



Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης
Γ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ
Διευθυντής: Ιωάννης Ν. Τσανάκας



Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου στα παιδιά

Υπεύθυνοι φοιτητές:
Ταράζης Κωνσταντίνος
Φάκας Γεώργιος

Επιβλέπουσα:
Κωνσταντίνα Βασιλάκη
Παιδίατρος –Γαστρεντερολόγος
Επιμελήτρια ΕΣΥ
Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

Ιούνιος 2017

Περιεχόμενα

- Επιδημιολογία
- Παθογένεια
- Κλινική εικόνα
- Εργαστηριακά/ενδοσκοπικά ευρήματα
- Διαφορική διάγνωση
- Θεραπεία
- Περίληψη
- Βιβλιογραφία

Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

- ☐ Νόσος Crohn
- ☐ Ελκώδης κολίτιδα
- ☐ Κολίτιδα ακαθόριστου τύπου

Επιδημιολογία

- 1/4 περιπτώσεις νεοδιαγνωσθείσας ΙΦΝΕ αφορά ασθενείς ηλικίας <18 ετών
-  επίπτωσης της ΙΦΝΕ στην παιδική ηλικία
-  της N. Crohn (αυξήθηκε 2-3 φορές τα τελευταία 30 χρόνια)
- *σταθερή* η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας

Age of Onset of IBD



Global Prevalence of IBD



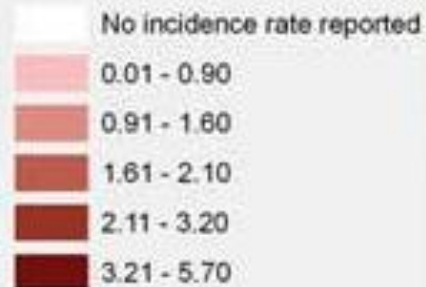
Επιδημιολογία



Crohn's Disease
Incidence Rate per 100,000



Ulcerative Colitis
Incidence Rate per 100,000



Παθογένεια της νόσου



Γενετική στην ΙΦΝΕ

Η ΙΦΝΕ χαρακτηρίζεται από πολυγονιδιακή προδιάθεση

- ❖ Μικρή ηλικία έναρξης συνδέεται σε μεγαλύτερο ποσοστό (30%) με θετικό οικογενειακό ιστορικό
- ❖ Μονοζυγωτικοί δίδυμοι πάσχουν :
 - στο 50% από νόσο Crohn
 - στο 16% από ελκώδη κολίτιδα
- ❖ Η γενετική επίδραση είναι μικρότερη στην ελκώδη κολίτιδα από τη νόσο Crohn

Γενετική στην ΙΦΝΕ

Κύριες κατηγορίες γονιδίων που σχετίζονται με την ΙΦΝΕ :

- γονίδια που συμμετέχουν στην αναγνώριση βακτηριακής προσβολής του βλεννογόνου, ρυθμίζοντας την ανοσιακή απάντηση (TLR4 , TNFα promoter, HLA genes)
- γονίδια που συντηρούν τη δομική ακεραιότητα του βλεννογόνου

Συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί γονιδίων σχετίζονται με την ηλικία έναρξης, το φαινότυπο και την πορεία της νόσου

TABLE 1. Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Ulcerative Colitis in GWAS

Adult-Onset UC SNPs			Pediatric-Onset UC SNPs
ADCY3 ⁴³	GPR65/GALC ⁴³	PTGER4 ^{43,44}	CAPN10/GPR35 ⁴³⁻⁴⁵
ARPC2/IL-8RA/IL-8RB ^{44,46}	GPR183/GPR18 ⁴³	REL/PUS10 ^{43,44}	HLA-DQ/HLA-DR ⁴⁴⁻⁴⁷
C1orf53 ⁴³	HCK ⁴³	RELA ⁴³	ICOSLG ⁴³⁻⁴⁵
C1orf106 ⁴⁴	HNF4A/ADA ^{43,48}	RFTN2/PLCL1 ⁴³	IFNG/IL-26 ^{43-45,49}
CALM3 ⁴³	IFIH1 ⁴³	RORC ⁴³	IL-10 ⁴³⁻⁴⁵
CARD9 ^{44,46}	IBD5 locus ⁴³	SERINC3 ⁴⁴	IL-12B ⁴³⁻⁴⁵
CARD11/GNA12 ⁴³	IL-2/IL-21/EXOC3 ^{43,44}	SLC9A3 ⁴³	MST1 ⁴³⁻⁴⁵
CCDC88B ⁴³	IL-2RA/IL-15RA ⁴³	SMAD3 ⁴³	NKX2-3 ^{43,45}
CCL13/CCL2 ⁴³	IL-7R ⁴⁴	SMAD7 ⁴³	ORMDL3 ⁴³⁻⁴⁵
CCR6/RPS6KA2 ⁴³	IL-18RAP/IL-1R1/IL-1R2 ^{43,44}	SMURF1 ⁴³	OTUD3/PLA2G2E ^{43,45,49}
CD6 ⁴³	IL-23R ^{43,44,47}	SOCS1/LITAF ⁴³	PSMG1 ^{43,50}
CD40 ⁴³	IL-27 ⁴³	SPRED2 ⁴³	TNFRSF6B ^{43,44,50}
CD48 ⁴³	IRF5 ^{43,44}	SPRY4/NDPIP1 ⁴³	ZMIZ1/ZPBP/IKZF1 ^{43,45}
CD226 ⁴³	IRF8 ⁴³	STAT1/STAT4 ⁴³	
CDH1/CDH3 ⁴⁸	IRGM ⁴³	STAT3 ⁴³	
CEBPB ⁴³	ITGAL ⁴³	TAB1 ⁴⁰	
CEBPG ⁴³	JAK2 ^{43,44}	TBD1/RPS6KB1 ⁴³	
CISD1/IPMK ⁴³	JRKL/MAML2 ⁴³	TNFAIP3 ⁴³	
CNTF/LPXN ⁴³	KIF21B ⁴³	TNFSF15/TNFSF8 ^{43,44}	
CREM/CCNY ^{43,44}	LIF/OSM ⁴³	TNFRSF9 ⁴⁴	
CRTC3 ⁴³	LOH12CR1 ^{43,44}	TNFRSF14 ^{43,44}	
CXCR5 ⁴³	MAP3K8 ⁴³	TNFRSF18/TNFRSF4 ⁴³	
DAP ^{43,44}	MUC19 ⁴³	TNNI2/LSP1 ^{43,44}	
DLD/LAMB1 ^{43,48,49,51}	NFIL3 ⁴³	TRAF3IP2 ⁴³	
DNMT3B ⁴³	NFKB1/MANBA ⁴³	TRIB1 ⁴³	
DOK3 ⁴³	NXPE1/NXPE4 ⁴³	TSPAN14/C10orf58 ⁴³	
EPO ⁴³	PHACTR2 ⁴³	TUBD1/RPS6KB1 ⁴³	
ERAP2/ERAP1 ^{43,44}	PRDM1 ⁴⁴	TYK2 ⁴³	
FCGR2A/FCGR2B/FCGR3A ^{43,51}	PRKCB ⁴³	VDR ⁴³	
FOSL2/BRE ⁴³	PRKCD/ITIH4 ⁴³	ZFP36L1 ⁴³	
FOS/MLH3 ^{43,44}		ZFP90 ^{43,44}	
		ZNF831/CTS2 ⁴³	

TABLE 2. Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Crohn's Disease in GWAS

