Ακαθόριστη κολίτιδα

Ε. ΤΕΛΑΚΗΣ[1], Ε. ΤΣΙΡΩΝΗ[2]
[1]Ειδικ. Γαστρεντερολόγος Ε.Α.Ν.Π Μεταξά, [2]Επιμελήτρια Β' Γαστρεντερολόγος Ε.Α.Ν.Π. Μεταξά
Γαστρεντερολογικό τμήμα Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά», Πειραιάς

Η ακριβής διάκριση μεταξύ της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) και της νόσου Crohn (ΝC) του παχέος εντέρου στηρίζεται σε κλινικά, ακτινολογικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα και αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην επιλογή της θεραπευτικής αγωγής, στην πρόγνωση και στη χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (Ι.Φ.Ν.Ε). Δυστυχώς, όμως, παρά τον ενδελεχή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών η διάκριση αυτή δε μπορεί να γίνει με βεβαιότητα, καθώς υπάρχουν αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά των δύο νόσων.

Οι περιπτώσεις αυτές χαρακτηρίζονται συνήθως, αλλά συχνά χωρίς σαφή κριτήρια, ως περιπτώσεις «ακαθόριστης» ή «αδιευκρίνιστης κολίτιδας» (indeterminate colitis – IC). Παρόλο που τρεις δεκαετίες έχουν συμπληρωθεί από την εισαγωγή του όρου αυτού στην κλινική πράξη, εξακολουθούν να υπάρχουν ασάφειες σχετικά με τον ορισμό, τη διάγνωση, την εξέλιξη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ακαθόριστης κολίτιδας.

Ορισμός

Ο όρος ακαθόριστη κολίτιδα χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Price το 1978 για να περιγράψει περιπτώσεις ασθενών με σοβαρή και συχνά κεραυνοβόλο κολίτιδα, που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή, όπου η διάκριση μεταξύ ελκώδους ή Crohn κολίτιδας δεν μπορούσε να γίνει με βεβαιότητα παρά την ενδελεχή ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος του παχέος εντέρου[1]. Η μετέπειτα ευρεία χρήση της κολονοσκόπησης με λήψη βιοψιών οδήγησε γαστρεντερολόγους, παθολογοανατόμους και χειρουργούς σε μία ευρύτερη αλλά συχνά ασαφή χρησιμοποίηση του όρου, σε περιπτώσεις ασθενών με Ι.Φ.Ν.Ε, όπου η διάκριση ανάμεσα στην ΕΚ και στη ΝC ήταν δυσχερής. Η ακαθόριστη κολίτιδα «εξελίχθηκε» με τον τρόπο αυτό από μία κατά κύριο λόγο ιστολογική διάγνωση μετά τη διενέργεια κολεκτομής σε μία ευρύτερη κλινικοπαθολογοανατομική νοσολογική οντότητα, δημιουργώντας όμως σημαντικά προβλήματα και σύγχυση λόγω της χρησιμοποίησης της ίδιας ορολογίας σε μία ποικιλία διαφορετικών καταστάσεων.

Πρόσφατα, η ομάδα εργασίας του παγκόσμιου συνεδρίου γαστρεντερολογίας του Montreal θέλοντας να δώσει τέλος στην ασάφεια που επικρατεί, επέστρεψε στον αρχικό ορισμό του Price και πρότεινε ότι:

- ο όρος «ακαθόριστη κολίτιδα» να χρησιμοποιείται αποκλειστικά και μόνο στις περιπτώσεις που έχει πραγματοποιηθεί κολεκτομή,
- ενώ ο όρος «Ι.Φ.Ν.Ε αταξινόμητου τύπου» (IBD type unclassified ή IBDU) να χρησιμοποιείται για τους ασθενείς που δεν έχουν υποστεί κολεκτομή και στους οποίους ο ενδελεχής έλεγχος δεν παρέχει σαφή διαγνωστικά στοιχεία ΕΚ ή ΝC[2].

Αντίθετα, η ομάδα εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για την παιδιατρική γαστρεντερολογία, ηπατολογία και διατροφή (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) στα κριτήρια του Porto προτείνει τον όρο «ακαθόριστη κολίτιδα» για τις περιπτώσεις παιδιατρικών ασθενών, όπου ο πλήρης ενδοσκοπικός έλεγχος με λήψη βιοψιών από το ανώτερο πεπτικό, τον τελικό ειλεό και όλο το κόλο, καθώς και ο ακτινολογικός έλεγχος του λεπτού εντέρου δε μπορεί να θέσει με βεβαιότητα τη διάγνωση ελκώδους κολίτιδας ή νόσου Crohn[3].

