

Υψηλή Επίπτωση της Καλοήθους Υπερελαστικότητας των Αρθρώσεων σε ασθενείς με νόσο Crohn

Η εργασία πήρε το βραβείο Καλύτερης Κλινικής Μελέτης στο 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας (Αθήνα 2008)

Π. ΒΟΥΝΟΤΡΥΠΙΔΗΣ¹
Π. ΖΕΖΟΣ¹
Ν. ΛΥΡΑΝΤΖΟΠΟΥΛΟΣ¹
Ε. ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΟΥ¹
Α. ΓΑΤΟΠΟΥΛΟΥ¹
Ε. ΜΑΛΤΕΖΟΣ²
Κ. ΜΑΝΩΛΑΣ¹
Γ. ΚΟΥΚΛΑΚΗΣ¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η διερεύνηση της επίπτωσης της καλοήθους υπερελαστικότητας των αρθρώσεων (ΚΥΑ) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ).

Υλικό και Μέθοδος: Εξετάσθηκαν 75 ασθενείς με ΙΦΝΕ και 67 άτομα ομάδας ελέγχου (ΟΕ) για την παρουσία ΚΥΑ χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του Beighton. Στη μελέτη εντάχθηκαν άτομα από 18 μέχρι 50 ετών. Ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη αν είχαν επηρεασμένη για οποιαδήποτε λόγο την κινητικότητα των υπό εξέταση αρθρώσεων. Τα χ^2 και Fisher's Exact test χρησιμοποιήθηκαν για συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων. Υπολογίσθηκε ο λόγος πιθανοτήτων (Odds ratio) και ο σχετικός κίνδυνος (RR) για την παρουσία ΚΥΑ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Αποτελέσματα: 142 άτομα συμμετείχαν στη μελέτη (75 ασθενείς με ΙΦΝΕ και 67 ΟΕ). Εντάχθηκαν, σύμφωνα με τα κριτήρια, 63 ασθενείς, εκ των οποίων 35 με ν. Crohn (NC) και 28 με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ). ΚΥΑ διαπιστώθηκε σε 27 ασθενείς με NC (77,1%), σε 10 ασθενείς με ΕΚ (35,7%) και σε 17 ΟΕ (25,4%). Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της ΚΥΑ μεταξύ ασθενών με NC και ΕΚ ($P=0,001$) και NC και ΟΕ ($P<0,0001$). Καμία διαφορά δε φάνηκε μεταξύ ασθενών με ΕΚ και ΟΕ ($P=0,308$), με επίπεδο σημαντικότητας $P<0,016$ μετά από διόρθωση κατά Bonferroni. Ο λόγος πιθανοτήτων για την ύπαρξη ΚΥΑ σε ασθενείς με NC είναι 9,93 (95% CI: 3,79-25,97) και για την ΕΚ 1,63 (95% CI: 0,63-4,22). Ο RR συνύπαρξης ΚΥΑ με NC σε σχέση με συνύπαρξη ΚΥΑ και ΕΚ είναι 2,16 (1,27-3,66).

Συμπεράσματα: Η ΚΥΑ είναι συχνότατο εύρημα σε ασθενείς με NC, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει παθογενετική συσχέτιση του κολλαγόνου με τη NC.

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19(4):311-317

¹Τμήμα Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου

²Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Όροι ευρετηρίου: *καλοΐθης υπερελαστικότητα αρθρώσεων, ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος εντέρου, νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα, παθογένεση.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καλοΐθης υπερελαστικότητα των αρθρώσεων (ΚΥΑ) αποτελεί διαταραχή του συνδετικού ιστού, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένο εύρος αρθρικών κινήσεων. Υπάρχουν διαφορές στο εύρος της αρθρικής κίνησης μεταξύ ανδρικού και γυναικείου φύλου στις διάφορες ηλικίες, καθώς και σε διαφορετικές εθνότητες¹⁻³. Τα κριτήρια του Beighton περιλαμβάνουν 9 θέσεις για την εκτίμηση αυτής της κατάστασης και είναι ευρέως διαδεδομένα και εύκολα εφαρμόσιμα στην κλινική πράξη⁴⁻⁶.

