



Bolesne sine palce

Jennifer A. Johnson, MD,
Brendan M. Everett, MD,
M.P.H., Joel T. Katz, MD,
i Joseph Loscalzo, MD, PhD

Clinical Pathological Conference
Series, Department of Medicine,
Brigham and Women's Hospital,
i Harvard Medical School,
Boston.

Painful Purple Toes
N Engl J Med 2010; 362: 67-73.
Copyright © 2010
Massachusetts Medical Society

Tłum. dr Marianna Grązewicz

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

57-letni mężczyzna zgłasza się do szpitala z bolesnymi sinymi palcami. W dniu zgłoszenia został wcześniej przyjęty do innego szpitala, który opuścił wbrew zaleceniom lekarzy, zanim zakończono diagnostykę. Pacjent po raz pierwszy zauważył bolesność i zmianę zabarwienia palucha lewej stopy dwa tygodnie wcześniej. Ból i przebarwienie postępowały do drugiego i trzeciego palca lewej stopy (ryc. 1a). W ciągu 3 tygodni poprzedzających pojawienie się objawów u chorego wystąpiły przejściowe zaburzenia widzenia, przejściowe bóle w klatce piersiowej, zmęczenie, jadłowstręt, obfite poty nocne oraz zmniejszenie masy ciała o 6,8 kg. Jego współlokator stwierdził, że pacjent był lekko zdezorientowany.

Bolesne sine palce pacjenta sugerują obwodowe niedokrwienie tętnicze. Rozpoznanie różnicowe obejmuje zakrzepicę tętniczą będącą wynikiem nadmiernej krzepliwości lub odmianę zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, którego podłoże stanowić może choroba nowotworowa, zatory o etiologii infekcyjnej lub zakrzepowej związanej z zapaleniem wsierdza, paradoksalny zator przez przeciek wewnątrzsercowy, wytrącanie krioglobulin, zapalenie małych naczyń lub wtórne zapalenie naczyń wywołane chorobą tkanki łącznej, taką jak toczeń rumieniowaty układowy. Należy też wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zatorów cholesterolowych, szczególnie u chorych

z tętniakami aorty lub u osób, u których niedawno przeprowadzono zabieg naczyniowy. Jeśli pacjent pali, pod uwagę trzeba wziąć *thromboangiitis obliterans*, czyli chorobę Bürgera. Wywiad chorobowy wskazuje na występowanie co najmniej dwóch, a być może nawet trzech odrębnych zdarzeń naczyniowych w lewej stopie, dotyczących tętnic palucha, palców drugiego i trzeciego. W związku ze zgłaszanymi zaburzeniami widzenia i dezorientacją wywiad wskazuje na prawdopodobieństwo procesów w centralnej części układu krążenia wpływających na krążenie obwodowe i mózgowie. Przejściowy charakter bólu w klatce piersiowej oraz zaburzeń widzenia wskazuje na występowanie sporadycznych zatorów. Nocne poty, gorączka i spadek masy ciała wskazują na chorobę układową, taką jak zakażenie, nowotwór lub choroba tkanki łącznej. Należy ocenić czynniki ryzyka podostrego bakteryjnego zapalenia wsierdza, takie jak dożylne przyjmowanie narkotyków, oraz czynniki ryzyka występowania nadmiernej krzepliwości, takie jak rodzinna historia takich zaburzeń. Należy przeprowadzić dokładniejszy wywiad na temat historii choroby pacjenta oraz badania przedmiotowe w poszukiwaniu dowodów wskazujących na nadmierną krzepliwość lub chorobę układową, taką jak zapalenie wsierdza, rak czy zapalenie naczyń.

Pacjent leczył się z powodu nadciśnienia tętniczego, lęku, przewlekłego bólu pleców oraz

reflaksu żołądkowo-przełykowego. Służąc w oddziałach piechoty w Wietnamie, pacjent chorował na malarię, doznał też urazów biodra i czaszki. Po wojnie wystąpił u niego także zespół stresu pourazowego. Dwa lata przed wystąpieniem obecnych objawów w przesiewowej kolonoskopii wykryto łagodne polipy. Przyjmował alprazolam, oksykodon z paracetamolem orazesomeprazol. Pacjent był pracownikiem poczty i mieszkał z przyjaciółmi. Wypalał połowę paczki papierosów dziennie przez 30 lat, cotygodniowo spożywał alkohol oraz sporadycznie donosowo zażywał kokainę; chory nie stosował narkotyków dożylnie. Był rozwiedzony i nie utrzymywał ostatnio kontaktów seksualnych. Brak rodzinnej historii choroby nowotworowej, autoimmunologicznej, cukrzycy czy choroby zakrzepowej.

