

Infekcyjne zapalenie wsierdza w przebiegu szpiczaka mnogiego – trudności diagnostyczno-terapeutyczne. Opis przypadku

Infective endocarditis in a patient with multiple myeloma. A case report

Aneta Kacprzak¹, Liliana Wawrzyńska¹, Monika Szturmowicz¹, Joanna Wiśniewska¹,
Renata Gralec¹, Janina Stępińska², Marek Szufładowicz³, Andrzej Biederman³,
Ilona Seferyńska⁴, Krzysztof Warzocha⁴, Adam Torbicki¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

²Klinika Wad Nabytych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa-Anin

³Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, Warszawa-Anin

⁴Klinika Hematologiczna, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Abstract

A case of a 59 year old male with infective endocarditis is presented. Antibiotic therapy seemed effective, however, inflammation laboratory parameters increased two weeks after clinical improvement and body temperature normalisation. Subsequent extensive laboratory investigations revealed multiple myeloma. The patient underwent successful aortic valve replacement and received pharmacological therapy for multiple myeloma. Difficulties in diagnosing and treatment of patients with infective endocarditis who have other concomitant diseases, are discussed.

Key words: infective endocarditis, bicuspid aortic valve, multiple myeloma

Kardiologia Polska 2005; 63: 414-418

Wstęp

We wszystkich publikacjach dotyczących infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW), także tych umieszczonych na łamach *Kardiologii Polskiej*, odnaleźć można stwierdzenie, że jego rozpoznanie zalicza się do najtrudniejszych w medycynie [1]. Co więcej, IZW nie wyklucza współistnienia innych, równie trudnych w diagnostyce chorób. Potwierdzeniem tego jest opisany poniżej przypadek mężczyzny przyjętego do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) z powodu stanów gorączkowych o niejasnej etiologii.

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 59, został przyjęty do Kliniki Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej IGiChP 25 czerwca 2003 r. w celu diagnostyki stanów podgorączkowych i gorączkowych.

Badanie podmiotowe ujawniło, że obecne problemy zdrowotne rozpoczęły się grypą 4 miesiące wcześniej. Po ustąpieniu ostrych objawów infekcji przez 3 miesiące utrzymywał się suchy kaszel i stany podgorączkowe, a przez ostatnie 2–3 tygodnie stany gorączkowe do 38,7°C, okresowo z dreszczami. Na początku choroby

Adres do korespondencji:

lek. med. Aneta Kacprzak, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, tel.: +48 22 431 21 14, faks: +48 22 431 24 14, e-mail: ankac2000@yahoo.com

Praca wpłynęła: 03.02.2005. Zaakceptowana do druku: 23.06.2005

wystąpiły wędrujące zmiany zapalne tkanek miękkich okolicy stóp i podudzi, interpretowane jako róża i zapalenie żył powierzchownych. W wywiadzie pacjent podawał: zachorowanie na WZW typu A w 1998 r., łagodny przerost prostaty i osteoporozę (z powodu tych chorób pozostawał pod opieką specjalistów). Negował podróże zagraniczne lub kontakt z chorymi zakaźnie (w tym na gruźlicę). Na przestrzeni ostatnich kilku miesięcy chory kilkakrotnie poszukiwał pomocy u lekarza, z własnej inicjatywy poddał się badaniom: USG jamy brzusznej i TK klatki piersiowej, które nie wykazały istotnych patologii. Przy przyjęciu stan ogólny chorego był dobry, skarżył się jedynie na kłujący ból w okolicy lewego łuku żebrowego.

W badaniu przedmiotowym odnotowano: temperaturę ciała 38,2°C, ciśnienie tętnicze krwi 175/85 mmHg, liczbę oddechów 12/min, pojedyncze trzeszczenia u podstawy obu płuc, czynność serca miarową o częstotliwości 92/min oraz holosystoliczny szmer najgłośniejszy nad koniuszkiem serca, promieniujący do pachy.

