

# Różnicowanie wegetacji ze skrzepliną na elektrodzie kardiowertera-defibrylatora — rola PET w trudnym procesie diagnostycznym

Differentiation between vegetation and lead associated thrombus — role of PET scan in difficult diagnostic process

Piotr Niewiński<sup>1</sup>, Ewa A. Jankowska<sup>1,2</sup>, Aldona Cwynar<sup>1</sup>, Katarzyna Wojtas<sup>1</sup>, Dorota Kustrzycka-Kratochwil<sup>1</sup>, Zofia Barg<sup>1</sup>, Waldemar Banasiak<sup>1</sup>, Piotr Ponikowski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

<sup>2</sup>Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Wrocław

## Abstract

We report a case of a 59 year-old man with hypertrophic cardiomyopathy who developed a pathological structure attached to the lead of cardioverter-defibrillator that has been detected by echocardiography. The authors describe a difficult differential diagnostic process aiming at the differentiation between cardiac device-related infective endocarditis and lead-associated thrombus. Imaging of the heart with a pathological structure using PET scan seems to be useful in these clinical circumstances.

**Key words:** cardiac device related infective endocarditis, lead associated thrombosis, PET scan

Kardiol Pol 2010; 68, 7: 797–801

## WSTĘP

Rzadkim, ale klinicznie istotnym i rokowniczo groźnym powikłaniem implantacji stymulatora serca może być pojawienie się wegetacji lub skrzepliny na implantowanej elektrodzie.

Zakażenie urządzeń wszczepialnych występuje u 0,13–19,9% chorych [1]. W 10% spośród tych przypadków występuje infekcyjne zapalenie wsierdzia (CDIE, *cardiac device related infective endocarditis*) [2]. Jest to jednostka chorobowa o dużej śmiertelności (11% podczas hospitalizacji w obserwacji 44 chorych z CDIE) [3], generująca znaczne koszty związane z opieką medyczną [4].

Dotychczas opisano niewiele przypadków pojawienia się niezakażonej skrzepliny na elektrodzie wszczepionego stymulatora lub kardiowertera-defibrylatora (ICD) [5]. Niebezpieczną konsekwencją tego stanu klinicznego jest możliwość rozwoju zatorowości płucnej [6], która w dużej części przypadków jest bezobjawowa.

Różnicowanie wegetacji ze skrzepliną na elektrodzie jest bardzo istotne w kontekście postępowania terapeutycznego. W przypadku CDIE jest konieczna antybiotykoterapia i najczęściej usunięcie całego układu, natomiast stwierdzając obecność skrzepliny, można rozważyć: leczenie przeciwkrzepliwie, trombolizę, leczenie chirurgiczne lub ich połączenie.

