

Infliximabterápia mellett kialakuló appendicitis perianalis Crohn-betegben

Szakács Zsolt dr.¹ ■ Faluhelyi Nándor dr.² ■ Fincsur András dr.³
Papp András dr.⁴ ■ Vincze Áron dr.⁵ ■ Bajor Judit dr.⁵

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Transzlációs Medicina Intézet,
²Klinikai Központ, Radiológiai Klinika, ³Patológiai Intézet, ⁴Klinikai Központ, Sebészeti Klinika,
⁵Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék, Pécs

A Crohn-betegek akut hasi panaszai gyakori forrásai a nehéz differenciáldiagnosztikai helyzeteknek. Különösen igaz ez a biológiai terápiában részesülő, remisszióban lévő betegek esetében. Az akut exacerbatio mellett más gyakori kórképekre, például az oly hasonló tünettannal fellépő, igen gyakran atípusos megjelenésű akut appendicitis jelenléte minden korosztályban gondolni kell. Infliximabterápia mellett remisszióban lévő perianalis Crohn-betegség esetében az akutan kialakuló ileocaecalis manifesztáció valószínűsége alacsony – még akkor is, ha a laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok ezt látszanak alátámasztani. Esetünkben egy perianalis Crohn-betegség miatt infliximabterápiában részesülő középkorú nőbetegnél a remisszió ideje alatt fellépő akut hasi tünetek miatt műtétet indikáltunk, mely perforált appendicitist igazolt.

Orv Hetil. 2018; 159(10): 405–409.

Kulcsszavak: appendicitis, Crohn-betegség, biológiai terápia

Acute appendicitis in a patient with perianal Crohn's disease receiving infliximab

The differential diagnosis of acute abdominal complaints is challenging in Crohn's disease. This is particularly true in patients in remission induced by biological therapy. In addition to the acute relapse of Crohn's disease, other common causes, such as acute appendicitis exhibiting similar and often atypical course, should be taken into consideration irrespective of the age. An ileocecal flare-up is unlikely to occur in patients with perianal Crohn's disease in remission induced by infliximab even if laboratory and radiological findings point towards this diagnosis. We report the case of a middle-aged woman in remission induced by infliximab who developed acute abdominal symptoms due to perforated appendicitis.

Keywords: appendicitis, Crohn's disease, biological therapy

Szakács Zs, Faluhelyi N, Fincsur A, Papp A, Vincze Á, Bajor J. [Acute appendicitis in a patient with perianal Crohn's disease receiving infliximab]. Orv Hetil. 2018; 159(10): 405–409.

(Beérkezett: 2017. október 30.; elfogadva: 2017. november 23.)

Rövidítések

5-ASA = 5-aminoszalicilsav; AIR Score = (Appendicitis Inflammatory Response Score) az appendicitis által kiváltott gyulladásos válasz pontszáma; AMY = amiláz; anti-TNF = (anti-tumor necrosis factor) tumornekrózisfaktor-gátló; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) komputertomográfia; FVS = fehérvérsejt; HE-festés = hematoxilin-eozin festés; HGB = hemoglobinn; NEUT = neutrophil granulocyt; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képzés; PCT = prokalcitonin; PDAI = (Perianal Disease Activity Index) a perianalis betegség aktivitási indexe

A perianalis fistulák a fistulázó Crohn-betegség leggyakoribb manifesztációi, melyek a betegek 20–30%-ában alakulnak ki. A fistulák gyógyhajlama rossz, magas a recidíva aránya, és jelentősen rontják a beteg életminőségét. Kezelésükben az 5-ASA-készítmények nem, az antibiotikus terápia és a tiopurinkészítmények csak mérsékelten hatékonyak. A műtéti terápiás lehetőségek korlátozottak [1, 2].

A perianalis fistula kezelésében cél a fistula gyógyulása, az életminőség javítása, a kontinencia megtartása és a

szövődmények megelőzése [3]. A korábbi kezelési modalitásokhoz képest a biológiai terápia megjelenése komoly előrelépést jelentett [4, 5], számos nagy, multicentrikus vizsgálat, például az ACCENT II (influximab), a CHARM (adalimumab) és az ADHERE (adalimumab) igazolta a terápia hatékonyságát [6, 7].

Egy közelmúltban végzett metaanalízis alapján perianalis fistulák kezelésében a setondrenázs és az anti-TNF-terápia kombinálása hozhatja a legjobb eredményt [8].

