

## Ropień tkanek miękkich podudzia wywołany przez *Salmonella* sp. u pacjentki z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonej adalimumabem

*Lower leg soft tissue abscess caused by Salmonella sp. in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab*

Magdalena Marek, Aleksandra Multan

Oddział I, Wojewódzki Zespół Reumatologiczny w Sopocie

**Słowa kluczowe:** *Salmonella*, ropień, przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów  $\alpha$ .

**Key words:** *Salmonella*, abscess, anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  antibody therapy.

### Streszczenie

Stosowanie leków biologicznych, do których zalicza się m.in. przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów  $\alpha$ , może być związane ze zwiększoną zapadalnością na zakażenia o etiologii bakteryjnej, wirusowej czy grzybiczej.

Supresja układu odpornościowego czasami zmienia typowy przebieg kliniczny infekcji w porównaniu z przebiegiem u osób immunokompetentnych. Obserwuje się tendencję do uogólnienia zakażenia i/lub nietypowego, skąpoobjawowego przebiegu.

Przedstawiono przypadek 60-letniej kobiety chorej na reumatoidalne zapalenie stawów o agresywnym przebiegu od ok. 12 lat, obciążonej wieloletnią cukrzycą typu 2, leczonej adalimumabem, metotreksatem i prednizonem, przyjętej do szpitala z powodu bolesnej zmiany o charakterze naciekowo-zapalnym na bocznej powierzchni prawego podudzia. Przeprowadzona diagnostyka doprowadziła do rozpoznania ropnia tkanek miękkich prawego podudzia o etiologii *Salmonella* sp. (ryc. 1, 2).

Etiologia została potwierdzona badaniem bakteriologicznym wydzielin uzyskanej po chirurgicznym nacięciu ropnia. Zastosowano antybiotykoterapię zgodną z antybiogramem oraz leczenie miejscowe (miejscowo działające leki odkażające i regularna wymiana sączków), uzyskując bardzo dobry efekt kliniczny (ryc. 3). W czasie diagnostyki i leczenia odstawiono metotreksat i adalimumab.

Powstanie ropnia było prawdopodobnie poprzedzone skąpoobjawowym, ograniczonym jedynie do stanów gorączkowych, zakażeniem *Salmonella* i bakteriami. Należy również wziąć pod uwagę możliwość nosicielstwa i reaktywacji zakażenia w wyniku stosowanych leków immunosupresyjnych.

### Summary

The use of biological drugs, which include among others anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  antibody therapy (ATNF $\alpha$ T), may be related to increased incidence of bacterial, viral and fungal infections. Inhibition of the immune system changes the clinical course of infection compared to immunocompetent individuals. Usually an infection has a tendency to generalize or to a symptomless course of the disease.

A case of a 60-year-old woman suffering from aggressive rheumatoid arthritis (for 12 years), diabetes mellitus, treated with adalimumab, methotrexate and prednisone with a diagnosis of abscess of the right lower leg soft tissue with aetiology caused by *Salmonella* sp. is presented (Fig. 1, 2).

Appearance of infiltration was preceded by fever. The therapy applied included antibiotics in compliance with antibiogram and surgical treatment (drugs acting as topical disinfectants, accompanied by a regular change of drains), giving a very good clinical effect (Fig. 3) as a result of immunosuppressive drugs use.

The emergence of the abscess was probably preceded by symptomless *Salmonella* infection and bacteraemia. One should also take into account the possibility of a carrier-state and reactivation of latent infection. During diagnosis and treatment methotrexate and adalimumab were withdrawn.

Because of the ever increasing number of patients using biological agents, it is worth noting how unusual course and aetiology an infection may have in these patients.

A decision on re-introduction of disease modifying anti-rheumatic drugs or re-qualification of the patient for biological treatment would be taken after the antibiotic therapy is completed.

### Adres do korespondencji:

lek. Magdalena Marek, Oddział I, Wojewódzki Zespół Reumatologiczny, ul. Grunwaldzka 1-3, 81-759 Sopot, tel. +48 58 555 75 42, faks +48 58 555 75 41, e-mail: magdalena.marek@googlemail.com

Z powodu wciąż rosnącej liczby chorych stosujących leki biologiczne warto zwrócić uwagę na to, że zakażenia w tej grupie chorych mogą mieć bardzo nietypowy przebieg oraz etiologię.

