

# Infekcyjne zapalenia jelit a choroba Leśniowskiego-Crohna – problemy diagnostyczne i terapeutyczne

Infectious inflammatory bowel diseases and Leśniowski-Crohn's disease – diagnostic and therapeutic problems

Marta Piaścik<sup>1</sup>, Magdalena Pawlik<sup>1</sup>, Grażyna Rydzewska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, CSK MSWiA, Warszawa

<sup>2</sup>Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (2): 88–91

**Słowa kluczowe:** infekcyjne zapalenia jelit, jersinioza, choroba Leśniowskiego-Crohna.

**Key words:** infectious inflammatory bowel diseases, yersiniosis, Leśniowski-Crohn's disease.

---

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. med. Grażyna Rydzewska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 12 40, faks +48 22 508 10 44, e-mail: grazyna.rydzewska@cskmswia.pl

## Streszczenie

Podobieństwo w obrazie klinicznym choroby Leśniowskiego-Crohna oraz infekcyjnych zapalnych chorób jelit, zwłaszcza jersiniozy, może być przyczyną trudności diagnostycznych, a w konsekwencji nieskuteczności stosowanego leczenia. W poniższej pracy przedstawiono problemy, z którymi można się spotkać w codziennej praktyce, co zostało zilustrowane opisami przypadków dwóch pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA w Warszawie.

Infekcyjne zapalenia jelit bardzo często mogą naśladować zapalenia nieswoiste zarówno pod względem klinicznym, jak i w obrazie endoskopowym. Możliwe jest również współistnienie wyżej wymienionych schorzeń, co może być przyczyną trudności diagnostycznych, a następnie nieskuteczności leczenia [1]. Do najczęściej występujących i najbardziej charakterystycznych patogenów, które należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej, należą *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella* oraz *Escherichia coli* [1].

Bardzo podobny obraz kliniczny mają zwłaszcza choroba Leśniowskiego-Crohna i infekcja Gram-ujemną bakterią *Yersinia enterocolitica* lub *Yersinia pseudotuberculosis*. Tą drugą częściej zakażają się mieszkańcy Ameryki Północnej, ale przebieg kliniczny w obu wypadkach jest podobny [2]. Do zakażenia częściej dochodzi zimą oraz w klimacie umiarkowanym i chłodnym [3]. W Europie najczęściej infekcję wywołuje bakteria o serotypie O:3. Związek choroby Leśniowskiego-Crohna z infekcją *Yersinią* nie

## Abstract

The similarity in the clinical course of Leśniowski-Crohn's disease and infectious inflammatory bowel diseases, especially yersiniosis, can be the cause of diagnostic difficulties and then inefficacy of applied treatment. Problems of this kind appear in everyday clinical practice, what is illustrated by two cases of patients hospitalized in the Gastroenterology Department of CSK MSWiA in Warsaw.

jest jednoznaczny. Infekcja może poprzedzać wystąpienie objawów choroby Leśniowskiego-Crohna lub współistnieć z nią i być przyczyną zaostrzeń. U pacjentów z wieloletnim wywiadem choroby Leśniowskiego-Crohna z tkankę przewodu pokarmowego wyizolowany został materiał genetyczny (DNA) bakterii *Yersinia* [4, 5, 6], mimo to na wiele pytań dotyczących ewentualnej zależności choroby Leśniowskiego-Crohna i jersiniozy wciąż nie uzyskano jednoznacznej odpowiedzi.

