

Έφηβος ασθενής με πρωτοδιάγνωση ΙΦΝΕ και
δερματικές βλάβες.
Είναι εξω-εντερική εκδήλωση;
Τι θεραπεία θα επιλέξω;



Δρ. Μ. Τζουβαλά

Δ/ντρια ΕΣΥ

Γαστρεντερολογική Κλινική,

Γ.Ν.Ν. "Άγιος Παντελεήμων"- Γ.Ν.Δ.Α. "Η Αγία Βαρβάρα"

16^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου

<http://www.ifne2017.gr>



9-11 ΝΑΥΠΛΙΟ
ΙΟΥΝΙΟΥ 2017
Ξενοδοχείο Amalia



ΟΡΓΑΝΩΣΗ
Ελληνική Ομάδα Μελέτης
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών
Νοσημάτων Εντέρου (ΕΟΜΦΝΕ)



Επιστημονικό
Πρόγραμμα

Χορηγούνται 17 μέτρα Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο



- Υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
 - Συμμετοχή σε συμβούλια
 - ✓ MSD
 - ✓ Abbvie Pharmaceuticals S.A
 - ✓ Genesis Pharma S.A



Volume 10, Issue 3
March 2016

Article Contents

1. Introduction
2. Arthropathy and arthritis
3. Metabolic bone disease
4. Eye disease
5. Oral, aural and nasal disease
6. Skin disease
7. Hepato-pancreato-biliary disease

Additional reviewers

Armuzzi Alessandro, Italy

Bamias Giorgios, Greece

Felice Carla, Italy

Fernandes Carlos, Portugal

Fries Walter, Italy

Kakkadasam Ramaswami Pradeep, India

Karmiris Konstantinos, Greece

Katsanos Konstantinos, Greece

Maconi Giovanni, Italy

Maljaars Joeren, The Netherlands

Marthey Lysiane, France

OXFORD



ΙΦΝΕ ΚΑΙ ΕΦΗΒΕΙΑ

20 % pts CD - 12 % pts UC develop their IBD < 20 years

- Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF.
- Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population.
- Dig Dis Sci 2013; 58:519.

21 έτη

1147 ΝΕΟΙ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΙ ΑΣΘ. ΜΕ ΙΦΝΕ

- 846 CD (73,8%)
- 271 UC (23,6%)
- 30 IBDU

ΕΦΗΒΟΙ (10-16 έτη)

- CD από 4.3 τα έτη 1988-90 σε **9.6/10⁵**, την περίοδο 2006-08 (+123%; p<10-3)
- UC από 1.6 σε **2.9/10⁵** (+81%; p<10-3) και στα δύο φύλα

ΙΦΝΕ ΚΑΙ ΕΦΗΒΕΙΑ

- Πιο επιλεγμένη νόσος
- Πιο εκτεταμένη νόσος (και ανώτερο πεπτικό)
- 25% εξωεντερικά συμπτώματα
- Σύνθετη αντιμετώπιση

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 Aug;39(2):183-6.

TABLE 2b

Pattern of involvement at diagnosis of ulcerative colitis

	E1 (n = 15)	E2 (n = 52)	E3 (n = 23)	E4 (n = 178)
Total	5.3%	18.5%	8.2%	63.4%
<10 years	1.4%	17.8%	9.6%	67.1%
≥10 years	6.7%	18.7%	7.7%	62.0%

Age group <10 years (n = 73, 26%); age group ≥10 years (n = 208, 74%)

E1: proctitis; E2: left-side colitis; E3: extensive (proximal to splenic flexure); E4: pancolitis (proximal to hepatic flexure)

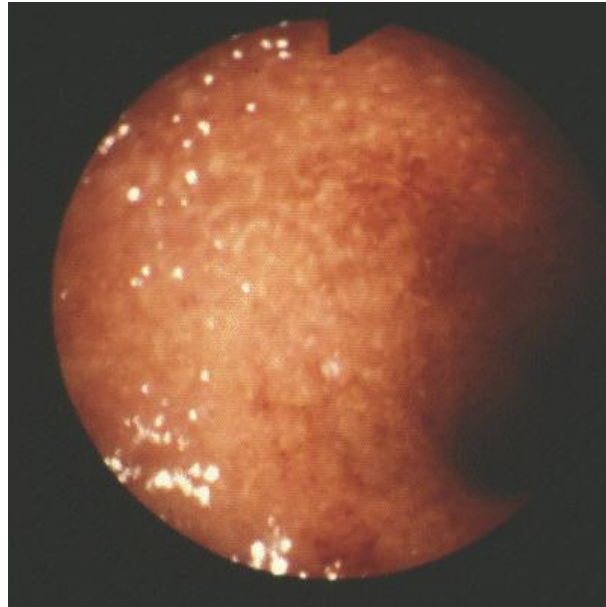
Συσχέτιση ΙΦΝΕ και Δερματολογικών νοσημάτων

Επιδημιολογικές συσχετίσεις μεταξύ ανοσολογικών παθήσεων άλλων συστημάτων / οργάνων

Θεραπευτικές επιλογές

Ανοσολογικές αντιδράσεις στη χρήση βιολογικών παραγόντων

Έφηβος/η ασθενής ...



«Ξανθός Έφηβος»
Μουσείου της Ακρόπολης
5ου αι. π.Χ.

Εξωεντερικές εκδηλώσεις

- v. Crohn (CD) (20%–40%)
- Ελκώδης κολίτιδα (UC) (15%–20%)

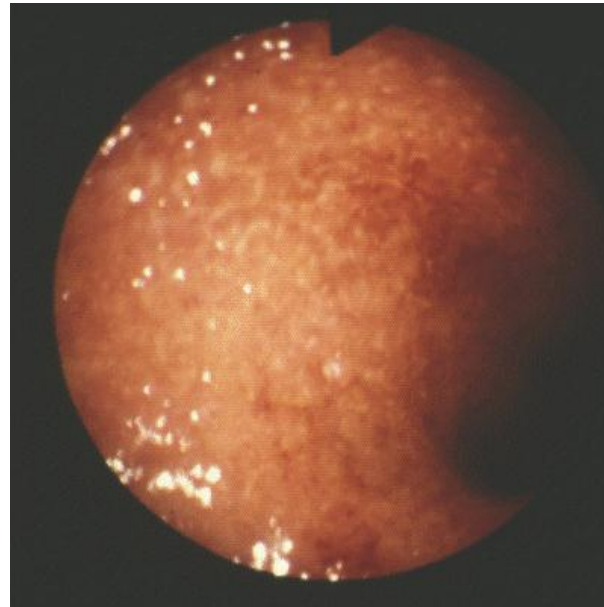
Δερματικές εκδηλώσεις στο 15% ασθ.

Vavricka SR et al. Inflamm Bowel Dis 2015;21:1982–1992

- Οζώδες ερύθημα (EN)
- Γαγγραινώδες πυόδερμα (PG)
- Ψωρίαση
- Μεταστατική νόσος Crohn
- Σύνδρομο Sweet
- παθήσεις δέρματος σε θέσεις κολοστομίας και ειλεοστομίας
- ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες
- Ερπητοειδής δερματίτιδα
- Επιδερμόλυση bullosa acquisita
- Νεκρωτική αγγειίτιδα

- Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα (LV)
 - δερματικής αγγειίτιδας μικρών αγγείων
 - Επηρμένο επίμονο ερύθημα
 - δερματική οζώδης πολυαρτηρίτιδα
- η πυώδης ιδρωταδενίτιδα
- το έκζεμα
- δερματικές εκδηλώσεις διαταραχών θρέψης, δυσαπορρόφησης και μεταβολισμού
- νοσολογία τριχών και ονύχων

Έφηβος/η ασθενής ...



«Ξανθός Έφηβος»
Μουσείου της Ακρόπολης
5ου αι. π.Χ.

