

Συσχέτιση Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου και πνευμονικών παθήσεων

Association between Inflammatory Bowel Diseases and Pulmonary Disorders

Authors: Στυλιανή Αλεξίου Ι.¹, Αντωνοπούλου Λ.², Παντούλη Σ.³, Χαραχούσου-Πατσικά Ε.⁴, Κώτσιου Ο. Σ.⁵

1. BSc Απόφοιτη Νοσηλευτικής Τμήμα Νοσηλευτικής Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Γαϊόπολις, Λάρισα, Ελλάδα
2. BSc Απόφοιτη Νοσηλευτικής Τμήμα Νοσηλευτικής Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Γαϊόπολις, Λάρισα, Ελλάδα
3. BSc Απόφοιτη Νοσηλευτικής Τμήμα Νοσηλευτικής Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Γαϊόπολις, Λάρισα, Ελλάδα
4. BSc Απόφοιτη Νοσηλευτικής Τμήμα Νοσηλευτικής Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Γαϊόπολις, Λάρισα, Ελλάδα
5. BSc, MSc, PhD Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Φυσιολογίας του Ανθρώπου-Πνευμονολογίας Τμήμα Νοσηλευτικής Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Γαϊόπολις, Λάρισα, Ελλάδα

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αλληλεπίδραση μεταξύ του εντέρου και των πνευμόνων αποτελεί ένα αναδυόμενο πεδίο μελέτης στο πλαίσιο των εξωεντερικών εκδηλώσεων των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Οι πρόσφατες εξελίξεις στη μελέτη της μικροχλωρίδας και του άξονα εντέρου-πνεύμο- να υποδεικνύουν ότι η εντερική φλεγμονή δύναται να επηρεάσει το αναπνευστικό σύστημα μέσω κοινών ανοσολογικών και φλεγμονωδών μηχανισμών.

Σκοπός: Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποσκοπεί στη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ΙΦΝΕ και πνευμονικών παθήσεων, στην καταγραφή του φάσματος των αναπνευστικών εκδηλώσεων και στην ανάδειξη των θεραπευτικών προσεγγίσεων που υποστηρίζουν την ολιστική διαχείριση των ασθενών.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία μέσω των βάσεων PubMed και Scopus για την περίοδο 2006–2025, με χρήση των όρων “Inflammatory Bowel Disease”, “Pulmonary manifestations”, “Airway diseases”, “Crohn’s disease”, “Ulcerative colitis” και “Gut-lung axis” σε διάφορους συνδυασμούς. Περιλήφθηκαν μελέτες με τεκμηριωμένη διάγνωση ΙΦΝΕ και αναφερόμενες πνευμονικές εκδηλώσεις.

Αποτελέσματα: Οι πνευμονικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ αναγνωρίζονται ολοένα συχνότερα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Οι παθήσεις των αεραγωγών, όπως το άσθμα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και οι βρογχεκτασίες, αποτελούν τις πιο συχνές εξωεντερικές εκδηλώσεις, ενώ η συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος, με τη μορφή διάμεσων πνευμονοπαθειών ή ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, καταγράφεται σε μικρότερο αλλά κλινικά σημαντικό ποσοστό. Υποκλι- νικές διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας, όπως η μείωση της διαχυτικής ικανότητας (DLCO), εντοπίζονται ακόμη και σε απουσία συμπτωμάτων, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για συστηματικό έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές, ιδίως η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας, έχουν συμβάλει καθοριστικά στην έγκαιρη διάγνωση και στην πληρέστερη κατανόηση των μορφών πνευμονικής συμμετοχής. Παρά την πρόοδο, οι παθογενετικοί μηχανισμοί που συνδέουν το έντερο με τους πνεύμονες παραμένουν εν μέρει αδιευκρίνιστοι.

Συμπεράσματα: Η σχέση μεταξύ ΙΦΝΕ και πνευμονικών παθήσεων είναι πολυπαραγοντική και αμφί- δρομη, αντικατοπτρίζοντας κοινές ανοσολογικές διεργασίες. Η έγκαιρη αναγνώριση και η διεπιστημονική συνεργασία αποτελούν θεμέλιο για τη βελτιστοποίηση της κλινικής διαχείρισης. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών και την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Λέξεις-Κλειδιά: ΙΦΝΕ, πνευμονικές εκδηλώσεις, παθήσεις των αεραγωγών

Abstract

Introduction: The interaction between the gut and the lungs represents an emerging field of research within the context of the extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Diseases (IBD). Recent advances in microbiome studies and the gut-lung axis suggest that intestinal inflammation may influence the respiratory system through shared immunological and inflammatory mechanisms.

Aim: This systematic review aims to investigate the relationship between IBD and pulmonary diseases, to delineate the spectrum of respiratory manifestations, and to highlight therapeutic approaches that support the holistic management of affected patients.

Methodology: A systematic literature search was conducted in PubMed and Scopus databases for the period 2006–2025, using the keywords “Inflammatory Bowel Disease”, “Pulmonary manifestations”, “Airway diseases”, “Crohn’s disease”, “Ulcerative colitis”, and “Gut-lung axis” in various combinations. Studies reporting confirmed IBD diagnoses and documented pulmonary manifestations were included.

Results: Pulmonary manifestations of IBD are increasingly recognized in patients with ulcerative colitis and Crohn’s disease. Airway disorders such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and bronchiectasis are the most frequent extraintestinal manifestations, while parenchymal involvement, including interstitial lung diseases or idiopathic pulmonary fibrosis, is observed less frequently but carries significant clinical implications. Subclinical alterations in pulmonary function, such as reduced diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), have been identified even in asymptomatic patients, emphasizing the need for systematic respiratory evaluation. Modern

imaging techniques, particularly high-resolution computed tomography, have greatly facilitated the early detection and comprehensive understanding of pulmonary involvement. Despite significant progress, the precise pathophysiological mechanisms linking the gut and lungs remain partly undefined.

Conclusions: The association between IBD and pulmonary diseases is multifactorial and bidirectional, reflecting shared immunological and inflammatory pathways. Early recognition and multidisciplinary collaboration are fundamental to optimizing clinical management. Further research is required to clarify the underlying pathogenic mechanisms and to develop targeted therapeutic interventions.

Keywords: IBD, pulmonary manifestations, airway diseases

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ), όπως η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn, αναγνωρίζονται πλέον ως συστηματικές διαταραχές που επηρεάζουν όχι μόνο τον γαστρεντερικό σωλήνα αλλά και εξωεντερικά όργανα σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Υπολογίζεται ότι οι ΙΦΝΕ προσβάλλουν περίπου το 0,3–0,5% του παγκόσμιου πληθυσμού, με αυξανόμενη επίπτωση ιδιαίτερα στις βιομηχανοποιημένες χώρες (Jairath & Feagan, 2020; Hracs et al., 2025). Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις παρατηρούνται σε ποσοστό έως και 40–50% των ασθενών, ενώ η συμμετοχή του αναπνευστικού συστήματος, αν και λιγότερο συχνή, αναγνωρίζεται σε περίπου 5–10% των περιπτώσεων (Black et al., 2018; D'Andrea et al., 2010). Η εμπλοκή αυτή μπορεί να αφορά τόσο τους αεραγωγούς όσο και το πνευμονικό παρέγχυμα και θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει κοινά φλεγμονώδη και ανοσολογικά μονοπάτια μεταξύ εντέρου και πνευμόνων (Sato et al., 2018; Cozzi et al., 2018).