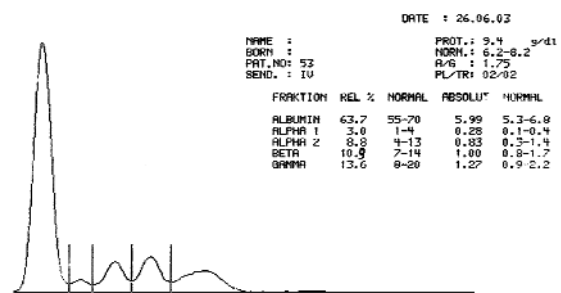
W badaniach dodatkowych stwierdzono: OB 120 mm/godz., hemoglobina 11,9 g%, Ht 38,5%, krwinki czerwone 4,21 mln/mm³, krwinki białe 8,68 tys./mm³ z odsetkiem granulocytów obojętnochłonnych 79,6% i limfocytów 13,1%, płytki krwi 164 tys./mm³, białko całkowite 9,4 g/dL (N 6,2–8,2 g/dL) z prawidłowymi wartościami odsetkowymi i bezwzględными wszystkich frakcji (Rycina 1.). Poza tym wykonano: pełne badanie biochemiczne, koagulogram, tPSA, CK, CK-MB, TSH, fT4, HbsAg, nie obserwując istotnych odchyleń. W badaniu RTG kłp stwierdzono pogrubienie ścian oskrzeli dolnych płatów, serce lewokomorowe i wydłużoną aortę. W EKG stwierdzono rytm zatokowy, miarowy o częstotliwości 70/min, lewogram patologiczny, niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa utrzymujący się od wielu lat.

W badaniu echokardiograficznym przez ścianę klatki piersiowej (TTE) stwierdzono powiększenie jam lewego serca (LA – 43 mm, LV – 69 mm), niedomykalność mitralną (++) oraz zmienioną zastawkę aortalną z dwoma strumieniami niedomykalności i podejrzeniem dodatkowego nieprawidłowego echa o wymiarach 6x9 mm przy lewym płatku niewieńcowym.

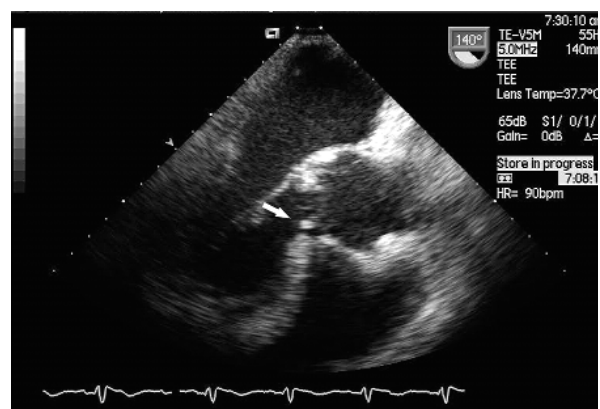
W badaniu echokardiograficznym przezprzetykowym (TEE) uwidoczniono dwupłatkową zastawkę aortalną z niewielkimi zmianami na obu płatkach polegającymi na *miękkim* pogrubieniu i nieregularnym załamaniu płatków od strony prawej komory i ostrogi na płatku od strony lewego przedsionka. Jednoznacznie obrazu wegetacji nie wykazano (Rycina 2.).

Z posiewów krwi pobranej na szczycie gorączki wyhodowano trzykrotnie *Streptococcus acidominimus* oraz jeden raz *Staphylococcus aureus* (MSSA).

Mimo że zmiany na dwupłatkowej zastawce aortalnej nie przedstawiały się w sposób typowy i jedno-



Rycina 1. Proteinogram w dniu przyjęcia



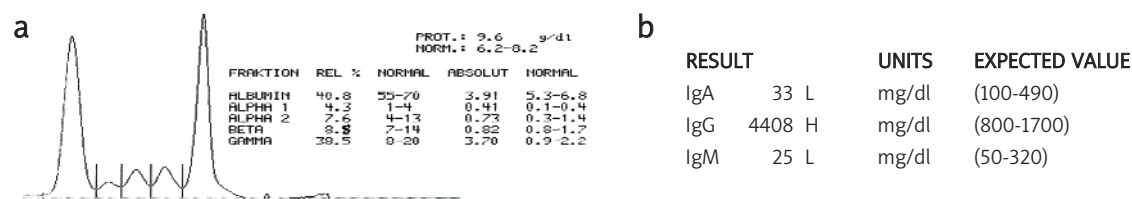
Rycina 2. TEE – podejrzana zmiana na płatku zastawki aortalnej (strzałka)

znaczny dla infekcyjnego zapalenia wsierdzia, to – w świetle obrazu klinicznego w połączeniu z dodatnim badaniem bakteriologicznym krwi – uznano za uzasadnione rozpoczęcie leczenia właściwego dla IZW.

