



Παθογένεια και διαγνωστική προσέγγιση ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου στην παιδική ηλικία

Σαμαρτζή Πετρίνα¹, Κατσάρας Γεώργιος²

1. *Ειδικευόμενη Ιατρός, Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πέλλας – Νοσοκομειακή Μονάδα Έδεσσας*
2. *Ιατρός, MSc, MRes, PhD, Επιμελητής Β' ΕΣΥ Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πέλλας – Νοσοκομειακή Μονάδα Έδεσσας*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μία ομάδα διαταραχών που κοινό τους χαρακτηριστικό είναι η φλεγμονή της πεπτικής οδού, συμπεριλαμβανομένης της νόσου Crohn (NC) και της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ). Ο σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η ανασκόπηση της σαξονικής βιβλιογραφίας αναφορικά με την επιδημιολογία, την παθογένεια και την διάγνωση των ΙΦΝΕ. Τα τελευταία χρόνια, η επίπτωση της NC φαίνεται να αυξάνεται, ενώ αυτή της ΕΚ παραμένει αμετάβλητη. Η γενετική προδιάθεση του ατόμου, το εξωτερικό περιβάλλον, η εντερική μικροβιακή χλωρίδα και οι ανοσολογικές αποκρίσεις εμπλέκονται στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Τα κλινικά συμπτώματα και σημεία με τα οποία παρουσιάζονται οι ΙΦΝΕ είναι στην πλειονότητά τους κοινά σε όλες τις κατηγορίες. Καμία εργαστηριακή εξέταση δεν είναι παθογνωμονική για τις ΙΦΝΕ, ενώ η καλπροτεκτίνη κοπράνων είναι πιο αξιόπιστος δείκτης ως προς την διάγνωση σε σχέση με τους άλλους δείκτες φλεγμονής. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι απεικόνισης, με πιο πρόσφατη την ενδοσκόπηση με κάψουλα, με την κάθε μία να υπερέχει της άλλης ανάλογα το στάδιο και τις εκδηλώσεις της νόσου. Η αλλαγή του τρόπου ζωής τις τελευταίες δεκαετίες έχει οδηγήσει στην αύξηση των ΙΦΝΕ στην παιδική ηλικία. Οι εξελίξεις της βιοϊατρικής τεχνολογίας έχουν οδηγήσει σε νέες μεθόδους, εργαστηριακές και απεικονιστικές, με αποτέλεσμα πιο αξιόπιστη διαγνωστική προσέγγιση.

Λέξεις Κλειδιά: Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου, νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα, παιδική ηλικία.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Κατσάρας Γεώργιος, Τέρμα Εγνατίας, 58200 Έδεσσα, τηλ: 6939193901, e-mail: gkatsaras84@gmail.com

Pathogenesis and diagnostic approach of idiopathic inflammatory bowel diseases in childhood

Samartzi Petrina¹, Katsaras Georgios²

1. *Resident Doctor, Paediatric Department, General Hospital of Pella – Hospital Unit of Edessa, Edessa, Greece*
2. *MD, MSc, MRes, PhD, Consultant in Paediatrics, Paediatric Department, General Hospital of Pella – Hospital Unit of Edessa, Edessa, Greece*

ABSTRACT

Idiopathic inflammatory bowel disease (IBD) is a group of disorders whose common feature is inflammation of the gastrointestinal tract, including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The purpose of this article is to review the Saxon literature regarding the epidemiology, pathogenesis and diagnosis of IBD. In recent years, the incidence of CD seems to be increasing, while that of UC remains unchanged. The genetic predisposition, the external environment, the intestinal microbial flora and the immune responses are involved in the pathogenesis of IBD. Most of the clinical symptoms and signs of IBD are common in all categories. No laboratory test is pathognomonic for IBD, and faecal calprotectin is a more reliable biomarker regarding diagnosis than other inflammatory markers. There are many imaging modalities, with most recent the capsule endoscopy, each of which is superior to the other depending on the stage and manifestations of the disease. Lifestyle changes in recent decades have led to an increased incidence in IBD in childhood. Advances in biomedical technology have led to new methods, laboratory and imaging, resulting in a more reliable diagnostic approach.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Crohn disease, ulcerative colitis, childhood.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μία ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή της πεπτικής οδού, συμπεριλαμβανομένης της νόσου Crohn (NC) και της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ).¹ Οι ΙΦΝΕ μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, με το ανώτατο όριο ηλικίας διάγνωσης να είναι η δεύτερη και τρίτη δεκαετία της ζωής. Στην παιδική ηλικία, η συχνότητά τους αυξάνεται από το πρώτο έτος της ζωής, με τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισής τους να παρατηρούνται στην εφηβεία. Περίπου το 25% όλων των διαγνώσεων γίνονται τις πρώτες δύο δεκαετίες της ζωής.²

Γενικά η ΕΚ είναι πιο συχνή από τη NC στην προσχολική ηλικία, ενώ η δεύτερη είναι 3 φορές συχνότερη από την πρώτη σε μεγαλύτερα παιδιά σε πολλές περιπτώσεις. Παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια (1,5:1) σε προεφηβικούς ασθενείς με NC, σε αντίθεση με τους ενήλικες όπου υπερισχύουν οι γυναίκες.² Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των τελευταίων επιδημιολογικών δεδομένων, καθώς και η παρουσίαση των παθογενετικών μηχανισμών και της διαγνωστικής προσέγγισης των ΙΦΝΕ στην παιδική ηλικία. Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Google

Scholar με τη χρήση λέξεων κλειδιών: inflammatory bowel disease, crohn's disease, ulcerative colitis, childhood.