Παρά το γεγονός ότι ο εντερικός σωλήνας και οι πνεύμονες είναι ανατομικά διακριτά όργανα, η κοινή τους εμβρυϊκή προέλευση από το πρόσθιο έντερο προσδίδει παθοφυσιολογική βάση για τη διασύνδεσή τους. Αυξανόμενα ερευνητικά δεδομένα που αφορούν τη μικροχλωρίδα και τον λεγόμενο «άξονα εντέρου–πνεύμονα» ενισχύει τη θεωρία ότι διαταραχές στο εντερικό μι-κροβίωμα μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς τη λειτουργία των πνευμόνων (Price and O'Toole, 2021). Μεταβολές στη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας φαίνεται να τροποποιούν την ανο-σολογική απόκριση, είτε μέσω της ενεργοποίησης κυτταρικών υποδοχέων και της συστηματικής απελευθέρωσης κυτοκινών (Rafferty et al., 2020), είτε μέσω της κυκλοφορίας μικροβιακών προϊόντων και μεταβολιτών που φτάνουν στους πνεύμονες και επηρεάζουν άμεσα την κυτταρική λειτουργία και τη φλεγμονώδη διεργασία (Mayo Clinic, 2020). Επιπλέον, η ανώμαλη μετανάστευση λεμφοκυττάρων από το έντερο στους πνεύμονες έχει αναγνωρισθεί ως μηχανισμός πρόκλησης εξωεντερικών εκδηλώσεων (Massart and Hunt, 2019).

Η επιρροή της εντερικής μικροχλωρίδας στην πνευμονική λειτουργία έχει εδραιωθεί σε μια σειρά παθήσεων, όπως το άσθμα, τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και την Κυστική Ίνωση, ενισχύοντας τη σημασία του άξονα εντέρου–πνεύμονα (Qu et al., 2022). Ωστόσο, στις ΙΦΝΕ, παρότι αυξάνεται η συχνότητα αναφοράς αναπνευστικών συμπτωμάτων, η βιβλιογραφία παραμένει περιορισμένη και εστιάζει κυρίως σε μεμονωμένες περιπτώσεις ή επιδημιολογικές συσχετίσεις, χωρίς συστηματική διερεύνηση των υποκείμενων μηχανισμών.

Η έλλειψη σαφούς ταξινόμησης των αναπνευστικών εκδηλώσεων στις ΙΦΝΕ, η απουσία κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαγνωστική τους προσέγγιση και η υποεκπροσώπησή τους σε

Πίνακας 1. Ροή Αναζήτησης και Επιλογής Μελετών

ερευνητικά πρωτόκολλα, συνθέτουν ένα σημαντικό ερευνητικό κενό. Η καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών αυτής της αμφίδρομης αλληλεπίδρασης μπορεί να συμβάλει όχι μόνο στη βελτίωση της κλινικής διαχείρισης των ασθενών αλλά και στην ανάπτυξη νέων, στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η συστηματική διε-ρεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των ΙΦΝΕ και των παθήσεων των αεραγωγών, και η καταγραφή των σύγχρονων θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη βέλτιστη διαχείριση αυτής της συννο-σηρότητας.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μεθοδολογία της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης βασίστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA και περιελάμ-βανε εκτεταμένη αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Google Scholar, καλύπτοντας τη χρονική περίοδο από το 2014 έως και το 2025. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι συνδυασμοί λέξεων-κλειδίων και Boolean operators: “Inflammatory Bowel Disease”, “Crohn’s Disease”, “Ulcerative Colitis”, “Pulmonary Manifestations”, “Airway Disease”, “Lung Involvement” και “Respiratory Disorders”.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν άρθρα που πληρούσαν συγκεκρι-μένα κριτήρια ένταξης, τα οποία αφορούσαν δημοσιεύσεις σε ανθρώπινους πληθυσμούς, γραμμένες στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα, με πλήρες διαθέσιμο κείμενο και σαφή αναφορά σε πνευμονικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ. Περιλήφθηκαν τόσο πρω-τογενείς όσο και δευτερογενείς μελέτες, όπως ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Αντιθέτως, αποκλείστηκαν οι μελέτες που βασίζονταν σε πειραματικά ή ζωικά μοντέλα, οι αναφορές χωρίς πλήρες κείμενο ή χωρίς σαφή δεδομένα για αναπνευστικές εκ-δηλώσεις, καθώς και οι εργασίες που αφορούσαν αποκλειστικά παιδιατρικούς πληθυσμούς ή μεμονωμένες περιπτώσεις (case reports) χωρίς συστηματική ανάλυση.

Η διαδικασία επιλογής των άρθρων πραγματοποιήθηκε σε τρία στάδια: αρχικά αξιολογήθηκαν οι τίτλοι όλων των δημοσιεύσεων, στη συνέχεια οι περιλήψεις, και τέλος τα πλήρη κείμενα των με-λετών που κρίθηκαν δυνητικά κατάλληλες. Συνολικά εντοπίστηκαν 312 δημοσιεύσεις, εκ των οποίων 67 πληρούσαν τα αρχικά κριτήρια ένταξης. Μετά τον αποκλεισμό των επικαλυπτόμενων ή μη σχετικών άρθρων, 32 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση. Η πορεία της αναζήτησης και οι λόγοι αποκλεισμού παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 1.

Στάδιο αναζήτησης	Περιγραφή	Αριθμός μελετών
Αρχικά εντοπισμένες δημοσιεύσεις	Αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Google Scholar για την περίοδο 2014–2025	312
Αποκλεισμένες μετά την ανάγνωση τίτλου	Μη σχετικές με τις ΙΦΝΕ ή τις πνευμονικές εκδηλώσεις	178
Αποκλεισμένες μετά την ανάγνωση περίληψης	Ελλιπή δεδομένα ή μη εστίαση σε αναπνευστικές εκδηλώσεις	67
Πλήρη κείμενα που αξιολογήθηκαν	Μελέτες που πληρούσαν τα βασικά κριτήρια ένταξης	67
Τελικές μελέτες που περιλήφθηκαν στην ανασκόπηση	Μελέτες που πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης και εξασφάλισαν επαρκή ποιότητα δεδομένων	32

Οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριλή- τους, ο σχεδιασμός, το δείγμα, ο τύπος των ΙΦΝΕ, οι πνευμονι- φθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζονται συνοπτι- κές εκδηλώσεις και τα βασικά ευρήματα κάθε μελέτης. κά στον Πίνακα 2, όπου παρατίθενται τα κύρια χαρακτηριστικά

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των μελετών που περιλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