Palenie zwiększa ryzyko wielu typów nowotworów, w tym raka płuc i trzustki, co z kolei może prowadzić do stanu nadmiernej krzepliwości. Donosowe zażywanie kokainy może powodować skurcze naczyń, które mogą nasilać niedokrwienie palców; wiąże się także z innymi zachowaniami predysponującymi do wirusowego zapalenia wątroby typu C, częściej przyczyny krioglobulinemii, oraz zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Podejrzanie niedokrwienia kończyny, oprócz tego, że jest wskazaniem do oceny pod kątem choroby układowej, powinno skłonić lekarza do dokładnego zbadania tętna obwodowego i może stanowić wskazanie do konsultacji z chirurgiem naczyniowym.

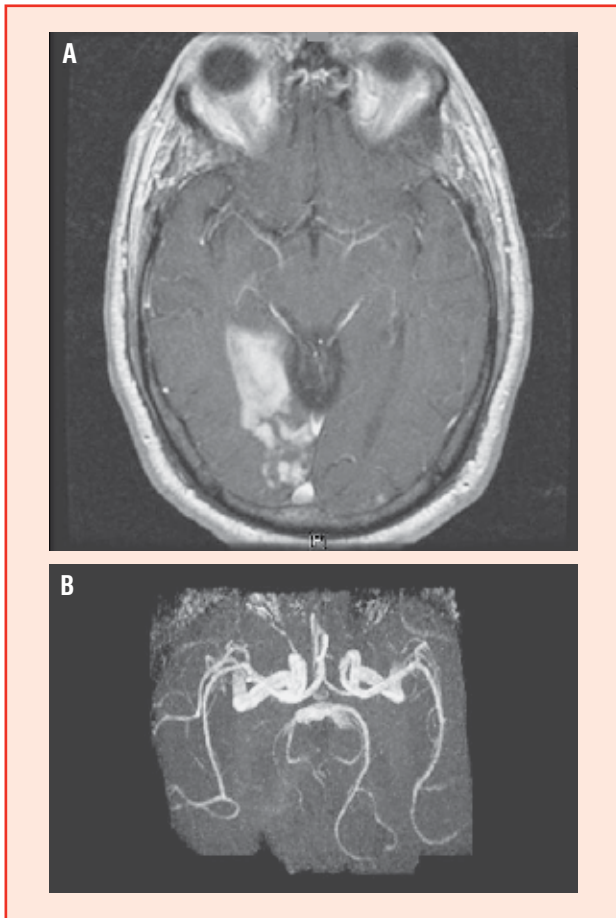
W badaniu przedmiotowym temperatura chorego wynosiła 36,4 °C, tętno 104 na minutę, ciśnienie tętnicze 167/86 mmHg, częstość oddechów 14/min, a saturacja tlenem 96% przy oddychaniu powietrzem otoczenia. Oftalmoskopia nie ujawniła plamek Rotha. Tętno na tętnicy szyjnej było prawidłowe, bez szmerów. Układ oddechowy osłuchowo bez zmian. Badanie kardiologiczne wykazało prawidłowy ton S1, fizjologicznie rozszczepiony ton S2 bez szmeru lub tarcia osierdziowego oraz występowanie tonu S4 (galopu serca). Brzuch nie był tkliwy, wątroba i śledziona nie były powiększone. Nie stwierdzono uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych ani pleśniawek. Tętno na tętnicy grzbietowej stopy i piszczelowej tylnej było słabe, ale wyczuwalne, a stopa była ciepła. W każdym z pierwszych trzech palców stopy występował wyraźnie wyodrębniony, chłodny i tkliwy obszar o utrzymującym się ciemnofioletowym zabarwieniu. Krążenie włosniczkowe pozostałych palców stopy było prawidłowe. Nie stwierdzono występowania wysypki, obrzęku ani sinicy marmurkowej nóg. Na kilku paznokciach palców dłoni występowały linijne zmiany krwotoczne (ryc. 1b). Nie stwierdzono zmian Janeway'a czy guzków Oslera. Badanie neurologiczne wykazało deficyt lewego pola widzenia. W *mini-mental state examination* (krótka skala oceny stanu psychicznego, MMSE) chory uzyskał 29 na 30 punktów, mając problemy jedynie z powtórzeniem frazy „no ifs, ands, or buts” („ani tak, ani nie, ani ale”).