Decyzja o ponownym stosowaniu leku z grupy leków modyfikujących przebieg choroby, ewentualnie o ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego, będzie podjęta po zakończeniu antybiotykoterapii.

## Wstęp

Stosowanie leków biologicznych jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń. Są to najczęściej łagodne infekcje dotyczące górnych dróg oddechowych, dróg moczowych, wywołane przez typowe drobnoustroje, jak również ciężkie, wymagające systemowej antybiotykoterapii zakażenia skóry, tkanek miękkich, stawów lub narządów wewnętrznych.

Wśród czynników etiologicznych wymienia się drobnoustroje oportunistyczne, takie jak: *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, *Pneumocystis jirovecii* (dawniej *Pneumocystis carinii*), ponadto wirusy, najczęściej z grupy *Herpes* (ospa wietrzna, półpasiec, opryszczka). Obserwowanym powikłaniem stosowania leków biologicznych jest uaktywnienie zakażeń wewnątrzkomórkowych, np. gruźlicy, co obserwujemy w przypadku gruźlicy, w pierwszych miesiącach terapii, najczęściej o lokalizacji pozapłucnej [1–3].

Ponadto już samo stosowanie preparatów z grupy leków modyfikujących przebieg choroby, glikokortykosteroidów w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz liczne współistniejące jednostki chorobowe, takie jak cukrzyca czy przewlekła choroba nerek, zwiększają ryzyko zakażeń [4].

Należy również podkreślić, że leki immunosupresyjne powodują osłabienie odpowiedzi immunologicznej, co tłumaczy objawy zakażenia oraz sprzyja uogólnianiu procesu [1, 2].

Prezentowany przypadek 60-letniej pacjentki leczonej adalimumabem pokazuje, jak nietypowy obraz może mieć zakażenie w tej wciąż powiększającej się grupie chorych leczonych lekami biologicznymi w porównaniu z osobami z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym.

## Opis przypadku

Chora w wieku 60 lat, z rozpoznaniem w 1999 r. RZS o agresywnym przebiegu, została przyjęta do Wojewódzkiego Zespołu Reumatologicznego w Sopocie z powodu bolesnego nacieku na bocznej powierzchni prawego podudzia, który utrzymywał się od ok. 10 dni. Pojawienie się tej zmiany było poprzedzone trzydniowym incydentem gorączki do 38°C, z towarzyszącymi dreszczami, która ustąpiła w momencie powstania nacieku. W tym czasie chora przyjmowała metotreksat

w dawce 25 mg/tydz., metyprednizon (Metypred) 4 mg/dobę oraz adalimumab w iniekcjach podskórnych 40 mg co 2 tygodnie od 3 miesięcy. W latach 2009–2010 przez ok. 10 miesięcy chora przyjmowała infliksymab, wcześniej była leczona leflunomidem. Ponadto pacjentka choruje na cukrzycę typu 2 insulinozależną, dobrze kontrolowaną dwoma wstrzyknięciami mieszanek insuliny na dobę, oraz na nadciśnienie tętnicze.

W momencie przyjęcia chorej na oddział, do czasu zakończenia diagnostyki, odstawiono metotreksat i adalimumab.

W badaniu fizykalnym stwierdzono bolesny, twardy naciek na bocznej powierzchni prawego podudzia, pokryty zapalnie zmienioną skórą oraz obrzęk podudzia i prawej stopy (ryc. 1).

W wykonanych badaniach laboratoryjnych obserwowano wysokie wartości wskaźników stanu zapalnego (OB – 97 mm/h, białko C-reaktywne – 42,97 mg/l), w morfologii krwi obwodowej stwierdzono niedokrwistość normocytarną, nadpłytkowość, w proteinogramie hipoalbuminemię, podwyższoną frakcję  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -globulin, wartości glikemii w trakcie hospitalizacji były zadowalające.