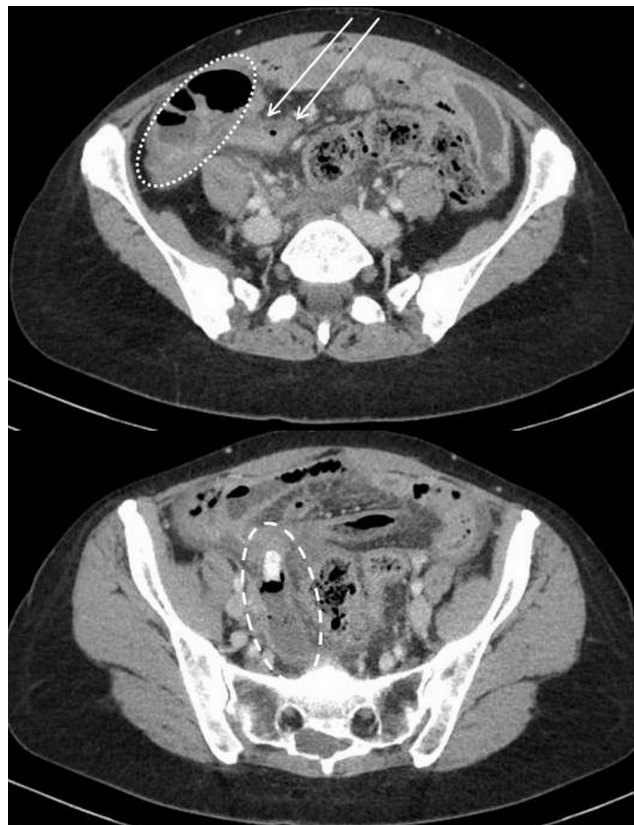
Influximabterápia mellett a súlyos infekciók száma emelkedett az influximabterápiát nem kapó csoporthoz képest, és ez igaz az appendicitis előfordulását tekintve is [9]. Immunszuppresszió mellett a gyulladásos kórképek rapidabb, súlyosabb lefolyásával is számolni kell.

Esetbemutató

Az 52 éves, 20 éve perianalis Crohn-betegséggel (bécsi klasszifikáció: A1, L2, B3) diagnosztizált nőbeteg konzervatív terápia (lokális meszazolin, budezonid, metronidazol) mellett évekig tünetmentes volt. 2013-ban recidív perianalis tünetek, fistula kialakulása miatt sebészi fistulotomia, setondrén behelyezése történt, azatioprinterápia indult. Remisszió nem következett be, ezért a beteg az azatioprinterápiát önkényesen elhagyta. A perianalis status romlása (PDAI: 8), újabb fistula megjelenése miatt fistulotomiát követően biológiai terápiát indítottunk. 2015 júniusában influximabterápiát indítottunk (5 mg/kg), mely mellett tartós remisszió volt elérhető, a fistula gyógyult. A 7. fenntartó dózis beadásakor a beteg panaszmentes volt, majd 18 nap múlva, 2016. április 3-án akutan fellépő hasi tünetekkel jelentkezett: epigastriális fájdalommal, hányingerrel. Láza nem volt. Hasa puha, betapintható volt, jobb alhasi nyomásérzékenységgel. Az appendicitis segédtünetei negatívak voltak. A laborvizsgálatok sem mutattak eltérést: CRP: 0,20 mg/l, FVS: 9,070 G/l, NEUT: 77,9%, AMY: 127 U/l, HGB: 129 g/l. A hasi ultrahang kóros eltérést nem igazolt. Panaszai tüneti terápiára (metamizol, drotaverin, famotidin) megszűntek, a beteget este otthonába bocsátották.

Három nappal később este ismét a Sürgősségi Osztályon jelentkezett, ekkorra fájdalma alhasivá vált. Láza nem volt. Hasa puha, betapintható volt, jobb alhasi túlsúllyal diffúz nyomásérzékenységet jelzett, a vesetájék mindkét oldalon ütögetésre érzékeny volt. A hasi ultrahang képe a korábbival megegyező volt. Jelentősen megemelkedett gyulladásos paraméterek (CRP: 303,1 mg/l) miatt hasi tályog gyanújával CT-vizsgálat készült, amely az ileocaecalis bélfal megvastagodását és konglomerátumát írta le, minimális szabad hasi folyadékkal a paracolicus és a kismedencei térben (1. ábra).