Επιδημιολογία

Η πραγματική συχνότητα και ο επιπολασμός είναι περίπου 2,1-15:100.000 παιδιά για τη NC και 2,2-4,5:100.000 παιδιά για την ΕΚ.¹ Τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται αυξανόμενη επίπτωση σε χώρες που παραδοσιακά δεν αναφέρονταν περιπτώσεις ΙΦΝΕ, όπως στην Ταϊβάν και την Κίνα. Επιπλέον, τα παιδιά οικογενειών που μεταναστεύουν από τον αναπτυσσόμενο κόσμο προς τον ανεπτυγμένο εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά ΙΦΝΕ.² Υπάρχει σαφής απόδειξη ότι η συχνότητα εμφάνισης στον παιδιατρικό πληθυσμό αυξάνεται, ειδικά για τη NC. Έχει παρατηρηθεί αυξημένο ποσοστό επίπτωσης της NC στην καναδική επαρχία Οντάριο από 9,5 σε 11,4 ανά 100.000 παιδιά ετησίως σε διάστημα 11 ετών (έως το 2005). Ωστόσο, η επίπτωση της ΕΚ σε αυτή τη περίοδο παρέμεινε αμετάβλητη (από 4,1 σε 4,2 ανά 100.000 παιδιά).³ Στην Αυστραλία, έχουν δειχθεί σαφώς αυξανόμενα ποσοστά στα παιδιά, δεκαπλάσια όσον αφορά τη NC σε χρονικό διάστημα 30 ετών (έως το 2001).⁴ Επιπλέον, παρατηρήθηκε εντεκαπλάσια αύξηση της ΕΚ στα παιδιά στην ίδια περιοχή, κυρίως τις δεκαετίες του '90 και του 2000.⁵ Σε

εντεκαετή μελέτη (1995-2006) στην Β. Καλιφόρνια παρατηρήθηκε εντυπωσιακή αύξηση της επίπτωσης της ΕΚ, κυρίως σε Ισπανούς και Ασιάτες.⁶ Δεν είναι σαφές γιατί έχει αυξηθεί η συχνότητα των ΙΦΝΕ τις τελευταίες δεκαετίες. Παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί είναι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, η διατροφή, η αστικοποίηση και άλλες περιβαλλοντικές αλλαγές.²

Η θνησιμότητα κυμαίνεται από 1,4 έως 5 φορές στον γενικό πληθυσμό. Το μεγαλύτερο μέρος αυτής της αύξησης φαίνεται να αφορά σε ασθενείς με ΝC. Συχνή αιτία θανάτου σε άτομα με ΙΦΝΕ είναι η ίδια η νόσος με τις επιπλοκές της από το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ).⁷

Παθογένεια

Αν και η αιτιολογία των ΙΦΝΕ παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, έχει δείχθει ότι η γενετική προδιάθεση του ατόμου, το εξωτερικό περιβάλλον, η εντερική μικροβιακή χλωρίδα και οι ανοσολογικές αποκρίσεις εμπλέκονται στην παθογένεια των ΙΦΝΕ.⁸

Γενετική

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες ο αριθμός των γονιδίων που σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ ανέρχεται στα 163, εκ των οποίων 110 σχετίζονται και με τις δύο νόσους, 30 με τη ΝC και 23 με την ΕΚ.⁹ Το πρώτο γονίδιο που σχετίστηκε με την ΝC είναι το NOD2, το οποίο συμμετέχει σε μονοπάτια όπως η ρύθμιση της απόκρισης των Τ κυττάρων.¹⁰ Γενετικές αναλύσεις έχουν δείξει πως η αυτοφαγία

παίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στις ανοσολογικές αποκρίσεις που παρατηρούνται στις ΙΦΝΕ, και αναφέρονται δύο γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία, τα ATG16L1 και IRGM.¹¹ Έχει αποδειχτεί η συσχέτιση των Th17 και IL-23 στην παθογένεια των ΙΦΝΕ, με τους γονιδιακούς τύπους IL23R, IL12B, JAK2 και STAT3 να έχουν ταυτοποιηθεί τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝC.¹² Διαταραχές στη λειτουργία της IL-10 έχουν επίσης συσχετιστεί με τις ΙΦΝΕ.¹³

Περιβάλλον

Ένας μεγάλος αριθμός περιβαλλοντικών παραγόντων θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για ΙΦΝΕ, συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος, της διατροφής, των ναρκωτικών, της γεωγραφίας, του κοινωνικού άγχους και του ψυχολογικής κατάστασης.¹⁴ Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν την προστατευτική επίδραση του βαρέως καπνίσματος στην ανάπτυξη ΕΚ με χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής.¹⁵ Σε αντιδιαστολή, το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για ΝC και σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικής νόσου.¹⁶ Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι συχνή στη διάγνωση ασθενών με ΙΦΝΕ, μάλιστα η χαμηλή βιταμίνη D συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής τους.¹⁷ Επιπλέον, η υψηλή δόση, η παρατεταμένη διάρκεια λήψης και η συχνή χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης.

Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η χρήση αντιβιοτικών αποτελεί σημαντικό παράγοντα μέσω της επίδρασής τους στο μικροβίωμα.¹⁸ Άτομα με χαμηλότερα επίπεδα άγχους έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Οι διάφορες συνιστώσες του άγχους, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης και της νευρικότητας-ανησυχίας, μπορεί να παίξουν σημαντικό ρόλο στην επιδείνωση της νόσου.¹⁹ Η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί επίσης να συμβάλλει στον κίνδυνο εμφάνισης των ΙΦΝΕ. Η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισής τους στις αναπτυσσόμενες χώρες συμβαδίζει με την ανάπτυξη της βιομηχανίας.²⁰

Μικροβιακοί παράγοντες

Το μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου αποτελείται από περίπου 1150 είδη βακτηρίων, με κάθε άτομο να φιλοξενεί περίπου 160 είδη.²¹ Υπάρχει σημαντικά μειωμένη βιοποικιλότητα στο μικροβίωμα ασθενών με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με αυτό των υγιών ατόμων.²² Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι το μικροβίωμα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι ασταθές.²³ Στη NC το μικροβίωμα χαρακτηρίζεται από μια σχετική έλλειψη *Firmicutes* και *Bacteroidetes*, και υπερεκπροσώπηση εντεροβακτηρίων. Στην EK, έχει αναφερθεί μείωση του *Clostridium spp.* και αύξηση της *Escherichia coli*.²⁴

