

Interesting Case

(Crohn disease with multiorgan abscesses)

A 5-year-old girl with prolonged fever and mucous bloody diarrhea

27 มีนาคม 2558

พญ.ภณิดา แสงศักดิ์ และ รศ.วรรณุช จงศรีสวัสดิ์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เด็กหญิงอายุ 5 ปี 11 เดือน สัญชาติไทย ภูมิลำเนาและที่อยู่ปัจจุบัน ชลบุรี

อาการสำคัญ : มีไข้มา 6 สัปดาห์

ประวัติปัจจุบัน :

- 6 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ต่ำๆ ตอนเย็น ไม่มีน้ำมูกไม่ไอ ไม่มีถ่ายเหลว กินอาหารแล้วอาเจียน เป็นอาหารที่กิน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกระเพาะอาหารและลำไส้อักเสบ รักษาโดยให้สารน้ำทาง IV
- 4 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ ไอมีเสมหะ อาเจียน ไปรักษาที่ รพ.เอกชน รับไว้รักษาที่ รพ.10 วัน วินิจฉัยว่าเป็นปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย รักษาโดยให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ Cefotaxime, Clarithromycin, Clindamycin เป็นเวลา 10 วัน และเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน Augmentin ชนิดกิน ต่อเนื่อง 10 วัน
- 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล หลังกลับบ้าน ยังมีไข้ต่ำๆ ทุกวัน เริ่มสังเกตว่าตำแหน่งที่เคยได้สารน้ำที่หลังมือขวา มีตุ่มแดงขึ้น ไปรักษาที่ รพ.เอกชน วินิจฉัยว่าเป็นผิวหนังอักเสบ และภาวะช็อค รักษาโดยให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ Cefazidime, Cloxacillin, Amikacin
- 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ยังมีไข้สูง 40°C ไอเล็กน้อย เริ่มมีอาการท้องอืด ตรวจร่างกายพบน้ำในช่องท้อง

ประวัติปัจจุบัน (ต่อ)

Ultrasonography of whole abdomen: Multiple subcentimeter hypoechoic lesions scattered in spleen and right kidney, such findings in combination with history of leukocytosis may be microabscesses.

ตรวจร่างกายเบื้องต้น :

General appearance: An active Thai girl, BW 17 kg (P10-25), height 115.5 cm (P50-75)

Vital signs: BT 39.2°C, PR 140 /min (full), RR 30/min, BP 95/52 mmHg

Skin and appendage: 0.5x0.5-cm erythematous nodule at dorsum of right hand, 0.5x0.5-cm pustular lesion at dorsum of left hand, no fluctuation, no clubbed fingers

HEENT: mild pallor, mild jaundice, no oral ulcer, pharynx-not injected, tonsil right 1+, left- not enlarged, multiple dental caries, impact cerumen both ears, no post-nasal drip

Heart & lungs: unremarkable

Abdomen: mild distension, abdominal circumference 48.5 cm, active bowel sound, no tenderness, no guarding, liver 1 cm BRCM (span 8 cm), spleen-not palpable

Extremities: pitting edema both legs 1+

Neurological exam: 3 mm pupils BRTL, motor grade V all, clonus-negative, reflex 2+,

