

• 案例分析 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 14. 040

1 例回盲瓣溃疡患者行诊断性抗结核治疗的诊治结局

王斯洲¹, 向 苗¹, 夏榕曦¹, 陈志涛^{2△}

1. 江汉大学医学院, 湖北武汉 430056; 2. 武汉市中心医院消化内科, 湖北武汉 430014

关键词: 克罗恩病; 回盲瓣溃疡; 肠结核; 肠狭窄; 诊断性抗结核治疗

中图分类号: R524

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2023)14-2142-03

克罗恩病(CD)和肠结核(ITB)是胃肠道的慢性肉芽肿性疾病,二者虽然病因不同,但有相似的内镜、影像学及临床表现,因此,鉴别这两种疾病具有挑战性。根据欧洲克罗恩和结肠炎组织指南,结合临床、内窥镜和组织学特征,将患者诊断为 CD^[1]。ITB 的诊断是基于特征性临床和内窥镜特征及活检证实干酪样肉芽肿或涂片培养发现抗酸杆菌^[2]。在结核病流行的国家,上述标准不足以鉴别 CD 和 ITB 的所有病例。在 CD 和 ITB 难以鉴别的情况下,需要进行诊断性抗结核治疗^[1,3-4]。本文介绍 1 例为鉴别 CD 和 ITB 行诊断性抗结核治疗致肠梗阻的 CD 病例,通过查找相关文献,探讨行诊断性抗结核治疗的持续时间和诊断性抗结核治疗对最终诊断为 CD 患者的影响,为患者提供合理有效的治疗方案。

1 临床资料

患者,男,48 岁,因“腹痛伴呕吐 4 d”,于 2021 年 5 月 3 日入住武汉市中心医院消化内科。既往于 2020 年 7 月在外院诊断为回肠末端、回盲瓣多发溃疡,ITB? CD? 目前行诊断性抗结核治疗。辅助检查,2020 年 7 月 9 日于外院行回肠末端活检:(回肠末端组织)慢性中-重度活动性肠炎伴溃疡形成。2020 年 12 月 14 日外院活检:(回盲瓣)慢性重度活动性炎症伴糜烂。2021 年 5 月 1 日外院腹部 CT 检查,右腹部小肠(远段回肠为主)、回盲部肠壁较均匀弥漫性增厚,相邻肠系膜脂肪稍浑浊,小肠轻度扩张,系膜小淋巴结增多,考虑肠道炎性病变可能。血常规、肝功能检查正常,C 反应蛋白 123.81 mg/L。

入院查体:急性面容,腹部膨隆,腹肌紧张,上腹及左侧腹部有压痛及反跳痛,腹部未扪及明显包块,墨菲征阴性,移动性浊音阴性,双下肢不肿。入院后完善相关检查:炎症相关实验室检查,红细胞沉降率:42 mm/h↑,降钙素原未见异常;传染性疾病相关实验室检查,结核感染 T 细胞检测阳性,结核菌素试验(PPD)(+++)。2021 年 5 月 8 日肠道增强 CT:回肠中远段及回盲部肠壁节段性增厚,强化,考虑炎性肠病可能,建议结合临床进行内镜检查,盆腔微量积

液。见图 1。2021 年 5 月 10 日结肠镜检查:回盲瓣变形狭窄、糜烂及不规则溃疡灶,未进入回肠末端,活检 4 块组织(图 2)。结肠镜活检组织:(回盲瓣)黏膜组织呈慢性活动性炎性糜烂,个别隐窝扭曲,间质内可见淋巴细胞、较多浆细胞及少许嗜酸性粒细胞浸润,未查及明确肉芽肿。免疫组织化学检查显示,巨细胞病毒基因检测(-),原位杂交:EB 病毒基因检测(-);分子检测显示:结核分枝杆菌(-)。见图 3。

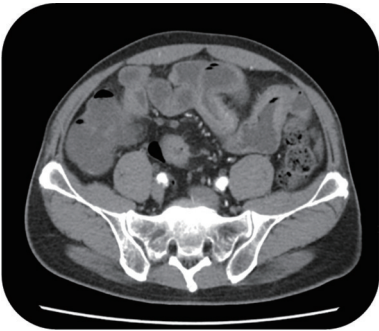


图 1 肠道增强 CT(横断面)



图 2 结肠镜检查

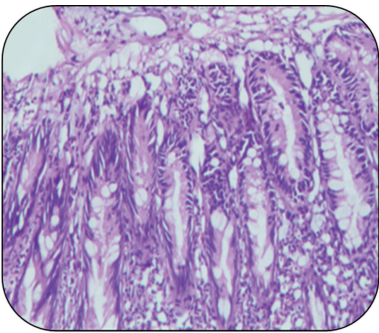


图 3 结肠镜活检病理结果(HE 染色,×10)