Wykonano badanie ultrasonograficzne tkanek miękkich podudzia prawego, w którym uwidoczniło się zbiornik płynowy o wymiarach 55 mm × 39 mm × 22 mm (ryc. 2). Podejrzewając ropień, pacjentkę skierowano do Chirurgicznej Izby Przyjęć, gdzie nacięto i zdrenowano zmianę,



Ryc. 1. Ropień podudzia prawego.  
Fig. 1. Right lower leg abscess.



**Ryc. 2.** Obraz ultrasonograficzny ropnia, ukazujący zbiornik płynowy w obrębie tkanek miękkich podudzia prawego.

**Fig. 2.** Ultrasound image of an abscess, showing a fluid reservoir within the right lower leg soft tissue.



**Ryc. 3.** Ropień podudzia, stan po chirurgicznym nacięciu i oczyszczeniu.

**Fig. 3.** Lower leg abscess, the condition after surgical incision and purification.

uzyskując ok. 60 ml ropnej treści. Wykonano posiew ewakuowanej treści w kierunku bakterii tlenowych i bez-tlenowych. Wyhodowano pałeczki *Salmonella* grupy serologicznej D. Biorąc pod uwagę ten wynik, trzykrotnie wykonano posiewy kału w kierunku *Salmonella*, wyniki były negatywne.

Zastosowano antybiotykoterapię wg antybiogramu: ceftriakson w postaci dożylniej w dawce 2 g/dobę, a następnie amoksycylinę z kwasem klawulanowym w postaci doustnej w dawce 2 g/dobę. Uzyskano prawidłowe gojenie się rany, ustąpienie nacieku zapalnego wokół rany, ustąpienie obrzęku podudzia i stopy (ryc. 3).

W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzono obniżenie parametrów stanu zapalnego (OB – 60 mm/h, CRP – 9,04 mg/l).

Według zaleceń konsultującego specjalisty chorób zakaźnych utrzymano leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym w dawce 2 g/dobę, do 14 dni.

Pacjentka została wypisana do domu z zaleceniem kontroli w poradni chorób zakaźnych.

Po 4 tygodniach pacjentka została ponownie przyjęta do szpitala w celu oceny stanu ogólnego i wykonania kontrolnych badań laboratoryjnych. Na podstawie badania fizykalnego oraz wyników badań dodatkowych stwierdzono zaostrenie procesu reumatoidalnego; rana po ropniu goiła się prawidłowo przez ziarninowanie. Zdecydowano o podawaniu leflunomidu w dawce 20 mg/dobę jako leku modyfikującego przebieg choroby, zwiększono ponadto dawkę metylprednizolonu do 12 mg/dobę. Prawdopodobnie pacjentka już nigdy nie będzie kwalifikowana do stosowania leku biologicznego.

## Omówienie

*Salmonella* sp. jest Gram-ujemną bakterią, która należy do grupy *Enterobacteriaceae*.

Stosowany jest podział pałeczek *Salmonella* wg Kaufmanna i White'a, oparty na określeniu antygenów rzęskowego (H) i somatycznego (O), tym sposobem można wyróżnić ok. 2000 serotypów.

W Polsce zakażenie pałeczkami duru brzuszego (*Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* B) należą do rzadkości, *Salmonella paratyphi* A, C wstępuje tylko w krajach tropikalnych. Zakażenia mają ciężki przebieg, zwykle powikłany bakteremią [2, 5].

W naszym kraju najczęstszym źródłem zakażenia są bakterie zapalenia jelit, zwykle *Salmonella typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. agona*. Źródłem zakażenia są głównie produkty odzwierzęce: drób, mleko, jaja, mięso. Rzadziej do zakażenia dochodzi drogą fekalno-oralną, gdy źródłem jest osoba chora lub nosiciel. Po krótkim okresie wylegania (od 1 do 2 dni) pojawiają się objawy kliniczne w postaci gwałtownego bólu brzucha, wymiotów, biegunki oraz gorączki. W przypadku osób ze sprawnym układem odpornościowym jedynie w 5% przypadków dochodzi do bakteremii [2]. Jest to natomiast częste powikłanie u chorych z upośledzoną odpornością, jak w przypadku opisywanej chorej, której odporność była osłabiona przez cukrzycę i stosowane leki immunosupresyjne. Powikłaniami bakteremii są: posocznica, ropnie przerzutowe kości, ropnie tkanek miękkich, ropnie narządów mięszzowych, zapalenie opłucnej i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [3, 5].

