

Co se může skrývat za příznaky nespecifického střevního zánětu

J. Novák

V září 2011 tehdy 29letá pacientka přijata na interní oddělení pro svalové bolesti v oblasti předloktí, lýtek, subfebrilie a bolesti v epigastriu doprovázené zvracením. V osobní anamnéze v roce 1997 kompresivní fraktura L1 při autohavárii, v roce 2006 prodělala zápal plic vlevo. Z operací podstoupila hernioplastiku tříselné kýly vpravo. Bez trvalé medikace, bez alergie, bez rodinné zátěže. Gynekologické kontroly a menses pravidelné.

Ve vstupní laboratoři vysoké ukazatele zánětlivých markerů FW (94/110), CRP (216.230.210 mg/l), leukocyty (18, 20, 16 giga/l), ferritin 699ug/l při negativní hladině prokalcitoninu. Lehce elevované cholestatické enzymy GMT (2,1.2,2 µkat/l), ALP (2,7..2,7 µkat/l). Vstupní rtg hrudníku bez průkazu zánětlivé infiltrace, odebrán mikrobiologický materiál (moč, hemokultury, výtěr z rekta) bez nálezu patologického bakteriálního agens. Vzhledem k udávanému hornímu dyspeptickému syndromu doplněno gastroscopické vyšetření s nálezem esophagitidy I. stupně, navahlitého útvaru v antru, s centrální vkleslinou a atrofickou sliznicí v bulbu duodena s odběrem biopsií. Dle histologického nálezu se jednalo o refluxní aktivní esofagitidu, lehkou chronickou neaktivní gastritidu, kolonizace na H.P. nepřítomna, sliznice duodena bez porušené architektiky. Sonografické vyšetření břicha neprokázalo organické změny. Vzhledem k palpační bolestivosti v levém mesogastriu indikováno doplnění kolonoskopického vyšetření s nálezem zánětlivých změn (cca 25 cm od anu až do caeca patrný difúzně hluboké, okrouhlé, místy splývající vředy s navahlitými zarudlými okraji), s dominancí v pravé polovině tračnicku, suspekce na Crohnovu nemoc tlustého střeva bez postižení terminálního ilea. Dle histologického nálezu změny svědčily pro aktivní kolitidu, ne charakteru ulcerózní kolitidy či Crohnovy nemoci (známky difúzní smíšené zánětlivé celulizace ve stromatu a výrazné polynukleární exudace v místy zastížených povrchových nekróz). V některých částech superficiálního stromatu bylo zastíženo krvácení, ojediněle byly přítomny lymfatické folikuly a ojediněle známky kryptitidy s sruptovými abscesy.

Doplněn panel imunologických vyšetření, orgánově specifické a nespecifické autoprotilátky (ANA a ENA screening, c-ANCA, p-ANCA, ASCA) negativní, z hladin imunoglobulinů vyšší hladina IgA 4,1g/l, zbyývající IgG, M, E v referenčním intervalu (IgG 15,7 g/l IgM 2,5 g/l IgE 22 kIU/l). Elektroforetické vyšetření bílkovin v séru s mobilizací globulinů akutní fáze, paraprotein nepřítomen. Panel infekčních hepatitid A, B, C negativní, tularémie, leptospiróza taktéž negativní. CMV a EBV serologie bez známké aktivity, pouze anamnestické protilátky.

Dle kolonoskopického a klinického nálezu přetrvávala suspekce na Crohnovu nemoc, zahájena ATB a protizánětlivá terapie, nasazena dvojkombinační imunosupresivní léčba (iniciální terapie: prednison 20 mg 1,5-1-0, Imuran 50 mg 1-0-0, Asacol 400 mg 2-2-2, Ciprinol 500 mg 1-0-1, Entizol 250 mg 2-2-2), s velmi dobrou klinickou a laboratorní odpovědí. V mezidobí při kontrolách bez obtíží, redukována dávka kortikosteroidů. V laboratoři pokles FW (13/26), Leu 10,4 giga/l, PLT 290 giga/l a CRP 10,3 mg/l.