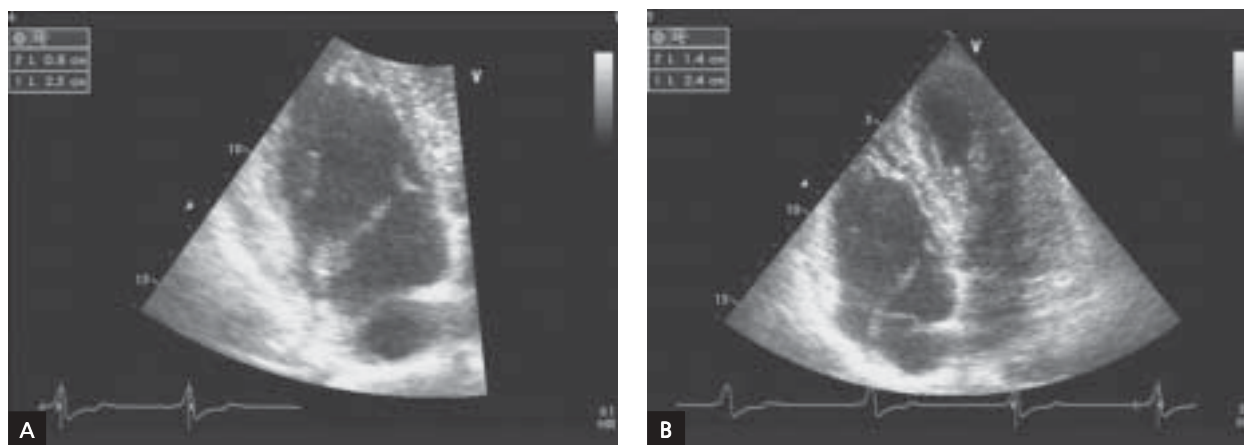
## OPIS PRZYPADKU

Do Ośrodka Chorób Serca przyjęto 59-letniego mężczyznę z rozpoznaną przed 2 lata kardiomiopatią przerostową (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*), zawężeniem drogi odpływu [z najwyższym w dotychczasowych badaniach gradientem maksymalnym w drodze odpływu lewej komory (LVOT, *left ventricular outflow tract*) w wysokości 288 mm Hg w spoczynku]. U chorego przed 4 miesiącami implantowano w profilaktyce pierwotnej nagłego zgonu sercowego ICD typu DDDR. Dodatkowym wskazaniem była stwierdzona w badaniu holterowskim 4-sekundowa pauza. Miesiąc przed obec-

## Adres do korespondencji:

lek. Piotr Niewiński, Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, ul. Weigla 5, 50–981 Wrocław, e-mail: pnsky@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 25.06.2009 r. Zaakceptowana do druku: 20.01.2010 r.



**Rycina 1. A.** Powiększenie projekcji 4-jamowej koniuszkowej ukazujące balotującą w prawym przedsionku strukturę pozostającą w łączności z elektrodą ICD; **B.** Zaznaczone dwie wypustki mające początek na zgrubieniu wokół elektrody ICD

nym przyjęciem pacjent poddał się zabiegowi endoskopowej cholecystektomii. U chorego występowało także nadciśnienie tętnicze I stopnia (wg ESC). Zaprzeczał paleniu tytoniu. Z powodu stopniowego pogarszania się wydolności wysiłkowej (po zabiegu implantacji ICD — wejście na 4 piętro, przed przyjęciem — wejście na 2 piętro) u mężczyzny wykonano ambulatoryjnie badanie echokardiograficzne. Jego wynik był niepokojący, ponieważ wykazał obecność balotujących struktur związanych z elektrodą ICD. Obraz ten był bezpośrednią przyczyną hospitalizacji.

W zebranych wywiadzie chory zaprzeczał stanom gorączkowym, przebyłym niedawno zabiegom stomatologicznym czy urologicznym. Nie stracił również w ostatnim czasie na wadze. Przy przyjęciu nie stwierdzono cech dekompensacji układu sercowo-naczyniowego ani niewydolności oddechowej. Zwrócił uwagę natomiast głośny szmer skurczowy nad całym sercem, który opisywano już wcześniej i wiązano z niedomykalnością mitralną oraz zawężeniem LVOT w przebiegu HCM. Nie zanotowano żadnych patologii skórnych, zmian w obrębie płytek paznokciowych ani nieprawidłowości w badaniu oftalmoskopowym dna oka. Łoża ICD nie wykazywała cech infekcji.