Περίπου 90 χρόνια μετά από την πρώτη συσχέτιση της ΚΥΑ και αρθρικών προβλημάτων⁷ και την ακριβή περιγραφή του συνδρόμου καλοΐθους υπερελαστικότητας (ΣΚΥΑ)⁸⁻⁹, πολλές σύγχρονες αναφορές έχουν δημοσιευτεί όσον αφορά σε διάφορες εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΚΥΑ και της συσχέτισής τους με το ΣΚΥΑ¹⁰⁻¹². Επιπλέον, έχει γίνει προσπάθεια να συσχετισθεί η ΚΥΑ και το ΣΚΥΑ με άλλα νοσήματα, όπως ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος^{13,14} και η ινομυαλγία^{15,16}.

Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που να συσχετίζουν τον κλινικό φαινότυπο της υπερελαστικότητας των αρθρώσεων με την ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ). Αφορμή για τη διενέργεια αυτής της μελέτης αποτέλεσε η παρατήρηση, στα πλαίσια ενός κοινού γαστρεντερολογικού και ρευματολογικού ιατρείου, ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ φάνηκε να έχουν υψηλή επίπτωση ΚΥΑ. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση με επίσημο και μεθοδικό τρόπο της επίπτωσης της ΚΥΑ σε ασθενείς με νόσο Crohn (NC) και ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Εντάχθηκαν στη μελέτη 75 ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι αντιμετώπισθηκαν στο Τμήμα Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης από τον Ιανουάριο

2007 έως και τον Ιούνιο 2008. Ελήφθη πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, ενώ η φυσική εξέταση διενεργήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις από τον ίδιο ρευματολόγο (Π.Β.). Η παρουσία αρθρικής χαλαρότητας εκτιμήθηκε με βάση τα κριτήρια του Beighton. Η παρουσία 4 και πλέον υπερεκκίνητων αρθρώσεων θεωρείτο διαγνωστική της καλοΐθους υπερελαστικότητας (Πίνακας 1). Η διάγνωση της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας τέθηκε με τα καθιερωμένα κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά κριτήρια. Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη, εφόσον πληρούσαν οποιοδήποτε από τα παρακάτω κριτήρια:

- α) Ηλικία μικρότερη των 18 ή μεγαλύτερη των 50 ετών, με σκοπό να μειωθεί κατά το δυνατό η ηλικιακή επίπτωση στην αρθρική κινητικότητα.
- β) Ασθενείς με ιστορικό οροαρνητικής (εντεροπαθητικής) σπονδυλαρθρίτιδας, η οποία να έχει επηρεάσει τις υπό εξέταση, σύμφωνα με τα κριτήρια του Beighton, αρθρώσεις.
- γ) Ασθενείς με οποιαδήποτε άλλη παθολογική κατάσταση, η οποία προκαλεί αρθρική χαλάρωση, όπως για παράδειγμα μεγαλακρία, υπερπαραθυρεοειδισμός, χρόνιος αλκοολισμός, ρευματικός πυρετός¹⁷.

Καταγράφηκε η χρονική διάρκεια θεραπείας με κορτικοειδή από του στόματος κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους, τόσο στους ασθενείς με NC, όσο και στους ασθενείς με ΕΚ. Επίσης, διενεργήθηκε καταγραφή και ανάλυση των συγχρησιμοποιούμενων φαρμάκων και συσχέτισή τους με την αρθρική υπερελαστικότητα.

Μια άλλη ομάδα υγιών εθελοντών υπαλλήλων του νοσοκομείου, αναλόγου ηλικίας και φύλου, αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου (ΟΕ). Οι ασθενείς και η ομάδα ελέγχου έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του Νοσοκομείου και η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (1975).

