

Bólgusjúkdómar í görnum barna :

Úlfur Agnarsson

IC indeterminate colitis

UC ulcerative colitis

CD Crohns sjúkd.

orofacial granulomatosis

IBD nýgengi /100.000

Svíþjóð

1984 IBD 4.6 1998 7.0

UC 1.4 3.2

CD 2.4 5.4

Ástralía x11 földun á nýgengi UC 1980-2000

Bretland 1998-9 : IBD 5.2 UC 1.4 CD 3.1



IBD – N-Frakkland 1988-1999

IBD 3.1 CD 2.3 UC 0.8 0.12 IC

staðsetning sjúkdóms í CD:

smágirni og ristill 71%, ristill 10%,

smágirni 19%

staðsetning sjúkdóms í UC:

proctitis 11%, vi.ristill 57%, pancolitis 32%



IBD - Bretland

Meðal aldur við greiningu 11.9 ár

4% < 5 ára 17% 5-10 ára

58 % CD

2% orofacial granulomatosis

27% UC

12% IC



IBD USA

börn < 8 ára UC og IC heldur en CD

einungis ristil bólga sést mest í < 8 ára

IC 33% < 3ja ára 9% 13-17 ára

IBD og aldur við greiningu

7.5 % eru < 5 ára (Svíþjóð)

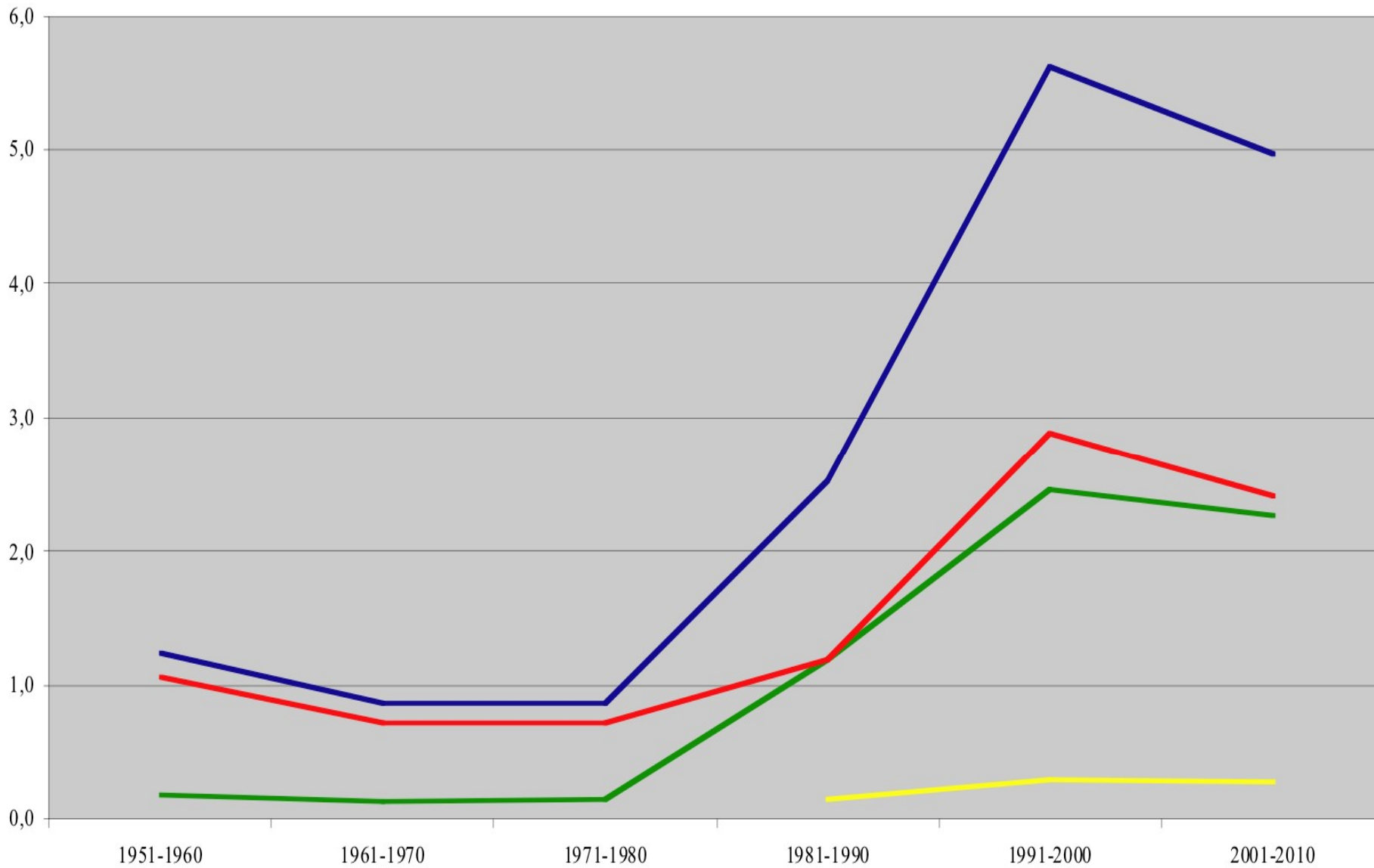
15 % < 6 ára (USA), 48 % 6-12 ára (USA)