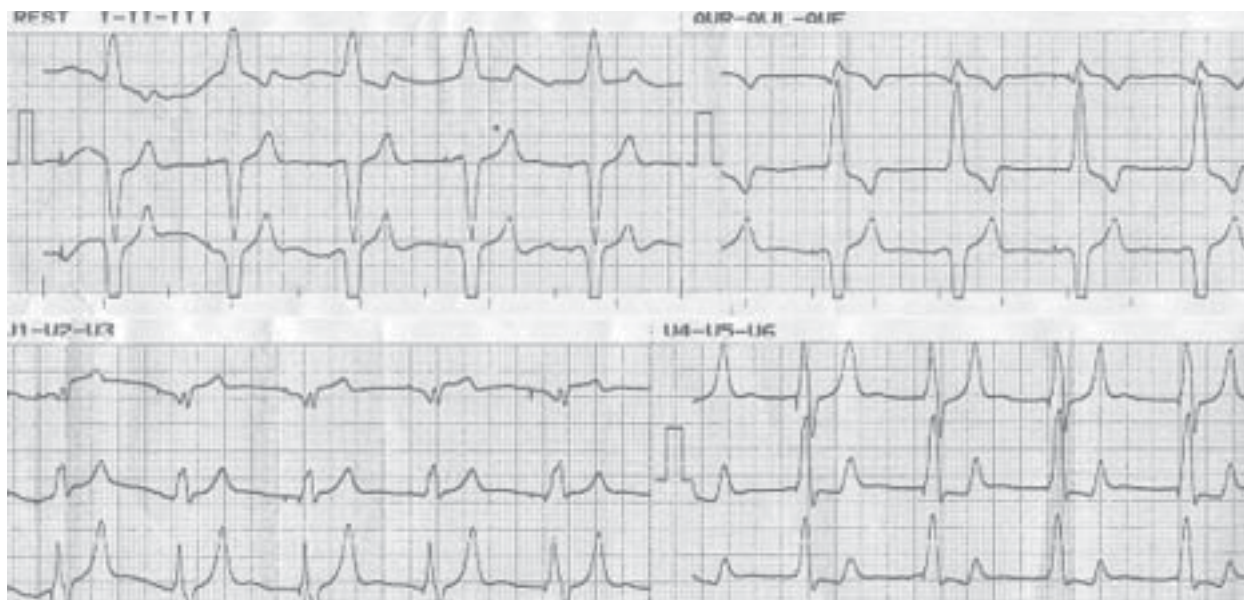
W wykonanej w dniu przyjęcia echokardiografii przeklatkowej na przebiegającym przez prawy przedsionek odcinku elektrody komorowej ICD uwidoczniło zgrubienie i związaną z nim balotującą strukturę z dwoma wypustkami, z których większa miała 25 mm długości i 5–6 mm szerokości (ryc. 1A, B). Poruszała się ona wraz z rytmem serca, przemieszczając się w rozkurczu między płatkami zastawki trójdzielnej. Wykonano przezprzełykowe badanie echokardiograficzne, obrazując 14-milimetrowe zgrubienie na elektrodzie, od którego odchodziły opisane wypustki żywo poruszające się w świetle przedsionka. Nie stwierdzono patologicznych ech na płatkach zastawek serca. Ze względu na niską echogeniczność, nieregularny kształt i znaczną ruchomość opisany ob-

raz bardziej przemawiał za obecnością vegetacji niż związaną z elektrodą skrzepliny. Wykonano także badanie angio-TK klatki piersiowej. Do poziomu tętnic segmentalnych nie uwidoczniło zmian w naczyniach płucnych, które sugerowałyby zatorowość.

W elektrokardiogramie spoczynkowym ujawniono prawidłowy rytm stymulacji dwujamowej o częstotliwości 60/min (ryc. 2). Zdjęcie klatki piersiowej wykazało obecność prawidłowo zlokalizowanych elektrod ICD DDDR oraz pola płucne bez zmian ogniskowych (ryc. 3). Wielokrotnie oznaczano laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego, uzyskując: WCC 5,3; 5,3; 4,6; 5,4; 4,4 G/l (oznaczenia w odstępach kilkudniowych), OB 8/22 i 11/30, stężenie fibrynogenu 2,8 g/dl, CRP < 3 mg/l, prokalcytoniny < 0,05 ng/ml. W badaniu ogólnym moczu nie obserwowano białkomoczu, leukocyturii czy erytrocyturii. Podobnie nie stwierdzono odchyleń w zakresie funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy przy przyjęciu 0,99 mg/dl) i wątroby (stężenia w surowicy: bilirubiny 0,55 mg/dl, GOT 19 j.m./l, GPT 23 j.m./l, GGTP 29 j.m./l). Stężenie hemoglobiny wynosiło 13,2 g/dl, RBC — 4,3 T/l, a MCV — 91,1 fl. Stężenia NT-pro-BNP i D-dimeru mieściły się również w zakresie normy (odpowiednio 289 pg/ml i 0,24 mg/dl). Trzykrotnie pobrano posiew krwi na podłoże tlenowe i beztlenowe, a także posiew moczu (przed włączeniem antybiotykoterapii). Wszystkie badania mikrobiologiczne okazały się jałowe.

