

Det utförs alltför många onödiga appendektomier

Leukocyträkning och CRP-bestämning skulle ge en säkrare diagnos

II Diagnostiseringen av appendicit är fortfarande svår och förblir kanske det vanligaste diagnostiska problemet i klinisk kirurgi. Förhöjda värden avseende leukocyter och C-reaktivt protein (CRP) fastställer inte effektivt diagnosen vid akut appendicit. Hos vuxna är det mycket osannolikt att akut appendicit föreligger när både leukocyt- och CRP-värden är normala, även om de kliniska symtomen tyder på akut appendicit. En fjärdedel av alla onödiga appendektomier skulle kunna undvikas om man vågade lita på denna slutsats.

Hos barn innebär dock inte normala leukocyt- och CRP-värden att man kan utesluta akut appendicit.

Svårt diagnostiskt problem

Det vanligaste diagnostiska problemet i klinisk kirurgi är sannolikt en patient med smärta i högra nedre delen av buken. Appendicit eller inte? Avgörandet är fortfarande svårt – och alltför ofta felaktigt. Precisionen i diagnostiken av akut appendicit har förbättrats endast marginellt under de senaste årtiondena [1-3]. De klassiska symtomen vid akut appendicit, dvs smärta vid McBurneys punkt och leukocytos, har en diagnostisk precisionsnivå på mindre än 80 procent, och även om man inkluderar radiologiska tekniker, såsom ultraljudsundersökning, datortomografi eller skintigrafi, når precisionen vanligen inte 90 procent [3-7]. Resultaten är särskilt otillfredsställande i tre patientgrupper: barn, kvinnor i fertil ålder och äldre [8].

Enligt vår undersökning för sju år sedan var den generella precisionen i diagnostiken av akut blindtarmsinflammation 79 procent vid Åbo Universitetscentralsjukhus [6]. Alltför ofta (om än inte alltid) fann man en oinflammerad appendix vid appendektomi när leukocytantal och CRP-värde hade varit normala före operationen. Det fick oss att titta på de preoperativa värdena avseende leukocytantal och CRP hos patienter som hade opererats på grund av klinisk misstanke om akut appendicit.

Vi har nyligen närmare studerat denna fråga avseende tre patientgrupper: barn [9], kvinnor i fertil ålder [10] och äldre patienter [11]. För att minska antalet onödiga appendektomier ville vi ha svar på den specifika frågan: Kan en patient med icke förhöjda värden för leukocytantal och CRP ändå ha drabbats av akut appendicit?

SAMMANFATTAT

Hos vuxna är det mycket osannolikt att patienter med normalt leukocytantal och normalt CRP-värde har akut appendicit. Därför rekommenderas inte appendektomi hos vuxna patienter där dessa värden är normala.

En fjärdedel av de appendektomier som visar sig onödiga skulle kunna undvikas om man vågade lita på denna slutsats.

Hos barn utesluter dock inte ett normalt leukocytantal och ett normalt CRP-värde en akut blindtarmsinflammation.

I det följande summeras resultaten av våra studier avseende värdet av leukocyträkning och CRP-bestämning vid diagnostisering/exkludering av akut appendicit.

Experimentprotokoll

Samtliga patienter opererades för misstänkt akut appendicit vid Åbo Universitetscentralsjukhus. I alla tre studierna inkluderades två grupper av konsekutiva patienter: de som hade en oinflammerad appendix vid appendektomin och de som vid appendektomin visade sig ha akut appendicit. Diagnosen konfirmerades i samtliga fall genom histologisk undersökning av appendix. Eftersom en lätt inflammation orsakas av dränage av exsudat in i appendix från en mer proximalinflammation, t ex ileit, krävde den histologiska diagnosen av akut appendicit att appendix muscularisskikt var involverat.

Blodprov togs från patienterna när de skrivits in på sjukhuset. Hos de få patienter som genomgick appendektomi efter en observationsperiod togs dessutom blodprov efter denna period, men preoperativt, för laboratoriemätningar. Leukocytantal bestämdes i en elektronisk cellräknare (Coulter Counter T 890, Coulter Electronics, Hialeah, Florida). CRP-koncentrationen mättes genom immunturbidimetri (Hitachi 717, Hitachi, Tokyo, Japan). Leukocytantal och CRP presenteras som genomsnitt \pm SEM. Den övre gränsen i referensintervallet för

Tabell I. Genomsnittligt leukocytantal och CRP-värde \pm SEM hos barn, kvinnor i fertil ålder och äldre patienter som genomgick appendektomi efter klinisk misstanke om akut appendicit.