Droga zakażenia *Yersinią* może być oralna lub krwiopochodna. Rezerwuarem bakterii są zwierzęta (psy, koty i bydło), a także produkty spożywcze czy woda pitna. Do zakażenia dochodzi także poprzez kontakt z zakażoną osobą lub w trakcie transfuzji preparatów krwiopochodnych [3, 7]. W przypadku zainfekowania drogą oralną, zakażenie dotyczy najczęściej końcowego odcinka jelita cienkiego, rzadziej jelita grubego. Dochodzi wówczas do zajęcia nabłonka jelit i tkanki limfatycznej błony śluzowej jelita, szczególnie kępek Peyera, oraz regionalnych węzłów chłonnych krezki. Okres inkubacji wy-

nosi od 1 do 11 dni [8]. Najczęstsze objawy kliniczne to silne dolegliwości bólowe w jamie brzusznej (zwykle w prawym dolnym kwadrancie), biegunka – sporadycznie (8%) z domieszką krwi, gorączka, rzadziej nudności czy wymioty, u ok. 20% pacjentów stwierdza się zapalenie błony śluzowej gardła [9, 10, 11]. Objawy kliniczne różnią się w zależności od wieku chorego. U dorosłych i starszej młodzieży dominuje zapalenie węzłów chłonnych krezki lub zapalenie końcowego odcinka jelita cienkiego, u dzieci do 5. roku życia choroba przebiega pod postacią zapalenia jelita, z bólami brzucha, biegunką i gorączką, zaś u niemowląt, ludzi z upośledzoną odpornością lub ze schorzeniami związanymi z nadmiernym gromadzeniem żelaza w organizmie (hemochromatoza, wielokrotne przetoczenia krwi pełnej i preparatów krwiopochodnych, choroby nowotworowe, długotrwałe leczenie preparatami żelaza, leczenie deferoxaminą, która zwiększa biodostępność żelaza dla *Yersinia enterocolitica*) ostra infekcja może przebiegać pod postacią posocznicy [12, 13], czemu może towarzyszyć obecność ropnia w wątrobie, nerkach, zapalenie szpiku kostnego i kości, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub ostre czy przewlekłe zapalenie trzustki. U wcześniej zdrowych osób obraz kliniczny zwykle przypomina ostre zapalenie wyrostka robaczkowego i zdarza się, iż niektórzy pacjenci zostają poddani appendektomii [3, 1]. Podczas zabiegu obserwuje się u nich pogrubiałą ścianę jelita cienkiego i powiększone węzły chłonne krezki [1]. W dotychczasowych doniesieniach mówi się o wielu manifestacjach pozajelitowych lub przewlekłych komplikacjach układowych związanych z infekcją *Yersinia*, jak rumień guzowaty, zespół Reitera, reaktywne zapalenie stawów [14] czy występujące znacznie rzadziej zapalenie mięśnia sercowego i kłębuszkowe zapalenie nerek.

Pośród powikłań jersiniozy związanych z zajęciem przewodu pokarmowego można wymienić ropne zapalenie wyrostka robaczkowego, rozlane zapalenie jelita cienkiego i grubego, perforację przewodu pokarmowego, zapalenie jamy otrzewnej, wgłobienie jelita, toksyczne rozdęcie okrężnicy, martwicę zgorzelinową jelita cienkiego, zakrzep żyły krezkowej czy zapalenie dróg żółciowych [8, 15, 16]. Powikłania pozajelitowe dotyczą osób, u których choroba przebiega pod postacią posocznicy.

Nie ma żadnych charakterystycznych cech zarówno w badaniu klinicznym, badaniach radiologicznych, jak i biochemicznych czy hematologicznych, które pozwalają jednoznacznie odróżnić zakażenie *Yersinia* od innych swoistych czy nieswoistych zapaleń jelit. Nawet badanie endoskopowe, ukazujące podłużne, podobne do aft owrzodzenia w końcowym odcinku jelita krętego, kątnicy czy wstępnicy [1], może budzić podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna. Obowiązkowe jest pobranie materiału do badania histopatologicznego. W badaniu tym

