

Zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu twardziny układowej u wyniszczonej chorej nadużywającej niesterydowych leków przeciwzapalnych

Myocarditis in a cachectic female, nonsteroidal anti-inflammatory drugs abuser, in a course of progressive systemic sclerosis

Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}, Iwona Gorczyca², Maria Maciejowska-Roge³

¹ I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

² Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego, Kielce

³ Oddział Reumatologii, Szpital Powiatowy, Włoszczowa

Abstract

A case of 70-year-old cachectic female, nonsteroid anti-inflammatory drugs abuser, with progressive systemic sclerosis, who was admitted to our hospital due to joint pain and fatigue is presented. During hospitalisation the patient developed symptoms of acute myocarditis. Angiography of coronary arteries did not reveal narrowing of the vessels. Alimentary supplementation and therapy for heart failure (diuretics, vasodilators, angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker) were used. In repeated echocardiography examinations ejection fraction systematically improved and hemodynamic stabilisation was obtained. Scleroderma, malnutrition, toxicity of nonsteroid anti-inflammatory drugs and infectious agents were considered as a cause of myocarditis.

Key words: myocarditis, systemic sclerosis, cachexia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Kardiologia Pol 2009; 67: 1256-1261

Wstęp

Zapalenie mięśnia sercowego (ZMS) jest jednostką chorobową o różnorodnej etiologii i niejednoznacznym obrazie klinicznym. Zwykle jest następstwem infekcji wirusowej. Do niedawna za najczęstsze patogeny wirusowego ZMS uznawano enterowirusy i adenowirusy. Ostatnio jako przyczynę ZMS coraz częściej identyfikuje się parwowirus B₁₉ i herpeswirus HHV-6 [1]. Do innych czynników infekcyjnych należą bakterie, mykoplazmy, riketsje oraz grzyby. Ponadto ZMS mogą wywołać różnorodne leki i toksyny i może ono wystąpić w przebiegu chorób układowych [2]. Zapalenie mięśnia sercowego może przebiegać bezobjawowo lub burzliwie, w postaci niewydolności serca, zaburzeń rytmu z towarzyszącym zapaleniem osierdza, może także imitować ostry zespół wieńcowy [3]. Przewlekłe niedobory żywieniowe prowadzą do zmian w układzie krążenia, nie są natomiast opisywane jako przyczyna ZMS. Przedstawiamy przypadek ZMS przebiegającego w postaci ostrej niewydolności serca u wyniszczonej chorej

na twardzinę układową nadużywającej niesterydowych leków przeciwzapalnych.

Opis przypadku

Kobieta 70-letnia, emerytowana nauczycielka, po przebytej przed wielu laty gruźlicy, została przyjęta do szpitala z powodu osłabienia, skrajnego wyniszczenia i bólów stawów: kolanowych, skokowych, nadgarstkowych i międzypaliczkowych, utrzymujących się od 5 miesięcy. Pacjentka w wywiadzie podawała utratę łaknienia oraz trudności w połykaniu. Przed przyjęciem do szpitala, z powodu bólów stawowych, poddawana była w warunkach prywatnej praktyki paramedycznej „zabiegom niekonwencjonalnym”: terapia ozonowa i 7-tygodniowa ścisła głodówka (chora przyjmowała jedynie wodę). Ponadto od dłuższego czasu zażywała duże ilości niesterydowych leków przeciwzapalnych. Przy przyjęciu zwracano uwagę skrajne wychudzenie i osłabienie kobiety – nie była w stanie samodzielnie się poruszać, ważyła 39 kg, w ciągu ostatnich 3 miesięcy schu-

