided colitis at diagnosis;

Patients and Methods

The patient cohort seen at the Gastroenterology Department of the University Hospital of Heraklion institution has been enriched with cases followed-up at the Gastroenterology Department of Venizelion General Hospital of Heraklion (since its opening at 1996). Of the 736 patients listed in the IBD registry (498 with UC and 238 with CD), 372 (256 with UC and 116 with CD) met the following criteria for inclusion in this analysis: A confirmed diagnosis of UC or CD by standard clinical, radiologic, endoscopic and histologic criteria; A satisfactory assessment of the extent of disease at the initial examination in patients with UC and of disease behaviour at diagnosis in patients with CD; and a follow-up period of at least 60 months; The extent of UC was defined as proctitis, left-sided colitis and extensive colitis. Proximal disease extension was defined as the finding at any follow-up colonoscopy of macroscopic inflammation extending beyond 15 cm from the anus in case of proctitis or beyond the splenic flexure in case of left-sided colitis. The clinical classification of patients with CD was carried out in strict accordance with the Vienna criteria. Survival analyses, using the Kaplan-Meier method with log-rank test, and Cox's proportional hazards model for multivariate analyses were used to study the predefined end-points. In the multivariate procedure, $p \leq 0.05$ was considered as the level of significance. Results of analysis are presented as hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (95% CI).

Results

Crohn's disease patients

A total of 116 patients with CD were included in the study. The mean follow-up time was 10.5 \pm 6.3 years. The actuarial risk of relapse was 97% (95% CI: 95.3%-98.7%) at 10 years after diagnosis. B1 phenotype accounted for 68.9% of CD patients at diagnosis. However, at the end of study, only 36.8% of cases (i.e. 42 patients) had B1 disease. Five years after diagnosis, the proportion of B1 CD patients decreased from 68.9% to 55.1% (i.e. 64 patients). Survival analysis showed that 10 and 20 years after diagnosis, the proportion of CD patients still remaining B1 was 38.9% (95% CI: 34%-43.8%) and 12.1% (95% CI: 5.3%-18.9%), respectively. During follow-up, the behaviour of CD was reclassified in 47.5% of patients with B1 phenotype at diagnosis (i.e. 38 out of 80). The proportion of B1 patients having their disease behaviour reclassified at 5 years after diagnosis was 20% (i.e. 16 out of 80 patients). The actuarial risk of disease behaviour reclassification in patients with B1 phenotype at diagnosis was 43.6% (95% CI: 37.5%-49.7%), and 82.5% (95% CI: 72.7%-92.3%), at 10, and 20 years after diagnosis, respectively. Active smoking (HR: 3.01; 95% CI: 1.406-6.457; P: 0.005) and non-L2 disease (non-colonic disease) (HR: 3.01; 95% CI: 1.165-7.785; P: 0.023) were found to be significantly associated with B2 and B3 reclassification in patients with B1 phenotype at diagnosis. The actuarial risk of B3 reclassification in patients with B2 phenotype at diagnosis (27.8% (95% CI: 12.7%-42.9%) at 10 years after diagnosis) was not significantly different from that of overall reclassification of patients with B1 phenotype at diagnosis (however, P value was borderline for significance, i.e. 0.073). The actuarial risk of appearance of the other penetrating phenotype in an already B3 patient was 22.7% (95% CI: 16%-29.4%), 34% (95% CI: 23.2%-44.8%), and 43% (95% CI: 30.1%-55.9%), at 5, 10, and 20 years after diagnosis of B3 behaviour, respectively. The cumulative probability of receiving immunosuppressives was 52.4% (95% CI: 45.6%-59.2%) at 10 years after diagnosis. A total of 35 patients (30.1%) underwent 44 operations during the observation period. At 5 years of follow-up, 23 out of 116 CD patients (19.8%) had experienced a major surgery. The actuarial risk of surgery in the entire cohort of our CD patients was 29.7% (95% CI: 25.1%-34.3%) and 67.9% (95% CI: 52.5%-83.3%), at 10, and 20 years after diagnosis, respectively. Patients with L2 (colonic) disease had a lower risk of surgery than patients with disease in other locations (P: <0.001, 0.011, and 0.026 for comparisons between L2, and L1, L3 and L4, respectively). The risk of surgery was significantly higher in patients with current B2 and B3 phenotypes when compared to that of patients with current B1 phenotype, whereas the difference between B2 and B3 curves was insignificant. Active smoking (HR: 4.06, 95% CI: 1.778-9.311, P: <0.001) and non-B1 behaviour at diagnosis (HR: 5.87, 95% CI: 2.586-13.338, P: <0.001) were significantly associated with surgery.

Ulcerative colitis patients

A total of 256 patients with UC were included in the study. The mean follow-up time was 12.1 ± 7.5 years. The actuarial risk of relapse was 92.3% (95% CI: 90.5%-94.1%) at 10 years after diagnosis. At 5 years of follow-up, proximal extension was documented in 11 out of 62 patients with proctitis (17.7%) and 7 out of 124 patients with left-sided colitis (5.6%). The actuarial risk of proximal extension in patients with proctitis was 36.8% (95% CI: 29.7%-43.9%) and 51.8% (95% CI: 43.3%-60.3%), at 10, and 20 years after diagnosis, respectively. In contrast, the actuarial risk of proximal extension in patients with left-sided colitis was significantly lower, 17.1% (95% CI: 13.3%-20.9%) and 38.8% (95% CI: 30.5%-47.1%), at 10 and 20 years after diagnosis, respectively. Regression model analysis selected non-smoking as the sole factor significantly associated with disease progression in patients with proctitis (HR: 4.39; 95% CI: 1.025-18.799; p value: 0.046). None of the variables under study was significantly associated with disease progression in patients with left-sided colitis. The cumulative probability of receiving immunosuppressives was 14.1% (95% CI: 10.9%-17.3%), and 32.2% (95% CI: 27.1%-37.3%), at 10, and 15 years after diagnosis, respectively. The actuarial risk of surgery was 2.9% (95% CI: 1.2%-4.6%), and 10.5% (95% CI: 5.8%-15.2%) at 10, and 20 years respectively (years refer to time interval after the initial period of 5 years after diagnosis).

Conclusions

Classification of Crohn's disease patients in B1 phenotype should be considered as temporary. Smoking and non-colonic disease are risk factors for behavioural change in B1 Crohn's disease patients. Proximal extension is more common in ulcerative colitis patients with proctitis than in those with left-sided colitis. Among proctitis patients, proximal extension is more common in non-smokers.