A/A	Συγγραφέας (Έτος)	Χώρα/ Σχεδιασμός μελέτης	Πληθυσμός/ Δείγμα	Τύπος ΙΦΝΕ	Πνευμονικές εκδηλώσεις/ Ευρήματα	Κύρια συμπεράσματα
1	Barnes & Kappelman (2017)	ΗΠΑ/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	Άσθμα	Πιθανός κοινός μηχανισμός φλεγμονής εντέρου– πνεύμονα
2	Benjamin et al., (2016)	ΗΠΑ/ Εγχειρίδιο	—	UC, CD	Συνολική θεώρηση εξωεντερικών εκδηλώσεων	Οι ΙΦΝΕ αναγνωρίζονται ως συστηματικές διαταραχές
3	Black et al., (2007)	ΗΠΑ/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	Βρογχιολίτιδα, βρογχεκτασίες, ILD	Οι πνευμονικές εκδηλώσεις αποτελούν σπάνια αλλά σημαντική επιπλοκή
4	Brassard et al., (2014)	Καναδάς/ Cohort	3.000 ασθενείς	UC, CD	Άσθμα, ΧΑΠ	Αυξημένη επίπτωση ΙΦΝΕ σε ασθενείς με παθήσεις αεραγωγών
5	Camus & Colby (2022)	ΗΠΑ/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	Παθήσεις αεραγωγών, ILD	Ευρύ φάσμα εμπλοκής αναπνευστικού στις ΙΦΝΕ
6	CDC (2019)	ΗΠΑ/ Επιδημιολογι- κά δεδομένα	—	UC, CD	—	Αυξανόμενη επίπτωση ΙΦΝΕ παγκοσμίως
7	Chiu & Wright (2017)	Καναδάς/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	Μεγάλοι και μικροί αεραγωγοί	Δομικές και φλεγμονώδεις αλλοιώσεις αεραγωγών σε ΙΦΝΕ
8	Cozzi et al., (2018)	Ιταλία/ Απεικονιστική μελέτη	143 ασθενείς	UC, CD	HRCT ευρήματα: ILD, πάχυνση τοιχώματος	Η HRCT ανιχνεύει υποκλινική πνευμονική συμμετοχή
9	D'Andrea et al., (2010)	Ιταλία/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	Βρογχιολίτιδα, ILD, βρογχεκτασίες	Πρώιμη πνευμονική συμμετοχή σε ενεργές ΙΦΝΕ
10	Hewlett et al., (2018)	ΗΠΑ/ Ανασκόπηση	—	—	Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση	Μηχανισμοί επιθηλιο- μεσεγχυματικής μετάπτωσης
11	Hracs et al., (2025)	Παγκόσμια/ Μετα- ανάλυση	Πολλαπλοί πληθυσμοί	UC, CD	—	Αυξανόμενη παγκόσμια επίπτωση ΙΦΝΕ
12	Jairath & Feagan (2020)	Καναδάς/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	—	Επιδημιολογική αύξηση και επιβάρυνση των ΙΦΝΕ
13	Ji et al., (2016)	Κίνα / Κλινική μελέτη	114 ασθενείς	UC, CD	Μειωμένη DLCO, FEV ₁ , FVC	Υποκλινική πνευμονική δυσλειτουργία σε ΙΦΝΕ
14	Kelly et al., (2006)	Νέα Ζηλανδία / Αναδρομική	46 ασθενείς	UC	Βρογχεκτασίες μετά κολεκτομή	Αυξημένος κίνδυνος μετά από χειρουργική επέμβαση
15	Kim et al., (2020)	Ν.Κορέα/ Πληθυσμιακή	12.000 ασθενείς	UC, CD	Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση	Αυξημένος σχετικός κίνδυνος IPF
16	Kuenzig et al., (2017)	Καναδάς / Case– control	5.000 ασθενείς	UC, CD	Άσθμα	Το άσθμα αυξάνει τον κίνδυνο μετέπειτα ΙΦΝΕ

17	Labarca et al., (2019)	ΗΠΑ / Μετα- ανάλυση	11 μελέτες	UC, CD	ΧΑΠ	Θετική συσχέτιση ΙΦΝΕ–ΧΑΠ
18	Lee et al., (2019)	Ν.Κορέα/ Πληθυσμιακή	10.000 ασθενείς	UC, CD	ΧΑΠ	Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ΙΦΝΕ
19	Majewski & Piotrowski (2015)	Πολωνία/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	Παθήσεις αεραγωγών, ILD	Πλήρης καταγραφή αναπνευστικών εκδηλώσεων
20	Majima et al., (2022)	Ιαπωνία/ Προοπτική	72 ασθενείς	UC, CD	Πάχυνση βρογχικού τοιχώματος	Ήπια χρόνια φλεγμονή αεραγωγών
21	Massart & Hunt (2020)	Ηνωμένο Βασίλειο/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	Πολλαπλές αναπνευστικές εκδηλώσεις	Ανάγκη διεπιστημονικής προσέγγισης
22	Mayo Clinic (2020)	ΗΠΑ/ Ενημερωτικό άρθρο	—	—	Άξονας εντέρου–πνεύμονα	Σύνδεση μικροχλωρίδας με φλεγμονή πνεύμονα
23	Peng et al., (2015)	Ταϊβάν / Cohort	15.000 ασθενείς	UC, CD	Άσθμα	Αυξημένος κίνδυνος άσθματος σε ΙΦΝΕ
24	Price & O'Toole (2021)	ΗΠΑ/ Ανασκόπηση	—	CF–IBD	Μικροβίωμα	Ρόλος μικροβιώματος άξονα εντέρου– πνεύμονα
25	Qu et al., (2022)	Κίνα/ Ανασκόπηση	—	—	ΧΑΠ, μικροβίωμα	Φλεγμονώδεις μηχανισμοί κοινού άξονα
26	Raftery et al., (2020)	Αυστραλία/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	ΧΑΠ	Ανοσολογικοί δεσμοί ΙΦΝΕ και ΧΑΠ
27	Sato et al., (2017)	Ιαπωνία/ Παρατηρητική	601 ασθενείς	UC, CD	ILD, βρογχιολίτιδα	Συχνότητα HRCT ευρημάτων 38%
28	Seyedian et al., (2019)	Ιράν/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	—	Διαγνωστικές και θεραπευτικές εξελίξεις
29	Strzelak et al., (2018)	Πολωνία/ Ανασκόπηση	—	—	Καπνός – αναπνευστική φλεγμονή	Μηχανισμοί μέσω καπνίσματος
30	Ghosh et al., (2023)	ΗΠΑ/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	Όλες οι μορφές πνευμονικών εκδηλώσεων	Θεραπευτικές στρατηγικές και ανοσοτροποποίηση
31	Vutcovici et al., (2016)	Καναδάς/ Ανασκόπηση	—	UC, CD	Παθήσεις αεραγωγών	Συστηματική καταγραφή σχέσης ΙΦΝΕ– αναπνευστικού
32	Zhao et al., (2017)	Κίνα / Κλινική	114 ασθενείς	UC, CD	Μειωμένη DLCO	Υποκλινική δυσλειτουργία πνευμόνων σε ΙΦΝΕ

Συντομογραφίες: CF–IBD: Κυστική ίνωση – Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (Cystic Fibrosis–Inflammatory Bowel Disease), CD: Νόσος Crohn (Crohn's Disease), DLCO: Διαχυτική ικανότητα του μονοξειδίου του άνθρακα (Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide), FEV1: Εξαναγκασμένος εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in 1 second), FVC: Εξαναγκασμένη ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity), HRCT: Αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (High-Resolution Computed Tomography), IBD: Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (Inflammatory Bowel Disease), ILD: Διάμεση πνευμονοπάθεια (Interstitial Lung Disease), IPF: Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (Idiopathic Pulmonary Fibrosis), TNF: Παράγοντας νέκρωσης όγκων (Tumor Necrosis Factor), UC: Ελκώδης κολίτιδα (Ulcerative Colitis), ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