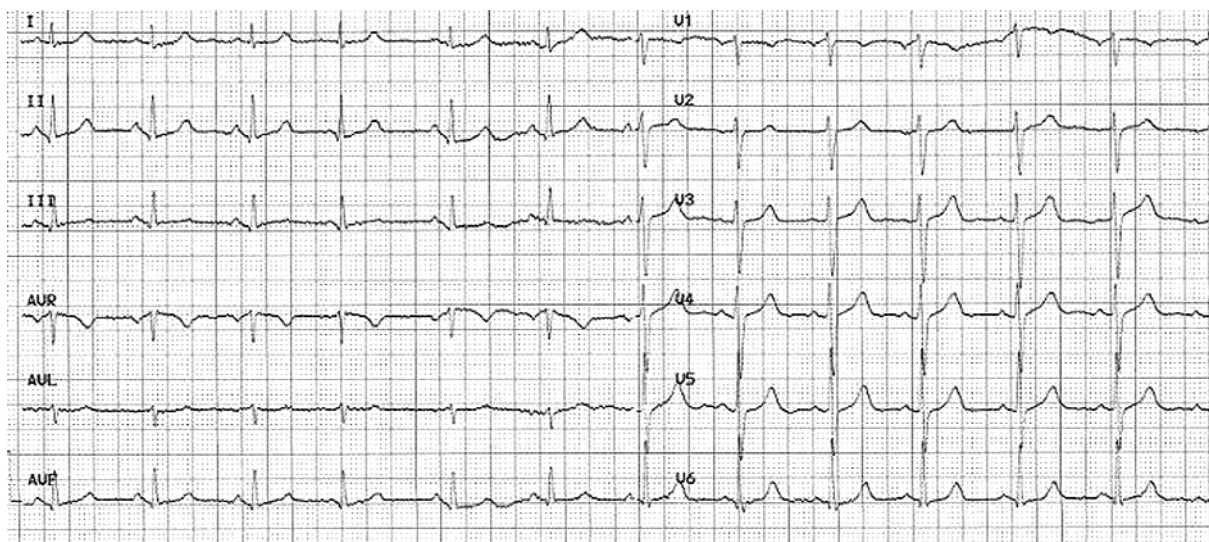
Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, tel.: +48 41 367 13 01, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 14.03.2009. Zaakceptowana do druku: 01.04.2009.

dła 22 kg, wskaźnik masy ciała (BMI) wyniósł 15,8 kg/m². W badaniu przedmiotowym stwierdzono wysuszoną skórę, zblednięcie palców obu dłoni, stwardnienia skóry dłoni, obrzęk nad stawami skokowymi, rumień na stopach i podudziach oraz żyłki podudzi. Badanie elektrokardiograficzne (EKG) nie wykazywało zmian (Rycina 1.). W badaniu RTG klatki piersiowej nie stwierdzono zmian zapalnych w mięszu płucnym ani powiększenia sylwetki serca. W badaniu echokardiograficznym jamy serca były niepowiększone, kurczliwość dobra, a frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) wynosiła 60%. W trakcie obserwacji szpitalnej u chorej występowały stany podgorączkowe. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: podwyższone wskaźniki stanu zapalnego, białko C-reaktywne (CRP) 106,56 mg/l (norma 0,00–5,00 mg/l), OB po 1 godz. 50 mm, niedokrwistość niedoborową (Hb 8,9 g/dl), stężenie żelaza 10 µg/dl oraz obniżone stężenie cholesterolu całkowitego (98 mg/dl). Wykluczono czynny proces gruźliczy. Przeprowadzono diagnostykę w kierunku choroby nowotworowej i układowej. Wykonano ultrasonografię jamy brzusznej, badanie kału na krew utajoną, gastroskopię, kolonoskopię, tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy – badania nie wykazały zmian. Badanie radiologiczne stawów dłoni uwidocznilo cechy okołostawowej osteoporozy, zmiany zwyrodnieniowe oraz nadżerki w obrębie podstaw paliczków (Rycina 2.). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono dodatni czynnik reumatoidalny oraz przeciwciała przeciwjądrowe ANA 2 o typie świecenia „jąderekowym” i granicznym mianie 1 : 160. Nie wykryto przeciwciał przeciw kardiolipinie, antykoagulantu tocziowego oraz przeciwciał przeciwko antygenom z grupy: ENA/Sm, RNP, La/SS-B, Ro/SS-A, PM-Scl, Scl-70, Jo-1, rybosomalne. Stan chorej pozostawał stabilny, ale dość ciężki, nadal odmawiała przyjmowania pokarmów w ilościach pozwalających na pokrycie dobowego zapotrzebowania energetycznego organizmu.