Podczas hospitalizacji chory nie gorączkował, jego wydolność fizyczna pozostawała na stałym poziomie, nie zgłaszał bólów dławicowych ani żadnych nowych dolegliwości.

Na podstawie kryteriów Duke (spełnione 1 kryterium duże, czyli obraz w badaniu ECHO, i 1 małe, czyli obecność czynników predysponujących — możliwe rozpoznanie vegetacji) i wyniku badania obrazowego mogącego sugerować proces zapalny rozpoczęto dożylną wielolekową antybiotykoterapię, którą prowadzono przez 20 dni. Do terapii dołą-



Rycina 2. Elektrocardiogram spoczynkowy



Rycina 3. Rentgenogram klatki piersiowej



Rycina 4. Regresja zmiany na elektrodzie po 20 dniach leczenia

czono także wlew heparyny niefrakcjonowanej (UFH), osiągając terapeutyczne wartości APTT. Po konsultacji kardiologicznej zdecydowano o odroczeniu decyzji dotyczącej zabiegu operacyjnego usunięcia ICD. Kontrolne przezklatkowe badania echokardiograficzne wykonane po kilkunastodniowym okresie terapii antybiotykami i UFH wykazały regresję zmiany na elektrodzie. Była ona mniej wysycona i cieńsza. Uwidoczniono tylko jedno jej odgałęzienie (ryc. 4).

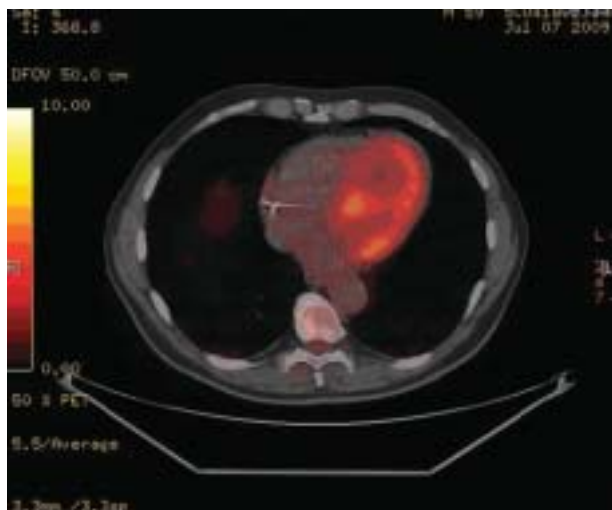
Następnie w celu weryfikacji charakteru opisywanego procesu wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej połączone z tomografią komputerową (PET-CT) z oceną użyczenia znakowanej  $^{18}\text{F}$  deoksyglukozy (17. dzień antybiotykoterapii). Niski poziom metabolizmu glukozy w okolicy elektrod stymulatora przemawiał przeciwko CDIE (ryc. 5).

Wobec tego, mając na względzie całokształt obrazu klinicznego, zaprzestano antybiotykoterapii, a chorego w dobrym stanie ogólnym z rozpoznaniem skrzepliny na elektrodzie ICD wypisano do domu. Zalecono stosowanie doustnego antykoagulantu (warfaryna) i monitorowanie INR, z docelowymi wartościami tego parametru 3,0–3,5.