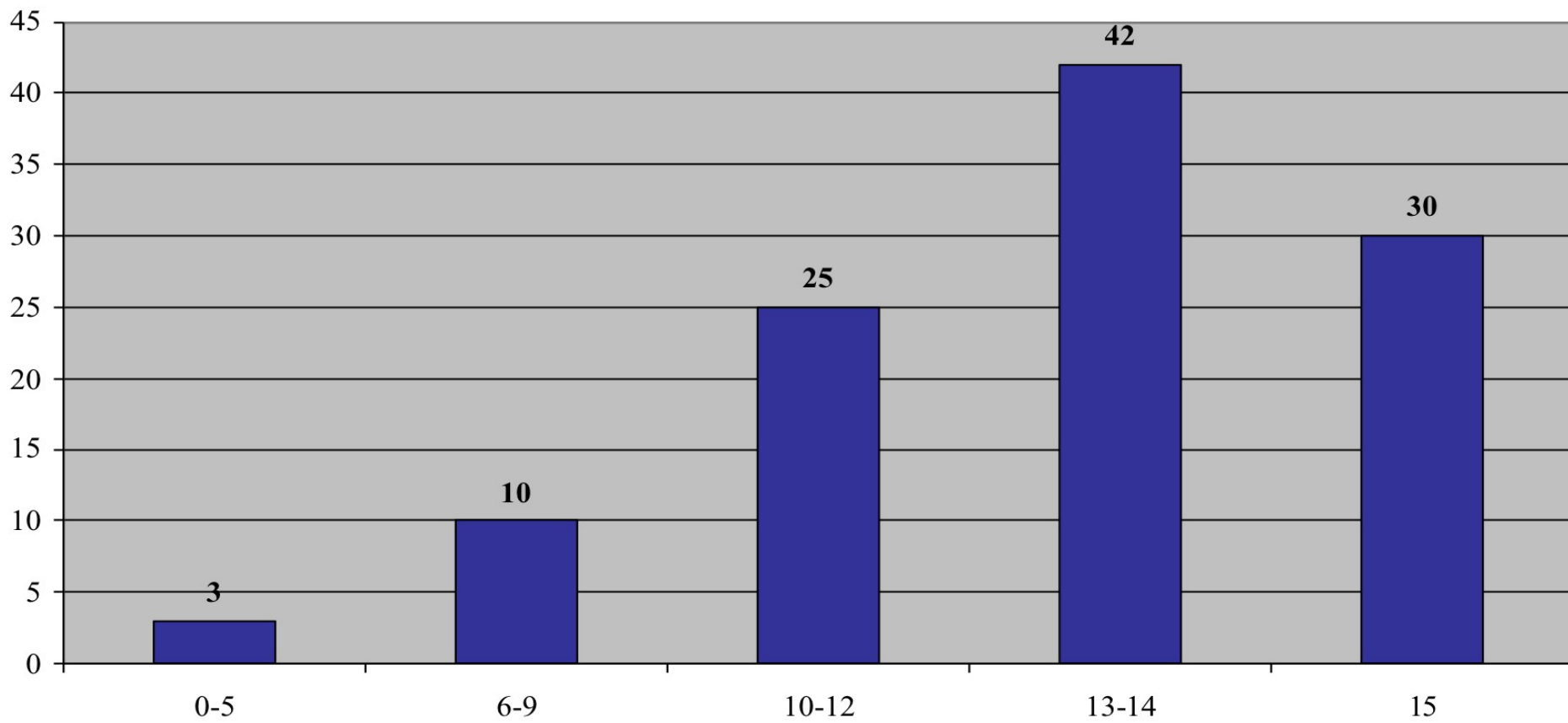
12.2 ára UC 13 ára CD

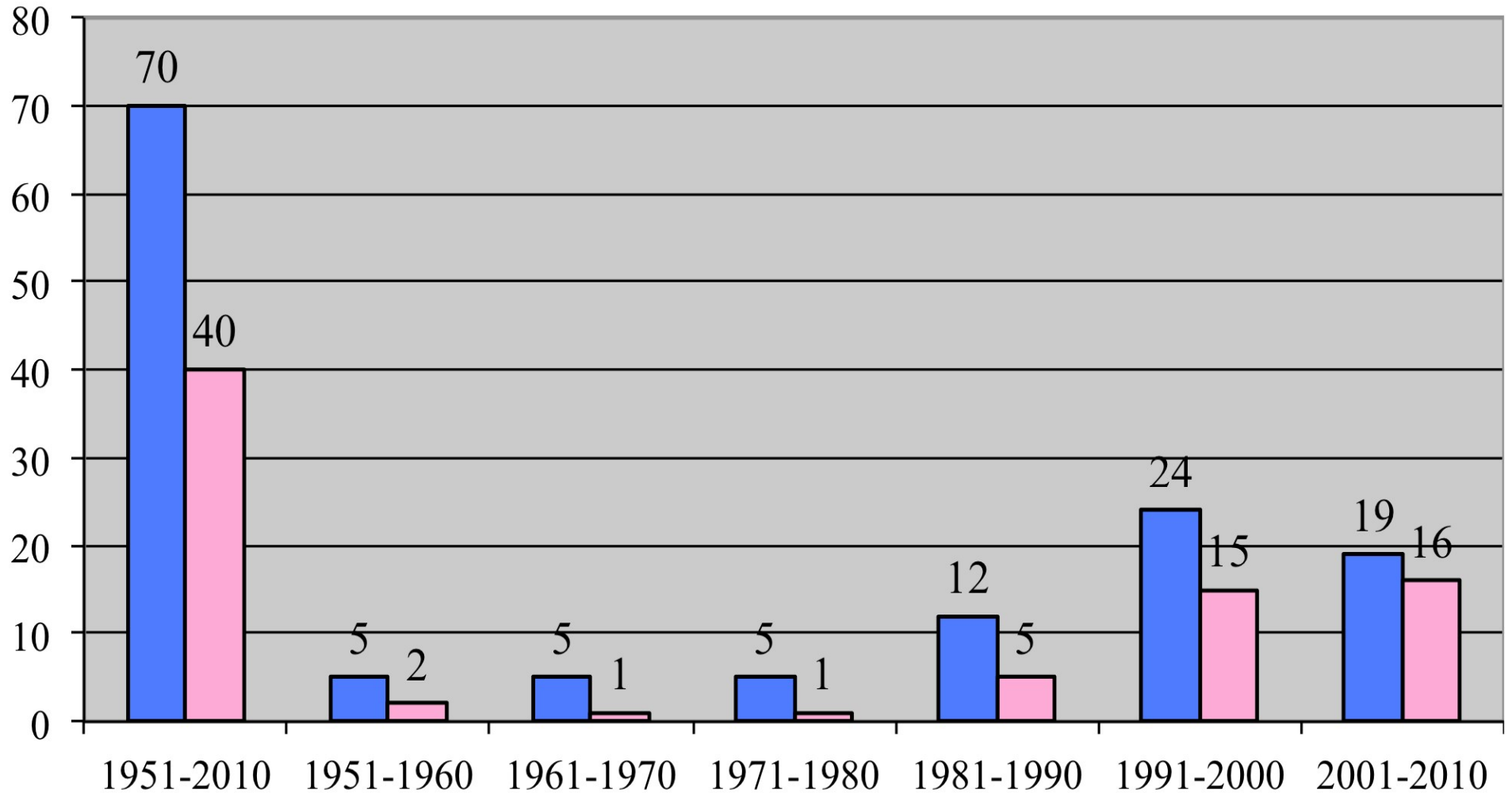
IBD hjá fullorðnum greinist á aldrinum 15-25 ára

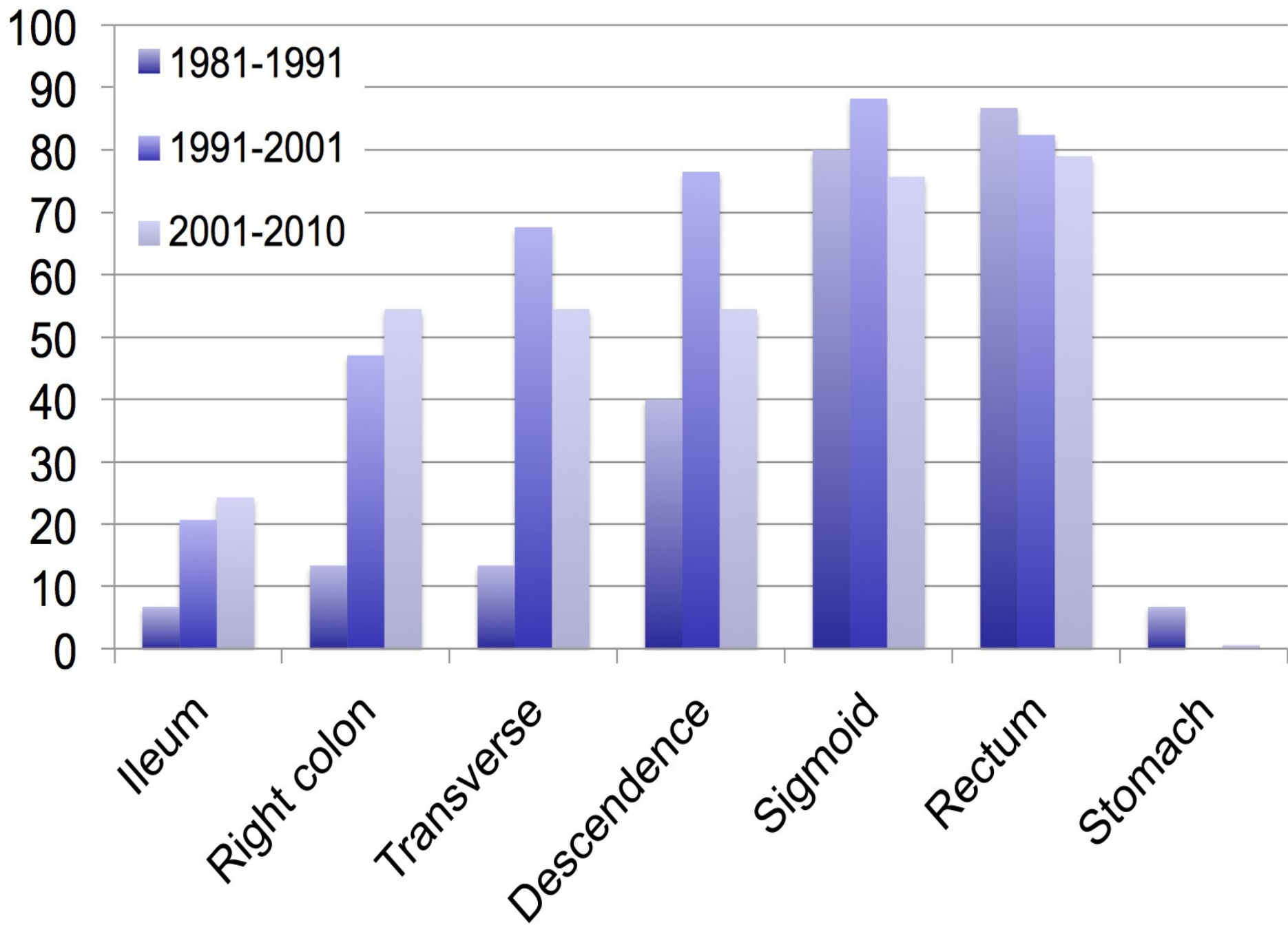
	IBD	UC	CD	IC
1951-1960	1.2	1.1	0.2	
1961-1970	0.9	0.7	0.1	
1971-1980	0.9	0.7	0.1	
1981-1990	2.5	1.2	1.2	0.1
1991-2000	5.6	2.9	2.5	0.3
2000-2010	5.0	2.4	2.3	0.3