V lednu 2012 přijata pro recidivu bolestí břicha a febrilie, vstupně CRP 181 mg/l, Leu 16,4 giga/l, PLT 523 giga/l, FW 81/105, PCT 0,13 ug/l. Elfo séra s obrazem akutního zánětu, ANCA p, c, ASCA negativní. Hemokultury negativní. CT břicha bez průkazu abscesu, při přípravě ke kontrolnímu kolonoskopickému vyšetření se objevila mírná enterorrhagie. Při kolonoskopickém vyšetření patrné výrazné krvácení s koaguly v tlustém střevě v celém rozsahu, s nemožností identifikovat zdroj krvácení. Po vyšetření významný odchod čerstvé krve s koaguly, i přes intenzivní konzervativní postup (terlipresin, krystaloidy, koloidy, EBR, mražená plazma) docházelo nadále k opakovanému masivnímu odchodu koagul, hladina hemoglobinu s významným poklesem a rozvojem hypovolemického hemorhagického šoku, indikováno operační řešení s vitální indikace. Provedena pravostranná hemikolektomie, kde pravděpodobný zdroj krvácení v oblasti Bauhinské chlopně. Histologické vyšetření s nálezem obrazu ischemické kolitidy, k jejíž etiologii se nešlo vyjádřit, v jedné lymfatické uzlině známky granulomatozní lymfadenitidy s nekrotizujícími granulomy, které neměly charakter granulomatozních změn při Crohnově chorobě. Po stabilizaci stavu přeložena z chirurgického oddělení na 3. interní kliniku VFN k nutriční intervenci a pátřání po etiologii ischemické kolitidy. Na 3. interní klinice nadále přetrvávala elevace zánětlivých markerů, hemokultury opakovaně negativní, dle USG suspekce na abscesová ložiska ve slezině, v dif. dg. zvažována endokarditida, jícnové echo negativní. Pro elevaci zánětlivých markerů na doporučení

ATB střediska nasazena ATB terapie cílená na GIT oblast, bez laboratorní odpovědi, nadále vzestup zánětlivých ukazatelů. Za pobytu byla doplněna enteroklysa bez specifického nálezu, CT břicha s nálezem ložiskového poškození sleziny (cysty?, abscesy?, ložiska?), lymfadenopatie mesenteriální se zastřením mesenteria, v dif. dg. peritonitida, lymfom. Hematologické konsilium se závěrem - uzlinový nález na lymfom příliš neukazoval, uzliny hraniční velikosti, kolikvované až nekrotické, což by odpovídalo velmi agresivní formě (např. lymfoblastovému lymfomu), což bylo však v rozporu s velikostí uzlin. Pacientka požadovala překlad zpět na interní oddělení spádové nemocnice, jež uskutečněno po podepsání negativního reversu.

Během pobytu na našem interním oddělení došlo k rozvoji oboustranné pneumonie, akutní skleritidy pravého oka s pozitivní kultivací na *Pseudomonas aeruginosa*. Pátráno dále po etiologii ischemické kolitidy a granulomatózní lymfadenitidy. Quantiferon-TB Gold negativní, komplement bez konzumpce, cirkulující imunokomplexy lehce zvýšené 88 (norma do 50), kardiolipin, beta-2 glykoprotein, protrombin, fosfatidylinositol v třídě IgG, IgM, ANA, ENA screening, RF negativní, serologie na *Francisella tularensis*, *Brucella abortus*, *Listeria monocytogenes* a *Yersinia enterocolitica*, HIV, syfilis, *Cryptococcus*, *Toxoplasma*, *Chlamydia psittaci*, *trachomatis*, pneumonie, *Leptospira* vše negativní až na anamnestické protilátky proti toxoplazmóze. Buněčná imunita z periferní krve bez patologie. Koagulační vyšetření se zvýšenou hladinou faktoru VIII 239% (elevace při zánětu) a sníženou hladinou proteinu S 41% (získané při zánětu), zbývající APC rezistence 248, Lupus anti-koagulans 45,1 a protein C 83% bez patologické odchylky. Elfo bílkovin nadále s obrazem akutního zánětu, imunoelfo moče a séra bez průkazu para-proteinu. Žádáno o dovyšetření uzliny na zoonózy PCR metodou - *Bartonella*, *Brucella*, *Francisella*, *Chlamydia psittaci*, *trachomatis*, *Mycobacterium* spp, *tuberculosis* komplex, nontuberculosis spp., *Yersinia* s negativitou a druhé čtení histologického preparátu tlustého střeva s identickým nálezem jako první čtení. Podrobena PET/CT s nálezem drobnoložiskového procesu levé plíce charakteru adhezí, u některých ložisek nešlo vyloučit event. meta etiologii (? , méně pravděpodobné) a zvýšená metabolická aktivita kostní dřevě. 3/2012 při dimisi CRP méně než 4 mg/l, Leu 11,2 giga/l, PLT 256 giga/l, FW 102/109.

