Recent Advances in Inflammatory Bowel Disease

An Essay
Submitted for partial fulfillment of
Master Degree in Tropical Medicine

By
Ahmed Ragab Sagheer
(M.B.B.ch)
Faculty of Medicine
El Menia University

Supervised by
Prof. Ahmed Noaman Haseeb
Professor of Tropical Medicine
Faculty of Medicine
Ain Shams University

Dr. Mohammed Omar khalifa
Lecturer of Tropical Medicine
Faculty of Medicine
Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2008

التقدم الحديث في مرض الأمعاء الالتهابي

رسالة مقدمة من

الطبيب / أحمد رجب صغير محمد

توطئة للحصول على درجه الماجستير
في طب المناطق الحارة وصحتها

تحت إشـــراف

الأستاذ الدكتور / أحمد نعمان حسيب
أستاذ الأمراض المتوطنة
كلية الطب – جامعة عين شمس

دكتور / محمد عمر خليفة
مدرس الأمراض المتوطنة
كلية الطب – جامعة عين شمس

كلية الطب - جامعة عين شمس
2008

Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBD) are a public health problem in developed countries as 1 per 1000 people suffers from these diseases. Most of affected people are young adults. The incidence of IBD has increased considerably in western countries since the Second World War and it is beginning to level off. On the other hand,

incidence is still rising in low incidence areas such as Eastern Europe, Asia and developing countries. Differences in incidence across age, time, and geographic areas suggest that environmental factors are acting in IBD but so far cigarette smoking and appendectomy are the only risk factors which have been consistently demonstrated ***(Vernier et al., 2005).***

Theories and evidence for pathogenetic mechanisms are too complex to be considered in this document. The broad areas examined are epidemiology, the gut/environmental interface, the inflammatory process, and genetics of each disease ***(Ardizzone and Porro, 2002).***

Recent advances in understanding the genetics of IBD and the immunology of host-microbial interaction are opening new strategies for treatments that target host susceptibility, candidate microbial pathogens, and intestinal ecology ***(Braun and Wei, 2007).***

Molecular and immunologic mechanisms underlying inflammation in inflammatory bowel disease (IBD) are largely unknown. Recent studies have helped better characterize genetic and environmental factors associated with colitis. Discoveries of genetic variants have confirmed that IBD is a bacteria and cytokine-driven pathologic immune response. Data have demonstrated that certain T cell subsets are important in executing the inflammatory cascade. Biologic agents that block inflammatory cytokines (anti-TNFalpha antibodies) have been used successfully to treat IBD ***(Ince and Elliott, 2007).***

Treatment must begin with accurate diagnosis. The diagnosis of inflammatory bowel disease depends on the aggregate constellation of the clinical history, physical findings, and endoscopic, radiologic, and histologic features, as well as the results of routine laboratory tests. Typically, these features permit a firm diagnosis of inflammatory bowel disease and distinction between ulcerative colitis and Crohn's disease. However, in as many as 10 percent of patients with inflammatory bowel disease that is limited to the colon, it may not be possible to distinguish ulcerative colitis from Crohn's disease, at least initially; thus, these patients are considered to have indeterminate colitis ***(Peeters et al., 2001).***

Recent advances in the understanding of the pathophysiological conditions of IBD have provided new immune system modulators as therapeutic tools. Cytapheresis has demonstrated effectiveness against UC and has practical use in Japan. Immunosuppressive agents including cyclosporin A and tacrolimus (FK506) have expanded the choice of medical therapies available for certain subgroups of patients. Furthermore, biological therapies have begun to assume a prominent role ***(Toshifumi et al., 2003).***

