

Przypadek pęknięcia mięśnia sercowego w przebiegu ziarniniaka Wegenera

A case of cardiac rupture in Wegener's granulomatosis

Katarzyna Nowak¹, Witold Dutkiewicz², Witold Iciek², Olgierd Krieger³, Ireneusz Habura⁴, Krystyna Kamińska²



¹Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Oddział Laryngologii Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze

³Zakład Anatomopatologii Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze

⁴Zakład Dializ Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2011; 4: 500–503

Streszczenie

W pracy opisano przypadek bardzo szybkiego rozwoju ziarniniaka Wegenera u 70-letniej pacjentki, przebiegającego z zajęciem zatok przynosowych, płuca prawego oraz niemyym klinicznie rozwojem w obrębie nerek z bezobjawowym zajęciem mięśnia sercowego i nagłym pęknięciem wolnej ściany lewego przedsionka (ang. *left atrial* – LA) z ostrą tamponadą serca. Podkreślono rzadkość lokalizacji schorzenia w tej okolicy oraz jak dotąd nigdzie nieopisane rozwijające się podstępnie powikłanie zakończone dramatycznym nagłym zgonem. Zmiany w mięśniu sercowym polegały na ogniskowym przeroście włókien mięśniowych, obecności wylewów krwawych, włóknieniu okołonaczyniowym, obecności rozsianych nacieków z komórek limfocytarnych, leukocytów i histiocytów. Nacieki obecne były również wokół ściany dużych naczyń, w ścianie i poza nią. W obrębie mięśnia sercowego i w okolicy podnasierdziowej obecne nacieki zapalne z limfocytów, histiocytów oraz wylewy krwawe. Jest to jedyny opisany przypadek nagłego pęknięcia serca w przebiegu ziarniniaka Wegenera.

Słowa kluczowe: ziarniniakowatość Wegenera, serce, pęknięcie serca, nagły zgon.

Wstęp

Ziarniniakowatość Wegenera (ICD10-M31.3) jest autoimmunologicznym schorzeniem o nieznanym jak dotąd etiologii, którego istotą jest ziarniniakowate zapalenie małych i średnich tętnic oraz żył, prowadzące do ich niedrożności, co pociąga za sobą niedokrwienie i powstanie martwicy tkanek przez nie zaopatrywanych. Choroba może objąć każdy narząd, jednak najczęściej zmiany chorobowe roz-

Abstract

This paper describes the development of a fulminant case of Wegener's granulomatosis in a 70-year-old patient, with the sinus involvement, the right lung and the development of clinically silent asymptomatic renal involvement and sudden cardiac free wall rupture of the left atrium with acute cardiac tamponade. It highlights the rarity of the disease location in this area and so far never described developing insidiously complication ended by a dramatic sudden death. Changes in the myocardium consisted of focal hypertrophy of muscle fibers, the presence of bloody stroke, mfibrosis, scattered infiltration of lymphocyte cells, leukocytes, and histiocytes. Infiltrates were also present around the walls of large vessels in and beyond the wall. Within the myocardium and the surrounding area present inflammatory infiltrates of lymphocytes, histiocytes and blood hemorrhages. This is the only described case of sudden cardiac rupture in the course of Wegener's granulomatosis.

Key words: Wegener's granulomatosis, heart, cardiac rupture, sudden death.

wijają się w górnych drogach oddechowych oraz nerkach, w związku z czym zaproponowano kryteria patomorfologiczne zwane triadą Wegenera, na których oparto definicję choroby. Należy do niej: ziarniniakowatość martwicza dróg oddechowych, uogólnione martwicze zapalenie tętnic i żył, martwicze zapalenie kłębków nerkowych [1]. Częstość występowania zmian chorobowych w poszczególnych narządach oraz ich charakter wyszczególniono w tabeli I.