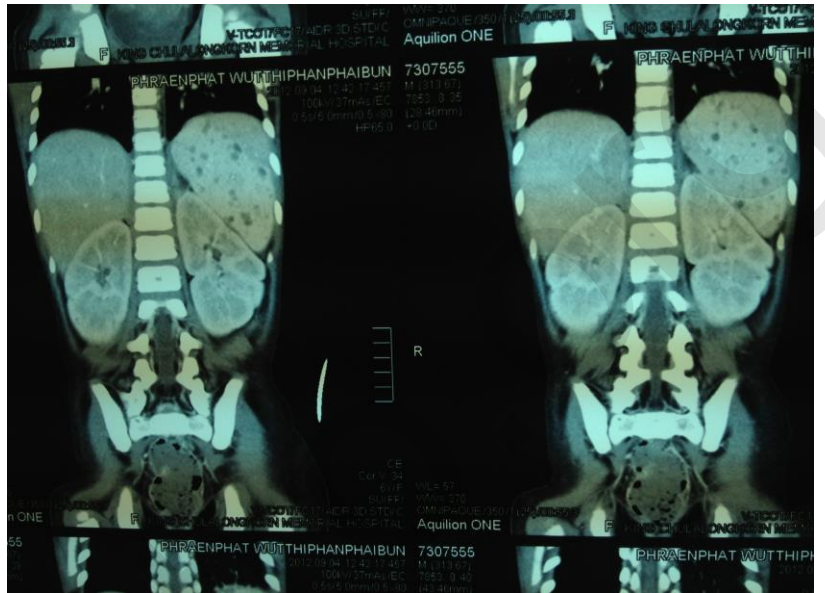
No stiffness of neck, Babinski-dorsiflexion

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ :

- CBC (24/8/55): Hb 6.5 g/dL, Hct 20.7%, MCV 70.6 fL,
WBC 23,210/cu mm (N 89, L 8.4, M 2.1, B 0.1%), platelets 109,000/cu mm
- UA : Sp.gr. 1.005, pH 7.0; protein, sugar, ketone-negative; WBC 1-2, RBC 0-1/HPF,
Few bacteria/HPF
- ESR 69 mm/h, CRP 136 mg/L
- LFT : TB 2.61, DB 2.52 mg/dL; AST 28, ALT 20, ALP 334 U/L; albumin 1.9, globulin 2.9 g/dL
- Hemoculture : no growth
- Hemoculture for TB : no growth
- Hemoculture for fungus : no growth
- Pus culture from skin lesion : no growth

CT abdomen

- Hepatosplenomegaly and nephromegaly with multiple small hypodense lesions in spleen and kidneys compatible with infection with microabscesses.
- 3 ill-defined hypodense lesions in hepatic segment V and VII, up to 1.9x2.1 cm as described, probably early abscess formation.
- Multiple subcentimetered hepaticoduodenal, aortocaval, left paraaortic, mesenteric and right paracolic nodes, up to 0.9 cm



Problem list:

- Fever with multiple microabscesses at spleen and kidney
- Hepatosplenomegaly
- Anemia
- History of recurrent respiratory infection
- History of recurrent vomiting and abdominal pain

Differential diagnoses:

- Infectious condition
 - Bacterial abscesses
 - Mycobacterial abscesses
 - Fungal abscesses
 - Pneumocystis
 - Echinococcus
- Splenic neoplasm
 - Lymphoid neoplasms
 - Lymphangioma
 - Hamatoma
 - Malignant vascular neoplasm of the spleen : angiosarcoma : fever, fatigue, weight loss, splenomegaly
- R/O immunodeficiency

Initial treatment:

- Empirical antibiotics
- Ceftazidime 100 mg/kg/day
 - Amikacin 15 mg/kg/day
 - Cloxacillin 100 mg/kg/day

Further investigations

- Bone marrow aspiration :
 - Normocellularity marrow. Megakaryocytes seen, M: E ratio = 5:1. Erythroid series-decreased. Normal myeloid series and normal maturation. Increased plasma cells and histiocytes, no phagocytic activity. No abnormal blast cell. Slightly increased eosinophils and basophils.
 - Wright stain – Budding yeast
- Bone marrow biopsy :
 - Normocellular trilineage marrow with relative myeloid hyperplasia.
 - Decreased erythroid precursors.
 - No histologic evidence of malignancy.
- Fine-needle aspiration under ultrasound-guided at splenic abscess