Original Article



Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease

Konstantinos Karmiris,^a Anastasios Avgerinos,^b Aikaterini Tavernaraki,^a Christos Zeglinas,^c Pantelis Karatzas,^d Theodoros Koukouratos,^d Konstantinos A. Oikonomou,^e Athanasios Kostas,^f Evanthia Zampeli,^g Vasileios Papadopoulos,^h Angeliki Theodoropoulou,^a Nikos Viazis,^d Dimitrios Polymeros,^h Spyridon Michopoulos,^g Giorgos Bamias,^f Andreas Kapsoritakis,^e Dimitrios G. Karamanolis,^d Gerassimos J. Mantzaris,^d Charalampos Tzathas,^c Ioannis E. Koutroubakis^b

Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease

	Total [1860]	Crohn's disease [1001]	Ulcerative colitis [859]	CD vs. UC
Mucocutaneous	14 %	16.9 %	10.6 %	NS
Erythema nodosum				0.005
Pyoderma gangrenosum				NS
Psoriasis				NS
Sweet's syndrome	0.2 %	0.2 %	0.2 %	NS
Hidradenitis suppurativa	0.3 %	0.4 %	0.1 %	NS
Aphthous stomatitis	6.1 %	6.9 %	5.2 %	NS

Συχνότητα Ο.Ε. στα ΙΦΝΕ 4,2-7,5%

Farhi D, et al. Medicine (Baltimore) 2008;87:281

Οζώδες ερύθημα

- Εμφανίζεται στα πρώτα 2 έτη
- Συμμετρικά, επώδυνα, ερυθρηματώδη οζίδια
 - Προκνημιαία χώρα, κορμό, άνω άκρα
 - 1-5 εκ.
 - Ύφεση ως εκχύμωση (1-2 εβδ.)
 - Νέες εκθύσεις
 - Διάρκεια 3-6 εβδ.



Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease

Table 4. Correlation between different extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease patients.

OR [95% CI] [<i>p</i> -value]	Ankylosing spondylitis	Sacroiliitis	Mucocutaneous EIMs	Erythema nodosum	Ocular EIMs	DVT
Arthritic EIMs			0.1 [0.1–0.2] [< 0.0001]	2.6 [1.6–4.4] [< 0.0001]		0.2 [0.1–0.7] [0.009]
Peripheral arthritis	0.3 [0.1–0.6] [0.001]	0.4 [0.2–0.6] [< 0.0001]		0.4 [0.2–0.7] [0.007]		
Ankylosing spondylitis			0.2 [0.1–0.7] [0.005]		3.8 [1.6–8.7] [0.004]	
Mucocutaneous EIMs						

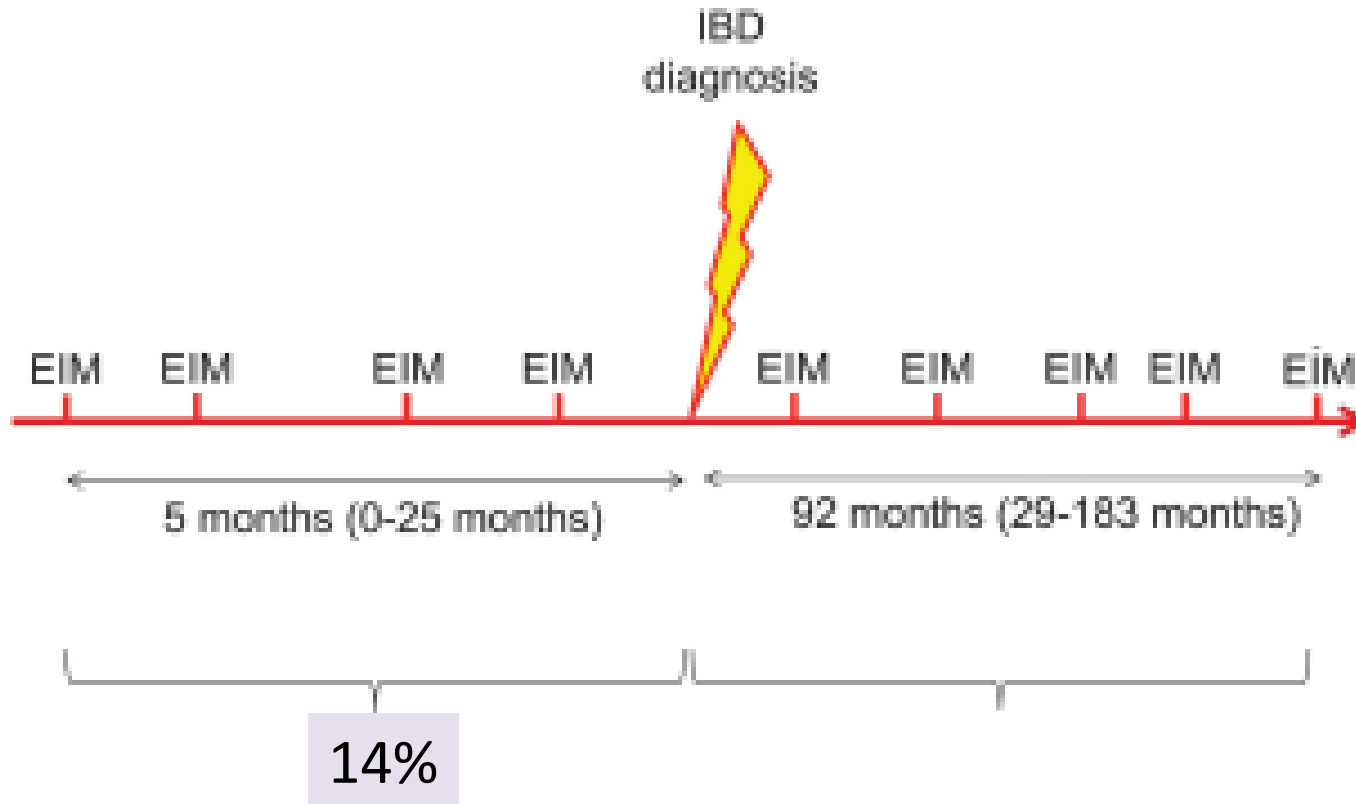
Προσβολή πεπτικού, αρθρώσεων και
δέρματος συνυπάρχουν συχνά

Οζώδες ερύθημα

- Κόπωση
- Αρθραλγία
 - Γόνατα, σφυρά, καρποί
 - Υμενίτιδα
- Υποτροπιάζει στο 20-50%



Είναι εξω-εντερική εκδήλωση;



Inflamm Bowel Dis 2015;21:1982–1992
Weinstein M, et al. CMAJ 2005, 173:145–146 22

Διαφορική Διάγνωση

Συχνές

- Ιδιοπαθές (έως 55%)
- Λοιμώδεις
 - Στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα
 - Yersinia spp
 - Μυκόπλασμα, χλαμύδια
 - Ιστοπλάσμωση
 - Κοκκιδιομύκωση
 - Μυκοβακτηρίδια (TB, v.Hansen)
- Σαρκοείδωση (11-25%)
- Φάρμακα (3-10%)
- Κύηση (2-5%)
- ΙΦΝΕ (1-4%)

Σπάνιες (<1%)

- Λοιμώδη
 - Ιώσεις: HSV, EBV, HBV, HCV, HIV
 - Βακτηριακές: Campylobacter, Rickettsiae, Salmonella, Psitacosis, Bartonella, Syphilis
 - Μυκητιάσεις: Blastomycosis
 - Παρασιτώσεις: Αμοιβάδωση, Giardiasis
- Λέμφωμα
- Νόσος Behcet
- Κακοήθειες

Παθογένεια ?

- Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV

Timani S, et al. Clin Dermatol 2008;26:265-73

Table 3. Association of Polymorphisms in the TNF- α Gene Promoter With Extraintestinal Manifestations of IBD

Polymorphism position	IBD controls (n = 490)		EN (n = 39)		Type 1 PeA (n = 38)		Type 2 PeA (n = 31)		Ocular inflammation (n = 40)		Ankylosing spondylitis (n = 16)	
	N	Percentage	N	Percentage	N	Percentage	N	Percentage	N	Percentage	N	Percentage
-238A	50	(10)	2	(5)	2	(5)	1	(3)	3	(8)	1	(6)
-308A	179	(37)	12	(31)	10	(26)	9	(29)	8	(20)	4	(25)
-380A	12	(2)	2	(5)	1	(3)	1	(3)	1	(3)	0	(0)
-1031C	180	(37)	26	(67)	17	(45)	8	(26)	12	(30)	4	(25)

^aP = 0.0002, P_c = 0.0008.