Διάγνωση

Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά ευρήματα

Μακροσκοπικά το παχύ έντερο στις περιπτώσεις IC, σύμφωνα με τον ορισμό του Price, παρουσιάζει μία εκτεταμένη κολίτιδα, που συνήθως έχει μία από τις παρακάτω δύο μορφές: είτε εμφανίζει μία συνεχόμενη σοβαρή πανκολίτιδα, που μπορεί όμως να φείδεται του ορθού, είτε μία ασυνεχή προσβολή του κόλου με εκτεταμένες όμως εξελκώσεις. Στις περιπτώσεις αυτές περισσότερο από 50% της επιφάνειας του παχέος εντέρου είναι προσβεβλημένο και οι βλάβες είναι συνήθως εντονότερες στο δεξιό κόλο και το εγκάρσιο.

Σε μικροσκοπικό επίπεδο, στις περιπτώσεις IC που διαγιγνώσκονται μετά από κολεκτομή, κυριαρχεί η εικόνα των σοβαρών και εκτεταμένων εξελκώσεων με ύπαρξη διατοιχωματικής φλεγμονής, αλλά και παρεμβαλλόμενων νησίδων βλεννογόνου με φυσιολογικό επιθήλιο και καλά διατηρημένο πληθυσμό κυττάρων Goblet. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία πολλαπλών σχισμοειδών ελκών (fissures) σχήματος V στις περιοχές με σοβαρή εξέλκωση, που καλύπτονται από φλεγμονώδη κύτταρα και συνοδεύονται από απώλεια λείων μυϊκών κυττάρων (myocytolysis) και αγγειακή συμφόρηση στους παρακείμενους ιστούς. Ορισμένοι συγγραφείς έχουν περιγράψει πέρα των εξελκώσεων αυτών και μια δεύτερη κατηγορία με σχήμα «δίκην μαχαιριού» (knife like fissures) στους ιστούς ασθενών με IC που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή.

Και οι δύο κατηγορίες αυτές διαφέρουν από τα σχισμοειδή έλκη που παρατηρούνται συνήθως σε ασθενείς με ΝC, τα οποία έχουν οφιοειδή πορεία και καλύπτονται από κοκκιωματώδη ιστό, αλλά κανένα από τα ανωτέρω είδη δεν μπορεί να θεωρηθεί απόλυτα ειδικό ή παθογνωμονικό για την IC ή τη ΝC[4]. Στην IC απουσιάζουν τα σαφώς αφοριζόμενα διατοιχωματικά επιθηλιοειδή κοκκιώματα και οι σχηματισμένες διατοιχωματικές λεμφοκυτταρικές αθροίσεις (λεμφοζίδια), η ύπαρξη των οποίων είναι παθογνωμονική της ΝC. Αντίθετα, η ύπαρξη μικροκοκκιωμάτων στο βλεννογόνο, ιδιαίτερα όταν βρίσκονται κοντά σε περιοχές με έντονα διαταραγμένες, φλεγμαίνουσες κρύπτες και η παρουσία διάσπαρτων μονοκυττάρων εντός του μυϊκού χιτώνα κοντά σε περιοχές με φλεγμονή παρατηρείται και σε περιπτώσεις IC.

Ουσιαστικά δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτά ιστολογικά ευρήματα ή κριτήρια που να θέτουν τη διάγνωση της ακαθόριστης κολίτιδας. Η διάγνωση τίθεται εξ' αποκλεισμού και βασίζεται στην απουσία χαρακτηριστικών ευρημάτων ελκώδους κολίτιδας ή νόσου Crohn και τα οποία συχνά απουσιάζουν, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις κεραυνοβόλου κολίτιδας.

Παράγοντες που οδηγούν σε εσφαλμένη διάγνωση ακαθόριστης κολίτιδας

Ασυνήθιστες μορφές ελκώδους κολίτιδας μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση ΝC παχέος εντέρου ή να προκαλέσουν σύγχυση, οδηγώντας τελικά στο χαρακτηρισμό μιας κολίτιδας ως ακαθόριστης. Ασθενείς με αριστερή ελκώδη κολίτιδα μπορεί να παρουσιάζουν ήπια εστιακή φλεγμονή πλησίον της σκωληκοειδούς ή και στο τυφλό, δίνοντας επομένως την εντύπωση ασυνεχών βλαβών, στοιχείο χαρακτηριστικό της ΝC[5-7]. Οι βλάβες αυτές, ενώ δεν έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία, μπορεί να οδηγήσουν στον χαρακτηρισμό μιας ελκώδους κολίτιδας ως ακαθόριστης. Σε άλλες περιπτώσεις ελκώδους κολίτιδας, η περιοχή μετάβασης από τον φλεγμαίνοντα στον φυσιολογικό βλεννογόνο μπορεί να είναι ακανόνιστη και ανομοιογενής, δίνοντας πάλι την εντύπωση ασυνεχών βλαβών και δημιουργώντας παρόμοια διαγνωστικά προβλήματα και σύγχυση.