Během 5/2012 nárůst frekvence stolic. S odstupem času jsme obdrželi dodatečně histologický nález vzorků sliznice z duodena při gastrooskopickém

vyšetření na 3. interní klinice se závěrem vysoce suspektního typu destruktivní celiakie, dle Marshovy klasifikace 3a. U pacientky zahájena bezlepková dieta (cca 2 měsíce za kontroly nutričního terapeuta), bez klinické odpovědi, vyšetření protilátek proti gliadinu, transglutamináze a endomysiu ve třídě IgA a IgG s negativní, selektivní deficit IgA nebyl přítomen, celiakie vysoce nepravděpodobná, dieta ukončena. Vyžádáno druhé histologické čtení vzorků sliznic z duodena, které v rozporu s prvním čtením.

1. 7. 2012 opět přijata na interní oddělení pro vznik bolestivých rezistencí na nártch a distálních třetin bérků. První kožní konsilium hodnotilo rezistence jako erythema nodosum, nově recidiva skleritidy na levém oku, kultivačně negativní, dle doporučení oftalmologa podávány systémově kortikoidy, a to v počáteční dávce 60 mg se sestupnou tendencí. Dle kožního lékaře prováděna lokální terapie, ložiska regredovala, CRP 45 mg/l, Leu 13 giga/l, PLT 550 giga/l, FW 63/86. Dimitována do domácí péče. Po týdnu rehospitalizace pro zvětšení rezistencí na dolních končetinách co do velikosti, tak do objemu, bez nových ložisek. 2. kožní vyšetření hodnotilo nález jako nekrotizující vaskulitidu, v laboratoři CRP 136 mg/l, Leu 24,5 giga/l. Stěry z bul a kultivace sekretu opakovaně negativní, hemokultury taktéž negativní, sekret z bul podroben PCR metodě na přítomnost DNA *Mycobacteria tuberculosis*, atypická *mycobacteria* a bakteriální DNA s negativním nálezem, PCR DNA HHV6, Adenovirus a RNA Enteroviru v plasmě a krvi negativní. U pacientky zopakována imunologie, kdy C3, C4, CIK v normě, RF, CCP, ANA, ENA screening negativní, v ENA imunoblotu slabě pozitivní histony a SmD (+). V buněčné imunitě vzestup B lymfocytů a to z 13% na 23% při komparaci z 2/2012, také zvýšený marker systémového zánětu CD 64+/16+ 46%, jinak bez patrné patologie. Doplněno PET/SPECT vyšetření (10. 7. 2012) bez obrazu vaskulitidy, v oblasti bérků patrná ložiska zvýšeně kumulující glukózu, odpovídající kožním defektům, zvýšená metabolická aktivita kostní dřevě, jako vedlejší nález difúzní akumulace glukózy v myokardu. Echokardiografické vyšetření s normálním nálezem, klinický obraz nesvědčil pro myo či perimyokarditidu. Odebrán kontrolní Quantiferon test s negativitou, SACE (enzym konvertující angiotenzin) bez elevace, kryoglobuliny nepřítomny. Sběr moči za 24 hod na odpad Ca^{2+} v normě, PPD test negativní. Moč na toxikologii negativní, kontrolní HIV, HBV (HBs Ag a anti HBs) a HCV (anti HCV) negativní. Pacientce podány parenterálně kortikoidy do celkové dávky 3 g s pře-

vedením na per os formu a domluvením překladač na Kliniku nefrologie VFN v Praze se suspekci na nekrotizující vaskulitidu s postižením bérků, v.s. střev a sklér, kde ke kortikoterapii přidány pulzy cyklofosfamidů, celkem 6 pulsů s regresí ložisek na dolních končetinách. Plánovaná biopsie ložisek bohužel neproběhla, pacientka odmítla.

Pracovní diagnóza nadále nekrotizující vaskulitida. Pacientka převedena na azathioprin, do týdne relaps vaskulitidy abdominálních tepen. Znovuzahájení pulsů kortikoidů a cyklofosfamidů, celkem 5 pulsů, tedy od počátku 11 pulsů do celkové kumulativní dávky 6600 mg. Od 4/2013 na terapii mycofenolátem s velmi dobrou klinickou odpovědí, bez relapsu.