zarówno w wypadku infekcji *Yersinia*, jak i w chorobie Leśniowskiego-Crohna obserwuje się zapalenie obejmujące całą grubość ściany jelita [1], jednak w zapaleniach infekcyjnych dominują nacieki z granulocytów obojętnochłonnych, zaś w zapaleniach nieswoistych z komórek jednojądrzastych [3], natomiast cechą charakterystyczną tylko dla choroby Leśniowskiego-Crohna są ziarniniaki, które też nie zawsze w danym materiale udaje się uzyskać i uwidocznić. Jeżeli rozpoznanie nie jest jednoznaczne, należy przeprowadzić badania dodatkowe, by potwierdzić lub wykluczyć współistnienie zakażenia. Standardem w diagnostyce różnicowej są badania bakteriologiczne oraz serologiczne [17]. Materiałem do badań bakteriologicznych jest kał, ponadto mogą również być próbki krwi, wymazy z gardła [18], ran i materiał pobrany podczas zabiegów operacyjnych, np. wyrostek robaczkowy czy węzły chłonne [19]. Badania bakteriologiczne są w USA standardem w potwierdzeniu infekcji *Yersinia* przed ewentualnym rozpoczęciem leczenia. Do izolacji patogenów mogą być też wykorzystane metody z użyciem PCR czy immunofluorescencyjne, ale ze względu na ograniczoną dostępność nie są one powszechnie stosowane. Oprócz wyżej wspomnianych, powszechnie stosowane są metody serologiczne. Mają one szczególne zastosowanie w diagnostyce różnicowej w Europie oraz w Japonii [17]. Pośród możliwych testów stosuje się te z użyciem aglutynacji, ELISA czy wykorzystujące immunoblotting do wykrycia przeciwciał w klasie IgG, IgA czy IgM przeciw *Yersinia*. Obecność przeciwciał w klasie IgM potwierdza rozpoznanie ostrej jersiniozy, aczkolwiek interpretacja wyników badań serologicznych zawsze powinna być rozważna ze względu na możliwość krzyżowych reakcji z innymi patogenami [17].

Leczenie przeciwbakteryjne infekcji *Yersinia* jest szczególnie wskazane w przypadkach przebiegających z posocznicą lub z towarzyszącymi powikłaniami. Nie ma danych jednoznacznie wykazujących pożyteczność leczenia przeciwbakteryjnego w przypadku ostrej, przebiegającej bez powikłań jersiniozy, nie zmniejsza ono w sposób znamieny czasu trwania choroby [10]. Stosując antybiotykoterapię, należy pamiętać, iż serotyp bakterii, który najczęściej powoduje infekcje (0:3), produkuje beta-laktamazę, co daje oporność na penicyliny i zwykle na cefalosporyny I generacji, bakterie te również nie poddają się leczeniu makrolidami [17, 20]. Zwykle obserwuje się wrażliwość na fluorochinolony, cefalosporyny III generacji, aminoglikozydy, tetracykliny, chloramfenikol, trimetoprim z sulfametoksazolem, imipenem i piperacylinę [21–23]. Poleca się stosowanie fluorochinolonów, np. ciprofloksacyny doustnie w przypadkach o lżejszym przebiegu. Jeżeli przewidywany przebieg choroby jest ciężki, stosuje się leczenie dożylnie, najczęściej cefalosporyny III generacji w połączeniu z aminoglikozyda-

mi. W lekkich przypadkach terapia trwa 5 dni (doustnie), w ciężkich natomiast 3–5 dni dożylnie, następnie zaś doustnie. Gdy pojawiają się manifestacje pozajelitowe leczenie trwa ok. 3 tyg. [15], a w przebiegu septycznym nawet do 6 tyg. [23].

Współistnienie choroby Leśniowskiego-Crohna oraz niewykrytej superinfekcji może być przyczyną oporności na leczenie. Należy więc pamiętać o takiej możliwości i w przypadku podejrzenia zakażenia dążyć do jak najszybszego zidentyfikowania patogenu i włączenia odpowiedniego, dodatkowego leczenia przeciwbakteryjnego.

Poniżej przedstawiamy 2 przypadki pacjentów hospitalizowanych w naszej klinice, których losy najlepiej ilustrują opisywane zagadnienia.