W 18. dniu hospitalizacji u pacjentki wystąpiła gorączka oraz objawy ostrej lewokomorowej niewydolności serca w postaci obrzęku płuc. W badaniu przedmiotowym stwierdzono tachykardię, rytm cwałowy, w EKG (Rycina 3.) dodatnio-ujemne załamki T w odprowadzeniach V₄–V₆, a w badaniu echokardiograficznym uogólnioną hipokinezę z wybitnie zmniejszoną kurczliwością (LVEF 19%) i niewielką ilością płynu w worku osierdziowym. Stężenie kreatyniny wzrosło do 1,58 mg/dl. Włączono dożylnie furosemid, nitroglicerynę, morfinę, aminy katecholowe, inhibitor konwertazy angiotensyny oraz antybiotyki. Badanie RTG klatki piersiowej ujawniło znacznie powiększoną sylwetkę serca, zmiany zastoinowo-obrzękowe z obecnością płynu w obu jamach opłucnej – nie można było wykluczyć nakładających się zmian zapalnych (Rycina 4.). Stwierdzono kilkukrotny wzrost stężenia troponiny T. Wystąpiły komorowe zaburzenia rytmu serca, a w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera stwierdzono przyspieszony rytm zatokowy, liczne dodatkowe pobudzenia komorowe, nadkomorowe, wydłużony odstępn QT w całym zapisie oraz napadowe migotanie przedsionków. W kolejnych dobach obserwowano nieznaczna poprawę funkcji skurczowej lewej komory – LVEF 25%. W angiograficznym badaniu tętnic wieńcowych uwidoczniono prawidłowy obraz naczyń, bez zmian zawężających ich światło (Rycina 5.). Pacjentkę konsultowano psychiatrycznie, ponieważ podejrzewano psychogenne zaburzenia łaknienia. Nie potwierdzono jałowostretu psychicznego. Jednocześnie podjęto liczne próby zachęcenia do rozszerzenia diety i przyjmowania większej liczby porcji żywieniowych. Następowala stopniowa poprawa apetytu, czego efektem był przyrost masy ciała oraz powrót sił. Kobieta zaczęła poruszać się o własnych siłach, zaobserwowano wówczas opadanie stopy lewej. W kolejnych dobach stan chorej systematycznie się poprawiał, w powtarzanych badaniach echokardiograficznych obserwowano wzrost LVEF do 52%. Na podstawie objawów:



Rycina 1. Badanie EKG przy przyjęciu. Rytm zatokowy miarowy o częstotliwości 76/min. Bez zmian odcinka ST-T



Rycina 2. Badanie RTG stawów rąk. Cechy okołostawowej osteoporozy. Szpary stawów międzypaliczkowych zwężone. Nadżerki w obrębie podstaw paliczków paznokciowych palców III i IV ręki lewej. Zmiany zwyrodnieniowe w stawie śródrečno-nadgarstkowym kciuka lewego

promieniste zmarszczki wokół ust, opadanie stóp, ołówkowate zaostrenia paliczków palców rąk, obecności przeciwciał przeciwjadrowych 1 : 160 oraz wyników badania radiologicznego dłoni wysunięto podejrzenie twardziny układowej. Chorą przekazano na oddział reumatologii w celu potwierdzenia rozpoznania i wdrożenia leczenia. Następnie wykonano skopię przetyku, w której uwidoczniono zmiany typowe dla twardziny: poszerzenie przetyku z upośledzoną