J Crohn's Colitis. 2016;10:429-36

- Εμφάνιση ΟΕ μετά από χορήγηση IFX

Rosen T, et al. Dermatol Online J. 2008;14:3

Delle Sedi A, et al. Scand J Rheumatol 2007;36:403

- Συσχέτιση με τις ορμόνες
 - Στην ηλικία 14-20 πιο συχνό σε γυναίκες
 - Σχέση οιστρογόνων - κυτταροκινών

Freeman HJ. Can J Gastroenterol 2005;19:603-6

Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Σχετιζόμενη με δραστηριότητα νόσου

- peripheral arthritis
- erythema nodosum
- oral aphthous ulc

Μη σχετική με δραστηριότητα νόσου

- pyoderma gangrenosum
- uveitis
- spondylarthropathy
- primary sclerosing cholangitis [PSC]
- psoriasis

αυτοάνοσα νοσήματα μη ειδικα

- thyroid disease
- hemolytic anemia
- vitiligo
- insulin-dependent diabetes mellit

ανατομικές ή μεταβολικές διαταραχές

- osteopathy,
- nephrolithiasis
- thromboembolic events.

The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease

Marcus Harbord,^{a,†} Vito Annese,^b Stephan R. Vavricka,^c Matthieu Allez,^d Manuel Barreiro-de Acosta,^e Kirsten Muri Boberg,^{f,†} Johan Burisch,^g Martine De Vos,^h Anne-Marie De Vries,ⁱ Andrew D. Dick,^j Pascal Juillerat,^k Tom H. Karlsen,^{f,†} Ioannis Koutroubakis,^m Peter L. Lakatos,ⁿ Tim Orchard,^o Pavol Papay,^p Tim Raine,^q Max Reinshagen,^r Diamant Thaci,^s Herbert Tilg,^t Franck Carbonnel;^{u,†} for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]

6. Skin disease

6.1. Erythema nodosum

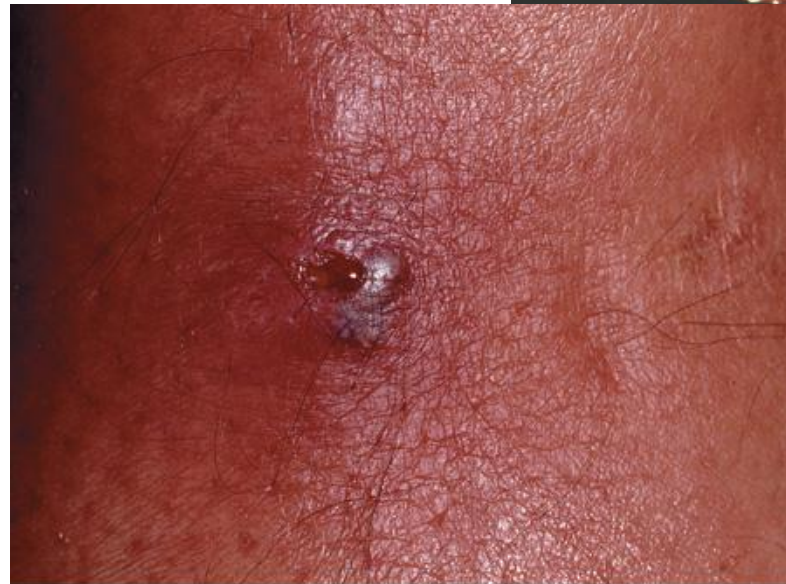
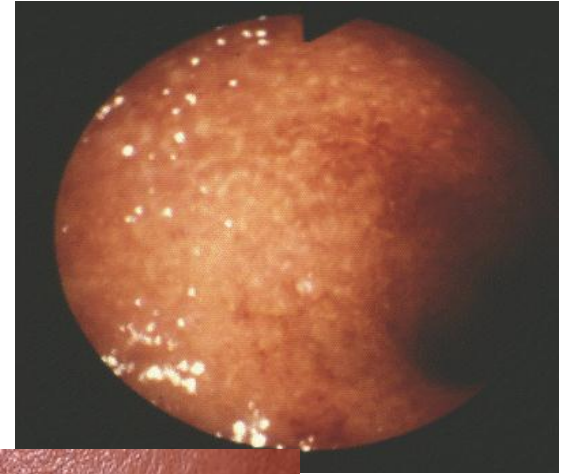
ECCO Statement 6A

Diagnosis of erythema nodosum [EN] is made on clinical grounds. In atypical cases a skin biopsy might be helpful [EL3]. Treatment is usually based on that of the underlying IBD. Systemic corticosteroids are required in severe cases [EL4]. Relapsing and resistant forms can be treated with immunomodulators or anti-TNF [EL4]

Έφηβος/η ασθενής ...



«Ξανθός Έφηβος»
Μουσείου της Ακρόπολης
5ου αι. π.Χ.



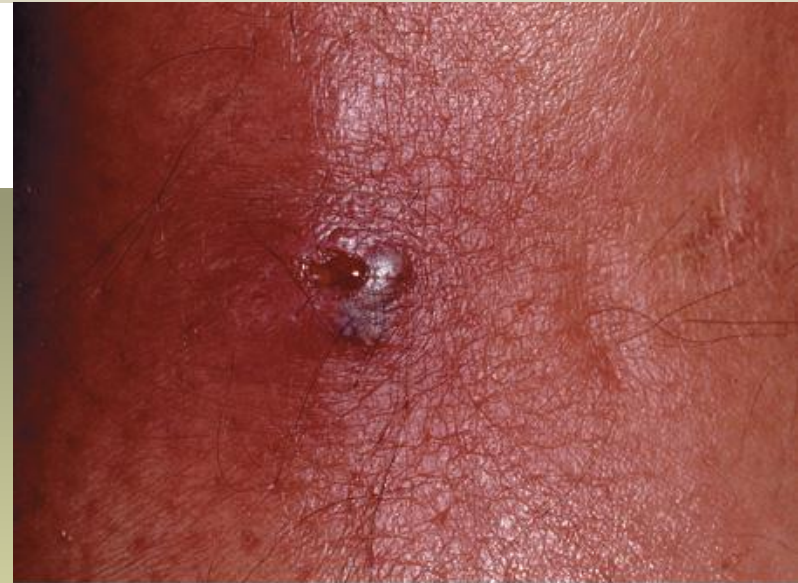
A

Source: Wolff K, Johnson RA: *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 6th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Γαγγραινώδες πυόδεσμα

- Φλύκταινες
- Συρρέοντα έλκη
- Άσηπτη φλεγμονή
- Επώδυνα
- Ιστολογικά έντονη διήθηση με πολυμορφοπύρρηνα, νέκρωση και λεμφοκυτταρική διήθηση αγγείων
- Ενίοτε συνοδεύει εξάρσεις ΙΦΝΕ



A

Source: Wolff K, Johnson RA: *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 6th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease

	Total [1860]	Crohn's disease [1001]	Ulcerative colitis [859]	CD vs. UC
Mucocutaneous	14 %	16.9 %	10.6 %	NS
Erythema nodosum	5.3 %	7.5 %	2.8 %	0.005
Pyoderma gangrenosum	Συχνότητα P.G στα ΙΦΝΕ 0,6-2,1% στην ΕΚ			NS
Psoriasis	Εξαιρετικά σπάνιο στα παιδιά-εφήβους Αποτελεί το 4% των PG			NS
Sweet's syndrome	Powell FC, et al. Arch Dermatol 1984;120:757-61			NS
Hidradenitis suppurativa	6.1 %	6.9 %	5.2 %	NS
Aphthous stomatitis	6.1 %	6.9 %	5.2 %	NS