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Nowak, Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.+48 61 869 13 87, faks +48 61 869 16 90, e-mail: k.nowak007@gmail.com

Tab I. Częstość występowania zmian chorobowych w przebiegu ziarniniakowatości Wegenera w poszczególnych narządach (na podstawie przeglądu piśmiennictwa)

Narząd	%	Patologia
płuca	45–95	ziarniniaki, guzki, niekiedy z rozpadem i tworzeniem jam, o średnicy 0,3–8 cm, nacieki guzkowe wnek, cienie okrągłe, masy guzowate, nacieki plamiste z bezpowietrznością pęcherzyków, niedodma, odma samoistna, płyn w optucnej, duszność, poboiewania, kaszel, krwioplucie, powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia
zatoki przynosowe	90	owrzodzenia i ziarnina martwicza, nacieki o nierównej powierzchni, <i>pansinusitis</i> , wtórne infekcje
nerki	77–85	kłębkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, mocznica, <i>perinephritis</i> , zespół nerczycowy, przewlekła niewydolność nerek
narząd wzroku	52–65	zapalenie spojówek, twardówek, zapalenie rogówki, zespół szczeliny oczodołowej górnej, zespół szczytu oczodołu, podwójne widzenie, jednostronny lub obustronny wytrzeszcz z upośledzeniem ruchomości gałki ocznej, perforacja rogówki, zapalenie gruczołów łzowych, zapalenie nerwu wzrokowego, martwica gałki ocznej, osłabienie widzenia, ślepotą
ucho	35–56	surowicze zapalenie ucha środkowego, ziarnina, martwica błony śluzowej, perforacje błony bębenkowej, postępująca głuchota, rzadko przewlekłe zapalenie ucha środkowego z perlakiem
krtań	6–25	zwężenie podgłośnia (głównie kobiety, dzieci i młodzież)
skóra	5–10	owrzodzenia, guzki, rumień, krosty z centralną martwicą, brunatne przebarwienia, zmiany guzkowo-martwicze, zmiany pod paznokciami
stawy	32–61	zapalenie jedno- lub wielostawowe, obrzęki, bez destrukcji kostnej
serce	8–14	ziarniniakowe zapalenia zastawki mitralnej, trójdzielnej, zwężenie aorty, zapalenia mięśnia sercowego, osierdzia, wsierdzia, nekroza mięśnia sercowego, kardiomiopatia przerostowa, zaburzenia układu przewodzącego: bradykardia, tachykardia komorowa i nadkomorowa, blok pęczka Hisa, zawał mięśnia sercowego, zapalenie naczyń wieńcowych, tamponada serca, zaciskowe zapalenie osierdzia, guzowate zmiany przerostowe w jamach serca, pęknięcie mięśnia sercowego
nos	90–92	niedrożność nosa z śluzowo-ropną wydzieliną, nawracającymi krwawieniami, owrzodzenia z martwicą błony śluzowej prowadzące do powstania perforacji przegrody nosa oraz zapadnięcia się grzbietu nosa
układ nerwowy	12–20	polineuropatia, <i>mononeuritis</i> , ziarnina opon mózgowych, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podtwardówkowy, zawał mózgu
jama ustna	25	owrzodzenia
gruczoł piersiowy, ślinianki, śledziona	5–15	zapalenie nekrotyczne, owrzodzenie, powiększenie
przewód pokarmowy	5–15	napadowe bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, krwawienia z górnego i z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, perforacje jelit, zapalenie otrzewnej, śledziony
układ moczowy	5–15	zapalenie, krwimocz, białkomocz

Zajęcie serca należy do bardzo rzadko rozpoznawanych postaci klinicznych ziarniniakowatości Wegenera, jednak wg niektórych autorów, choroba o takiej lokalizacji może mieć bardzo długo przebieg niemy klinicznie. W większości przypadków rozwija się u pacjentów, którzy prezentują pełnoobjawową chorobę z zajęciem dróg oddechowych oraz nerek. Znacznie rzadziej chorzy manifestują jednocześnie niezbyt nasilone, krótkotrwałe objawy z innych narządów bądź wyłącznie objawy z układu sercowo-naczyniowego. Proces chorobowy rozwijający się w tej okolicy prowadzi do powstania ziarniniakowego zapalenia zastawki mitralnej, trójdzielnej, zwężenia aorty, zapalenia mięśnia sercowego, osierdzia, wsierdzia, zaburzeń układu przewodzącego: bradykardii, tachykardii komorowej i nadkomorowej, bloku pęczka Hisa, zawału mięśnia sercowego, zapalenia naczyń wieńcowych, tamponady serca, zaciskowego zapalenia osierdzia, guzowatych zmian przerostowych w jamach serca [2–8].

W piśmiennictwie napotyka się pojedyncze opisy przypadków z udokumentowanymi zmianami histopatologicz-

nymi charakterystycznymi dla ziarniniaka Wegenera, ale jak dotąd nie odnotowano przypadku nagłego zgonu spowodowanego całkowitym pęknięciem ściany mięśnia sercowego.