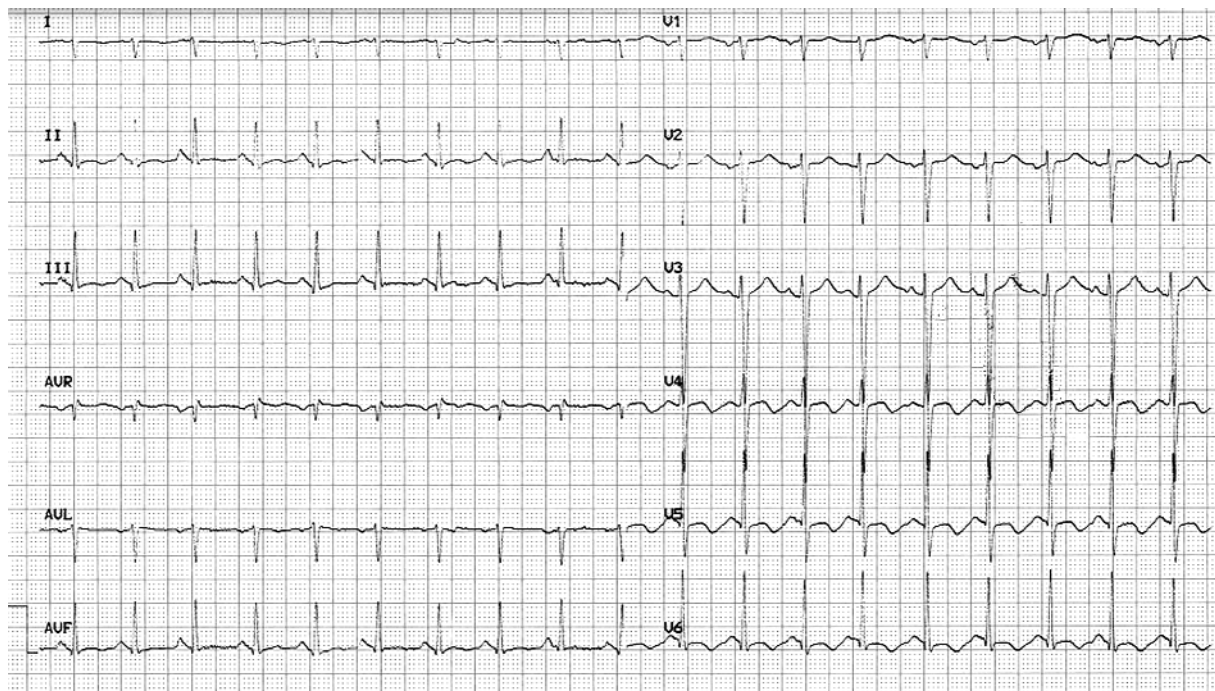
perystaltyką, zanik fałdów błony śluzowej oraz stwierdzono polineuropatię nerwowo-czuciową. Potwierdzono rozpoznanie twardziny układowej z zapaleniem naczyń oraz wdrożono doustną sterydoterapię (metyloprednizolon 16 mg/dobę).

W trakcie 12-miesięcznej obserwacji kobieta czuła się dobrze. Odżywiła się prawidłowo, znacznie zwiększyła się masa ciała – BMI 22,6 kg/m². W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono zaburzeń kurczliwości, LVEF 60%, w 24-godzinny monitorowaniu EKG metodą Holtera nie wystąpiły zaburzenia rytmu ani przewodzenia.