1976-2013, Mayo Clinic, 54% CD

Ηλικία	Φύλο	θέση	Παθεργία	Συνοσηρότητα
12	Θ	Κεφαλή, τράχηλος, κορμός	+	CD
15	Θ	Κάτω άκρα	-	CD
14	Θ	Κορμός, A+K άκρα	+	CD
14	Θ	Κάτω άκρα	-	Ιδιοπαθής νεανική αρθρίτιδα
15	Θ	κορμός	+	CD
17	Θ	κορμός	+	CD
17	Θ	Κεφαλή, τράχηλος, κορμός, A+K άκρα	+	CD
17	A	Κεφαλή, τράχηλος, κορμός, A+K άκρα	+	-
17	A	Κάτω άκρα	-	-
15	A	Κεφαλή, τράχηλος, κορμός, κάτω άκρα	-	-
14	A	Κορμός, κάτω άκρα	+	CD

Κριτήρια διάγνωσης PG

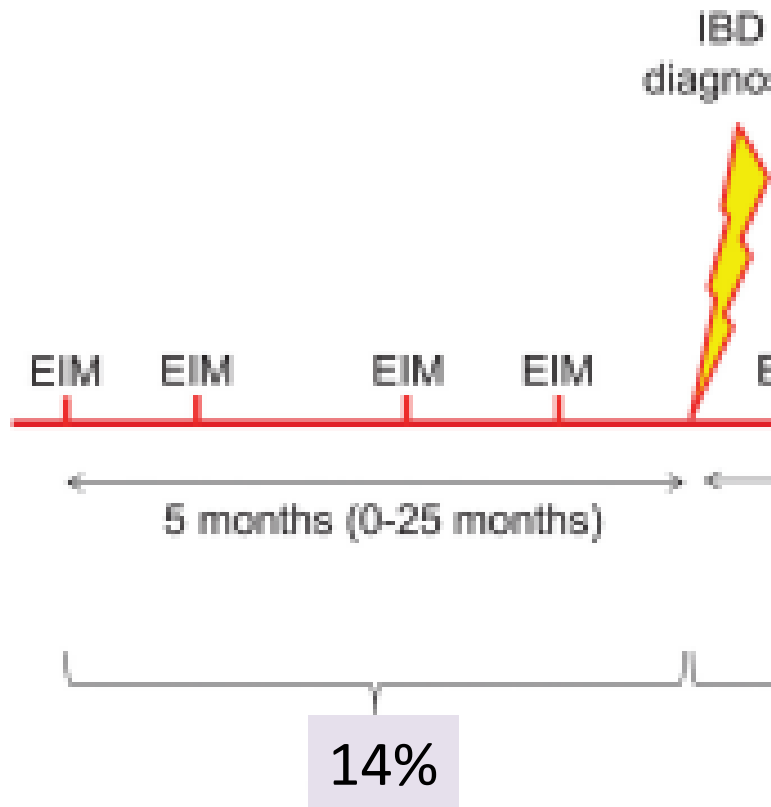
Μείζονα κριτήρια (και τα δύο)

- Ταχεία εξέλιξη σε επώδυνα, φλεγμονώδη έλκη δέρματος με χαρακτηριστικά υποσκαμμένα, νεκρωτικά πολυκυκλικά χείλη και ρυπαρό πυθμένα
- Αποκλεισμός άλλων αιτιών δερματικών ελκών

Ελάσσονα κριτήρια (τουλάχιστον δύο)

- Ιστορικό: φαινόμενο της παθεργίας ή ανώμαλη ουλή
- Συνοσηρότητα από σχετιζόμενο νόσημα
- Συμβατή ιστοπαθολογία
- Ανταπόκριση σε συστηματικά κορτικοστεροειδή

Είναι εξω-εντερική εκδήλωση;



- **προελκωτική φάση της νόσου**
 - θυλακικές λοιμώξεις (δοθιήνας),
 - ερυσίπελας
 - άλλες λοιμώξεις του χορίου
 - δερματικά λεμφώματα,
 - Υποδερματίτιδες
 - δερματική οζώδη πολυαρτηρίτιδα
 - νόσο του Behçet
 - σύνδρομο Sweet.
- **όψιμη φάση των ελκώσεων**
 - λοιμώξεις ποικίλης αιτιολογίας (βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές, παρασιτικές)
 - αγγειοπάθειες και αγγειίτιδες,
 - Νεοπλασίες
 - βλαστική πέμφιγα κ.ά

Inflamm Bowel Dis 2015;21:1982–1992

Weinstein M, et al. CMAJ 2005, 173:145–146 22

Παθογένεια ?

- διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας και της λειτουργίας των ουδετεροφίλων
- διασταυρούμενη ανοσοαπάντηση έναντι αντιγόνων εντερικής προέλευσης με τις κυτταροκερατίνες της επιδερμίδας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ
- ενεργοποίηση ινοβλαστών, που παράγουν μεγάλες ποσότητες ιντερλευκίνης-8 (IL-8) τοπικά στις δερματικές βλάβες

Παθогένεια ?

Clinical & Experimental Immunology
The Journal of Translational Immunology

British Society for
immunology

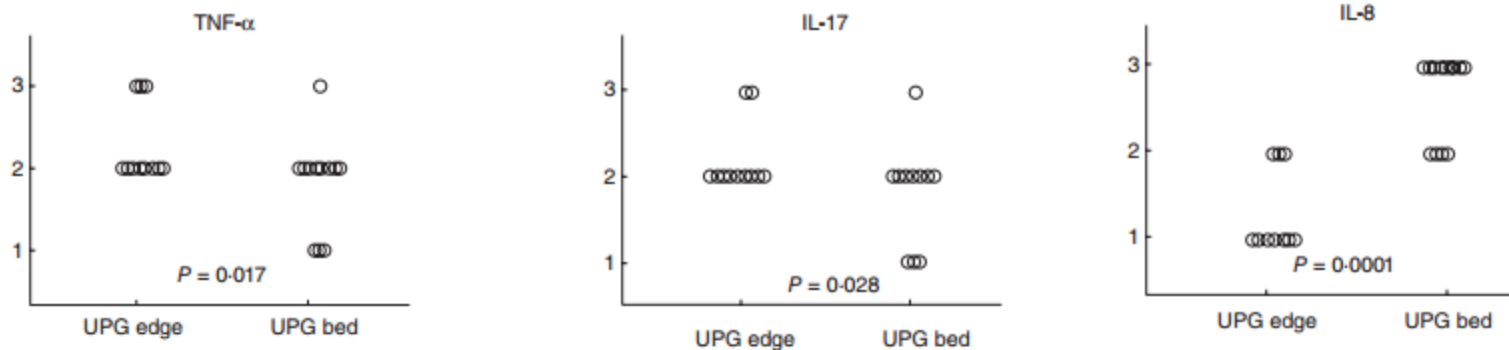
Clinical and Experimental Immunology

ORIGINAL ARTICLE

doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04201.x

Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases

A. V. Marzano,* M. Cugno,[†]
V. Trevisan,* D. Fanoni,*
L. Venegoni,* E. Berti* and C. Crosti*



ONLINE FIRST

Interleukin 23 Expression in Pyoderma Gangrenosum and Targeted Therapy With Ustekinumab

Emmanuella Guenova, MD; Anna Teske; Birgit Fehrenbacher; Sebastian Hoerber; Annette Adamczyk, MD;
Martin Schaller, MD; Wolfram Hoetzenecker, MD, PhD; Tilo Biedermann, MD

Arch Dermatol. 2011;147(10):1203-1205.