W kontrolnym badaniu echokardiograficznym wykonanym po 2 miesiącach od wypisu ze szpitala wykazano dalsze zmniejszenie wymiarów struktury połączonej z elektrodą ICD.

## OMÓWIENIE

Omawiany przypadek ilustruje trudności diagnostyczne, jakie mogą pojawić się przy różnicowaniu CDIE ze skrzepliną na elektrodzie urządzenia wobec niejednoznacznego obra-



**Rycina 5.** Skan z badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową ukazujący brak wzmożonego metabolizmu FDG w okolicy elektrody ICD

zu klinicznego. Zgodnie ze stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego [7] kryteria Duke [8] mogą być stosowane do ustalenia rozpoznania CDIE. Tutaj ich zastosowanie (spełnione 1 kryterium duże — obraz w badaniu ECHO, oraz 1 małe — obecność czynnika predysponującego do infekcyjnego zapalenia wsierdza, tj. HCM z zawężeniem LVOT, oraz wewnątrzsercowo zlokalizowane ciało obce — elektroda ICD) nie pozwoliło na postawienie pewnego rozpoznania CDIE. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć różne modyfikacje kryteriów Duke „dostosowane” do diagnostyki CDIE [9]. W jednym z badań kryterium wystarczającym do rozpoznania CDIE był obraz sugerujący wegetację w echokardiograficznym badaniu przezklatkowym lub przezprzełykowym [10]. Podkreśla się jednocześnie wyjątkowo niską czułość (< 30%) badania przezklatkowego w diagnostyce CDIE [11]. W innych obserwacjach ostateczne rozpoznanie CDIE formułowano dopiero po uzyskaniu dodatniego wyniku posiewu z elektrody urządzenia, uzyskanego po usunięciu całego układu [12]. Podważa się wartość tej metody, ponieważ może dojść do zainfekowania elektrody podczas pasażu przez objętą procesem zakaźnym łożę urządzenia. Ponadto niemożliwe jest ustalenie rozpoznania i podjęcie decyzji o ewentualnym usunięciu układu przed jego ekstrakcją.

Do czynników ryzyka rozwoju CDIE należą przede wszystkim: zakażenie łoży stymulatora, ale także niewydolność nerek, cukrzyca, stosowanie doustnych antykoagulantów i przebyta rewizja urządzenia [13]. Z kolei do czynników predysponujących do powstawania skrzepliny zalicza się: niewydolność serca, długotrwałe unieruchomienie, stany nadkrzepliwości, nowotwory złośliwe, obecność więcej niż 1 elektrody wewnątrzsercowej czy przebycie operacji chirurgicznej (poprzez towarzyszące pobudzenie układu krzepnięcia) [14].

Za wystąpieniem u opisywanego chorego CDIE świadczyły sugestywny obraz echokardiograficzny i przebyty miesiąc przed przyjęciem do szpitala zabieg cholecystektomii, natomiast za rozpoznaniem skrzepliny na elektrodzie — brak laboratoryjnych wykładników stanu zapalnego, brak klinicznych objawów posocznicy czy zapalenia wsierdza, ujemne posiewy krwi i moczu, niezajęcie zastawek serca w badaniach obrazowych oraz 2 spośród powyższych czynników predysponujących (obecność więcej niż 1 elektrody wewnątrzsercowej, przebycie operacji chirurgicznej).

Postawienie trafnej diagnozy było niezwykle ważne wobec znacząco różnych sposobów postępowania. O ile można znaleźć wytłumaczenie dla empirycznej łącznej antybiotykoterapii i leczenia przeciwkrzepliwego, o tyle trudno usprawiedliwić niepotrzebny i obciążony ryzykiem powikłań zabieg chirurgicznego usunięcia niezakażonego układu ICD. W omawianym przypadku ze względu na duże rozmiary opisywanych struktur istniałaby konieczność zabiegu na otwartym sercu i w krążeniu pozaustrojowym.