Οι πνευμονικές εκδηλώσεις αναγνωρίζονται όλο και συχνότερα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, ιδίως σε εκείνους με μακρά διάρκεια νόσου ή

ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων στο έντερο. Σε μελέτη των Ji et al. (2016), παρατηρήθηκε μείωση της διαχυτικής ικανότητας (DLCO) και των παραμέτρων FEV₁, FVC και FEF_{25–75%}, υποδηλώνοντας ετερογένεια στη δυσλειτουργία της αναπνοής, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Αντίστοιχα, οι Zhao et al. (2017) ανέφεραν υποκλινική διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας στο 38% των συμμετεχόντων, επιβεβαιώνοντας την ανάγκη για τακτικό έλεγχο με σπιρομέτρηση και DLCO. Οι Cozzi et al. (2018) και Sato et al. (2017), μέσω απεικονιστικών μελετών υψηλής ευκρίνειας (HRCT), κατέδειξαν ευρήματα πάχυνσης των βρογχικών τοιχωμάτων, βρογχεκτασιών και εικόνων τύπου ILD. Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση των Kelly et al. (2006) ότι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης βρογχεκτασιών, πιθανόν λόγω ανοσολογικής μετατόπισης. Σε επίπεδο επιπολασμού, η Labarca et al. (2019) ανέδειξε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ, ενώ οι Kuenzig et al.

(2017) και Peng et al. (2015) επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση ΙΦΝΕ με το άσθμα. Παράλληλα, η Kim et al. (2020) τεκμηρίωσε αυξημένο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Συνολικά, οι μελέτες υποστηρίζουν μια αμφίδρομη σχέση εντέρου-πνεύμονα, όπου η εντερική φλεγμονή μπορεί να προκαλεί ανοσολογικές και μικροβιακές διαταραχές που επεκτείνονται στο αναπνευστικό σύστημα, και αντίστροφα.

Σχέση Εντέρου-Πνευμόνων

Μέχρι σήμερα, δεν έχει αναγνωριστεί ένας σαφής και οριστικός παθογενετικός μηχανισμός που να εξηγεί πλήρως την αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ ή των σχετιζόμενων πνευμονικών εκδηλώσεων. Ωστόσο, η κοινή εμβρυϊκή προέλευση του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού σωλήνα από το πρόσθιο έντερο, καθώς και η παρουσία λεμφικού ιστού που σχετίζεται με το βλεννογόνο και στα δύο συστήματα, υποδεικνύουν μια πιθανή ανατομική και ανοσολογική σύνδεση (Chiu and Wright, 2017).

Η εντερική δυσβίωση, χαρακτηριστικό εύρημα στις ΙΦΝΕ, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη σύσταση της αναπνευστικής μικροχλωρίδας. Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η έκθεση του επιθηλιακού ιστού σε κοινά αντιγόνα μέσω εισπνοής ή κατάποσης μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του λεμφικού ιστού και έναρξη φλεγμονώδους απόκρισης. Παράλληλα, φλεγμονώδεις μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τον εντερικό βλεννογόνο ενδέχεται να επιτείνουν τη φλεγμονή στους πνεύμονες, ενισχύοντας την παθογένεση των εξωεντερικών εκδηλώσεων (Cozzi et al., 2018).

Η μεταφορά μικροβιακών μεταβολιτών και βιοδραστικών ενώσεων μέσω της κυκλοφορίας από το έντερο στους πνεύμονες, καθώς και η ανώμαλη μετανάστευση ανοσοκυττάρων, έχουν συσχετιστεί με την έναρξη και διατήρηση ανοσολογικών αποκρίσεων στους πνεύμονες, οδηγώντας ενδεχομένως σε χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις (Mayo Clinic, 2020). Επιπλέον, επιγενετικοί και γενετικοί παράγοντες μπορεί να διαδραματίζουν τροποποιητικό ρόλο σε αυτούς τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, αν και τα έως τώρα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα και ετερογενή (Majewski and Piotrowski, 2015).

Πνευμονικές Εκδηλώσεις ΙΦΝΕ

Οι πνευμονικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ ενδέχεται να προσβάλλουν όλα τα ανατομικά διαμερίσματα του τραχειοβρογχικού και πνευμονικού δένδρου, περιλαμβάνοντας φλεγμονώδεις βλάβες των μεγάλων και μικρών αεραγωγών (τραχεία, κύριοι και περιφερικοί βρόγχοι, βρογχιόλια) καθώς και του πνευμονικού παρεγχύματος. Οι εκδηλώσεις αυτές διακρίνονται σε νόσους των αεραγωγών, διάμεσες πνευμονοπάθειες, πνευ- μονική αγγειίτιδα, νεκρωτικά οζίδια, φαρμακευτικός επαγόμενη πνευμονική νόσος, θρομβοεμβολική νόσος και εντεροπνευμονι- κά συρίγγια (Cozzi et al., 2018).

Η φλεγμονή και η παθολογία των αεραγωγών αποτελούν τις συχνότερες αναπνευστικές εκδηλώσεις στις ΙΦΝΕ, με ποσοστά επίπτωσης που κυμαίνονται από 40% έως 63% των περιπτώσεων με κλινικά έκδηλη πνευμονική εμπλοκή. Χαρακτηριστικά, οι βλάβες των αεραγωγών τείνουν να εμφανίζονται αρκετά χρόνια ή και δεκαετίες μετά τη διάγνωση των ΙΦΝΕ, γεγονός που δυσχεραίνει τη συσχέτισή τους με το υποκείμενο νόσημα.

Η διάγνωση των πνευμονικών εκδηλώσεων βασίζεται κυρίως σε λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνοής και σε αξονική τομο-

γραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Ωστόσο, η πλειονότητα των ασθενών δεν παρουσιάζει εμφανή αναπνευστικά συμπτώματα, παρά την ύπαρξη υποκλινικής πνευμονικής εμπλοκής. Σύμφωνα

με τους Sato et al. (2017), περίπου το 37% έως 55% των ασθενών με ΙΦΝΕ εμφανίζουν παθολογικά ευρήματα στις λειτουργικές δοκιμασίες ή στην απεικόνιση θώρακα, ενώ έως και 90% των ασθενών με ενεργό νόσο εμφανίζουν διαταραχές στις πνευμονικές δοκιμασίες (Zhao et al., 2017).

Σε μελέτη των Ji et al. (2016), αναδείχθηκαν πολλαπλές λειτουργικές διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, με κυριότερα ευρήματα τη μείωση της DLCO και τη μείωση του ταχέως εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1). Επιπλέον, παρατηρήθηκε ελάττωση της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (FVC) και της μέσης εκπνευστικής ροής στο 25–75% της εκπνοής (FEF25–75%), υποδηλώνοντας ετε- ρογένεια στα πρότυπα αναπνευστικής δυσλειτουργίας μεταξύ των ασθενών. Η DLCO προτείνεται ως ιδιαίτερα ευαίσθητος και μη επεμβατικός δείκτης πρώιμης πνευμονικής συμμετοχής, ικανός να ανιχνεύσει υποκλινικές αλλοιώσεις πριν από την εμφάνιση ακτινολογικών ή κλινικών εκδηλώσεων.