Ανοσολογικοί παράγοντες

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι οι δυσλειτουργίες της φυσικής και ειδικής

ανοσίας συμβάλλουν στην παθολογική φλεγμονώδη αντίδραση του εντέρου στους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η NC θεωρείται ότι σχετίζεται με την τύπου Th1 απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ η ελκώδης κολίτιδα έχει συσχετιστεί με την τύπου Th2 απάντηση.²⁵

Η φυσική ανοσία περιλαμβάνει μια μεγάλη ποικιλία διαφορετικών τύπων κυττάρων, όπως των επιθηλιακών κυττάρων, των ουδετερόφιλων, των δενδριτικών κυττάρων, των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των φυσικών κυττάρων φονέων.²⁶ Αυτή η μορφή ανοσίας ξεκινά με την αναγνώριση μικροβιακών αντιγόνων, μέσω υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων, συμπεριλαμβανομένων των TLRs στην κυτταρική επιφάνεια και των NOD υποδοχέων στο κυτταρόπλασμα.²⁷ Μελέτες έχουν δείξει ότι η συμπεριφορά των κυττάρων που συμμετέχουν στην φυσική ανοσία και την έκφραση και λειτουργία και των δύο τύπων υποδοχέων μεταβάλλονται σημαντικά σε άτομα με ΙΦΝΕ.⁸

Αντίθετα, η ειδική ανοσία είναι πολύ συγκεκριμένη, συχνά απαιτεί αρκετές ημέρες για να ανταποκριθεί και εξαρτάται από τον τύπο και τον αριθμό των T κυττάρων. Τα Th1 κύτταρα, που ενεργοποιούνται από την IL-12, παράγουν υψηλή ποσότητα IFN- γ , ενώ τα Th2 κύτταρα απελευθερώνουν IL-4, IL-5 και IL-13.²⁸ Θεωρείται ότι μια μη φυσιολογική Th1 ανοσοαπόκριση προκαλεί εντερική

φλεγμονή στη NC, και έχει παρατηρηθεί ότι τα T κύτταρα του βλεννογόνου ασθενών με NC παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες IL-2 και IFN- γ από εκείνα ασθενών με ΕΚ ή ασθενών-μαρτύρων.²⁹ Υψηλά επίπεδα της IL-17A έχουν ανιχνευθεί με την ίδια συχνότητα στον εντερικό βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με το φυσιολογικό έντερο.³⁰

Κατηγοριοποίηση

Οι περιπτώσεις ΙΦΝΕ υποκατηγοριοποιούνται σε τρεις κλινικές ομάδες σύμφωνα με καθιερωμένα κλινικά, βιοχημικά, ακτινολογικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά κριτήρια. Αυτές είναι η NC, η ΕΚ και η μη καθορισμένη κολίτιδα (ΜΚΚ).³¹

Η NC ορίζεται ως η παρουσία ασυνεχούς χρόνιας φλεγμονής, επιβεβαιωμένης ιστολογικά, ενδοσκοπικά και με κλινικές, βιοχημικές και ακτινολογικές ενδείξεις, όλου του γαστρεντερικού σωλήνα.³² Τα πιο συχνά σημεία εντόπισης είναι ο τελικός ειλεός και η περιπρωκτική περιοχή. Η φλεγμονή του εντέρου είναι διατοιχωματική.⁸

Η ΕΚ ορίζεται ως η παρουσία συνεχούς φλεγμονής που περιορίζεται στο κόλον και επεκτείνεται πλησίον του εμπλεκόμενου ορθού. Αποτελεί μια ιστολογικά τυπική χρόνια φλεγμονή που προσβάλλει μόνο τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου.³²

Η ΜΚΚ ορίζεται ως φλεγμονώδης κολίτιδα που περιλαμβάνει τόσο ενδοσκοπικά όσο και μικροσκοπικά ευρήματα τα οποία ανήκουν τόσο στην NC όσο και στην ΕΚ. Επιπλέον, δεν

παρατηρούνται ακτινολογικές, ενδοσκοπικές ή ιστολογικές ενδείξεις προσβολής του λεπτού εντέρου.³²

Διάγνωση

Κλινική εικόνα

Τα κλινικά συμπτώματα και σημεία με τα οποία παρουσιάζονται οι ΙΦΝΕ είναι, στην πλειονότητά τους, κοινά για όλες τις κατηγορίες (Πίνακας 1). Ωστόσο, σε κάθε κατηγορία επικρατούν διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις.³³

Νόσος Crohn

Τα κύρια συμπτώματα τα οποία χαρακτηρίζουν την νόσο σε οποιαδήποτε ηλικία είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ανορεξία και η απώλεια βάρους.³⁴ Οι ασθενείς λιγότερο συχνά μπορεί να εμφανίσουν πυρετό, αιματοχεσία, ληθαργικότητα, ναυτία-έμετο, δυσκοιλιότητα, έλκη, ψυχιατρικές διαταραχές, δευτεροπαθή αμηνόρροια.³⁵ Από τις πιο σημαντικές επιπλοκές της νόσου αποτελούν η καθυστέρηση στην ανάπτυξη, η καθυστερημένη εφηβεία, τα περιπρωκτικά συρίγγια και αποστήματα, καθώς και οι στενώσεις ΓΕΣ.³⁴

Ελκώδης κολίτιδα/ Μη καθορισμένη κολίτιδα

Στις δύο αυτές κατηγορίες κυριαρχούν η διάρροια με απώλεια αίματος, το κοιλιακό άλγος και η απώλεια σωματικού βάρους. Οι υπόλοιπες κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται με μικρότερη συχνότητα. Χαρακτηριστική είναι η πιθανότητα εμφάνισης τοξικού