Η τοπική φαρμακευτική αγωγή με υποκλυσμούς ή υπόθετα μπορεί να οδηγήσει σε τροποποίηση της μακροσκοπικής εικόνας της ελκώδους κολίτιδας, δίνοντας την εντύπωση μη προσβολής του ορθού ή του περιφερικού αριστερού κόλου, ενώ κάθε μορφή τοπικής ή συστηματικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε τροποποίηση της ιστολογικής εικόνας, ακόμα και υποστροφή των ιστολογικών ευρημάτων χρονιότητας, προκαλώντας παρόμοια διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα. Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της ΕΚ και της ΝC, που είναι χρήσιμα στη διάκριση των δύο νόσων στην χρόνια φάση τους, μπορούν να ανευρεθούν και στις δύο νόσους στην κεραυνοβόλο μορφή τους.

Στην κεραυνοβόλο ΕΚ η προσβολή του κόλου είναι συνήθως εντονότερη στο εγγύς τμήμα αυτού και δη στο εγκάρσιο, δίνοντας την εντύπωση ασυνεχούς βλάβης ή μη προσβολής του ορθού, στοιχείο χαρακτηριστικό της Crohn κολίτιδας, δημιουργώντας έτσι σύγχυση. Χαρακτηριστικό είναι ότι ευρήματα όπως η απουσία προσβολής του ορθού, η διατοιχωματική φλεγμονή, οι ασυνεχείς εξελκώσεις, τα βαθιά έλκη, η μερική διατήρηση της μορφολογίας των αδενίων, η απουσία βλεννοπενίας, κλασικά στοιχεία της ΝC υπήρχαν σε περιπτώσεις IC στην αρχική μελέτη του Price, που αργότερα διαγνώσθηκαν τελικά ως σαφής ελκώδης κολίτιδα[1].

Στην ανενεργό φάση των Ι.Φ.Ν.Ε, η ύπαρξη ελάχιστων μικροσκοπικών αλλοιώσεων καθιστά μερικές φορές δύσκολη τη διάκριση ανάμεσα στις δύο νόσους και οι περισσότεροι παθολογοανατόμοι είναι επιφυλακτικοί στο να θέσουν με βεβαιότητα τη διάγνωση ΕΚ ή ΝC. Επίσης, τα χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα που χρησιμοποιούνται για τη διάκριση των Ι.Φ.Ν.Ε. μπορεί να απουσιάζουν σε πολύ αρχικά στάδια της νόσου, ιδιαίτερα στα παιδιά. Οι παιδιατρικοί ασθενείς κατά την αρχική προσβολή από ΕΚ μπορεί να μην εμφανίζουν την τυπική προσβολή του ορθού ή ιστολογικά ομοιογενή προσβολή του εντέρου[8].

Η ασυμφωνία μεταξύ των παθολογοανατόμων και η υποκειμενικότητα της ιστολογικής διάγνωσης αποτελεί έναν ακόμη συγχυτικό παράγοντα, όπως αποδεικνύουν μελέτες που κατέδειξαν σημαντικά ποσοστά διαφωνίας μεταξύ των παθολογοανατόμων που συμμετείχαν σ' αυτές[9]. Στη μελέτη του Theodossi και συν., υπήρξε συμφωνία στη διάγνωση μεταξύ 10 εξειδικευμένων στις γαστρεντερολογικές παθήσεις παθολογοανατόμων μόνο στο 65-76% των περιπτώσεων που τους δόθηκαν προς μελέτη[10].

Τέλος, διάφορες άλλες παθήσεις όπως η κολίτιδα από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η κολίτιδα που σχετίζεται με την εκκολπωματική νόσο, λοιμώδεις κολίτιδες (ιδίως στην κεραυνοβόλο μορφή τους), η ακτινική και η ισχαιμική κολίτιδα μπορεί επίσης να παρερμηνευτούν ως Ι.Φ.Ν.Ε. και να οδηγήσουν σε μία λανθασμένη διάγνωση IC[11].