Opis przypadku

Pacjentka M.M., lat 70, została przyjęta na oddział laryngologiczny szpitala rejonowego w Zielonej Górze z powodu nasilającej się od około miesiąca niedrożności nosa, obustronnego pokrwawiania z nosa, uporczywych bólów głowy oraz silnego osłabienia. Od początku trwania dolegliwości pozostawała pod opieką lekarza rodzinnego, który leczył pacjentkę, bez powodzenia, antybiotykami i obkurczającymi kroplami do nosa, z podejrzeniem przewlekającego się nieżytu nosa i zatok przynosowych.

W rutynowym badaniu laryngologicznym stwierdzono bardzo silny obrzęk i przekrwienie błony śluzowej nosa w okolicy wejścia do jamy nosowej, obrzęk i przekrwienie małżowin nosowych dolnych oraz błony śluzowej prze-

grody nosa, obfity wyciek krwisto-ropny praktycznie uniemożliwiający ocenę jam nosa. W rentgenowskim badaniu przegładowym (RTG) zatok przynosowych nie stwierdzono odchyłań, natomiast kontrolne badanie RTG klatki piersiowej wykazało 3 okrągłe cienie w prawym płucu o średnicy 35 mm oraz dwa po 10 mm.

W badaniu klinicznym, poza bladością powłok skórnych, nie stwierdzono odchyłań. W badaniu neurologicznym, internistycznym oraz elektrokardiograficznym (EKG) również nie stwierdzono żadnych zmian.

W badaniach laboratoryjnych krwi obwodowej zwracała uwagę wysoka wartość odczynu Biernackiego (OB) – 110 po godzinie, w badaniu moczu oprócz podwyższonej leukocytozy – 500, odchyłań nie stwierdzono.

Po kilku dniach obserwacji, po codziennie wykonywanej toalecie nosa, wobec podejrzenia gruźlicy bądź ziarniniaka Wegenera, w ostonie antybiotykowej, po wykonaniu anemizacji pobrano wycinek do badania histopatologicznego. W tym czasie stan chorej stopniowo pogarszał się, pacjentka gorączkowała bez przerwy do 39°C, zgłaszała bardzo silne bóle głowy, znaczne osłabienie, duszność, była ospała, zmęczona i cierpiąca.

Badanie tomografii komputerowej (TK) zatok przynosowych z oknem kostnym wykonane w 10. dniu pobytu pacjentki na oddziale wykazało rozległe zmiany zapalne w obrębie wszystkich zatok przynosowych.

Badania dodatkowe, obraz kliniczny oraz stan ogólny pacjentki sugerowały rozpoznanie ziarniniaka Wegenera i wobec takiego podejrzenia wykonano u chorej test na przeciwciała przeciw antygenom cytoplazmy granulocytów ANCA (ang. *antineutrophil cytoplasmic antibody* – cANCA) i wkrótce po wykluczeniu zakażenia prątkiem gruźlicy, oczekując na wynik przeciwciał, zdecydowano – we współpracy z nefrologiem – o rozpoczęciu terapii specyficznej dla ziarniniaka Wegenera: Endoxan *i.v.* w dawce 5 mg/kg m.c./dobę, Biseptol *i.v.* 2 × 960 mg, Prednison *i.v.* w dawce 1 mg/kg m.c./dobę. Niestety, już w 2. dniu terapii, podczas wlewu Endoxanu, w obecności rodziny, bez jakichkolwiek dolegliwości przepowiadających, nastąpił nagły zgon chorej. Jak wykazała sekcja zwłok, bezpośrednią jego przyczyną było pęknięcie mięśnia sercowego i tamponada serca.

Rozpoznanie pośmiertne, którego dokonał lek. med. Olgierd Krieger z Zakładu Anatomopatologii Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze, brzmiało: *Ruptura parietis posterioris ventriculi sin cordis. Pericarditis atherosclerosis centralis gr. majoris partim exulcerans. Haemopericardium. Tu regionis lobi pulmonis dex. Struma nodosa. Pansinusitis.*