μεγάκολου, καθώς και η απουσία του πυρετού.³⁵

Χαρακτηριστικές είναι και οι εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ (Πίνακας 1).³³

Φυσική εξέταση

Κατά την γενική εξέταση αξιολογούνται η γενική κατάσταση, η διατροφική κατάσταση (σωματομετρικά), και τα ζωτικά σημεία.³⁶ Αν και οι ΙΦΝΕ χαρακτηρίζονται από απώλεια βάρους, σε μια μελέτη στην Αμερική παρατηρήθηκε ότι το 1/5 των παιδιών με NC και το 1/3 των παιδιών με EK είναι υπέρβαρα και παχύσαρκα.³⁷ Κατά την εξέταση της κοιλίας είναι δυνατόν να εντοπιστεί ψηλαφητή μάζα, διάταση, ευαισθησία, μεταλλικοί εντερικοί ήχοι (λόγω απόφραξης) και ηπατομεγαλία. Χαρακτηριστικά ευρήματα στην περιπρωκτική περιοχή αποτελούν οι δερματικές πτυχές, οι σχισμές, τα συρίγγια και τα απόστημα. Τέλος, κατά την φυσική εξέταση είναι δυνατή η παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων όπως αφθώδη έλκη, αρθροπάθεια, ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, οξεία ουδετεροφιλική δερμάτωση, εκδηλώσεις χρόνιας ηπατικής νόσου, και μεταβολική νόσος των οστών.³⁶

Εργαστηριακά ευρήματα

Εξέταση κοπράνων

Η εξέταση των κοπράνων γίνεται με σκοπό να αποκλειστούν βακτηριακά, ιογενή ή

παρασιτολογικά αίτια της διάρροιας (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*). Σκόπιμο είναι να γίνει έλεγχος για *Clostridium difficile*, ακόμη και αν δεν έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικού. Η παρουσία μικροσκοπικής αιμορραγίας ή λευκοκυττάρων μπορεί να ενισχύσει την ένδειξη για ενδοσκόπηση, ακόμα και όταν ο ασθενής δεν έχει ιστορικό απώλειας αίματος από τα κόπρανα. Ο προσδιορισμός των επιπέδων λακτοφερρίνης και α1-αντιθρυψίνης συμβάλλει στον αποκλεισμό της εντερικής φλεγμονής. Μια απλή και αξιόπιστη δοκιμασία για την μέτρηση της ενεργότητας των ΙΦΝΕ, ίσως καλύτερη για την EK παρά για την NC, αποτελεί ο προσδιορισμός της καλπροτεκτίνης κοπράνων.³⁶ Ο δείκτης αυτός εμφανίζεται αυξημένος, είναι πιο αξιόπιστος ως προς την διάγνωση σε σχέση με τους άλλους δείκτες φλεγμονής, και δίνει τη δυνατότητα διάκρισης των ΙΦΝΕ από άλλες εξωεντερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις.³¹

Αιματολογικές εξετάσεις

Στις παραμέτρους που ελέγχονται συμπεριλαμβάνεται η γενική αίματος όπου ανευρίσκεται μειωμένη τιμή αιμοσφαιρίνης ή αυξημένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων.³¹ Η φερριτίνη εντοπίζεται αυξημένη σε ενεργό νόσο. Ωστόσο, μπορεί να είναι και φυσιολογική ακόμα και σε σοβαρή έλλειψη σιδήρου. Για την αξιολόγηση της αναιμίας χρησιμοποιείται επιπλέον ο

κορεσμός της τρανσφερρίνης και ο sTfR.³⁶ Οι δείκτες οξείας φάσης της φλεγμονής όπως οι ΤΚΕ και CRP είναι αυξημένοι σε ενεργό νόσο.^{31,36} Ένδειξη δυσαπορρόφησης αποτελεί η μειωμένη τιμή των βιταμινών Β12, Α, D, Ε, φυλλικού οξέος και ψευδαργύρου.^{33,36} Στα πλαίσια προσβολής του ήπατος και της χοληδόχου κύστεως, η λειτουργία του ήπατος (ALT, AST, γ-GT, χολερυθρίνη, αλβουμίνη) είναι αρνητικά επηρεασμένη.^{31,36} Χαρακτηριστική είναι η μείωση της λευκωματίνης, η οποία είναι ανάλογη της σοβαρότητας της νόσου. Ο έλεγχος περιλαμβάνει επίσης τον προσδιορισμό ουρίας, κρεατινίνης, γλυκόζης αίματος, ηλεκτρολυτών, Ca, Mg.³³

Στις μη κατηγοριοποιημένες περιπτώσεις, ο προσδιορισμός των αντισωμάτων p-ANCA και ASCA μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος στη διαφορική διάγνωση. Θετικά p-ANCA και αρνητικά ASCA υποδηλώνουν ΕΚ, ενώ αρνητικά p-ANCA και θετικά ASCA υποδηλώνουν ΝΚ. Οι δοκιμασίες αυτές έχουν προστιθέμενη αξία όταν υπάρχουν παθολογικά ευρήματα, χωρίς όμως οριστική διάγνωση. Νεότεροι δείκτες αποτελούν τα αντισώματα anti-I2, anti-OmpC, anti-OmpW, anti-CBir1 τα οποία μπορεί να ανιχνευθούν σε παιδιά που έχουν αρνητικές τις αναφερθείσες ορολογικές δοκιμασίες.^{31,36}