Ο ρόλος της ασύρματης ενδοσκόπησης με κάψουλα

Η ασύρματη ενδοσκόπηση με κάψουλα χρησιμοποιείται πλέον ευρύτατα στη μελέτη ασθενών με Ι.Φ.Ν.Ε. Η ενδοσκόπηση με κάψουλα μπορεί να αποκαλύψει ηπιότατες βλεννογονικές βλάβες του λεπτού εντέρου, που δεν απεικονίζονται με τον κλασικό ακτινολογικό έλεγχο, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα επαναταξινόμησης ενός μέρους των περιπτώσεων ακαθόριστης κολίτιδας ως περιπτώσεις ΝC. Σε πρόσφατη μελέτη του Maunoury και συν., 30 ασθενείς με IBDU σύμφωνα με τα κριτήρια του Montreal, μελετήθηκαν με τη χρήση ενδοσκοπικής κάψουλας και 5 από αυτούς βρέθηκαν να παρουσιάζουν πολλαπλές εξελκώσεις ή διαβρώσεις στο λεπτό έντερο, επιτρέποντας έτσι την επαναταξινόμησή τους ως ΝC[12]. Αξίζει να σημειωθεί, όμως, ότι η απουσία βλεννογονικών βλαβών στο λεπτό έντερο δεν απέκλεισε απόλυτα τη διάγνωση της ΝC, αφού 5 από τους υπόλοιπους ασθενείς χωρίς ευρήματα από την ασύρματη ενδοσκόπηση κατά τη μετέπειτα παρακολούθησή τους διεγνώσθησαν ως σαφείς περιπτώσεις ΝC, ενώ ήπιες βλάβες στο λεπτό έντερο, όπως βλεννογονικές διαβρώσεις, έχουν παρατηρηθεί και σε μικρό ποσοστό (15%) υγιών ατόμων[13]. Επιπλέον, δεν υπάρχουν προς το παρόν σαφώς καθορισμένα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου Crohn με βάση τα ευρήματα της ενδοσκόπησης με κάψουλα. Παρόλα αυτά, φαίνεται πως η ασύρματη ενδοσκόπηση θα αποτελέσει ένα πολύτιμο εργαλείο στη μελέτη των ασθενών με ακαθόριστη κολίτιδα και θα επιτρέψει την επαναταξινόμηση ενός ποσοστού από αυτούς ως ασθενείς με νόσο Crohn.

Ο ρόλος των ορολογικών δεικτών στη διάγνωση

Ο προσδιορισμός ορολογικών δεικτών έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση ανάμεσα στην ΕΚ και τη ΝC. Δύο είδη αντισωμάτων έχουν ευρύτατα χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό, τα περιπυρηνικά αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (perinuclear antineutrofilic cytoplasmic antibodies ή pANCA) και τα αντισώματα έναντι του κυτταρικού τοιχώματος του Saccharomyces cerevisiae ή ASCA. Τα pANCA ανευρίσκονται σε ποσοστό 60-80% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, ενώ τα ASCA στο 40-60% περίπου των ασθενών με ΝC. Η αξία των αντισωμάτων αυτών περιορίζεται από το γεγονός ότι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα μπορεί να εμφανίζουν θετικά ASCA και ομοίως ασθενείς με ΝC μπορεί να είναι pANCA(+)

Οι Joosens και συν. σε μια μεγάλη πολυκεντρική προοπτική μελέτη διάρκειας 6 ετών, εξέτασαν την αξία των αντισωμάτων αυτών στην επαναταξινόμηση 97 ασθενών με IC, η διάγνωση της οποίας τέθηκε με βάση τα ιστολογικά ευρήματα ενδοσκοπικών βιοψιών. Το 80% των ασθενών με ASCA(+) και pANCA(-) ανέπτυξαν τελικά σαφή ΝC, ενώ 63.6% αυτών με ASCA(-) και pANCA(+) ανέπτυξαν ελκώδη κολίτιδα.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι μισοί σχεδόν από τους ασθενείς (47/97) ήταν αρνητικοί και για τους δύο δείκτες και η συντριπτική πλειοψηφία αυτών (40/47) παρέμειναν με τη διάγνωση IC μέχρι το τέλος της μελέτης, γεγονός που οι συγγραφείς θεώρησαν ενδεικτικό ότι οι ασθενείς με IC ίσως αποτελούν μια ξεχωριστή υποκατηγορία των Ι.Φ.Ν.Ε[14].