Fungal culture: *Candida parasilosis*

Diagnosis: Invasive fungal infection → Start Amphotericin B

Investigations for primary immune deficiency

- B-cell : Flow cytometry- normal

Ig level - normal

Function : AntiHBsAg (43.5 mIU/mL) - normal

- Phagocyte : DHR - normal

- T-cell : PHA - normal

skin test to PPD - neg (0 mm)

skin test to HBV & TT - neg

- C3 – 11 mg/dL

- C4 – 39 mg/dL

- CH 50 – 25.9 U/mL

- ANA < 1: 80

- Anti dsDNA < 100 IU/mL

- Anti smith < 20 U/mL

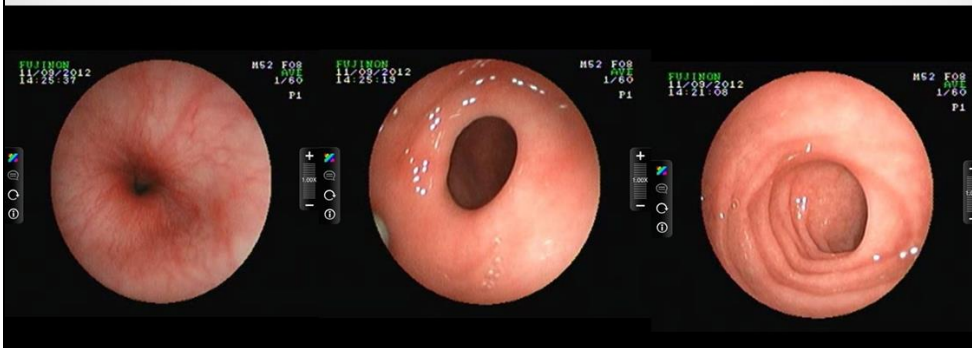
Clinical course:

ขณะผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย Amphotericin B เป็นเวลา 2 สัปดาห์

ผู้ป่วยยังคงมีไข้สูงและมีอาการถ่ายอุจจาระเหลวมีมูกเลือด 2-3 ครั้ง/วัน

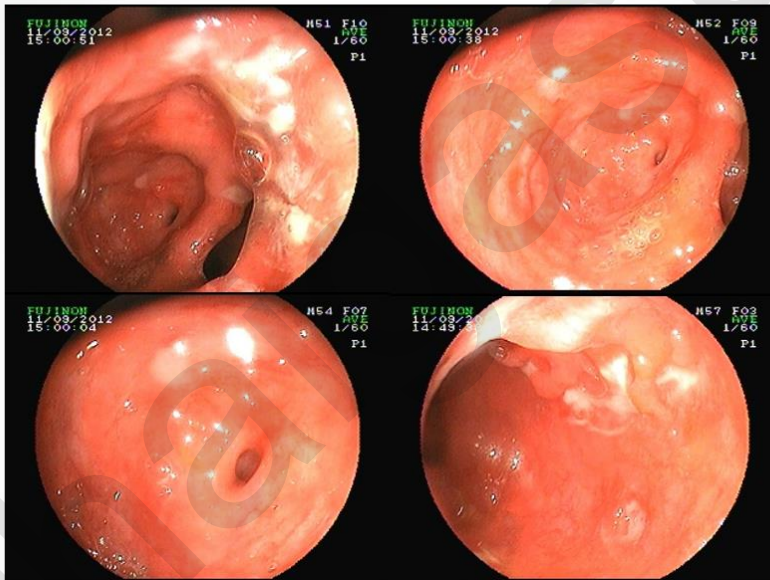
- Stool exam : RBC >300/HPF, WBC 200-300/HPF, parasite-not found
- Stool occult blood : positive
- Stool culture : negative for enteric pathogens
- Stool for fungus : negative
- IHA for *E. histolytica* – neg
- *C.difficile* toxin – neg
- Stool AFB-negative, modified AFB-negative

Upper endoscopy



Esophagus : normal mucosa
Stomach : normal mucosa, no ulcer
Duodenum : normal mucosa

Colonoscopy

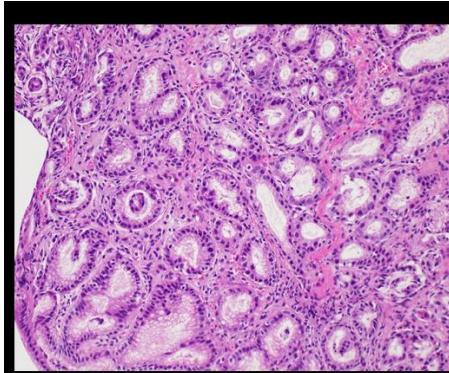


Ileum : normal mucosa
Colon : Discrete areas of erythema, edema, multiple linear and serpiginous ulcers.
Anus : skin tag with healed anal fissure.

