



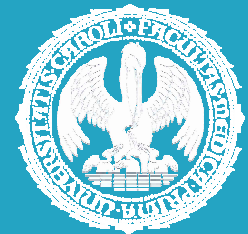
# Recidivující respirační infekce u mladé ženy s Crohnovou nemocí - pomohla změna biologické léčby z TNFi na anti-integrinovou léčbu?

Karin Malíčková

Naděžda Machková



# ISCARE



# Žena, \*1996, Crohnova nemoc

RA: maternální dědeček a strýc M.Bechtěrev, bratr \*2007 porucha příjmu potravy

OA:

- opakované KHDC a KDDC od novorozeneckého věku (sinusitidy, mesotitidy, bronchitidy, bronchopneumonie)
- st.p. TE pro chron. tonzilitidu ve 4 letech (2000)
- chron. recidivující nosní polypóza, st.p. polypektomii (2014)
- juvenilní menometrorrhagie

AA: polyvalentní inhalační alergie, alerg. exantém po Augmentinu

# Žena, \*1996, Crohnova nemoc

## Anamnéza IBD

- od 13.roku věku (cca od r. 2009) trpěla na těžké a protrahované febrilní stavy provázené hubnutím a průjmy (BMI v pubertě 15 – 18), opakovaně vyšetřována vč. řady hospitalizací, ATB léčba 5-6x ročně
- dg. Crohnova nemoc s postižením duodena, žaludku a terminálního ilea a mimostřevními kloubními projevy stanovena až v 18 letech (2015)
  - **CT enterografie** 5/2015: obraz Crohnovy choroby s postižením cca 15cm terminálního ilea a Bauhinské chlopně, v okolí ojedinělá lymfadenopatie
  - **gastroskopie** 6/2015: nález svědčí pro možnost CN v žaludku a duodenu
  - **koloskopie** 6/2015: obraz CN s těžkým postižením terminálního ilea a mírnými změnami v tračníku
  - **histologie**: nález podporuje diagnózu Crohnovy choroby ve fázi aktivity v duodenu, žaludeční sliznici a v terminálním ileu s vředy

# Žena, \*1996, Crohnova nemoc

## Anamnéza IBD

**6/2015 – 2/2017** systémová anti-TNFa terapie (**Humira** – studie CALM)

- ve druhé polovině roku 2015 významné zlepšení stavu – prakticky vymizení bolestí břicha, redukce průjmů, pokles teplot, ústup artralgií a myalgii
- hmotnost v letech 2015 -2016 kolem 45-50 kg
- CRP 2,3 ... 3,7 ... 4,3, FC 639
- **koloskopie 5/2016** - normální nález na tračníku, regrese zánětlivých změn v terminálním ileu

# Žena, \*1996, Crohnova nemoc

## Anamnéza IBD

6/2015 – 2/2017 systémová anti-TNFa terapie (Humira – studie CALM)

od **6/2016** recidivující svědící makulopapulosní celotělový exantém v.s. iatrogenní (ADA?)

od **8/2016** opakovaně afty v ústech, opary, bolesti hlavy, protrahované teploty, bolesti v krku, rýma s hlenohnisavou sekrecí

**10/2016** akutní protrahovaná peritonizilitida a maxilární sinusitida

od **2/2017** zhoršení střevních obtíží – hubnutí, bolesti, průjmy

CRP 30,2, FC 4977

USG **2/2017** progrese aktivních zánětlivých změn na TI s úzkým lumen - zatím bez prestenotické dilatace, ale širší lumen nad stenózou 21 mm s přelévajícím se obsahem, mesenteriální LAP.

- 
- switch na **Remsima** od 1.2.2017

# Žena, \*1996, Crohnova nemoc

## IFX (od 2/2017)

**4/2017** Hospitalizace na infekčním odd. FTN, iniciální peritonsilitis acuta, dif. dg. primoinfekce EBV. Ve výtěru z krku opakovaně Hemophilus influenzae, parent. ATB.

