

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ



Ν. Βιάζης

Χ. Πόντας

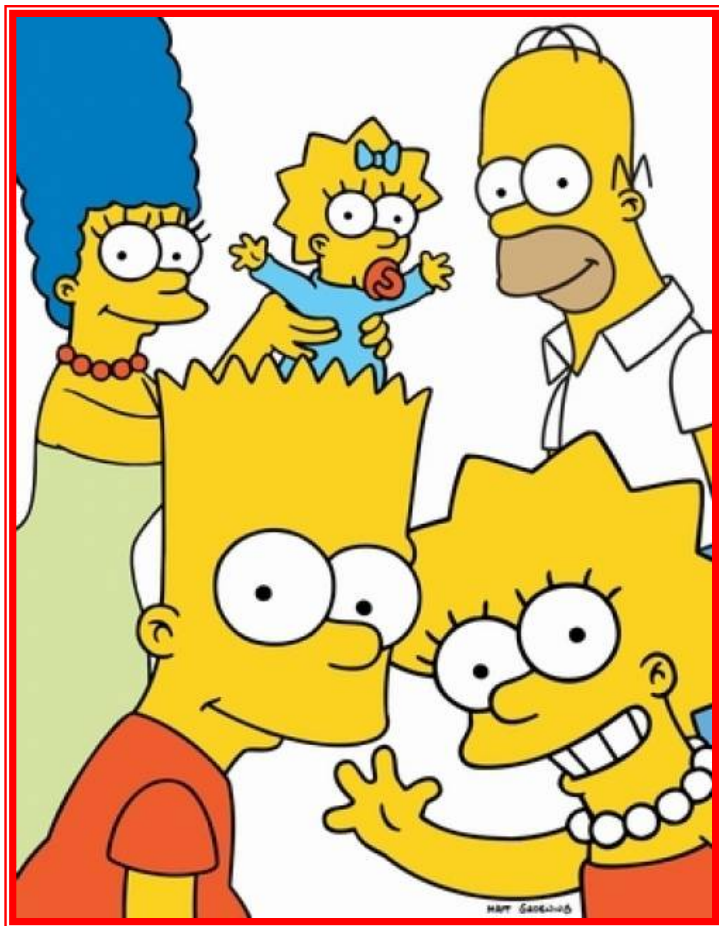
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Στοιχεία Ασθενούς



- Φύλο – Άρρεν
- Ηλικία- 23 ετών
- Κάτοικος Αθήνας (Κολωνός)
- Καταγωγή- Αλβανική
- Άγαμος
- Ιδιωτικός Υπάλληλος

Οικογενειακό Ιστορικό



- Ελεύθερο
- (Αδελφός πατέρα-εκδήλωσε σχιζοφρένεια μετά τα 25)

Ιστορικό

Δεκέμβριος 2014

- ❖ Ο ασθενής παρατηρεί 7-8 διαρροϊκές κενώσεις την ημέρα χωρίς αίμα ή πυρετό
- ❖ Προσέρχεται στα ΤΕΠ στο Αττικό Νοσοκομείο όπου λαμβάνει οδηγίες για πιθανή γαστρεντερίτιδα
- ❖ Αποτέλεσμα- Υφεση συμπτωμάτων

Ιστορικό

Ιανουάριος 2015

- ❖ Νέο επεισόδιο 7-8 διαρροικών κενώσεων την ημέρα χωρίς αίμα ή πυρετό διάρκειας μιας εβδομάδος.
- ❖ Υφεση των συμπτωμάτων χωρίς θεραπεία

Ιστορικό

Μάρτιος 2015

- ❖ Παρουσιάζει νέο επεισόδιο 7-8 διαρροικών κενώσεων την ημέρα χωρίς αίμα ή πυρετό διάρκειας 3 ημερών.
- ❖ Επισκέπτεται το ΙΚΑ Περιστερίου όπου υποβάλλεται σε κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.
- ❖ Του προτείνεται περαιτέρω έλεγχος με κολονοσκόπηση αλλά ο ασθενής δεν ακολουθεί τις οδηγίες των γιατρών
- ❖ Επισκέπτεται εξωτερικό γιατρό οπότε λαμβάνει αγωγή με Ibutin, Rifacol και Flagyl.

Ιστορικό

Μάιος 2015

- ❖ Νέο επεισόδιο διαρροικών κενώσεων το οποίο υφίσταται μόνο του.

Ιστορικό

Ιούνιος 2015

- ❖ Έπειτα από νέο επεισόδιο διαρροιών εισάγεται στο Γ.Ν.Α “Γεννηματάς” όπου γίνεται κολονοσκόπηση (δεν προσκομίζει περισσότερα στοιχεία)
- ❖ Εξιδρώματα και πολυποειδείς υπεγέρσεις του βλεννογόνου από το σιγμοειδές έως το τυφλό (προφορική επικοινωνία)

Ιστορικό

Ιούνιος 2015

- ❖ Λαμβάνει για 10 ημέρες κορτιζόνη ενδοφλέβια και αντιβιοτικά.
- ❖ Εξέρχεται από το Γ.Ν.Α “Γεννηματάς” υπό αγωγή με Medrol 16mg x 3, PPIs, Ideos, Filicine, Salofalk 1000mg x 3

Ιστορικό

Αύγουστος 2015

- ❖ Παρουσιάζει κοιλιακό άλγος με αναστολή αερίων και κοπράνων και πυρετό έως 38c.
- ❖ Εισάγεται στο ΓΝΑ “Ο Ευαγγελισμός”.

Εργαστηριακός έλεγχος

- WBC: 24130 (πόλυ=86.5%)
- Hb: 12.5 g/dL
- ΑΜΠ: 313000
- CRP =15.2 mg/dL

Clinical profiles of moderate and severe Crohn's disease patients and use of anti-tumor necrosis factor agents: Greek expert consensus guidelines

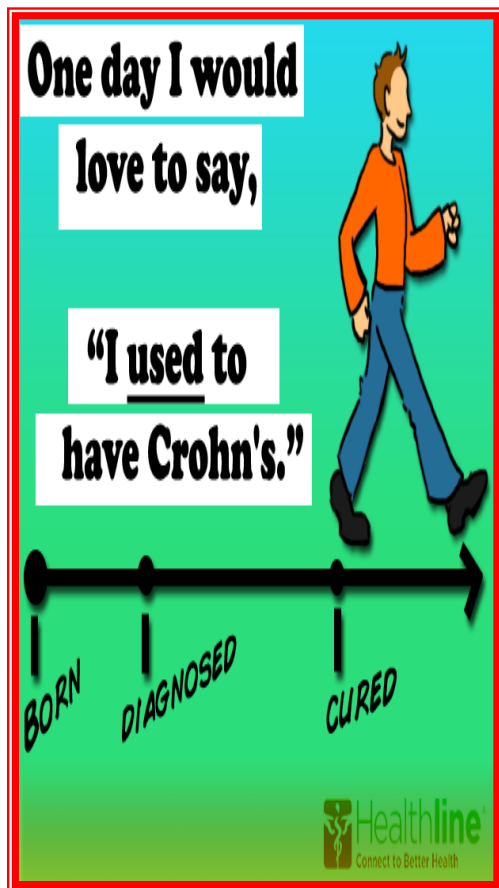
Gerassimos J. Mantzaris^a, Nikos Viazis^a, Dimitris Polymeros^b, Konstantinos Papamichael^c, George Bamias^d, Ioannis E. Koutroubakis^e, Hellenic IBD Working Team