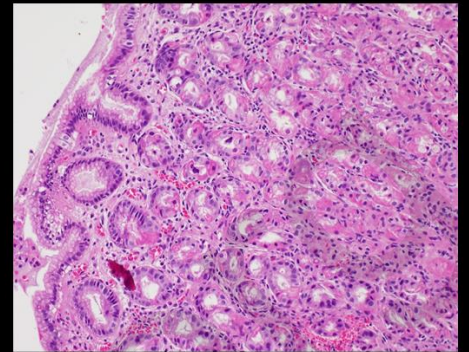
Pathology

Stomach and duodenum

- Nonspecific gastritis and duodenitis
- No organism seen



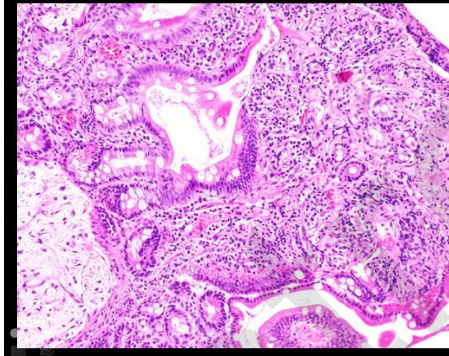
Antrum - nonspecific gastritis



Body - nonspecific gastritis

Ileal

- Acute ileitis

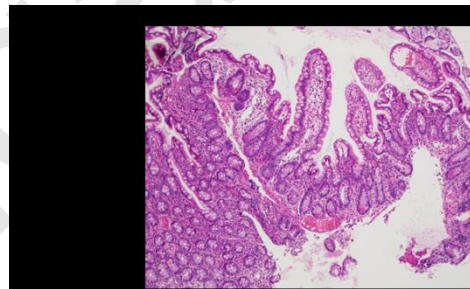


Duodenum – chronic duodenitis

Colon, biopsy

- Moderate chronic and acute colitis
- Granuloma (histiocytic aggregation)
- Ulcer

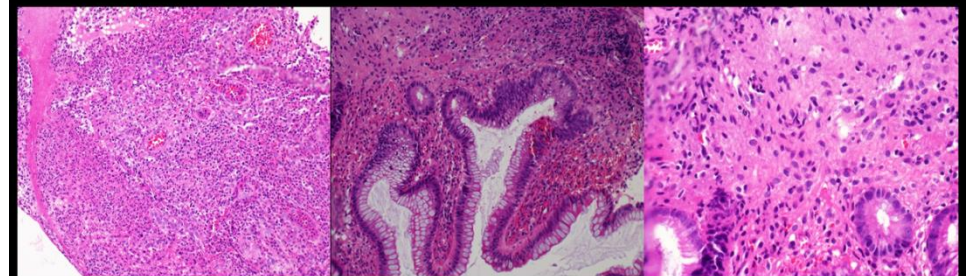
- Negative PCR-MTB study, CMV study
- Negative AFB and mAFB
- Suspicious fungal organism via GMS stain
- pANCA : weakly positive