Sekcja zwłok potwierdziła, że przyczyną zmian w sercu były nacieki okołonaczyniowe charakterystyczne dla ziarniniaka Wegenera, a podobne zmiany stwierdzono również w obrębie zatok przynosowych, nerek, wątroby, w płucach, śledzionie. W przebadanym materiale stwierdzono zmiany dotyczące przede wszystkim małych i średnich tętnic, w postaci nacieków zapalnych w ich ścianie i poza nimi oraz zmiany martwicze. Obraz mikroskopowy, w oparciu o ich lokalizację i dane kliniczne, odpowiadał zmianom charakterystycznym dla choroby Wegenera. Wokół naczyń stwier-

dzono obrączkowate nacieki z komórek limfocytarnych, plazmatycznych i histiocytołów. Niektóre naczynia zamknięte były przez nacieki z tych komórek. Stwierdzono również nacieki zapalne poza naczyniami, a także duże fragmenty tkankowe zmienione martwiczo. Badanie histopatologiczne śledziony wykazało rozlane ogniska martwicy z martwicą ścian naczyń krwionośnych.

W mięśniu sercowym, w miejscu pęknięcia, stwierdzono oznaki ogniskowego przerostu i ogniskowej falistości włókien mięśniowych. Widoczne rozsiiane wybroczyny krwawe, ogniskowo włóknienie okołonaczyniowe, rozsiiane, niewielkiego stopnia nacieki z komórek limfocytarnych, leukocytów i histiocytołów. Obecne duże naczynia z obfitym naciekiem wokół ściany naczynia. W innych miejscach mięśnia sercowego – rozległe blizny pozawałowe, a także obecne duże naczynia z naciekami zapalnymi w ścianie i poza nią. W obrębie mięśnia sercowego w okolicy podnasilkowej opisano wylewy krwawe oraz obecne nacieki zapalne z limfocytów i histiocytołów.

Taki bardzo charakterystyczny obraz badania histopatologicznego, z obecnością ognisk martwicy, naciekami histiocytołów, niedrożnością małych i średnich naczyń krwionośnych, upoważnia do rozpoznania ziarniniaka Wegenera, nawet bez potwierdzenia testem cANCA, który w wielu przypadkach długo pozostaje negatywny, opóźniając właściwe rozpoznanie, a co za tym idzie – rozpoczęcie właściwego leczenia.

W przedstawianym przypadku badanie immunofluorescencji pośredniej w kierunku przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów cANCA – typ cytoplazmatyczny oraz pANCA – typ okołojądrowy otrzymane pośmiertnie wykazały ich zwiększone miano 1 : 640. Jednak należy podkreślić, że nie jest ono w każdym przypadku w pełni miarodajne.

Omówienie

Zakres objawów rozwiniętej choroby Wegenera zależy od stopnia i zakresu rozwoju ziarniniakowatego zapalenia naczyń, które może ujawnić się praktycznie w każdym narządzie. W zależności od miejsca rozwoju choroby oraz aktywności procesu, który może przebiegać zarówno łagodnie, jak i bardzo szybko, schorzenie może przybierać zmienny, niezwykle różnorodny obraz kliniczny, zależący od rodzaju organów zaangażowanych i od stopnia zaawansowania zmian martwiczych w ich obrębie – od miejscowych do ogólnych zapaleń naczyń krwionośnych. Długoterminowe badania kliniczne [3] potwierdzają, że na tle pozostałej populacji pacjenci z ziarniniakiem Wegenera znacznie częściej narażeni są na ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego, nawet bez wcześniejszych objawów kardiologicznych, co implikuje wartość wykonania szczegółowych, specjalistycznych badań, np. echokardiografii lub echokardiografii przezprętykowej bądź nawet rezonansu magnetycznego (RM) serca z kontrastem u pacjentów z czynną postacią choroby [9], nawet bez objawów kardiologicznych. Omówiony przypadek zainteresował autorów ze względu na niezwykle rzadkie umiejscowienie zmian chorobowych, bardzo szybki przebieg i dramatyczne, nigdzie dotąd nie-

opisane, powikłanie ziarniniaka Wegenera w postaci nagłego, niepoprzedzonego żadnymi objawami kardiologicznymi, pęknięcia wolnej ściany lewego przedsionka (ang. *left atrial* – LA) serca, wkrótce po wdrożeniu prawidłowego leczenia choroby Wegenera. Pęknięcie wolnej ściany serca może być powikłaniem zawału przedniej ściany serca. Występuje u mniej niż 1–7% chorych z zawałem, jednak do większości pęknięć ściany serca dochodzi w ciągu 2 tygodni od początku dolegliwości, najczęściej w ciągu pierwszych 5 dni od wystąpienia niedokrwienia i wiąże się z bardzo silnymi dolegliwościami bólowymi. W omawianym przypadku jedyną oznaką choroby był nagły zgon pacjentki. Stanowi on potwierdzenie trudności diagnostycznych w przypadkach zazwyczaj podstępnego i niekiedy niemożliwego do przewidzenia przebiegu ziarniniaka Wegenera.