Evangelismos Hospital, Athens; Attikon University Hospital, Athens; Laikon Hospital, Athens; University Hospital Heraklion, Crete; Hellenic IBD Working Team, Greece

Abstract

Crohn's disease (CD) is a chronic idiopathic inflammatory bowel disease (IBD) which affects any site of the gastrointestinal tract and occasionally extraintestinal organs. The natural history of CD varies remarkably but a considerable proportion of patients develop complications leading to hospitalizations and surgeries, impaired quality of life, and disability. In these patients, effective medical therapy should aim beyond control of clinical symptoms to include induction and maintenance of steroid-free clinical and serological remission and mucosal healing, as this has shown to reduce complications, hospitalizations and surgeries, and decrease the risk of colorectal cancer, at least in the short term. This therapeutic goal can be achieved in a considerable proportion of patients with anti-tumor necrosis factor (TNF) agents if applied early in the disease course. Clinical recommendations from a panel of Greek IBD experts are herein provided, regarding the clinical profiles and the use of anti-TNF therapy in patients with moderate and severe CD, based on literature review and personal experience. The objectives of this advisory workshop were to define the profiles of patients with moderate and severe CD using routine clinical and laboratory measurements, as well as to provide recommendations for the use of anti-TNF agents in these patients.

ΗΠΙΑ ΝΟΣΟΣ



- ❖ Περιπατητικός ασθενής, μπορεί να σιτίζεται, δεν έχει σημαντική απώλεια βάρους (<10%)
- ❖ Δεν έχει πυρετό, σημεία απόφραξης ή αφυδάτωσης ή κοιλιακή ευαισθησία
- ❖ CRP ήπια αυξημένη

ΜΕΤΡΙΑ ΝΟΣΟΣ



- ❖ Απώλεια βάρους $>10\%$, έμετοι
- ❖ Υπάρχει κοιλιακή ευαισθησία
- ❖ Δεν υπάρχει απόφραξη
- ❖ CRP αυξημένη
- ❖ Η θεραπεία για ήπια νόσο έχει αποτύχει

ΒΑΡΙΑ ΝΟΣΟΣ



- ❖ Σημαντική απώλεια βάρους ή καχεξία
- ❖ Πυρετός
- ❖ Σημεία απόφραξης ή παρουσία κοιλιακής μάζας
- ❖ CRP αυξημένη
- ❖ Παρουσία συμπτωμάτων παρά τη χορήγηση θεραπείας για ήπια νόσο

ECCO Statement 5D



- ✓ Active colonic CD may be treated with sulfasalazine in only mildly active or with systemic corticosteroids.
- ✓ For those who have relapsed, anti-TNF therapy with or without an immunomodulator is an appropriate option for patients with objective evidence of moderately or severely active disease

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΠΙΘΕΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- ❖ Νεαρή ηλικία
- ❖ Συστηματικά κορτικοειδή από την πρώτη εμφάνιση
- ❖ Κορτικοειδής νόσος
- ❖ Σύμπλοκο
- ❖ Βαθεία έλκη
- ❖ Εκτεταμένη νόσος λεπτού εντέρου