Az 52 éves nő Crohn-betegség akut exacerbációjának gyanújával került felvételre osztályunkra. Mivel a képalakító vizsgálatok egyértelmű sebészi teendőt indikáló eltérést nem írtak le, és az alapbetegség exacerbációja volt gyanítható, műtét nem történt. Parenterális ceftriaxon- (1 × 2 g/nap) és metronidazol- (3 × 500 mg/nap) keze-



1. ábra

Axiális CT-képek az osztályos felvételnél. Siemens Somatom Definition Dual-Source készülékkel végzett vizsgálat, vénás fázisú mérés, axiális metszetek. A felső kép a lumbalis V. csigolyatest magasságában készült. A pontozott vonallal körülvett képlet a caecum, melynek medialis felén nyílakkal jelölve az ileocaecalis szájadék és a terminalis ileum egy részlete látható. Körülöttük a zsírtér szabad, a terminalis ileum fala kissé vastosabb megjelenésű, ezt a leletező gyulladtnak véleményezte. Az alsó képen a sacralis I. magasságában készült metszet középvonalában a faecostartalmú szigmabél részlete látható, melytől jobbra egy (szaggatott vonallal jelölt) tubularis, folyadékot, kevés gázt és egy hiperdenz képletet is tartalmazó struktúra ábrázolódik, amelyet szintén bélkacsnak interpretáltak

lés indult, amely mellett a beteg állapota romlott: a jobb oldali túlsúlyú diffúz nyomásérzékenység mellett defensus jelentkezett, a páciens szeptikusá vált (CRP: 318,1 mg/l, FVS: 10,200 G/l, NEUT: 83,1%, HGB: 97 g/l). A hasi CT-vizsgálat ismétlését kértük a 2 nappal korábban végzett vizsgálat ellenére, hiszen a látott klinikai kép az alapbetegséggel nem volt magyarázható. Az ismételt CT-vizsgálat kiterjedt, multiplex tályogokat írt le a kismedencében, kifejezett környezeti beszűrtséggel, amely a vékonybelek, a szigmabél és a rectum területére is kiterjedt (2. és 3. ábra). Laparotomia során perforált appendixet találtak jelentős környezeti beszűrtséggel és kismedencei tályogokkal, amely miatt ileocaecalis reszekciót és jobb oldali adnectomiát végeztek (április 9.). A szövettani vizsgálat előrehaladott, idősülő (gangraenosus) heveny gyulladást véleményezett, Crohn-betegségre jellemző mikroszkópos elváltozások nem igazolódtak (4. ábra). A posztoperatív szak eseménytelenül



2. ábra | Axiális CT-képek két nappal később az 1. ábrával hasonló magasságban. A felső képen a caecum (pontosított vonallal jelölve) és a terminalis ileum (nyílak) gyulladásos jeleket nem mutat. Az alsó képen a medencebemenetben a középvonaltól jobbra eső struktúra (szaggatott vonallal jelölve) szélesebbé vált, levegőtartalma növekedett, megjelenése tályogra típusosabbá vált



3. ábra | Coronalis síkú rekonstrukció a 2. ábrával azonos mérésből. A kismedencében a középvonalban az uterus (pontosított vonal) metszetétől jobbra, a jobb ovarium helyén, valamint az uterus felett is tályogra típusos folyadékgyülemek (szaggatott vonal) ábrázolódnak. A jobb vese mellett látható colon ascendens (nyílak) békés megjelenésű. A többszörös alhasi-kismedencei tályog diagnózisa felállítható volt

zajlott, a fenntartó infliximabkezelés halasztás nélkül folytatódhatott (május 12.). Három hónap múlva kismedencei MRI és hasi CT történt, melyek a betegség aktiválására utaló jelet nem írtak le, fistula nem látszott.