### Przypadek 1.

28-letnia kobieta była hospitalizowana w Klinice Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA od 11 marca 2005 r. do 24 marca 2005 r. Została przyjęta z powodu trwającego kilka dni i niereagującego na leczenie objawowe silnego bólu brzucha i podwyższonej ciepłoty ciała do 38°C. Kilka miesięcy wcześniej pacjentka miała 3-tygodniowy epizod biegunki o nieustalonej etiologii. W dzieciństwie przeprowadzono u niej appendektomię.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono bolesność w nadbrzuszu i prawym podbrzuszu bez objawów otrzewnowych. Wyniki badań dodatkowych wykazały podwyższone parametry stanu zapalnego: przyspieszenie odczynu Biernackiego (OB) do 38 mm/godz. i podwyższenie aktywności białka C-reaktywnego (CRP) do 112,2 mg/l ( $n < 5$ ). Podczas ultrasonografia jamy brzusznej zaobserwowano pogrubienie ściany końcowych pętli jelita cienkiego do 4 mm oraz powiększone węzły chłonne do średnicy 13 mm wzdłuż przyczepu krezki.

Wstępnie zdiagnozowano chorobę Leśniowskiego-Crohna, rozpoczęto terapię ciprofloksacyną w dawce 2 razy 200 mg i hydrocortisonem w dawce 4 razy 100 mg dożylnie. Uwzględniając w różnicowaniu infekcyjną przyczynę zmian w przewodzie pokarmowym, wykonano posiew stolca i wykryto bakterie *Yersinia enterocolitica*. Ponadto wykonano badanie endoskopowe jelita grubego z oceną dystalnego odcinka jelita krętego, stwierdzając niespecyficzne zmiany w postaci brukowania błony śluzowej w ileum terminale. Obraz endoskopowy jelita grubego był prawidłowy. W badaniu histopatologicznym nie znaleziono innych zmian poza rozproszonymi komórkami limfocytów. Obraz mikroskopowy nie dawał podstaw do rozpoznania choroby Leśniowskiego-Crohna. Rozpoznano ostatecznie infekcję bakterią *Yersinia enterocolitica*. Zmodyfikowano terapię, odstawiając sterydy i kontynuując antybiotykoterapię za pomocą doksycykliny. Dolegliwości ustąpiły, a para-

metry stanu zapalnego wróciły do normy. W kontrolnym posiewie stolca nie wykryto patogenu. W czasie rocznej obserwacji pacjentka nie zgłaszała dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, kontrolne parametry stanu zapalnego były prawidłowe.

### Przypadek 2.

22-letni mężczyzna hospitalizowany pierwszy raz w Klinice Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA od 20 lutego 2006 r. do 17 marca 2006 r. Pacjent z rozpoznaną w październiku 2005 r. chorobą Leśniowskiego-Crohna, przyjęty w celu pogłębienia diagnostyki i ewentualnej modyfikacji leczenia ze względu na brak satysfakcjonujących wyników terapeutycznych i trudności w uzyskaniu pełnej, długotrwałej remisji choroby.

Podczas wykonanej w październiku 2005 r. kolonoskopii stwierdzono w początkowym odcinku poprzecznicy, tuż przed zagięciem wątrobowym, oraz w obrębie całej wstępnicy zmiany zapalne błony śluzowej jelita, pokryte licznymi nadżerkami, łatwo krwawiącej przy kontakcie z aparatem, w pozostałej części jelita grubego błona śluzowa była blad różowa, gładka, z widoczną siatką naczyń. W GFS stwierdzono wówczas zmiany zapalne błony śluzowej opuszki dwunastnicy. W badaniu histopatologicznym obraz był charakterystyczny dla choroby Leśniowskiego-Crohna.