**5/2017** protrahovaná aftosní stomatitida s teplotami kolem 38, v.s. herpetická mukositida

## IFX EX

Následně kortikoidy, AZA. EEV 3 měsíce.

# Žena, \*1996, Crohnova nemoc

St.p. léčbě ADA (6/2015 – 2/2017), IFX (2/2017-4/2017)

## První imunologické vyšetření v 7/2017 (tj. > 2 měsíce po ukončení léčby IFX)

### Imunoglobuliny:

IgG: 13,50 g/l [7,00..16,00], IgA: 2,81 g/l [0,70..4,00], IgM: **2,34** g/l [0,40..2,30]

### Proteiny akutní fáze:

CRP: **105,0** mg/l [0,0..5,0], SAA: **544,0** mg/l [0,0..6,8] ECP LEIA: **33,2** ng/ml [0,0..24,0]

### Aktivita komplementu:

Klasická dráha: 100 % [66..100], Alternativní dráha: 100 % [25..100], Lektinová dráha: **0** % [10..100]

### Autoimunita základ:

RF: <10,40 IU/ml [0,00..15,00], CCP LEIA: <1,5 U/ml [0,0..4,0], Anti-ENA screen: <3,6 CU [0,0..20,0], Anti-dsDNA CLIA: 24,9 IU/ml [0,0..35,0], Anti-nukleosomy: 0,0 U/ml [0,0..20,0]

### Subpopulace LYMFU:

CD3+: 78,1 % [55,0..83,0], CD3+CD4+: **17,7** % [28,0..57,0], CD3+CD8+: 33,8 % [10,0..39,0], CD19+: 11,9 % [6,0..19,0], CD3-CD16,56+: 8,8 % [7,0..31,0], CD3+CD16,56+: **6,5** %, CD3+HLADR+: 7,8 %

### Intracel. cytokiny:

IFNg: 26,0 % [17,4..37,9], TNF ALFA: **45,0** % [45,2..68,5], Interleukin 10: 11,0 % [10,0..35,0], Interleukin 12: **19,0** % [20,0..40,0], Interleukin 17: 5,2 %

### Krevní obraz-perifer:

Leukocyty WBC: **10,48** 10<sup>9</sup>/l [4,00..10,00], Erytrocyty RBC: 4,85 10<sup>12</sup>/l [3,80..5,20], Hemoglobin HGB: 137 g/l [120..160], Hematokrit HCT: 0,427 l [0,350..0,470], Stř.obj.ery MCV: 88,0 fl [82,0..98,0], Stř.mn.hem.v ery MCH: 28,2 pg [28,0..34,0], trombocyty PLT: 372 10<sup>9</sup>/l [150..400]

### Dif.stroj. absolutní:

Neutrofilly abs. NE: **8,88** 10<sup>9</sup>/l [2,00..7,00], Lymfocyty abs. LY: **0,76** 10<sup>9</sup>/l [0,80..4,00], Monocyty abs. MO: 0,77 10<sup>9</sup>/l [0,08..1,20], Eozinofily abs. EO: 0,04 10<sup>9</sup>/l [0,00..0,50], Bazofily abs. BA: 0,03 10<sup>9</sup>/l [0,00..0,20]

# Žena, \*1996, Crohnova nemoc

**9/2017** ÚVN ilekolická resekce ( 35 cm TI + 8cm caecoascendens),  
pooperačně povrchový absces rány v pupku - evakuace.

Od **10/2017** i.m. imunoglobuliny (Subcuvia 800 mg i.m. á 1 týden, poté á 14 dní). Indikace: MBL deficit, buněčný imunodeficit, základní dg. autoimunitního onemocnění. Bez závažnějších infekcí (tj. zlepšení proti dřívějším podzimním -zimním problémům).