المقدمـــــــــة

تعد أمراض الأمعاء الالتهابية مشكلة من مشاكل الصحة العامة في البلدان المتقدمة النمو حيث أن هناك شخص من كل ألف شخص يعاني من هذه الأمراض ومعظم المصابين هم من الشباب البالغين. وقد لوحظ ازدياد معدل حدوث المرض في الدول الغربية منذ الحرب العالمية الثانية وحتى ألان ومن ناحية أخرى يحدث ارتفاع في نسبة حدوث المرض ولكن بشكل منخفض في أوربا الشرقية واسيا والدول النامية. وترجع الاختلافات في حدوث المرض نتيجه لفارق العمر والوقت والمناطق الجغرافية الى وجود عوامل بيئية لها دور في

حدوث المرض ولكن حتى الآن يعتبر تدخين السجاثر وعملية استئصال الزائدة الدودية هما العاملان اللذان ثبت انهما من عوامل الخطورة التي تساعد على حدوث المرض.

ويبدو أن النظريات والأدلة التى تفسر الآليات الباثولوجية لمرض الأمعاء الالتهابي معقدة جدا وقد تم دراسة عدة جوانب تتعلق بهذا الموضوع ومن هذه الجوانب علم الوبائيات،العلاقة بين الأمعاء والبيئة ، عملية الألتهاب وكذلك جينات كل مرض.

إن التقد م الذي أحرز مؤخرا في فهم الأسباب الوراثيه والمناعيه لمرض الامعاء الالتهابى قد فتح لنا ابوابا جديده فى علاج هذا المرض والتى تستهدف مدى عرضة الشخص والمسببات الميكروبية وكذلك بيئة الأمعاء.

إن الآليات الجزيئية والمناعية المتسببة في حدوث مرض الأمعاء الالتهابي غير معروفة إلى حد كبير. وقد ساعدت الدراسات الحديثة على نحو أفضل في وصف العوامل الجينية و البيئية المرتبطة بالتهاب القولون. فقد أكدت الدراسات أن المتسبب في حدوث مرض الأمعاء الالتهابي هو نوع معين من البكتيريا والاستجابة المناعية التى تحدث عن طريق المواد التى يفرزها الجسم ضدها. وقد اكدت البيانات أن بعض الخلايا اليمفاوية الثانوية لها دور هام فى تنفيذ عملية الألتهاب. وقد تم استخدام العوامل البيولوجية بنجاح فى علاج مرض الأمعاء الألتهابى.

يجب أن يبدأ العلاج مع التشخيص الدقيق ويعتمد تشخيص مرض الأمعاء الالتهابى على مجموعة من عده عوامل أهمها التاريخ المرضى، وفحص المريض، والفحوصات بالمنظار والأشعة وفحص العينات هستولوجيا بالاضافه الى نتائج الفحوصات المعملية الروتينية. وعادة ما تساعد هذه العوامل فى تشخيص مرض الأمعاءالالتهابى وكذلك التفرقة بين مرض القولون التقرحى ومرض كرونز ولكن فيما يقرب من عشرة بالمائة من المرضى الذين يعانون من مرض الأمعاء الالتهابى الذى يقتصر على القولون ، قد لا يكون من الممكن التفرقة بين مرض القولون التقرحى ومرض كرونز، على الأقل في البداية وهؤلاء المرضى نعتبرهم مصابون بمرض الالتهاب القولونى الغير محدد.

إن التقدم الذي أحرز مؤخرا في فهم الاسباب الباثوفسيولوجية للمرض وفر آليات مناعية جديدة فى علاج المرض. فقد أثبتت تقنية ترشيح الخلايا فعالية فى علاج مرض القولون التقرحى ويستخدم حاليا فى اليابان بشكل عملى .كذلك العوامل المثبطة للمناعة ومنها السيكلوسبورين والتاكروليمس قد ساعدوا فى توسيع نطاق اختيار العلاجات الطبيه المتاحه لبعض المجموعات الفرعيه للمرضى وعلاوة على ذلك فقد بدأت العلاجات البيولوجية فى اتخاذ دور بارز فى علاج المرض.

Aim of the work

The aim of this work is to highlight the most recent advances in inflammatory bowel disease.