Ενδοσκόπηση

Η ενδοσκόπηση επιτρέπει την άμεση οπτικοποίηση του γαστρεντερικού

βλεννογόνου και, ακόμη και αν δεν υπάρχουν παθολογικές βλάβες, στοιχείων που είναι ιδιαίτερος ενδεικτικά τόσο για την ΝΚ όσο και για την ΕΚ. Η ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού και η κολονοσκόπηση ενδείκνυνται σε όλα τα παιδιά με υποψία για ΙΦΝΕ. Δεδομένα σχετικά με την εντόπιση, τη σοβαρότητα και την εξέλιξη της νόσου μπορεί να οδηγήσουν σε μια πιο πιθανή διάγνωση. Γίνεται έλεγχος για έλκη, φλεγμονή, αιμορραγία και στενώσεις. Μέσω της ενδοσκόπησης είναι δυνατή η λήψη πολλαπλών βιοψιών από φυσιολογικό και μη βλεννογόνο. Αυτό είναι απαραίτητο για την αξιολόγηση της επέκτασης της νόσου.³⁸ Σε σοβαρές ή οξείες καταστάσεις η εφαρμογή της είναι περιορισμένη λόγω του αυξημένου κινδύνου διάτρησης. Σε περίπτωση φτωχής απάντησης στην συνήθη θεραπεία, η ενδοσκόπηση δίνει την δυνατότητα εντόπισης λοίμωξης από CMV ή *Clostridium difficile*.³⁶

Ενδοσκόπηση με κάψουλα

Αποτελεί μια σχετικά πρόσφατη μέθοδο ενδοαυλικής απεικόνισης του λεπτού εντέρου. Ο ασθενής καταπίνει μια κάψουλα διαστάσεων 26mm x 11mm, η οποία μεταδίδει εικόνες με ραδιοσυχνότητα σε έναν αισθητήρα που φέρει ο ασθενής στη μέση του.³⁹ Η μέθοδος δίνει τη δυνατότητα εντόπισης βλαβών που δεν είναι εμφανείς με άλλες μεθόδους απεικόνισης. Επίσης είναι δυνατή η αξιολόγηση τμημάτων που δεν είναι

προσβάσιμα με άλλες μεθόδους χωρίς την ανάγκη προετοιμασίας του εντέρου, καταστολή ή αναισθησία και χωρίς την χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας.³⁸ Η μέθοδος ενδείκνυται για την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς με NC και καθυστερημένη ανάπτυξη, καθώς και για την διαφοροποίηση της NC από την ΕΚ σε ασθενείς που υπάγονται σε μη ταξινομημένες περιπτώσεις. Ωστόσο, η μη ελεγχόμενη πορεία της κάψουλας έχει ως αποτέλεσμα την μη απεικόνιση κάποιων αλλοιώσεων. Επιπλέον είναι αδύνατη η λήψη βιοψίας, ενώ υπάρχει πιθανότητα απόφραξης σε ασθενείς με προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά ή κάποια στένωση.³⁹

Κατά την ενδοσκόπηση λαμβάνονται ως ρουτίνα τυχαίες βιοψίες από όλα τα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα (τελικός ειλεός, ανιόν κόλον, εγκάρσιο κόλον, κατιόν κόλον, σιγμοειδές και ορθό), συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που ενδοσκοπικά φαίνονται φυσιολογικά. Τα δείγματα αυτά στη συνέχεια αξιολογούνται ιστοπαθολογικά (Πίνακας 2).^{33,36}

Στην ΕΚ παρατηρείται κυρίως διήθηση από λεμφοκύτταρα, κύτταρα πλάσματος και κοκκιοκύτταρα. Η διάγνωση γίνεται στο 75% των περιπτώσεων με δύο ή τρεις από τις τέσσερις ακόλουθες μικροσκοπικές αλλαγές: α) σοβαρή μειωμένη πυκνότητα κρυπτών, β) σοβαρή αρχιτεκτονική παραμόρφωση κρυπτών, γ) ακανόνιστη επιφάνεια

βλεννογόνου, δ) σοβαρή διάχυτη διαβλεννογόνια φλεγμονή με απουσία γνήσιων κοκκιωμάτων.⁴⁰ Επίσης, παρατηρείται μείωση των κυττάρων που εκκρίνουν βλέννη.⁴¹ Η νόσος εντοπίζεται στο κόλον, με φλεγμονώδη επέκταση από το ορθό προς το εγγύς κόλον.⁴² Τα παιδιά που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία συνήθως παρουσιάζουν υφολική ή εκτεταμένη κολίτιδα αλλά με λιγότερο σοβαρή φλεγμονή, μικρότερη βλάβη του επιθηλίου και λιγότερες διαταραχές της αρχιτεκτονικής απ' ό,τι οι ενήλικες με ΕΚ. Όσο τα παιδιά πλησιάζουν προς την ενηλικίωση, ο βαθμός της φλεγμονής και η αρχιτεκτονική παραμόρφωση προσεγγίζουν εκείνα των ενηλίκων. Ωστόσο, στις βιοψίες του ορθού, παρατηρείται παρόμοια φλεγμονή ανεξάρτητα από την ηλικιακή ομάδα.⁴³ Οι τμηματικές βλάβες δεν είναι χαρακτηριστικές για την ΕΚ, αλλά η παρουσία τους και η απουσία χρονιότητας στις βιοψίες δεν είναι ασύνηθες φαινόμενο, ειδικά σε μικρά παιδιά κατά την διάγνωση ή την διάρκεια της θεραπείας. Εντούτοις, η παρουσία φυσιολογικού βλεννογόνου ανάμεσα σε φλεγμονώδεις περιοχές αποκλείει την διάγνωση της ΕΚ, με εξαίρεση την αριστερή κολίτιδα με συμμετοχή του τυφλού. Μερικές μικρές διαβρώσεις του ανώτερου ΓΕΣ ή του λεπτού εντέρου δεν αποκλείουν τη διάγνωση της ΕΚ, επειδή αυτά μπορεί να βρεθούν σε σημαντικό ποσοστό υγιών ατόμων, ενώ

επίσης κάποιος βαθμός μη ειδικής φλεγμονής σε αυτά τα σημεία του ΓΕΣ είναι επιτρεπτός στην ΕΚ.³¹