Przebieg leczenia

Już w pierwszej dobie po zastosowaniu leczenia zgodnego z antybiogramem (Zinacef, Gentamycin) gorączka ustąpiła. W poszukiwaniu pierwotnego źródła infekcji pacjenta poddano badaniu stomatologicznemu, laryngologicznemu, urologicznemu oraz wykonano badanie USG jamy brzusznej, stwierdzając jedynie mierne powiększoną śledzionę. W 6. dobie leczenia antybiotykami zaobserwowano ponowny wzrost temperatury ciała do 38,3°C. Pobrano posiewy krwi, po czym zamieniono antybiotyki dotychczas stosowane na Tienam i Orungal jako osłonę przeciwgrzybiczą. Gorączka ustąpiła. Badanie bakteriologiczne pobranej wówczas krwi było ujemne.

Przypadek skonsultowano z zespołem kardiologicznym w Instytucie Kardiologii (IK) w Aninie, gdzie wykonano powtórnie TEE. Uwidocznione w badaniu zmia-



Rycina 3. Proteinogram po kilku tygodniach (Rycina 3a.); stężenia poszczególnych klas immunoglobulin (Rycina 3b.)

ny nasuwały podejrzenie istnienia opróżnionego mikroopnia tkanki mitro-aortalnej, bez typowych wegetacji. Chory został zakwalifikowany do zabiegu operacyjnego. Przeniesienie pacjenta do IK zostało jednak wstrzymane z powodu leukopenii (krwinki białe 1,26 tys./mm³, granulocyty obojętnochłonne 0,36 tys./mm³, limfocyty 0,6 tys./mm³) z towarzyszącą gorączką 38,1°C. Aby wykluczyć polekowe tło zaburzeń, odstawił Tienam i Orungal, podano Neupogen, włączono Tazocin. Użytko normalizację obrazu morfologicznego krwi i ustąpienie stanów gorączkowych. Prawidłowa ciepota ciała utrzymała się przez 2 kolejne tygodnie, wyraźnie zmniejszyło się OB (do 73 mm/godz.). Proces infekcyjny i wydolność zastawki aortalnej monitorowano poprzez kontrolę leukocytozy, osłuchiwanie serca, kontrolę ciśnienia tętniczego, powtarzane TTE. Całość obrazu dawała nadzieję na skuteczność antybiotykoterapii i, wobec stabilności hemodynamicznej, szansę na odstąpienie od wymiany zastawki aortalnej jako terapii IZW.

Po 2 tygodniach od normalizacji ciepoty ciała, a w 7. tygodniu hospitalizacji u pacjenta wystąpił obrzęk powierzchni grzbietowej śródstopia i zewnętrznej kostki lewej kończyny dolnej z bolesnością utrudniającą chodzenie, z ponownym wzrostem OB (>130 mm/godz.), granulocytozą obojętnochłonną (7,32 tys./mm³) i CRP 5,81 mg/dL (N: 0,00–0,50). Skontrolowano stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, ASO, wykonano RTG stóp oraz screening w kierunku kolagenozy (przeciwciała przeciwjądrowe, składowa C3 i C4 dopełniacza) – nie znaleziono potencjalnej przyczyny zmian w obrębie stopy. Aby określić ich charakter i ewentualny związek z aktywnością IZW, poproszono o konsultację reumatologiczną. Niestety, nie przyniosła ona jednoznacznych rozstrzygnięć. Obrzęk i bolesność ustąpiły po kilku dniach stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Podczas weryfikacji badań wykonanych do tego czasu zwrócono uwagę na podwyższone stężenie białka całkowitego w surowicy. Wykonano ponowne oznaczenie wraz z proteinogramem (Ryciny 3a. i 3b.), które wykazało bardzo duże stężenie γ -globulin klasy IgG, nie stwierdzone w badaniu początkowym. Rozważano możliwość nieswoistej stymulacji produkcji immunoglobulin w przebiegu IZW lub obecność szpiczaka mnogiego.

Wykonano trepanobiopsję szpiku kostnego i uzyskano wynik potwierdzający rozpoznanie szpiczaka mnogiego.

Zdecydowano o przekazaniu pacjenta do dalszej diagnostyki i leczenia do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT), traktując zaburzenia odporności w przebiegu *plasmocytoma* jako przyczynę trudności terapeutycznych w odniesieniu do IZW. Przeniesienie jednak nie doszło do skutku, ponieważ w tym samym czasie wystąpiły ponownie stany podgorączkowe z towarzyszącymi dreszczami, potami i bólami mięśni. Wykonane w tym czasie badanie krwi wykazało leukopenię (krwinki białe 2,13 tys./mm³, granulocyty obojętnochłonne 1,21 tys./mm³, limfocyty 0,76 tys./mm³). Powtórzone TTE i TEE uwiarydliły nowe zmiany na zastawce aortalnej oraz zmianę charakteru fali zwrotnej, a w badaniu EKG pojawiły się, nieobecne początkowo, cechy przeciążenia lewej komory, potwierdzając podostry charakter niedomykalności aortalnej. Po raz kolejny podano Neupogen, uzyskując normalizację obrazu białokrwinkowego.

Dalsze postępowanie ustalono wspólnie z zespołem kardiologów i kardiochirurgami (Instytut Kardiologii w Aninie) oraz zespołem hematologicznym (Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie). W związku z nawrotem objawów IZW i nowymi cechami przeciążenia lewej komory oraz stosunkowo małym zaawansowaniem szpiczaka pacjent po uprzednim przygotowaniu (2 x plazmafereza w IHIT) poddany został operacyjnemu leczeniu zmian na zastawce aortalnej w ostroń wankomycyny i Orungalu (IK). W czasie operacji po otwarciu aorty stwierdzono organiczne zmiany na płatkach jej zastawki, nasuwające podejrzenie wegetacji, jednakże badanie bakteriologiczne było ujemne. Wszczepiono sztuczną zastawkę aortalną SJM 25 AHP. Zabieg operacyjny powikłany był wysiękowym zapaleniem osierdzia i całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym, z powodu którego choremu wszczepiono układ stymulujący SJM Affinity DR Model 5330. Antybiotykoterapię kontynuowano do 3 tygodni od operacji. W kontrolnym TTE wykonanym po 2 miesiącach wykazano prawidłową funkcję wszczepionej zastawki oraz zmniejszenie jam serca (LA=42 mm, LV=60 mm).

W trakcie ponadrocznej obserwacji po operacji nie wystąpiły stany podgorączkowe, gorączki ani inne ob-

jawy nawrotu IZW. Chory otrzymuje chemioterapię wg programu przyjętego do leczenia szpiczaka mnogiego i pozostaje w stanie ogólnym dobrym.

Omówienie

Przewlekła gorączka i bakteriemia u osoby z wadą zastawkową serca nasuwa bardzo silne podejrzenie IZW [2, 3]. Według kryteriów zaproponowanych przez *Duke University*, dla rozpoznania IZW konieczna jest obecność dwóch dużych lub jednego dużego i trzech małych albo pięciu małych kryteriów klinicznych. Duże kryteria to co najmniej 2 dodatnie posiewy bakterii typowych dla IZW (należy do nich grupa paciorkowców zieleniejących) lub wielokrotne dodatnie posiewy dla innych bakterii oraz potwierdzenie zmian we wsierdzu na podstawie badania echokardiograficznego, śródoperacyjnego lub anatomopatologicznego. Do kryteriów małych należą 1. wada serca lub inna choroba predysponująca do IZW, 2. gorączka powyżej 38°C, 3. objawy naczyniowe w postaci zatorów tętnicznych, septycznej zatorowości płucnej, tętniaków mykotycznych, krwawienia śródczaszkowego, 4. reakcje immunologiczne: *glomerulonephritis*, guzki Oslera, plamki Rotha, 5. obraz echokardiograficzny sugerujący IZW, ale niespełniający dużych kryteriów, 6. dodatnie wyniki posiewów krwi, ale niespełniające kryteriów dużych lub reakcje serologiczne typowe dla infekcji, również IZW.

U omawianego chorego nie stwierdzono typowych zmian w obrazie echokardiograficznym. Za rozpoznaniem IZW, poza posiewami krwi, przemawiały małe objawy kliniczne: gorączka, przyspieszone OB, wada serca, zmiany w badaniu echokardiograficznym niespełniające dużego kryterium [3]. Brak tego jednoznacznego potwierdzenia w obrazie echokardiograficznym, mimo że badanie było powtarzane wielokrotnie w opcji przez ścianę klatki piersiowej, a także w dwóch ośrodkach w opcji przez przełyk, był powodem uzasadnionych wątpliwości zespołu leczącego co do ostatecznego rozpoznania. Wątpliwości te nasiliły się po rozpoznaniu szpiczaka mnogiego. Rozważano następujące przyczyny obserwowanych objawów:

1. bakteriemia (typowa dla przebiegu szpiczaka ze względu na obecność zaburzeń odporności) – ale bez zajęcia wsierdza,
2. IZW, a wtedy objawy, które pojawiały się w trakcie leczenia:
 - a. były wyrazem jego nieskuteczności, lub
 - b. były całkowicie niezależne od IZW, pozostając objawem choroby nowotworowej.

Każda z tych opcji skutkowałą inną taktyką postępowania. Szczególnie istotne było rozstrzygnięcie, czy chory wymaga wymiany zastawki i w jakim stopniu współist-

nienie hematologicznej choroby rozrostowej wpływa na szanse powodzenia i powikłania zabiegu kardiologicznego w krążeniu pozaustrojowym. Udało nam się odnaleźć jedno doniesienie o podobnym przypadku chorego ze szpiczakiem mnogim, który przed rozpoczęciem chemioterapii rozwinął IZW i został poddany zakończonej sukcesem operacji wymiany zastawki mitralnej [4]. Kolejnym problemem był wybór odpowiedniego antybiotyku, który nie powodowałby dalszego uszkodzenia szpiku.

W planowaniu dalszego postępowania doprowadzono do interdyscyplinarnej konsultacji, obejmującej zespół opiekujący się chorym w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc, a także zespoły Instytutów Hematologii i Kardiologii. Zdecydowano o konieczności:

1. operacyjnego leczenia IZW w ostonie wankomycyny i Orungalu;
2. poprzedzeniu leczenia chirurgicznego dwoma zabiegami plazmaferezy;
3. leczeniu szpiczaka mnogiego wg obowiązującego schematu po wszczęciu sztucznej zastawki aortalnej.

O słuszności powziętych decyzji świadczy dobry stan zdrowia naszego pacjenta w chwili obecnej.

Zachorowalność na szpiczaka mnogiego w populacji wynosi ok. 4/100 tys. ludności/rok i częstotliwość ta wzrasta z wiekiem. Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat i tylko 4% chorych ma poniżej 40 lat [5]. Jednym z najczęstszych powikłań, a zarazem objawów klinicznych szpiczaka jest duża predyspozycja do zakażeń bakteryjnych, szczególnie szczepami *Str. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* i *E. coli* [6]. Trzy czwarte chorych doświadcza w przebiegu choroby poważnych infekcji, a 25% nawracających zakażeń, głównie płuc i nerek [6]. Godnym zapamiętania jest podkreślany przez konsultantów hematologów fakt, że szpiczak mnogi nie powinien powodować podwyższenia ciepłoty ciała dopóki nie zostanie powikłany infekcją.

Można więc przypuszczać, że to właśnie zaburzenia odporności w przebiegu szpiczaka były pierwotną przyczyną infekcji u opisanego pacjenta, doprowadzając do bakteriemii i zagnieżdżenia się drobnoustrojów na wsierdzu *predysponowanej* dwupłatkowej zastawki aortalnej [2, 3, 7]. Szpiczak mnogi był prawdopodobnie odpowiedzialny za nietypowy przebieg i liczne niespodziewane *przetomy* w przebiegu obserwowanej postaci IZW. Można by ją zaliczyć do przypadków o przebiegu stosunkowo łagodnym (postać podostra, niewielkie uszkodzenie zastawki, patogeny wrażliwe na stosowane antybiotyki). Kilkakrotne wystąpienie leukopenii staje się bardziej zrozumiałe w związku z rozpoznaniem szpiczaka, patomechanizm zmian zapalnych tkanki łącznej pozostaje nadal niewyjaśniony. Przedstawiamy ten przypadek jako dowód na to, że *pod list-*

kiem figowym czasem kryją się aż dwie figi oraz aby podkreślić znaczenie konstruktywnej konsultacji interdyscyplinarnej, która pozwoliła na optymalne rozstrzygnięcie problemu klinicznego.

Piśmiennictwo

1. Mazij M, Sobkowicz B, Kosiński M, et al. Infekcyjne zapalenie wsierdzia – wciąż wielkie wyzwanie. Opis dwóch przypadków. *Kardiol Pol* 2004; 60: 359-62.
2. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Diseases. A Textbook of Cardiovascular Medicine. *W.B. Saunders Comp.*, Philadelphia 2001.
3. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
4. Fukuzawa S, Ozawa S, Shimada K, et al. Multiple myeloma complicated with streptococcal endocarditis successfully treated by mitral valve replacement. *Intern Med* 1994; 33: 13-7.
5. Dmoszyńska A, Robak T, et al. Podstawy hematologii. *Czelej, Lublin* 2003.
6. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine. *Mc Graw-Hill*, New York 2001.
7. Fedak PW, Verma S, David TE, et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002; 106: 900-4.