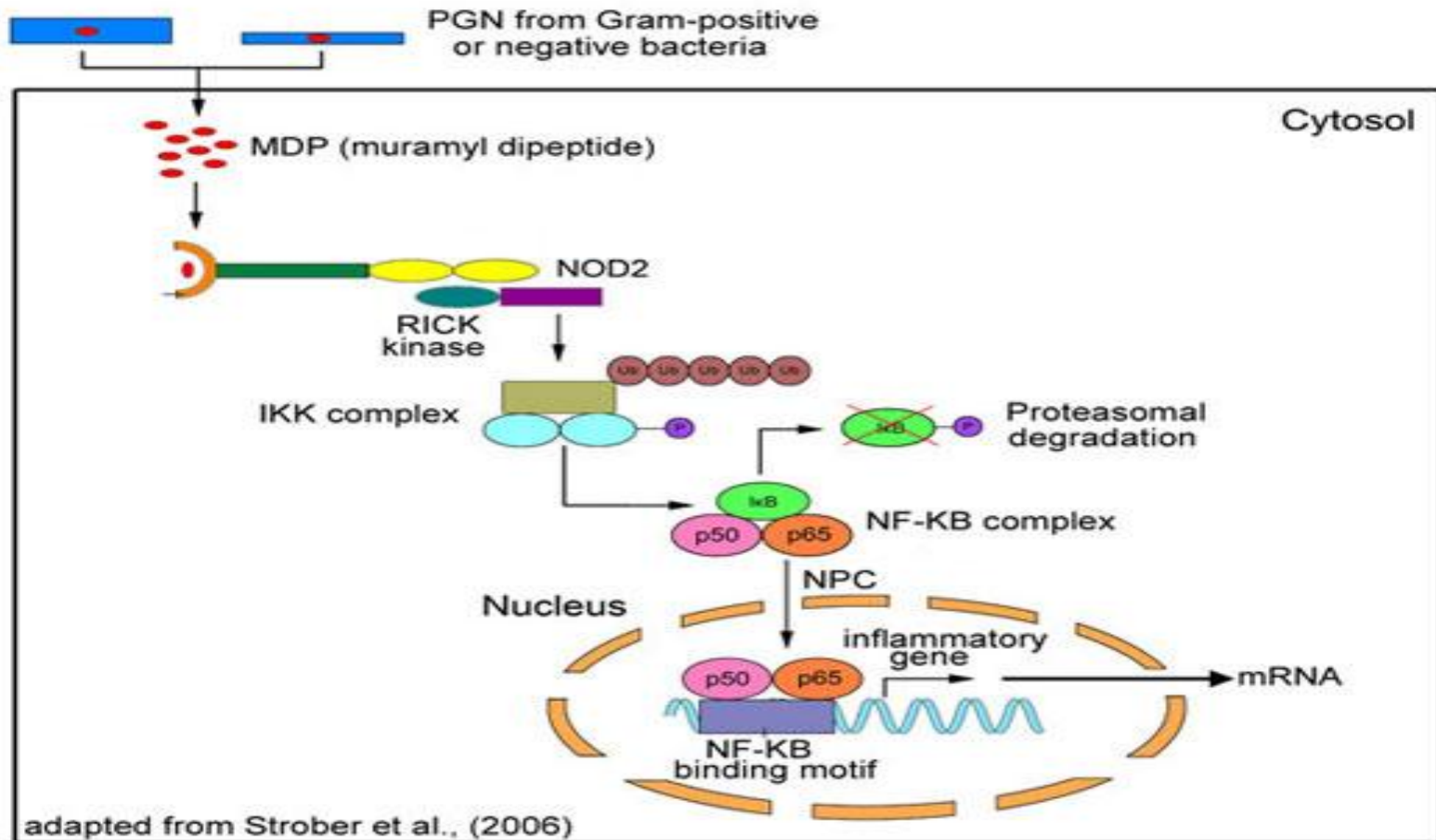
Adult-Onset CD SNPs			Pediatric-Onset CD SNPs
ADAM30 ⁴³	GPR35 ⁴³	RIPK2 ⁴³	ATG16L1 ^{43,45,50,52-54}
ADCY3 ⁴³	GPR65/GALC ^{43,52}	RORC ⁴³	C11orf30 ^{45,52,54}
BACH2 ⁵²	GPR183/GPR18 ⁴³	SLC22A4/IRF1/IL-3 ⁵²	C13orf31 ^{45,52,54}
C1orf53 ⁴³	GPX4/SBNO2 ⁵²	SMAD3 ^{43,52}	CCL2/CCL7/CCL13 ^{43,45,52}
CARD9 ^{43,52}	HCK ⁴³	SMAD7 ⁴³	CCNY/CREM ^{43,45,52,55}
CCDC88B ⁴³	HMHA1/GPX4 ^{43,52}	SMURF1 ⁴³	FMO4 ^{43,45}
CCR6 ^{43,52,54,55}	IFIH1 ⁴³	SOCS1/LITAF ⁴³	HLA-DQA ^{50,52}
CD6 ⁴³	IBD5 locus ⁴³	SP140 ^{43,52}	ICOSLG ^{43,45,52,54,55}
CD40 ⁴³	IFNG ⁴³	SPRED2 ⁴³	IL-10 ^{43,45,52}
CD48 ⁴³	IFNGR2/IFNARI ⁴³	SPRY4/NDFIP1 ⁴³	IL-12B ^{43,45,52,54,55}
CD226 ⁴³	IL-2/IL-21 ⁴³	STAT1/STAT4 ⁴³	IL-18RAP/IL-1R1/IL-18R1/IL12RL2 ^{43,45,52}
CD244/ITNL1 ^{52,54}	IL-2RA/IL-15RA ^{43,52}	STAT3 ^{43,52,54,55}	IL-23R ^{45,50,52,55}
CDKAL1 ^{52,54}	IL-6ST/IL-31RA ⁴³	TAB1 ⁴³	IL-27/CD19 ^{43,45,52}
CEBPB ⁴³	IRF8 ⁴³	TAGAP ^{43,52}	JAK2 ^{43,45,52,54,55}
CEBPG ⁴³	IRGM ^{43,52,54,55}	TBD1/RPS6KB1 ⁴³	LRRK2/MUC19 ^{43,45,52,54}
CISD1/IPMK ⁴³	KIF21B/C1orf106 ^{43,55}	THADA ⁵²	MST1/PFKFB4 ^{43,45,52-55}
CNTF/LPXN ⁴³	LACC1 ⁴³	TNFAIP3 ⁴³	MTMR3 ^{45,52}
CPEB4 ^{43,52}	LGALS9/NOS2 ⁴³	TNFRSF18/TNFRSF4/FASLG ⁴³	NKX2-3 ^{43,45,52-55}
CREB5/JAZF1 ⁴³	LIF/OSM ⁴³	TNFRSF6B ⁴³	NOD2 ^{43,45,52-54,56}
CRTC3 ⁴³	LOH12CR1 ⁴³	TNFSF11 ⁵²	ORMDL3/ZBPB1/KZF1/KZF3 ^{43,45,52,54,55}
CXCR5 ⁴³	MAP3K7IP1 ⁵²	TNNI2/LSP1 ⁴³	PTGER4 ^{43,45,52-54}
DAP ⁴³	MAP3K8 ⁴³	TRAF3IP2 ⁴³	PTPN22 ^{43,45,52,54}
DENND1B ⁵²	MUC1/SCAMP3 ^{43,52}	TRIB1 ⁴³	TNFSF15/TNFSF8/SLC46A2 ^{43,45,52,55}
DNMT3A/DNMT3B ^{43,52}	NDFIP1 ⁵²	TSPAN14/C10orf58 ⁴³	ZMIZ1 ^{45,52}
DOK3 ⁴³	NFIL3 ⁴³	TUBD1/RPS6KB1 ⁴³	ZNF300 ^{45,52}
EPO ⁴³	PHACTR2 ⁴³	TYK2/ICAM1/ICAM3 ^{43,52}	ZNF365 ^{43,45,52-54}
ERAP2/ERAP1 ^{43,52}	PLCL1 ⁵²	UBE2D1 ⁵²	ZBPB ^{45,52}
FADS1 ⁵²	PRKCB ⁴³	UCN ⁴³	
FCGR2A/FCGR2B/FCGR3A ⁴³	PRDM1 ⁵²	VAMP3 ⁵²	
FOS/MLH3 ⁴³	PRDX5/ESRRA ⁵²	VDR ⁴³	
FOSL2/BRE ⁴³	PTPN2 ⁵²⁻⁵⁴	YDJC ⁵²	
FUT2/RASIP1 ^{43,52}	RASGRP1/SPRED1 ⁴³	ZFP36L1 ^{43,52}	
GCKR ⁵²	RBX1-EP300 ⁵⁶	ZNF831/CTSZ ⁴³	

Moran C ; Inflamm Bowel Dis
2015; Volume 21

Γονίδιο NOD2/CARD15

Μεταλλάξεις του συνδέονται με :

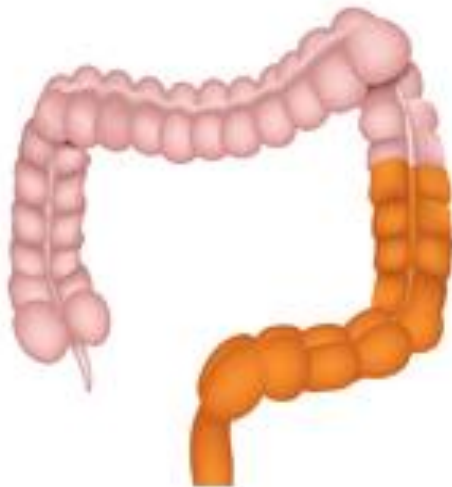
- 1) εμφάνιση νόσου Crohn στην παιδική ηλικία
- 2) στενώσεις του εντερικού αυλού



Εντόπιση νόσου: Ελκώδους κολίτιδα

44-49%

ορθοσιγμοειδές



36-41%

αριστερό κόλον

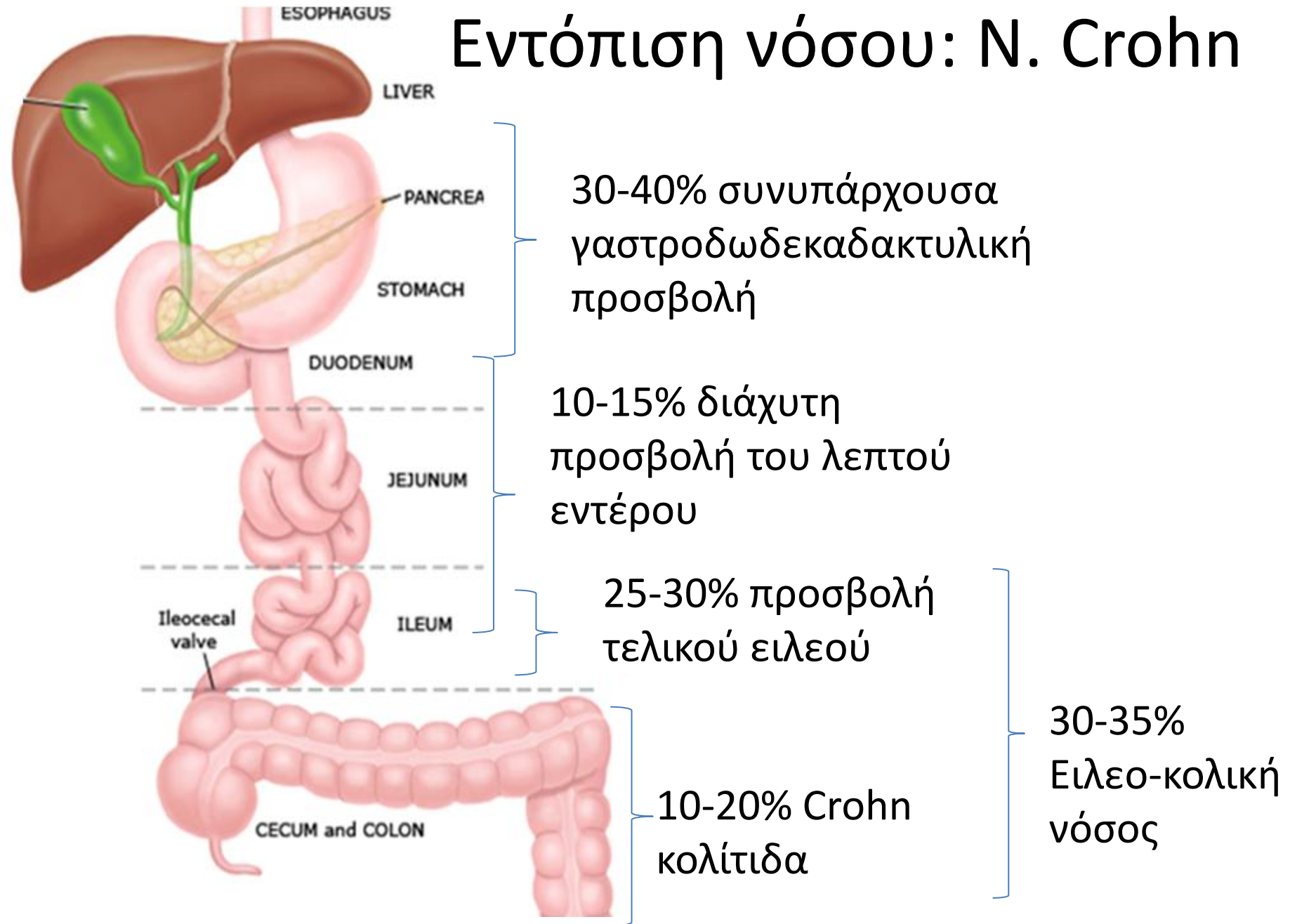


14-37%

πανκολίτιδα



Εντόπιση νόσου: N. Crohn



Κλινική εικόνα

Νόσος Crohn	Ελκώδης κολίτιδα
Κοιλιακό άλγος	Αιμορραγία ορθού
Απώλεια βάρους	Διάρροια
Στασιμότητα αύξησης	Τεινεσμός
Αναιμία	Κοιλιακό άλγος
Διάρροια	Αναιμία
Περιπρωκτική νόσος	Απώλεια βάρους
Πυρετός	Πυρετός

Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Μυοσκελετικό σύστημα	αρθρίτιδα αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ιερολαγονίτιδα
Δέρμα	οζώδες ερύθημα γαγγραινώδες πυόδερμα
Οφθαλμοί	ραγοειδίτιδα επισκληρίτιδα
Στοματική κοιλότητα	αφθώδη έλκη
Νεφροί	νεφρολιθίαση αμυλοείδωση
Ήπαρ- χοληφόρα	πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα αυτοάνοση ηπατίτιδα



επισκληρίτιδα



οζώδες ερύθημα

Εξωεντερικές εκδηλώσεις

- 25-30% των ασθενών
- Αύξηση της νοσηρότητας
- Κάποιες συνδέονται με την ενεργότητα της νόσου ενώ άλλες παραμένουν ακόμη και σε ύφεσή της
- Αρθρίτιδα η πιο κοινή εκδήλωση, στο 7-25% των παιδιών

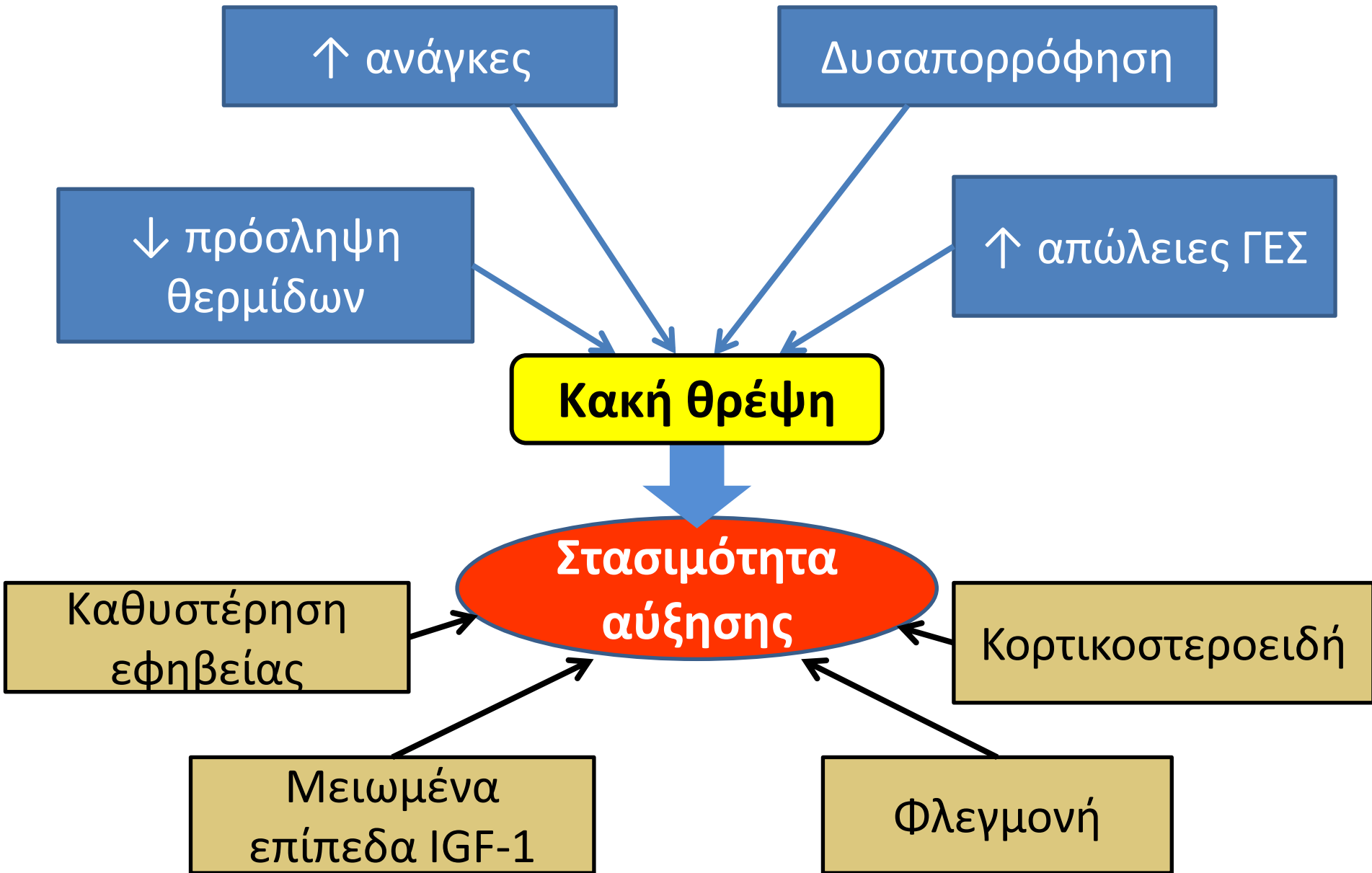
Στασιμότητα της σωματικής αύξησης

Μειωμένος ρυθμός αύξησης παρατηρείται σε ασθενείς ακόμη και πριν την έναρξη γαστρεντερικών συμπτωμάτων.

Έως 25% των παιδιών δεν επιτυγχάνουν το ύψος-στόχο.

ΙΦΝΕ παιδικής ηλικίας	35%
N. Crohn	60-85%
Ελκώδης κολίτιδα	6-12%

Αιτιολογία

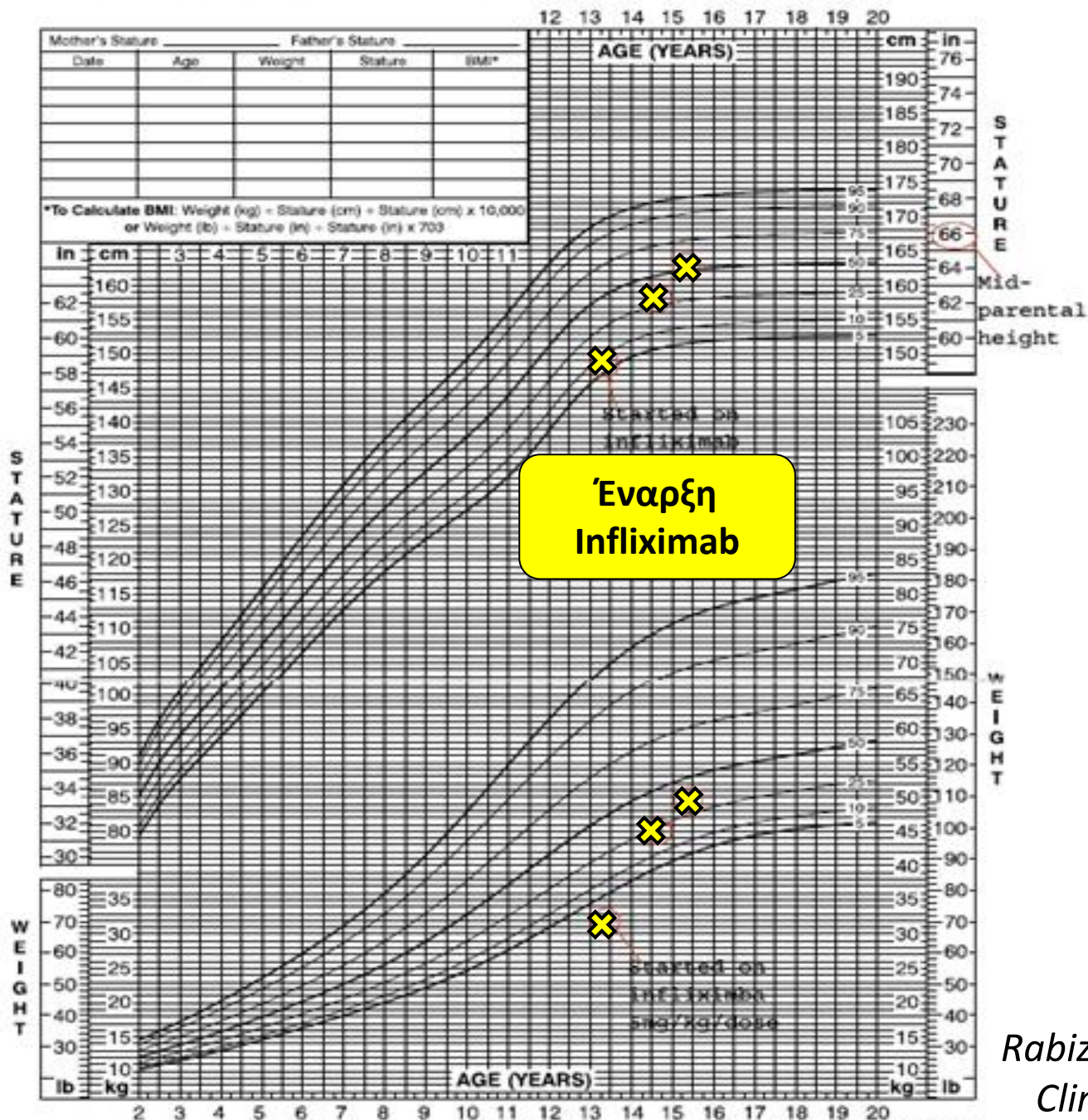


2 to 20 years: Girls

Stature-for-age and Weight-for-age percentiles

NAME _____

RECORD # _____



Εργαστηριακά ευρήματα

- αναιμία , θρομβοκυττάρωση , υπολευκωματιναιμία
- αυξημένα επίπεδα ΤΚΕ , CRP

Η καλπροτεκτίνη των κοπράνων :

- χρήσιμος δείκτης με 98% ευαισθησία και 68% ειδικότητα σε παιδιά με υποψία ΙΦΝΕ
- Η συγκέντρωσή της σχετίζεται στενά με την έκταση, τη βαρύτητα και την ενεργότητα της νόσου

Ανοσολογικός έλεγχος

Στον ορό ασθενών με ΙΦΝΕ ανιχνεύονται τα αντισώματα :
p-ANCA , ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibody),
anti OmpC, anti I2

- Στη νόσο Crohn συχνός είναι ο τύπος : ASCA+/pANCA-
- Στην ελκώδη κολίτιδα : pANCA+/ASCA-