	Leukocytantal, $\times 10^9/l$	CRP, mg/l
<i>Barn</i>		
Oinflammerad appendix	10,2 \pm 0,4	31 \pm 4
Akut appendicit	15,0 \pm 0,4	30 \pm 4
<i>Kvinnor i fertil ålder</i>		
Oinflammerad appendix	10,6 \pm 0,4	29 \pm 4
Akut appendicit	13,7 \pm 0,4	42 \pm 4
<i>Äldre</i>		
Oinflammerad appendix	11,4 \pm 1,4	75 \pm 28
Akut appendicit	14,1 \pm 0,6	90 \pm 9

Tabell II. Fördelning (procent) av patienterna (barn, kvinnor i fertil ålder, äldre) med en oinflammerad appendix respektive med akut appendicit i grupperna 1–4 utgående från preoperativt leukocytantal och CRP-värde. Grupp 1 = båda värdena normala; Grupp 2 = endast ökat leukocytantal; Grupp 3 = endast ökat CRP-värde; Grupp 4 = båda värdena förhöjda.

	Grupp 1	Grupp 2	Grupp 3	Grupp 4
<i>Barn</i>				
Oinflammerad appendix	34	23	19	24
Akut appendicit	7	45	5	43
<i>Kvinnor i fertil ålder</i>				
Oinflammerad appendix	24	37	12	27
Akut appendicit	0	37	10	53
<i>Äldre</i>				
Oinflammerad appendix	20	20	20	40
Akut appendicit	0	10	11	79

leukocytantal var $9 \times 10^9/l$ för kvinnor och $10 \times 10^9/l$ för män; det övre referensvärdet för CRP var 10 mg/l. I samtliga tre studier delades såväl patienterna med en oinflammerad appendix som de med akut appendicit in i fyra grupper utifrån preoperativt leukocytantal och CRP-värde:

- Grupp 1 hade både normalt leukocytantal och normalt CRP-värde.
- Grupp 2 hade förhöjt leukocytantal och normalt CRP-värde.
- Grupp 3 hade förhöjt CRP-värde och normalt leukocytantal.
- Grupp 4 hade både förhöjt leukocytantal och förhöjt CRP-värde.

Andelen patienter i procent i dessa fyra grupper beräknades dels hos dem med oinflammerad appendix, dels hos dem med akut appendicit. Genom denna uppdelning ville vi göra klart vad som är typiska preoperativa kombinationer av leukocytantal och CRP hos patienter med oinflammerad appendix respektive akut appendicit.

Resultat

Tabell I visar genomsnittsvärden \pm SEM för leukocytantal och CRP hos patienter med oinflammerad appendix respektive dem med akut appendicit. Det genomsnittliga leukocytantalet

visade sig i alla tre patientpopulationerna vara högre hos patienter med akut appendicit än hos dem med oinflammerad appendix. Ökningen av CRP-värdet vid akut appendicit var dock bara antydd hos kvinnor i fertil ålder, medan det hos äldre och hos barn inte sågs några skillnader när CRP-värden jämfördes mellan dem med akut appendicit och dem med oinflammerad appendix.

Tabell II visar fördelningen (i procent) av patienter med oinflammerad appendix respektive akut appendicit i Grupp 1–4 avseende de preoperativa leukocyt- och CRP-nivåerna. Såväl hos barn som hos kvinnor i fertil ålder och hos äldre är alla fyra grupperna ganska lika representerade bland patienter med oinflammerad appendix. Vid akut appendicit, däremot, hör det stora flertalet av patienterna antingen till Grupp 2 eller till Grupp 4. De mest iögonenfallande fynden är att det bland kvinnor i fertil ålder och bland äldre inte fanns några patienter med akut appendicit som preoperativt hade haft båda värdena normala (Grupp 1). Däremot hade 7 procent av barnen med akut appendicit haft normala värden på båda proven preoperativt.