Τα συχνότερα ακτινολογικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας σε περιπτώσεις αναπνευστικής συμμετοχής σε ασθενείς με ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν πάχυνση των βρογχικών τοιχωμάτων (η οποία ενδέχεται να υποστρέφει μετά από χορήγηση κορτικοστεροειδών), στένωση αυλού αεραγωγών, ή βρογχεκτασίες, εμφύσημα, και περιοχές πύκνωσης δίκην «θολής υάλου» (ground-glass opacities). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η εμπλοκή των αεραγωγών στις ΙΦΝΕ μπορεί να είναι συχνότερη από ό,τι προηγουμένως θεωρούταν (Majima et al., 2022; Cozzi et al., 2018). Σε κλινικό επίπεδο, οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν μη ειδικά αναπνευστικά συμπτώματα, όπως ο επίμονος βήχας, ο συριγμός και η δύσπνοια, τα οποία δεν είναι πάντοτε ανάλογα της ακτινολογικής ή λειτουργικής βαρύτητας της πνευμονικής νόσου (Cozzi et al., 2018).

Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου και Άσθμα

Μετά τη σπονδυλαρθροπάθεια, το βρογχικό άσθμα αποτελεί μία από τις συχνότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις ή συνοσηρό- τητες τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στη νόσο του Crohn, με ιδιαίτερη επίπτωση στους άνδρες. Εδώ και περισσότερες από τέσσερις δεκαετίες, η ελκώδης κολίτιδα έχει συσχετισθεί με διά- φορες μορφές πνευμονικής νόσου, συμπεριλαμβανομένου και του άσθματος.

Μελέτες που διεξήχθησαν στη Βόρεια Αμερική (Brassard et al., 2014) και στην Ταϊβάν (Peng et al., 2015) αναδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, που αποδίδεται σε κοινούς εμβρυολογικούς και αναπτυξιακούς μηχανισμούς του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού σωλήνα. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΙΦΝΕ παρουσίασαν 1,5 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Σε πληθυσμιακή μελέτη που διεξήχθη στην Αλμπέρτα του Καναδά, οι Kuenzig et al. (2017) ανέδειξαν πιθανές κοινές πα-θοφυσιολογικές διαδρομές μεταξύ άσθματος και ΙΦΝΕ, όπως γενετικές προδιαθέσεις, περιβαλλοντικοί παράγοντες και αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος. Η παρουσία άσθματος ενδέχεται να αποτελεί πρώιμο προειδοποιητικό σημείο για την ανάπτυξη ΙΦΝΕ, παρέχοντας ευκαιρία για έγκαιρη διάγνωση και παραπομπή σε γαστρεντερολόγο.

Επιπλέον, ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντι-μετώπιση του άσθματος, όπως τα συστηματικά κορτικοστερο-

ειδή και οι βρογχοδιασταλτικοί παράγοντες, έχει προταθεί ότι μπορεί να συμβάλλουν στην αυξημένη επίπτωση ΙΦΝΕ, πιθανόν μέσω επίδρασης στη μικροβιακή χλωρίδα ή στο ανοσοποιητικό σύστημα (Barnes & Karpelman, 2017).

Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου και ΧΑΠ

Η ΧΑΠ αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων, κυρίως της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική απόφραξη της ροής του αέρα στους αεραγωγούς, η οποία είναι μερικώς μόνο αναστρέψιμη, καθώς και από χρόνια φλεγμονή του αναπνευστικού βλεννογόνου (GOLD, 2023).

Πληθυσμιακές μελέτες (Vutcovici et al., 2016) έχουν καταδείξει αυξημένο επιπολασμό ΙΦΝΕ σε ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ η συνύπαρξη ΧΑΠ και νόσου του Crohn έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη του Lee et al. (2019), οι ασθενείς με ΧΑΠ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου του Crohn (σχετικός κίνδυνος 2,72) και ελκώδους κολίτιδας (σχετικός κίνδυνος 1,83), σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Το κάπνισμα, γνωστός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ και νόσου του Crohn, φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά έναντι της ελκώδους κολίτιδας στον γενικό πληθυσμό. Παρά ταύτα, ο αυξημένος επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας στους ασθενείς με ΧΑΠ δεν εξηγείται επαρκώς μέσω αυτής της επίδρασης, γεγονός που υποδεικνύει την πιθανή ύπαρξη άλλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών (Raftery et al., 2020).

Είναι πιθανό το κάπνισμα να λειτουργεί είτε ως άμεσος συνδετικός κρίκος μεταξύ ΧΑΠ και ΙΦΝΕ είτε ως σημαντικός συγχυτικός παράγοντας σε επιδημιολογικές μελέτες που αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο ΙΦΝΕ σε ασθενείς με πνευμονική νόσο (Strzelak et al., 2018).

Τέλος, κοινές περιβαλλοντικές εκθέσεις ή φλεγμονώδεις διεργασίες από μόνες τους δεν επαρκούν για να εξηγήσουν πλήρως τη συννοσηρότητα ΧΑΠ και ΙΦΝΕ. Προτείνεται η ύπαρξη εναλλακτικών μηχανισμών διασταυρούμενης επικοινωνίας μεταξύ του εντέρου και του πνεύμονα, ενδεχομένως μέσω του εντεροπνευμονικού άξονα, της μετατόπισης του μικροβιώματος ή της κοινής συμμετοχής του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος (Ji et

al., 2016).

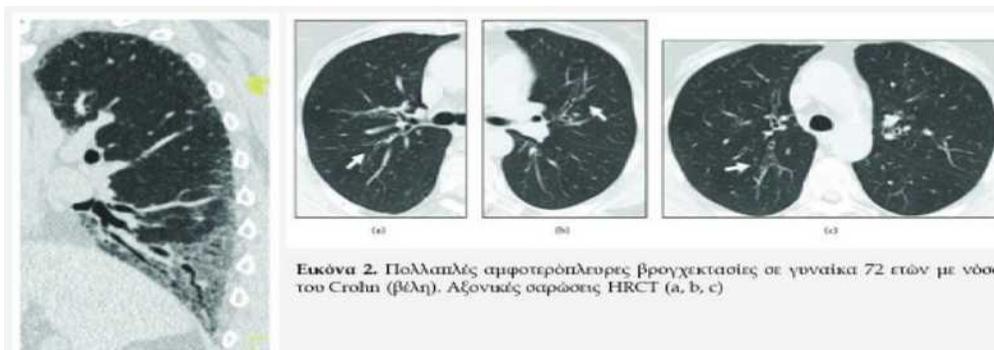
Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου και Βρογχεκτασίες

Οι βρογχεκτασίες αποτελούν την κυρίαρχη εκδήλωση βλάβης των μεγάλων αεραγωγών και θεωρούνται η συχνότερη και κλινικά σημαντικότερη πνευμονική εκδήλωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η συσχέτιση αυτή φαίνεται να εδράζεται σε κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως η διαταραχή του μικροβιώματος και η υπεραντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος σε μικροβιακά αντιγόνα, τόσο στο επίπεδο του εντέρου όσο και των πνευμόνων (Vutcovici, Brassard & Bitton, 2016).