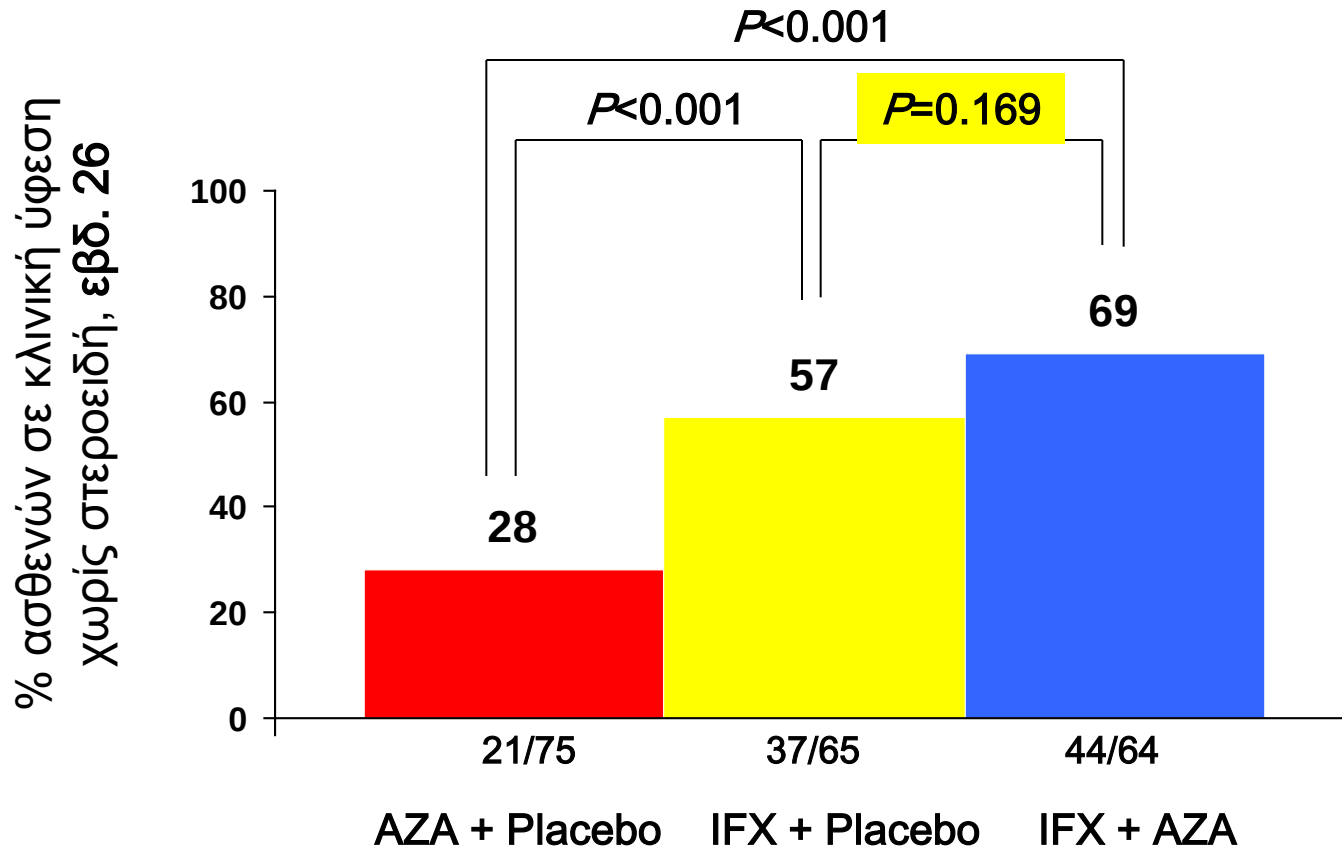
Πρώιμη συνδυαστική
θεραπεία

Beaugerie, Gastro, 2006

Loly, Scand J Gastro, 2008

Allez, Am J Gastroenter, 2003

ΜΕΛΕΤΗ SONIC



AZA/6-MP ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ

Reference	Setting	N	Observed	Expected	SIR (95% CI)
Kinlen	UK	321	2	0.16	12.5 (1.2-46)
Connell, et al.	London	755	0	0.52	0
Korelitz, et al.	New York City, USA	486	3	0.61	4.9 (0.9-14.5)
Farrell, et al.	Dublin, Ireland	238	2	0.05	37.5 (3.5-138)
Lewis, et al.	GPRD, UK	1465	1	0.64	1.6 (0.001-9)
Fraser, et al.	Oxford, UK	626	3	0.65	4.6 0.9-13.7)
Kandiel, et al.	Pooled analysis	3891	11	2.63	4.2 (2.1-7.5)
Glazier, et al.	New Jersey, USA	285	1	NA	NA

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΑΖΑ ΚΑΙ ANTI-TNF

Reference	Patient-years	Reported cases	Expected cases	Standardized incidence ratio	95% CI	p value
Thiopurine therapy						
Continuing	16659	15	2.19	6.86	3.84-11.31	<0.0001
Discontinued	9981	2	1.39	1.44	0.17-5.20	0.8095
Never received	23073	6	4.19	1.43	0.53-3.12	0.4900
Anti-TNFα therapy						
Continuing	4128	2	0.44	4.53	0.55-16.4	0.1462
Discontinued	3667	3	0.43	6.92	1.43-20.2	0.0197
Never received	41918	18	6.89	2.61	1.55-4.13	<0.0001
Continuing thiopurine therapy and continuing anti-TNFα therapy	1929	2	0.20	10.2	1.24-36.9	0.0337
Continuing thiopurine therapy and discontinued or never received anti-TNFα therapy	14729	13	1.99	6.53	3.48-11.2	<0.0001
Never received thiopurine therapy or anti-TNFα therapy	22706	6	4.13	1.45	0.53-3.16	0.4711

ΗΠΑΤΟΣΠΛΗΝΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ

ΕΚ Τ - ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Case	Diagnosis	Anti-TNF	Concomitant Therapy	Age	Sex	Outcome	
1*	CD	IFX	6-MP, steroids	31	M	Death	
2*	CD	IFX	AZA, steroids	15	M	Death	
3*	CD	IFX	AZA	12	M	Death	
4*	CD	IFX	6-MP, steroids	17	F	Death	
5*	CD	IFX	AZA, 6-MP, steroids	19	M	Death	
6*	CD	IFX	AZA, 6-MP, steroids	18	M	Death	
7*	CD	IFX	AZA	19	M	Death	
8*	UC	IFX	AZA, steroids	22	M	Death	
9	RA	ADA	Steroids	61	F	Death	
10	UC	IFX + ADA	6-MP	21	M	Death	
11	CD	IFX + ADA	AZA	29	M	Unknown	
12	CD	IFX	6-MP, steroids	22	M	Death	
13	CD	IFX	6-MP, steroids	31	M	Death	
14	CD	IFX	6-MP, AZA, steroids	31	M	Death	
15	CD	IFX	AZA, steroids	40	M	Death	
16	CD	IFX	6-MP	19	M	Death	
17	UC	IFX	AZA	58	M	Unknown	

Θεραπευτική αγωγή

- ❖ IV κορτιζόνη
- ❖ Αντιβιοτικά
- ❖ Τοποθετείται LEVIN

Ιστορικό

CT κοιλίας

- ❖ Ελεύθερη συλλογή υγρού στην πύελο και δεξιά παρακολικά παρά το τυφλό έντερο.
- ❖ Θολερότητα του λίπους πέριξ του σιγμοειδούς που πιθανώς σχετίζεται με το ιστορικό του ασθενούς.
- ❖ Εντερικές έλικες με παχυσμένο τοίχωμα, συλλογές πέριξ αυτών και θολερότητα του μεσεντερίου λίπους.
- ❖ Σε επαφή με αυτές τις έλικες, παρατηρούνται δύο μορφώματα διαμέτρου 3.3 και 1.6εκ.