Koloskopie **1/2018**: st.p. IK resekci. Recidiva na neoterm. ileu a v oblasti anastomózy Rutgeerts 3.

Od **2/2018** zahájena biologická léčba **VDZ** (Entyvio)



# Žena, \*1996, Crohnova nemoc

## Infekční komplikace od 2/2018 (terapie VDZ):

9.2. – 18.5. 2018 bez respiračního infektu, bez potřeby protimikrobiální léčby

od 18.5. subfebrilie provázené významnými artralgiemi, bolesti břicha a průjmy nejsou, avšak FW **71**/hod, FC **2740**, CRP **14,4** – enteropatická arropatie? Medikován hydrochlorochin.

# Žena, \*1996, Crohnova nemoc

## Recentní USG (25.5.2018):

Klička neoterminálního ilea v úseku cca 15cm rigidní bez peristaltiky, lumen úzké s artefakty vzduchu, délka postižení cca 10-15cm, nad postiženým úsekem mírná stagnace obsahu, šíře lumen 19mm. Stěna v postiženém úseku šíře do 4mm, stratifikace setřelá, vaskularizace výrazně zánětlivá ve stěně - grade III dle Limberga ( PD I 72,7 %) , mesenterium hyperechogenní, mehomogenní, četné LU do 8 mm.

**Závěr:** CN - st.p. IK resekci, přetrvávající výrazná zánětlivá aktivita na neoterminálním ileu s úzkým lumen, prestenoticky není stagnace obsahu ani jednoznačná dilatace.



intenzifikace léčby VDZ

# Žena, \*1996, Crohnova nemoc

## Aktuální stav imunitního systému (medikace: Entyvio, Plaquenil, Subcuvia)

### Proteiny akutní fáze:

CRP: **14,4** mg/l [0,0..5,0], SAA: **33,3** mg/l [0,0..6,8]

### Subpopulace LYMFO:

CD3+: 81,2 % [55,0..83,0], CD3+CD4+: 37,7% [28,0..57,0], CD3+CD8+: 21,5 % [10,0..39,0], CD19+: 13,5 % [6,0..19,0], CD3-CD16,56+: 12,7 % [7,0..31,0], CD3+CD16,56+: 7,9 %, CD3+HLADR+: 6,4 %

### Intracel. cytokiny:

IFN $\gamma$ : **42,2** % [17,4..37,9], TNF ALFA: 67,4 % [45,2..68,5], Interleukin 10: 1,0,0 % [10,0..35,0], Interleukin 12: **45,8** % [20,0..40,0], Interleukin 17: 5,2 %

### Krevní obraz-perifer:

Leukocyty WBC: 7,7  $10^9/l$  [4,00..10,00], Erytrocyty RBC: 4,43  $10^{12}/l$  [3,80..5,20], Hemoglobin HGB: 125 g/l [120..160], Hematokrit HCT: 0,384 l [0,350..0,470], Trombocyty PLT: 379  $10^9/l$  [150..400]

### Dif.stroj. absolutní:

Neutrofily abs. NE: 5,79  $10^9/l$  [2,00..7,00], Lymfocyty abs. LY: 1,28  $10^9/l$  [0,80..4,00],]

# Žena, \*1996, Crohnova nemoc

## Závěry

- Recidivující infekce provázené horečkami a neprospíváním od útlého dětství mohly být již projevem incipientního autoimunitního onemocnění – IBD.
- Protrahovaný a někdy až fulminantní průběh těžkých slizničních infekcí byl potencován primární komplementopatií – deficiencí lektinové dráhy aktivace komplementu. (Kovacs M, Papp M, Lakatos PL, et al. Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(2): 134-41. doi: 10.1016/j.crohns.2012.03.008).
- Ačkoliv měly TNFi jasný klinický přínos ke zhojení střeva, vedly k těžké sekundární buněčné imunodeficienci až k imunoparalýze.
- Při léčbě anti-interferiny tato nežádoucí imunosuprese není patrná.