Η ΝC μπορεί να παρουσιαστεί οπουδήποτε στο ΓΕΣ.⁴² Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΝC η προσβολή του ανώτερου ΓΕΣ είναι συχνότερη απ' ό,τι στους ενήλικες. Εστιακή φλεγμονή μπορεί να εντοπιστεί στον οισοφάγο, το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο.⁴³ Ωστόσο, συχνή είναι και η φλεγμονή στο ορθό.⁴² Η ΝC στα παιδιά σχετίζεται περισσότερο με κολίτιδα και λιγότερο με ειλεΐτιδα. Όταν η ασθένεια είναι σοβαρή, όλες οι βιοψίες που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια μιας μόνο κολonosκόπησης τείνουν να εμφανίζουν χρόνια φλεγμονή (με ή χωρίς ουδετερόφιλα), συμπεριλαμβανομένων του βλεννογόνο του ορθού, το οποίο εισάγει δυσκολίες στη διαφοροποίηση μεταξύ ΝC και ΕΚ. Σε μια τέτοια περίπτωση, η εστιακή κατανομή της φλεγμονής θέτει πολύ ισχυρά την υποψία για ΝC.⁴³ Ενδοσκόπηση του τελικού ειλεού με βιοψίες πρέπει πάντα να επιχειρείται, καθώς μπορεί να εμφανιστεί μεμονωμένη φλεγμονή ειλεού με φυσιολογικό παχύ έντερο σε έως και 9% των παιδιών με ΝC. Η εντόπιση συγκεκριμένων βλαβών, όπως κοκκιώματα από γιγαντιαία κύτταρα ή αφθώδη έλκη μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση για ΝC που διαφορετικά θα είχε διαφύγει στο 11-29% των περιπτώσεων.⁴² Τα κοκκιώματα εντοπίζονται μόνο στη ΝC. Η συχνότητα των κοκκιωμάτων είναι υψηλότερη στα παιδιά

από ό,τι στους ενήλικες.⁴³ Τα αφθώδη έλκη είναι τυπικά για τη ΝC και σπάνια παρατηρούνται σε ΕΚ. Βαθιά ελικοειδή έλκη και εικόνα «λιθόστρωτου» οπουδήποτε στο ΓΕΣ χαρακτηρίζουν τη ΝC. Ειλεΐτιδα παρουσία φυσιολογικής εμφάνισης στο τυφλό, ή η παρουσία ελκών ειλεού, είναι σύμφωνη με τη διάγνωση της ΝC.³¹ Ως μεμονωμένο εύρημα, η εστιακά γαστρίτιδα (ΕΓ), η οποία συχνά αναφέρεται ότι υποδηλώνει ΝC, δεν είναι ούτε ευαίσθητο ούτε ειδικό εύρημα για τις ΙΦΝΕ.⁴² Η εστιακή φλεγμονή του ανώτερου ΓΕΣ δεν εμφανίζεται αποκλειστικά στην ΝC, καθώς ΕΓ παρατηρείται και σε παιδιά με ΕΚ. Συγκεκριμένα, αν και η *H.pylori*-αρνητική γαστρίτιδα είναι πιο συχνή σε παιδιά με ΝC (43-76%), η βλάβη παρατηρείται επίσης σε ΕΚ (8-21%). Τέλος, τα παιδιά με ΕΓ είναι περίπου 15 φορές πιο πιθανό να έχουν ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα ΝC.⁴³

Απεικονιστικός έλεγχος

Ακτινογραφία

Η απλή ακτινογραφία κοιλίας χρησιμοποιείται ως σημείο έναρξης στην κλινική διερεύνηση παρά για τον καθορισμό διάγνωσης. Τα παιδιά με πρωτοεμφανιζόμενη ΙΦΝΕ μπορεί να προσέρχονται με κοιλιακό άλγος, οπότε και συνήθως διεξάγεται ακτινογραφία κοιλίας με σκοπό τον αποκλεισμό οξείας χειρουργικής κοιλίας.⁴⁴ Με την ακτινογραφία είναι δυνατή η αξιολόγηση ύπαρξης κολίτιδας και της έκτασής της,

καθώς και ενδεχόμενης απόφραξης και διάτρησης. Επίσης, μπορεί να αποκλειστεί η παρουσία τοξικού μεγάλου. Η ακτινογραφία θώρακος διεγεργείται για να αποκλειστεί η πνευμονική φυματίωση, καθώς επίσης και για τον έλεγχο παρουσίας ελεύθερου αέρα κάτω από το διάφραγμα σε περίπτωση διάτρησης.³⁶

Βαριούχος υποκλυσμός

Μπορεί να φανεί χρήσιμος στην αναγνώριση συριγγίων που ξεκινούν ή καταλήγουν στο κόλον. Χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση του γαστρεντερικού σωλήνα μέχρι το άπω λεπτό έντερο. Προσφέρει μια ανατομική χαρτογράφηση πριν από κάποιο χειρουργείο, ωστόσο δεν συνίσταται σε σοβαρές περιπτώσεις.³⁶

Υπέρηχος

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESPGHAN, ο υπέρηχος που διεξάγεται από εξειδικευμένους απεικονιστές είναι μια ευαίσθητη, μη επεμβατική και φθηνή μέθοδος ταυτοποίησης αλλοιώσεων. Τα τελευταία δεδομένα δείχνουν πως ο υπέρηχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αρχική διάγνωση, παρακολούθηση και την διερεύνηση τυχόν επιπλοκών. Οι αλλοιώσεις του εντέρου που φλεγμαίνει μπορούν να διαχωριστούν σε τοιχωματικές και διατοιχωματικές. Όσον αφορά στην πρώτη κατηγορία, το τοίχωμα του εντέρου εμφανίζεται πεπαχυσμένο, ενώ σε περιπτώσεις χρόνιας νόσου παρατηρείται πλήρης περιφερική απώλεια των

φυσιολογικών στρωμάτων του τοιχώματος, η οποία υπερηχογραφικά δίνει την εικόνα υποή υπερηχογένειας, κατηργημένης διαστρωμάτωσης, υπεραϊμίας (έγχρωμο-Doppler) και μείωσης/έλλειψης περισταλτικότητας. Το έγχρωμο-Doppler και ο υπέρηχος ενισχυμένης αντίθεσης είναι δύο εργαλεία μέσω των οποίων είναι δυνατός ο προσδιορισμός της φλεγμονώδους ενεργότητας αξιολογώντας τις αλλοιώσεις της αγγειογένεσης και την υπεραϊμία που αυτές προκαλούν. Η δεύτερη κατηγορία αφορά το περιβάλλον μεσεντέριο, το οποίο εμφανίζεται πεπαχυσμένο και υπερηχογενές λόγω αλλοιώσεων ινολιπώδους διηθήσεως. Ένα πολύ πρώιμο σημείο της NC στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι η μεσεντέριος λεμφαδενοπάθεια. Άλλα παθολογικά σημεία τα οποία μπορούν να εντοπιστούν κατά την διενέργεια υπέρηχου είναι η διατοιχωματική φλεγμονή, η ίνωση, τα αποστήματα, τα συρίγγια, ο ειλεός και η κακοήθεια.^{31,38} Ο περιπρωκτικός υπέρηχος και ο ενδοορθικός υπέρηχος, αν και απαιτούν περαιτέρω αξιολόγηση στους παιδιατρικούς ασθενείς, αποτελούν δύο πολλά υποσχόμενες τεχνικές για την διαχείριση και παρακολούθηση ασθενών με αποστήματα και συρίγγια.³⁸

Αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία (CT) αποτελεί την κυρίαρχη μέθοδο απεικόνισης για την αξιολόγηση των ΙΦΝΕ και των επιπλοκών τους, λόγω του γρήγορου χρόνου σάρωσης,

της υψηλής ανάλυσης αξιολόγησης των εντερικών και εξωεντερικών εκδηλώσεων της νόσου αλλά και της 24ωρης διαθεσιμότητας της στα περισσότερα νοσοκομεία.⁴⁵ Παρέχει απεικόνιση υψηλής ανάλυσης για όλη την κοιλία και την πύελο σε λίγα μόλις δευτερόλεπτα, κάτι το οποίο είναι πολύ βοηθητικό για την διαχείριση οξέων καταστάσεων, καθώς και τον σχεδιασμό χειρουργείου και την αξιολόγηση στενώσεων ή απόφραξης.^{38,45} Σε σύγκριση με την ενδοσκοπηση, η CT φαίνεται να απεικονίζει καλύτερα τα συρίγγια, τις λεμφαδενοπάθειες, τις τμηματικές βλάβες και τα αποστήματα. Επιπλέον, φαίνεται ότι προσδιορίζεται ακριβέστερα το μήκος των τμημάτων που φλεγμαίνουν.³⁸ Σημεία ενεργής φλεγμονώδους κατάστασης αποτελούν το πεπαχυσμένο εντερικό τοίχωμα, η αυξημένη ενίσχυση τοιχώματος και βλεννογόνου και η ασαφοποίηση του περιβάλλοντος λίπους του μεσεντερίου. Το «σημείο της χτένας» υποδηλώνει αυξημένη αγγείωση, αυξημένη ροή αίματος και ινολιπώδη πολλαπλασιασμό του μεσεντερίου. Άλλα ευρήματα αποτελούν η λέπτυνση του τοιχώματος του παχέος εντέρου, η διάταση του αυλού και η συγκέντρωση αέρα. Σε σοβαρές καταστάσεις μπορεί να παρατηρηθεί διάτρηση και παρουσία ελεύθερου αέρα.⁴⁵ Παρά τα οφέλη που προσφέρει, παρουσιάζει κάποια μειονεκτήματα. Δεν γίνεται καλά ανεκτή από τα παιδιά καθώς απαιτεί την

λήψη αρκετής ποσότητας σκιαγραφικού, ακινησία και έλεγχο της αναπνοής κατά τις διάφορες φάσεις της εξέτασης. Το κυριότερο μειονέκτημα είναι η έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί είναι πολύ πιθανόν να χρειαστούν πολλαπλές απεικονίσεις εξαιτίας της φύσης της νόσου. Αυτό μπορεί να έχει επιπρόσθετο αντίκτυπο στον ήδη αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας.^{38,39,44,45}

Μαγνητική τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία (MRI), ειδικά η μαγνητική εντερογραφία (MRE), με ανάλυση υψηλής αντίθεσης έχει γίνει ο ακρογωνιαίος λίθος απεικόνισης στα παιδιά και τους εφήβους που πάσχουν από ΙΦΝΕ. Το οπτικό πεδίο που παρέχει, επεκτείνεται από τις βάσεις των πνευμόνων μέχρι το περίνεο.⁴⁴ Με την MRE, τα χαρακτηριστικά των ΙΦΝΕ μπορούν σαφώς να ταυτοποιηθούν. Η μέθοδος αυτή δίνει την δυνατότητα εντόπισης συμμετοχής του λεπτού εντέρου και φλεγμονωδών αλλαγών στο τοίχωμά του, καθώς επίσης και την παρουσία επιπλοκών όπως συρίγγια, αποστήματα και στενώσεις. Το κύριο αλλά μη-ειδικό σημείο είναι το πάχος του τοιχώματος > 3mm τόσο στην NC όσο και στην EK. Τα τυπικά ευρήματα στην NC περιλαμβάνουν την αυξημένη αγγείωση του μεσεντερίου, τμηματικές βλάβες, αφθώδη έλκη που δίνουν την εικόνα «λιθόστρωτου», απώλεια της διαστρωμάτωσης του τοιχώματος λόγω φλεγμονής και ίνωσης,

εικόνα «δίκην χτένας» και ινολιπόδη πολλαπλασιασμό του μεσεντερίου στα προσβεβλημένα τμήματα.^{38,45} Η διενέργειά της στην πυελική χώρα επιτρέπει την αναγνώριση την έκτασης και θέσης των περιπρωκτικών συριγγίων και αποστημάτων, τον σχεδιασμό-προγραμματισμό χειρουργείου και την αξιολόγηση της θεραπείας.^{38,39} Από τα κυριότερα προτερήματα της MRE είναι η έλλειψη ιονίζουσας ακτινοβολίας και η υψηλή ποιότητα εικόνας που παρέχει. Για τους παραπάνω λόγους, η MRI προτιμάται από την CT για την μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών.³⁸ Οι κύριοι περιορισμοί της είναι η μεγάλη χρονική διάρκεια της εξέτασης, η οποία μπορεί να απαιτήσει την αναισθησία των μικρών ασθενών, καθώς και η αδυναμία πραγματοποίησης της σε ασθενείς που φέρουν συσκευές ή μεταλλικά ξένα σώματα μη συμβατά με την MRI.⁴⁵

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rubalcava NS, Gadepalli SK. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Adv Pediatr*. 2021;68:121-142.
2. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2012;18(41):5862-5869.
3. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: Evidence from health administrative data. *Gut*. 2009;58(11):1490-1497.
4. Phavichitr N, Cameron DJS, Catto-Smith AG. Increasing incidence of Crohn's disease in Victorian children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(3):329-332.
5. Schildkraut V, Alex G, Cameron DJS, et al. Sixty-year study of incidence of childhood ulcerative colitis finds eleven-fold increase beginning in 1990s. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):1-6.
6. Abramson O, Durant M, Mow W, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr*. 2010;157(2):233--239.e1.
7. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: The natural history. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010;3(2):77-86.
8. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91-99.
9. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-124.



10. Hong T, Zheng SL, Zhang Y, Meng LY. Spectroscopy research on synthesis of new desilication reagent-calcium hydroferrocarbonate. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi/Spectroscopy Spectr Anal.* 2009;29(2):418-422.
11. McCarroll SA, Huett A, Kuballa P, et al. Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008;40(9):1107-1112.
12. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.* 2011;43(3):246-252.
13. Tremelling M, Cummings F, Fisher SA, et al. IL23R Variation Determines Susceptibility But Not Disease Phenotype in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1657-1664.
14. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1504-1517.
15. Cosnes J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14 Suppl 2:14-15.
16. Sercombe J. Inflammatory bowel disease and smoking. *Prof Nurse.* 2000;15(7):439-442.
17. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: The Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1451-1459.
18. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2687-2692.
19. Cámara RJA, Schoepfer AM, Pittet V, Begré S, Von Känel R. Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(11):2358-2365.
20. Thia KT, Loftus E V, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3167-3182.
21. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
22. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60(5):631-637.
23. Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, et al.

- Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol.* 2011;46(4):479-486.
24. Martinez C, Antolin M, Santos J, et al. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(3):643-648.
25. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev.* 2005;206:296-305.
26. Innate SOF, Recognition I. Immune Recognition. *Ann Intern Med.* 1975;83(3):445.
27. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR Signaling in the Gut in Health and Disease. *J Immunol.* 2005;174(8):4453-4460.
28. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517.
29. Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 Is the Key Effector Th2 Cytokine in Ulcerative Colitis That Affects Epithelial Tight Junctions, Apoptosis, and Cell Restitution. *Gastroenterology.* 2005;129(2):550-564.
30. Sugihara T, Kobori A, Imaeda H, et al. The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol.* 2010;160(3):386-393.
31. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795-806.
32. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr.* 2003;143(4):525-531.
33. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory bowel disease in childhood and adolescence - Diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(19):331-338.
34. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(3):509-523.
35. Hickey R. Britain and Ireland. *Cambridge Handb Areal Linguist.* Published online 2017:270-303.
36. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, et al. World gastroenterology organisation global guidelines inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.*

- 2016;50(10):813-818.
37. Long MD, Crandall W V, Leibowitz IH, et al. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):2162-2168.
38. Schreiber-Dietrich D, Chiorean L, Cui XW, et al. Particularities of Crohn's disease in pediatric patients: Current status and perspectives regarding imaging modalities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(10):1313-1325.
39. Maltz R, Podberesky DJ, Saeed SA. Imaging modalities in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(5):590-596.
40. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019;65(12):100851.
41. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):463-466.
42. Escher JC. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for diagnosis - The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):1-7.
43. Langner C, Magro F, Driessen A, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: A practice guide. *Virchows Arch*. 2014;464(5):511-527.
44. Furman MS, Lee EY. Beyond Crohn Disease: Current Role of Radiologists in Diagnostic Imaging Assessment of Inflammatory Bowel Disease Transitioning from Pediatric to Adult Patients. *Radiol Clin North Am*. 2020;58(3):517-527.
45. Kilcoyne A, Kaplan JL, Gee MS. Inflammatory bowel disease imaging: Current practice and future directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):917-932.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συμπτώματα και εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ.

Συμπτώματα	Εξωεντερικές εκδηλώσεις
Πυρετός	Μειωμένη ανάπτυξη /επιβράδυνση της ανάπτυξης
Αδυναμία	Στοματικές άφθες
Ωχρότητα δέρματος και βλεννογόνων	Οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα
Μαλακές κενώσεις	Σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα
Μικροσκοπική/ Μακροσκοπική αιμορραγία στα κόπρανα	Αρθρίτιδα, αρθροπάθεια
Αιματηρή διάρροια	Πρωτογενής σκлерηνητική χολαγγειίτιδα
Κοιλιακό άλγος	Χολολιθίαση
Κοιλιακή ευαισθησία στην ψηλάφηση	Αυτοάνοση ηπατίτιδα
Αντίσταση (κυρίως δεξιά κάτω κοιλία)	Φλεβοθρόμβωση
Τεινεσμός	Νεφρολιθίαση
Αναπτυξιακή καθυστέρηση	Παγκρεατίτιδα
Περιπρωκτικά συρίγγια, ραγάδες, αποστήματα	