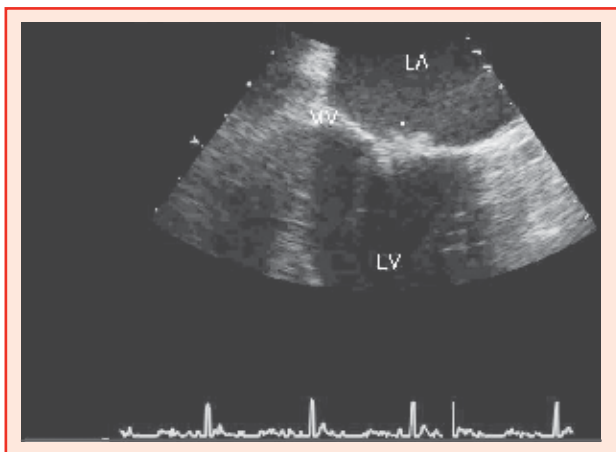
□ Rycina 1. Zmiany chorobowe w palcach stopy i na paznokciach dłoni. W lewej stopie (a) widoczne objawy niedokrwienia palców oraz zawału obejmującego palce 1-3 (z obszarem niedokrwionym wyróżnionym czarną linią narysowaną przez lekarza); dłoń chorego (b) – widoczne linijne zmiany krwotoczne u podstawy paznokci drugiego i trzeciego palca.

Liczba białych krwinek wynosiła 15 510 na mm³; 80% stanowiły granulocyty, 14% limfocyty, 5% monocytów i 1% eozynofili. Hemoglobina i liczba płytek były prawidłowe, a szybkość opadania erytrocytów wynosiła 19 mm/godz. Stężenie elektrolitów, azotu mocznikowego, kreatyniny, albuminy i globuliny były prawidłowe. Stężenie białka C-reaktywnego wynosiło 32,1 mg/l (zakres referencyjny 1,0-3,0). Aktywność kinazy kreatynowej wynosiła 40 j.m./l (zakres referencyjny 41-266); stężenie kinazy kreatynowej MB 2,7 ng/ml (zakres referencyjny <5,0), a troponiny I 2,22 ng/ml (zakres referencyjny <0,04). Międzynarodowy współczynnik znormalizowany czasu protrombinowego (INR) wyniósł 1,1; czas częściowej tromboplastyny 25,7 s (zakres referencyjny 23,8-36,6), stężenie fibrynogenu 264 mg/dl (zakres referencyjny 200-450). W rozmazie krwi stwierdzono hipochromię, bez obecności schizocytów. Elektrokardiogram ujawnił prawidłowy rytm zatokowy z uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach z kończyn dolnych i przednioprzegrodowych.

Stwierdzenie dobrze ograniczonych, przebarwionych obszarów na trzech palcach lewej stopy wskazuje raczej na obecność osobnych zakrzepów w tętnicach doprowadzających krew do każdego z pal-



□ Rycina 2. MRI i angiografia rezonansu magnetycznego mózgu. Wzmocniony kontrastem rezonans magnetyczny mózgu – obraz T_1 -zależny (A): widoczne uszkodzenia w obu półkulach, z dużą wyraźną zmianą o nasilonym sygnale w prawym płacie potylicznym oraz małą w lewym płacie ciemieniowym. Angiografia rezonansu magnetycznego (B): widoczny zmniejszony proksymalny do dystalnego przepływ w prawej tętnicy tylnej mózgu.



□ Rycina 3. Echokardiogram przezprzełykowy. Widok ze środkowej projekcji przezprzełykowej – wyraźna zmiana na zastawce mitralnej (strzałka), LP (LA) – lewy przedsionek, LK (LV) – lewa komora, ZM – zastawka mitralna

ców niż na obecność pojedynczego, proksymalnego zdarzenia zakrzepowego lub zatorowego. Zmiany odpowiadają miejscowemu niedokrwieniu, zawałowi lub *thromboangiitis obliterans*, ale ponieważ stopa jest ciepła, z wyczuwalnym tętnem, wyklucza się krytyczne niedokrwienie kończyny. Choć zmiany te nie wykluczają możliwości zapalenia małych naczyń, brak *livedo reticularis* (siności siatkowatej) czyni mało prawdopodobną obecność zatorów cholesterolowych. Linijne zmiany krwotoczne paznokci wskazują na zatorowość układową, ale takie zmiany są nieswoiste i mogą być również wynikiem urazu paznokci, choroby autoimmunologicznej, choroby tkanki łącznej, raka lub zapalenia wsierdza. Zmiany takie są bardziej charakterystyczne dla podostrego bakteryjnego zapalenia wsierdza, kiedy występują w proksymalnej części płytki paznokciowej.