Priorytetem stało się więc zastosowanie takiej techniki diagnostycznej, która z dużym prawdopodobieństwem określiłaby charakter zmiany. Takim badaniem może być obrazowanie PET. Poza powszechnym zastosowaniem tej metody w neurologii, onkologii i kardiologii (zwłaszcza w ocenie żywotności miokardium, ale też w badaniach nad apoptozą, angiogenezą i unerwieniem serca) jest ona niezwykle użyteczna w diagnostyce procesów zapalnych [15, 16]. Istotą tej metody jest zjawisko anihilacji polegające na „zderzeniu” się pozytronu z elektronem, czego skutkiem jest wytworzenie 2 podążających w przeciwnych kierunkach fotonów gamma. Źródłem pozytronów jest radioizotop, na przykład Fluor-18, który w połączeniu z cząsteczką glukozy (FDG, 18F-deoksyglukoza) ma zdolność do przenikania przez błony biologiczne. Transport ten umożliwia błonowe białko transportowe GLUT-1, którego ekspresja rośnie w tkankach objętych procesem zapalnym [17]. Dotyczy to komórek, takich jak: makrofagi, neutrofile i limfocyty, które podobnie jak komórki nowotworowe jako substrat energetyczny preferują wykorzystywanie glukozy. Detekcja poruszających się w przeciwnym kierunku fotonów jest łatwa i umożliwia przestrzenną lokalizację izotopu, a więc jednocześnie komórek procesu zapalnego. Dodatkowo połączenie PET i tomografii komputerowej pozwala na dokładną, przestrzenną lokalizację obserwowanych zaburzeń. Mimo że za pomocą tej metody nie można rozróżnić zapalenia od zakażenia, to ma ona istotne zalety, do których należą: wysoka rozdzielczość w porównaniu z tradycyjną scyntyografią, szybkość uzyskiwania obrazów, stosunkowo niska dawka promieniowania i wysoka zgodność w interpretacji wyników między różnymi radiologami [18]. Dotychczas skutecznie wykorzystywano ją w diagnostyce między innymi zapalenia kości i szpiku, stopy cukrzycowej, zakażenia protez naczyniowych, gorączce nieznanego pochodzenia czy AIDS [16]. W niewielkich badaniach ze znakowa-

nymi FDG leukocytami brak wzmożonego wychwytu praktycznie wykluczał obecność infekcji o różnej lokalizacji [19]. Yen i wsp. [20] wykazali u 6 pacjentów całkowitą zgodność między infekcyjnym zapaleniem wsierdza zdiagnozowanym według kryteriów Duke — z pozytywnym wynikiem PET z użyciem FDG 18. Badanie PET (zwłaszcza PET-CT) wydaje się więc obiecującym narzędziem w rozpoznawaniu CDIE, jednak dalsze duże badania prospektywne są niezbędne do jednoznacznego potwierdzenia jego użyteczności. Należy również pamiętać, że w miarę wydłużania się czasu od wdrożenia antybiotykoterapii do wykonania PET maleje trafność diagnostyczna tej metody (tzn. wzrasta prawdopodobieństwo wyniku fałszywie ujemnego).

Ustalając u opisywanego chorego rozpoznanie skrzepliny na elektrodzie ICD, autorzy natknęli się na kolejny dylemat terapeutyczny. Spośród opisanych dotychczas w literaturze kilkunastu przypadków część była leczona przeciwwkrzepliwie i/lub fibrynolitycznie, część chirurgicznie, a pozostali farmakologicznie i chirurgicznie [5]. Nie obserwowano istotnych różnic w rokowaniu, jeśli chodzi o te trzy metody terapii, podkreślając jednocześnie konieczność zindywidualizowanego podejścia do każdego chorego. Ponadto należy pamiętać, że obecność skrzepliny na elektrodzie może być katastrofalna w skutkach, a to głównie za sprawą rozwoju zatorowości płucnej, często asymptomatycznej (48%). Sprzyjają jej współwystępowanie choroby niedokrwiennej serca, wady zastawkowej, niewydolności serca czy zaawansowany wiek [6]. Należy ją podejrzewać u chorych po implantacji ICD w razie pojawienia się niestabilności hemodynamicznej połączonej z bólem w klatce piersiowej czy dusznością.