Η ευαισθησία είναι χαμηλή 44-60 % →

αναξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο

Διάκριση N. Crohn – Ελκώδους κολίτιδας

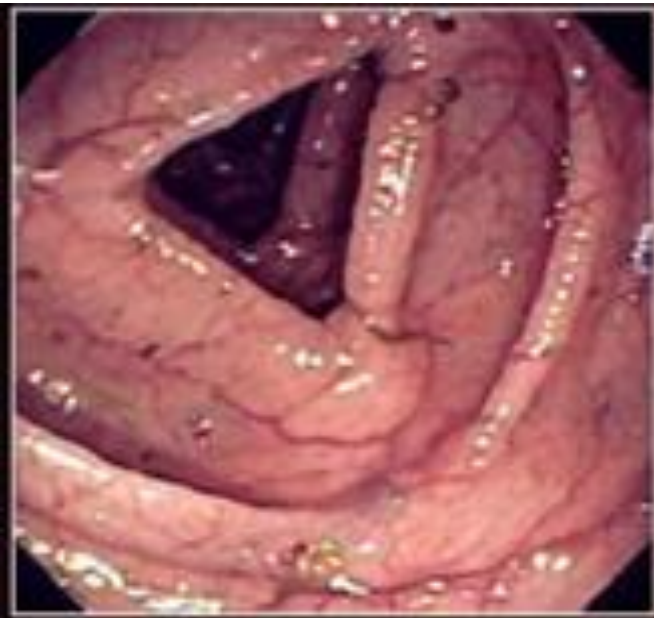
Νόσος Crohn	Ελκώδης κολίτιδα
Προσβολή οποιοδήποτε τμήματος του ΓΕΣ	Προσβολή μόνο του παχέος εντέρου
Τμηματική κατανομή φλεγμονής	Συνεχής κατανομή φλεγμονής
Πιθανή απουσία νόσου στο ορθό	Έναρξη φλεγμονής από το ορθό
Παρουσία κοκκιωμάτων 40%	Απουσία κοκκιωμάτων
Διατοιχωματική φλεγμονή	Βλεννογονική φλεγμονή
Συρίγγια και αποστήματα	Αποστήματα σπάνια
Στενώσεις συχνές	Στενώσεις σπάνιες
Προσβολή ειλεού συχνή	Backwash ileitis
Περιπρωκτική νόσος συχνή	

Ενδοσκόπηση

- ✓ Η κολοσκόπηση με επισκόπηση του τελικού ειλεού είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της ειλεοκολικής νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας
- ✓ Πολλαπλές βιοψίες αναγκαίες ακόμη και σε απουσία μακροσκοπικών βλαβών
- ✓ Συνιστάται η πραγματοποίηση ενδοσκόπησης ανώτερου πεπτικού καθώς σύμφωνα με μελέτες αυξάνεται η διαγνωστική ακρίβεια

Ευρήματα κολοσκόπησης

Φυσιολογικό κόλον	Ελκώδης κολίτιδα	Crohn κολίτιδα
Λείος, στιλπνός βλεννογόνος	Επιφανειακές εξελκώσεις	Βαθιά γραμμικά ή αφθώδη έλκη
Ομαλές πτυχές	Κοκκιώδης εμφάνιση σαν γυαλόχαρτο	Εικόνα λιθόστρωτου
Ορατό λεπτό αγγειακό δίκτυο	Απώλεια αγγειακού μοτίβου	
	Διάχυτη συνεχής προσβολή με επέκταση από το ορθό	Τμηματική κατανομή
	Ψευδοπολύποδες	Προσβολή ειλεού
	Ευθρυπτότητα	



Φυσιολογικό κόλον

Ελκώδης κολίτιδα

Crohn κολίτιδα

Βαθύ γραμμικό έλκος
(Crohn κολίτιδα)



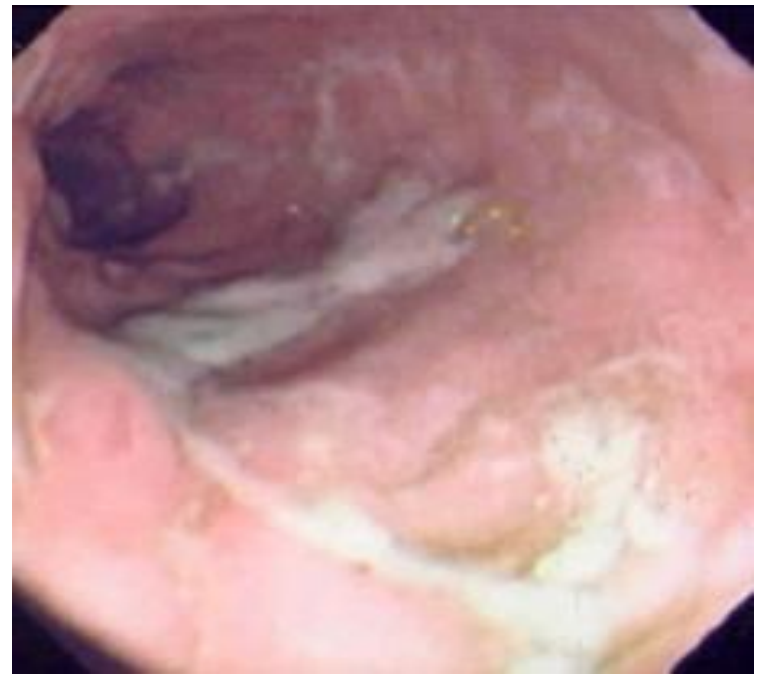
Εικόνα λιθόστρωτου
(Crohn κολίτιδα)



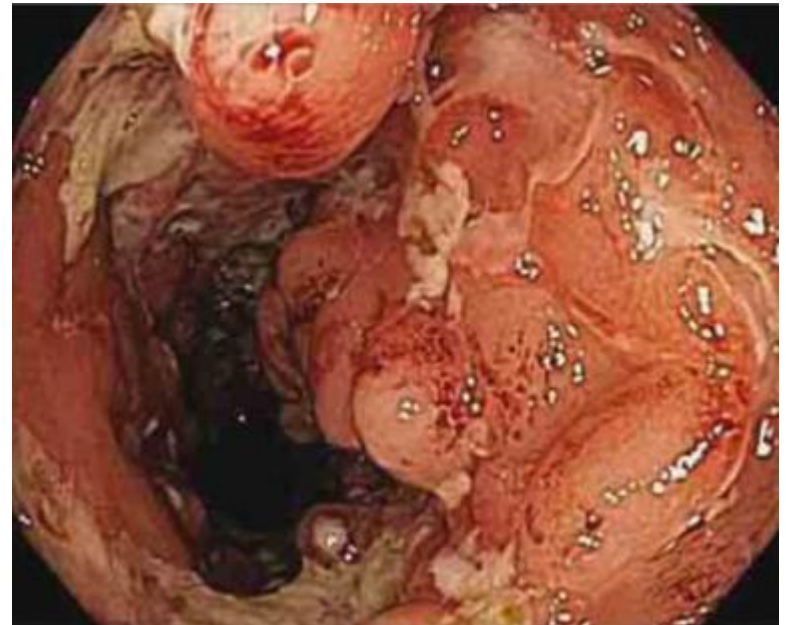
Κοκκιώδης εμφάνιση
(ελκώδης κολίτιδα)



Φυσιολογικός ειλεός



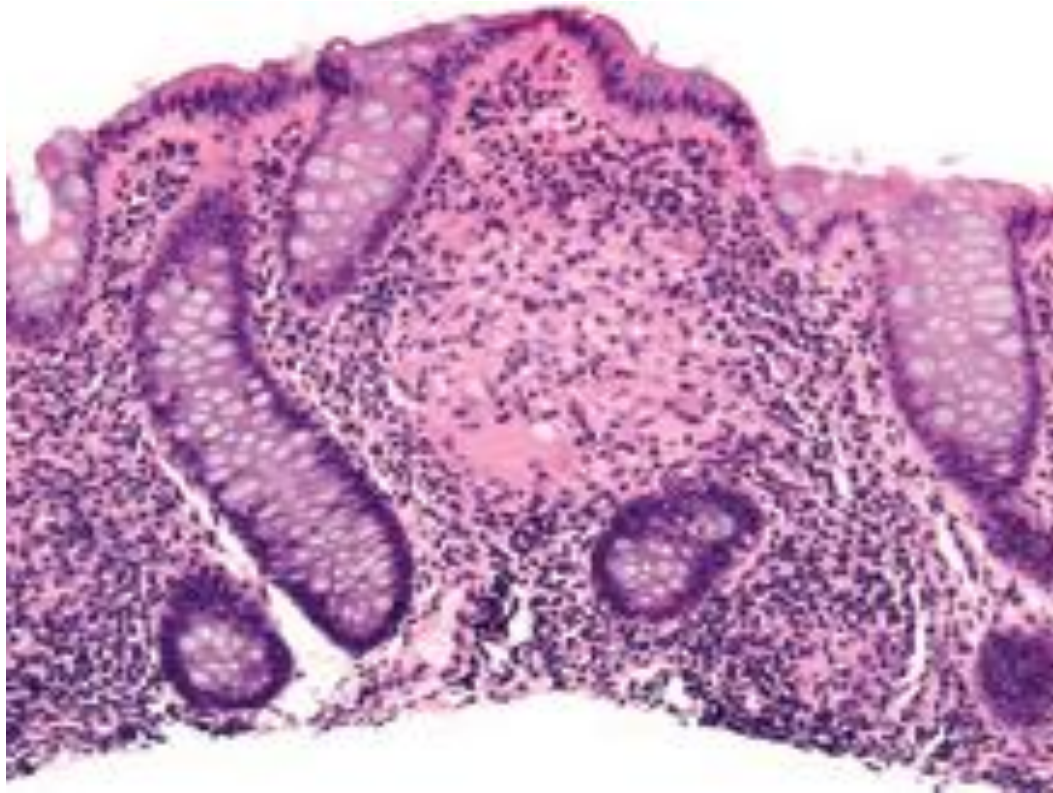
Νόσος Crohn



Γαστροσκόπηση σε N. Crohn



διάσπαρτα αφθώδη έλκη
(γαστρικό άντρο)



Crohn κολίτιδα
Κοκκίωμα

Απεικονιστικές εξετάσεις

- 1) Για την απεικόνιση του λεπτού εντέρου σε νόσο Crohn (εντοπισμός φλεγμονής και στενώσεων)
 - Διάβαση λεπτού εντέρου με κατάποση διαλύματος βαρίου
 - MR εντερογραφία (MRE)
- 2) Σε βαρέως πάσχοντες με υποψία απόφραξης , τοξικού megάκολου ή διάτρησης :
Απλές ακτινογραφίες κοιλίας , CT
- 3) Για την ανάδειξη αποστημάτων και συριγγίων