W chwili przyjęcia do kliniki w lutym 2006 r. pacjent był leczony Sulfasalazyną 2 razy 1 g, Encortonem 20 mg tabl. oraz Omeprazolem 20 mg tabl. W badaniu podmiotowym głównym objawem klinicznym były luźne wypróżnienia (bez domieszki krwi) do 3–4 na dobę oraz stany podgorączkowe bez dolegliwości bólowych ze strony jamy brzusznej. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych klinicznie odchyleń.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono CRP 27,7 mg/dl, WBC 11,7 G/l, OB 14 mm/godz. Tomografia komputerowa jamy brzusznej uwidoczniała liczne powiększone węzły chłonne, najliczniejsze w krezce (średnio 13–15 mm; największe 18–19 mm), trzewne na wysokości trzustki, przyaortalne (kilka większych – do 21 mm, poza tym mniejsze 12–13 mm), ponadto dość liczne mniejsze w pobliżu naczyń biodrowych i w miednicy małej. W jamie otrzewnej znajdowała się umiarkowana ilość wolnego płynu. Uwidoczniono pogrubienie ścian kątnicy i wstępnicy, nieznacznie odbytnicy i esicy. W ścianach końcowego odcinka jelita cienkiego w badaniu TK nie stwierdzono patologii.

Ponownie oceniono, tym razem w naszym szpitalu, preparaty histopatologiczne materiału pobranego podczas badań endoskopowych w 2005 r. W wycinkach z poprzecznicy i wstępnicy stwierdzono obecność fragmentów błony śluzowej jelita grubego częściowo pokry-

tych masami włóknikowo-ropnymi. Nie stwierdzono zaniku krypt. W błaszcze właściwej błony śluzowej i szczególnie w błonie podśluzowej zauważono nasilone nacieki zapalne, głównie z komórek jednojądrowych, pojedyncze neutrofile oraz liczne cienkościenne naczynia. Ponowna konsultacja potwierdziła, iż obraz patomorfologiczny odpowiada nieswoistej zapalnej chorobie jelit. Najbardziej charakterystyczny był on dla choroby Leśniowskiego-Crohna.

Badania bakteriologiczne kału przeprowadzone w trakcie hospitalizacji nie wykazały obecności patogenów. Pobrano krew do badań serologicznych w kierunku jersiniozy, ale wyniki tych badań zwykle są uzyskiwane w późniejszym terminie. Wobec powyższych wniosków zwiększono dawkę steroidów doustnych do 50 mg Encortonu, włączono Azatioprynę 100 mg tabl. na dobę, zamieniono sulfasalazynę na mesalazynę w dawce 3 razy 1 g tabl. dziennie, włączono Metronidazol 3 razy 500 mg tabl. dziennie.

W trakcie hospitalizacji wystąpiły u pacjenta: gorączka do 38°C oraz ból gardła, poproszono więc o konsultację laryngologiczną. W badaniu laryngologicznym stwierdzono symetryczne powiększenie migdałków podniebiennych z treścią ropną. Zgodnie z zaleceniem konsultanta zastosowano Augmentin 3 razy 1,2 g dożylnie przez 3 dni, następnie doustnie 3 razy 0,625 g tabl. przez kolejne 7 dni. Pacjenta w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu.

Po 2 tyg. pacjent został ponownie przyjęty do kliniki na pobyt dzienny w celu wykonania kontrolnego badania USG jamy brzusznej. Uzyskano już wówczas wyniki badań serologicznych w kierunku *Yersinii*, które były jednoznacznie podwyższone: w klasie IgG – 23,37 VE oraz w klasie IgA – 32,94 VE (już wynik powyżej 11 VE jest jednoznacznie dodatni). W kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono pojedyncze powiększone do 16 mm węzły chłonne oraz ślad płynu w jamie otrzewnej. U pacjenta zastosowano ciprofloksacynę w dawce 3 razy 500 mg tabl. dziennie. W trakcie kontrolnej wizyty po kolejnych dwóch tygodniach ze względu na utrzymujący się obraz ultrasonograficzny zastosowano doustnie doksycyklinę przez 3 tyg. Parametry stanu zapalnego wróciły do normy i poprawił się obraz ultrasonograficzny.