Οι βρογχεκτασίες εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με εκείνους που πάσχουν από νόσο του Crohn (Subha et al., 2023; Kelly et al., 2006). Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που υπεβλήθησαν σε κολεκτομή, γεγονός που ενδέχεται να αποδίδεται σε μετατόπιση φλεγμονωδών κυτταροκινών και μεσολαβητών από το εκτομημένο έντερο προς το αναπνευστικό σύστημα (Camus et al., 2022). Το φαινόμενο αυτό εξηγείται πιθανώς από την κοινή εμβρυϊκή καταγωγή του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού επιθηλίου (Black et al., 2007). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι, σε ασθενείς με συνύπαρξη ΙΦΝΕ και βρογχεκτασιών, η ύφεση της εντερικής νόσου μπορεί να συνοδεύεται από επιδείνωση της πνευμονικής συμπτωματολογίας (Majewski et al., 2015). Κλινικά, αυτό εκδηλώνεται με υποξεία έναρξη παραγωγικού βήχα, αυξημένη παραγωγή πτυέλων και δύσπνοια (Black et al., 2007; Camus et al., 2020).

Η χαρακτηριστική απεικονιστική εικόνα στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας περιλαμβάνει διάχυτη ή εντοπισμένη πάχυνση των βρογχικών τοιχωμάτων με ή χωρίς παρουσία ενδοβρογχικών βυσμάτων, καθώς και ποικίλες μορφές βρογχεκτασιών (κυλινδρικές, κιστώδεις ή κυστικές). Αντίθετα, η απλή ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι μη ειδική ή ακόμη και φυσιολογική, αν και ενίοτε εμφανίζει δικτυωτές ή γραμμοειδείς σκιάσεις (Cozzi et al., 2018).

Η βρογχική νόσος θα πρέπει να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα, ανεξάρτητα από τη διαχείριση της υποκείμενης φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζονται εικόνες ασθενών με ΙΦΝΕ και



Εικόνα 2. Πολλαπλές αμφοτερόπλευρες βρογχεκτασίες σε γυναίκα 72 ετών με νόσο του Crohn (βέλη). Αξονικές σαρώσεις HRCT (a, b, c)



Εικόνα 3. Οβελιαία ανακατασκευή HRCT. Κυλινδρικές και κιστώδεις βρογχεκτασίες (βέλος) στο μεσαίο λοβό σε γυναίκα 62 ετών με νόσο του Crohn. Υπάρχει ένα μοσαϊκό μοτίβο λόγω παγίδευσης αέρα.

Εικόνα 1. Οβελιαία Αξονική Τομογραφία Υψηλής Ανάλυσης (HRCT) ενός άνδρα 52 ετών με νόσο του Crohn, όπου εμφανίζονται χαμηλότερες βρογχεκτασίες και βρογχοεκτασία.

Εικόνα 1. Αξονικές Τομογραφίες Υψηλής Ευκρίνειας ασθενών με ΙΦΝΕ.

πνευμονική συμμετοχή.

Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου και Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση

Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των ΙΦΝΕ και Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης παραμένει αντικείμενο μελέτης και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Ωστόσο, μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων στο παρελθόν έχουν προτείνει ενδεχόμενη σύνδεση μεταξύ των δύο νοσολογικών οντοτήτων.

Σε πανεθνική μελέτη κοόρτης που περιέλαβε περισσότερα από 150.000 άτομα, αναφέρθηκε ότι η επίπτωση της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης στους ασθενείς με ΙΦΝΕ ανέρχεται σε περίπου 30 ανά 100.000 ανθρωποέτη. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ είχαν κατά 60% αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Kim et al., 2020). Η αύξηση του κινδύνου φάνηκε να είναι εντονότερη στο ανδρικό φύλο, ενώ μεταξύ των ασθενών με ΙΦΝΕ, εκείνοι με νόσο του Crohn παρουσίαζαν υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης σε σχέση με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Το εύρημα αυτό συσχετίζεται με το γεγονός ότι η νόσος του Crohn εμφανίζει γενικά υψηλότερη συχνότητα εξωεντερικών εκδηλώσεων και ισχυρότερη συστηματική φλεγμονώδη δραστηριότητα, όπως καταδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα δεικτών όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), συγκριτικά με την ελκώδη κολίτιδα.

Τα παραπάνω υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η χρόνια φλεγμονή που προέρχεται από το εντερικό περιβάλλον —ειδικά σε ασθενείς με νόσο του Crohn— ενδέχεται να συμβάλλει στην εγκατάσταση χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας στον πνευμονικό ιστό, οδηγώντας τελικά στην ανάπτυξη Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης.

Κλινική Προσέγγιση

Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που παρουσιάζουν αναπνευστικά συμπτώματα όπως βήχας, δύσπνοια, πυρετός ή αίσθημα θωρακικής δυσφορίας σε συνδυασμό με παθολογικά ευρήματα στην απεικόνιση του θώρακα, η αρχική διαγνωστική προσέγγιση πρέπει να επικεντρώνεται στον αποκλεισμό λοιμώδους αιτιολογίας. Ιδιαίτερη σημασία έχει η έγκαιρη αναγνώριση λοιμώξεων, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική ή βιολογική θεραπεία. Στη συνέχεια, είναι απαραίτητο να αξιολογηθούν προσεκτικά τα φαρμακευτικά σχήματα που λαμβάνει ο ασθενής, υπό το πρίσμα των γνωστών πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εφόσον τεκμηριωθεί ή πιθανολογηθεί φαρμακευτική αιτιολογία, συνιστάται η άμεση διακοπή του ενοχοποιούμενου παράγοντα, καθώς η έγκαιρη απομάκρυνσή του αποτελεί καθοριστικό βήμα για την υποχώρηση των πνευμονικών εκδηλώσεων και την πρόληψη περαιτέρω βλάβης. Αν η κατάσταση του ασθενούς δεν βελτιώνεται ή δεν υπάρχει τεκμηριωμένη φαρμακευτική ή λοιμώδης αιτία, τότε θα πρέπει να διερευνηθεί το ενδεχόμενο άμεσης πνευμονικής συμμετοχής ως εξωεντερικής εκδήλωσης της ΙΦΝΕ. Η θεραπεία πρώτης γραμμής για τις πνευμονικές εκδηλώσεις που αφορούν τους αεραγωγούς, τόσο τους μεγάλους όσο και τους μικρούς, περιλαμβάνει τη χορήγηση εισπνεόμενων ή συστηματικών κορτικοστεροειδών. Οι ανοσοτροποποιητήτικοι παράγοντες, όπως οι αναστολείς του TNF-άλφα, έχουν χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά η χρήση τους παραμένει περιορισμένη λόγω της έλλειψης ισχυρών κλινικών δεδομένων που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητά τους (Cozzi et al., 2018). Η διαγνωστική προσέγγιση των πνευμονικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να περιλαμβάνει αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT), βρογχοσκόπηση με ή χωρίς λήψη βιολογικού

υλικού για κυτταρολογική

ή ιστολογική ανάλυση, καθώς και θωρακοσκοπική βιοψία με υποβοήθηση βίντεο (VATS), όταν απαιτείται περαιτέρω παθολογοανατομική τεκμηρίωση. Δεδομένης της διαγνωστικής πολυπλοκότητας και της ετερογένειας των ευρημάτων, επιβάλλεται διεπιστημονική συνεργασία, με τη συμμετοχή ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων-παθολόγου, γαστρεντερολόγου, πνευμονολόγου και λοιμωξιολόγου-προκειμένου να διασφαλιστεί η ακριβής διάγνωση και η διαμόρφωση εξατομικευμένης θεραπευτικής στρατηγικής (Massart & Hunt, 2019).