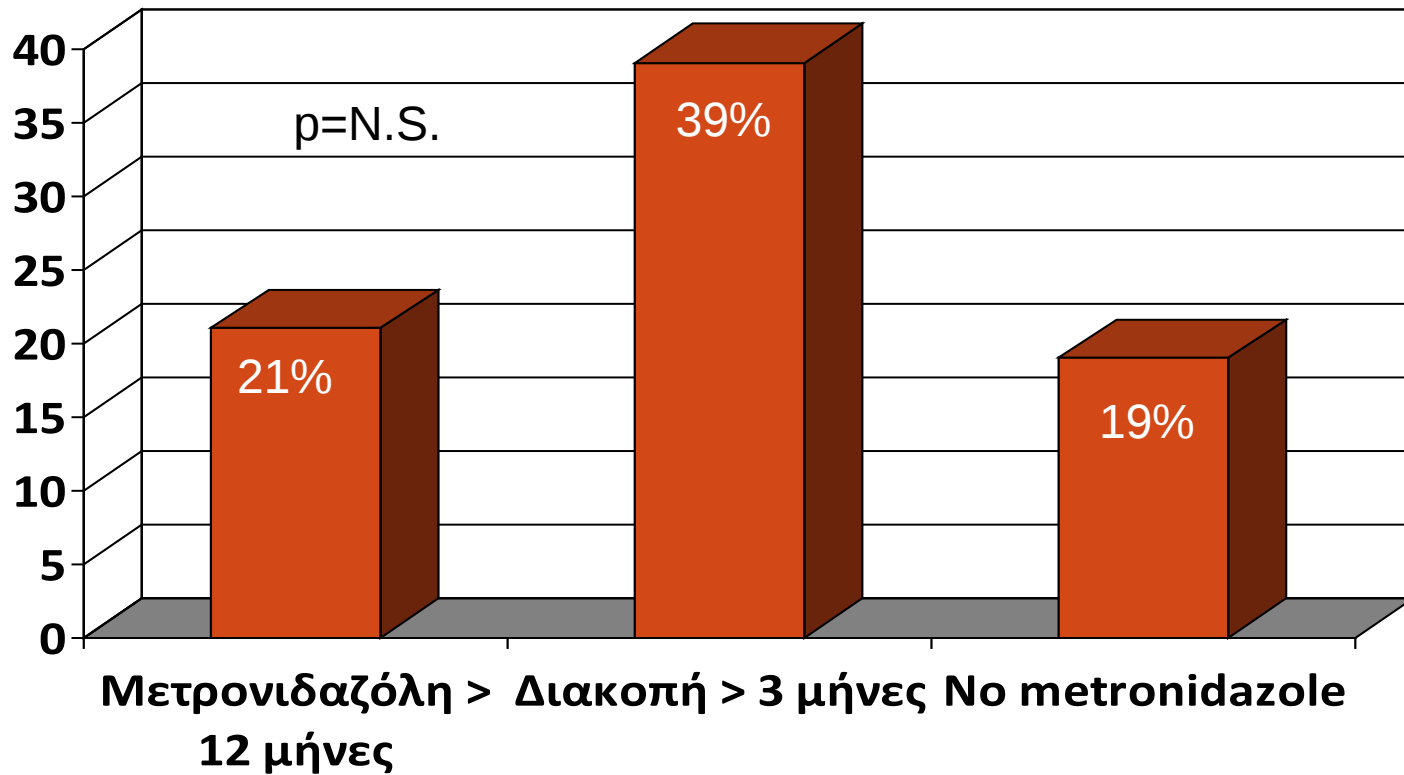
Ιστορικό

- ❖ Μεταφέρεται στην Α' Χειρουργική κλινική του Νοσοκομείου μας και γίνεται επιτυχής παροχέτευση του αποστήματος υπό CT.
- ❖ Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του στη Χειρουργική κλινική παρουσιάζει αιμωδίες κάτω άκρων.
- ❖ Εξέρχεται με αγωγή Salofalk και κορτιζόνη (έχει μειωθεί αλλά δεν έχει διακοπεί ακόμα).

ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

- $>1.5\text{g}/\text{ημέρα}$ για > 30 ημέρες
- Συνήθως παροδική γιατί υποστρέφει μετά τη διακοπή του αντιβιοτικού

ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ ΣΕ CROHN



Ιστορικό

Σεπτέμβριος 2015

- ❖ Εξετάζεται στο εξωτερικό Γαστρεντερολογικό Ιατρείο του Ευαγγελισμού μια εβδομάδα μετά την έξοδό του από την Χειρουργική Κλινική.
- ❖ Προγραμματίζεται κολονοσκόπηση, γαστροσκόπηση και εντερόκλυση για σταδιοποίηση της νόσου.

Ιστορικό

Σεπτέμβριος 2015

- ❖ Μια εβδομάδα μετά την εξέτασή του στα εξωτερικά ιατρεία παρουσιάζει πυρετό έως 38c.
- ❖ Γίνεται εισαγωγή στη Χειρουργική Κλινική του Ευαγγελισμού με απόστημα στο (ΔΕ) λαγόνιο βόθρο όπου τίθεται σε αντιβιοτική θεραπεία αλλά συνεχίζει να έχει υψηλό πυρετό.

Ιστορικό

Σεπτέμβριος 2015

- ❖ Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας παρουσιάζει δυσκολία βάδισης
- ❖ Στη συνέχεια αιμωδίες άνω-κάτω άκρων και δυσαρθρία
- ❖ Ζητείται νευρολογική εκτίμηση κατά την οποία παρατηρείται και αδυναμία οριζόντιας κίνησης των οφθαλμών

Ιστορικό

- ❖ Μεταφέρεται στη Νευρολογική Κλινική όπου γίνεται CT εγκεφάλου, triplex καρωτίδων και δεν παρατηρούνται παθολογικά ευρήματα
- ❖ Γίνεται οσφυονωτιαία παρακέντηση και MRI εγκεφάλου και ΑΜΣΣ
- ❖ Παρουσιάζει βελτίωση κινητικότητας κάτω άκρων και ομιλίας αλλά εμμένουν οι αιμωδίες των άνω άκρων
- ❖ Τίθεται η διάγνωση απομυελινοτικής νόσου

Contraindications to anti-TNF therapy

- Active infection (including abscess)
- Untreated latent tuberculosis
- Moderate-to-severe heart failure
- Known hypersensitivity to anti-TNF agents
- Multiple sclerosis or another neurological demyelinating disorder
- Optic neuritis
- Previous lymphoma or current malignancy
- Congenital or acquired immunodeficiency