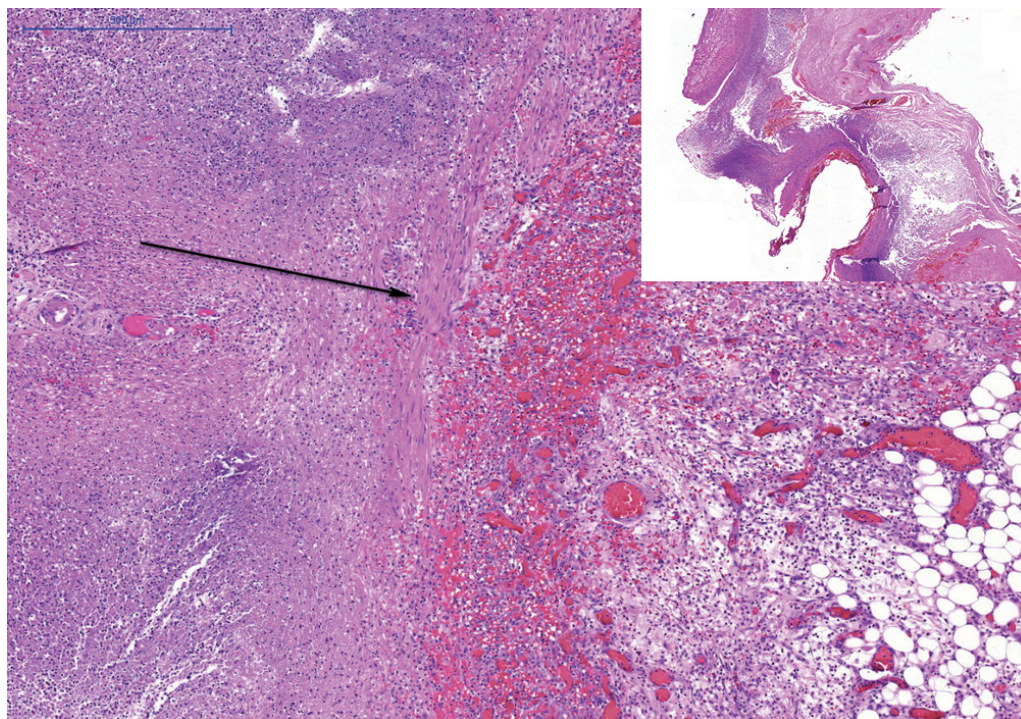
Megbeszélés

Az irodalomban eddig egyetlen olyan eset került leírásra, amely biológiai terápia (adalimumab) mellett kialakuló periappendicitist mutatott be; esetünkhöz hasonlóan kezdetben ott is Crohn-betegség exacerbatiója merült fel [10]. Crohn-betegségben az akután fellépő hasi panaszok esetenként komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelentenek. Biológiai terápiaiban részesülő, remisszióban lévő perianalis manifesztációjú Crohn-betegnél akut hasi tünetek esetén az akut exacerbatio valószínűsége kicsi, még akkor is, ha a laboratóriumi és a képalkotó vizsgálatok ezt látszanak alátámasztani.

Az appendicitis lehetősége mindenképpen fel kell, hogy merüljön, hiszen ez egyike a leggyakoribb sürgősségi kórképeknek. Az appendicitis diagnózisának alapköve továbbra is az anamnézisen és a fizikális vizsgálaton nyugszik, de gyakori az atípusos tünettán. Önmagában

egyik biomarker sem (FVS, CRP, PCT) rendelkezik kellő specificitással és szenzitivitással a diagnózis felállításához [11]. A hasi ultrahang diagnosztikus pontossága közepes: egy nagy metaanalízis szerint szenzitivitása 86%, specificitása 81%. A CT érzékenysége ezt néhány százalékkal felülmúlja, ez tekinthető tehát a legpontosabb noninvazív diagnosztikai eszköznek a mindennapi gyakorlatban [12]. Az akut MRI-vizsgálat pontossága a perforált és a nem perforált appendix elkülönítésében nem múlja felül a CT-vel kiegészített ultrahangét [13]. A legtöbb diagnosztikus pontrendszerben (pl. Alvarado, AIR) a fizikális jelek és a laborparaméterek (leukocytosis, balra tolt vérkép neutrophildominanciával, emelkedett CRP) kombinálása jobb diagnosztikus pontosságot eredményez [14].

Esetünkben a biológiai terápiaiban részesülő nőbeteg tüneteinek és fizikális leleteinek sem volt típusos, a CT-kép pedig megtévesztően Crohn-betegségre jellegzetes eltéréseket véleményezett. A CT-vizsgálatokat retrospektíven áttekintve megállapítható, hogy a tályogok már az első vizsgálaton is láthatók voltak. Mivel *per os* kontrasztanyag itatása nem történt (ami akut vizsgálatok esetén általános gyakorlat), a tályogokat a kismedencé-



4. ábra

Reprezentatív terület az appendix fali gyulladásából. Az appendix falában aspecifikus heveny gangraenosus gyulladás van jelen (HE-festés, 6,2× nagyítás). A középvonalban néhány maradvány simaizomrost ismerhető fel (nyíl). Tőle balra nekrotizáló gyulladás húzódik, mely a fal túlnyomó részét elpusztította. Az izomkötegektől jobbra, a periappendicularis zsírszövettel borított falszakasz irányából, már kezdődő szervülés jeleként sarjszövetes reakció indult meg. Specifikus gyulladásos komponens (granulomaképződés, óriássejtek) sehol sem volt azonosítható, azaz a Crohn-betegség a szöveti kép alapján kizárható volt

(Betétkép)