Omówienie

Prezentowany przypadek kliniczny zasługiwał w naszej opinii na przedstawienie ze względu na szeroką diagnostykę różnicową przeprowadzoną u pacjentki z podejrzeniem choroby układowej, z gwałtownie przebiegającym ZMS i po drastycznej głodowej diecie. Pomimo wielu wykonanych badań etiologia ZMS u chorej nadal pozostaje niewyjaśniona. Uwzględniano kilka potencjalnych przyczyn przemijającego uszkodzenia serca. Najczęstszą przyczynę ZMS stanowią w naszej szerokości geograficznej infekcje wirusowe i pomimo negatywnych wyników badań serologicznych taką etiologię należy w tym przypadku brać pod uwagę. Wprawdzie kobieta nie podawała w wywiadzie infekcji ani zakażenia, ale utrzymujący się stan podgorączkowy oraz zmiany widoczne na obrazie RTG wskazują na możliwość infekcji układu oddechowego. Ponadto poprawa nastąpiła m.in. po wdrożeniu antybiotykoterapii.

Jako przyczynę przemijającego uszkodzenia serca rozważano twardzinę układową oraz skrajne wyniszczenie

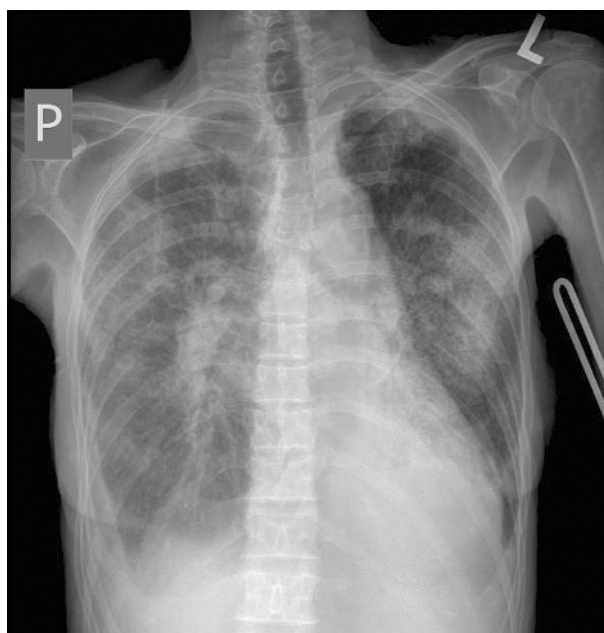


Rycina 3. Badanie EKG wykonane w 18. dniu hospitalizacji. Tachykardia zatokowa 120/min. Zmiany odcinka ST w odprowadzeniach V₄-V₆

chorej. Wpływ twardziny układowej na mięsień sercowy znany jest od XIX w. [4]. Zmianami, które najczęściej występują w układzie sercowo-naczyniowym w przebiegu sklerodermii, są wysiękowe zapalenie osierdzia, ogniskowe włóknienie mięśnia serca, nadciśnienie płucne i zaburzenia przewodzenia, natomiast twardzina układowa należy do rzadkich przyczyn ZMS. Zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu twardziny może towarzyszyć zapaleniu mięśni szkieletowych. Folansbee i wsp. [5] przeprowadzili badanie, w którym ocenili 1095 chorych na twardzinę układową. U 183 (17%) chorych stwierdzono zapalenie mięśni szkieletowych, a u 39 spośród 183 (21%) również ZMS. Rokowanie w tej grupie było złe, 18 (46%) pacjentów zmarło, w tym 12 (67% wszystkich zgonów) z powodu nagłego zgonu sercowego. W innym badaniu Kerr i wsp. [6] przedstawili 6 pacjentów z zapaleniem mięśni szkieletowych, u których w przebiegu towarzyszącego ZMS doszło do ciężkiej niewydolności mięśnia sercowego.