الهدف من البحث

إن الهدف من هذا العمل هو عرض أحدث أوجه التقدم في مرض الأمعاء الالتهابي

List of Contents

Subject **Page**

References

- **Ardizzone S, Porro GB.** Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. J Intern Med 2002;252:475–96
- **Braun J, Wei B.** Body traffic: ecology, genetics, and immunity in inflammatory bowel disease. Annu Rev Pathol, 2007; 2:401-29
- **Ince MN, Elliott DE.** Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. Surg Clin North Am. 2007 Jun;87(3):681-96
- **Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P.** Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001; 96:730-734.
- **Toshifumi Hibi; Nagamu Inoue; Haruhiko Ogata ; Makoto Naganuma;** Introduction and overview: recent advances in the immunotherapy of inflammatory bowel disease. Journal of gastroenterology 2003, vol. 38, pp. 36-42, SUP15
- **Vernier G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez JL, Colombel JF** Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel diseases Rev Prat. 2005 May 15; 55(9):949-61.

Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBD) are a public health problem in developed countries as 1 per 1000 people suffers from these diseases. Most of affected people are young adults. The incidence of IBD has increased considerably in western countries since the Second World War and it is beginning to level off. On the other hand, incidence is still rising in low incidence areas such as Eastern Europe, Asia and developing countries. Differences in incidence across age, time, and geographic areas suggest that environmental factors are acting in IBD but so far cigarette smoking and appendectomy are the only risk factors which have been consistently demonstrated ***(Vernier et al., 2005).***

Recent advances in understanding the genetics of IBD and the immunology of host-microbial interaction are opening new strategies for treatments that target host susceptibility, candidate microbial pathogens, and intestinal ecology ***(Braun and Wei, 2007).***

Molecular and immunologic mechanisms underlying inflammation in inflammatory bowel disease (IBD) are largely unknown. Recent studies have helped better characterize genetic and environmental factors associated with colitis. Discoveries of

genetic variants have confirmed that IBD is a bacteria and cytokine-driven pathologic immune response. Data have demonstrated that certain T cell subsets are important in executing the inflammatory cascade. Biologic agents that block inflammatory cytokines (anti-TNFalpha antibodies) have been used successfully to treat IBD ***(Ince and Elliott, 2007).***

Treatment must begin with accurate diagnosis. The diagnosis of inflammatory bowel disease depends on the aggregate constellation of the clinical history, physical findings, and endoscopic, radiologic, and histologic features, as well as the results of routine laboratory tests. Typically, these features permit a firm diagnosis of inflammatory bowel disease and distinction between ulcerative colitis and Crohn's disease. However, in as many as 10 percent of patients with inflammatory bowel disease that is limited to the colon, it may not be possible to distinguish ulcerative colitis from Crohn's disease, at least initially; thus, these patients are considered to have indeterminate colitis ***(Peeters et al., 2001).***

Recent advances in the understanding of the pathophysiological conditions of IBD have provided new immune system modulators as therapeutic tools. Cytapheresis has demonstrated effectiveness against UC and has practical use in Japan. Immunosuppressive agents including cyclosporin A and

tacrolimus (FK506) have expanded the choice of medical therapies available for certain subgroups of patients. Furthermore, biological therapies have begun to assume a prominent role ***(Toshifumi et al., 2003).***

Aim of the work

The aim of this work is to highlight the most recent advances in inflammatory bowel disease

Acknowledgement

First and foremost, thanks for **ALLAH** for guiding and helping me to finish this work.

I would like to express my deepest thanks and sincere gratitude to **Prof. Ahmed Noaman Haseeb, Professor of Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University,** for his close supervision, valuable instructions, continuous help and sincere advice.

I would like to express my deepest gratitude to **Dr. Mohammed Omar khalifa, Lecturer of Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University,** for his enthusiastic supervision, continuous support and fatherly guidance. I am very much grateful for his noble characters and generous help.

List of Contents