Τι θεραπεία θα επιλέξω;

- Στόχος :
 - ταχύς έλεγχος της φλεγμονής στην περιοχή του έλκους
 - αντιμετώπιση του άλγους
 - επαρκής θεραπεία συνυπάρχουσας νόσου
- «επιθετική» (“top-down”) θεραπεία για την αποφυγή χρονιότητας της νόσου
- Η θεραπευτική στρατηγική περιλαμβάνει τοπικά και συστηματικά μέτρα
- α' γραμμής : τα συστηματικά κορτικοστεροειδή 1–2 mg/kg βάρους σώματος (60–120 mg) πρεδνιζολόνης για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6–10 εβδομάδων –συχνά και πέραν των 3 μηνών
- Ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών σε ώσεις για 3 συνεχόμενες ημέρες, με σταδιακή ελάττωση στη συνέχεια
- CsA per os, Tacrolimus per os ή i.v. σε ανθεκτικές περιπτώσεις

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial

T N Brooklyn, M G S Dunnill, A Shetty, J J Bowden, J D L Williams, C E M Griffiths, A Forbes, R Greenwood, C S Probert



Gut 2006;55:505-509. doi: 10.1136/gut.2005.074815

Table 1 Demographics of patients with pyoderma gangrenosum (PG) entered into the study

	Infliximab group (n = 13)	Placebo group (n = 17)
Age (y)	50 (20-80)	55 (33-81)
Sex (M:F)	6:7	7:10
IBD	7/13	12/17
Crohn's disease	5/7	8/12
Ulcerative colitis	2/7	4/12
Duration of PG (weeks)*	20 (2-676)	12 (2-200)
Site of PG		
Limbs	7	8
Peristomal	4	6
Perineum	2	3
DLQI score	9	8
EuroQol score	12	12
Concomitant medication		
Minocycline	1	0
Prednisolone	7	5
Methotrexate	0	2
Tacrolimus paste	1	1
Topical steroid	1	2

*Median (range).

IBD, inflammatory bowel disease; DLQI, dermatology life quality index

Table 2 Summary of response at week 6 according to site, sex, coexistent inflammatory bowel disease (IBD), and duration of disease

	Improved (%)	Remission (%)	No response (%)	p Value
Site of PG				
Limbs (n = 15)	12 (80)	4 (27)	3 (20)	
Peristomal (n = 9)	6 (67)	2 (22)	3 (33)	
Perineum (n = 5)	2 (40)	0	3 (60)	0.284
Sex				
Male (n = 13)	9 (69)	3 (23)	4 (31)	
Female (n = 16)	11 (69)	3 (19)	5 (31)	1.000
Coexisting disease				
No IBD (n = 11)	8 (73)	2 (18)	3 (27)	
IBD (n = 18)	12 (67)	4 (22)	6 (33)	1.00
Ulcerative colitis (n = 6)	3 (50)	0	3 (50)	
Crohn's disease (n = 12)	9 (75)	4 (33)	3 (25)	0.593
Duration of PG				
< 12 weeks (n = 14)	13 (93)	4 (31)	1 (7)	
≥ 12 weeks (n = 15)	7 (47)	2 (13)	8 (53)	0.014
Total (n = 29)	20 (69)	6 (21)	9 (31)	

p values were calculated using Fisher's exact test to compare those who had improved with those who had exhibited no response (those in remission are a subgroup of those who had improved).

Τι θεραπεία θα επιλέξω;

Table 1. Major Published Studies on Biologics in Pyoderma Gangrenosum with IBD

Author (year)	Type of study	Biologic used	Comments
Regueiro et al. ⁶ (2003)	Multicenter retrospective study	Infliximab	n=13; overall response rate to biologics, 23%
Brooklyn et al. ⁵ (2006)	Randomized controlled trial	Infliximab	Infliximab (n=13), placebo (n=17), overall response rate to biologics and placebo were 69% and 21%, respectively
Agarwal et al. ⁷ (2013)	Systematic review	Infliximab or adalimumab or both	Infliximab (n=34), adalimumab (n=4), both infliximab and adalimumab (n=2); overall response rate of biologics, 92%

Arivarasan K, et al. Intest Res 2016;14:365-368

- Ανοσοθεραπεία
- Ustekinumab ...

The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease

Marcus Harbord,^{a,†} Vito Annese,^b Stephan R. Vavricka,^c Matthieu Allez,^d Manuel Barreiro-de Acosta,^e Kirsten Muri Boberg,^{f,†} Johan Burisch,^g Martine De Vos,^h Anne-Marie De Vries,ⁱ Andrew D. Dick,^j Pascal Juillerat,^k Tom H. Karlsen,^{f,†} Ioannis Koutroubakis,^m Peter L. Lakatos,ⁿ Tim Orchard,^o Pavol Papay,^p Tim Raine,^q Max Reinshagen,^r Diamant Thaci,^s Herbert Tilg,^t Franck Carbonnel;^{u,†} for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]

6.2 Pyoderma gangrenosum

ECCO Statement 6B

Pyoderma gangrenosum [PG] can be treated with systemic corticosteroids, infliximab [EL1b] or adalimumab [EL3b], or topical or oral calcineurin inhibitors



CONSENSUS/GUIDELINES

Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease



F.M. Ruemmele^{a,b,c,*}, G. Veres^{d,1}, K.L. Kolho^{e,1}, A. Griffiths^{f,1}, A. Levine^{g,1},

Statement 15

Regularly scheduled and not episodic treatment should be used to maintain remission in patients responding to induction therapy with anti-TNF agents [EL2] 100% agreement

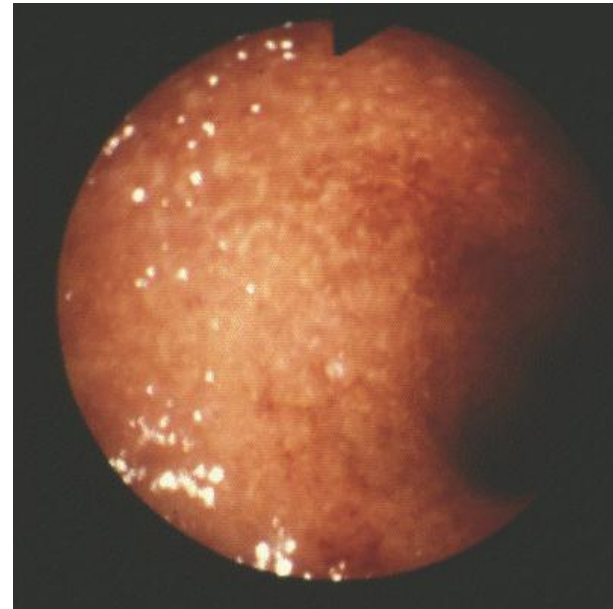
Practice points:

1. Anti-TNF therapy is the preferred strategy to treat active perianal fistulizing disease after appropriate medical (antibiotics) and surgical (e.g. fistula/abscess drainage, seton placement) management of the perianal lesions
2. Anti-TNF therapy as primary induction therapy may be considered for selected children with high risk for poor outcome (see list of predictors above)
3. Anti TNF-agents should be considered early in the treatment plan for severe extraintestinal manifestations (e.g. severe arthritis, pyoderma gangrenosum).
4. Primary efficacy of anti-TNF therapy should be evaluated

Έφηβος/η ασθενής ...



«Ξανθός Έφηβος»
Μουσείου της Ακρόπολης
5ου αι. π.Χ.