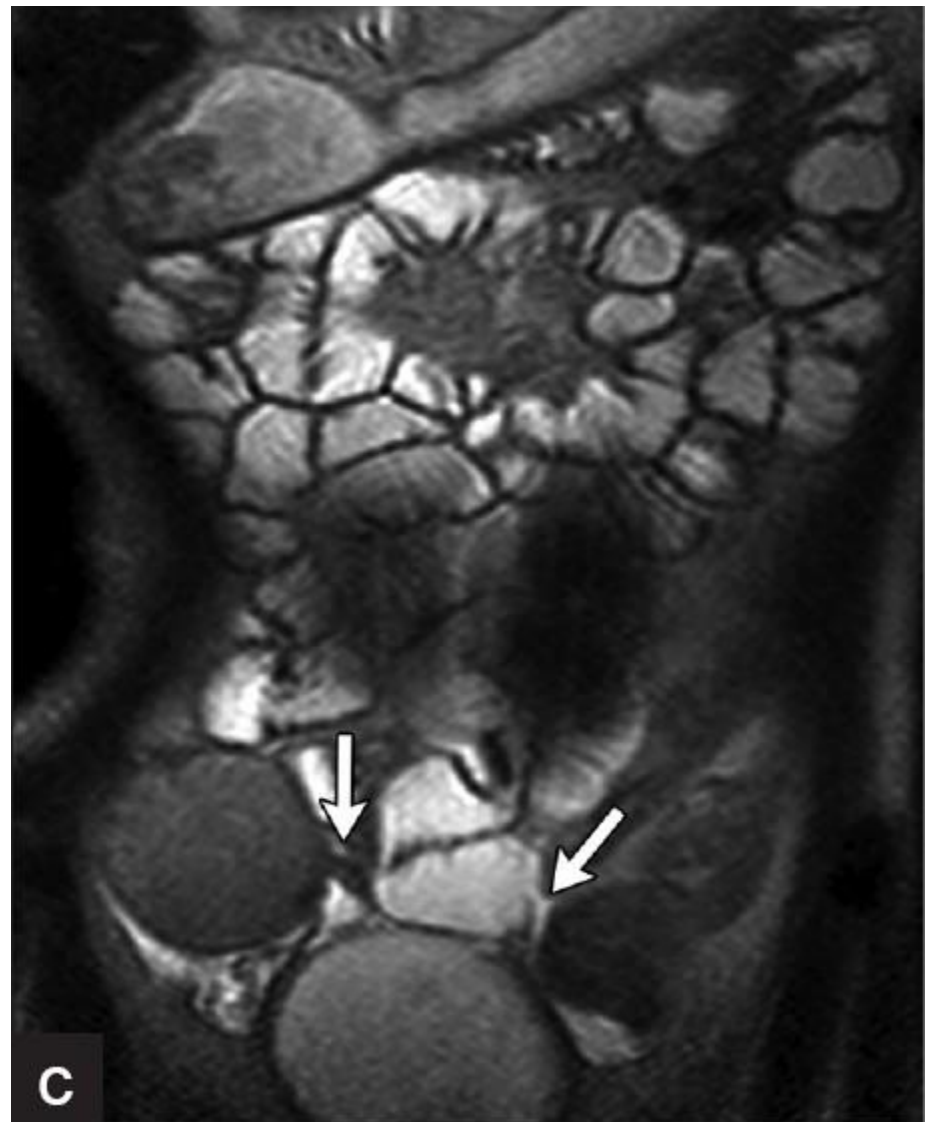
Διάβαση λεπτού εντέρου-
Στένωση τελικού ειλεού



MRE - Στένωση τελικού ειλεού



Συρίγγιο μεταξύ λεπτού
και παχέος εντέρου



Ενδοσκόπηση με ασύρματη κάψουλα

- Πραγματοποιείται σε παιδιά με υποψία νόσου Crohn λεπτού εντέρου
- Όταν η διάγνωση δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί από τα αποτελέσματα της συμβατικής ενδοσκόπησης και της μαγνητικής εντερογραφίας.



Εργαστηριακός έλεγχος σε υποψία ΙΦΝΕ

Γενική αίματος

Δείκτες φλεγμονής : T.K.E. , CRP

Ηπατικά ένζυμα : SGOT, SGPT , γ-GT , ALP και
χολερυθρίνη

Λευκωματίνη

Καλλιέργεια κοπράνων

Cl. Difficile τοξίνη

Παρασιτολογικός έλεγχος κοπράνων

Mayer κοπράνων

Επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων

Διαφορική διάγνωση

Λοιμώδεις κολίτιδες: Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Clostridium difficile , E.coli (O157:H7) , Αμοιβάδα ιστολυτική

Λοιμώδης ειλείτιδα : Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, Yersinia

Giardia lamblia

Πορφύρα Henoch- Schonlein

Αλλεργική κολίτιδα

Ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα

Πολυποδίαση, Αιμορραγούσα μεκέλειος απόφυση, Εγκολεασμός

Σκωληκοειδίτιδα

Μεσεντέρια λεμφαδενίτιδα

Φλεγμαίνουσα μεκέλειος απόφυση

Θεραπεία ΙΦΝΕ



Στόχοι Θεραπείας ΙΦΝΕ

1. Έλεγχος συμπτωμάτων – ελάχιστες δυνατές ΑΕ
2. Αλλαγή φυσικής πορείας νόσου – εγκατάσταση και διατήρηση ύφεσης
3. Πρόληψη και έλεγχος εξάρσεων
4. Επούλωση βλαβών βλεννογόνου
5. Πρόληψη επιπλοκών
6. Πρόληψη χειρουργικής επέμβασης
7. Καλή ποιότητα ζωής, φυσιολογική σωματική και ψυχοκοινωνική ανάπτυξη.

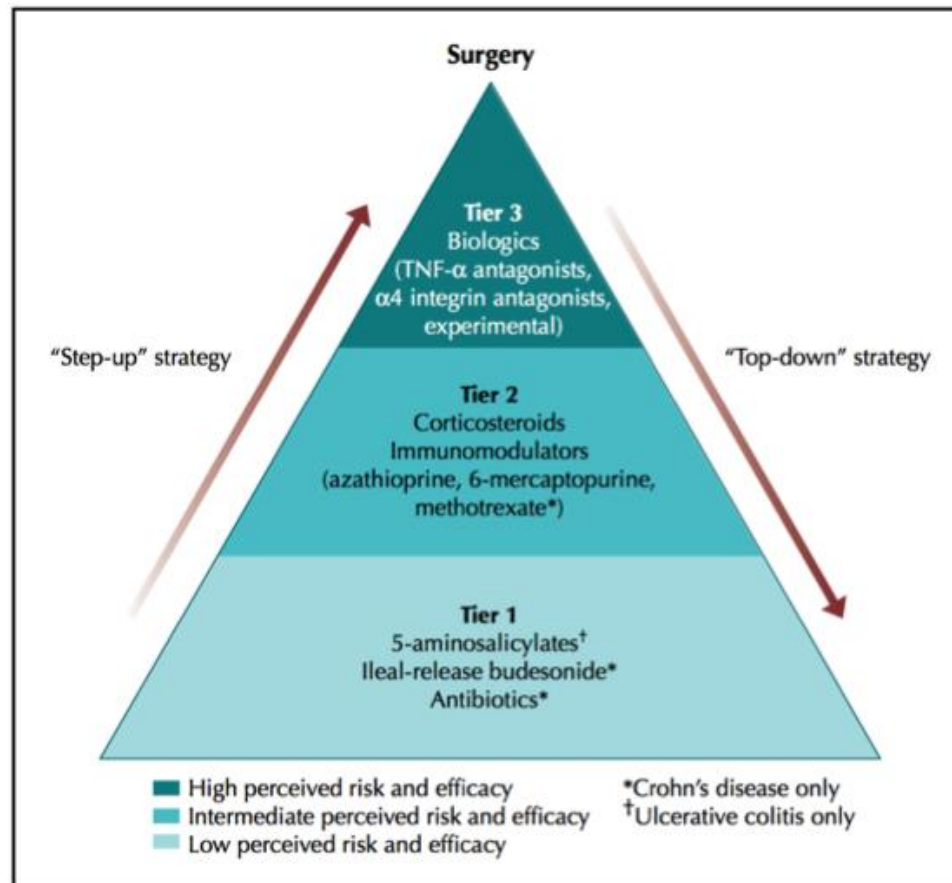
Είδη Θεραπείας

- 1. Φαρμακευτική
 - Αμινοσαλικυλικά
 - Κορτικοστεροειδή
 - Ανοσοτροποποιητικά
 - Βιολογικοί παράγοντες
 - Αντιβιοτικά και παυσίπονα
- 2. Μη φαρμακευτική
 - Αποκλειστική εντερική σίτιση
 - Συμπληρωματική εντερική σίτιση
 - Συμπληρώματα διατροφής
 - Προβιοτικά
- 3. Χειρουργική

Κατηγορία	Ομάδα	Ουσία
Αμινοσαλικυλικά		Σουλφασαλαζίνη Μεσαλαμίνη Ολσαλαζίνη Βαλσαλαζίδη
Κορτικοστεροειδή		Πρεδνιζόνη Πρεδνιζολόνη Μεθυλπρεδνιζολόνη Βουδεσονίδα
Ανοσοτροποποιητικά	Θειοπουρίνες	AZA, 6-MP
		Κυκλοσπορίνη, Tacrolimus
		MTX
Βιολογικοί παράγοντες	Anti-TNF	Adalimumab Certolizumab pegol Infliximab
	Ανταγωνιστές ιντεγκρίνης-R	Natalimumab Vedalizumab
Αντιβιοτικά		Μετρονιδαζόλη Σιπροφλοξασίνη Βανκομυκίνη ΡΙφαξιμίνη

Θεραπευτική προσέγγιση

- **Step Up:** από το λιγότερο στο περισσότερο δραστικό φάρμακο
- **Top Down:** εξαρχής το πιο δραστικό φάρμακο



Treat-to-target:
βάσει
συμπτωμάτων,
εργαστηριακών
ευρημάτων,
ενδοσκοπικής
εικόνας

Έλεγχος βαρύτητας

- PCDAI και PUCAI score
- Αρχική εκτίμηση
- Πορεία νόσου
- Απόκριση στη θεραπεία
- Ευκολότερη επικοινωνία

PCDAI: Pediatric
Crohn
Disease
Activity
Index

PUCAI: Pediatric
Ulcerative
Colitis
Activity
Index

Hyams JS et al, 1991

Turner D et al, 2007

PCDAI PARAMETERS⁵

History (recall: 1 week)

- Abdominal pain
 - None: 0
 - Mild—brief, does not interfere with activities: 5
 - Moderate-to-severe—daily, longer lasting, affects activities, nocturnal: 10
- Stools (per day)
 - 0–1 liquid stools without blood: 0
 - ≤2 semiformed with small blood or 2–5 liquid: 5
 - Gross bleeding, ≥6 liquid, or nocturnal diarrhea: 10

Patient function/general well-being (recall: 1 week)

- No activity limitations/well: 0
- Occasional difficulty maintaining age-appropriate activities/subpar: 5
- Frequent activity limitations/very poor: 10