Fortfarande svårt att diagnostisera akut appendicit

Det är fortfarande svårt att diagnostisera akut appendicit. Trots tillgång till moderna diagnostiska redskap – ultraljud, datorsomografi, magnetisk resonanstomografi, skintigrafi – har den generella precisionen i diagnostiken av akut appendicit inte förbättrats så mycket under de senaste årtiondena. Detta beror sannolikt på att dessa nya metoder antingen inte är helt lätta att införa kliniskt på alla sjukhus eller inte är tillgängliga vid alla tidpunkter på grund av brist på personal eller apparatresurser. På liknande sätt är laparoskopi, som vanligtvis görs under generell anestesi, en alltför invasiv metod när det gäller att ställa diagnos på alla patienter med buksmärta. Traditionella laborietest, såsom leukocyträkning och CRP-värden, speglar inflammatoriska reaktioner, är lätta att genomföra, är non-invasiva för patienten och skulle kunna vara tillgängliga vid alla tidpunkter vid alla sjukhus som har en kirurgisk enhet.

Våra resultat visade att preoperativt var antingen leukocytantal eller CRP-värde, eller båda dessa värden, förhöjda hos alla vuxna patienter med akut appendicit, medan båda dessa värden var normala preoperativt hos en fjärdedel av patienterna i gruppen med oinflammerad appendix vid appendektomitillfället. Samtliga vuxna patienter som opererats på grund av klinisk misstanke om akut appendicit visade sig således vid appendektomin ha en oinflammerad blindtarm, även om de preoperativa värdena avseende leukocytantal och CRP varit normala. En fjärdedel av de onödiga appendektomierna kunde ha undvikits om man hade litat på ett oförhöjt laborietest som prediktivt värde.

Bland de patienter som genomgick en onödig appendektomi hade de flesta haft ospecifik magsmärta, några hade ruptur på en ovariecysta, några få hade urinvägsinfektion, en liten fettnekros i bukhinnan eller lymfadenit i mesenteriet. Ingen av dessa patienter skulle ha behövt kirurgisk intervention, utan borde ha behandlats med noggrann klinisk uppföljning och ytterligare leukocyt- och CRP-mätningar under observationsperioden. Om de kliniska symtomen och tecknen på akut appendicit hade fortsatt, och leukocytantal och/eller CRP-värde ökat över den övre gränsen för referensintervallet, borde patienten ha laparoskopierats för att erhålla en säker diagnos. Annars skulle den noggranna kliniska uppföljningen ha fortsatt och ytterligare blodprov tagits för leukocyträkning och CRP-mätning.

Ändrat vår egen behandlingsstrategi

Vi har ändrat vår egen behandlingsstrategi enligt detta, och våra erfarenheter hittills är mycket uppmuntrande. Baserat på

dels resultaten av en avhandling av Staffan Eriksson [12], dels ett senare vetenskapligt arbete av samma grupp [13] som handlar om vilken roll leukocyträkning, CRP, ultraljud och datortomografi har i diagnostiken av akut appendicit, har våra kolleger i Stockholm haft möjlighet att förbättra sin diagnostiska precision vid akut appendicit upp till 93 procent [Staffan Eriksson, pers medd, 1999], vilket är en mycket hög nivå jämfört med andra centra.

Mätning av leukocytantal har tidigare rapporterats vara ett känsligare laboratorietest än mätning av CRP-värde vid diagnostiseringen av akut appendicit [6, 14-16]. Resultaten av våra studier stöder detta. Under det akuta förloppet är ett ökat leukocytantal en mycket tidig markör för blindtarmsinflammation. Först senare, om inflammationen får ett mer utdraget förlopp med blindtarmsperforation eller abscessbildning, ökar markörer som CRP [6, 14-16]. Leukocytantalet ökar emellertid inte mer [6, 15, 17].

Appendicit hos barn

Hos barn med misstänkt akut blindtarmsinflammation visade sig normala leukocyt- och CRP-värden inte innebära att akut appendicit kunde uteslutas. Skillnaden mellan vuxna och barn i detta avseende kan bero på olikheter i hur de två patientgrupperna reagerar under akutfasen; hos vuxna patienter var CRP-värdena något högre hos patienter med akut appendicit än hos dem med oinflammierad appendix, medan CRP-värdena i detta fall inte var användbara markörer hos barn. Däremot skilde leukocytantalet effektivt patienter med oinflammierad blindtarm från dem med akut appendicit när det gällde både vuxna patienter och barn.

Appendicit tidigt i barndomen förblir en särskild utmaning. I en nyligen publicerad rapport om barn under skolåldern som opererats för misstänkt akut appendicit var den diagnostiska precisionen lägre än 50 procent [18]. Det är av klinisk betydelse att det i litteraturen finns otaliga studier som visar att akut appendicit är ovanlig hos barn under 2 års ålder. Resultatet av vår studie var i överensstämmelse med dessa rapporter, eftersom det i vår serie omfattande 100 konsekutiva barn med akut appendicit inte fanns någon patient under 2 års ålder.

Referenser

1. Lewis FR, Holcroft JW, Boey J, Dunphy JE. Appendicitis: a critical review of diagnosis and treatment in 1 000 cases. *Arch Surg* 1975;110:677-84.
2. Berry J Jr, Malt RA. Appendicitis near its centenary. *Ann Surg* 1984;200:567-75.
3. Delany HM. Appendicitis: trends and risks, 1996. *J Assoc Acad Minor Phys* 1996;7:70-7.
4. van Dieijen-Visser MP, Go PMNYH, Brombacher PJ. The value of laboratory tests in patients suspected of acute appendicitis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29:749-52.
5. Andersson RE, Hugander A, Thulin AJ. Diagnostic accuracy and perforation rate in appendicitis: association with age and sex of the patients and with appendectomy rate. *Eur J Surg* 1992;158:37-41.
6. Grönroos JM, Forsström JJ, Irjala K, Nevalainen TJ. Phospholipase A2, C-reactive protein and white blood cell count in the diagnosis of acute appendicitis. *Clin Chem* 1994;40:1757-60.
7. Balthazar EJ, Birnbaum BA, Yee J, Megibow AJ, Roshkow J, Gray C. Acute appendicitis: CT and US correlation in 100 patients. *Radiology* 1994;190:31-5.
8. Korner H, Sondenaa K, Soreide JA, Andersen E, Nystedt A, Lende TH, et al. Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: age-specific and sex-specific analysis. *World J Surg* 1997;21:313-7.
9. Grönroos JM. Do normal leucocyte count and C-reactive protein value exclude acute appendicitis in children? *Acta Paediatr* 2001;90:649-51.
10. Grönroos JM, Grönroos P. A fertile-aged woman with right lower abdominal pain but unelevated leukocyte count and C-reactive protein – acute appendicitis is very unlikely. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:437-40.
11. Grönroos JM. Is there a role for leukocyte and CRP measurements in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly? *Maturitas* 1999;31:255-8.
12. Eriksson S. Acute appendicitis. A study on diagnostic accuracy and conservative treatment with antibiotics [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institutet; 1994.
13. Styruud J, Eriksson S, Segelman J, Granström L. Diagnostic accuracy in 2 351 patients undergoing appendectomy for suspected acute appendicitis: a retrospective study 1986-1993. *Digest Surg* 1999;16:39-44.
14. Marchand A, van Lente F, Galen RS. The assessment of laboratory tests in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Clin Pathol* 1983;80:369-73.
15. Eriksson S, Granström L, Carlström A. The diagnostic value of repetitive preoperative analyses of C-reactive protein and total leukocyte count in patients with suspected acute appendicitis. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1145-9.
16. Gurleyik E, Gurleyik G, Unalmiser S. Accuracy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1270-4.
17. Grönroos JM, Grönroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg* 1999;86:501-4.
18. Paaajanen H, Somppi E. Early childhood appendicitis is still a difficult diagnosis. *Acta Paediatr* 1996;85:459-62.

SUMMARY

Leucocyte count and CRP in the diagnosis of acute appendicitis

Juha M Grönroos

Läkartidningen 2002;99:891-3

The increase in leucocyte count is a very early marker of appendiceal inflammation, whereas CRP increases are usually seen only after protracted inflammation such as appendiceal perforation or abscess formation. Acute appendicitis is unlikely in adult patients with normal leucocyte count and CRP value, even if clinical symptoms and signs indicate acute appendicitis. However, a normal leucocyte count and CRP value do not effectively exclude appendicitis in children.

Correspondence: Juha M Grönroos, Department of surgery, Turku University, PB 52, FIN-20521 Turku, Finland (Juha.gronroos@tyks.fi)