△ 通信作者, E-mail: 84485731@qq.com。

住院期间禁食,行抗感染、通便、止痛及补液等对症支持治疗,患者腹痛及呕吐症状较前明显缓解,可解出黄色大便。根据患者临床症状及检查结果,请胃肠外科、营养科、影像科及病理科行多学科诊疗团队讨论,考虑 CD 可能性较大,建议行外科手术治疗,拟回盲部切除,于 2021 年 5 月 28 日在全身麻醉下行腹腔镜下小肠-结肠切除术+小肠-升结肠吻合术。手术标本送病理检查显示:(回盲部及远端回肠)镜下呈慢性活动性肠炎改变,伴局部溃疡形成,黏膜下层、肌层、浆膜层广泛淋巴滤泡增生及神经纤维增生,微小肉芽肿形成,部分肉芽肿多核巨细胞内可见钙化物质,局灶伴纤维化,肠周围淋巴结 52 枚,部分淋巴结内见微小肉芽肿,所见考虑 CD 改变,需结合临床。结核分枝杆菌(一)。见图 4。术后予以抗感染、补液等对症支持治疗,1 个月后患者康复出院。

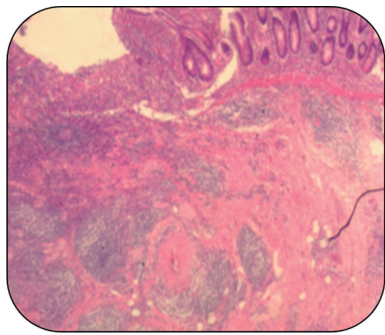


图 4 小肠-结肠切除术后病理检查结果(HE 染色,×10)

患者于 2021 年 10 月 15 日复查,红细胞沉降率 30 mm/h↑,PPD 报告:20 mm×20 mm,结核感染 T 细胞斑点试验阳性。2021 年 10 月 19 日,胶囊内镜表现:所见胃黏膜见散在糜烂,十二指肠未见明显糜烂及溃疡;整个小肠见散在糜烂,小肠黏膜明显充血、肿胀、糜烂。根据患者症状及相关检查,于 2021 年 11 月 3 日开始规律注射维得利珠单抗。目前每日排便 1~2 次,为黄色成形便,无便血,各项实验室检查未见明显异常。

2 讨 论

CD 与 ITB 的鉴别诊断一直是个难题,在结核病流行地区更是一个挑战。虽然 CD 和 ITB 均需要及时进行治疗,但患者如果有潜伏性结核病,在这种情况下使用类固醇治疗将是灾难性的,因此,通过诊断性抗结核治疗就可以避免以上情况。目前有研究表明,诊断性抗结核治疗后的临床表现和内镜检查表现可以有效鉴别^[5]。同时,亚太地区 CD 共识中提到,对于 CD 和 ITB 鉴别困难的患者,只有对诊断性抗结核治疗无反应且随后对 CD 特异性治疗有反应才考虑诊断为 CD^[4]。

对于诊断性抗结核治疗最大的困境是确定诊断性抗结核治疗的持续时间。在 MOULI 等^[5]的研究

中,纳入了 358 例 CD 患者,135 例(37.7%)在最终被诊断为 CD 之前接受了至少 3 个月的抗结核治疗,他们对抗结核治疗的反应与 157 例 ITB 患者进行了比较,到 3~6 个月时,超过 90.0%的 ITB 患者和高达 37.7%的 CD 患者对抗结核治疗有反应。然而,在长达 1 年的抗结核治疗中,ITB 患者仍有反应,而 CD 患者对抗结核治疗的反应不明显,高达 80.0%的患者在随访中恶化。此外,治疗 6 个月时复查结肠镜检查显示 100%的 ITB 患者黏膜愈合,而小于 5%的 CD 患者有内镜反应。他们得出了应该在抗结核治疗的 2~3 个月评估临床症状。对于有反应的患者,抗结核治疗应持续至 6 个月,并且在 6 个月时应进行内镜检查复查以记录黏膜愈合情况,存在临床和内镜反应即可确诊 ITB 的诊断。在 2~3 个月抗结核治疗无反应或恶化的情况下,应进行重复内镜及影像学评估,如果存在活动性疾病,应考虑 CD 的诊断。

诊断性抗结核治疗对 CD 患者的影响一直不明确,本文介绍的患者行诊断性抗结核治疗 9 个月,治疗期间出现了回盲瓣溃疡并狭窄。有研究发现,与未接受诊断性抗结核治疗的患者相比,接受诊断性抗结核治疗的患者狭窄发生率明显升高,并且在长期随访中避免外科手术治疗的机会更低^[6]。狭窄的定义:在计算机断层扫描小肠造影或磁共振小肠造影上定义管腔变窄、肠壁增厚和明确的近端小肠扩张,在结肠镜检查中定义为通过结肠镜检查发现管腔狭窄无法通过^[7]。对这一现象出现的原因进一步剖析,是诊断性抗结核治疗致使 CD 诊断延迟引起的,还是诊断性抗结核治疗的相关药物本身所致。在 BANERJEE 等^[8]纳入 720 例 CD 患者的研究中,CD 的诊断延迟与狭窄的发生及手术的需求相关,而诊断性抗结核治疗是导致诊断延迟的最大因素。但在 GUPTA 等^[6]的研究中,纳入 760 例 CD 患者,其中 221 例患者接受了 6 个月以上的诊断性抗结核治疗,100 例患者未接受诊断性抗结核治疗,证明了诊断延迟对 CD 的疾病行为进展没有影响,认为诊断性抗结核治疗的药物本身才是导致狭窄的主要因素。在另一项研究中,AGGARWAL 等^[9]发现,结核性肠狭窄患者抗结核治疗虽然有黏膜愈合的作用,但仍有 75%的患者仍然存在纤维化狭窄,这就表明抗结核治疗无法解决多数患者的肠道纤维化这一动态过程,而诊断性抗结核治疗可能加速 CD 患者肠道纤维化的发展,需要进一步去探索抗结核治疗促纤维化作用的机制。