Laboratory

- Hematocrit (Hct) (%)
 - <10 years (male or female)
 - >33: 0
 - 28–32: 2.5
 - <28: 5
 - 11–19-year-old female
 - ≥34: 0
 - 29–33: 2.5
 - <29: 5
 - 11–14-year-old male
 - ≥35: 0
 - 30–34: 2.5
 - <30: 5
 - 15–19-year-old male
 - ≥37: 0
 - 32–36: 2.5
 - <32: 5
- Erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm/hour)
 - <20: 0
 - 20–50: 2.5
 - >50: 5
- Albumin (g/dL)
 - ≥3.5: 0
 - 3.1–3.4: 5
 - ≥3.0: 10

Examination

- Weight
 - Gain or voluntary weight stable/loss: 0
 - Involuntary weight stable or loss of 1%–9%: 5
 - Loss of ≥10%: 10
- Height
 - Diagnosis
 - <1 channel decrease: 0
 - ≥1 to <2 channel decrease: 5
 - >2 channel decrease: 10; or
 - Follow-up
 - Height velocity ≥ −1 standard deviation (SD): 0
 - Height velocity < −1 SD to > −2 SD: 5
 - Height velocity ≤ −2 SD: 10
- Abdomen
 - No tenderness or mass: 0
 - Tenderness/mass without tenderness: 5
 - Tenderness/involuntary guarding/definite mass: 10
- Perirectal disease
 - None/asymptomatic tags: 0
 - 1–2 indolent fistula/scant drainage/no tenderness: 5
 - Active fistula/drainage/tenderness/abscess: 10
- Extraintestinal manifestations (fever ≥38.5°C for 3 days in past week, definite arthritis, uveitis, *E. nodosum*, *P. gangrenosum*)
 - None: 0
 - 1: 5
 - ≥2: 10

SCORING³

- Score can range from 0–100, with higher scores signifying more active disease
- <10 is consistent with inactive disease
- 11–30 indicates mild disease
- >30 is moderate-to-severe disease
- A decrease of 12.5 points is taken as evidence of improvement

PUCAI

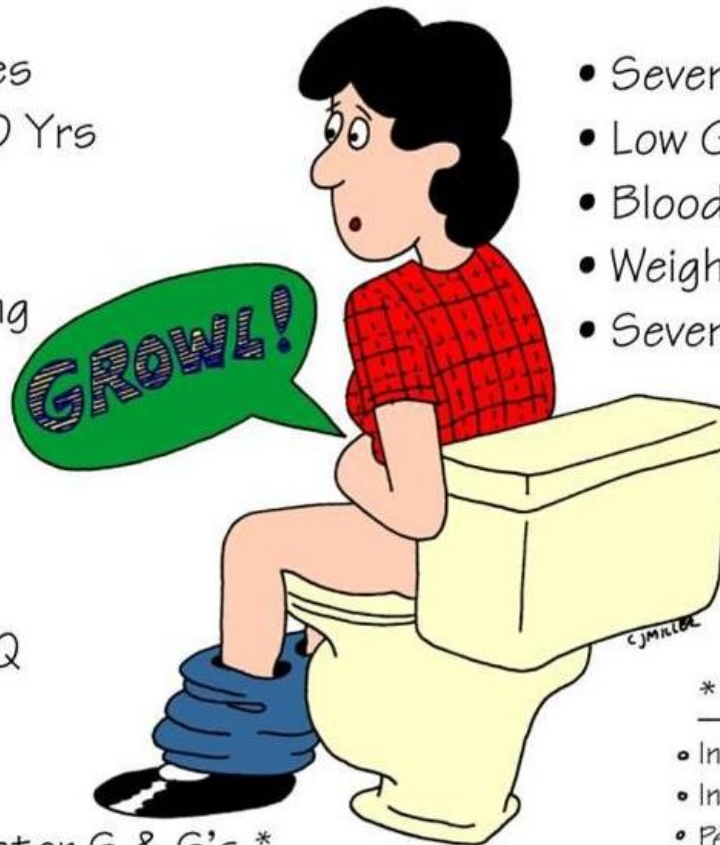
Item	Points
(1) Abdominal pain	
No pain	0
Pain can be ignored	5
Pain cannot be ignored	10
(2) Rectal bleeding	
None	0
Small amount only, in <50% of stools	10
Small amount with most stools	20
Large amount (>50% of stool content)	30
(3) Stool consistency of most stools	
Formed	0
Partially formed	5
Completely unformed	10
(4) Number of stools per 24 h	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
>8	15
(5) Nocturnal stools (any episode causing wakening)	
No	0
Yes	10
(6) Activity level	
No limitation of activity	0
Occasional limitation of activity	5
Severely restricted activity	10

- **Score 0-85**
- **<10 : ύφεση**
- **10-34 : ήπια νόσος**
- **35-64 : μέτριας βαρύτητας**
- **≥65 : σοβαρή νόσος**

Νόσος Crohn

- Familial Tendencies
- Peaks Ages 15-40 Yrs
- ? Autoimmune Factors
- Nausea & Vomiting

- Abdominal Pain and Distention
- Tenderness in RLQ



- Severe Diarrhea
- Low Grade Fever
- Bloody Stools
- Weight Loss
- Severe Malabsorption

* Later S & S's *

- Dehydration
- Electrolyte Imbalance
- Anemia

* Complications *

- Intra-abdominal Abscesses
- Intestinal Fistulas
- Peritonitis
- Development of Fistulas

Αρχική εγκατάσταση ύφεσης

- Ήπια – Μέτριας βαρύτητας νόσος:

1. Αποκλειστική εντερική σίτιση (*exclusive enteral nutrition*):

- πολυμερής ή στοιχειακή, 6-8 εβδ
- ελάττωση φλεγμονής, επούλωση βλεννογόνου, ↑θερμίδων

2. Κορτικοστεροειδή:

- σε αποτυχία EEN
- βουδεσονίδη po (ανιόν)
- πρεδνιζολόνη po 1-2 mg/kg/d (κίνδυνος εξάρτησης)

3. Αντιβιοτικά

- μετρονιδαζόλη +/- σιπροφλοξασίνη (περιπρωκτική)
- αζιθρομυκίνη + μετρονιδαζόλη (υπό μελέτη)

4. Αμινοσαλικυλικά

- τοπικά και po

Θεραπεία Συντήρησης

- Ήπια – Μέτριας βαρύτητας νόσος:

1. Αμινοσαλικυλικά (5-ASA):

- σουλφασαλαζίνη, ολσαλαζίνη, βαλσαλαζίδη (παχύ)
- μεσαλαμίνη (ειλεός)

2. Θειοπουρίνες:

- αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη
- ↓ χειρουργείου, ↓ υποτροπών, ΑΕ ανοσοκαταστολής

3. Μεθοτρεξάτη:

- IM ή po
- εξαρχής ή για κορτικοεξαρτώμενη νόσο
- φυλλικό

4. Βιολογικοί παράγοντες:

- infliximab (έγχυση), adalimumab (sc)
- A/E (αντίδραση υπερευαισθησίας)
- natalizumab, vedolizumab (νεότερα)

Σοβαρή νόσος

- Αρχική θεραπεία:

1. *Αποκλειστική εντερική σίτιση (exclusive enteral nutrition)*

2. *Κορτικοστεροειδή:*

- μεθυλπρεδνιζολόνη (IV) 1-1.5mg/kg/d
- υδροκορτιζόνη 2-4mg/kg X 4, έως 100mg
- ποτέ μονοθεραπεία

**Για κάθε
υποτροπή**

- Έναρξη και διατήρηση ύφεσης:

1. *Βιολογικοί παράγοντες:*

- infliximab (έγχυση), adalimumab (sc), certolizumab
- σε ανθεκτική και επιπλεγμένη νόσο

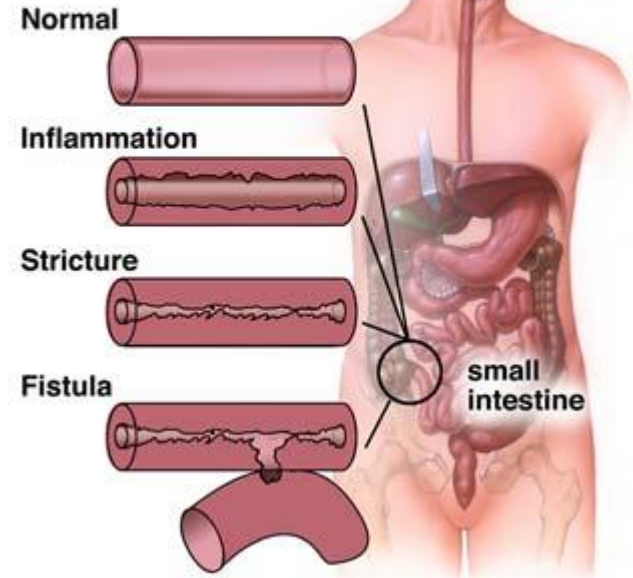
2. *Ανοσοκατασταλτικά:*

- AZA, 6-MP, MTX

Ενδείξεις χειρουργικής



Complications of Crohn's disease



- Ενδείξεις:
 - Μη απόκριση στην φαρμακευτική αγωγή
 - Επιπλοκές νόσου
- Όσο πιο εντοπισμένη πιο επιτυχής
- Υποτροπή
- Συνέχιση θεραπείας ύφεσης: 6MP/AZA

Ελκώδους κολίτιδα



Ελκώδης Κολίτιδα

Βαρύτητα και μορφές

1. Βάσει PUCAI score

2. Βάσει εντόπισης νόσου

- Πρωκτίτιδα (<15 cm από δακτύλιο)
- Αριστερή κολίτιδα και πανκολίτιδα

Πρωκτίτιδα

1. Αμινοσαλικυλικά (5-ASA):

-μεσαλαμίνη τοπικά

2. Κορτικοστεροειδή

-υδροκορτιζόνη τοπικά

-βουδεσονίδη τοπικά



- Σε αποτυχία τοπικής → συγχορήγηση 5-ASA po (μεσαλαμίνη, σουλφασαλαζίνη)

Έπια νόσος

- *Αμινοσαλικυλικά (5-ASA):*
 - ρο λήψη
 - σουλφασαλαζίνη, βαλσαλαζίδη, ολσαλαζίνη (παχύ)
 - μεσαλαμίνη (ειλεός)
 - για έναρξη ύφεσης
 - ↑δόση για διατήρηση ύφεσης
- **αντιβιοτικά – προβιοτικοί παράγοντες*
 - χωρίς απόλυτη ένδειξη

Εγκατάσταση ύφεσης

- Σε μέτρια και σε σοβαρή νόσο (οξεία κολίτιδα, ASC):