Wzrost liczby krwinek białych wskazuje na zakażenie, ale odkrycie to nie jest swoiste. Prawidłowe wyniki badań oceniających procesy krzepnięcia oraz brak schistocytów w rozmazie krwi nie wskazują na zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Współwystępowanie podwyższonych stężeń troponiny I z uniesieniem odcinka ST zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego, chociaż wyraźne zajęcie dwóch regionów naczyniowych (gałęzi zstępującej prawej i lewej tętnicy wieńcowej) w elektrokardiografii oraz dowody na występowanie niedokrwienia w innych lokalizacjach wskazują na większe prawdopodobieństwo zatoru w krążeniu wieńcowym. Echokardiografia może zidentyfikować sercowe źródło zatorów i pozwoli ocenić zakres uszkodzenia mięśnia sercowego. Wskazane jest badanie obrazowe mózgu w celu identyfikacji przyczyny deficytu pola widzenia oraz niewielkich zaburzeń orientacji.

Obrazowanie mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) (ryc. 2), obejmujące obrazowanie zależne od dyfuzji, ujawniło liczne małe zmiany w prawym płacie skroniowym i potylicznym, prawym wzgórzu, obu płatach ciemieniowych, lewym płacie czołowym oraz obu półkulach mózdzku; występuje także duży obszar wzmocnienia w prawym płacie potylicznym i płatach ciemieniowych. Angiografia rezonansu magnetycznego głowy i szyi wykazała zmniejszenie przepływu krwi w prawej tętnicy tylnej mózgu (ryc. 2b). Echokardiogram przekłatkowy wykazał nieznaczne pogrubienie zastawki mitralnej z niewielką falą zwrotną oraz prawidłową zastawkę aorty, trójdzielną i pnia płucnego. Frakcja wyrzutowa lewej komory była prawidłowa; nie stwierdzono nieprawidłowości w ruchu ścian komory. Otrzymano wyniki wykonanych w innym szpitalu ultrasonografii żył oraz angiografii tomografii komputerowej płuc; badania wykazały obecność zakrzepów w dużych żyłach odpiszczelowych oraz mały zator płucny w dolnym płacie płuca prawego.

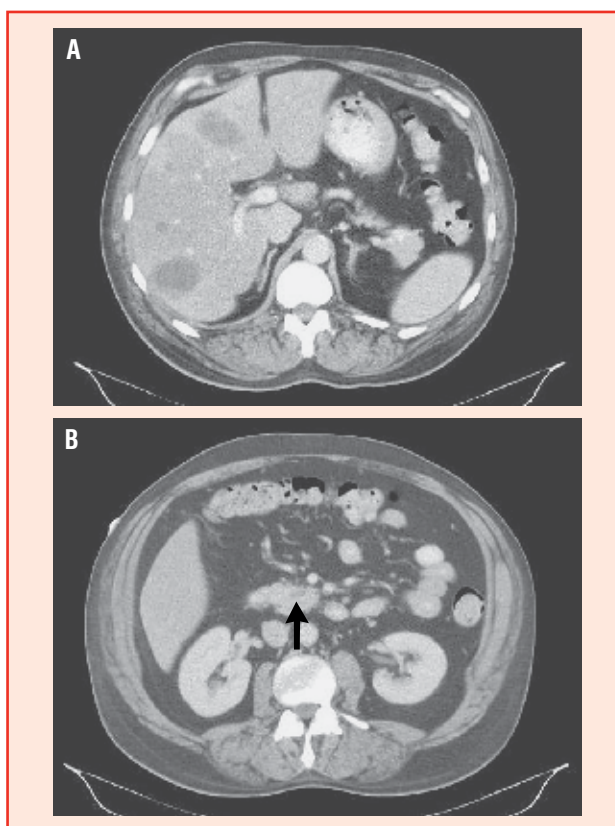
Obraz z MRI wskazuje na chorobę zatorową mózgu, w której zatory najprawdopodobniej przemieszczają się tętnicą szyjną, kręgową i podstawną z lewego serca lub części bliższej aorty. Proces chorobowy nie jest ograniczony do krążenia tętniczego, co potwierdza obecność zatorów płucnych i zakrzepów żylnych w kończynach