Rozwój testów serologicznych umożliwia łatwiejszą diagnozę choroby, której liczba przypadków ma tendencję wzrostową. Jest to szczególnie pomocne w przypadkach niespecyficznych, np. w zespołach nakładania, lub w przypadkach, kiedy choroba rozwija się jako izolowana tylko do jednego narządu. Szczególnie istotne jest to np. podczas rozwoju choroby wyłącznie w mięśniu sercowym, co jednak jest niezwykle rzadkie [10, 11]. Właściwe wykorzystanie tych testów wymaga bardzo ostrożnej interpretacji skorelowanej z obrazem klinicznym. swoistość oznaczeń cANCA u chorych z aktywną postacią ziarniniaka Wegenera wynosi powyżej 90–98%, w postaci nieaktywnej lub ograniczonej 65–70%, natomiast w okresie remisji choroby spada do 35% [3, 10], co wg niektórych autorów upoważnia do rozpoczęcia swoistego leczenia przy sugestywnym obrazie klinicznym z towarzyszącym wysokim mianem przeciwciał, nawet bez potwierdzenia histopatologicznego choroby. Należy jednak pamiętać, że u części pacjentów z ziarniniakiem Wegenera nie stwierdza się przeciwciał ANCA, a fałszywie dodatnie wyniki testu otrzymywane są w przebiegu niektórych chorób układowych, zakaźnych i nowotworowych [HIV, mukowiscydoza, rak płuca, sarkoidoza, autoimmunologicz-

ne zapalenie wątroby, mykobakteriozy, *colitis ulcerosa*, toczeni rumieniowaty układowy (ang. *systemic erythematosus lupus* – SLE, ameboza i inne], a także w przebiegu innych układowych schorzeń zapalnych naczyń, jak np. mikroskopowe zapalenie naczyń, zespół Churga-Strauss, guzkowe zapalenie tętnic, gwałtownie postępujące kłębkowe zapalenie nerek.

Piśmiennictwo

1. Grant SC, Levy RD, Venning MC, Ward C, Brooks NH. Wegener's granulomatosis and the heart. *Br Heart J* 1994; 71: 82-86.
2. Kruk-Zagajewska A, Kędzia D, Nowak K. Wielobjawowość choroby Wegenera. *Otolaryngol Pol* 2003; 57: 91-97.
3. Forstot JZ, Overlie PA, Neufeld GK, Harmon CE, Forstot SL. Cardiac complications of Wegener granulomatosis: a case report of complete heart block and review of the literature. *CSemin Arthritis Rheum* 1980; 10: 148-154.
4. Schiavone WA, Ahmad M, Ockner SA. Unusual cardiac complications of Wegener's granulomatosis. *Chest* 1985; 88: 745-748.
5. Sarlon G, Durant C, Grandgeorge Y, Bernit E, Veit V, Hamidou M, Schleinitz N, Harlé JR. [Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis: report of four cases and review of the literature]. *Rev Med Interne* 2010; 31: 135-139.
6. Lie JT. Wegener's granulomatosis: histological documentation of common and uncommon manifestations in 216 patients. *Vasa* 1997; 26: 261-270.
7. Suppiah R, Judge A, Batra R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, Javaid MK, Jayne D, Mukhtyar C, Westman K, Davis JC Jr, Hoffman GS, McCune WJ, Merkel PA, St Clair EW, Seo P, Spiera R, Stone JH, Luqmani R. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 588-596.
8. Goodfield NE, Bhandari S, Plant WD, Morley-Davies A, Sutherland GR. Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis. *Br Heart J* 1995; 73: 110-115.
9. Mavrogeni S, Manoussakis MN, Karagiorga TC, Douskou M, Panagiotakos D, Bournia V, Cokkinos DV, Moutsopoulos HM. Detection of coronary artery lesions and myocardial necrosis by magnetic resonance in systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1121-1129.
10. Chirinos JA, Corrales-Medina VF, Garcia S, Lichtstein DM, Bisno AL, Chakko S. Endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 590-595.
11. Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ, Svalgaard Thomsen B, Dreyer L, Baslund B. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1187-1192.