IBD CD UC IC









110 children were diagnosed to have IBD; 61 with UC, 44 CD and 5 were indeterminate.

- The median age of children was 13.7 ± 2.6 years;
- 70 boys the sex distribution varied over time (M:F 1.6:1 to 5:1).
- From 1951 until 2000 there was a dramatic increase in the incidence of IBD From 1.2 per 100,000 children < 16 years of age to 5.6 per 100,000;

however, in the last decade (2000-2010) the incidence stabilized at 5 per 100,000.

- Right sided disease of colon and ileum became more prominent in last 3 decades

Orsakir IBD

Vangeta einstaklingsins til að stjórna sínu ónæmissvari á eðlilegan hátt við staðbundnum „commensal“ bakterium eða „microbes“ í görninni í einstaklingi sem er í erfðafræðilegri áhættu á að fá IBD

Orsakir IBD

Slímhúðar ónæmiskerfið vanvirkt (innate og / eða adaptive)

Erfðafræðileg áhætta

Umhverfispættir (bakteríur, sýking í garna lumeni)

Genetik og IBD

> 85% hafa enga fjölskyldu sögu

fjölskyldusaga algengari hjá barna IBD – 30 %

Turner, Glycogen storage sjd. Ib, Hermansky
Pudlack syndrome

Innate ónæmissvar garnarinnar

Magasýra, gall sýra, bris vökvi, mucins
Secretory IgA, antimicrobial peptíð og
prótein

Commensal flora

Epithelial cell monolayer

Intestinal motility

IgA myndun er háð luminal bacteriae

Autophagy er trufluð í Crohns sjd.

Autophagy (lysosomal át- skemmdar frumur, organelles, bakteríur)

Autophagy gen IRGM – gen, ATG 16L-1 gen

IRGM tengist lélegu svari við subpathogenic E. Coli

ATG16L-1 tengist slæmuu svari við Salm. typhi

NOD gen pathogenicity in CD

Frameshift mutation í NOD-2 geni veldur CD
NOD 2 mutation finnur Peptitoglycans (MDP)
í cytosol sem síðan eykur magn NF kappa B
cytokines

1. Persistence of intracellular bacteria
2. Defensine deficiency (loss of sterile crypts)
3. Altered epithelial cell function (? Increased permeabilitet)

Minnkað magn af Paneth frumu alpha defensin

**Increase in IBD Incidence
for Patients
Exposed to
Salmonella/Campylobacter
Exposed**

Gradel K et al.
Gastroenterology
2009;137:495

Effect of Microbial Exposure in Early Life on Severity of Colitis

- **Immune effects of exposure to microbes in infancy persist throughout life**
- **Germ-free mice have increased morbidity in models of IBD than mice who are colonized with bacteria.**
- **Neonatal germ-free mice, but not adult mice, that are colonized are protected**
- **Early contact with commensal bacteria protects against developing colitis**

**Olszak T, et al. Science 2012;336:489
Gut-**

Kynja mismunur í IBD

KARLAR

Vaxtarseinkun
Lægri IGF-1 gildi
neikvæð korrelation á milli
gonadotropin /
kynhormóna gilda og
bólgu gilda (sökk, crp,
thrombocytar)

KONUR

Munnsár
Hypoalbuminemia
Erythema nodosum
Stricturur – penetration
Bráðamóttöku heimsóknir
Skurðaðgerðir
Innlagnir
Seinkaður beinaldur

klínískar tegundir IBD við greiningu og 10 árum síðar

	VIÐ GREININGU	VIÐ 10 ÁR
Bólga :	71%	41%
Þrengsli :	22%	41%
Penetration	7%	18%

Klínískar tegundir í IBD

bólgu sjd. : engin þrengsli; ekki penetration

þrengsla sjd. : þröngt lumen - myndrænt,
kíurgískt, endoskopískt

penetration : abscess eða fistula sést
kíurgískt, endoskopískt, myndrænt eða
klínískt

flókinn sjd. : penetrerandi eða þrengsla sjd.