dolnych. Powinniśmy skupić się na identyfikacji procesu chorobowego, którego obecność może wyjaśnić jednocześnie występowanie zakrzepicy żyłnej i tętniczej, w tym na badaniu pod kątem zaburzenia nasilającego procesy krzepnięcia. Paradoksalny zator pochodzenia żylnego, przechodzący przez przeciek wewnątrzsercowy może tłumaczyć obecność zmian zarówno tętniczych, jak i żylnych. Choć echokardiogram przekłatkowy nie wykazał obecności przecieku, badanie przeprowadzone bez podania kontrastu, co miało miejsce w tym przypadku, ma niską czułość w wykrywaniu wad przegrody przedsionkowej. Ze względu na poważne podejrzenie podostrego bakteryjnego zapalenia wsierdzia wskazana jest echokardiografia przezprzełykowa. Po pobraniu krwi w celu oceny pod kątem zakażenia bakteryjnego należy wdrożyć leczenie empiryczne antybiotykami.

U chorych z uniesieniem odcinka ST uzasadnione jest cewnikowanie serca, ale stwierdzone w echokardiogramie prawidłowe ruchy ścian komór, występowanie zmian odcinka ST odpowiadających dwóm różnym lokalizacjom naczyniowym oraz brak utrzymującego się bólu w klatce piersiowej wskazują na zatory naczyń wieńcowych jako przyczynę objawów oraz podwyższonego stężenia troponiny. Zatory naczyń mózgowych wiążą się z ryzykiem krwotoku, szczególnie jeśli mają podłoże infekcyjne. Infekcje mogą zwiększać ryzyko wystąpienia układowego obniżenia krzepliwości, niezależnie od leczenia przeciwzakrzepowego, koniecznego w przypadku przezskórnego cewnikowania serca.

Leczenie przeciwzakrzepowe opóźniono w oczekiwaniu na wyniki kolejnych badań. Echokardiogram przezprzełykowy wykazał 7-mm ruchomy obszar o zwiększonej gęstości na płatku tylnym zastawki mitralnej od strony komory, bez dowodów wskazujących na obecność ropnia okołozastawkowego czy perforacji płatka, oraz niewielkie do umiarkowanego cofanie się krwi przez zastawkę mitralną (ryc. 3). Podjęto leczenie ceftriaksonem, wankomycyną i gentamycyną pod kątem możliwego zapalenia wsierdzia o podłożu infekcyjnym. Wyniki licznych posiewów krwi, w tym z próbek pobranych przed wdrożeniem antybiotykoterapii, hodowli prowadzonych przez 2 tygodnie oraz posiewów pod kątem zakażenia grzybiczego, były jednak ujemne. Badania serologiczne pod kątem HIV, ricketcji, *Bartonella*, krętków i wirusa zapalenia wątroby B były negatywne. W surowicy nie wykryto też RNA wirusa zapalenia wątroby typu C.

Ujemne wyniki testów pod kątem zakażenia zwiększają podejrzenie, że zmiany zastawek serca oraz choroba zakrzepowo-zatorowa nie mają podłoża bakteryjnego. Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia (znane jako kachektyczne zapalenie wsierdzia) może być powikłaniem chorób tkanki łącznej i raka; w każdej z tych chorób może występować zmniejszenie masy ciała i nocne poty, a także współwystępować zakrzepica tętnicza i żylna. Należy więc przeprowadzić testy pod kątem antykoagulantu tocznioowego oraz przeciwciał antykardiolipinowych, ponieważ w zespole antyfosfolipidowym mogą wystąpić zmiany na zastawkach oraz zakrzepica żylna i tętnicza. Ze względu na brak objawów miejscowo-