Po przebyciu choroby pałeczki *Salmonella* sp. mogą być bezobjawowo wydalane z kałem od kilku tygodni do

kilku miesięcy. Zwykle po tym czasie dochodzi do eradykacji bakterii, u 60% chorych po 2 tygodniach od zakażenia badania kału są negatywne [5], rzadziej wytwarza się stan nosicielstwa jelitowego lub żółciowego (częściej).

Analizując opisywany przypadek, należy rozważyć dwie możliwości. Pierwszą, bardziej prawdopodobną, jest zakażenie pałeczką *Salmonella de novo*; chora w wywiadzie podała, że 2 dni przed wystąpieniem gorączki jadła tort z kremem, jednak nikt z otoczenia nie zgłaszał podejrzanych objawów. Klinicznie zakażenie mogło się objawiać jedynie stanami gorączkowymi oraz dreszczami. Następnie mogło dojść do bakteriemii, której konsekwencją było powstanie ropnia przerzutowego w obrębie tkanek miękkich podudzia. W literaturze opisano przypadki zakażenia *Salmonella* sp. prowadzące u chorych leczonych inhibitorami czynnika martwicy nowotworów do posocznicy [6], powstania ropni poślodka [6] czy septycznego zapalenia stawu [7].

Należy również rozważyć możliwość, że pacjentka była nosicielką pałeczki *Salmonella* w drogach żółciowych lub w przewodzie pokarmowym w momencie rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego i w rezultacie doszło do reaktywacji oraz uogólnienia procesu. Ta możliwość wydaje się mniej prawdopodobna. Badanie Van Diepena i wsp. dowiodło, że stosowanie leków anty-TNF- $\alpha$  nie powodowało reaktywacji salmonellozy u myszy, które były jej nosicielami [8].

Na podstawie wyżej opisanego przypadku chorej oraz przytoczonych doniesień z literatury o podobnych przypadkach, warto być może rozważyć zasadność wykonywania badania kału w kierunku *Salmonella* u kandydatów do leczenia biologicznego, analogicznie do próby tuberkulinowej czy testów IGRA (*interferon- $\gamma$  release assay*) zalecanych w celu wykrycia utajonej gruźlicy [4].

Powyższy przypadek był wart opisanie również dlatego, iż wskazuje na nietypowy obraz kliniczny i etiologię zakażenia u chorych leczonych lekami biologicznymi w porównaniu z osobami immunokompetentnymi.

#### Piśmiennictwo

1. Wiland P. Leczenie biologiczne chorób reumatycznych. Wydanie I. Termedia, Poznań 2009; 157-175.
2. Herold G. Medycyna wewnętrzna. Wydanie III. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; 951-955.
3. Korzeniewska-Koseła M. Zapobieganie gruźlicy u chorych leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworów. Reumatologia 2010; 48: 4-13.
4. Pablos J, Aragon A, Gomez-Reino J. Salmonellosis and systemic lupus erythematosus. Report of ten cases. Br J Rheumatol 1994; 33: 129-132.
5. Adamek A. Bakteryjne zatrucia pokarmowe. Puls Medycyny 2007; 10: 153.
6. Román-Ivorra J, Salvador-Suarez F, Abad-Franch L, et al. Incidence of moderate/severe infections in patients treated with anti-TNF. Ann Rheum Dis 2005; 64: 468.
7. Peña-Sagredo J, Fariñas M, Pérez-Zafrilla B, et al. Non-typhi Salmonella infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy. Clin Exp Rheumatol 2009; 27: 920-925.
8. Van Diepen A, Martina C, Flierman R, et al. Treatment with anti-TNF alpha does not induce reactivation of latent Salmonella enteric serovar Typhimurium infection in C3H/HeN mice. Scand J Immunol 2007; 65: 407-411.