W omawianym przypadku zdecydowano o terapii zachowawczej z użyciem UFH, a później antagonistów witaminy K. W ten sposób uzyskano regresję zmiany na elektrodzie bez pogorszenia stanu klinicznego chorego. Wydaje się, że zastosowanie PET-CT jest użytecznym narzędziem diagnostycznym pomagającym w różnicowaniu niezakażonej skrzepliny z wegetacją na elektrodzie stymulatora.

### Piśmiennictwo

1. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation*, 2003; 108: 2015–2031.
2. Arber N, Pras E, Copperman Y et al. Pacemaker endocarditis: report of 44 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1994; 73: 299–305.
3. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clinic Proc*, 2008; 83: 46–53.
4. Ferguson TB Jr, Ferguson CL, Crites K, Crimmins-Reda P. The additional hospital costs generated in the management of complications of pacemaker and defibrillator implantations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 111: 742–751.
5. Coleman DB, DeBarr DM, Morales DL, Spontnitz HN. Pacemaker lead thrombosis treated with atrial thrombectomy and biventricular pacemaker and defibrillator insertion. *Ann Thorac Surg*, 2004; 78: 83–84.
6. Matura Y, Tamura M, Yamashina H et al. Defect in lung perfusion and ventilation scanning of patients with permanent transvenous implantable pacemaker. *Hiroshima J Med Sci*, 1984; 33: 11–16.
7. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation*, 2003; 108: 2015.
8. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med*, 1994; 96: 200–209.
9. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2000; 30: 633–638.
10. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med*, 2000; 133: 604–608.
11. Cacoub P, Leprince P, Nataf P et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol*, 1998; 82: 480–484.
12. Massoure PL, Reuter S, Lafitte S et al. Pacemaker endocarditis: clinical features and management of 60 consecutive cases. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007; 30: 12–19.
13. Van Erven SL, Van de Velde ET, Bootsma M et al. Cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart*, 2009; 95: 715–720.
14. Karavidas A, Lazaros G, Matsakas E et al. Early pacemaker lead thrombosis leading to massive pulmonary embolism. *Echocardiography*, 2004; 21: 429–432.
15. Millar BC, Prendergast BD, Alavi A, Moore JE. Positron emission tomography (PET): a new tool in the diagnosis of endocarditis. *Heart*, 2009; 95: 332.
16. Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S et al. Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection: present role and future possibilities. *Semin Nucl Med*, 2009; 39: 36–51.
17. Zhao S, Kuge Y, Tsukamoto E et al. Fluorodeoxyglucose uptake and glucose transporter expression in experimental inflammatory lesions and malignant tumours: effects of insulin and glucose loading. *Nucl Med Commun*, 2002; 23: 545–550.
18. Lan XL, Zhang YX, Wu ZJ et al. The value of dual time point 18F-FDG PET imaging for the differentiation between malignant and benign lesions. *Clin Radiol*, 2008; 63: 756–764.
19. Dumarey N, Egrise D, Blocklet D et al. Imaging infection with 18F-FDG-labeled leukocyte PET/CT: initial experience in 21 patients. *J Nucl Med*, 2006; 47: 625–632.
20. Yen RF, Chen YC, Wu YW et al. Using 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting infectious endocarditis/endoarteritis: a preliminary report. *Acad Radio*, 2004; 11: 316–321.