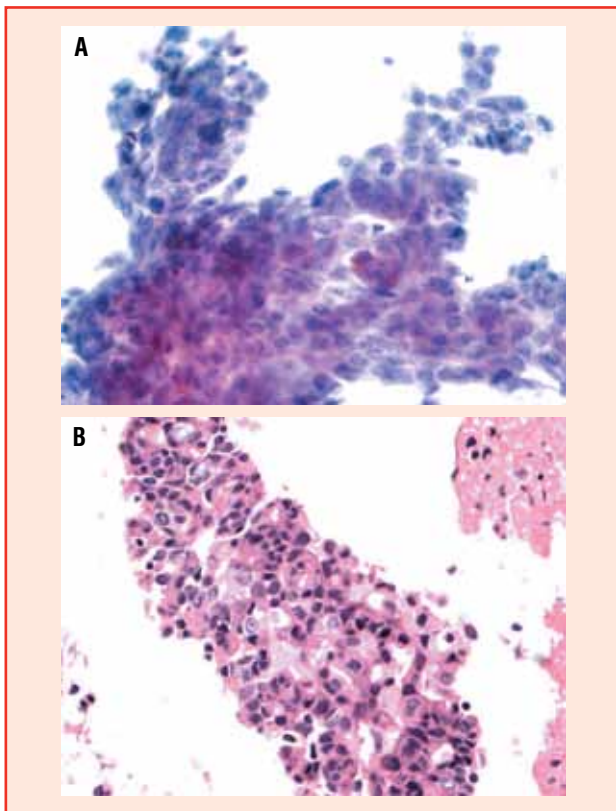


Rycina 4. Tomografia komputerowa z kontrastem jamy brzusznej. Widoczne liczne zmiany wątroby (A); mały obszar hipodensyjny widoczny w głowie trzustki (B, strzałka).

wych należy rozważyć badania obrazowe jamy brzusznej i miednicy pod kątem raka.

Przeciwciał antykardiolipinowych nie wykryto, ujemny był również wynik testu pod kątem antykoagulantu tocznioowego. Tomografia komputerowa jamy brzusznej ujawniła liczne obszary hipodensyjne w wątrobie, co wskazuje na chorobę przerzutową, mały obszar hipodensyjny w głowie trzustki, powiększone węzły chłonne żołądka i wątroby oraz obszary zawałowe o klinowatym kształcie w obu nerkach (ryc. 4). Za pomocą biopsji cienkoigłowej pod kontrolą TK pobrano fragment zmiany z wątroby; analiza cytologiczna ujawniła słabo zróżnicowanego gruczolakoraka o nieokreślonym pochodzeniu pierwotnym (ryc. 5). Stężenia α -fetoproteiny i antygenu stercza w surowicy były prawidłowe. Stężenie podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej wyniosło 20 j.m. na ml (zakres referencyjny $\leq 1,5$), antygenu karcinoembrionalnego 4,7 ng/ml (zakres referencyjny $\leq 2,5$). Stężenie w surowicy antygenu węglowodanowego 19-9 (CA 19-9) wyniosło 16,611 j./l (wartość referencyjna < 35).

W populacji ogólnej, ze względu na niską wartość prognostyczną, nie zaleca się oznaczania stężeń CA 19-9 w ocenie pod kątem raka trzustki. W przypadku pacjenta z guzem trzustki oraz obrazem klinicznym wskazującym na występowanie raka pozytywny wynik



□ Rycina 5. Materiał z biopsji cienkoigłowej zmiany w wątrobie. Barwienie pobranego materiału hematoksyliną i eozyną ukazuje skupiska słabo zróżnicowanych komórek rakowych (A) oraz komórki ulegające mitozie z dużym obszarem zajęтым przez cytoplazmę – obraz ten odpowiada gruczolakorakowi (B).

testu silnie wskazuje na rozpoznanie raka trzustki. Nieznaczny wzrost stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej i antygenu karcinoembrionalnego nie jest swoisty i może towarzyszyć rakowi trzustki, szczególnie jeśli doszło do przerzutów do wątroby. Identyfikacja przerzutowego gruczolakoraka potwierdza rozpoznanie niebakteryjnego zakrzepowego zapalenia wsierdza związane z rakiem. Występują w nim nawracające zatory tętnicze i żyłne, rzadkie powikłania raka, częstsze u chorych z niebakteryjnym zakrzepowym zapaleniem wsierdza, co dotyczy także opisywanego pacjenta. Wskazane jest podjęcie leczenia przeciwzakrzepowego niefrakcjonowaną heparyną w celu zmniejszenia ryzyka nawrotowej choroby zakrzepowo-zatorowej.