Σε μία μετέπειτα μελέτη, οι οροί 87 από τους 97 αρχικούς ασθενείς εξετάσθηκαν για την παρουσία και δύο νέων ορολογικών δεικτών, των αντισωμάτων anti-I2 (έναντι αντιγόνων της Pseudomonas fluorescens) και anti-Ompc IgA (έναντι της πρωτεΐνης C της εξωτερικής μεμβράνης της E.Coli), τα οποία ανιχνεύονται στο 50% περίπου των ασθενών με νόσο Crohn[15,16]. 23 από τους 87 ασθενείς (26,4%) ήταν αρνητικοί και για τους τέσσερις αναφερθέντες ορολογικούς δείκτες και το 80% αυτών (17/23) εξακολουθούσαν μέχρι το τέλος της μελέτης να χαρακτηρίζονται ως περιπτώσεις ακαθόριστης κολίτιδας[17].

Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι προς το παρόν η ορολογική διάγνωση της ακαθόριστης κολίτιδας δεν είναι εφικτή, καθώς κανένας δείκτης δεν έχει συσχετισθεί θετικά με αυτή. Η συνδυαστική χρήση των υπαρχόντων ορολογικών δεικτών ίσως να έχει αξία μόνο στην εξ' αποκλεισμού διάγνωση της IC, αλλά σαφώς περισσότερα δεδομένα από καλά σχεδιασμένες μελέτες είναι απαραίτητα για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Εξέλιξη και κλινικά χαρακτηριστικά της

ακαθόριστης κολίτιδας

Αρχικά η ακαθόριστη κολίτιδα θεωρήθηκε ως μια προσωρινή διάγνωση ή ως ένας προσωρινός περιγραφικός όρος, αφού η πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτών τελικά εξελίσσονται σε τυπικά περιστατικά ΕΚ ή ΝC με την πάροδο του χρόνου. Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι 50-80% των ενήλικων ασθενών και 64% των παιδιατρικών ασθενών επαναταξινομούνται ως σαφής ΕΚ (33%-72.5%) ή ΝC (17-27.5%) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους[18-20]. Φαίνεται λοιπόν ότι σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ακαθόριστη κολίτιδα παραμένουν με τη διάγνωση αυτή για πολλά έτη χωρίς ουδέποτε να αναπτύξουν τυπικά χαρακτηριστικά των δύο νόσων και επομένως ίσως αποτελούν μία ξεχωριστή υποκατηγορία των Ι.Φ.Ν.Ε.

Οι περιπτώσεις ΙC αποτελούν ποσοστό 9%-20% των περιπτώσεων κολίτιδας που οδηγούνται σε κολεκτομή, έχουν ίδια κατανομή στα δύο φύλα και μέση ηλικία έναρξης τα 36-39 έτη[1,20-22,34,35]. Στην αρχική μελέτη του Price, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή, το 90% των ασθενών που χαρακτηρίστηκαν ως περιπτώσεις ακαθόριστης κολίτιδας είχαν υποβληθεί σε επείγουσα κολεκτομή, λόγω κεραυνοβόλου κολίτιδας, σε αντιδιαστολή με περίπου 30% των ασθενών με τυπική ΕΚ ή ΝC.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΙC εξετάζονται συνήθως συγκριτικά με εκείνα των ασθενών με ΕΚ. Έτσι, οι ασθενείς με ΙC φαίνεται να εμφανίζουν μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου, πιο εκτεταμένη νόσο και πιο σοβαρή κλινική πορεία αν λάβουμε υπόψη τη σοβαρότητα της αρχικής προσβολής, τη συχνότητα των εξάρσεων και τη συχνότητα χειρουργικής παρέμβασης (κολεκτομής) συγκριτικά με την ΕΚ. Εμφανίζουν, επίσης, συχνότερη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, το ποσοστό χρήσης καπνού είναι παρόμοιο με την ΕΚ, η αναλογία των δύο φύλων είναι ίση (σε αντίθεση με την ΕΚ όπου υπάρχει υπεροχή των ανδρών), ενώ οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι εξίσου συχνές με την ΕΚ και την ΝC[23].

Δεδομένου ότι η ελκώδης κολίτιδα αλλά και η Crohn κολίτιδα χαρακτηρίζονται μακροχρόνια από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, θεωρείται λογικό να συμπεράνουμε ότι και οι ασθενείς με ακαθόριστη κολίτιδα διατρέχουν και αυτοί αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης. Δυστυχώς, όμως, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ανεπαρκή για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, αφού οι περισσότερες μελέτες για τον καρκίνο παχέος εντέρου σε ασθενείς με Ι.Φ.Ν.Ε αποκλείουν εξαρχής τους ασθενείς με ΙC και περιλαμβάνουν μόνο ασθενείς με επιβεβαιωμένη ελκώδη κολίτιδα.

Θεραπεία

Συντηρητική αντιμετώπιση

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου Crohn έχουν κατά κανόνα χρησιμοποιηθεί και στην ακαθόριστη κολίτιδα, αλλά μέχρι σήμερα καμία προοπτική μελέτη φαρμακευτικής θεραπευτικής αντιμετώπισης της ακαθόριστης κολίτιδας δεν έχει δημοσιευθεί. Μία αναδρομική μελέτη που περιελάμβανε 20 ασθενείς με σοβαρή, ανθεκτική στην φαρμακευτική αγωγή ακαθόριστη κολίτιδα, οι οποίοι έλαβαν από 1 έως 16 εγχύσεις infliximab, έδειξε ότι 16 από τους 20 ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση, αλλά 8 από αυτούς αργότερα διεγνώσθησαν τελικά ως περιπτώσεις ΝC. Παρά το γεγονός αυτό, οι 8 ασθενείς που διατήρησαν την αρχική διάγνωση της ΙC είχαν παρόμοια μακροχρόνια ανταπόκριση, όπως αυτοί με τη μετέπειτα διάγνωση ΝC[24]. Άλλες μελέτες με χορήγηση infliximab, tacrolimus και 6-θειογουανινών συμπεριελάμβαναν και ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, επομένως είναι δύσκολο να εξαχθούν από αυτές ασφαλή συμπεράσματα[25-27].

Χειρουργική αντιμετώπιση

Η πρωκτοκολεκτομή με σχηματισμό νεοληκύθου (ileal pouch-anal anastomosis- IPAA) αποτελεί σήμερα τη χειρουργική επέμβαση εκλογής για τη θεραπευτική αντιμετώπιση σημαντικού αριθμού ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Προσφέρει οριστική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς μη ανταποκρινόμενους στη φαρμακευτική θεραπεία, ή με σημαντικές παρενέργειες από αυτή και εκμηδενίζει τον κίνδυνο καρκινογένεσης, διατηρώντας ταυτόχρονα τη σφιγκτηριακή λειτουργία. Παραμένει, όμως, μία μείζονα επέμβαση, με δυνητικά σημαντικές επιπλοκές, που απαιτεί ορθή επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε αυτή. Η IPAA δεν συνιστάται στη νόσο Crohn, λόγω των υψηλών ποσοστών αποτυχίας της νεοληκύθου (30%-50%) που οδηγούν σε εξαίρεση αυτής, με συνέπεια απώλεια σημαντικού μήκους λεπτού εντέρου, αλλά και των σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών όπως οι σοβαρές πυελικές λοιμώξεις και ο σχηματισμός συριγγίων.

Αντικρουόμενα είναι τα δεδομένα που αφορούν στο ρόλο και στα αποτελέσματα της IPAA στην ακαθόριστη κολίτιδα. Διάφορες παλαιότερες κυρίως μελέτες ανέφεραν αυξημένα ποσοστά αποτυχίας της νεοληκύθου σε ασθενείς με ΙC, συγκριτικά με ασθενείς με ΕΚ[28-30], ενώ νεότερες μελέτες παρουσίασαν ευνοϊκότερα αποτελέσματα με ποσοστά παραπλήσια ανάμεσα στις δύο ομάδες[31-35]. Σε μελέτη της Mayo clinic, σε 82 ασθενείς με ΙC με 10ετή παρακολούθηση τα ποσοστά αποτυχίας της ληκύθου και άλλων επιπλοκών ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στην ΙC συγκριτικά με την ΕΚ. Όμως, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σημαντικό ποσοστό (15%) των ασθενών με ΙC διαγνώσθηκαν τελικά ως ΝC και αν οι περιπτώσεις αυτές αφαιρεθούν από το αρχικό δείγμα τότε τα ποσοστά αποτυχίας της νεοληκύθου είναι παρόμοια ανάμεσα στην ΙC και την ΕΚ[36]. Στη μεγαλύτερη δημοσιευμένη μελέτη μέχρι σήμερα από τους Delaney και συν. τα ποσοστά αποτυχίας της νεοληκύθου στους ασθενείς με ΕΚ και ΙC ήταν ίδια, αλλά τα ποσοστά επιπλοκών, όπως τα πυελικά αποστήματα και τα συρίγγια, ήταν σαφώς αυξημένα στους ασθενείς με ΙC[33].