Obecnie samopoczucie pacjenta jest dobre. Pozostaje on pod opieką Poradni Nieswoistych Zapalnych Chorób Jelit przy Klinice Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii; umówiony jest na kolejną wizytę i badania kontrolne.

#### Piśmiennictwo

1. De Hertogh G, Geboes K. Crohn's disease and infections: a complex relationship. *MedGenMed* 2004; 6: 14.
2. Toma S. Human and nonhuman infections caused by *Yersinia pseudotuberculosis* in Canada from 1962 to 1985. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 465-6.
3. Konturek SJ. Gastroenterologia i hepatologia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2001.
4. Vantrappen G, Ponette E, Geboes K i wsp. *Yersinia enterocolitis*: gastroenterological aspects. *Gastroenterology* 1997; 72: 220-7.
5. Saebø A, Lassen J. Acute and chronic gastrointestinal manifestations associated with *Yersinia enterocolitica* infection. A Norwegian 10-year follow-up study on 458 hospitalized patients. *Ann Surg* 1992; 215: 250-5.
6. Lamps LW, Madhusudhan KT, Havens JM i wsp. Pathogenic *Yersinia* DNA is detected in bowel and mesenteric lymph nodes from patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 220-27.
7. Kapperud G. *Yersinia enterocolitica* in food hygiene. *Int J Food Microbiol* 1991; 12: 53-65.
8. Cover TL, Aber RC. *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 1989; 321: 16.
9. Tacket CO, Narain JP, Sattin R i wsp. A multistate outbreak of infections caused by *Yersinia enterocolitica* transmitted by pasteurized milk. *JAMA* 1984; 251: 483-6.
10. Ostroff SM, Kapperud G, Lassen J i wsp. Clinical features of sporadic *Yersinia enterocolitica* infections in Norway. *J Infect Dis* 1992; 166: 812-7.
11. Tauxe RV, Wauters G, Goossens V i wsp. *Yersinia enterocolitica* infections and pork: the missing link. *Lancet* 1987; 1: 1129-32.
12. Gayraud M, Scavizzi MR, Mollaret HH i wsp. Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia: a retrospective review of 43 cases. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 405-10.
13. alMohsen I, Luedtke G, English B. Invasive infections caused by *Yersinia enterocolitica* in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 253-5.
14. van der Heijden IM, Res PC, Wilbrink B i wsp. *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 1989; 321: 16.
15. Black RE, Slome S. *Yersinia enterocolitica*. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2: 625-41.
16. Reed RP, Robins-Browne RM, Williams ML. *Yersinia enterocolitica* peritonitis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1468-9.
17. Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 257-76.
18. Tacket CO, Davis BR, Carter GP i wsp. *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. *Ann Intern Med* 1983; 99: 40-42.
19. Shorter NA, Thompson MD, Mooney DP i wsp. Surgical aspects of an outbreak of *Yersinia enterocolitica*. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 2-5.
20. Pham JN, Bell SM, Hardy MJ i wsp. Comparison of beta-lactamase production by *Yersinia enterocolitica* biotype 4, serotype O:3 isolated in eleven countries. *Contrib Microbiol Immunol* 1995; 13: 180-3.
21. Preston M, Brown S, Borczyk A i wsp. Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Yersinia enterocolitica* isolated in Canada from 1972 to 1990. *Contrib Microbiol Immunol* 1995; 13: 175-79.
22. Stolk-Engelaar V, Meis J, Mulder J i wsp. Activity of 24 antimicrobials against *Yersinia enterocolitica*. *Contrib Microbiol Immunol* 1995; 13: 172-74.
23. Gayraud M, Scavizzi MR, Mollaret HH i wsp. Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia: retrospective review of 43 cases. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 405-10.