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS για τα Windows (έκδοση 11.0,

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ BEIGHTON ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΑΛΟΗΘΟΥΣ ΥΠΕΡΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ

Η ικανότητα για:	Δεξιά	Αριστερά
1. Παθητική υπερέκταση της 5ης μετακαρπιοφαλαγγικής αρθρώσεως σε γωνία $\geq 90^\circ$	1	1
2. Επίθεση του αντίχειρα στην καμπτική επιφάνεια του αντιβραχίου	1	1
3. Υπερέκταση του αγκώνα $\geq 10^\circ$	1	1
4. Υπερέκταση του γόνατος $\geq 10^\circ$	1	1
5. Επίκυψη και επαφή των πελμάτων στο έδαφος χωρίς κάμψη των γονάτων	1	
Συνολική βαθμολογία	9	

Ένας βαθμός αποκτάται για κάθε πλευρά για τους χειρισμούς 1-4, έτσι ώστε η βαθμολογία της καλοήθους υπερελαστικότητας να αποκτά ένα μέγιστο 9 πόντων.

SPSS, Chicago, IL). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (median) με τις ελάχιστες και μέγιστες αποκλίσεις τους. Τα χ^2 και το Fisher's exact test χρησιμοποιήθηκαν καταλλήλως για τη σύγκριση των αναλογιών της ΚΥΑ μεταξύ των ομάδων μελέτης. Υπολογίσθηκε ο λόγος πιθανοτήτων (Odds ratio-OR) και το διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI), καθώς επίσης και ο σχετικός κίνδυνος (Relative Risk-RR) για την πιθανότητα παρουσίας της ΚΥΑ σε ασθενείς με NC και EK σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο $P < 0.016$ μετά από διόρθωση κατά Bonferroni.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 142 άτομα συμμετείχαν στη μελέτη (75 ασθενείς με ΙΦΝΕ και 67 υγιείς εθελοντές). Τελικά, από αυτούς εντάχθηκαν, με βάση τα κριτήρια, 63 ασθενείς (35 με NC και 28 με EK). Εννέα ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω περιορισμών στην ηλικία. Δύο ασθενείς με NC αποκλείστηκαν λόγω οροαρνητικής σπονδυλαρθρίτιδας με περιφερική αρθρίτιδα και ένας ασθενής με EK και αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα. Στην ομάδα της NC υπήρχαν επιπλέον 4 ασθενείς (1 άνδρας, 3 γυναίκες) και στην ομάδα της EK 5 ασθενείς (2 άνδρες, 3 γυναίκες) με εντεροπαθητική σπονδυλαρθρίτιδα, η οποία όμως δεν επηρέαζε τις

υπό εξέταση αρθρώσεις. Για να αποφευχθεί το ενδεχόμενο η ΚΥΑ να οφείλεται σε τυχόν λήψη κορτικοειδών, καταγράφηκε ο αριθμός των ασθενών, οι οποίοι έλαβαν από του στόματος κορτικοειδή το τελευταίο έτος, με σκοπό να ανιχνευθούν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και της ΟΕ παρατίθενται στον πίνακα 2.

ΚΥΑ διαπιστώθηκε σε 27 από 35 ασθενείς με NC (77,1%), σε 10 από 28 ασθενείς με EK (35,7%) και σε 17 από σύνολο 67 ατόμων της ομάδας ελέγχου (25,4%). Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση της ΚΥΑ μεταξύ ασθενών με NC και EK (Fisher's exact two-tailed test: $P=0,001$) και NC και ΟΕ (Fisher's exact two-tailed test: $P < 0,0001$), ενώ καμία διαφορά δε διαπιστώθηκε μεταξύ ασθενών με EK και ΟΕ ($P=0,308$), με επίπεδο σημαντικότητας $P < 0,016$ μετά από διόρθωση κατά Bonferroni. Ο λόγος πιθανοτήτων (Odds ratio) για την ύπαρξη ΚΥΑ σε ασθενείς με NC είναι 9,93 (95% CI: 3,79-25,97) και για την EK 1,63 (95% CI: 0,63-4,22), δηλαδή υπάρχει 10πλάσια πιθανότητα ένας ασθενής με NC να έχει ΚΥΑ σε σχέση με την πιθανότητα να μην έχει. Ο σχετικός κίνδυνος της συνύπαρξης ΚΥΑ και NC είναι RR: 3,04 (1,94-4,76), ενώ της συνύπαρξης ΚΥΑ με EK είναι RR: 1,41 (0,074-2,68). Ο κίνδυνος συνύπαρξης ΚΥΑ με NC, σε

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΝΕ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ

	Νόσος Crohn	Ελκώδης κολίτις	Ομάδα ελέγχου
N	35	28	67
Φύλο (Α/Θ)	20/15	13/15	38/29
Ηλικία (εύρος)	32 (18-50)	32 (18-49)	32 (18-50)
Διάρκεια νόσου σε έτη (εύρος)	3 (0,1-21)	3,25 (0,1-20)	
Ασθενείς υπό κορτικοειδή το τελευταίο έτος (%)	14 (40%)	9 (32,1%)	
Εντεροπαθητική σπονδυλαρθρίτιδα	6	6	
Αποκλείσθηκαν λόγω σπονδυλαρθρίτιδας	2	1	

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσοι (medians) με τις ελάχιστες και μέγιστες αποκλίσεις τους.

σχέση με τη συνύπαρξη ΚΥΑ και ΕΚ είναι 2,16 (1,27-3,66), δηλαδή είναι δύο φορές πιθανότερο ένας ασθενής με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και καλοήγη υπερελαστικότητα να έχει νόσο Crohn παρά ελκώδη κολίτιδα.

Αναλύοντας τα δεδομένα που αφορούν στη θεραπευτική αγωγή, διαπιστώθηκε ότι 14 ασθενείς με NC (40%) και 9 ασθενείς με ΕΚ (32,1%) ήταν σε θεραπεία με κορτικοειδή από του στόματος κατά τη διάρκεια του έτους πριν την ένταξή τους στη μελέτη ($P=0,603$) για μέση περίοδο, αθροιστικά, 2 (2-12) και 4,5 (2-12) μήνες αντίστοιχα. Η αναλογία των ασθενών υπό κορτικοθεραπεία σε σχέση με την παρουσία ή μη καλοήθους υπερελαστικότητας (ΚΥΑ/μηΚΥΑ) ήταν 10:4 για τους ασθενείς με NC και 1:8 για τους ασθενείς με ΕΚ. Τα δεδομένα αυτά έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, μιας και καταδεικνύουν εμφανώς ότι οι ασθενείς με ΕΚ υπό θεραπεία με κορτικοειδή δεν είχαν το γνώρισμα της ΚΥΑ, γεγονός που δηλώνει ότι τα κορτικοειδή δεν είχαν κάποια επίδραση στη χαλάρωση των αρθρώσεων και στο εύρος της αρθρικής κίνησης.

Η συχορηγούμενη ανοσοτροποποιητική και αντιβιοτική αγωγή επίσης καταγράφηκε (Πίνακας 3). Σημαντική επίπτωση της ΚΥΑ διαπιστώθηκε στην υποομάδα των ασθενών με NC που ελάμβανε

αντι-TNFα θεραπεία (Infliximab ή Adalimumab), ενώ καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς υπό αγωγή με άλλους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή είναι πρωτότυπη και από όσο γνωρίζουμε δεν υπάρχουν ανάλογες εργασίες που να συσχετίζουν την αρθρική υπερελαστικότητα με την ΙΦΝΕ. Καταδεικνύουμε μια πολύ αυξημένη επίπτωση της καλοήθους υπερελαστικότητας των αρθρώσεων σε ασθενείς με νόσο Crohn, συγκριτικά με την επίπτωσή της στο φυσιολογικό πληθυσμό. Υπολογίσθηκε ότι η πιθανότητα αυτή είναι δεκαπλάσια (Odds ratio: 9,93 (95% CI: 3,79-25,97) απ' ότι να μην εμφανίζει κάποιος με NC αυτό το γνώρισμα.

Συγκρίνοντας το σχετικό κίνδυνο της παρουσίας ΚΥΑ σε NC με τη συνύπαρξη ΚΥΑ και ΕΚ, διαπιστώνουμε ότι είναι πιθανότερο ένας ασθενής με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και καλοήγη υπερελαστικότητα να έχει νόσο Crohn παρά ελκώδη κολίτιδα, RR: 2,16 (1,27-3,66).

Η καλοήθους υπερελαστικότητα είναι αυξημένη στην παιδική ηλικία και ελαττώνεται κατά την ενηλικίωση και το γήρας, καθώς και σε χειρώνακτες. Έτσι, χρησιμοποιήσαμε ένα παράθυρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΛΟΗΘΗ ΥΠΕΡΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ (ΚΥΑ)

Φαρμακευτική	Νόσος Crohn N (ΚΥΑ/Mn-ΚΥΑ)	Ελκώδης κολίτις N (ΚΥΑ/Mn-ΚΥΑ)
Κορτικοειδή	14 (10/4)	9 (1/8)
Αμινοσαλικυλικά	13 (9/4)	20 (8/12)
Αζαθειοπρίνη	12 (9/3)	6 (1/5)
Αντι-TNF παράγοντες	10 (9/1)	0
Αντιβιοτικά	4 (3/1)	2 (1/1)
Μεθοτρεξάτη	1 (1/0)	2 (0/2)
Μερκαπτοπουρίνη	1 (0/1)	1 (0/1)

Ένας αριθμός ασθενών ήταν σε συνδυασμένη θεραπεία (Μη εμφανιζόμενα δεδομένα).

παρατήρησης, μεταξύ 18 και 50 ετών, για να περιορίσουμε κατά το δυνατό την επίπτωση της ηλικίας στο εύρος της κίνησης των αρθρώσεων. Υπάρχουν επίσης διαφορές μεταξύ εθνοτήτων στην αρθρική κινητικότητα^{1-3,17-22}, όπως επίσης και στην επίπτωση της νόσου Crohn²³⁻²⁵. Τυχόν ανάλογες διαπιστώσεις στο μέλλον, σχετικές με την επίπτωση της ΚΥΑ σε ασθενείς με NC, σε άλλους πληθυσμούς και εθνότητες, θα μπορούσαν να ενισχύσουν την υπόθεση της συμμετοχής ενός ιδιαίτερου τύπου κολλαγόνου στην παθογένεια της ΙΦΝΕ και ειδικότερα της NC. Σκεπτόμενοι αντιστρόφως και προσπαθώντας να συσχετίσουμε σύνδρομα με γενικευμένη αρθρική χαλάρωση με την ΙΦΝΕ, δε βρίσκουμε μελέτες που να καταδεικνύουν ιδιαίτερη επίπτωση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Σε τέτοια κληρονομικά νοσήματα του συνδετικού ιστού, όπως τα σύνδρομα Ehlers-Danlos, Marfan και ατελής οστεογένεση, υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις πιθανής εντερικής παθολογίας και υποκείμενης δυσσαπορρόφησης, λόγω της υψηλής επίπτωσης χαμηλής οστικής μάζας και οστεοπόρωσης^{26,27}.

Σε αυτή τη μελέτη, ασθενείς με NC και EK αντιμετώπισθηκαν παρόμοια όσον αφορά στη θεραπεία με κορτικοειδή από του στόματος για το έτος πριν την ένταξή τους στη μελέτη. Μολονότι

θα περιμέναμε η χρήση των κορτικοειδών να επηρεάζει σε ένα βαθμό την αρθρική κινητικότητα, εντούτοις φάνηκε ότι περισσότεροι ασθενείς στην υποομάδα της EK λάμβαναν κορτικοειδή χωρίς να έχουν το γνώρισμα της ΚΥΑ. Σημαντικός αριθμός ασθενών με NC και ΚΥΑ λάμβαναν βιολογική θεραπεία. Δεν υπάρχει λογική εξήγηση ή βιβλιογραφικά δεδομένα που να συσχετίζουν κάποια δράση των βιολογικών παραγόντων με την ποιότητα του κολλαγόνου και έτσι θεωρούμε το εύρημα αυτό τυχαίο.

Ένα πιθανό ερώτημα θα ήταν εάν η ΚΥΑ είναι δευτεροπαθής λόγω της ΙΦΝΕ. Η εντερική φλεγμονή και η επακόλουθη δυσσαπορρόφηση δε φαίνεται να αποτελούν το πρωταρχικό αίτιο της υπερελαστικότητας στους ασθενείς με NC, μιας και τα δύο νοσήματα (NC και EK) αποτελούν αιτίες πλημμελούς εντερικής απορρόφησης, δεδομένου ότι η μέση διάρκεια νόσου και στις δύο υποομάδες ήταν παρόμοια -NC 3 έτη (0,1-21) και EK 3,25 έτη (0,1-20).

Οι ενδογενείς κολλαγονικές ποικιλομορφίες ή διαταραχές μπορεί να καλύψουν ένα υπάρχον χάσμα στην παθογένεση της νόσου Crohn και να εξηγήσουν, ως ένα βαθμό, τις διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ αυτής και της ελκώδους κολίτιδας. Την υπόθεση αυτή μπορούν να υπο-

στηρίζουν μελέτες ενός διαταραγμένου μεταβολισμού του κολλαγόνου στην ενεργό NC, η οποία είναι γνωστό ότι χαρακτηρίζεται ιστολογικά από ιδιαίτερη συμμετοχή του συνδετικού ιστού με υπερβολική ανάπτυξη αυτού σε όλο το πάχος του εντερικού αυλού, με αποτέλεσμα την ίνωση²⁸⁻³⁰. Αυτό φαίνεται να αποτελεί μια παθολογική επανορθωτική διεργασία, χαρακτηριζόμενη από ποικίλης έντασης εντερική ή και συστηματική φλεγμονή.

Συμπερασματικά, η καλοήθης υπερελαστικότητα των αρθρώσεων είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με NC. Η επιβεβαίωση του ευρήματος σε άλλους λαούς και εθνότητες καταδεικνύει πιθανή συσχέτιση της κολλαγονικής δομής ή της θεμέλιας ουσίας στην παθογένεια της νόσου Crohn.

ABSTRACT

Increased Prevalence of Joint Hypermobility in Patients with Crohn's Disease

Vounotrypidis P.¹, Zezos P.¹, Lyrantzopoulos N.¹, Efremidou E.¹, Gatopoulou A.¹, Maltezos E.², Manolas K.¹, Kouklakis G.¹

¹Department of Inflammatory Bowel Diseases

²2nd Internal Medicine University Department, University Hospital of Alexandroupolis, Democritus University Of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Aim: To investigate the prevalence of Joint Hypermobility (JH) in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Study: We examined 75 patients with IBD and 67 healthy individuals for the presence of JH using Beighton's criteria. Patients were excluded if they were under 18 or over 50 years of age and if they had other conditions which might affect joint mobility. The Chi square test and the Fisher's exact test were used where appropriate between study groups. Odds ratio (OR) and the Relative Risk (RR) of JH in IBD groups were calculated.

Results: A total of 142 Greek Caucasians (75 IBD patients and 67 healthy individuals) participated in the study. 63 IBD patients, 35 with Crohn's Disease (CD) and 28 with ulcerative

colitis (UC) were finally eligible for the study. JH was detected in 27 CD patients (77.1%), in 10 UC patients (35.7%) and in 17 healthy control subjects (25.4%). There was a significant difference in the proportion of JH in CD patients as compared to UC patients ($P=0.001$) and healthy controls ($P<0.0001$). No differences were found in the proportion of JH between UC patients and healthy controls ($P=0.308$). The level of significance was set at $P<0.016$ after a Bonferroni adjustment. The Odds ratio for the presence of JH in CD patients is 9.93 (95% CI: 3.79-25.97) and for the JH in UC patients 1.63 (95% CI: 0.63-4.22). The Relative Risk for the coexistence of JH with CD in comparison with JH in UC is 2.16 (1.27-3.66).

Conclusions: Joint hypermobility is a very common clinical finding in Greek CD patients. This observation could imply a possible involvement of collagen varieties in the pathogenesis of IBD.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(4):311-317

Key words: joint hypermobility, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, pathogenesis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Schweitzer G. Laxity of metacarpeophalangeal joints of fingers and interphalangeal joint of the thumb: a comparative inter-racial study. *SA Med J* 1970; 44:246-9.
- Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973; 32:413-8.
- Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: Review of the literature. *J Rheumatol* 2007; 34:804-9.
- Bulbena A, Duro JC, Porta M, et al. Clinical assessment of hypermobility of joints: assembling criteria. *J Rheumatol* 1992; 19:115-122.
- Carter C, Wilkinson J. Persistent joint laxity and congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg* 1964; 46B:40-45.

6. Mishra MB, Ryan P, Atkinson P, et al. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol* 1996; 35:861-6.
 7. Finkelstein H. Joint hypotonia. *N Y Med J* 1916; 104:942-4.
 8. Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EGL. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis* 1967; 26:419-25.
 9. Klemp P. Hypermobility. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:573-5.
 10. Larsson LG, Baum J, Mudholkar GS et al. Benefits and liabilities of hypermobility in the back pain disorders of industrial workers. *J Intern Med* 1995; 238:461-7.
 11. Diaz M, Estevez E, Guijo P. Joint hyperlaxity and musculoligamentous lesions: Study of a population of homogenous age, sex and physical exertion. *Br J Rheumatol* 1993; 32:1053-6.
 12. Bravo JF, Wolff C. Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population: joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Rheum* 2006; 54:515-23.
 13. Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:793-6.
 14. Klemp P, Majooos FL, Chalton D. Articular mobility in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol* 1987; 6:202-7.
 15. Hudson N, Starr MR, Esdaile JM, et al. Diagnostic associations with hypermobility in rheumatology patients. *Br J Rheumatol* 1995; 34:1157-61.
 16. Gedalia A, Press J, Klein M, et al. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:494-6.
 17. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Arch Dis Child* 1999; 80:188-91.
 18. Al-Rawi ZS, Al-Aszawi AJ, Al-Chalabi T. Joint mobility among university students in Iraq. *Br J Rheumatol* 1985; 24:326-31.
 19. Wordsworth P, Ogilvie D, Smith R, et al. Joint mobility with particular reference to racial variation and inherited connective tissue disorders. *Br J Rheumatol* 1987; 26:9-12.
 20. Graham R. The hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:199-200.
 21. Larson L-G, Baum J, Mudholkar GS, et al. Hypermobility: prevalence and features in a Swedish population. *Br J Rheumatol* 1993; 32:116-9.
 22. Birell FN, Adebajo AO, Hazleman BL, et al. High prevalence of joint laxity in West Africans. *Br J Rheumatol* 1994; 33:56-9.
 23. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504-17.
 24. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39:690-7.
 25. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:143-9.
 26. Dolan AL, Arden NK, Grahame R, et al. Assessment of bone in Ehlers-Danlos syndrome by ultrasound and densitometry. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:630-3.
 27. Gulbahar S, Sahin E, Baydar M, et al. Hypermobility syndrome increases the risk for low bone mass. *Clin Rheumatol* 2006; 25:511-4.
 28. Kjeldsen J, Schaffalitzky de Muckadell OB, Junker P. Seromarkers of collagen I and III metabolism in active Crohn's disease. Relation to disease activity and response to therapy. *Gut* 1995; 37:905-10.
 29. Graham MF, Willey A, Adams J, et al. Corticosteroids increase procollagen gene expression, synthesis and secretion by human intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology* 1999; 109:1454-61.
 30. Alexakis C, Caruelle JP, Sezeur A, et al. Reversal of abnormal collagen production in Crohn's disease intestinal biopsies treated with regenerating agents. *Gut* 2004; 53:85-90.
- Ευχαριστίες: Τον ιατρό Κωνσταντίνο Τουλή για τη βοήθειά του στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.*