

Παθογένεια και θεραπεία των ρευματικών εκδηλώσεων στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες

Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn ή ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΕΝ) εμφανίζουν συχνά εξωεντερικές εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα. Στην παθογένεια αυτών των ρευματικών εκδηλώσεων συμμετέχουν ανοσοολογικοί μηχανισμοί, που σχετίζονται με την έναρξη και χρονιότητα της φλεγμονής στις ΙΦΕΝ. Από τις έως τώρα ενδείξεις, στις ρευματικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ παρατηρείται ευαισθητοποίηση μακροφάγων και Τ-ημφοκυττάρων, καθώς και έκκριση κυτταροκινών και άλλων μεσοθαβητών της φλεγμονής. Οι γνώσεις μας στον τομέα της παθογένειας των ρευματικών εκδηλώσεων των ΙΦΕΝ αναμένεται να διευρυνθούν με ανοσοολογικές μελέτες του αρθρικού υμένα επί ασθενών με ΙΦΕΝ και αρθρίτιδα. Η θεραπεία των ρευματολογικών εκδηλώσεων των ΙΦΕΝ συνίσταται στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Στην καθημερινή πρακτική, η αντιμετώπισή τους αποσκοπεί στην ανακούφιση από τον πόνο, στον περιορισμό της φλεγμονής και στην πρόληψη αρθρικής παραμόρφωσης με φαρμακευτικά μέσα και φυσικοθεραπεία. Ως πρώτης γραμμής φάρμακα, χαρακτηρίζουμε τα απλά αναλγητικά και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Τα μη στεροειδή, παρόλο που επιφέρουν γρήγορη ανακούφιση των συμπτωμάτων, μπορεί να προκαλέσουν έξαρση της εντεροπάθειας, γι' αυτό και πρέπει να χορηγούνται με σύνεση. Τα κορτικοειδή σε τοπική ή συστηματική χορήγηση προτιμώνται σε επιμένουσες περιπτώσεις. Τα φάρμακα δεύτερης γραμμής θεωρούνται ότι αναστέλλουν τη φυσική πορεία της αρθρικής νόσου. Αυτά είναι η σουλφασαλαζίνη και η μεθοτρεξάτη. Ιδίως στην περιφερική αρθρίτιδα των ΙΦΕΝ, η σουλφασαλαζίνη έχει αποδώσει πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Μειονεκτήματα της σουλφασαλαζίνης είναι ότι η δράση της γίνεται εμφανής σε 2-3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Για τη μεθοτρεξάτη υπάρχουν θετικά αποτελέσματα, προς το παρόν μόνο από ανοικτές μελέτες. Νεότερα φάρμακα για τις ρευματικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ είναι οι αναστολείς και τα αντισώματα κατά των κυτταροκινών, ιδίως το αντι-TNF-α, για το οποίο αναμένονται τα αποτελέσματα κλινικών μελετών. Σημαντική για την ποιότητα ζωής του ασθενούς με ΙΦΕΝ και αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα είναι η αποκατάσταση αλλά και η πρόληψη των αγκυλώσεων και παραμορφώσεων με τα κατάλληλα φυσικοθεραπευτικά μέτρα, τις ασκήσεις και τον τρόπο ζωής.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) και η νόσος του Crohn (NC), μαζί με την ακαθόριστη ή αταξιόμοκτη κολίτιδα (indefinite colitis), αποτελούν τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ), χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους του πεπτικού σωλήνα. Η αιτιολογία των νόσων αυτών είναι άγνωστη. Εξετάζονται μαζί, επειδή μοιράζονται από κοινού ορισμένα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και τα βασικά θεραπευτικά σχήματα. Ένα

από τα χαρακτηριστικά αυτών των ΙΦΕΝ είναι και το γεγονός ότι οι κλινικές τους εκδηλώσεις συχνά δεν περιορίζονται στον πεπτικό σωλήνα. Οι λεγόμενες εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ περιλαμβάνουν εκδηλώσεις από αρκετά όργανα, όπως από το ερειστικό σύστημα, το δέρμα, τους οφθαλμούς, το ήπαρ, τους νεφρούς, το αίμα και τους πνεύμονες.¹ Το 1/4 περίπου των ασθενών με ΙΦΕΝ υπολογίζεται ότι θα αναπτύξει μία εξωεντερική εκδήλωση κατά την πορεία της νόσου.

Ι.Α. Μουζάς,¹
Η.Δ. Κρητικός²

¹Γαστρεντερολογική Κλινική
²Ρευματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Pathogenesis and therapy
of rheumatic manifestations
of inflammatory bowel disease

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ελκώδης κολίτιδα
Θεραπεία
Νόσος του Crohn
Παθογένεια
Ρευματικές εκδηλώσεις

Υποβλήθηκε 17.7.1998
Εγκρίθηκε 12.1.1999

Οι ρευματικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ μπορεί να εκδηλώνονται από τις κεντρικές ή «αξονικές» αρθρώσεις (αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα και ιερολαγονίτιδα) και από τις περιφερικές αρθρώσεις (εντεροπαθητική ή εντερική αρθρίτιδα, δακτυλίτιδα, πηκτροδακτυλία), όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Οι ρευματικές εκδηλώσεις μπορεί να σχετίζονται με έξαρση της εντερικής νόσου ή να είναι ανεξάρτητες από αυτή. Μπορούν επίσης να προηγούνται, να εμφανίζονται ταυτόχρονα ή να έπονται της εμφάνισης της εντερικής νόσου.^{2,3} Οι συνέπειες της νόσου από το ερειστικό σύστημα μπορεί να είναι σημαντικότερες και βαρύτερες αυτών της εντεροπάθειας, π.χ. αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα.

Πίνακας 1. Μυοσκελετικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ.

| |
|---|
| <i>Περιφερικές αρθρίτιδες</i> |
| Γόνατα, ποδοκνημική |
| <i>Αξονική προσβολή</i> |
| Σπονδυλαρθρίτιδα τύπου «αγκυλωτικής» |
| Ιερολαγονίτιδα |
| <i>Ενθεσοπάθεια</i> |
| Αχιλλεύιος τενοντίτιδα |
| Κατάφυση πελματιαίας απονεύρωσης |
| <i>Δάκτυλα</i> |
| Οίδημα δακτύλων (δακτυλίτιδα, μορφή λουκάνικου-sausage digit) |
| <i>Επιπλοκές θεραπειών ΙΦΕΝ</i> |
| Οστεοπόρωση, οστεοπενία, οστεομαλάκυνση |
| Άσπλην νέκρωση κεφαλής μηριαίου |
| Σηπτική αρθρίτιδα, οστεομυελίτιδα |
| Πηκτροδακτυλία |
| Υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια |
| Κοκκιοματώδης υμενίτιδα-μονοαρθρίτιδα |
| Κοκκιοματώδης μυοσίτιδα |

2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ

2.1. Παθογένεια των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου

Η αιτία των ΙΦΕΝ παραμένει άγνωστη και η παθογένειά τους εν πολλοίς αδιευκρίνιστη. Φαίνεται όμως ότι στην παθογένεια των νοσημάτων αυτών σημαντική θέση κατέχει μια απρόσφορη και παρατεταμένη ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος του εντέρου έναντι ενός ειδικού ή μη ειδικού αντιγόνου. Τέτοια αντιγόνα μπορεί να είναι βακτηρίδια της εντερικής χλωρίδας, προϊόντα μεταβολισμού τους ή διαίτητικά αντιγόνα, σε άτομα με γενετική προδιάθεση.

Τρία είναι τα προτεινόμενα θεωρητικά μοντέλα ανοσολογικής ερμηνείας της παθογένειας των ΙΦΕΝ: (α)

Τα νοσήματα αυτά είναι αποτέλεσμα μιας φυσιολογικής ανοσιακής αντίδρασης σε μια παρατεταμένη λοίμωξη του εντέρου. (β) Ως αρχέγονη βλάβη θεωρείται η ανεπάρκεια του βλεννογονικού φραγμού του εντέρου, που έχει ως συνέπεια τη διείσδυση αντιγόνων στο βλεννογόνο και το συνεχή αντιγονικό ερεθισμό. (γ) Ανώμαλη, υπέρμετρη και απρόσφορη αντίδραση του ξενιστή σε φυσιολογικά βακτηρίδια και βακτηριδιακά προϊόντα, που βρίσκονται στον αυλό του εντέρου.

Ανεξαρτήτως της αρχικής βλάβης, στις ΙΦΕΝ παρατηρούνται διαταραχές της ανοσορρύθμισης, που έχουν ως συνέπεια την ιστική βλάβη και την εκδήλωση συμπτωμάτων. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις υπέρ της διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ των κυτταροκινών που διεγείρουν και αυτών που καταστέλλουν τη φλεγμονή, καθώς και μεταξύ των υποπληθυσμών των Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων, με επακόλουθο την παράταση και διαιώνιση της φλεγμονής του εντέρου. Οι κυτταροκίνες που επάγουν τη φλεγμονή είναι η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-16 (IL-16), η ιντερφερόνη-γ (INF-γ) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α), ενώ οι σπουδαιότερες ανοσοκατασταλτικές ρυθμιστικές κυτταροκίνες είναι η ιντερλευκίνη-4 (IL-4), η ιντερλευκίνη-10 (IL-10) και ο αυξητικός παράγοντας-β (transforming growth factor-β, TGF-β).

Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εκκρίνουν IL-1 και TNF-α, επάγοντας έτσι την παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής (μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, πρωτεάσες, άλλες κυτταροκίνες), αλλά και ενεργοποιώντας τα Τ-λεμφοκύτταρα. Σημαντικός ανοσορρυθμιστικός μηχανισμός είναι αυτός μεταξύ της IL-1 και του ανταγωνιστή του υποδοχέα της (IL-1 receptor antagonist, IL-1ra), μιας «αντικυτταροκίνης» που αναστέλλει τη δράση της IL-1 συνδεδεμένη εκλεκτικά με τον υποδοχέα της. Φαίνεται ότι η αύξηση του λόγου IL-1/IL-1ra, που παρατηρείται συχνά στις ΙΦΕΝ, σχετίζεται με τη διατήρηση της χρονιότητας της εντερικής φλεγμονής. Σε ασθενείς με NC, τόσο σε ενεργό φάση όσο και σε ύφεση, έχει παρατηρηθεί μειωμένη παραγωγή του IL-1ra.⁴⁻⁶ Στον πίνακα 2 καταγράφονται συνοπτικά οι μεσολαβητές που ευνοούν και αυτοί που καταστέλλουν την ιστική φλεγμονή.

Οι πληθυσμοί των Τ₁ και Τ₂ βοηθητικών λεμφοκυττάρων σχετίζονται επίσης με ορισμένες από τις μη φυσιολογικές ανοσιακές ρυθμίσεις που παρατηρούνται στις ΙΦΕΝ. Είναι γνωστό ότι τα Τ₁-λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την κυτταρική ανοσιακή αντίδραση, ενώ τα Τ₂-λεμφοκύτταρα μεσολαβούν στη σύνθεση ανοσοσφαιρινών από τα Β-λεμφοκύτταρα, δηλαδή είναι υπεύθυνα για τη χυμική ανοσιακή αντίδραση. Από μελέτες σε εντερικό βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΕΝ

Πίνακας 2. Ισορροπία των μεσολαβητών της φλεγμονής στις ΙΦΕΝ.

| Οδωτικοί | Κατασταλτικοί |
|---------------------------|-------------------------------------|
| IL-1, IL-6, TNF-α | IL-1ra, TNF-binding protein |
| IL-8 | TGF-β |
| IL-2, IL-12, INF-γ | IL-4, IL-10, IL-13 |
| Θρομβοξάνη A ₂ | PGE ₂ , PGI ₂ |
| Ουσία P | Κορτιζόλη |

παρατηρήθηκε ότι στη μεν ΕΚ βρίσκονται εκλεκτικώς ενεργοποιημένα τα T₂-λεμφοκύτταρα, που παράγουν τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-4 και IL-10, στη δε ΝC βρίσκονται διεγερμένα τα T₁-λεμφοκύτταρα, που παράγουν τους μεσολαβητές της φλεγμονής IL-2 και INF-γ.^{7,8} Τέλος, διαταραχές στη διαδικασία της παρουσίασης του αντιγόνου από επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του παχέος εντέρου έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΙΦΕΝ.⁹

Επιγραμματικά, η αλληλουχία των μηχανισμών που οδηγούν την ιστική βλάβη έχει ως εξής:

- Ενεργοποίηση μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων.
- Απελευθέρωση από τα παραπάνω ενεργοποιημένα κύτταρα κυτταροκινών (IL-1, IL-2, IL-3, TNF-α, INF-γ), οι οποίες προσελκύουν άλλα κύτταρα στην περιοχή της φλεγμονής, δρώντας έτσι ως ενισχυτές της φλεγμονώδους αντίδρασης.
- Μετανάστευση των παραπάνω κυττάρων μέσω του αγγειακού τοιχώματος προς τον ενδιάμεσο ιστό, λόγω της αυξημένης έκφρασης των μορίων προσκόλλησης, που έχει ως συνέπεια την προσκόλλησή τους στο αγγειακό τοίχωμα.
- Η φλεγμονώδης αντίδραση επεκτείνεται λόγω της ενεργοποίησης και άλλων κυττάρων, όπως των επιθηλιακών και των μεσεγχυματικών.
- Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και μακροφάγα στον τόπο της φλεγμονής αντιδρούν παράγοντας ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες δρουν οξειδωτικά προκαλώντας βλάβη των αγγείων. Για τη βλάβη αυτή ευθύνονται επίσης η ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού, με συνέπεια την εναπόθεση ινικής, καθώς και η αγγειοσυσταλτική δράση της θρομβοξάνης A₂ (TxA₂).¹⁰

2.2. Παθογένεια των ρευματικών εκδηλώσεων επί ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου

Η ενεργοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού στις ΙΦΕΝ περιλαμβάνει όλες τις επιμέρους φάσεις: Παρουσίαση αντιγόνου, κλωνικός πολλαπλασιασμός, κινητοποίηση T- και B-λεμφοκυττάρων, ενεργοποίηση παραγόντων της φλεγμονής. Υπάρχουν αρκετές και

ισχυρές ενδείξεις που υποστηρίζουν την άποψη ότι ανοσολογικοί μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για την παθογένεια τόσο των ΙΦΕΝ όσο και των ρευματικών εκδηλώσεων επί ΙΦΕΝ.¹¹ Οι κυριότερες ενδείξεις είναι οι εξής:

- Ενεργοποίηση ανοσοκυττάρων: Έχειδειχθεί ότι μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα διηθούν τις βαθύτερες στιβάδες του εντέρου, συμπεριλαμβανομένων της υποβλεννογονίου, της μυϊκής και της υπορογονίου στιβάδας. Ενεργοποιημένα μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα αποτελούν τον επικρατούντα τύπο κυττάρων σε ορισμένες περιοχές των στιβάδων αυτών και του εντερικού βλεννογόνου.¹²
- Έκκριση κυτταροκινών: Αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών, που προέρχονται από τα μακροφάγα κύτταρα, όπως IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, TNF-α, και από τα T-κύτταρα, όπως IL-2, IL-8 και INF-γ, έχουν βρεθεί στον εντερικό βλεννογόνο ή και στον ορό αίματος ασθενών με ΙΦΕΝ.¹³⁻¹⁷

Η συστηματική κυκλοφορία των παραγόντων αυτών, καθώς και βακτηριακών προϊόντων, μπορεί να οδηγήσει στην πρόκληση ρευματικών και άλλων εξωεντερικών εκδηλώσεων.¹⁸

Ο αντιγονικός υποδοχέας των T-λεμφοκυττάρων μελετήθηκε σε ασθενείς με ΝC με ή χωρίς ρευματικές εκδηλώσεις, σε ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ΝC και σε υγιείς μάρτυρες. Διαπιστώθηκε ότι ο υποδοχέας αυτός διέφερε στους ασθενείς με ΝC και περιφερική αρθρίτιδα ή αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα σε σχέση με τους ασθενείς με ΝC χωρίς αρθρίτιδα, στους ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ΝC και στους υγιείς μάρτυρες.

Ανάλυση των κυτταροκινών του αρθρικού υμένα σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και αρθρίτιδα δεν έχει γίνει. Από την ανοσολογική μελέτη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε επίπεδο αρθρικού υμένα σημειώνεται το εξής αξιοπερίεργο: παρόλο που οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν στο ότι τα T-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ανάλυση των κυτταροκινών του αρθρικού υμένα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει δείξει ότι οι κυτταροκίνες που προέρχονται από τα T-λεμφοκύτταρα, όπως η IL-2 και η INF-γ, σπανίζουν. Αντίθετα, κυτταροκίνες που παράγονται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-15), παράγονται σε μεγάλες ποσότητες και συμμετέχουν ενεργά στην πρόκληση της ιστικής βλάβης στην άρθρωση.²⁰ Πολλές ερμηνείες έχουν δοθεί στην εκ πρώτης όψεως παράδοξη αυτή παρατήρηση. Κατά πόσο η απουσία κυτταροκινών των T-λεμφοκυττάρων από τον

αρθρικό υμένα είναι γενικευμένο φαινόμενο και αφορά όλες τις φλεγμονώδεις υμενίτιδες, δεν είναι απόλυτα γνωστό.²¹ Φαίνεται ότι αυτό είναι χαρακτηριστικό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μόνο, ενώ στις αντιδραστικές αρθρίτιδες οι Τ-κυτταροκίνες βρίσκονται σε συγκριτικά μεγαλύτερες ποσότητες.²²

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι ανοσολογικές διαταραχές και κυρίως διαταραχές των Τ-λεμφοκυττάρων συμμετέχουν στην παθογένεια των ΙΦΕΝ και των αρθρικών εκδηλώσεών τους.^{9,23} Οι γνώσεις μας στον τομέα αυτό θα εμπλουτιστούν όταν θα υπάρχουν στη διάθεσή μας αποτελέσματα ανοσολογικών μελετών του αρθρικού υμένα επί ασθενών με ΙΦΕΝ και αρθρίτιδα.

3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΕΠΙ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι ρευματικές εκδηλώσεις της ΕΚ και της ΝC ανήκουν κυρίως στην ομάδα των σπονδυλαρθροπαθειών. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η θεραπεία της υποκείμενης εντερικής νόσου με κορτικοειδή, σουλφασαλαζίνη ή 5-αμινοσαλικυλικό οξύ ακολουθείται από ύφεση των ρευματικών εκδηλώσεων. Στην καθημερινή πρακτική, συχνά επί επιμονής των αρθρικών εκδηλώσεων απαιτείται η αντιμετώπισή τους. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι λίγες και πρέπει να αποσκοπούν στην ανακούφιση από τον πόνο, στον περιορισμό της φλεγμονής και στην πρόληψη πιθανής αρθρικής παραμόρφωσης και αναπηρίας. Για την επίτευξη των στόχων αυτών χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά και φυσικοθεραπευτικά μέσα.

3.1. Φαρμακευτική αγωγή

Στη φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνονται (α) φάρμακα κατά του πόνου, (β) φάρμακα κατά της φλεγμονής και (γ) τα φάρμακα δεύτερης γραμμής, τα οποία θεωρούνται ότι αναστέλλουν τη φυσική πορεία της αρθρικής νόσου (πίν. 3).

3.1.1. Αναλγητικά. Τα απλά αναλγητικά έχουν θέση στην ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο των αρθρώσεων ή της σπονδυλικής στήλης, ιδίως στις περιπτώσεις όπου η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) αντενδείκνυται λόγω έξαρσης της φλεγμονώδους εντερικής νόσου.

3.1.2. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Θεωρούνται ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία των σπονδυλαρθροπαθειών, τόσο για την αξονική όσο και για την περιφερική προσβολή.²⁴ Στις περισσότερες μελέτες έχει παρατηρηθεί γρήγορη και σημαντική ανακούφιση των συμπτωμάτων με τη χορήγηση ΜΣΑΦ.

Πίνακας 3. Μηχανισμός δράσης φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στις ρευματικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ (1ης και 2ης γραμμής).

| Φάρμακο | Δράση |
|----------------|---|
| ΜΣΑΦ | Αναστολή της δράσης της συνθετάσης της προσταγλανδίνης (αναστολή σχηματισμού θρομβοξάνης) Αναστολή κυκλοξυγενάσης (αναστολή σύνθεσης προσταγλανδινών) |
| Κορτικοειδή | Αναστολή της απελευθέρωσης αραχιδονικού (μειωμένη σύνθεση εικοσανοειδών) Μείωση της σύνθεσης IL-1, IL-2, IFN-γ, TNF-α Ελάττωση του αριθμού λεμφοκυττάρων και μαστοκυττάρων στην περιοχική φλεγμονή |
| Σουλφασαλαζίνη | Αναστολή κυκλοξυγενάσης, λιποξυγενάσης, συνθετάσης της θρομβοξάνης (μειωμένη σύνθεση εικοσανοειδών) Αναστολή αποδόμησης των προσταγλανδινών Εξουδετέρωση χημειοτακτικών πεπτιδίων (SMLP), μειωμένη φαγοκυττάρωση Μείωση σύνθεσης IL-1 και παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) Συλλογή τοξικών μεταβολιτών οξυγόνου (ελεύθερες ρίζες) |
| Μεθοτρεξάτη | Αναστολή της διυδροφολικής αναγωγάσης (λιγότερα φλεγμονώδη κύτταρα στον τόπο της φλεγμονής) Μείωση σύνθεσης και δράσης της IL-1 |

Δεν έχει όμως διευκρινιστεί κατά πόσο αυτή η συμπτωματική βελτίωση σχετίζεται με βελτίωση της πορείας και της πρόγνωσης της σπονδυλαρθροπάθειας.

Τα ΜΣΑΦ είναι πιθανό να προκαλέσουν έξαρση της υποκείμενης ΕΚ ή ΝC, αν και αυτό δεν είναι ιδιαίτερα συχνό.^{25,26} Η έξαρση αυτή της φλεγμονώδους εντεροπάθειας σε λήψη ΜΣΑΦ είχε αποδοθεί στην αυξημένη εντερική διαπερατότητα. Ωστόσο, δεν έχει οριστικά απαντηθεί το κατά πόσο τα ΜΣΑΦ προκαλούν αύξηση της εντερικής διαπερατότητας.²⁷ Εξάλλου, στις φλεγμονώδεις εντεροπάθειες έχει περιγραφεί αυξημένη εντερική διαπερατότητα, τόσο σε ασθενείς όσο και σε πρώτου βαθμού συγγενείς τους, αν και υπάρχουν και μη επιβεβαιωτικά ευρήματα.^{28,29} Αυξημένη εντερική διαπερατότητα έχει επίσης περιγραφεί και σε ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα.³⁰ Σε πρόσφατη μελέτη εκτίμησης της εντερικής διαπερατότητας με τη δοκιμασία απορρόφησης ⁵¹Cr-EDTA, δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ ασθενών με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ) και

υγιών συγγενών τους, που να προκαλούνται με τη λήψη ΜΣΑΦ. Φαίνεται λοιπόν ότι η αυξημένη εντερική διαπερατότητα σε ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια είναι ανεξάρτητη της λήψης ΜΣΑΦ.

Η χρήση των φαρμάκων αυτών στη θεραπεία και των εντεροπαθτικών σπονδυλαρθροπαθειών δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη. Εάν χρησιμοποιηθούν, θα πρέπει να χορηγούνται σε δόσεις που επιτυγχάνουν αντιφλεγμονώδη δράση. Νεότερα ΜΣΑΦ με επιλεκτικότερη δράση, όπως οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), ίσως αποδειχθούν περισσότερο ασφαλή στη χορήγησή τους, αλλά προς το παρόν ελλείπουν επαρκή δεδομένα.

3.1.3. Κορτικοειδή. Είναι δυνατό να χορηγηθούν σε επιμένουσες περιπτώσεις περιφερικής αρθρίτιδας ή αξονικής προσβολής. Χορηγούνται τοπικώς και συστηματικώς.

α. Τοπική χορήγηση. Ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοειδών χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση ασθενών με ενθεσοπάθειες, προσβολή αρθρώσεων σπονδυλικής στήλης (ιερολαγόνιες, αποφυσιακές, σπονδυλοπλευρικές, στερνοκλειδικές) και περιφερικές αρθρίτιδες.^{31,32}

β. Συστηματική χορήγηση. Στην περίπτωση της αξονικής προσβολής, η συστηματική από του στόματος χορήγηση των κορτικοειδών δεν ενδείκνυται, επειδή αδυνατούν να ελέγξουν την εξελικτική πορεία της αγκύλωσης της σπονδυλικής στήλης. Σε λίγες περιπτώσεις μη ανταποκρινόμενες στα ΜΣΑΦ χρησιμοποιείται θεραπεία ώσεως (pulse therapy) με ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης σε δόση 15 mg/kg βάρους σώματος επί τρεις συνεχόμενες ημέρες, η οποία ελέγχει γρήγορα αλλά προσωρινά τον πόνο και τη δυσκαμψία των οξειών κρίσεων.³³ Αντιθέτως, περιφερικές αρθρίτιδες ελέγχονται επαρκώς με συστηματική από του στόματος χορήγηση μικρών δόσεων (10–15 mg/ημέρα) πρεδνιζόνης.³⁴

3.1.4. Φάρμακα δεύτερης γραμμής. Στην ομάδα αυτή ανήκουν φάρμακα που θεωρούνται ότι τροποποιούν και σε ένα βαθμό αναστέλλουν τη φυσική πορεία της σπονδυλαρθροπάθειας. Τέτοια φάρμακα είναι η σουλφασαλαζίνη και η μεθοτρεξάτη.

α. Σουλφασαλαζίνη. Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται από πολλά χρόνια στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Από το 1984 και μετά πολλοί ερευνητές έχουν δείξει ότι η σουλφασαλαζίνη μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των σπονδυλαρθροπαθειών. Επί πολλά χρόνια υπήρξαν διχογνωμίες σχετικά με το ποιο από τα συστατικά της σουλφα-

σαλαζίνης (σουλφαπυριδίνη και 5-αμινοσα-λικυλικό οξύ, 5-ASA) είναι το συστατικό που προκαλεί ύφεση της αρθρικής φλεγμονής. Αν και το θέμα αυτό δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, θεωρείται ότι η σουλφαπυριδίνη είναι το δραστικό συστατικό. Είναι πιθανόν ότι το δεύτερο συστατικό της σουλφασαλαζίνης, το 5-ASA, διαμέσου της αντιφλεγμονώδους δράσης του στον εντερικό βλεννογόνο, περιορίζει τη διαπερατότητα αυτού και έτσι ελαχιστοποιεί την πιθανότητα διείσδυσης των υπεύθυνων αντιγόνων.³⁵

Ειδικές μελέτες χορήγησης της σουλφασαλαζίνης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και σπονδυλαρθροπάθεια δεν έχουν γίνει. Έτσι, αξιοποιούνται οι γνώσεις από τη δράση του φαρμάκου σε άλλες ομάδες σπονδυλαρθροπαθειών, κυρίως στην ΑΣ.³⁶

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η σουλφασαλαζίνη βελτίωσε τα κλινικά συμπτώματα και τις εργαστηριακές παραμέτρους ασθενών με ΑΣ.³⁷ Σε πρόσφατη μελέτη χορήγησης σουλφασαλαζίνης σε ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια και εντερική φλεγμονή, παρατηρήθηκε σημαντικό βαθμό ύφεση των συμπτωμάτων της σπονδυλικής στήλης, σε σχέση με την ομάδα ασθενών που δεν πήρε θεραπεία (52% έναντι 23%).³⁸ Η σουλφασαλαζίνη είναι φάρμακο βραδείας δράσης, που μπορεί να χορηγείται μαζί με ΜΣΑΦ. Η δράση της αρχίζει μετά την 4η έως 8η εβδομάδα θεραπείας και η μέγιστη αποτελεσματικότητά της εμφανίζεται μετά τη 12η έως και τη 16η εβδομάδα. Πρέπει, επομένως, να χορηγείται συνεχώς επί 16 εβδομάδες, πριν εγκαταλειφθεί ως μη αποτελεσματικό φάρμακο, στην εκάστοτε περίπτωση.

Στην αντιμετώπιση της περιφερικής αρθρίτιδας τα αποτελέσματα της σουλφασαλαζίνης θεωρούνται εντυπωσιακά.³⁹ Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι η σουλφασαλαζίνη είναι φάρμακο με καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των περιφερικών αρθριτίδων που οφείλονται σε ΑΣ ή νοσήματα του εντέρου. Η αποτελεσματικότητά της είναι αμφισβητούμενη επί αξονικής προσβολής. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της σουλφασαλαζίνης φαίνονται στον πίνακα 4.

β. Μεθοτρεξάτη. Χρησιμοποιείται με εξαιρετικά αποτελέσματα στη θεραπεία της ρευματοειδούς και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Λόγω της θετικής αυτής εμπειρίας, η μεθοτρεξάτη έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με σπονδυλαρθροπάθεια, με ευνοϊκά αποτελέσματα κυρίως επί αξονικής προσβολής. Σε ασθενείς με ΑΣ έχουν αναφερθεί κλινική βελτίωση του πόνου και της κινητικότητας της σπονδυ-

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σουλφασαλαζίνης (με ενδείξεις παθογένειας).

A. Συνήθεις

Ναυτία, οπισθοστερνικός καύσος, επιγαστραλγία, κεφαλαλγία, ανορεξία (σε βραδείς ακετυλιωτές υψηλά επίπεδα σουλφαπυριδίνης στο αίμα)

B. Δυσανεξία ή αλλεργία στη σουλφασαλαζίνη

Τα ανωτέρω και αιμόλυση, κοιλιακό άλγος, ήπιο εξάνθημα, πυρετός, αρθραλγίες, λεμφαδενοπάθεια (επιτυχής η απευαισθητοποίηση)

Γ. Σπάνιες (αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου)

Δέρμα: Κνίδωση, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (αντισώματα έναντι δέρματος και μονοκυττάρων)

Πεπτικό: Υποτροπή ελκώδους κολίτιδας, παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα

Πνεύμονες: Υποξεία ινωτική κυψελιδίτιδα, τραχειολαρυγγίτιδα, πωσινοφιλική πνευμονία

Νεφροί: Διάμεση νεφρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα

Νευρικό: Νευροτοξικότητα με παραισθησίες, αιμωδίες, αταξία

Καρδιά: Επιτάχυνση καρδιακού ρυθμού

Αιμοποιητικό: Ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, απλασία ερυθράς σειράς, μεγαλοβλαστική αναιμία (έλλειψη φυλλικού οξέος), αιμολυτική αναιμία (επίπεδα σουλφαπυριδίνης στο αίμα)

Γεννητικό: Αζωοσπερμία, ανώμαλη μορφολογία, μειωμένη κινητικότητα σπερματοζωαρίων (ανταγωνισμός φυλλικού οξέος)

λικής στήλης, μετά από χορήγηση μεθοτρεξάτης.⁴⁰ Πρόκειται όμως για ανοικτές, μη ελεγχόμενες μελέτες επί μικρού αριθμού ασθενών και γι' αυτό απαιτείται περαιτέρω επιβεβαίωσή τους.

γ. *Άλλα φάρμακα δεύτερης γραμμής.* Έχουν δοκιμαστεί σε μικρό αριθμό ασθενών άλατα χρυσού, D-πενικιλαμίνη και ανθελανοσοιακά, χωρίς ενθαρρυντικά αποτελέσματα.⁴¹

3.1.5. Νεότερα φάρμακα. Αναστολείς των κυτταροκινών ή αντισώματα κατά των κυτταροκινών είναι δυνατό να αποδειχθούν χρήσιμα στη θεραπεία ασθενών με ΙΦΕΝ και επιμένουσα προσβολή του ερειστικού συστήματος.⁴² Ειδικότερα, θα ήταν ίσως χρήσιμο να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα του χιμαιρικού αντι-TNF-α σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και επίμονη αρθρική συμμετοχή, όπως προτείνεται από αρκετούς ερευνητές για άλλες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες.⁴³

3.2. Πρόληψη και αποκατάσταση αρθρικών παραμορφώσεων

Έχει ήδη αναφερθεί ότι η προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων στις ΙΦΕΝ συνίσταται σε μια αυτοπεριοριζόμενη μη καταστρεπτική αρθρίτιδα, η οποία συνήθως δεν προκαλεί παραμορφώσεις, αγκυλώσεις και αναπηρίες. Αντίθετα, η προσβολή της σπονδυλικής

στήλης οδηγεί συνήθως σε αγκύλωση αυτής τύπου ΑΣ. Η ΑΣ έχει μια συνεχή, επιδεινούμενη πορεία. Η κυριότερη μέριμνα του γιατρού είναι να διατηρηθεί η κινητικότητα και, γενικά, η λειτουργικότητα των κεντρικών αρθρώσεων. Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα ελαπώνουν τον πόνο και τη φλεγμονή, αλλά δεν επηρεάζουν την πορεία της νόσου. Ο επίμονος πόνος μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση από ναρκωτικές ουσίες. Σημαντική βοήθεια στην αντιμετώπιση της ΑΣ, δηλαδή στο να διατηρηθεί η λειτουργικότητα των αξονικών αρθρώσεων, προσφέρει η φυσικοθεραπεία. Συστηματικές και καθημερινές ασκήσεις αποσκοπούν στην πρόληψη των μόνιμων αγκυλώσεων και στη διατήρηση της λειτουργικότητας. Ο ασθενής μαθαίνει να κινείται με τρόπο ώστε να επιβαρύνει κατά το δυνατό λιγότερο τις πάσχουσες αρθρώσεις.

Σε περίπτωση ΑΣ, πρέπει να ληφθούν εγκαίρως μέτρα που θα στοχεύουν στην ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο, την υποχώρηση της δυσκαμψίας, τη διατήρηση φυσιολογικού εύρους κίνησης των αρθρώσεων, την αποφυγή συγκάμψεων και παραμορφώσεων και τη διατήρηση φυσιολογικής μυϊκής ισχύος. Με τα κατάλληλα φυσικοθεραπευτικά μέσα και προγράμματα ασκήσεων επιτυγχάνονται οι παραπάνω στόχοι. Σημασία στην πρόληψη των αγκυλώσεων έχουν ορισμένα μέτρα, που πρέπει να λαμβάνει ο ασθενής στην καθημερινή του ζωή. Πρέπει να χρησιμοποιεί σκληρό κάθισμα με όρθια και σκληρή ράχη και να κοιμάται σε σκληρό στρώμα, χρησιμοποιώντας ένα μόνο μαξιλάρι. Θα πρέπει να μην τοποθετεί μαξιλάρια κάτω από τα γόνατα και να μην κοιμάται σε πρηνή θέση. Έτσι, επιτυγχάνεται έκταση των ισχίων και των γονάτων και αποφεύγεται η αγκυλώσή τους σε θέσεις μη λειτουργικές. Κινήσεις του αυχένα σε όλα τα επίπεδα για τουλάχιστον 20 min πρωί και βράδυ είναι απαραίτητες για την πρόληψη της αγκυλώσής του. Αναπνευστικές ασκήσεις και αποφυγή καπνίσματος είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της φυσιολογικής έκπτυξης του θώρακα. Συμμετοχή σε αθλητικές δραστηριότητες, όπως είναι η κολύμβηση, θα βοηθήσουν τον ασθενή να διατηρήσει την κινητικότητά του. Αλλαγές στον τρόπο ζωής και εργασίας ίσως χρειαστούν, έτσι ώστε να δώσουν στον άρρωστο την ευκαιρία να κινείται όσο το δυνατό περισσότερο. Οδηγίες ασκήσεων που θα εκτελούνται καθημερινά από τον ασθενή στο σπίτι του είναι απαραίτητες.

Είναι αναμφισβήτητο ότι τα φυσικοθεραπευτικά μέσα, οι ασκήσεις και ο τρόπος ζωής συντελούν σημαντικά ώστε να προληφθούν οι αγκυλώσεις, να διατηρηθεί το εύρος κίνησης των αρθρώσεων και η φυσιολογική μυϊκή ισχύς, αλλά και να αποκατασταθεί η λειτουργικότητα των αρθρώσεων, όσο αυτό είναι δυνατό.

ABSTRACT

**Pathogenesis and therapy of rheumatic manifestations
of inflammatory bowel disease**

I.A. MOUZAS,¹ H.D. KRITIKOS²

¹Department of Gastroenterology, ²Department of Rheumatology,
Medical School, University of Crete, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(1):18–25

Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease (IBD, i.e. ulcerative colitis and Crohn's disease) are common. Understanding the pathogenesis of these extraintestinal manifestations of IBD is important in developing and selecting therapeutic strategies. Immunological mechanisms involved in the triggering and perpetuation of the inflammation in IBD are also involved in the pathogenesis of the rheumatic manifestations. Sensitization is observed of macrophages and T-lymphocytes in IBD related arthropathies and knowledge of the pathogenesis will be further expanded with immunological studies of the synovium. The therapy of articular involvement in IBD consists of treating the underlying intestinal disease and relieving pain, reducing inflammation and preventing deformities and ankylosis using drugs and physiotherapy. Simple analgesics and non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) offer quick symptom relief, but have to be prescribed with caution, owing to the possibility of causing IBD relapse. In cases where symptoms persist corticosteroids may be used by either topical or systematic administration. Second-line drugs, i.e. sulphasalazine and methotrexate, can reverse the natural course of the articular involvement. Sulphasalazine has proved effective in peripheral arthritis of IBD, but with a delay in action of about 2–3 months after the beginning of treatment. Concerning methotrexate, there are several encouraging reports of therapeutic results. Antibodies against cytokines, especially the chimeric anti-TNF- α , are promising new drugs. Prevention and rehabilitation in patients with ankylosing spondylitis are essential steps towards the achievement of a better quality of life. Physiotherapy, regular exercise and adopting a favorable way of life are of paramount importance.

Key words: Crohn's disease, Pathogenesis, Rheumatic manifestations, Therapy, Ulcerative colitis

Βιβλιογραφία

1. TAVARELA VELOSO F, CARRALHO J, MAGRO F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996, 23:29–34
2. VEYS EM, MIELANTS H. Symposium: Rheumatological manifestations of the enteropathies. *Rheumatol Europe* 1997, 26:4–6
3. ΚΡΗΤΙΚΟΣ ΗΔ, ΜΟΥΖΑΣ ΙΑ, ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΙΑΚΗΣ Ι, ΛΕΟΝΤΙΔΗΣ Χ, ΚΟΥΡΟΥΜΑΛΗΣ Η, ΜΑΝΟΥΣΟΣ ΟΝ. Εκδηλώσεις σπονδυλοαρθροπάθειας σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντεροπάθεια. Τόμος περιλήψεων, XV Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, 1998:32
4. MANSFIELD JC, HOLDEN H, TARLOW JK, DI GIOVINE FS, McDOQELL TL, WILSON AG ET AL. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. *Gastroenterology* 1994, 106:637–642
5. CASINI-RAGGI V, KAM L, CHONG YJT, FIOCCHI C, PIZARRO TT, COMINELLI F. Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease: A novel mechanism of chronic intestinal inflammation. *J Immunol* 1995, 154:2434–2440
6. TRONCONE R, CAPUTO N, CAMPANOZZI A, CUCCIARD M, ESPOSITO V, RUSSO R ET AL. Gut lavage IgG and interleukin 1 receptor antagonist: interleukin 1 beta ratio as markers of intestinal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997, 41:60–65
7. SCHREIBER S, HEIGIN T, PANZER U, REINKING R, BOUCHARD A, STAHL PD ET AL. Impaired response of activated mononuclear phagocytes to interleukin 4 in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995, 108:21–23
8. BREESE E, BRAEGGER CP, CORRIGAN CJ, WALKER-SMITH JA, MACDONALD TT. Interleukin-2 and interferon- α secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology* 1993, 78:127–131
9. MAYER L, EISENHARDT D. Lack of induction of suppressor T cells by intestinal epithelial cells from patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 1990, 86:1255–1260
10. SARTOR RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995, 24:475–507
11. FOMBERSTEIN B, YERRA N, PITCHUMONI CS. Rheumatological complications of GI disorders. *Am J Gastroenterol* 1996, 91:1090–1103

12. ISAACS KL, SARTOR RB, HASKILL S. Cytokine messenger RNA profiles in inflammatory bowel disease mucosa detected by polymerase chain reaction amplification. *Gastroenterology* 1992, 103:1587–1595
13. PARRONCHI P, ROMAGNANI P, ANNUNZIATO F, SAMPOGNANO S, BACCHIO A, GIANNARINI L ET AL. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol* 1997, 150:823–832
14. MEUWISSEN SGM, FELTKAMP-VROOM TM, BRUTEL DE AL, RIEVIERE A, VOM DEM BORNE AEG, TYTGAT GN. Analysis of the lymphoplasmatic infiltrate in Crohn's disease with special reference to identification of lymphocyte subpopulations. *Gut* 1986, 17:770–780
15. BREESE EJ, MICHIE CA, NICHOLIS SW, MURCH SH, WILLIAMS CB, DOMIZIO P ET AL. Tumor necrosis factor- α producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994, 106:1455–1456
16. PROBERT CS, CHOTT A, TURNER JR. Persistent clonal expansions of peripheral blood CD₄⁺ lymphocytes in chronic inflammatory bowel disease. *J Immunol* 1995, 157:3183–3191
17. KIRMAN I, NIELSEN OLE H. Increased numbers of interleukin-15-expressing cells in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996, 91:1789–1794
18. SARTOR RB, LICHTMAN SN. Mechanisms of systemic inflammation associated with intestinal injury. In: Targan SR, Shanahan F (eds) *Inflammatory bowel disease: From bench to bedside*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994:210–229
19. LUGERING N, KUCHARZIK T, FISAHN M, DOMSCHKE W, STOLL R. Crohn's disease (CD) patients suffering from peripheral arthritis or ankylosing spondylitis reveal restricted T-cell receptor V β region in different temporal phases of disease. *Clin Exp Rheumatol* 1996, 105:278–284
20. McINNES IB, LEUNG BP, STURROCK RD, FIELD M, LIEW FY. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor- α production in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 1997, 3:189–195
21. SIMON AK, SEIPELT E, SIEPER J. Divergent T-cell cytokine patterns in inflammatory arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:8562–8566
22. FOX DA. The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997, 40:598–609
23. MODY GM, CASSIM B. Rheumatologic manifestations of gastrointestinal disorders. *Curr Opin Rheumatol* 1998, 10:67–72
24. KHAN MA. Seronegative spondyloarthropathies. In: Howe HS, Feng PH (eds) *Textbook of Clinical Rheumatology*. National Arthritis Foundation, Singapore, 1997:125–147
25. KAUFMAN HJ, TAUBIN HL. NSAID activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987, 107:513–516
26. RAMPTON DS, McNEIL NI, SARNER M. Analgesic ingestion and other factors preceding relapse in ulcerative colitis. *Gut* 1983, 24:187–189
27. BJARNASON I, PETERS TJ. Influence of anti-rheumatic drugs on gut permeability and on the gut associated lymphoid tissue. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996, 10:165–176
28. ORIISHI T, SATA M, TOYONAGA A, SASAKI E, TANIKAWA K. Evaluation of intestinal permeability in patients with inflammatory bowel disease using lactulose and measuring antibodies to lipid A. *Gut* 1995, 36:891–896
29. MUNKHOLM P, LANGHOLZ E, HOLLANDER D, THORNBERG K, ORHOLM M, KATZ KD ET AL. Intestinal permeability in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease and their first degree relatives. *Gut* 1994, 35:68–72
30. SMITH MD, GIBSON RA, BROOKS P. Abnormal bowel permeability in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985, 12:299–305
31. BJORKENGREN AG, RESNICK D, SARTORIS D. Enteropathic arthropathies. *Radiol Clin North Am* 1987, 25:189–198
32. MAUGARS Y, MATHIS C, VILON P, PFOST A. Corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1992, 35:564–568
33. PETERS ND, EJSTRUP L. Intravenous methyl-prednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992, 21:134–138
34. DOUGADOS M, CHAUSSADE S. Treatment of inflammatory bowel disease-related arthropathies. *Rheumatol Europe* 1997, 26:27–30
35. PULLAR T, HUNTER JA, CAPELL HA. Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis? *Br Med J* 1985, 290:1535–1538
36. TAGGART A, GARDINER P, McEVOY F, HOPKINS R, BIRD H. Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis?—a randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 1996, 39:1400–1405
37. FERRAZ MB, TUGWELL P, GOLDSMITH CH, ATRA E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990, 17:1482–1486
38. DOUGADOS M, VAN DEN LINDEN S, LEIRISALO-REPO M, HUITFELDT B, JUHLIN R, VEYS E ET AL. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy: a randomized multicenter, double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1995, 38:151–160
39. PINALS RS, KAPLAN SB, LAWSON JG, HEPBURN B. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1986, 29:1427–1437
40. CREEMERS MCW, FRANSEEN MJAM, VAN DER PUTTE LBA, GRIBNAU FWJ, VAN RIEL PLCM. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis. An open study. *J Rheumatol* 1995, 22:1104–1107
41. HASLOCK I. Ankylosing spondylitis: management. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds) *Rheumatology*. Mosby, London, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Tokyo, 1998:6.19.1–6.19.10
42. BARRERA P, BOERBOOMS AMT, VAN DE PUTTE LBA, VAN DER MEER JWM. Effects of antirheumatic agents on cytokines. *Semin Arthritis Rheum* 1996, 25:234–253
43. AREND WP, DAYER JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995, 38:151–160

Corresponding author

I.A. Mouzas, Medical School, University of Crete, P.B. 1393, GR-711 10 Heraklion, Crete, Greece