Ileum – acute ileitis



Ileum - cryptitis



Colon - ulcer

chronic colitis

granuloma

Suspected Inflammatory

bowel disease

Diagnosis: Crohn disease

Start Sulfasalazine (500 mg) 1 tab PO bid pc

หลังจากนั้น อาการผู้ป่วยดีขึ้น ถ่ายอุจจาระลดลง เป็นก้อน และไม่มีมูกเลือด

Date	Abd pain/ Stool	Wt (kg)	ESR	Prednisolone (5 mg)	Azathioprine (50 mg)	Mesalazine (500 mg)	Infliximab
10/55	-/form 1/day	17→ 15	102			1 x 2 (66 MKD)	
11/55	-/diarrhea	14.5	88	3 x 1 (1 MKD)	½ x 1 (1.5 MKD)	1 x 2 (66 MKD)	
12/55	+/form 1/day	16	51	3 x 1 (1 MKD)	½ x 1 (1.5 MKD)	1 x 2 (60 MKD)	
02/56	-/form 1-2/day	17.2	29	2 x 1 (0.6 MKD) → tape off	¾ x 1 (2.1 MKD)	1 x 2 (60 MKD)	
03/56	Oral ulcer anal ulcer	16.5	55	3 x 1 (1 MKD)	¾ x 1 (2.1 MKD)	1 x 3 (88 MKD)	100 mg (1)
04/56	-/form 1/day	17	16	2 x 1 (0.6 MKD)	¾ x 1 (2.1 MKD)	1 x 3 (88 MKD)	100 mg (2)
05/56	-/form 1/day	18	22	1 x 1 (0.3 MKD)	¾ x 1 (2.1 MKD)	1 x 3 (88 MKD)	100 mg (3)
06/56	-/form 1/day	17	16	1 x AD (0.15 MKD)	¾ x 1 (2.1 MKD)	1 x 3 (88 MKD)	100 mg (q6wk)
08/56	-/form 1/day	17.5	45	1 x AD (0.15 MKD)	¾ x 1 (2.1 MKD)	1 x 3 (88 MKD)	100 mg
10/56	-/form 1/day	19	17	½ x AD → off	1 x 1 (2.6 MKD)	1 x 3 (80 MKD)	100 mg
12/56	+/mucous 2/day	18.4	46	1 x AD (0.15 MKD)	1 x 1 (2.6 MKD)	1 x 3 (80 MKD)	100 mg (q8wk)

Relationship of IBD & PID

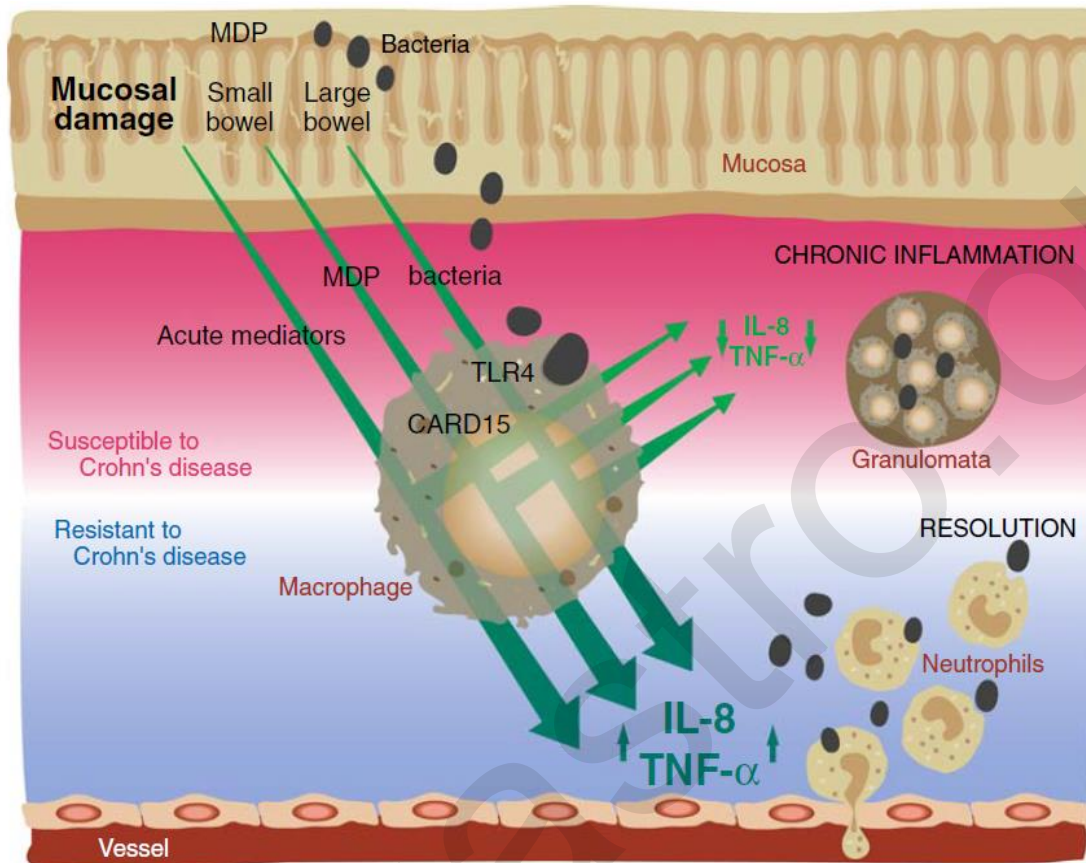
- Impaired acute inflammatory immune response → incomplete removal of bacteria and foreign material in the gut → chronic inflammation.
- Defect in tight control mechanisms and IL-10 producing regulatory T-cells
- Macrophages from IBD patients have impaired release of pro-inflammatory cytokines.
- IL-10 receptor deficient patient with clinical of IBD was in remission after haematopoietic stem cell transplantation
- CGD, WAS & IPEX patients have Crohn-like enterocolitis