meðferð á UC og Crohn: samanburður

UC

Í upphafi
aminosalicylöt
sterar
influximab
calcineurin blokkarar

Viðhalds rx.
Aminosalicylöt -
sulfasalazine
Influximab
aza / 6-mp

CROHN

Í upphafi
enteral næring
sterar
anti –tnf lyf

Viðhalds rx.
aminosalicylöt, -
sulfasalazine
aza/6-mp/mtx
anti –tnf lyf
antibiotikka

Enteral næringar meðferð vs. sterar

svipuð svörun í mælingum á PDCAI, sökki, crp, albumeni
slímhúðin grær betur með enteral meðferð
rannsókn með 19 sjúkl. – fyrstu 10 vikurnar
(Borelli et al. 2010)

Can a semi-vegetarian diet prevent relapse of Crohn's disease?

- **Daily**
 - rice, miso soup
 - egg, yogurt, milk
 - vegetables, fruit, legumes, algae
- **Fish once a week**
- **Meat once every 2 weeks**

Chiba M, et al. World Journal of Gastroenterology 2010;16 (20):2484-95

Ulcerative Colitis :

Immunologic mechanisms for the protective effect of cigarette smoking in UC remain unclear.

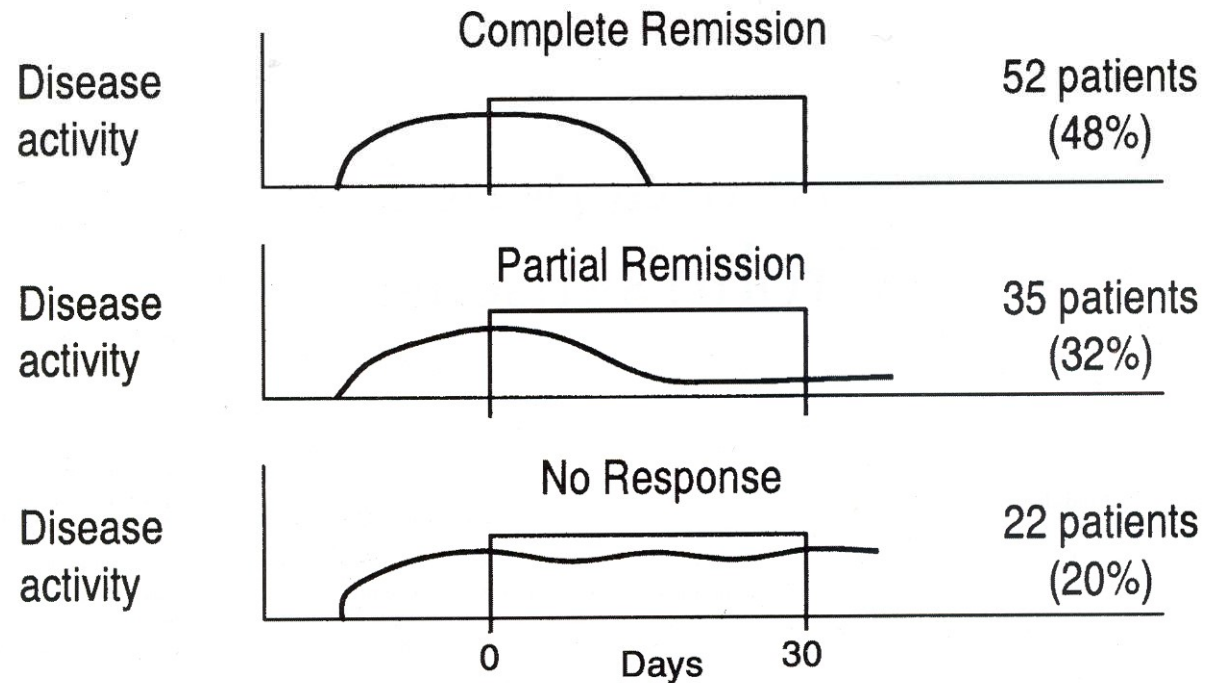
- **Immunologic and clinical studies in IBD have focused on nicotine.**
 - **Therapeutic trial experience in UC with nicotine gum and transdermal nicotine has been inconclusive.**
- **One component of cigarette smoke, carbon monoxide (CO), possesses potent antiinflammatory effects in numerous models of acute inflammation (Otterbein L et al, Nat Med 2000;6:422-8).**