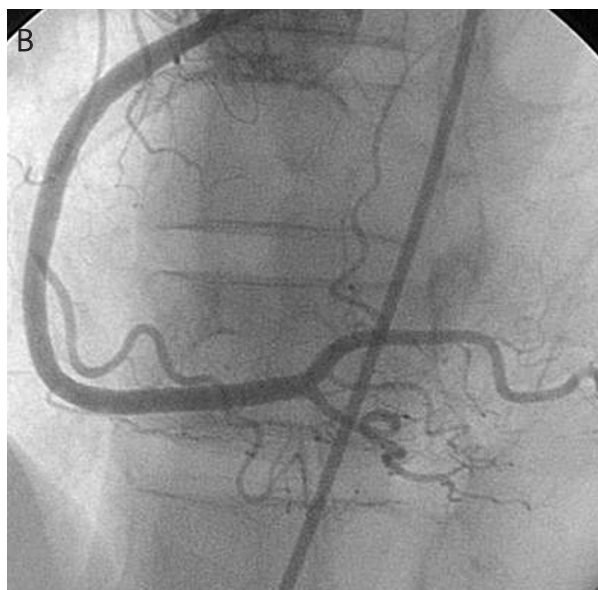
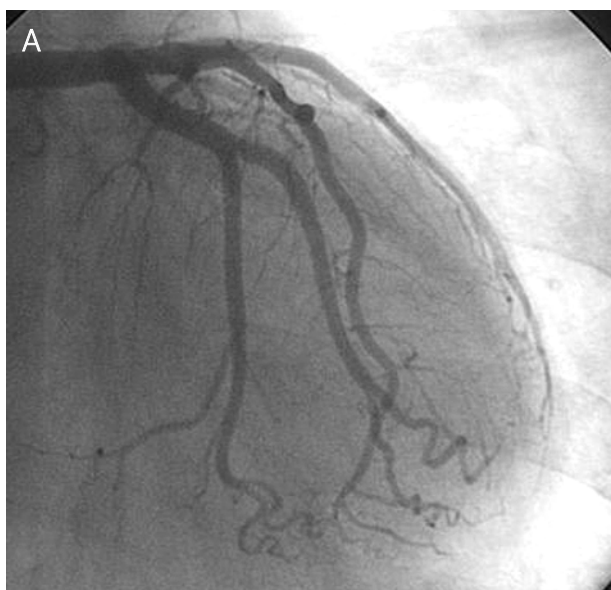
Mimo że wśród przyczyn nieinfekcyjnych ZMS twardzina układowa nie występuje często, uwzględnialiśmy ją w diagnostyce różnicowej w przedstawionym przypadku. Przeciwno tej etiologii przemawiałby fakt istotnej poprawy kurczliwości mięśnia sercowego jedynie po wprowadzeniu leczenia objawowego i rozszerzeniu diety, zanim zastosowano steroidy.

Jako przyczynę gwałtownie przebiegającej dekomensacji lewokomorowej z powodu dramatycznego pogorszenia czynności skurczowej lewej komory rozważaliśmy wyniszczenie organizmu. Niedobory żywieniowe spowodowane wielotygodniową głodową dietą, na którą składała się wyłącznie woda z sokiem cytrynowym, mogły również wpłynąć na osłabienie bariery immunologicznej i wzrost podatności na infekcje. Beck i wsp. [7] wykazali na modelu zwierzęcym, że uszkodzenie mięśnia serca w przebiegu in-



Rycina 4. Badanie RTG klatki piersiowej w 18. dniu hospitalizacji. Zmiany włóknisto-drobnoguzkowe w szczycie płuca lewego z pogrubieniem opłucnej po gruźlicy. Zwłóknienia w podścielisku. Zmiany zastoinowo-obrzękowe z obecnością płynu w obu jamach opłucnej. Nie można wykluczyć nakładających się zmian zapalnych. Serce znacznie powiększone

fekcji wirusem *Coxsackie* u myszy jest poważniejsze u osobników z niedoborami żywieniowymi. Istnieją prace dowodzące, że przewlekłe niedożywienie powoduje upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory. Carmela i wsp. [8] wykazali, że frakcja wyrzutowa, objętość wyrzutowa i rzut



Rycina 5. Angiografia tętnic wieńcowych, naczynia bez przewężeń

minutowy serca w grupie chorych na jądłowstręt psychiczny były istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej. Mont i wsp. [9] opisali niekorzystne zmiany morfologiczne i czynnościowe w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na jądłowstręt psychiczny, które wycofywały się po wprowadzeniu leczenia hiperalimentacyjnego.

Opisy ostrego *neuromyocarditis* wywołanego niedoborową dietą ubogą w tiaminę ukazują się w literaturze od wielu lat [10, 11]. W przedstawianym przez nas przypadku wyraźna poprawa stanu klinicznego pacjentki nastąpiła po wprowadzeniu prawidłowego żywienia. Zaskakująca jest nieodpowiedzialność „specjalistów” medycyny niekonwencjonalnej, próbujących złagodzić dolegliwości chorej metodami, które doprowadziły ją do stanu skrajnego wyniszczenia. Dziwi też brak krytycyzmu kobiety, emerytowanej nauczycielki, która poddawała się przez dłuższy czas opisanej „terapii oczyszczającej”.

Kolejnym czynnikiem etiologicznym przemijającej ciężkiej niewydolności serca, jaki rozpatrywaliśmy u opisanej chorej, było toksyczne działanie niesterydowych leków przeciwzapalnych, których nadużywała w miesiącach poprzedzających hospitalizację. Obok uznanych leków kardiotoksycznych, takich jak leki cystostatyczne, immunomodulatoryjne czy antydepresyjne, coraz częściej wymieniane są niesterydowe leki przeciwzapalne [12, 13]. Niesterydowe leki przeciwzapalne prowadzą do niewydolności serca poprzez upośledzenie syntezy prostaglandyn, niewydolność nerek, zaburzenie homeostazy wodnej i retencję płynów. Dotychczas opisano jeden przypadek ZMS o udowodnionej etiologii polekowej [14] spowodowany nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne. Polekowe ZMS z nadwrażliwości są najczęściej rozpoznawane sekcyjnie [15].

Tachykardia, dynamiczne zmiany odcinka ST-T, zaburzenia rytmu w postaci migotania przedsionków, komorowych i nadkomorowych pobudzeń dodatkowych oraz wydłużenie znormalizowanego odstępu QT z towarzyszącym wzrostem stężenia troponin i pogarszającą się kurczliwością traktowaliśmy jako wyraz ZMS, aczkolwiek przyczynami tych zmian w EKG mogły być również choroba układu, hipokalcemia lub niedożywienie [16]. Wydłużenie odstępu QT wg Swene i wsp. [17] wiąże się z niskim BMI oraz szybkością utraty masy ciała. Wydłużenie odstępu QT jest czynnikiem ryzyka częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes* oraz nagłej śmierci sercowej, dlatego niezwykle istotne jest monitorowanie EKG u chorych ze znacznie obniżoną masą ciała. W badaniu echokardiograficznym w przebiegu ZMS uogólnione lub odcinkowe zaburzenia kurczliwości bywają zmienne w czasie i nie zawsze występują [18, 19]. Gdy zapaleniu mięśnia serca towarzyszy zapalenie osierdzia, stwierdza się płyn w jamie osierdzia. Obecność płynu w osierdziu jest charakterystyczna w stanach niedożywienia, występuje bezobjawowo nawet u 71% chorych na jądłowstręt psychiczny [20]. U opisywanej chorej zaburzenia kurczliwości postępowały bardzo dynamicznie. W czasie 30-dniowej hospitalizacji

LVEF zmniejszyła się z 60 do 19%, poprawa następowała w kolejnych dobach: 25, 35 i 52%. Szybka poprawa LVEF przemawia przeciwko uznaniu twardziny układowej za jedyny czynnik uszkadzający mięsień sercowy, ponieważ w przebiegu chorób układowych uszkodzenie serca zwykle jest długotrwałe. Można przypuszczać, że dynamiczna poprawa frakcji wyrzutowej nastąpiła wskutek szybko podjętego leczenia hiperalimentacyjnego.

U opisywanej chorej nie wykonano biopsji endomiokardialnej, która jako narzędzie diagnostyczne w rozpoznawaniu ZMS obecnie nie jest powszechnie stosowana. Wskazania do niej są ograniczone, powinna być wykonywana w ośrodku z dużym doświadczeniem, ponadto jej ujemny wynik nie wyklucza ZMS [3]. Wskazania do biopsji obejmują niewydolność serca, szczególnie nowo powstałą, niereagującą na leczenie, z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca, po stosowaniu antracyklin oraz w razie podejrzenia reakcji anafilaktycznej, a także niewydolność serca o niejasnej etiologii [21].

Pomimo przeprowadzenia wielokierunkowej diagnostyki przyczyna przemijającej, gwałtownie postępującej niewydolności serca u opisanej pacjentki pozostaje niewyjaśniona. U chorej z ostrą niewydolnością lewokomorową, towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca, gwałtownie zmniejszającą się LVEF i wzrostem troponin przy prawidłowym obrazie angiograficznym rozpoznano ZMS. Jako potencjalne przyczyny uszkodzenia serca należy wymienić infekcję, twardzinę układową, niedożywienie i toksyczne działanie niesterydowych leków przeciwzapalnych, które to czynniki samodzielnie lub w skojarzeniu spowodowały odwracalne uszkodzenie serca.

Piśmiennictwo

- Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi C, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581-90.
- Bilińska ZT, Wodniecki J. Zapalenie mięśnia sercowego. In: Szczeklik A. (ed.). Choroby wewnętrzne. Tom 1. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005; 285.
- Winkel E, Parrillo J. Myocarditis. *Curr Opin Cardiovasc Med* 2002; 4: 455-66.
- Westphal CFO. Zwei Falle von Sclerodermie. *Charite-Annalen Berlin* 1876; 3: 341.
- Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic scleroderma: a high risk association. *Am Heart J* 1993; 125: 194-203.
- Kerr LD, Spiera H. Myocarditis as a complication in scleroderma patients with myositis. *Clin Cardiol* 1993; 16: 895-9.
- Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, et al. Vitamin E deficiency intensifies the myocardial injury of coxsackievirus B3 infection of mice. *J Nutr* 1994; 124: 345-58.
- Romano C, Chinali M, Pasanisi F, et al. Reduced hemodynamic load and cardiac hypotrophy in patients with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 308-12.
- Mont L, Castro J, Herreros B, et al. Reversibility of cardiac abnormalities in adolescents with anorexia nervosa after weight recovery. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 808-13.

10. Blanc P, Boussuges A. Cardiac beriberi. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93: 371-9.
11. Ben Ghorbel I, Veit V, Schleinitz N, et al. Acute neuromyocarditis secondary to diet-induced beriberi. Case report. *Rev Med Interne* 2000; 21: 989-92.
12. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, et al. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1152-62.
13. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs* 2003; 63: 525-34.
14. Uzkeser M, Emet M, Aslan S, et al. Myocarditis due to oral flurbiprofen use. *Am J Emerg Med* 2009; 27: e 3-5.
15. Fenoglio JJ Jr, McAllister HA Jr, Mullick FG. Drug related myocarditis. I. Hypersensitivity myocarditis. *Hum Pathol* 1981; 12: 900-7.
16. Dąbrowska B, Dąbrowski A. Podstawy elektrokardiografii. *PZWL* 2002; 74-6.
17. Swenne I, Larsson PT. Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: risk factors for QTc interval prolongation and dispersion. *Acta Paediatr* 1999; 88: 304-9.
18. Hoffman P, Kasprzak J. Echokardiografia. *Via Medica*, Gdańsk 2005; 241-2.
19. Brown CA, O'Connell JB. Myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 1995; 99: 309.
20. Ramacciotti CE, Coli E, Biadi O, Dell'Osso L. Silent pericardial effusion in a sample of anorexic patients. *Eat Weigh Disord* 2003; 8: 68-71.
21. Stanowisko AHA/ACC/ESC. Rola biopsji endomiokardialnej w terapii chorób sercowo-naczyniowych. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 279-301.