PEYRIN-BIROULET 等^[10]创造了“early CD”这一术语,定义必须是在符合 CD 诊断标准的基础上,病程短于 18 个月;确诊的 CD 患者没有接受过足以影响该病自然病程的药物(硫唑嘌呤、氨甲蝶呤和生物制剂)治疗。SCHOEPPF 等^[11]的一项研究表明,诊断

延迟的时间与肠狭窄和肠道手术的发生呈正相关,他们观察到,在症状出现 1 年内行 CD 特异性治疗,对疾病的结果有明显改善,这证实了“early CD”这一概念,同时表明了早期 CD 特异性治疗对于 CD 患者的重要性。

因此,为了 CD 患者治疗的及时性,同时避免肠狭窄出现,需要重新考虑是否以诊断性抗结核治疗来鉴别 CD 和 ITB。在之前的一项研究中发现,与 CD 患者比较,ITB 患者外周血中 $CD4^{+}CD25^{+}FOXP3^{+}T$ 细胞频率增加^[12],进一步研究有机会成为鉴别 CD 和 ITB 的生物标志物之一。有研究表明,CT 检查坏死淋巴结是 ITB 独有的,而内脏脂肪增加和长段受累的组合是 CD 独有的,这些特征也可以对 CD 和 ITB 进行鉴别^[13]。但是就目前而言,这些可能用于鉴别的指标不具有排他性,且样本量不够大,仍然需要在大部分患者中以诊断性抗结核治疗来鉴别。

总之,诊断性抗结核治疗与 CD 患者出现肠狭窄有关,可能是诊断延迟或者抗结核药物本身导致的。关于诊断性抗结核治疗,需要关注抗结核治疗药物使用的持续时间,并及时明确抗结核治疗的效果以鉴别 CD 和 ITB。CD 患者应尽早行特异性治疗,ITB 患者继续行抗结核治疗,避免肠道纤维化进展,以减少外科手术。另外,需要进一步研究在诊断性抗结核治疗期间行抗纤维化特效治疗药物能否延缓肠道纤维化,减少肠狭窄的情况出现。同时,需要继续探索是否有新的生物指标及模型建立或是影像学指标来更有效地鉴别 CD 和 ITB。

参考文献

- [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]. J Crohns Colitis, 2017, 11(1): 3-25.
- [2] KEDIA S, DAS P, MADHUSUDHAN K S, et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(4): 418-432.
- [3] NAKASE H, UCHINO M, SHINZAKI S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(6): 489-526.
- [4] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. Lancet, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- [5] MOULI V P, MUNOT K, ANANTHAKRISHNAN A, et al. Endoscopic and clinical responses to anti-tubercular therapy can differentiate intestinal tuberculosis from Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(1): 27-36.
- [6] GUPTA A, MOULI V P, MOHTA S, et al. Antitubercular therapy given to differentiate Crohn's disease from intestinal tuberculosis predisposes to stricture formation[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(11): 1611-1618.
- [7] INOUE A, BARTLETT D J, SHAHRAKI N, et al. Predicting risk of surgery in patients with small bowel Crohn's disease strictures using computed tomography and magnetic resonance enterography[J]. Inflamm Bowel Dis, 2022, 28(11): 1677-1686.
- [8] BANERJEE R, PAL P, GIRISH B G, et al. Risk factors for diagnostic delay in Crohn's disease and their impact on long-term complications: how do they differ in a tuberculosis endemic region? [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(10): 1367-1374.
- [9] AGGARWAL P, KEDIA S, SHARMA R, et al. Tubercular intestinal strictures show a poor response to anti-tuberculous therapy[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(10): 2847-2856.
- [10] PEYRIN-BIROULET L, BILLIOUD V, D'HAENS G, et al. Development of the paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(12): 1770-1776.
- [11] SCHOEPPFER A M, DEHLAVI M A, FOURNIER N, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(11): 1744-1753.
- [12] TIWARI V, KEDIA S, GARG S K, et al. $CD4^{+}CD25^{+}FOXP3^{+}T$ cell frequency in the peripheral blood is a biomarker that distinguishes intestinal tuberculosis from Crohn's disease[J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0193433.
- [13] KEDIA S, MADHUSUDHAN K S, SHARMA R, et al. Combination of increased visceral fat and long segment involvement: development and validation of an updated imaging marker for differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(6): 1234-1241.

(收稿日期: 2022-10-28 修回日期: 2023-03-22)