Appendix tangenciális metszetének átnézeti képe (HE-festés, 3× nagyítás). Kiterjedt gangraenosus gyulladás látható a falszakasz teljes hosszában. A kimetszés alsó és felső részén az üreges területek az appendix lumenének felelnek meg. Az alsó lumen átmetszete (bal oldal) transmuralis fali szövethiányon keresztül kommunikál a hasüreggel, azaz gyulladással perforáció jelenléte igazolható. A környező viscerális peritoneumon gennyeshártyagyulladás azonosítható

ben elhelyezkedő, kissé tágabb, tartalommal kitöltött vékonybélkacsoknak gondolták (1. ábra). Az anamnézisből pusztán a Crohn-betegség tényét kiemelve, a leletező radiológus a terminalis ileum és a caecum falának vastosabb megjelenését akut exacerbationak értelmezte, további gyulladással eltérést nem keresett. Ez a félreértelmezés rámutat a leletezési preconcepciók, valamint a kórtörténet hiányos referálásának veszélyeire. A beteg aktuális panaszainak kezdetét és jellegét, az immun-suppresszív kezelés fennállását, valamint azt, hogy betegsége korábban csak perianalis manifesztációként jelent meg, fontos lett volna a leletezés során figyelembe venni – a képek értelmezését ezek az adatok más irányba terelhetnék volna. Szintén felvethető, hogy az immun-supprimált állapot figyelembevétele a negatív laboreredmények ellenére már az első megjelenés esetén is további vizsgálato(ka)t vagy obszervációt indikálhattott volna.

A változó klinikai kép gyors észlelése segített abban, hogy a Crohn-betegség akut ileocaecalis exacerbatiójának lehetőségét elvetve ismételt képalkotó vizsgálatot kérjünk, és a műtéti indikációt felállítsuk. A műtétet követően sebgyógyulási zavart nem észleltünk, a biológiai terápia folytatható volt.

Következtetés

Esetünk felhívja a figyelmet arra, hogy immun-suppresszív terápia mellett remisszióban lévő Crohn-betegek heveny (gyakran atípusos) hasi panaszai nehéz differenciáldiagnosztikai problémát jelenthetnek. Ezekben az esetekben a szoros megfigyelés és a leggyakoribb akut hasi kórkepek kizárása életmentő lehet.

Anyagi támogatás: A közlemény az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3-II kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. Zs.: A kézirat megszövegezése, az eredmények feldolgozása és adaptálása. F. N.: A radiológiai felvételek elkészítése, feldolgozása. F. A.: Szövettani feldolgozás, az eredmények feldolgozása és adaptálása. P. A.: A műtét elvégzése, az eredmények feldolgozása és adaptálása. V. Á.: Az eredmények feldolgozása és adaptálása. B. J.: A kézirat felülvizsgálata, az eredmények feldolgozása és adaptálása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 3–25.
- [2] Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 135–149.
- [3] Gece KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014; 63: 1381–1392.
- [4] Bor R, Farkas K, Bálint A, et al. Efficacy of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in fistulising perianal Crohn's disease. [A tumor-nekrózis-faktor-alfa-gátlók hatékonysága perianális fisztulázó Crohn-betegségben.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1943–1948. [Hungarian]
- [5] Lakatos L, Lakatos PL. Medical therapy of inflammatory bowel diseases: Crohn's disease. [A gyulladásoos bélbetegségek gyógyszeres kezelése: Crohn-betegség.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 1107–1114. [Hungarian]
- [6] Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 912–920.
- [7] Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 1236–1247.
- [8] de Groof EJ, Sahami S, Lucas C, et al. Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. *Colorectal Dis.* 2016; 18: 667–675.
- [9] Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 1409–1422.
- [10] Mizuno S, Nakazawa A, Ogawa A, et al. Periappendicitis during adalimumab treatment for ileocecal Crohn's disease in a 29-year-old male. *Clin J Gastroenterol.* 2015; 8: 134–137.
- [11] Yu CW, Juan LI, Wu MH, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 2013; 100: 322–329.
- [12] Terasawa T, Blackmore CC, Bent S, et al. Systematic review: computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 537–546.
- [13] Leeuwenburgh MM, Wiezer MJ, Wiarda BM, et al. Accuracy of MRI compared with ultrasound imaging and selective use of CT to discriminate simple from perforated appendicitis. *Br J Surg.* 2014; 101: e147–e155.
- [14] Kollar D, McCartan DP, Bourke M, et al. Predicting acute appendicitis? A comparison of the Alvarado score, the Appendicitis Inflammatory Response Score and clinical assessment. *World J Surg.* 2015; 39: 104–109.

(Szakács Zsolt dr.,
Pécs, Szigeti út 12., 7624
e-mail: zsolt.szakacs@aok.pte.hu)

„Ense recidentum immedicabile vulnus!”
(Vágd ki, ha nem gyógyul, késsel a rút kelevényt!)

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: edit.budai@akademiai.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.