1. Κορτικοστεροειδή

- βουδεσονίδη , πρεδνιζόνη po, για 2-4 εβδομάδες
- μεθυλπρεδνιζολόνη 1-1,5 mg/kg, αν τα po αναποτελεσματικά
- σε βελτίωση 24-48 ώρες → po κορτικοστεροειδή

2. Αντιβιοτικά:

- για σοβαρή νόσο
- σιπροφλοξασίνη, μετρονιδαζόλη
- όχι στα επίσημα guidelines

Θεραπεία Συντήρησης

- Σε μέτριας βαρύτητας νόσο:

1. *Αμινοσαλικυλικά (5-ASA):*

- για διατήρηση ύφεσης

2. *Θειοπουρίνες:*

- αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη
- σε αποτυχία 5-ASA
- σε κορτικοεξαρτώμενη νόσο

- Σε σοβαρή νόσο, αρχικά (rescue):

1. *Βιολογικοί παράγοντες:*

- infliximab (έγχυση)

2. *Ανοσοτροποποιητικά:*

- κυκλοσπορίνη (IV)
- tacrolimus (po)

Θεραπεία Συντήρησης - Σοβαρή νόσος

- Διατήρηση ύφεσης μακροχρόνια:

1. *Θειοπουρίνες:*

-αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη

2. *Ανοσοτροποποιητικά:*

-κυκλοσπορίνη (IV)

-tacrolimus (po)

-προοδευτική ↓ εως 4 μήνες

***Πάντα προσθήκη αναλγητικού**
(παρακεταμόλη, μορφίνη)



Ελκώδης Κολίτιδα

Ήπια

Μέτρια

Σοβαρή

5-ASA

Κορτικοειδή

Κορτικοειδή
+
Αντιβιοτικά

5-ASA

5-ASA

AZA/6MP

Infliximab

Ανοσοτροπο-
ποιητικά

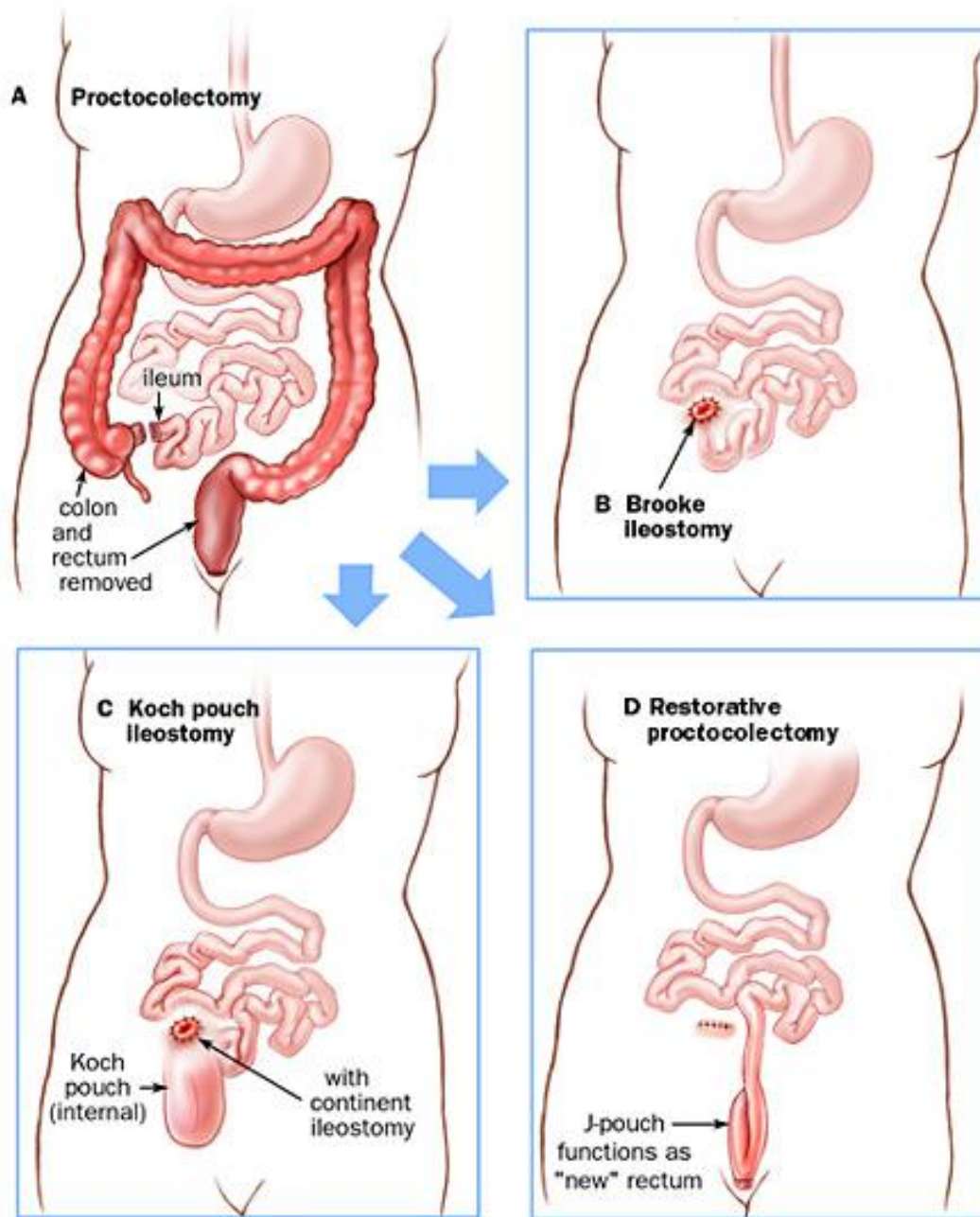
Θειοπουρίνες

Χειρουργική

- Ενδείξεις:

- | | |
|------------|---|
| -Επείγουσα | <ol style="list-style-type: none">1. Αιμορραγία2. Μη απόκριση σε κορτικοειδή (2w) – πολλές ΑΕ3. Τοξικό megacolon - διάτρηση |
| -Εκλεκτική | <ol style="list-style-type: none">1. Κορτικοανθεκτική νόσος2. Κορτικοεξαρτώμενη νόσος3. ΑΕ4. Διαταραχή στην ανάπτυξη |

Ίαση λόγω εντόπισης στο παχύ έντερο



Παρακολούθηση σε ΙΦΝΕ

- Θρέψη και ανάπτυξη
- Κίνδυνος λοιμώξεων
- Εμβολιασμοί
- Έλεγχος εξωεντερικών ενδηλώσεων
- Ψυχολογική υποστήριξη
- Κίνδυνος εκδήλωσης καρκίνου
- Ομαλή μετάβαση σε αγωγή ενηλίκων

Διατροφή και ΙΦΝΕ

- Κακή θρέψη με ποικίλη αιτιολογία
- Επεμβάσεις για όσο το δυνατόν καλύτερη ανάπτυξη

1. Αποκλειστική εντερική σίτιση

2. Συμπληρωματική εντερική σίτιση

*↑ θερμίδων, επιπλέον στοιχεία → στασιμότητα αύξησης
Διατήρηση ύφεσης*

3. Συμπληρώματα διατροφής

Ασβέστιο, βιταμίνη D, σίδηρος

4. Αλλαγή διατροφής

Ιχθυέλαια, ισορροπία λίπους-υδατανθράκων-φυτικών ινών

Εμβολιασμοί

- Μη ανοσοκατεσταλμένοι: -σχήμα ανά ηλικία
- Ανοσοκατεσταλμένοι:

-**ΠΟΤΕ** με ζώντες ιούς:  MMR
ανεμευλογιάς
πολιομυελίτιδας (Salk)

-κανονικό σχήμα για αδρανοποιημένα:

- Ηπατίτιδας Β
- Μηνιγγιτιδόκοκκου
- Πνευμονιόκοκκου
- HPV



Θεραπεία άλλων εκδηλώσεων

Οστική νόσος

- Έλεγχος με DEXA scan
- Ασβέστιο, βιταμίνη D, άσκηση
- Επανεέλεγχος ανά 1-2 έτη



Θεραπεία άλλων εκδηλώσεων



- Τοπικά αναισθητικά
- Αντιβιοτικά

Θεραπεία άλλων εκδηλώσεων

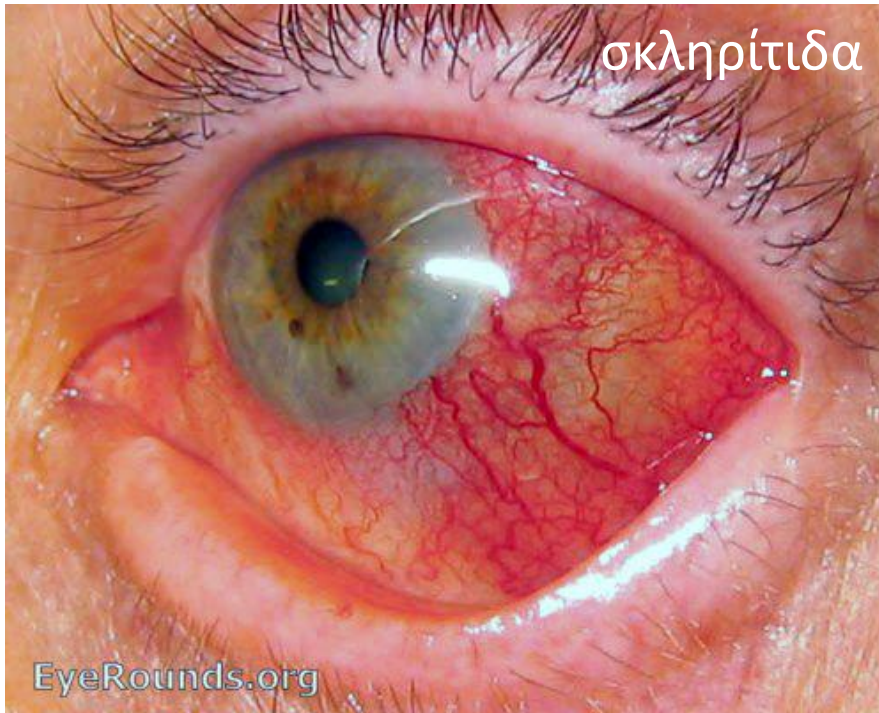
Αρθρίτιδα



- Κορτικοστεροειδή
- Θερμότητα
- Φυσιοθεραπεία

Θεραπεία άλλων εκδηλώσεων

- Οφθαλμοί



- Οφθαλμολογική
εκτίμηση

Θεραπεία άλλων εκδηλώσεων

- Οφθαλμοί



- Τοπικά στεροειδή
- Κρύα επιθέματα

Θεραπεία άλλων εκδηλώσεων

- Οφθαλμοί



ιριδοκυκλίτιδα

- Οφθαλμολογική
εκτίμηση
- Ινφλιξιμάμπη

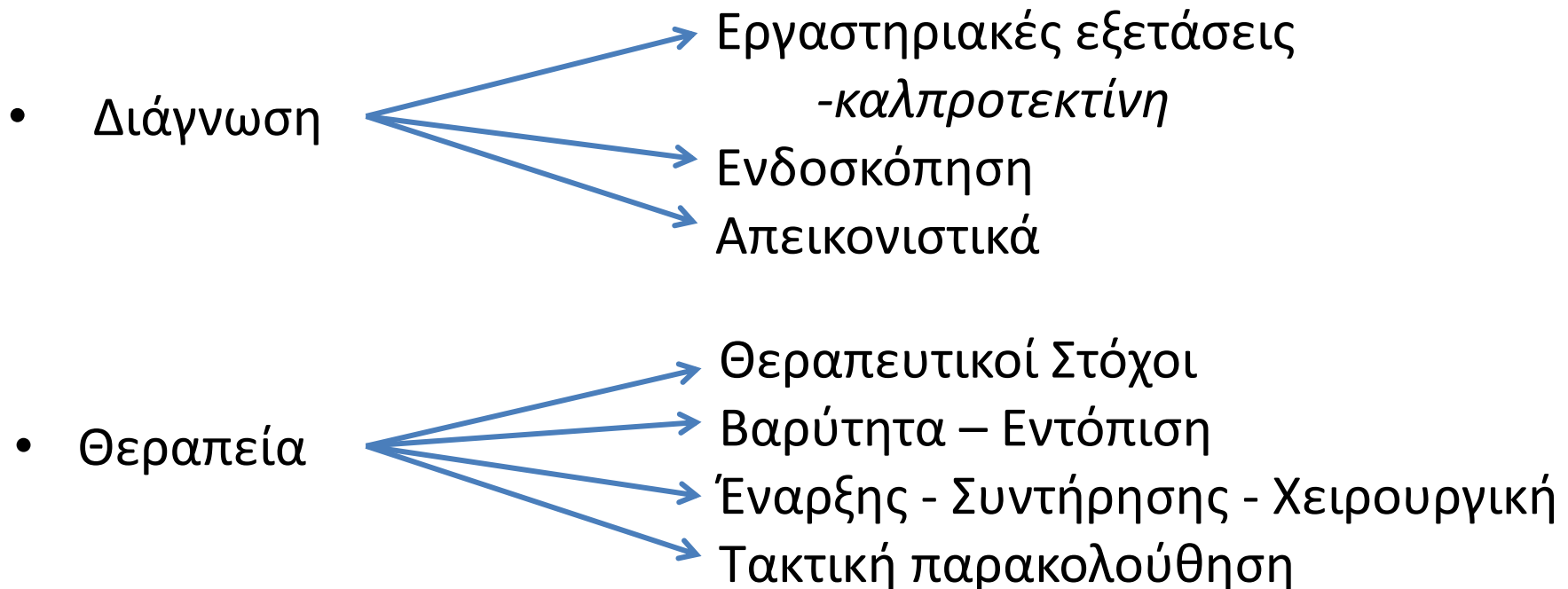
ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ...

- 25% νεοδιαγνωσθείσας ΙΦΝΕ <18 ετών
- Πολυπαραγοντική νόσος – πλήθος γονιδίων μελετώνται
- Μορφές την ΙΦΝΕ:

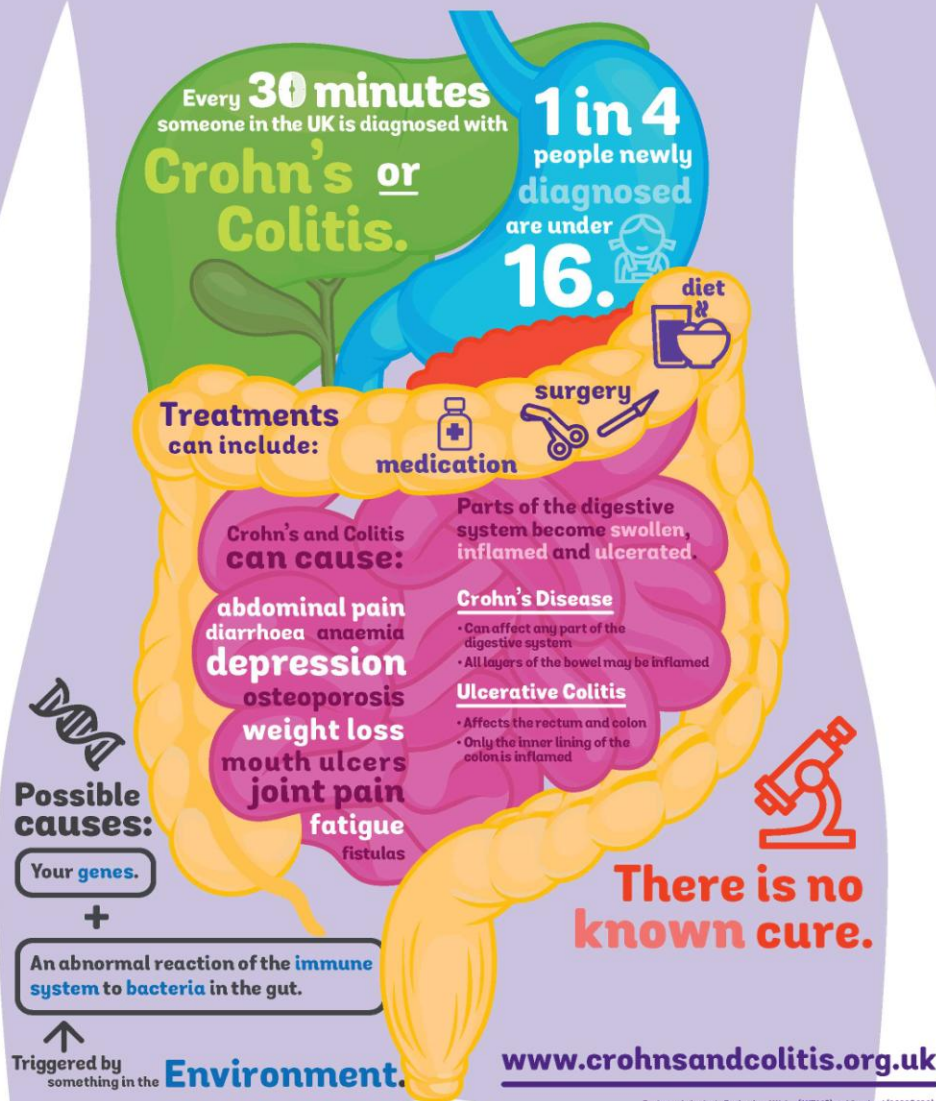
Crohn's - Ελκώδης κολίτιδα – Ενδιάμεση κολίτιδα

- Διαφορές σε εντόπιση και εικόνα →

Αντιμετώπιση σαν 2 διαφορετικά νοσήματα



300,000 people in the UK have Crohn's Disease or Ulcerative Colitis – the two main forms of Inflammatory Bowel Disease.



Ευχαριστούμε
για την
προσοχή σας!

Βιβλιογραφία

1. Mărginean CO, Meliț LE, Mocanu S, Mărginean MO. Inflammatory bowel diseases: a burden in pediatrics: Case series and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(11):e6329.
2. Levine YY, Koletzko J, Turner D. [ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2016 Oct 2;54(10):728-732.
3. Ashton JJ, Coelho T, Ennis S, Vadgama B, Batra A, Afzal NA, Beattie RM. Endoscopic Versus Histological Disease Extent at Presentation of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Feb;62(2):246-51.
4. Fell JM, Muhammed R, Spray C, et al. Management of ulcerative colitis. *Arch Dis Child* 2016;101:469–474
5. Kammermeier J, Morris M-A, Garrick V, et al., Management of Crohn's disease, *Arch Dis Child* 2015; 475-480
6. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015 Nov;169(11):1053-60.
7. Moran CJ, Klein C, Muise AM, Snapper SB. Very early-onset inflammatory bowel disease: gaining insight through focused discovery. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 May;21(5):1166-75.

Βιβλιογραφία (2)

8. Degraeuwe PL, Beld MP, Ashorn M, Canani RB, Day AS, Diamanti A, Fagerberg UL, Henderson P, Kolho KL, Van de Vijver E, van Rheenen PF, Wilson DC, Kessels AG. Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Mar;60(3):339-346.
9. Ruemmele FM, Hyams JS, Otley A, et al. Outcome measures for clinical trials in paediatric IBD: an evidence-based, expert-driven practical statement paper of the paediatric ECCO committee. *Gut* 2015;64:438–446
10. Huang M, Rose E. Pediatric inflammatory bowel disease in the emergency department: managing flares and long-term complications. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2014 Jul;11(7):1-16.
11. Mentzel HJ, Reinsch S, Kurzai M, Stenzel M. Magnetic resonance imaging in children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 7;20(5):1180-91.
12. Rabizadeh S, Dubinsky M. Update in pediatric inflammatory bowel disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013 Nov;39(4):789-99.
13. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:55

Βιβλιογραφία (3)

14. Patel P, Ormanoski M, Hoadley KM. Magnetic Resonance Enterography Findings in Crohn's disease in the Pediatric Population and Correlation with Fluoroscopic and Multidetector Computed Tomographic Techniques. J Clin Imaging Sci. 2011;1:41.
15. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. Inflamm Bowel Dis. 2011 Jan;17(1):423-39
16. Jonathan S. Levine, Robert Burakoff, Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease, Gastroenterol Hepatol (N Y) 2011 Apr; 7(4): 235–241
17. Shikhare G, Kugathasan S. Inflammatory bowel disease in children: current trends. J Gastroenterol. 2010 Jul;45(7):673-82.
18. Diefenbach KA, Breuer CK. Pediatric inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2006 May 28;12(20):3204-12.
19. Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41(4):416-421

Βιβλιογραφία (4)

- Από το internet:

- UpToDate*:

1. Overview of the management of Crohn disease in children and adolescents

<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-crohn-disease-in-children-and-adolescents>

2. Management of mild to moderate ulcerative colitis in children and adolescents

<https://www.uptodate.com/contents/management-of-severe-or-refractory-ulcerative-colitis-in-children-and-adolescents>

3. Management of severe or refractory ulcerative colitis in children and adolescents

<https://www.uptodate.com/contents/management-of-mild-to-moderate-ulcerative-colitis-in-children-and-adolescents>

- Άλλες σελίδες:

1. CCFA Types of Medications for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis

<http://www.crohnscolitisfoundation.org/resources/types-of-medications.html>

2. NASPGHAN – Inflammatory Bowel Disease

<http://www.naspghan.org/content/53/en/Inflammatory-Bowel-Disease>