W 8. dniu hospitalizacji wdrożono leczenie niefrakcjonowaną heparyną, którą następnie zmieniono na heparynę drobnocząsteczkową. W ciągu następnego tygodnia u pacjenta wystąpiła postępująca niewydolność nerek, zaburzenia widzenia oraz epizody psychozy z retrospekcjami z wojny w Wietnamie. Opóźniono planowaną chemioterapię ze względu na postępujące zaburzenia wielonarządowe oraz złe rokowanie. Pacjent prosił o przeniesienie do ośrodka opieki paliatywnej i zmarł w ciągu kilku tygodni od wystąpienia pierwszych objawów. Nie przeprowadzono autopsji.

Komentarz

Dokładne zebranie wywiadu oraz branie pod uwagę pozornie niezwiązanych ze sobą objawów, takich jak niedokrwienie kończyn, zaburzenia widzenia, ból w klatce piersiowej i zmniejszenie masy ciała, może prowadzić do jednoznacznego rozpoznania choroby układowej. Historia choroby pacjenta, obserwacje dokonane podczas badania przedmiotowego oraz wyniki badań radiologicznych skierowały uwagę lekarza na źródło układowych zatorów. Wdrożono leczenie empiryczne w kierunku infekcyjnego zapalenia wsierdza, prowadzono też poszukiwania przyczyn niezwiązanych z zakażeniem. Charakterystyczną cechą tego przypadku była obecność nawrotowych zatorów tętniczych i żylnych, które mogą być związane z określoną liczbą rozpoznań.

Odkrycie zmiany na zastawce serca skłoniło lekarzy do opóźnienia ogólnoustrojowego leczenia przeciwzakrzepowego ze względu na ryzyko krwotoku wewnątrzczaszkowego. Ocena ryzyka krwotoku u chorych z wewnątrzczaszkowym zatorom infekcyjnym budzi wiele kontrowersji. W niektórych badaniach retrospektywnych wykazano duże ryzyko krwotoku wewnątrzczaszkowego u chorych z infekcyjnym zapaleniem wsierdza i zawałem mózgu poddanych leczeniu przeciwzakrzepowemu z powodu przecieku sercowo-płucnego,¹⁻³ inne nie potwierdziły takiego związku.⁴ W opisywanym przypadku wyniki posiewu krwi pod kątem zakażenia bakteryjnego były ujemne. Wyniki badań radiologicznych wykazały też, że doszło do przerzutów do wątroby, co potwierdziło rozpoznanie niebakteryjnego zakrzepowego zapalenia wsierdza. Choć jego przeciwzakrzepowe leczenie heparyną nie zostało poddane ocenie w badaniach randomizowanych, przypuszcza się, że jest to korzystna terapia, szczególnie w przypadkach, do których wystąpienia dochodzi w przebiegu choroby nowotworowej.^{5,6} Nie wydaje się ona zwiększać ryzyka krwawienia związanego z zatorami w naczyniach mózgu.⁷

Częstość występowania niebakteryjnego zakrzepowego zapalenia wsierdza, potwierdzonego w autopsji, wynosi 0,3-9,3%,⁹ w zależności od metody przygotowania próbek i częstości występowania nowotworów złośliwych w badanej populacji. Choć rozpoznaje się je także u noworodków i dzieci, na ogół w związku z wrodzoną chorobą serca, najczęściej występuje ono u chorych >40. r.ż.⁵ U dorosłych często towarzyszy występowaniu raka, ale opisano też przypadki związane z toczniem rumieniowatym, oparzeniami, zakażeniem HIV, gruźlicą, mocznicą, ekspozycją na promieniowanie, ukąszeniami węża oraz urazami wywołanymi stosowaniem cewników płucnych.^{6,10} Jeśli przyczyną jest rak, najczęściej z raków pierwotnych rozpoznaje się gruczolakoraka trzustki. Tak też jest zapewne w opisywanym przypadku. Inne nowotwory często spotykane u chorych z niebakteryjnym zakrzepowym zapaleniem wsierdza to rak płuc, jelita grubego i stercza. Uważa się, że skłonność do zakrzepicy związana z chorobą nowotworową odgrywa ważną rolę w występowaniu zmian zastawkowych; w serii potwierdzonych w autopsjach przypadków niebakteryjnego zapalenia wsierdza rozsiane wykrzepianie wewnątrzczaszkowe stwierdzono u 71% chorych.^{6,11} Choć wyniki testów laboratoryjnych opisywanego pacjenta nie były typowe dla koagulopatii ze zużycia, charakteryzującej się obecnością schistocytów, wydłużeniem czasów krzepnięcia, niskim stę-

żeniem fibrynogenu oraz niższą liczbą płytek, zatory płucne i zakrzepy żył kończyn dolnych wskazywały na nadmierną krzepliwość spowodowaną przez chorobę nowotworową.