Αυξημένα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών στους ασθενείς με ΙC που υποβάλλονται σε IPAA, συγκριτικά με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκαν και σε άλλες μελέτες, ενισχύοντας έτσι την άποψη ότι όντως οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, όπως πυελική σήψη και σχηματισμό συριγγίων[28-32,35]. Τα λειτουργικά αποτελέσματα της IPAA όταν λάβουμε υπόψη τον ημερήσιο αριθμό κενώσεων και τα επεισόδια ακράτειας, φαίνεται πως δε διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στην ΕΚ και την ΙC[33,34]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μία αναδρομική μελέτη, όπου από τους 28 ασθενείς με ΙC που υποβλήθηκαν σε IPAA, αυτοί που προεγχειρητικά ήταν θετικοί για κάποιον ορολογικό δείκτη (ASCA, pANCA, Ompc, I2) είχαν αυξημένες πιθανότητες (63%) να αναπτύξουν ληκυθίτιδα σε αντίθεση με αυτούς που ήταν αρνητικοί για οποιονδήποτε δείκτη (17%)[37].

Συμπερασματικά, η τρέχουσα άποψη είναι ότι η ακαθόριστη κολίτιδα δεν αποτελεί αντένδειξη για τη διενέργεια IPAA, καθώς διαφαίνεται ότι τα ποσοστά αποτυχίας της νεοληκύθου και λειτουργικών διαταραχών είναι παρόμοια στους ασθενείς με ελκώδη και ακαθόριστη κολίτιδα. Αντίθετα, όμως, μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως οι σοβαρές πυελικές λοιμώξεις και τα συρίγγια, παρουσιάζονται συχνότερα στους ασθενείς με ΙC που υποβάλλονται στην επέμβαση. Είναι αναγκαίο λοιπόν, κάθε ασθενής με ΙC που πρόκειται να υποβληθεί στη συγκεκριμένη επέμβαση να είναι πλήρως ενημερωμένος για τον αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, ενώ κάθε διαγνωστικό μέτρο πρέπει να εξαντλείται προκειμένου να αποκλεισθεί στο μέτρο του δυνατού η περίπτωση πιθανής ΝC.

Συμπεράσματα

Παρόλο που πολλές περιπτώσεις ΙC τελικά «μεταπίπτουν» σε σαφή ελκώδη κολίτιδα ή νόσο Crohn, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών παραμένει με τη διάγνωση της ακαθόριστης κολίτιδας. Ενώ λοιπόν αρχικά η ακαθόριστη κολίτιδα θεωρήθηκε μία προσωρινή διάγνωση ή ένας προσωρινός περιγραφικός όρος, ίσως τελικά αποτελεί μία ξεχωριστή υποκατηγορία των Ι.Φ.Ν.Ε., όπου όμως η έλλειψη σαφών διαγνωστικών κριτηρίων ή ειδικών δεικτών την καθιστά προς το παρόν μία εξ' αποκλεισμού διάγνωση.

Η διάκριση της ΙC από περιπτώσεις Crohn κολίτιδας είναι σημαντική, αφού οι ασθενείς με ΙC μπορούν να υποβληθούν σε IPAA, με ποσοστά επιτυχίας παρόμοια με εκείνα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα αλλά με κάπως μεγαλύτερο κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών, ενώ η IPAA αντενδείκνυται κατά κανόνα στη ΝC λόγω των υψηλών ποσοστών αποτυχίας της νεοληκύθου και δυνητικά επικίνδυνων επιπλοκών. Η αυστηρή χρήση των όρων «ακαθόριστη κολίτιδα» και «κολίτιδα αταξινόμητου τύπου», σύμφωνα με τις οδηγίες του Montreal από τους κλινικούς γιατρούς και τους παθολογοανατόμους ίσως δώσει τέλος στη σύγχυση που επικρατεί γύρω από τον ορισμό της ΙC και επιτρέψει τη διεξαγωγή μελετών με αυστηρά καθορισμένα κριτήρια, που θα διαλευκάνουν περαιτέρω τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, την πορεία, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και πρόγνωση της νοσολογικής αυτής οντότητας.

Βιβλιογραφία

1. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease: colitis indeterminate. J Clin Pathol 1978; 31:567–77.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal. World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005; 19 (Suppl. A):5–36.
3. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – the Porto criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:1–7.
4. Martland GT, Shepherd NA. Indeterminate colitis: definition, diagnosis, implications and a plea for nosological sanity. Histopathology 2007; 50:83–96.
5. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, et al. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. Am J Gastroenterol 1997; 92:1275–9.
6. Okawa K, Aoki T, Sano K, et al. Ulcerative colitis with skip lesions at the mouth of the appendix. Am J Gastroenterol 1998; 93:2405–10.
7. Davison AM, Dixon MF. The appendix as a "skip lesion" in ulcerative colitis. Histopathology 1990; 16:93–5.
8. Glickman J, Bousvaros A, Farraye F. Relative rectal sparing and skip lesions are not uncommon at initial presentation in pediatric patients with chronic ulcerative colitis. Mod Pathol 2002; 15:127A.
9. Farmer M, Petras RE, Hunt LE, et al. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000; 95:3184–8.
10. Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J, et al. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. Gut 1994; 35:961–8.
11. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. Clin Pathol 2004; 57:1233-1244 EA.
12. Maunoury V, Savoye G, Bourreille A, et al. Value of Wireless Capsule Endoscopy in Patients With Indeterminate Colitis (Inflammatory Bowel Disease Type Unclassified) Inflamm Bowel Dis 2007; 13:152–155.
13. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3:133–141.
14. Joossens S, Reinsch W, Vermeire S, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow- up study. Gastroenterology 2002; 122:1242–1247.
15. Landers C, 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; 123:689–997.
16. Wei B, Huang T, Dalwali H, et al. Pseudomonas fluorescens encodes the Crohn's disease associated I2 sequence and T-cell superantigen. Infect Immun 2002; 70:6567–75.
17. Joossens S, Colombel JF, Landers C, et al. Anti-outer membrane of porin C and anti-I2 antibodies in indeterminate colitis. Gut 2006; 55:1667-9.
18. Hildebrand H, Brydolf M, Holmquist L, et al. Incidence and prevalence of IBD in children in South-Western Sweden. Acta Pediatr 1994; 83:640–5.
19. Moum B, Vatn 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.
20. Meucci G, Bortoli A, Riccioli FA, et al. Frequency and clinical evolution of indeterminate colitis: a retrospective multicenter study in northern Italy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:909–13.
21. Wells AD, McMillan I, Price AB, Ritchie JK, Nicholls RJ. Natural history of indeterminate colitis. Br J Surg 1991; 78:179–181.
22. Lee KS, Medline A, Shockey S. Indeterminate colitis in the spectrum of inflammatory bowel disease. Arch Pathol Lab Med 1979; 103:173–6.
23. Karel Geboes, Gert De Hertogh. Indeterminate Colitis. Inflamm Bowel Dis 2003; 9(5):324–331.
24. Papadakis KA, Treyzon L, Abreu MT, Fleshner PR, Targan SR, Vasiliauskas. Infliximab in the treatment of medically refractory indeterminate colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18:741–7.
25. Gornet JM, Couve S, Hassani Z, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an openlabel multicentre study. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18:175–81.
26. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). Inflamm Bowel Dis 2002; 8:317–24.
27. Teml A, Schwab M, Harrer M, et al. A prospective, open-label trial of 6-thioguanine in patients with ulcerative or indeterminate colitis. Scand J Gastroenterol 2005; 40:1205–13.
28. Koltun WA, Schoetz DJ Jr, Roberts PL, et al. Indeterminate colitis predisposes to perineal complications after ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 1991; 34:857–860.
29. Atkinson KG, Owen DA, Wankling G. Restorative proctocolectomy and indeterminate colitis. Am J Surg 1994; 167:516–518.
30. Marcello PW, Schoetz DJ, Roberts PL, et al. Evolutionary changes in the pathologic diagnosis after the ileoanal pouch procedure. Dis Colon Rectum 1997; 40:263–269.
31. Brown CJ, MacLean AR, Cohen Z, et al. Crohn's disease and indeterminate colitis and the ileal pouch-anal anastomosis: outcomes and patterns of failure. Dis Colon Rectum 2005; 48:1542–154.
32. Pishori T, Dinnewitzer A, Zmora O, et al. Outcome of patients with indeterminate colitis undergoing a double stapled ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 2004; 47:717–721.
33. Delaney CP, Remzi FH, Gramlich T, et al. Equivalent function, quality of life and pouch survival rates after ileal pouch-anal anastomosis for indeterminate colitis and ulcerative colitis. Ann Surg 2002; 236:43–48.
34. Dayton MT, Larsen KR, Christiansen DD. Similar functional results and complications after ileal pouch anal anastomosis in patients with indeterminate vs. ulcerative colitis. Arch Surg 2002; 137:690–695.
35. Rudolph WG, Uthoff SMS, McAuliffe TL, et al. Indeterminate colitis: the real story. Dis Colon Rectum 2002; 45:1528–1534.
36. Yu CS, Pemberton JH, Larson. Ileal pouch-anal anastomosis in patients with indeterminate colitis. Long term results. Dis Colon Rectum 2000; 43:1487–1496.
37. Hui T, Landers C, Vasiliauskas E, et al. Serologic responses in indeterminate colitis patients before ileal pouch-anal anastomosis may determine those at risk for continuous pouch inflammation. Dis Colon Rectum 2005; 48:1254–62.

IG