Η παρούσα ανασκόπηση ανέδειξε τρεις κεντρικούς άξονες που απαντούν στα βασικά ερευνητικά ερωτήματα. Πρώτον, ως προς την έκταση και φύση των πνευμονικών εκδηλώσεων, η αναπνευστική εμπλοκή στις ΙΦΝΕ εμφανίζει ευρύ φάσμα, που εκτείνεται από ήπιες λειτουργικές διαταραχές έως σοβαρές διάμεσες πνευμονοπάθειες. Οι παθήσεις των αεραγωγών αποτελούν τη συχνότερη εκδήλωση, ενώ η συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος είναι λιγότερο συχνή αλλά δυναμικά σοβαρότερη. Οι υποκλινικές αλλοιώσεις, ιδίως εκείνες που αφορούν τη DLCO, καθιστούν απαραίτητο τον τακτικό προληπτικό έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας ακόμη και σε ασθενείς χωρίς εμφανή συμπτώματα.

Δεύτερον, σε σχέση με τους παθογενετικούς μηχανισμούς, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν την ύπαρξη κοινού ανοσολογικού υποβάθρου και τη συμμετοχή του άξονα εντέρου-πνεύμονα, μέσω του οποίου η διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας επηρεάζει τη φλεγμονώδη απόκριση του αναπνευστικού συστήματος. Η παρουσία κοινών κυτταροκινών, όπως οι IL-1, IL-6 και TNF-α, καθώς και η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, ενισχύουν την υπόθεση της ανοσολογικής διασταύρωσης μεταξύ εντέρου και πνεύμονα. Επιπλέον, η χειρουργική αφαίρεση τμημάτων του εντέρου φαίνεται να τροποποιεί την ανοσολογική ισορροπία του οργανισμού, οδηγώντας ενίοτε σε δευτερογενή πνευμονική φλεγμονή.

Τρίτον, όσον αφορά την κλινική σημασία και τη θεραπευτική προσέγγιση, η έγκαιρη αναγνώριση των πνευμονικών εκδηλώσεων έχει καθοριστική σημασία για την πρόγνωση των ασθενών με ΙΦΝΕ. Η χρήση βιολογικών παραγόντων, όπως οι anti-TNF και anti-IL-12/23, έχει αποδειχθεί ευεργετική, ωστόσο απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση για την έγκαιρη αναγνώριση πιθανών πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η στενή συνεργασία γαστρεντερολόγων, πνευμονολόγων και ανοσολόγων είναι απαραίτητη για τη σωστή διαφορική διάγνωση μεταξύ ενεργού φλεγμονής, φαρμακευτικής τοξικότητας ή λοίμωξης.

Οι παραπάνω άξονες συνθέτουν ένα συνεκτικό πλαίσιο προτάσεων με ουσιαστικές προεκτάσεις τόσο για την κλινική πράξη όσο και για τη μελλοντική έρευνα. Η καθιέρωση τακτικού ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας, μέσω σπιρομέτρησης, μέτρησης της DLCO και HRCT, πρέπει να ενταχθεί στη συστηματική παρακολούθηση όλων των ασθενών με ΙΦΝΕ, ανεξάρτητα από την παρουσία αναπνευστικών συμπτωμάτων. Παράλληλα, η ανάπτυξη ολοκληρωμένων πρωτοκόλλων παρακολούθησης που να συνδυάζουν την εντερική και την πνευμονική αξιολόγηση θα επιτρέψει την έγκαιρη αναγνώριση υποκλινικών αλλοιώσεων και θα ενισχύσει τη διεπιστημονική συνεργασία. Επιπλέον, η διερεύνηση του μικροβιώματος του αναπνευστικού συστήματος σε συνάρτηση με το εντερικό μικροβίωμα αναδεικνύεται σε κρίσιμη ερευνητική προτεραιότητα, καθώς ενδέχεται να αποκαλύψει νέους παθογενετικούς μηχανισμούς και πιθανούς θεραπευτικούς στόχους. Τέλος, απαιτείται η διενέργεια προοπτικών, πολυκεντρικών μελετών που θα αποσαφηνίσουν τη φύση και την κατεύ-

θυναση του αιτιολογικού δεσμού μεταξύ ΙΦΝΕ και πνευμονικών

εκδηλώσεων, θα αναδείξουν προγνωστικούς βιοδείκτες και θα συμβάλουν στην ανάπτυξη εξατομικευμένων στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σήμερα, ολοένα και περισσότερα δεδομένα καταδεικνύουν ότι οι ΙΦΝΕ και οι εξωεντερικές τους εκδηλώσεις δεν συνιστούν απομονωμένες κλινικές οντότητες, αλλά πιθανόν να διαμοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Η αυξανόμενη χρήση της αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας, έχει συμβάλει στην πιο συχνή ανίχνευση των πνευμονικών εκδηλώσεων των ΙΦΝΕ, ενισχύοντας την κατανόηση του ευρέος φάσματος της νόσου. Η κοινή εμβρυολογική προέλευση του εντέρου και των πνευμόνων από το πρόσθιο έντερο, η αυτοάνοση δραστηριότητα, το κάπνισμα και η μικροβιακή μετατόπιση από το παχύ έντερο φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς παθολογικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των αναπνευστικών εκδηλώσεων των ΙΦΝΕ. Η εις βάθος διερεύνηση των μηχανισμών με τους οποίους η μικροχλωρίδα του εντέρου και των πνευμόνων συμβάλλει στην έναρξη και διατήρηση της φλεγμονής, αλλά και στη διαταραχή του επιθηλιακού φραγμού, θα μπορούσε να αποκαλύψει νέες πτυχές της παθογένεσης και να προσφέρει πολύτιμες δυνατότητες βελτίωσης των θεραπευτικών στρατηγικών.