Ulcerative Colitis

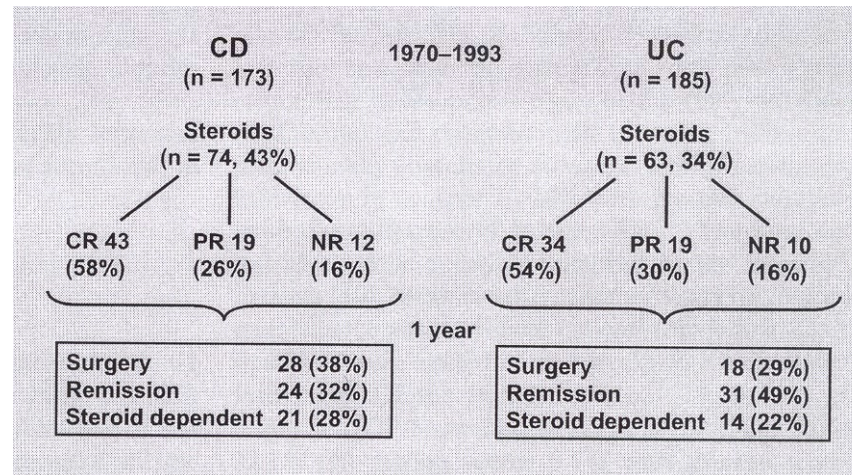
**CO Ameliorates Th2-Mediated Colitis in
TCRa-/- Mice**

Carbon Monoxide meðferð í framtíðinni ?

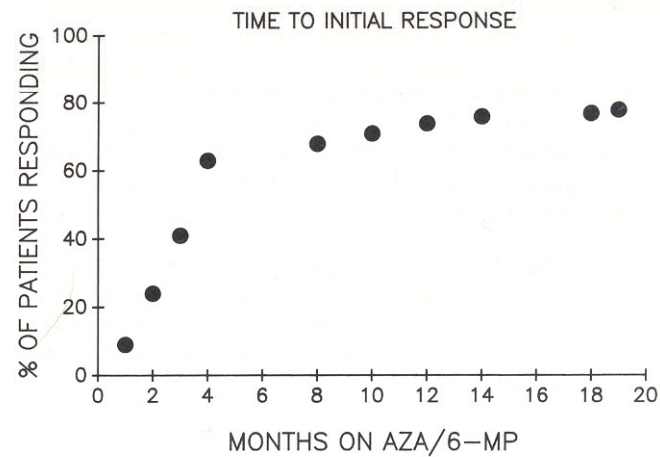
CD. Ekki svara allir sterum!!



Langtímasvörun við sterum í IBD - slæm!



Azathioprin, virkar vel! Hægvirkt!



Meðferð við Crohns

step - up meðferð

vs.

top - down meðferð

(ef óvenjuleg sjúkl. t.d. mikil áhætta eða veikindi)

ef lífræn meðferð notuð -reyna að forðast tap á virkni vegna mótefna myndunar

(gefa pre med. hydrocortisone, nota önnur ónæmisbælandi lyf)

Remicade -Reach trial hjá börnum 5 mg /kg , 0,2,6,8 vikur 2007

88% svara eftir 3 skammta

54% í sjúkdómshvöld eftir 12 mánuði

Notað með immunomodulatorum

Frá byrjun má beita combinasjóns meðferð
ef:

útbreiddur sjúkd. t.d. slæmur jejunal
sjúkd., mikill rectal og perianal sjúkd., svarar ekki
sterum, vaxtarseinkun í kynþroska

D: Sjúkdóms hlé við 26 og 50 viku

SONIC trial	508 fullorðnir	92 center	
Azathioprim og infliximab		57%	46%
Infliximab		44%	35%
Azathioprim		30%	24%

Engir sterar notaðir

Ab. gegn Infliximab 0.1 % á combination tx.
14,6% á eing. infliximab

Líkur á að infliximab missi mátt sinn og megin

15% við 12 mánuði

41% við 22 – 32 mån.

að taka út azathioprim eykur hættu á að
Inflixinab virki ekki

2004 voru flestir CD sjúkl. á kombinasjóns
meðferð

2008 voru flestir á monotherapy – af hverju ?

Æxli á Remicade Rx eru fátíð!

REMICADE® Safety

Malignancies – Lymphomas

Through 3-year Long-term Follow-up

- One non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in ATTRACT (prior to week 30)
- Two other NHL (1 RA, 1 Crohn's disease)
- One Hodgkin's lymphoma (RA)
- 2 to 20 fold increased incidence in NHL in RA
- Risk correlates with severity of rheumatoid arthritis and use of immunosuppressants
- Lymphomas occurred in patients with varying doses and latency periods

Markmið í IBD

ná sjúkdómshléi - ekki einungis klínískri svörun

ekki ofnota stera þegar þörf er á mikilli ónæmisbælingu

ekki ofnota ónæmisbælingu þegar þörf er á skurðagerð

IBD hjá börnum – skurðaðgerðir - Svíþjóð

Tíðni skurðaðgerða úr 17.5 % 1984
í 4.6 % 1995

Skurðaðgerðir verða algengari í CD á þessu tímabili

Skurðaðgerðir í CD og ónæmisbæling

Pre op 6-MCP eykur hættu á relaps

Post op. 6-MCP minnkar hættu á relaps

Crohns og aðgerðir - fullorðnir

Probability of Additional Surgery (%)

Procedure	Within 1year -	Within 5year-	Within 10 year
After 1	7	36	48
After 2	8	38	67
After 3	15	47	

Æxli á Remicade Rx eru fátíð!

REMICADE® Safety

Malignancies – Lymphomas

Through 3-year Long-term Follow-up

- One non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in ATTRACT (prior to week 30)
- Two other NHL (1 RA, 1 Crohn's disease)
- One Hodgkin's lymphoma (RA)
- 2 to 20 fold increased incidence in NHL in RA
- Risk correlates with severity of rheumatoid arthritis and use of immunosuppressants
- Lymphomas occurred in patients with varying doses and latency periods

/ **Abscessar og fistlar**

**Evidence of efficacy in
clinical trials**

**Randomized controlled
trials examine fistula
“response”**

**No RCT was ever performed
with fistula
closure as its primary
outcome**

Tacrolimus

Diagnosis: comparison of rectal EUS, pelvic MRI and EUA :

- **Prospective, triple blind
study**
- **N=34 adults with CD**
- **Gold standard:
consensus agreement
after all tests**
- **EUS 91%, MRI 87%, EUA
91%.**
- **100% with any**

Medical Treatments:

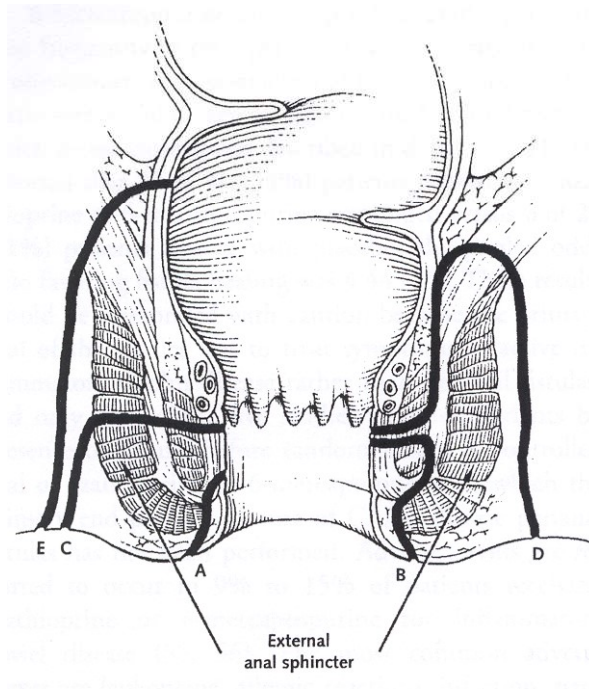
Summary

- **Antibiotics: observational data (small series) concerning metronidazole and ciprofloxacin**
- **Immunomodulators:**
 - **Thiopurines: randomized controlled trials (and observational studies) in fistulizing disease have included some perianal fistulae**
 - **Methotrexate: very limited observational data specifically in fistulizing disease**

Medical Treatments: Summary

- **Calcineurin inhibitors:**
 - **Cyclosporin: observational studies of fistulizing disease have included some perianal fistulae**
 - **Tacrolimus: one randomized controlled trial specifically in perianal fistulizing disease**
- **Anti-TNF therapy: level I evidence specifically in perianal fistulizing Crohn disease**

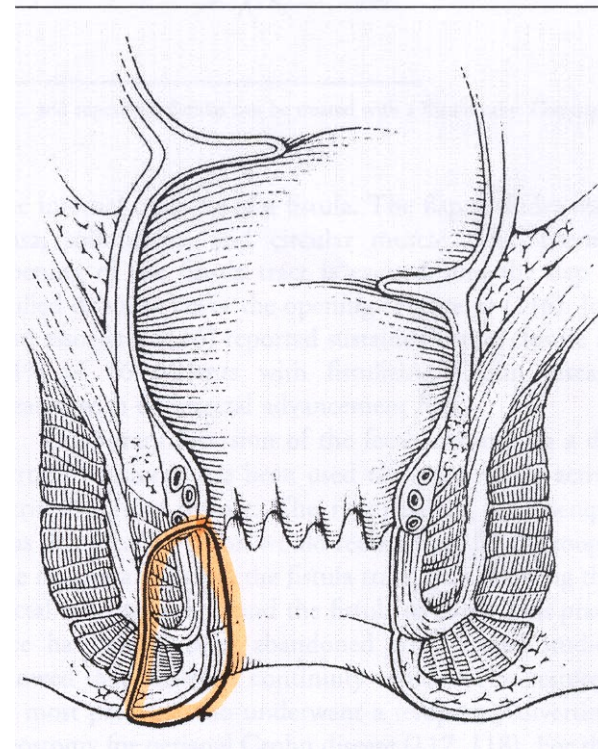
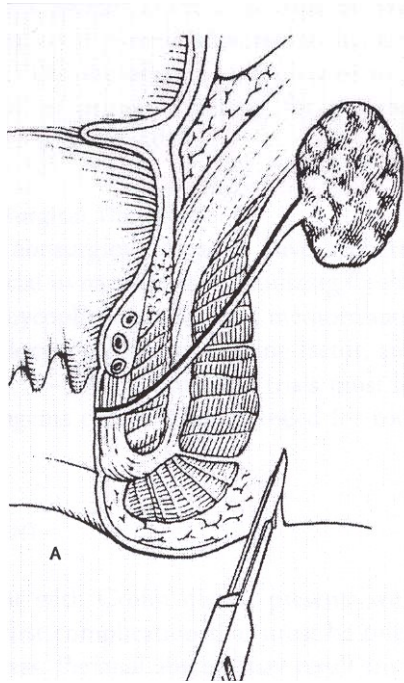
CD fistula: Hvað eru fistulur?



Superficial-
yfirborðslægar.
Intersphincteric.
Transsphincteric.
Suprasphincteric.
Extrasphincteric.

CD. Varúð !!

Útiloka og meðhöndla abscessa!



meðferð - eftirlit

reglulegt eftirlit – ekki sjaldnar en á 3 ja mán.
fresti

blóð- og myndrænar rannsóknir, klínískt mat
– ekkert þessa er eins gott tæki til að meta
bata og endoskopía (fá mucosal healing)
muna eftir þunglynda og kvíða

meta vöxt og þroska, micronutrients

meta post – op. líðan , aukaverkanir lyfja

**13 ára drengur með Crohns
sjd.**

Anal sár – 5 ára

sár við endaparm sem blæddi úr -

tekinn í aðgerð í svæfingu þar sem sést djúp abscess hola utan við sphincter ani og einnig fistil gangur frá abscess holunni niður í linea dentata.

6,5 ára

biopsiur sem teknar voru úr sárinu
eðlilegar m.t.t. Crohn's
vefjabiopsia tekin við ristilspeglun reyndist
vera eðlileg

Blóðstatus gefur heldur ekki vísbendingar
eða ástæðu til að ætla að um mb. Crohn's
sé að ræða.

7,5 ára

annar fistillinn sem var skorinn upp er nánast horfinn. Á vinstri nates er hins vegar djúp skora sem er hrein að sjá en á langt í land með að fyllast.

biopsia frá ileum þar sem finnst 1 granuloma sem þýðir að drengurinn er með Mb. Cronh's.

Meðferð hafin 7,5 ára

Settur á Imurel

Fær pancreatitis

Remicade hafin 5 mg / kg

Verkir í fótum – 11 ára

11 ára -ortopedískt konsúlt

Fyrir rúmum tveimur mánuðum síðan fór hann að kvarta um verki frá hægri rist, sem síðan hafa að mestu gengið yfir, teknar blóðprufur þó, sem sýndu verulega hækkun á sökki eftir því sem móðir segir og var hann grunaður um sýkingu og af þeim sökum settur á sýklalyf ef rétt er skilið. Er nú orðinn betri. Á meðan þessu hefur farið fram hefur hann verið tekinn úr íþróttum, en áður stundaði hann bæði fótbolta og handbolta.

Við skoðun er í raun ekkert óeðlilegt að finna. Er ganga eðlileg sem og fótastaða og virðist á engan hátt um aukið álag á metatarsus I að ræða. Enginn hiti, enginn roði, fríar hreyfingar.

Liggja fyrir segulómskoðanir frá byrjun ágúst og loka september sem og venjulegar rtg.myndir frá byrjun ágúst. Rtg.myndirnar eðlilegar, en segulómunin hefur sýnt bjúg í báðum metatarsil. **Significance þessa talinn óljós, hugsanlega eitthvað álagstengdur, en harla ólíklegt að hann tengist sýkingu, gigt eða tumor.**

Segulómun af fótum – 11 ára

Líkt og við síðustu rannsókn sáu segulskinsbreytingar í báðum MT-I. Í þeim báðum verður skuggaefnisupphleðsla. Segulskinsbreytingarnar eru þó nú meira jafnar milli hliða og skuggaefnisupphleðslan einnig, en við síðustu rannsókn voru breytingarnar greinilegri vi. megin. Nú sjást einnig segulskinsbreytingar í fjarkjúku vi. stórutáar sem sáu dauflega við síðustu rannsókn.

Sár á hæl – 12 ára

kemur til mats á sári sem hann hefur haft á vi.hæl í marga mánuði og grær illa.

Borið rakakrem á þetta reglulega og fucidin sem hefur engu breytt.

Exem-/líkpornlegt sár á vi.fæti. Húðflögnun, töluverður hiti og roði en ekki bólga og engin eymsli, hvorki við þreifingu á mjúkvefjum eða undirliggjandi hælbeini.

12 ára drengur

Frá jólum 2011 hefur hann verið með psoriasis útbrot

Í fyrstu meðferð með dermovat, elocon og umbúðaskiptum sem gekk ekki ljósameðferð í júní s.l. sem ekki gekk heldur Hafin ljósameðferð með sterkari ljósum sem fer fram á Húðlæknamiðstöðinni á Smáratorgi. Nú gengið vel og eru útbrotin á undanhaldi, er nú með útbrot á hælum og undir iljum sem og í lófum.

Móðir neitar því að drengurinn versni af sínum psoriasis útbrotum í kjölfar remicade gjafa.

sjúkdóms tilfelli

Psoriasis og beinbreytingar í fótum og pelvis

-

- vegna Crohns ?
- vegna Remicade ?
- vegna annarra orsaka ?

speglaður totalt : eðlilegar slímhúðir
Remicade aukið úr 4 mg í 6,5 mg /kg
húðeinkenni lagast

verkir minnka

útlit á Segulómskoðun sýnir batnandi status
aseptískur folliculitis í hársverði
slæmur psoriasis

Ann Rheum Dis 2007;66:778-781

Conclusions: Infliximab treatment is associated with dramatic improvements in MRI-determined bone oedema in PsA in the short term.

Húð í IBD

Öll þur húð í IBD er ekki exem !

Þur húð í IBD er gjarnan byrjandi psoriasis