Genetic susceptibility to Crohn disease

Table 1 Select number of genes associated with increased susceptibility to IBD (after van Limbergen et al. 18)

Function	Genes
Autophagy	<i>ATG16L1, IRGM, LRRK2</i>
Pattern-recognition receptors	<i>CARD9, NOD2, TLR4</i>
Th17 cell differentiation	<i>CCR6, ICOSLG, IL23R, JAK2, STAT3</i>
Maintenance of the epithelial barrier	<i>DLG5, DMBT1, ITLN1, OCTN1&2, ORMDL3, PTGER4, XPB1</i>
Shaping immune responses	<i>HLA region, IL12B, IL18RAP, IRF5, MST1, NKX2-3, PTPN22, TNFSF15</i>

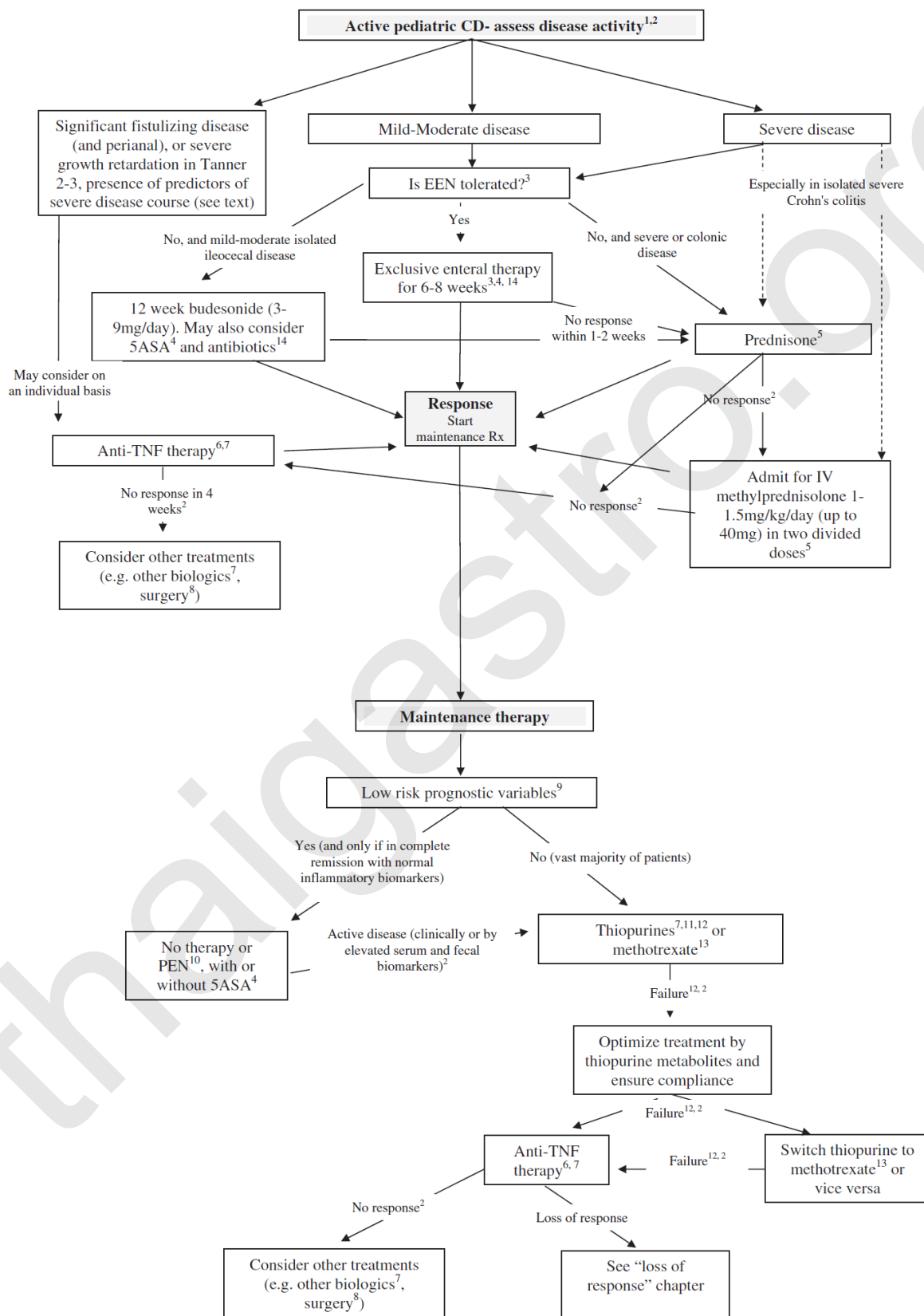
Mechanisms involved in the pathogenesis of Crohn disease



Congenital disorders of phagocyte function associated with Crohn-like IBD

Disorder	Mechanism
Diminished neutrophil numbers	
Congenital neutropaenia	Completely arrested myelopoiesis
Cyclical neutropaenia	Transiently arrested myelopoiesis
Autoimmune neutropaenia	Anti-neutrophil antibodies
Impaired phagocyte migration	
Leukocyte adhesion deficiency-1	Integrin deficiency abrogating endothelial transmigration
Impaired respiratory burst	
Chronic granulomatous disease	Absent or attenuated NADPH oxidase enzyme
Glycogen storage disease-1b	Lack of substrate
Impaired delivery of digestive enzymes	
Chediak-Higashi syndrome	Aberrant vesicle trafficking
Hermansky-Pudlak syndrome	Aberrant vesicle trafficking

Therapeutic paradigm for pediatric Crohn's disease (excluding perianal disease)



References

1. Chronic Inflammatory Bowel Disease. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease 5th edition.
2. CN Bernstein, et al. Inflammatory bowel disease: a global perspective. WGO Global Guideline 2009.
3. D Turner, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. JPGN 2012; 55: 340-61.
4. FM Rummelle, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis 2014; 8: 1179–1207.
5. JB Daniel, et al. Crohn's Disease: an Immune Deficiency State. Clinic Rev Allerg Immunol 2010; 38:20–31.
6. E Glocker, B Grimbacher. Inflammatory bowel disease: is it a primary immunodeficiency? Cell Mol Life Sci 2012; 69:41–8.