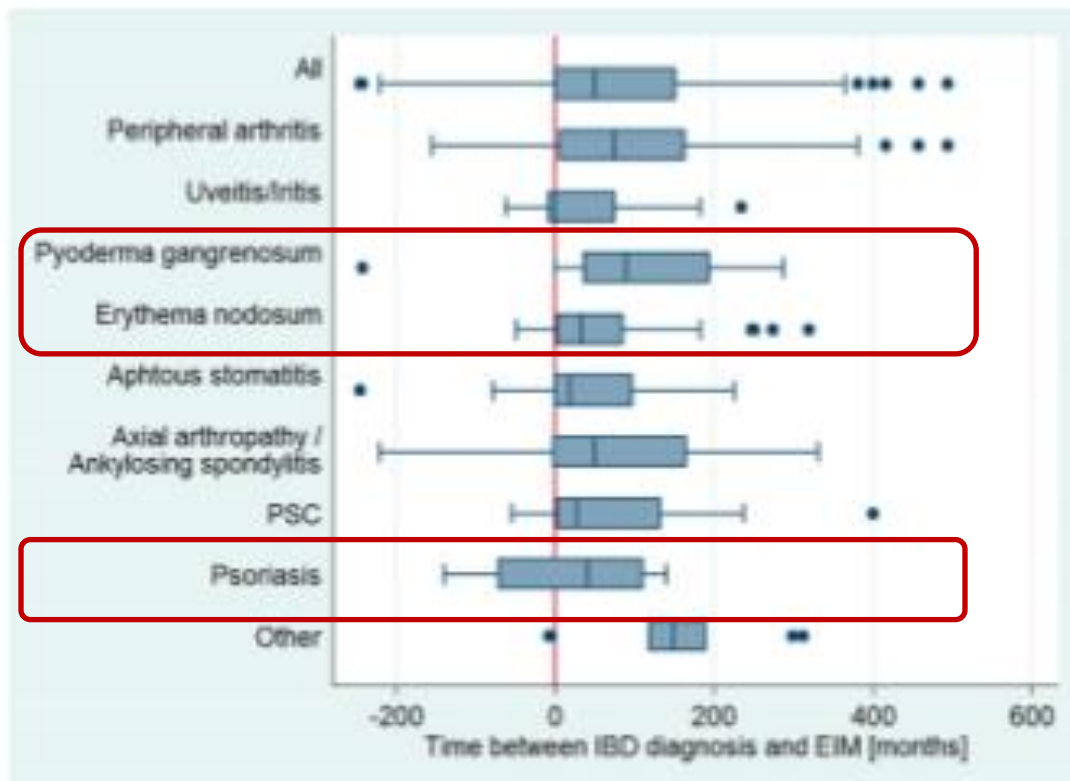
Ψωρίαση

- 1/3 ασθ. με ψωρίαση έχει αρχίσει από την 1^η – 2^η 10ετία



Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort

Stephan R. Vavricka, MD,^{1,2} Gerhard Rogler, MD, PhD,¹ Claudine Gantenbein, BMed,¹ Muriel Spoerri, BMed,¹ Martin Gisin, MSc,³ Alexander A. Meuwald, MD,^{4,5} Urs F. Frensch, MD,⁴ Florian G. Schramm, PhD,⁶



JAMA Dermatology | Consensus Statement

Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines

Emily Osier, MD; Audrey S. Wang, MD; Megha M. Tollefson, MD; Kelly M. Cordoro, MD; Stephen R. Daniels, MD, PhD; Andrew Eichenfield, MD; Joel M. Gelfand, MD, MSCE; Alice B. Gottlieb, MD, PhD; Alexa B. Kimball, MD, MPH; Mark Lebwohl, MD; Nehal N. Mehta, MD, MSCE; Amy S. Paller, MD; Jeffrey B. Schwimmer, MD; Dennis M. Styne, MD; Abby S. Van Voorhees, MD; Wynn L. Tom, MD; Lawrence F. Eichenfield, MD

JAMA Dermatol. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0499 Published online May 17, 2017.

Patients with psoriasis have **increased rates of inflammatory bowel disease**, both Crohn disease and ulcerative colitis.

For patients who have decreased **growth rate**, unexplained **weight loss**, or **symptoms** consistent with inflammatory bowel disease (nausea, vomiting, abdominal pain, chronic diarrhea), formal **gastrointestinal evaluation should be considered**.

Είναι εξω-εντερική εκδήλωση;

- Η ψωρίαση μπορεί να σχετίζεται με τις ΙΦΝΕ
 - Συνυπάρχον νόσημα ανοσολογικού μηχανισμού
 - Εξω-εντερική εκδήλωση των ΙΦΝΕ
 - Παράδοξη ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με αντι-TNFα παράγοντες

Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease

	Total [1860]	Crohn's disease [1001]	Ulcerative colitis [859]	CD vs. UC
Mucocutaneous	14 %	16.9 %	10.6 %	NS
Erythema nodosum	5.3 %	7.5 %	2.8 %	0.005
Pyoderma gangrenosum	0.8 %	0.7 %	0.9 %	NS
Psoriasis				NS
Sweet's syndrome				NS
Hidradenitis suppurativa				NS
Aphthous stomatitis	6.1 %	6.9 %	5.2 %	NS

Συχνότητα Ψωρίασης στα ΙΦΝΕ 3-11%

Huang BL, et al. Front Physiol 2012;3:13

Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study*

A. Egeberg,^{1,2} L. Mallbris,³ R.B. Warren,⁴ H. Bachelez,⁵ G.H. Gislason,^{2,6,7} P.R. Hansen² and L. Skov¹

5,554,100 individuals with a maximum follow-up time of 16 years

incident (new onset) cases

Psoriasis

75,209

Crohn's Disease

11,309

Ulcerative colitis

30,310

162 cases of CD

402 cases of UC

Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study

	Crude		
	IRR	95% CI	P-value
Risk of Crohn disease			
Any psoriasis	1.88	1.61–2.19	< 0.001
Mild psoriasis (no systemic therapy)	1.23	0.99–1.53	0.059
Severe psoriasis (hospital)	2.64	1.93–3.62	< 0.001
Severe psoriasis (medication)	2.79	1.68–4.63	< 0.001
Psoriatic arthritis	3.39	2.34–4.91	< 0.001
Risk of ulcerative colitis			
Any psoriasis	1.74	1.58–1.92	< 0.001
Mild psoriasis (no systemic therapy)	1.50	1.33–1.69	< 0.001
Severe psoriasis (hospital)	1.62	1.27–2.07	< 0.001
Severe psoriasis (medication)	2.02	1.40–2.90	< 0.001
Psoriatic arthritis	2.45	1.87–3.20	< 0.001

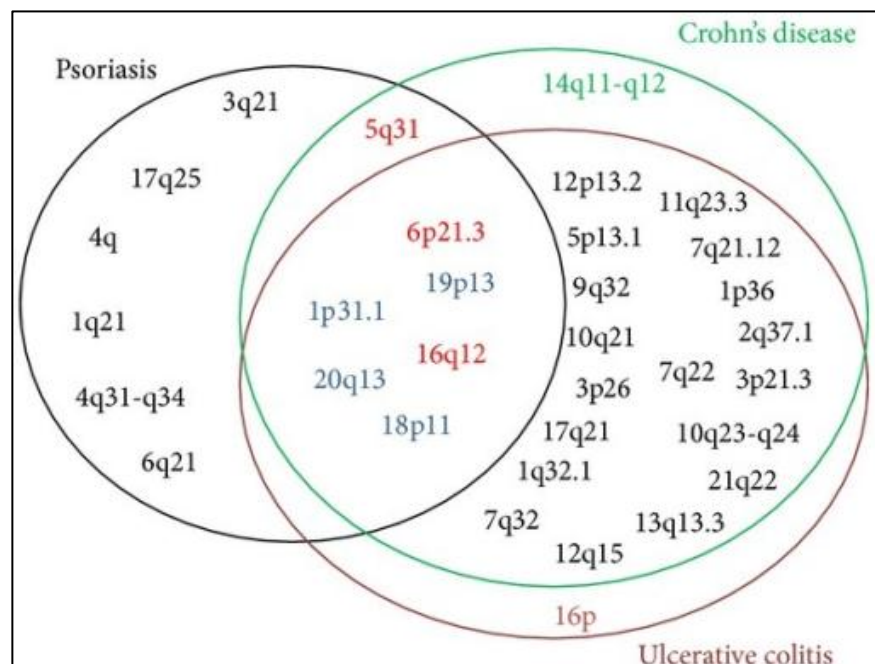
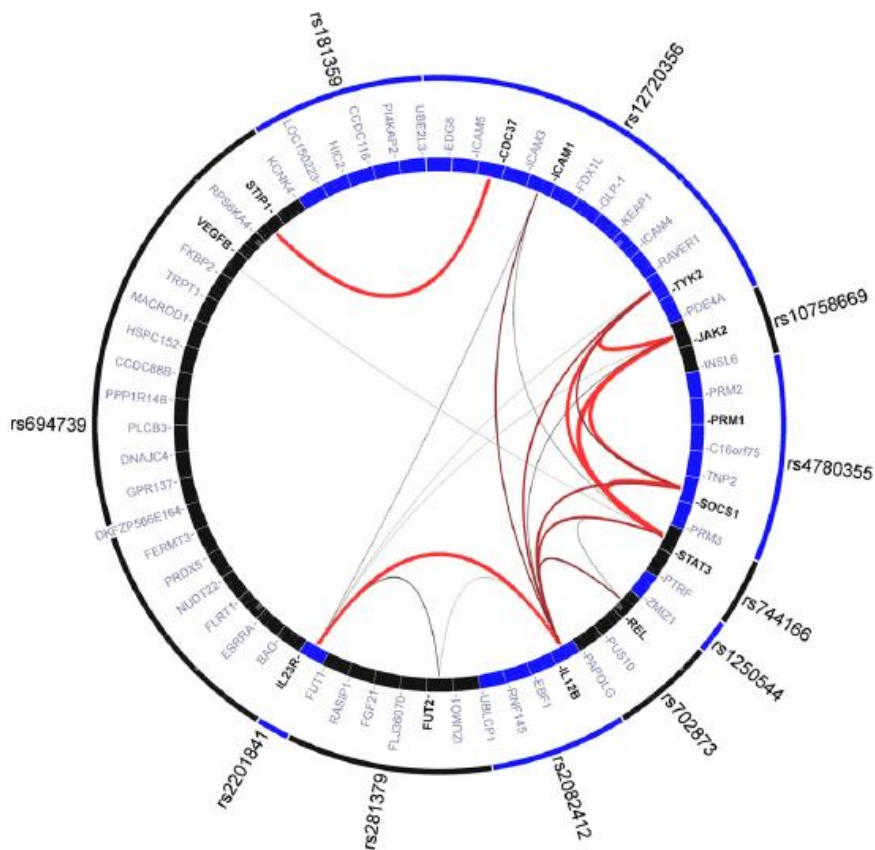
Conclusions

We observed a psoriasis-associated increased risk of CD and UC, which was higher in severe psoriasis, and an increased risk of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. Increased focus on gastrointestinal symptoms in patients with psoriasis may be warranted.

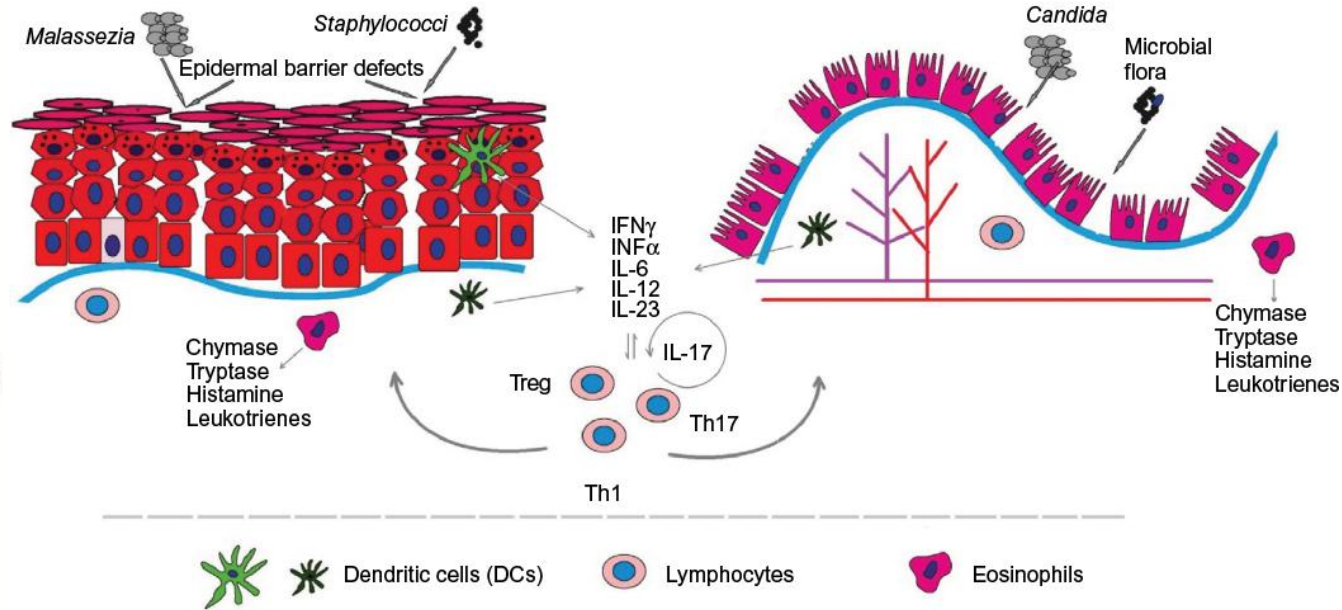
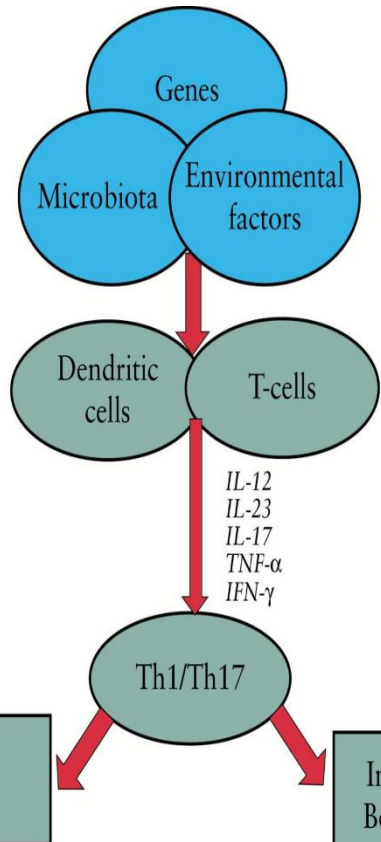
Computed analysis of GWAS for Crohn's disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci

10% των ασθ. με ν. CD έχουν 1 συγγενή α' βαθμού με ψωρίαση, έναντι 3% των control.

Am J Gastroenterol 1990;85:962-3



Ανοσολογικοί μηχανισμοί



η πλειονότητα αυτών των γονιδίων εμπλέκονται στο μονοπάτι σήμανσης των IL23/Th17 σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς πυροδότησης ενός ευρέος φάσματος κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων

From: Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease: Two Sides of the Same Coin?

J Crohns Colitis. 2015;9(9):697-698. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv110

J Crohns Colitis | Copyright © 2015 European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Published by Oxford University Press.

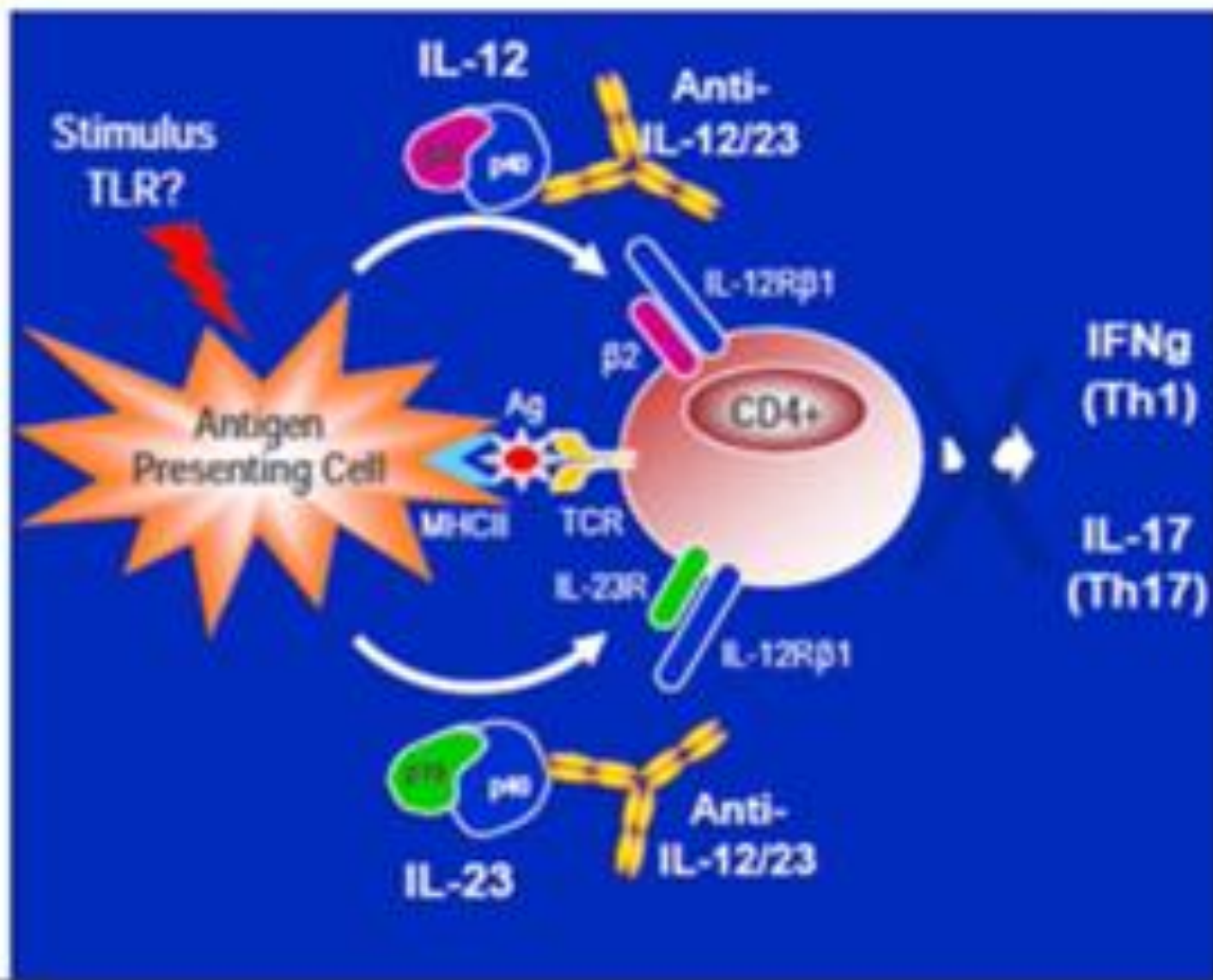
All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Christoforos Vlachos¹
 Georgios Gaitanis¹
 Konstantinos H Katsanos²
 Dimitrios K Christodoulou²
 Epameinondas Tsianos²
 Ioannis D Bassukas¹

Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks

Cell species	Psoriasis	IBD	Comment
Epithelial cells	Structural alterations in epidermis (increased proliferation, hyperkeratosis, parakeratosis, acanthosis) that lead to increased corneocyte shedding. ¹⁹² Reduction of tight junction proteins. ^{50,54} Alteration of TLR expression patterns. ^{53,56}	Increased rate of apoptosis or shedding of the intestinal epithelial cells during the disease. ⁴⁹	Defective barrier and increased epithelial cell turnover. Leaky barrier function. Immune stimulation tissue state.
Dendritic cells (DCs)	Diminished Langerhans cell numbers. Prominent tissue infiltration by pDCs in early lesions. ⁶³	CD103 ⁺ DCs produce increased quantities of IL-6/IL-23. ⁵⁹ Increased number of CD40 ⁺ DCs. ⁶¹	DCs maintain the proinflammatory tissue state.
Macrophages	Proinflammatory M1 subsets predominate in psoriatic plaques. ⁷² Anti-inflammatory actions through mediators and Treg generation.	The proinflammatory M1 CX3CR1 ^{low/int} subpopulation expands and overexpresses antigen receptors and PRRs leading to local immune response exacerbation. ^{70,72}	Central M1 cell species role in induction and maintenance of tissue inflammation.
Mast cells (MCs)	Increased MC numbers in biopsies from diseased skin and gut areas contribute to tissue inflammation. ^{79,81,86} MCs mediate the interaction between stress conditions and aggravation of inflammation in skin or intestine. ^{87,88}		Mediate functional neural–epithelial interactions and augment tissue inflammation.
Natural killer (NK) cells	Proinflammatory CD56 ⁺ CD3 ⁻ NK cells predominate. NK cells comprise 5%–8% of the inflammatory cell infiltrate releasing IFN- γ , TNF, and IL-22. ⁹⁴ Decreased number of circulating NK cells. ¹⁹³	IFN- γ -producing proinflammatory NKp46 ⁺ NK cells considerably outnumber the IL-22-producing NKp44 ⁺ NK cells in inflamed mucosa (CD patients). ^{92,93} Decreased peripheral blood NK cells activity; unaffected cell numbers. ⁹⁶	In disease lesions, proinflammatory IFN- γ -producing NK cells predominate. Decreased peripheral blood NK cells activity.
Innate lymphoid cells (ILCs)	ILC3 subpopulation appears increased in both conditions producing IL-22. ^{101,102,104}		Comparable pattern of alterations in psoriasis and IBD.
Th17 lymphocytes	Promote (IL-17) epidermal hyperplasia and defective keratinocyte maturation. Induce proinflammatory skin state. ¹¹⁴ Alterations in genes related with T-cell development and polarization have been strongly associated with psoriasis and IBD. ^{111,116} Inhibition of Th17 cytokines improves the inflammation. ¹¹³	Massive gut infiltration by Th17 cells and excess production of Th17-related cytokines are in both CD and UC tissues. ^{110,112} Inhibition of Th17 cytokines is not effective. ¹⁹⁴	Central role in the pathogenesis of psoriasis and IBD. However, unfavorable outcomes in IBD with the currently available anti-Th17 modalities.
Tregs	Accumulate in the inflamed tissues of skin and intestine. Functional and numerical alteration of the equivalent blood population. ^{117,122} Foxp3 polymorphisms contribute to the risk of the diseases. ^{118,119}		Movement of Treg cells from the circulation into the inflamed tissue sites.

Ustekinumab αναστολή IL-12/IL-23



Τι θεραπεία θα επιλέξω;

Δραστηριότητα ΙΦΝΕ

Δραστηριότητα ψωρίασης

- Τοπικώς δρώντα φάρμακα, UVB
- (Κορτικοστεροειδή)
- Ανοσοκατασταλτικά (MTX)
- Βιολογικοί παράγοντες

2016_Addendum_to_the_Canadian_Guidelines_for_the_Management_of_Plaque_Psoriasis_2009

https://www.researchgate.net/publication/305364676_

Συμπαραμαρτούντα νοσήματα

Διαθέσιμες θεραπείες στην ηλικία αυτή

Θεραπευτικές επιλογές ασθενών με ψωρίαση και ΙΦΝΕ

Table 1. BIOLOGIC AGENTS APPROVED FOR PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS.

Treatment	Target	Approval Psoriasis	Approval Psoriatic Arthritis
Adalimumab	TNF- α	2008	2005
Apremilast	PDE4	2014	2014
Certolizumab Pegol	TNF- α	Not applicable	2013
Etanercept	TNF- α	2004	2002
Golimumab	TNF- α	Not applicable	2009
Infliximab	TNF- α	2006	2005
Secukinumab	IL 17A	2015	NA
Ustekinumab	IL 12/IL 23 p40	2009	2013

CD	UC
ναι	ναι
οχι	οχι
ναι	οχι
οχι	οχι
οχι	ναι
ναι	ναι
οχι	οχι
ναι	οχι

New biologics on the horizon include IL-17 and IL-23 inhibitors; JAK-inhibitors, and IL-23, as well as biosimilars. Abbreviations: IL, interleukin; TNF- α = tumor necrosis factor-alpha; JAK, Janus kinase; PDE-4, phosphodiesterase-4 inhibitor.

BEYOND THE GUT:

Η ΑΝΑΓΚΗ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ
ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ





A Consensus Statement on Health
Care Transitions for Young Adults
With Special Health Care Needs.
Pediatrics 2002; 110:1304