Patofizjologia niebakteryjnego zakrzepowego zapalenia wsierdza nie została dobrze poznana. Uszkodzenie śródbrzońka zastawki uznaje się za krytyczny pierwszy etap procesu chorobowego; ryzyko jest podwyższone u pacjentów z chorobami reumatycznymi lub chorobami serca. Uszkodzenie śródbrzońka może być wynikiem nasilonego przepływu krwi, bezpośredniego urazu, odkładania kompleksów immunologicznych, aktywacji dopełniacza lub produkcji przez komórki raka interleukiny 1, interleukiny 6 lub czynnika martwicy nowotworów.¹¹ Uszkodzone miejsce staje się ogniskiem agregacji płytek oraz odkładania fibryny i prowadzi do powstania małych brodawkowatych, z których większość ma średnicę <3 mm.⁶ Zmiany w zastawkach w niebakteryjnym zakrzepowym zapaleniu wsierdza występują zwykle po przedślonkowej stronie zastawki mitralnej lub po stronie komorowej zastawki tętniczej, w miejscu przyłączenia zastawki.⁶ Z takich zmian często odrywa się materiał zatorowy; narządami najczęściej dotkniętymi zatorowością są śledziona, nerki, mózg i serce.⁶

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami chorych z niebakteryjnym zakrzepowym zapaleniem wsierdza i chorobą zakrzepowo-

-zatorową należy leczyć pełną dawką heparyny.¹² Podobnie jak w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na raka warfaryna jest mniej skuteczna niż heparyna (niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa).¹³ Leczenie przyczyny zapalenia wsierdza jest zwykle skuteczne. Niestety, w opisywanym przypadku niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza było objawem rozsianej choroby nowotworowej i wiązało się ze złym rokowaniem.

Nie istnieją patognomoniczne cechy niebakteryjnego zakrzepowego zapalenia wsierdza. Gorączka, szmery w sercu, leukocytoza oraz podwyższone stężenie białka C-reaktywnego występują częściej u pacjentów z zapaleniem o podłożu infekcyjnym.¹⁰ W opisanym przypadku ostatecznego rozpoznania niebakteryjnego zakrzepowego zapalenia wsierdza wywołanego przez gruczolaka dokonano dopiero po dokładnym wyjaśnieniu przyczyn jednoczesnego występowania zakrzepicy żyłnej i tętniczej.

Nie zgłoszono konfliktu interesów.

Adres do korespondencji

Dr Joel T. Katz, 75 Francis St., Boston, MA 02115, lub e-mail: jkatz@partners.org

From The New England Journal of Medicine 2010; 362: 67-73. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2010 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo:

1. Maruyama M, Kuriyama Y, Sawada T, Yamaguchi T, Fujita T, Omae T. Brain damage after open heart surgery in patients with acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1989;20:1305-10.
2. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications: multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1745-55.
3. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1125-9.
4. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006;37:2094-9.
5. Angrist A, Marquiss J. The changing morphologic picture of endocarditis since the advent of chemotherapy and antibiotic agents. *Am J Pathol* 1954;30:39-63.
6. Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J* 1987;113:773-84.
7. Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis: clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med* 1987;83:746-56.
8. Rohner RF, Prior JT, Sipple JH. Mucinous malignancies, venous thrombosis and terminal endocarditis with emboli: a syndrome. *Cancer* 1966;19:1805-12.
9. Kuramoto K, Matsushita S, Yamanouchi H. Nonbacterial thrombotic endocarditis as a cause of cerebral and myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1984;48:1000-6.
10. Asopa S, Patel A, Khan OA, Sharma R, Ohri SK. Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:696-701.
11. Smeglin A, Ansari M, Skali H, Oo TH, Maysky M. Marantic endocarditis and disseminated intravascular coagulation with systemic emboli in presentation of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1383-5.
12. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease — native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:Suppl:457S-482S.
13. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer.