

Pomyśl o zagrożeniach

W artykule stopniowo przekazujemy ekspertowi informacje o pacjencie (czcionka wytuszczona). Ekspert na bieżąco je komentuje, pozwalając czytelnikowi śledzić swój tok rozumowania (czcionka zwykła). Na końcu zamieszczono komentarz autorów.

62-letnia kobieta zgłosiła się do lokalnego szpitala z powodu utrzymujących się od tygodnia nudności, wymiotów, biegunki i gorączki.

Czas trwania objawów (<2 tygodnie) jest charakterystyczny dla ostrej biegunki. Jest ona najczęściej wywołwana przez patogeny chorobotwórcze: wirusy, pałeczki *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* i *Yersinia*. Dodatkowe objawy, jak obecność krwi w stolcu, mogą być pomocne w diagnostyce różnicowej.

Pacjentka nie zgłaszała bólów głowy, światłowstrętu, dyzurii czy kaszlu. W wywiadzie odnotowano łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, podejrzenie fibromialgii, a także chorobę zwyrodnieniową krążków kręgosłupa lędźwiowego. Pacjentka przyjmowała infliksymab (inhibitor czynnika martwicy nowotworu; TNF – *tumor necrosis factor*) (500 mg dożylnie co 8 tygodni), metotreksat (15 mg doustnie raz w tygodniu), kwas foliowy, atenolol, diltiazem, hydrochlorotiazyd, kwas acetylosalicylowy, symwastatynę i gabapentynę oraz oksykodon ze względu na przewlekły ból. Pacjentka hobbyistycznie zajmowała się uprawą ogródka, miała kilka psów, kotów i papużek. Mieszkała w północnym regionie jednego ze stanów w środkowo-zachodniej części USA i nigdy nie wyjeżdżała za granicę. Była wdową, ostatnio nie miała żadnych kontaktów płciowych i nie stosowała

narkotyków. Alkohol piła okazjonalnie, nie paliła papierosów.

Ze względu na leczenie immunosupresyjne należy rozważyć możliwość występowania zakażeń oportunistycznych. Inhibitory TNF zwiększają ryzyko chorób zakaźnych, w tym gruźlicy, zakażeń prątkami atypowymi, histoplazmozy i listeriozy. Chorobami odzwierzęcymi, przenoszonymi przez psy, koty i ptaki, w których głównym objawem jest biegunka, są kryptosporidioza, giardioza, kampylobakterioza i salmonelloza. Prace w ogrodzie mogą narażać pacjentkę na zakażenie bakteriami z rodzaju *Nocardia*, prątkami atypowymi czy endemicznymi gatunkami grzybów.

W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono gorączki. Częstość akcji serca wynosiła 95 uderzeń/min, ciśnienie tętnicze 88/53 mmHg, liczba oddechów 20/min, a saturacja podczas oddychania powietrzem 98%. Pacjentka była przytomna i nie miała objawów wskazujących na stan nagłego zagrożenia życia. Nie obserwowano żadnych zmian w części ustnej gardła ani sztywności karku. W badaniu osłuchowym nie stwierdzono nieprawidłowości w płucach, częstość akcji serca była miarowa, bez patologicznych szmerów. Powłoki brzuszne nie były tkliwe, nie odnotowano powiększenia narządów miękkich. Badanie neurologiczne nie wykazało nieprawidłowości.

Peter Jessel, M.D.,¹
Nasia Safdar, M.D.,³
W. Joseph McCune, M.D.,¹
Sanjay Saint, M.D., M.PH.,^{1,2}
Daniel R. Kaul, M.D.¹

¹ Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, USA

² Department of Veterans Affairs Health Services Research and Development Center of Excellence, Ann Arbor, USA

³ Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, USA

Thinking Inside the Box
N Engl J Med 2010;363:
574-579

Tłum. lek. Łukasz Cedzyński

Liczba leukocytów wyniosła $8\,500/\text{mm}^3$, w tym 80% stanowiły granulocyty obojętnochłonne, 7% limfocyty, a 13% monocyty. Hematokryt wynosił 41,1%, liczba płytek krwi $207\,000/\text{mm}^3$, stężenie sodu 131 mmol/l, potasu 3,6 mmol/l, chloru 101 mmol/l, wodorowęglanów 22 mmol/l, azotu mocznikowego we krwi 4 mg/dl (1,4 mmol/l), kreatyniny 0,7 mg/dl (61,9 $\mu\text{mol/l}$), aktywność aminotransferazy asparaginianowej 40 j./l (norma: 8-36), aminotransferazy alaninowej 3 j./l (norma: 10-60), INR 1,1, aPTT 29,1 s., ciężar właściwy moczu 1012 g/l, stężenie białka w moczu oznaczone za pomocą testu paskowego 30 mg/dl. Nie wykryto glukozy i azotanów w moczu, stwierdzono natomiast aktywność esterazy leukocytów i umiarkowaną ilość hemu. W badaniu mikroskopowym moczu wykryto 4 leukocyty, 19 czerwonych krwinek i >3 bakterie w polu widzenia, bez walcuszków.

Badanie RTG klatki piersiowej ujawniło niewielki wysięk opłucnowy po stronie prawej, bez cech nacieczenia mięszu płucnego. W EKG stwierdzono rytm zatokowy o częstotści 74 uderzeń/min, lewogram i wydłużony skorygowany odstęp QT (533 ms). Po podaniu 500 ml roztworu 0,9% NaCl częstość akcji serca wzrosła do 78 uderzeń/min, a ciśnienie tętnicze krwi do 158/75 mmHg.

Obserwowane początkowo niskie ciśnienie tętnicze może świadczyć o zmniejszeniu wypełnienia łożyska naczyniowego z powodu biegunki lub w przebiegu sepsy. Zakażenie lub stosowane leki mogą powodować względną limfocytopenię. Wyniki badania moczu sugerują obecność zakażenia dróg moczowych, chociaż u pacjentki nie stwierdzono miejscowych objawów wskazujących na taki stan. Wydłużenie odstępu QT może być skutkiem przyjmowanych leków, zaburzeń elektrolitowych (np. hipokalcemii lub hipomagnezemia), czynników genetycznych lub strukturalnej choroby serca. Niemniej jednak leki przyjmowane przez pacjentkę nie są powszechnie znaną przyczyną wydłużonego odstępu QT. Oprócz oznaczenia stężenia elektrolitów zleciłbym wykonanie badania echokardiograficznego w celu oceny budowy i czynności serca. Współwystępowanie beznadżerkowego zapalenia stawów, wysięku opłucnowego, limfopenii i hematurii powinno skłaniać do rozważenia choroby autoimmunologicznej, np. toczenia rumieniowatego układowego (TRU).

Dwa posiewy krwi, posiewy kału oraz testy na obecność toksyny *Clostridium difficile*, antygeny *Legionella* w moczu i przeciwciał przeciw HIV były ujemne podobnie jak testy serologiczne na obecność chlamydii, grzybów z rodzaju *Histoplasma*, *Blastomyces* i *Coccidioides*. Test na obecność wirusa cytomegalii dał wynik ujemny w zakresie przeciwciał klasy IgM, ale był dodatni w zakresie przeciwciał klasy IgG. W posiewie moczu uzyskano 10^5 kolonii *Escherichia coli*. Wyizolowany szczep był oporny na ampicylinę i lewofloksacynę, ale wrażliwy na ceftriakson. Wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej i zaobserwowano mglisty naciek w części środkowej lewego płuca (ryc. 1) oraz niewielkie obustronne wysięki opłucnowe. Nie stwierdzono

powiększonych węzłów chłonnych ani żadnej innej klinicznie istotnej zmiany.

Gorączka, nudności i wymioty mogą świadczyć o zakażeniu górnej części układu moczowego, ale nadal należy wykluczyć inne przyczyny zakaźne. Naciek mięszu płucnego raczej nie jest związany z zakażeniem dróg moczowych. Zakażenia oportunistyczne u pacjentów leczonych inhibitorami TNF mogą się objawiać gorączką i naciekami mięszu płucnego. Należą do nich gruźlica, zakażenia endemicznymi gatunkami grzybów i aspergiloza. U pacjentki zmiany w mięszu płuc nie są bardzo nasilone, a ich wygląd (mglisty naciek) nie sugeruje żadnej konkretnej przyczyny. Ponadto poziom saturacji jest dobry, a chora nie zgłasza żadnych dolegliwości ze strony układu oddechowego. Niemniej jednak może mieć rozsianą chorobę zakaźną obejmującą również płuca.

Z uwagi na względnie nieswoisty obraz choroby (biegunka, gorączka i zmiany płucne) i ze względu na przyjmowane leczenie immunosupresyjne wskazane jest wykonanie szerokiego zakresu badań. Spośród nieinwazyjnych należałoby przeprowadzić badanie płwociny z posiewem w kierunku bakterii, grzybów i prątków. Należy również wykonać śródskórny test tuberkulinowy z wykorzystaniem oczyszczonej pochodnej białkowej, chociaż jego czułość względem aktywnej gruźlicy u pacjentów w stanie immunosupresji jest niska. Należy również oznaczyć antygen *Histoplasma* w moczu.

Z powodu zakażenia dróg moczowych zastosowano ceftriakson w dawce $1 \times 1\text{ g}$ przez 7 dni. Nasilenie biegunki zmniejszyło się, ale nadal utrzymywała się gorączka, nawet do 40°C (104°F). Z tego powodu wykonano punkcję lędźwiową, stwierdzając obecność 1 leukocytu i 1 erytrocytu w mm^3 oraz prawidłowe stężenia glukozy i białka. Frakcja wyrzutowa lewej komory oceniona w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym serca wynosiła 45%, nie stwierdzono odcinkowych zaburzeń kurczliwości. W lewej komorze zaobserwowano obszar wzmożonej echogenności, ale kontrolne badanie przezprzełykowe nie potwierdziło obecności vegetacji bakteryjnych czy skrzepiny. Nadal utrzymywała się neutrofilia i występowała przejściowa limfocytopenia. Biopsja szpiku kostnego wykazała przewagę komórek prekursorowych granulocytów bez nieprawidłowości morfologicznych. Rozmaz aspiratu szpiku kostnego na obecność typowych drobnoustrojów chorobotwórczych, organizmów kwasoopornych oraz grzybów był ujemny; wykonano również odpowiednie posiewy w tym kierunku.

Utrzymywanie się gorączki pomimo leczenia ceftriaksonem zmniejsza prawdopodobieństwo zakażenia wywołanego przez powszechnie występujące patogeny bakteryjne. Przezprzełykowe badanie echokardiograficzne, lepiej obrazujące lewą komorę serca niż badanie przezklatkowe, nie wykazało istotnych zmian. Ze względu na brak ewidentnych źródeł gorączki konieczne może się okazać pogłębienie diagnostyki w kierunku chorób układu oddechowego i wykonanie bronchoskopii.

W 13. dniu hospitalizacji pacjentka zgłosiła ucisk w klatce piersiowej. W zapisie EKG stwierdzono uniesienie odcinka ST o 2-3 mm w odprowadzeniach II, III i aVF. Stężenie troponiny I wynosiło 1,10 ng/ml (norma: 0,006-0,780). W koronarografii wykryto zwężenia w tętnicach wieńcowych, niezamykające światła naczyń. Zastosowano wlew z heparyny i β -adrenolityk. Stężenie troponiny zmniejszyło się i obniżył się odcinek ST.

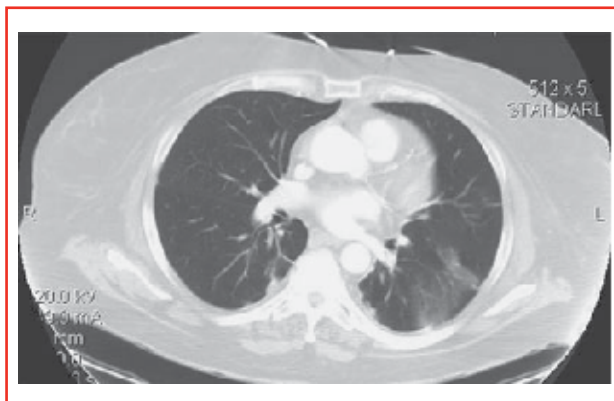
Ze względu na nowe objawy podmiotowe oraz zmiany w EKG podstawowym polem dalszych poszukiwań powinna być teraz choroba niedokrwienna serca. U pacjentów z łuszczycą zaobserwowano zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego. Inną niż niedokrwienie mięśnia sercowego przyczyną uniesienia odcinka ST może być zapalenie osierdzia lub mięśnia sercowego, w których przebiegu może występować gorączka. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego może pomóc w wykryciu ogniska zapalnego i ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego.

Pacjentkę przekazano do szpitala wieloprofilowego o najwyższym stopniu referencyjności. Temperatura ciała wynosiła u niej 38,9°C (102°F), ciśnienie tętnicze 112/62 mmHg, częstość akcji serca 87 uderzeń/min, częstość oddechów 22/min, a saturacja utrzymywała się na poziomie 94% przy podawaniu tlenu przez kaniulę donosową o przepływie 2 l/min. Wyniki badania przedmiotowego nie uległy zmianie poza stwierdzeniem łysienia i niewielkiego stopnia wysypki o charakterze rumienia na skórze nosa i policzków. Liczba leukocytów wynosiła 20 000/mm³, w tym 85% stanowiły granulocyty obojętnochłonne, 6% limfocyty, 8% monocyty i 1% granulocyty zasadochłonne. Stężenie hemoglobiny wynosiło 9,5 g/dl. Badanie czynności nerek i wątroby nie ujawniło nieprawidłowości. OB wynosiło 96 mm po pierwszej godzinie. Zalecono wykonanie dwóch posiewów krwi obwodowej.

Łysienie i rumień na twarzy sugerują rozpoznanie TRU. Choroba trwa już trzeci tydzień, więc wątplię, żeby jej przyczyną były typowe zakażenie bakteryjne. W tym przypadku nie zaleciłbym zastosowania empirycznej antybiotykoterapii, chyba że występują objawy sepsy.

W trakcie dalszego pobytu pacjentki w szpitalu nawrócił ból w klatce piersiowej z nieutralnym oraz wielokształtnym częstoskurczem komorowym (nsVT – *nonsustained ventricular tachycardia*, PVT – *polymorphic ventricular tachycardia*) wymagającymi kardiowersji. W EKG stwierdzono uniesienie odcinka ST o 1-2 mm w odprowadzeniach znad ściany dolnej. Stężenie troponin wynosiło 1,54 ng/ml (norma: 0,0-0,29), aktywność kinazy kreatynowej 89 j.m./l (norma: 26-180), a stężenie frakcji MB kinazy kreatynowej 8,3 ng/ml (norma: do 4,9).

W przezklatkowym badaniu echokardiograficznym frakcję wyrzutową oceniono na 15%, wykryto również ruchomą, wielopłatową masę zbudowaną z tkanki miękkiej o wielkości 7 × 25 mm, przytwierdzoną do środkowej części przegrody międzykomorowej



▣ Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej

W środkowej części lewego płucy widoczny mglisty naciek (strzałka) z niewielkimi obustronnymi wysiękami opłucnowymi (nie pokazano) oraz linijną niedodmą w płucu prawym.

w lewej komorze serca. Ponowna ocena poprzedniego przepływowego badania echokardiograficznego wykazała obecność masy w lewej komorze odpowiadającej opisywanej zmianie. W koronarografii wykryto 80% miażdżycowe zwężenie w gałęzi przedniej zstępującej (wynik zgodny z poprzednim). Podczas koronarografii nie wykonano interwencji wieńcowej, ponieważ uzyskany obraz nie korelował ze zmianami w EKG. Zastosowano wlew z heparyny, aby zapobiec powikłaniom zakrzepowym i powikłaniom po ewentualnym zawale. W dodatkowych badaniach laboratoryjnych miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) wynosiło 1:640 (norma: <1:80), a stężenie przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA 15,6 j.m./ml (norma: 0,0-7,0). Badania na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, przeciwko β_2 -glikoproteinie oraz rozpuszczalnym antygenom jądra komórkowego (ENA – *extractable nuclear antigens*) były ujemne.

Miękkotkankową masę mogą stanowić rośliny bakteryjne, skrzelina lub guz. Wstępne posiewy krwi były ujemne, wskazane jest więc wykluczenie infekcyjnego zapalenia wsierdzia z ujemnymi posiewami krwi. Ze względu na możliwą ekspozycję na patogeny należy wykluczyć występowanie gorączki Q, bartonellozy i zakażenia endemicznymi patogenami grzybiczymi. Wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych oraz nieznacznie podwyższone przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA sugerują TRU lub TRU polekowy, w tym przypadku wywołany przez inhibitor TNF. Zapalenie wsierdzia Libmana-Sacksa może wyjaśniać obecność rośliny w sercu, ale ujemny wynik testu na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych świadczy, iż choroba zastawkowa związana z TRU jest mało prawdopodobna. Ponadto tocząca indukowana lekami rzadko przyczynia się do występowania powikłań zatorowych. Gorączka w połączeniu z leukocytozą >20 000/mm³ silnie przemawia za zakażeniem.

W związku z domniemanym rozpoznaniem TRU polekowego indukowanego inhibitorem TNF z towarzyszącym zapaleniem



□ Rycina 2. Zdjęcie serca, wykonane podczas sekcji zwłok, pokazujące rozerwanie ściany tylnej lewej komory serca. Przerwanie ściany na całej grubości (2,5 x 0,5 cm) w lewej komorze (strzałka).

mięśnia sercowego zastosowano metyloprednizolon (20 mg dożylnie co 8 h). Po rozpoczęciu leczenia pacjentka przestała gorączkować i poczuła się lepiej.

Nadal niepokoi mnie możliwość występowania zakażenia u pacjentki. Przy jego obecności po początkowej poprawie w zakresie objawów podmiotowych związanej z włączeniem leczenia glikokortykosteroidem może nastąpić pogorszenie stanu. Nadal istnieje ryzyko występowania zakażenia wsierdza, które może przebiegać z ujemnymi posiewami krwi, należy więc wykonać badania na obecność wspomnianych wyżej patogenów.

Następnego dnia wystąpiło zatrzymanie akcji serca w mechanizmie aktywności elektrycznej bez tętna (PEA – *pulseless electrical activity*) i pomimo podjętych czynności resuscytacyjnych pacjentka zmarła. W posiewach krwi wykonanych 2 dni oraz 1 dzień wcześniej stwierdzono obecność pałeczek Gram(+) w dwóch z pięciu przesłanych próbek.

Prawdopodobną przyczyną zatrzymania krążenia u pacjentki było zajęcie układu bódźoprzewodzącego przez zapalenie wsierdza lub mięśnia sercowego. Pałeczki Gram(+) są rzadką przyczyną infekcyjnego zapalenia wsierdza, ale do możliwych patogenów sprawczych należą bakterie z rodzaju *Listeria*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, niewytwarzające toksyn *Corynebacterium* oraz *Nocardia*. Jeszcze rzadszymi przyczynami infekcyjnego zapalenia wsierdza są pałeczki beztlenowe Gram(+) (np. z rodzaju *Clostridium* oraz *Propionibacterium acnes*).

W badaniu sekcyjnym wykryto pęknięcie tylnej ściany lewej komory serca, związane z obszarem ropnej martwicy mięśnia sercowego, i obecność pałeczek (ryc. 2 i 3). Posiewy krwi wykazały obecność bakterii *Listeria monocytogenes*. Wcześniej uwidocznioną w badaniach obrazowych masę stanowiła skrzeplina związana z obszarem martwicy mięśnia sercowego.

Zakażenie *L. monocytogenes* powodujące ogniskowe zapalenie mięśnia sercowego jest niezwykle rzadkie, a opisywany nietypowy obraz choroby u tej pacjentki był niewątpliwie związany ze stosowanym przez nią leczeniem immunosupresyjnym z zastosowaniem inhibitora TNF (infliksimabu). W tym przypadku *Listeria* mogła spowodować zakażenie żołądkowo-jelitowe, w którego przebiegu bakterie ze względu na stan immunosupresji zajęły także mięsień sercowy. Przedstawiony przypadek pokazuje konieczność zachowania szczególnej czujności u pacjentów przyjmujących inhibitory TNF i mających objawy zakażenia.

Komentarz

L. monocytogenes to wszechobecna bakteria spotykana w przetworzonym pożywieniu, roślinach, glebie i wodzie. Częstymi źródłami zakażenia są m.in. wędliny i miękkie sery dojrzewające. U zdrowych osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym wspomniany patogen zazwyczaj wywołuje samoograniczającą się biegunkę, ale może również powodować choroby inwazyjne (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i bakteriemie) u noworodków, pacjentów w stanie immunosupresji, kobiet w ciąży czy osób w wieku podeszłym. Ponieważ *L. monocytogenes* jest bakterią wewnątrzkomórkową, na zakażenie są szczególnie narażone osoby z upośledzoną odpornością typu komórkowego.

W krajach rozwiniętych zapalenie mięśnia sercowego jest najczęściej powodowane przez wirusy. Bakteryjne zapalenie może pojawić się w wyniku rozprzestrzenienia się patogenu drogą krwi lub jako powikłanie infekcyjnego zapalenia wsierdza.¹ Obserwowano rzadkie przypadki zapalenia mięśnia sercowego, gdzie *L. monocytogenes* była przyczyną pierwotnego zapalenia mięśnia sercowego.²⁻⁵ Ostateczne rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego stanowi wyzwanie, ponieważ z reguły wymaga zbadania tkanki pobranej metodą biopsji endomiokardialnej. Czułość tej metody jest niska ze względu na zmienny rozkład chorób i błędy przy pobraniu próbki.^{6,7}

W tym przypadku komentator słusznie obawiał się możliwości zakażenia patogenami oportunistycznymi. Niecodzienny obraz kliniczny oraz ujemne wyniki początkowych posiewów krwi utrudniły jednak ustalenie właściwego rozpoznania na czas. Choć bakterie do mięśnia sercowego przedostały się drogą krwi, prawdopodobnie bakteriemia miała początkowo charakter przejściowy. Pacjentka najpierw otrzymywała ceftriakson – antybiotyk, który nie jest aktywny wobec *L. monocytogenes*.⁸

Z uwagi na ujemny wynik posiewów krwi lekarze myśleli o chorobie niezakaźnej. Wyniki badań serologicznych przemawiały za rozpoznaniem polekowego toczenia, który występuje rzadko, ale został opisany u pacjentów przyjmujących inhibitory TNF i może objawiać się gorączką, wysypką oraz podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwdwadrowych i przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA.⁹ Jednakże polekowy toczeń rumieniowaty układowy zazwyczaj charakteryzuje się występowaniem objawów stanu zapalnego, takich jak gorączka, wysypka, zapalenie opłucnej i zapalenie stawów, w połączeniu

z nieprawidłowościami w badaniach serologicznych; opisano również zagrażające życiu zajęcie nerek, układu nerwowego, zastawek serca lub mięśnia sercowego, ale wspomniane sytuacje są spotykane rzadko.⁹ Przeciwciała antyfosfolipidowe typowo związane z chorobą zastawkową serca u chorych z toczeniem były u pacjentki nieobecne i z tego względu toceń był mniej prawdopodobną przyczyną jej choroby serca. Obecność auto-przeciwciał w tym przypadku prawdopodobnie wynikała z leczenia inhibitorem TNF, ale w retrospekcji nie wyjaśnia choroby pacjentki.

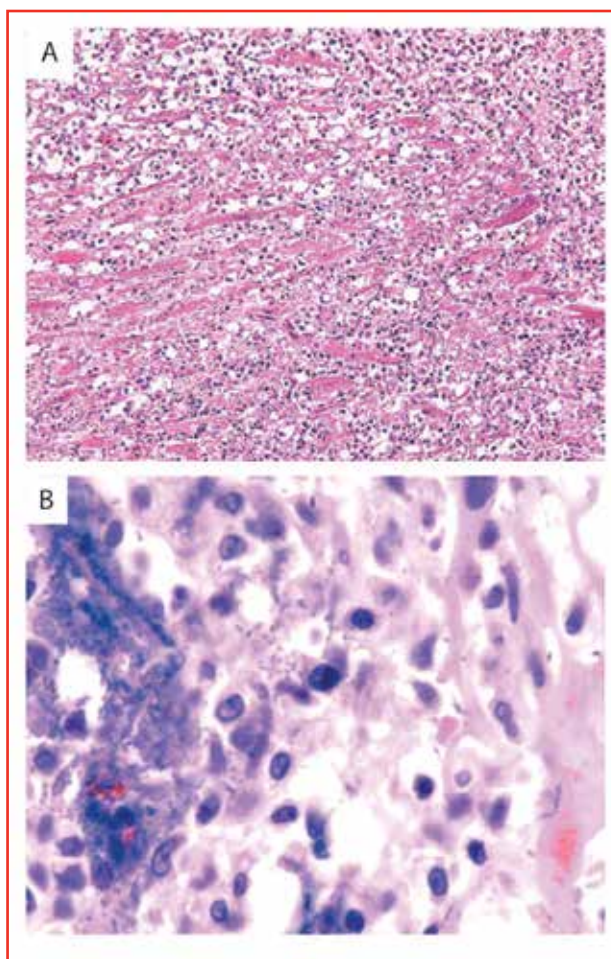
Inhibitory TNF są skuteczne w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, na które chorowała pacjentka, jak również reumatoidalnego zapalenia stawów i pozostałych chorób autoimmunologicznych. Aktywność biologiczna TNF obejmuje aktywację makrofagów i chemotaksję.¹⁰ Przypuszcza się, iż zablokowanie wspomnianych funkcji może obniżyć zdolność gospodarza do zwalczania zakażeń patogenami wewnątrzkomórkowymi, takimi jak grzyby, prątki i *L. monocytogenes*, a w ten sposób zwiększać ryzyko zakażenia.^{11,12} Metaanaliza kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją nad stosowaniem infliksimabu i adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazała zwiększone ryzyko występowania ciężkich zakażeń w przypadku stosowania tych leków (ryzyko względne 2,0; 95% CI, 1,3-2,1).¹³ Spośród 126 obserwowanych zakażeń 12 przypadków stanowiła choroba ziarniniakowa (10 przypadków gruźlicy, 1 histoplazmozy i 1 kokcydiodomykozy). Ponadto w jednym z dużych badań porejstracyjnych wystąpiło 19 zakażeń patogenami wewnątrzkomórkowymi w grupie ponad 11 tys. pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a wszystkie te osoby przyjmowały inhibitory TNF.¹⁴

W 2001 r. amerykańska Food and Drug Administration nakazała umieścić na ulotce dołączanej do leku specjalne ostrzeżenie (tzw. boxed warning) dotyczące występowania gruźlicy, inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz innych zakażeń oportunistycznych (w tym listeriozy) u pacjentów przyjmujących infliksimab (niektóre przypadki zakończyły się zgonem).¹⁵ Pomimo wspomnianego ostrzeżenia lekarze często nie rozważają możliwości występowania rzadkich zakażeń u pacjentów leczonych inhibitorami TNF.

Nasz przypadek ilustruje niecodzienny obraz kliniczny rzadko spotykanego zakażenia, które może występować u pacjentów leczonych inhibitorami TNF i przypomina, że należy pamiętać o wszelkich zagrożeniach uwzględnionych w informacjach o leku (*boxed warning*) i aktywnego poszukiwania ewentualnego zakażenia podczas oceny objawów obserwowanych u osób przyjmujących inhibitory TNF.

Piśmiennictwo:

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. New York: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005.
- Haddad F, Berry G, Doyle RL, et al. Active bacterial myocarditis: a case report and review of the literature. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:745-9.
- McCue MJ, Moore EE. Myocarditis with microabscess formation caused by *Listeria monocytogenes* associated with myocardial infarct. *Hum Pathol* 1979;10:469-72.
- Stamm AM, Smith SH, Kirkin JK, et al. Listerial myocarditis in cardiac transplantation. *Rev Infect Dis* 1990;12:820-3.



Rycina 3. Preparaty tkanki mięśnia sercowego z odcinkową utratą prążkowania i jąder komórkowych

A) amorficzna tkanka martwicza z mikropropiami, odcinkową utratą prążkowania i jąder komórkowych (barwienie hematoksylina i eozyna); B) skupisko pałeczek (strzałka) (barwienie hematoksylina i eozyna).

Oświadczenie

Praca sfinansowana z grantu szkoleniowego (5K12AG019247-05) pochodzącego z National Institutes of Health dla University of Wisconsin School of Medicine and Public Health (przy wsparciu dr Safdar).

Dr McCune zgłasza wsparcie finansowe otrzymane od firm Human Genome Sciences, Genentech i Johnson & Johnson. Nie zgłoszono żadnych innych możliwych konfliktów interesów.

Formularze z ujawnieniem konfliktów interesów przedstawione przez autorów artykułu znajdują się wraz z pełną wersją pracy na stronie NEJM.org.

Prośby dotyczące reprintów należy kierować do dr. Kaula na adres: Division of Infectious Diseases, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, MI 48109, USA lub adres e-mail: kauld@umich.edu

From The New England Journal of Medicine 2010;363:574-579. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2010 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

- Tice AD, Nelson JS, Visconti EB. *Listeria monocytogenes* pericarditis and myocardial abscess. *R I Med J* 1979;62:135-8.
- Chow LH, Radio SJ, Sears TD, et al. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:915-20.
- Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1235-45.

ciąg dalszy na str. 122