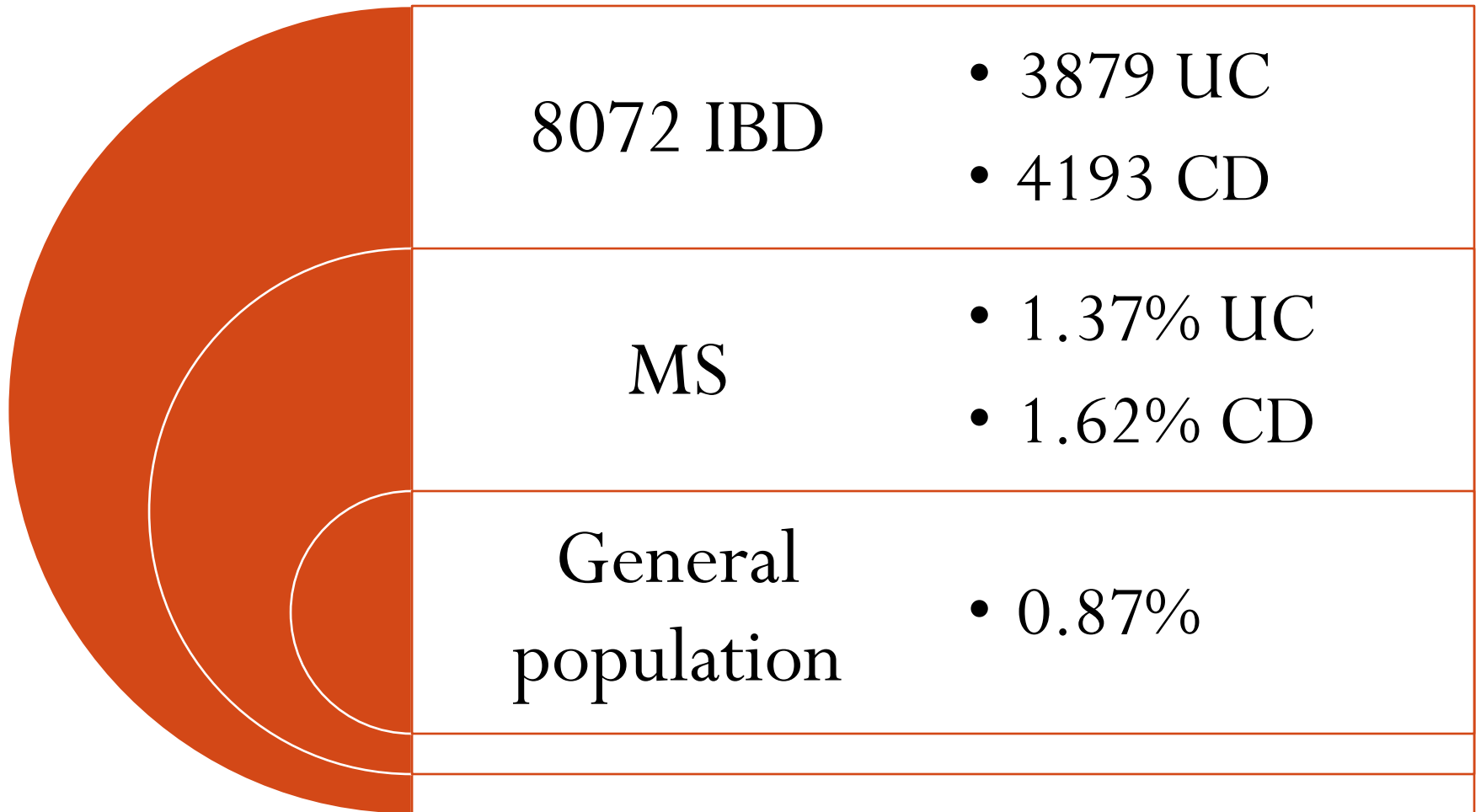


The London Position Statement of the World
Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD
Gastroenterology 2011;106:1594-1602

IBD + MS

- 
- Olmsted County Minnesota (1950-1995)
 - 1% IBD + MS
 - 3.7 φορές > του αναμενόμενου

IBD + MS



ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Διαταραχή εντερικής χλωρίδας

Ενεργοποίηση ανοσοποιητικού



Κοινή έκφραση εντερικών και εξω-εντερικών αντιγόνων

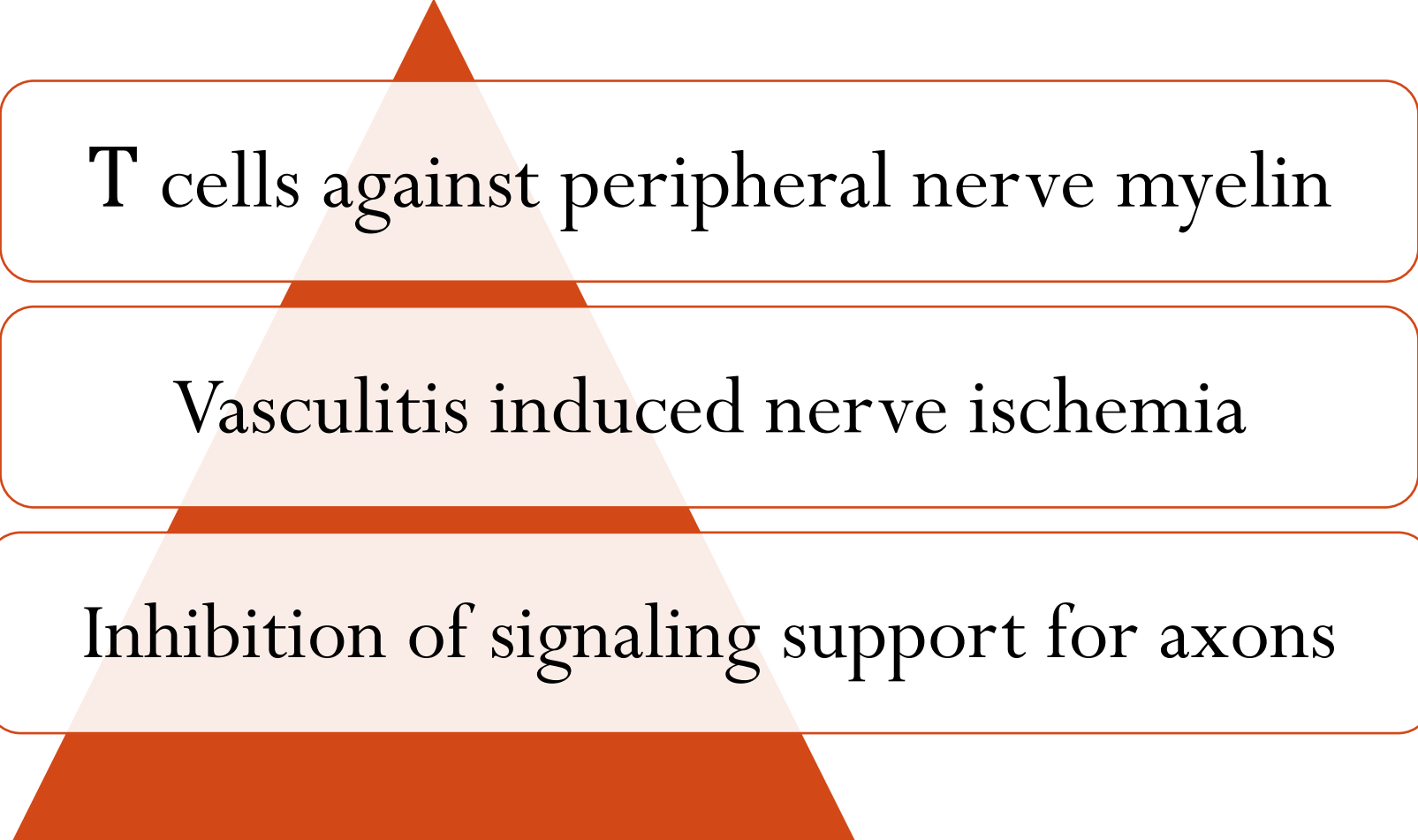
Ενεργοποίηση ανοσοποιητικού



T κύτταρα μνήμης

Φλεγμονή και καταστροφή του περιβλήματος μυελίνης των νευρώνων

Anti-TNF + MS



T cells against peripheral nerve myelin

Vasculitis induced nerve ischemia

Inhibition of signaling support for axons

Anti-TNF + MS



Έξαρση συμπτωμάτων σε ασθενείς
με MS που έλαβαν Lenercept

FDA Adverse Event Reporting System

19 ασθενείς με ρευματικά νοσήματα υπό βιολογικό παράγοντα + MS

Etanercept (17) – Infliximab (2)

Εμφάνιση 1-15 μήνες μετά τη χορήγηση

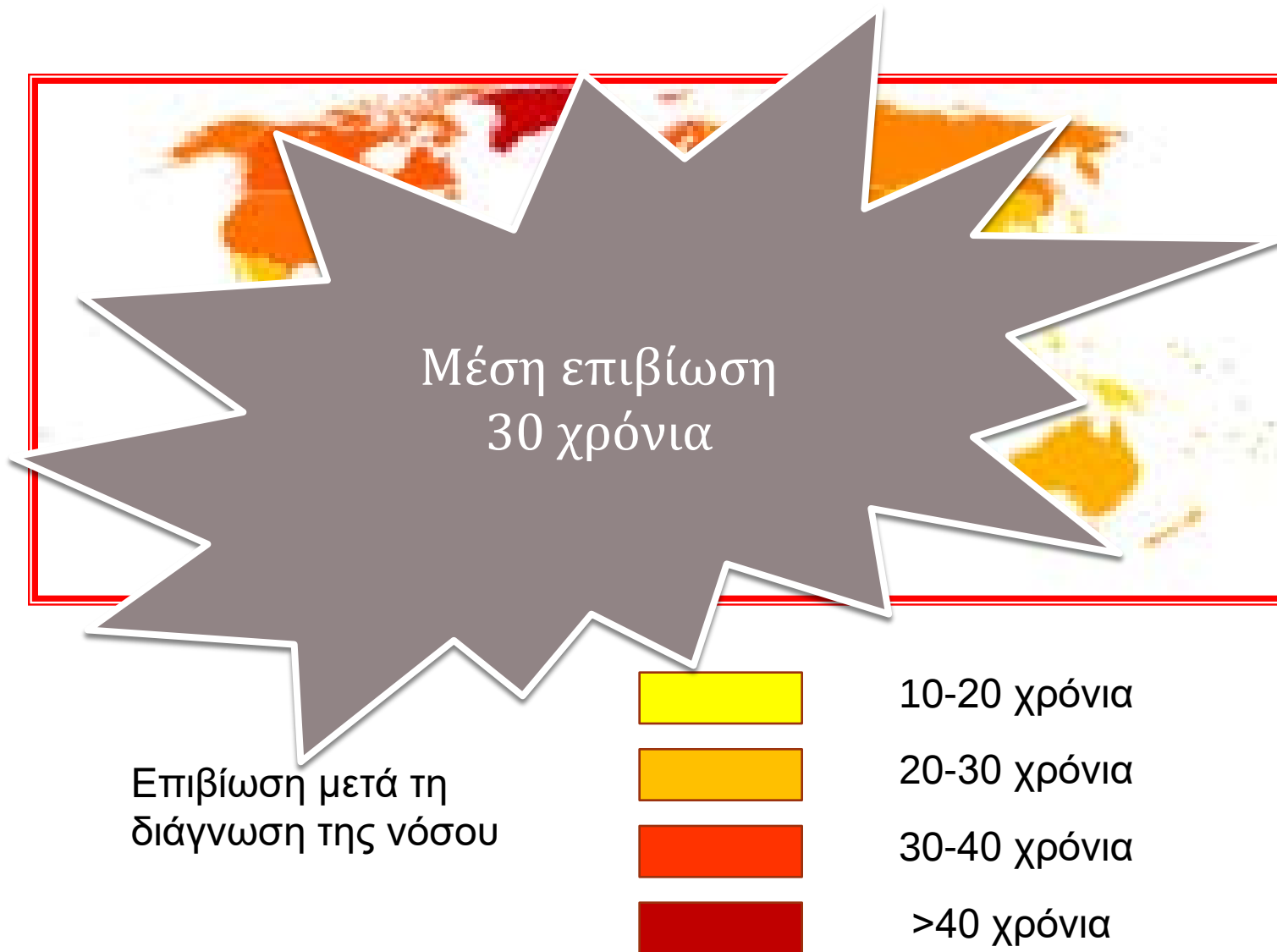
BIOGEAS Registry

	55 ασθενείς	
IBD = 12	RA = 59	Sp = 17
IFX= 20	ADA = 27	Άλλο = 53

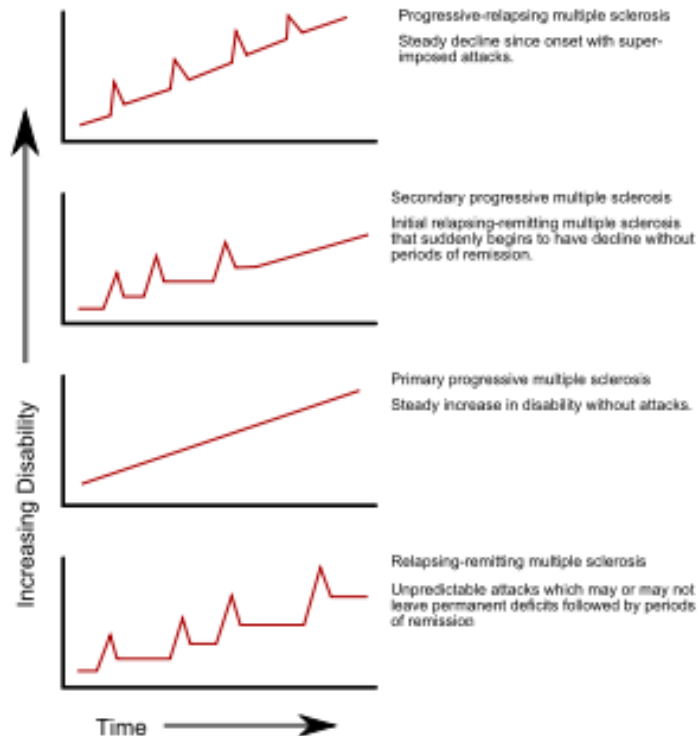
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ MS

- Ο Γάλλος νευρολόγος Jean-Martin Charcot (1825–1893) ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε την σκλήρυνση κατά πλάκας ως ξεχωριστή ασθένεια το 1868
- Προσβάλλονται 30 άτομα/100.000
- Συνολικός αριθμός πασχόντων (2010): 2-2.5 εκατομμύρια παγκοσμίως
- Συνήθως 2^η-3^η δεκαετία της ζωής

ΠΡΟΓΝΩΣΗ



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ



1. υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα

2. δευτεροπαθής προϊούσα

3. πρωτοπαθής προϊούσα

4. προϊούσα υποτροπιάζουσα

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- ❖ μυϊκή αδυναμία, πάρεση – παραπάρεση
- ❖ διαταραχές αισθητικότητας, σπαστικότητα, τρόμο
- ❖ προβλήματα στην ισορροπία (αταξία)
- ❖ προβλήματα στην ομιλία (δυσαρθρία)
- ❖ δυσφαγία
- ❖ προβλήματα στην όραση (διπλωπία, οπτική νευρίτιδα, νυσταγμός) ή και θόλωμα
- ❖ στυτικές δυσλειτουργίες
- ❖ νοητική βλάβη
- ❖ διαταραχές της διάθεσης (κυρίως κατάθλιψη)

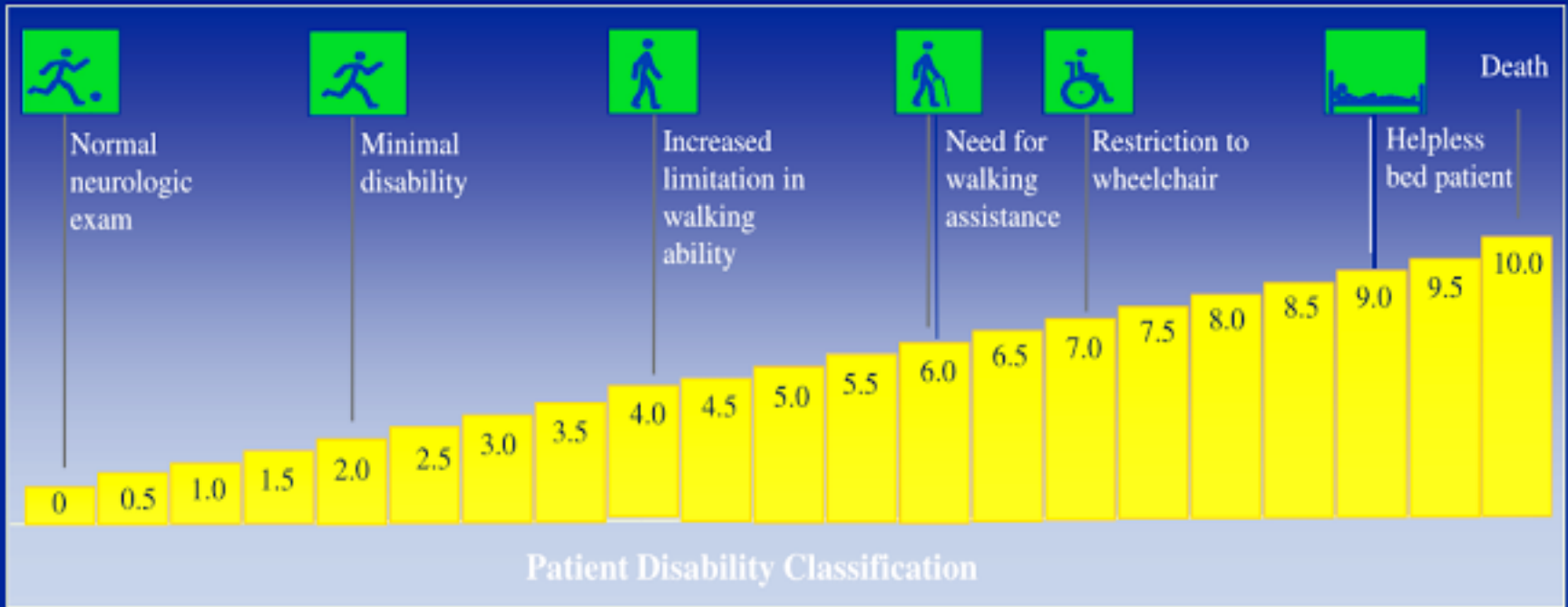
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Πίνακας 1. Τα διαγνωστικά Κριτήρια McDonald'

Κλινική εικόνα	Επιπρόσθετα δεδομένα αναγκαία για τη διάγνωση
2 ή περισσότερες ώσεις <u>και</u> 2 ή περισσότερες βλάβες από την αντικειμενική εξέταση	Κανένα. Τα κλινικά δεδομένα επαρκούν (η παρακλινική τεκμηρίωση θεμιτή)
2 ή περισσότερες ώσεις <u>και</u> μία βλάβη από την αντικειμενική εξέταση	Διασπορά στο χώρο στην MRI (επί θετικού ENY συνεκτίμηση) <u>ή</u> νέα ώση που προσβάλλει διαφορετική περιοχή
Μία ώση <u>και</u> 2 ή περισσότερες βλάβες από την αντικειμενική εξέταση	Διασπορά στο χρόνο στην MRI <u>ή</u> δεύτερη ώση
Μία ώση <u>και</u> μία βλάβη από την αντικειμενική εξέταση (κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο)	Διασπορά στο χώρο στην MRI (επί θετικού ENY συνεκτίμηση) <u>και</u> διασπορά στο χρόνο στην MRI <u>ή</u> δεύτερη ώση
Προϊούσα πορεία από την έναρξη	Θετικό ENY <u>και</u> διασπορά στο χώρο στην MRI (κριτήρια πρωτοπαθώς προϊούσας, συνεκτίμηση επί θετικών ΟΠΑ) <u>και</u> διασπορά στο χρόνο στην MRI <u>ή</u> προοδευτική επιδείνωση για διάστημα ενός έτους

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ-EDSS

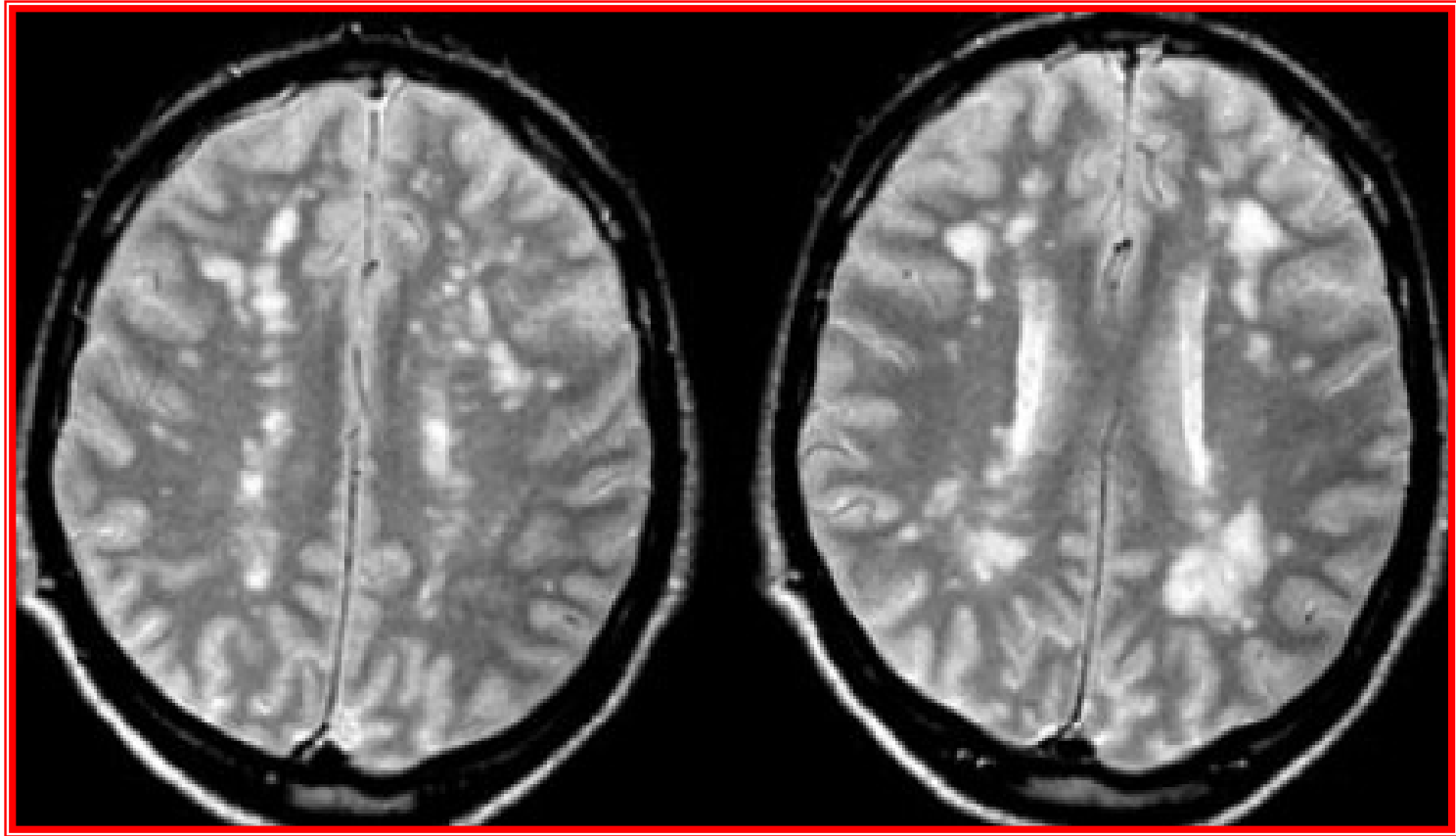
Expanded Disability Status Scale



Expanded Disability Status Scale (EDSS) = Rating system used by neurologists and clinical trial investigators to follow the progression of disability in MS¹

Kurtzke. *Neurology*. 1983;33:1444.

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



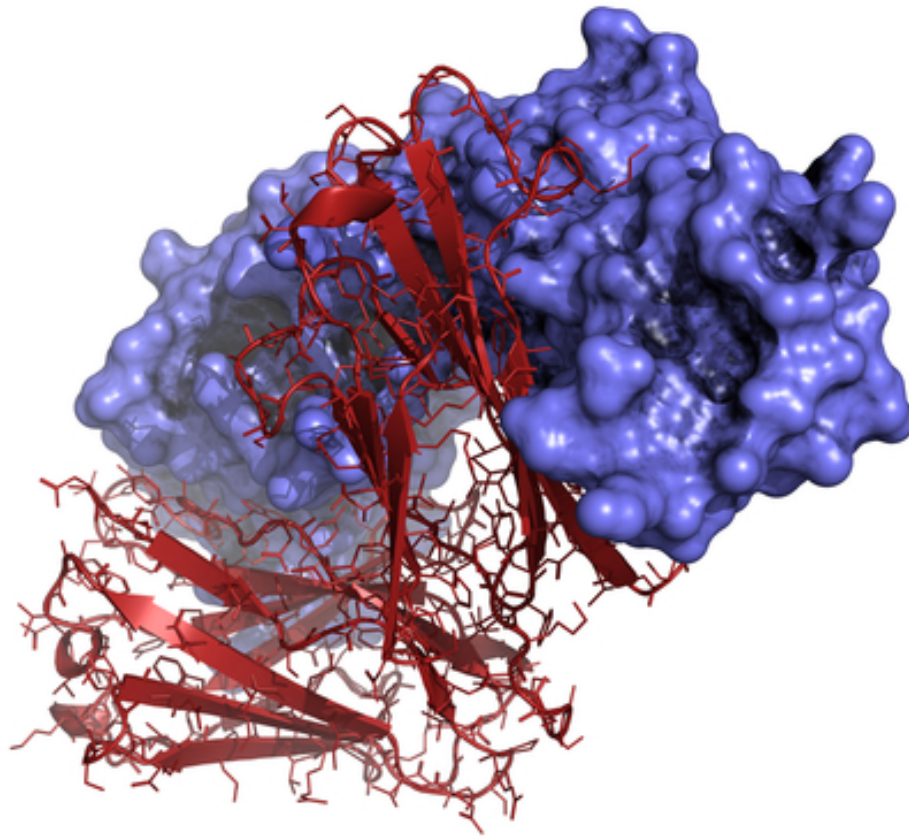
ΘΕΡΑΠΕΙΑ MS

- Διακοπή anti-TNF
- Κορτικοειδή
- Ιντερφερόνη β
- Νεότερες θεραπείες

Θεραπευτικοί στόχοι ΙΦΝΕ: 2015

- ❖ κλινική ύφεση, έλεγχος συμπτωμάτων
- ❖ ύφεση χωρίς στεροειδή
- ❖ βελτίωση στην ποιότητα ζωής
(PROs, patient reported outcomes)
- ❖ αποφυγή επιπλοκών (χειρουργεία, νοσηλείες)
- ❖ επούλωση βλεννογόνου-πλήρης ύφεση
- ❖ αποφυγή τοξικότητας από τη θεραπεία

Natalizumab



NATALIZUMAB

- ❖ Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της α4-ιντεγκρίνης
- ❖ Έκριση FDA για νόσο Crohn το 2008
- ❖ ΚΙΝΔΥΝΟΣ PML- επαναδραστηριοποίηση JC virus
- ❖ Απόσυρση και επανακυκλοφορία για ανθεκτική νόσο Crohn με αποτυχία στους αντι-TNF
- ❖ Επιτυχία στην αντιμετώπιση MS = 60%



Ευχαριστούμε