Παράλληλα, η στόχευση της μικροχλωρίδας μέσω διατροφικών παρεμβάσεων, χορήγησης αντιβιοτικών ή μεταμόσχευσης κοπρανώδους μικροβιώματος, ενδέχεται να προσφέρει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση ρύθμισης της φλεγμονής, τόσο στο επίπεδο του εντέρου όσο και των πνευμόνων. Η ενίσχυση της ευαισθητοποίησης και της κατανόησης της συσχέτισης μεταξύ ΙΦΝΕ και νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος αποτελεί ουσιαστικό βήμα προς την έγκαιρη αναγνώριση της συννοσηρότητας, τη βελτιστοποίηση της κλινικής διαχείρισης και την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών στους προσβεβλημένους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barnes, E. L., & Kappelman, M. D. (2017). Do Shared Exposures Link the Lungs and Gut? Association Between Asthma and Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, [online] 15(9), pp.1353–1354. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.030.
2. Benjamin, I. J., Griggs, R. C., Wing, E. J., & Fitz, J. G. (2016). *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*. Philadelphia, Pa: Elsevier/Saunders.
3. Black, H., Mendoza, M., & Murin, S. (2007). Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest*, 131(2), pp.524–532.
4. Brassard, P., Vutcovic, M., Ernst, P., Patenaude, V., Sewitch, M., Suissa, S., & Bitton, A. (2014). Increased incidence of inflammatory bowel disease in Québec residents with airway diseases. *European Respiratory Journal*, [online] 45(4), pp.962–968. DOI: 10.1183/09031936.00079414.
5. Camus, P., & Colby, T. V. (2022). The Spectrum of Airway Involvement in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Chest Medicine*, 43(1), pp.141–155. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.12.003.
6. Centers for Disease Control and Prevention. (2019). *Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Data and Statistics*. [online] Available at: <https://www.cdc.gov/ibd/data-statistics.htm>
7. Chiu, K., & Wright, J. L. (2017). Large and Small Airway Disease Related to Inflammatory Bowel Disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141(3), pp.470–473. DOI: 10.5858/arpa.2016-0188-rs.
8. Cozzi, D., Moroni, C., Addeo, G., Danti, G., Lanzetta, M. M., Cavigli, E., Falchini, M., Marra, F., Piccolo, C. L., Brunese, L., & Miele, V. (2018). Radiological Patterns of Lung Involvement in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Research and Practice*, [online] 2018, p.5697846. DOI: 10.1155/2018/5697846.
9. D'Andrea, N., Vigliarolo, R., & Sanguinetti, C. M. (2010). Respiratory involvement in inflammatory bowel diseases. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 5(3), pp.173–182.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2023). *2023 GOLD Report*. [online] Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
11. Hewlett, J. C., Kropski, J. A., & Blackwell, T. S. (2018). Idiopathic pulmonary fibrosis: Epithelial–mesenchymal interactions and emerging therapeutic targets. *Matrix Biology*, [online] 71–72, pp.112–127. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.03.021.
12. Hrcacs, L., Windsor, J. W., Gorospe, J., et al. (2025). Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages. *Nature*, 642(8067), pp.458–466.
13. Jairath, V., & Feagan, B. G. (2020). Global burden of inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(1), pp.2–3.
14. Ji, X.-Q., Ji, Y.-B., Wang, S.-X., Zhang, C.-Q., & Lu, D.-G. (2016). Alterations of pulmonary function in patients with inflammatory bowel diseases. *Annals of Thoracic Medicine*, [online] 11(4), pp.249–254. DOI: 10.4103/1817-1737.191877.
15. Kelly, M. G., Frizelle, F. A., Thornley, P. T., Beckert, L., Epton, M., & Lynch, A. C. (2006). Inflammatory bowel disease and the lung: Is there a link between surgery and bronchiectasis? *International Journal of Colorectal Disease*, 21(8), pp.754–757.
16. Kim, J., Chun, J., Lee, C. H., Han, K., Choi, S.-H., Lee, J.-Y., et al. (2020). Increased risk of idiopathic pulmonary fibrosis in inflammatory bowel disease: A nationwide study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, [online] 35(2), pp.249–255. DOI: 10.1111/jgh.14838.
17. Kuenzig, M. E., Barnabe, C., Seow, C. H., Eksteen, B., Negron, M. E., Rezaie, A., et al. (2017). Asthma is associated with subsequent development of inflammatory bowel disease: A population-based case-control study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, [online] 15(9), pp.1405–1412.e3. DOI: 10.1016/j.

18. Labarca, G., Drake, L., Horta, G., Jantz, M. A., Mehta, H. J., Fernandez-Bussy, S., et al. (2019). Association between inflammatory bowel disease and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, [online] 19(1), p.96. DOI: 10.1186/s12890-019-0963-y.
19. Lee, J., Im, J. P., Han, K., Park, S., Soh, H., Choi, K., et al. (2019). Risk of inflammatory bowel disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide, population-based study. *World Journal of Gastroenterology*, [online] 25(42), pp.6354–6364. DOI: 10.3748/wjg.v25.i42.6354.
20. Majewski, S., & Piotrowski, W. (2015). Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Archives of Medical Science*, [online] 11(6), pp.1179–1188. DOI: 10.5114/aoms.2015.56343.
21. Majima, S., Wakahara, K., Iwano, S., Kinoshita, F., Nakamura, M., Hashimoto, N., et al. (2022). Airway involvement in inflammatory bowel disease: Inflammatory bowel disease patients have bronchial wall thickening. *Respiratory Investigation*, [online] 60(5), pp.713–719. DOI: 10.1016/j.resinv.2022.06.003.
22. Massart, A., & Hunt, D. P. (2020). Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Medicine*, [online] 133(1), pp.39–43. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.007.
23. Mayo Clinic. (2020). *The gut-lung axis: Intestinal microbiota and inflammatory lung disease*. [online] Available at: <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/pulmonary-medicine/news/the-gut-lung-axis-intestinal-microbiota-and-inflammatory-lung-disease/mqc-20483394>
24. Peng, Y.-H., Liao, W.-C., Su, C.-H., Chen, H.-J., Hsia, T.-C., Chu, C.-C., Liu, C.-J., & Kao, C.-H. (2015). Association of inflammatory bowel disease with asthma risk: A nationwide cohort study. *Allergy and Asthma Proceedings*, [online] 36(5), pp.92–98. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3869.
25. Price, C. E., & O'Toole, G. A. (2021). The Gut-Lung Axis in Cystic Fibrosis. *Journal of Bacteriology*, [online] 203(20), p.e00311–21. DOI: 10.1128/jb.00311-21.
26. Qu, L., Cheng, Q., Wang, Y., Mu, H., & Zhang, Y. (2022). COPD and Gut-Lung Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence COPD and Related Therapeutics. *Frontiers in Microbiology*, [online] 13, p.868086. DOI: 10.3389/fmicb.2022.868086.
27. Raftery, A. L., Tsantikos, E., Harris, N. L., & Hibbs, M. L. (2020). Links between inflammatory bowel disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in Immunology*, [online] 11, p.2144. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02144.
28. Sato, H., Okada, F., Matsumoto, S., Sonoda, A., Murakami, K., Ishida, T., et al. (2017). Chest High-resolution Computed Tomography Findings in 601 Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Academic Radiology*, [online] 25(4), pp.407–414. DOI: 10.1016/j.acra.2017.10.010.
29. Seyedian, S., Nokhostin, F., & Dargahi Malamir, M. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life*, [online] 12(2), pp.113–122. DOI: 10.25122/jml-2018-0075.
30. Strzelak, A., Ratajczak, A., Adamiec, A., & Feleszko, W. (2018). Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [online] 15(5), p.1033. DOI: 10.3390/ijerph15051033.
31. Ghosh, S., Deshwal, H., Haraf, R., Raju, S., Bin Saeed- an, M., Sarkar, P., Gildea, T., Farver, C. F., & Mehta, A. C. (2023). Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease and treatment strategies. *Chest Pulmonary*, [online] 1(3), p.100018. DOI: 10.1016/j.chpulm.2023.100018.
32. Vutcovici, M., Brassard, P., & Bitton, A. (2016). Inflammatory bowel disease and airway diseases. *World Journal of Gastroenterology*, [online] 22(34), pp.7735–7741. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7735.
33. Zhao, Y., Wang, J., Liu, Z., Lin, H., Shi, Y., & Sun, X. (2017). Pulmonary dysfunction in 114 patients with inflammatory bowel disease. *Medicine*, [online] 96(18), p.e6808. DOI: 10.1097/md.0000000000006808.