

Sjúkratilfelli mánaðarins:

Þegar gigtarhnútar eru ekki gigtarhnútar

Ágrip

Kristján Orri
Helgason

VIÐ SÉRNÁM
Í SÝKLAFRÆÐI

Kristján Steinsson

SÉRFRÆÐINGUR
Í LYFLÆKNINGUM
OG GIGTARSJÚKDÓMUM

Magnús
Gottfredsson

SÉRFRÆÐINGUR
Í LYFLÆKNINGUM
OG SMITSJÚKDÓMUM

Fjörutíu og níu ára gamall karlmaður fékk áverka á handarbak og sár í kjölfarið sem greri illa. Hann fékk sýklalyfjameðferð ítrekað án fullnægjandi svörunar. Einkenni ágerðust hægt og bítandi og breiddist bólgan út. Hnútar voru þreifanlegir á handarbaki. Tekið var vefjasýni er sýndi granulomatous (bólguhnúðaröskun) bólgum sem talin var samrýmast gigtarhnútum. Sjúklingur var meðhöndlaður með nokkrum barksterainnspýtingum í hið bólgna svæði, en einungis með tímabundinni svörun. Er einkenni höfðu staðið í eitt og hálft ár var tekið nýtt sýni frá hinu bólgna svæði og sent í ræktanir. Úr því óx *Mycobacterium marinum*. Sjúklingur þurfti á langtíma berklyfjameðferð að halda. Þrátt fyrir það versnaði honum að nýju og var þá greindur með sýkingu í beini sem krafðist skurðaðgerðar og endurtekinnar lyfjameðferðar.

Sjúkratilfelli

Fjörutíu og níu ára karlmaður fékk áverka á hægri handarbak, yfir grunnlið baugfingurs (MCP IV). Ígerð komst í sárið sem greri illa og þurfti að meðhöndla hann endurtekið með sýklalyfjum næstu mánuði, en án árangurs. Að auki fékk sjúklingur bólgueyðandi lyf sem hann tók, en án sjáanlegs bata. Einkenni ágerðust og bólgan breiddist út á handarbaki og upp að úlnlið. Hnútar tóku að myndast á handarbaki og bólgan yfir grunnlið vísifingurs (MCP II). Í kjölfarið var bólg- og hnútasvæði sprett upp og sýni sent í vefjagreiningu. Á beiðninni kom meðal annars fram að um gigtarhnúta væri að ræða. Niðurstaða vefjaskoðunar var „...granulomatous bólgan með fibrinous exudati, histiocyta- og risafrumusvörun og fibrosis. Vefjaútlit samrýmist rheumatoid nodules.“ Í samantekt svarsins sagði: „Mjúkvefir frá hægri hönd með rheumatoid nodules.“ Í ljósi þessa var sjúklingur meðhöndlaður með sterum staðbundið í hægri úlnlið og einnig mögulega víðar í handarliði, með tímabundnum bata. Á næstu mánuðum ágerðist bólgan svo enn frekar og færðist frá úlnlið upp á fjarhluta framhandleggjar. Á sama tíma fann sjúklingurinn fyrir fyrirferðaraukningu eða hnút við olnbogann innanverðan. Átján mánuðum eftir áverkann á hægri handarbaki leitaði sjúklingurinn á gigtardeild Landspítala. Hann kvað almennt heilsufar vera gott og neitaði reglulegri lyfjanotkun.

Lyflækningadeild Landspítala
Fossvogi, 108 Reykjavík.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Magnús Gottfredsson,
Lyflækningadeild Landspítala
Fossvogi, 108 Reykjavík.
Sími: 543-1000/543-1118.
Fax: 543-6568.
Netfang:
magnusgo@landspitali.is

Lykilorð: gigtarhnútar,
óðæmigerðar *Mycobacterium*,
Mycobacterium marinum,
beinsýking.

ENGLISH SUMMARY

Helgason KO, Steinsson K, Gottfredsson M

Rheumatoid nodules: To be or not to be

Læknablaðið 2004; 90: 697-9

A 49-year old man suffered a superficial injury on the dorsum of the right hand. Subsequently, a wound developed which healed slowly despite several courses of oral antibiotics. Gradually, nodular lesions developed on the hand. A biopsy of the nodules showed granulomatous inflammation which was considered to be consistent with rheumatoid nodules. Local injections with corticosteroids were administered with only temporary relief. Eighteen months after the original injury a biopsy was performed and sent for bacterial culture which grew *Mycobacterium marinum*. The patient received prolonged antimycobacterial treatment. Nevertheless, osteomyelitis eventually developed and a second course of drug therapy, as well as a surgical operation was required before the infection was eventually cured.

Key words: Rheumatoid noduli, atypical Mycobacteria, *Mycobacterium marinum*, osteomyelitis.

Correspondance: Magnús Gottfredsson,
magnusgo@landspitali.is

Skoðun við komu

Við skoðun var sjúklingur ekki veikindalegur að sjá. Engin sár voru á húð. Veruleg bólgan var yfir miðju handarbaki hægri handar og ör eftir sýnatöku yfir MCP lið IV. Einnig var mikil bólgan yfir MCP liðum I, II og V (mynd 1). Svolitill bjúgur var á framhandlegg. Þá þreifadist aumur eitill við hægri úlnlið. Engar aðrar eitlastækkningar fundust. Skoðun var að öðru leyti án athugasemda.

Rannsóknir

Teknar voru blóðrannsóknir sem sýndu hækkun á hvítum blóðfrumum, aðallega hlutkyrningum (neutrofilum). Að öðru leyti voru niðurstöður blóðrannsóknna innan eðlilegra marka. Sökk var 4 mm/klst og CRP <2mg/L. Rheumatoid factor og ANA próf voru neikvæð. Röntgenmyndir af lungum og hægri handarliðum voru eðlilegar. Fengin var segulóm skoðun af hægri hendi er sýndi útbreiddar mjúkvefjabreytingar í handarbakinu, aðallega yfir smábeinum handar og



Mynd 1.

A: Samanburður á hægri og vinstri hendi. Eins og sjá má er verulegur bjúgur til staðar yfir handarbaki og fyrirferð sést rétt neðan við úlnlið. Þá sést gamalt ör og veruleg bólga yfir grunnliðum fingra II-V.

B: Sérmynd af vísifingri sem er greinilega bólginn. Einnig sést fyrirferðaraukning á handarbaki.

umluktu þær réttisinar með ríkulegri skuggaefnisupphleðslu. Engar beinbreytingar sástu (mynd 2).

Gangur og meðferð

Gerð var ástunga á mjúkpartabólgunni og fékkst 1/2 ml af skýjuðum vökva, líklegast frá sinaslíðri sem sendur var í sýklarannsókn, þar með talið berklaræktun. Engar bakteríur sástu við smásjárskoðun og hefðbundnar bakteríuræktanir voru neikvæðar. Eftir þrjár vikur hófu að ræktast sýrufastir stafir í fljótandi æti. Sýnið var sent í frekari ræktun og tegundargreiningu. Á meðan beðið var eftir tegundargreiningunni var fengin ítarlegri heilsufarssaga þar sem meðal annars kom fram að sjúklingur hafði síðastliðin 11 ár ræktað brasilíska sogfiska sem að hans sögn þrífust best í skítugum fiskabúrum. Var því talið sennilegt að um fiskabakteríuna *Mycobacterium marinum* væri að ræða og var það staðfest þremur mánuðum eftir sýnatöku.

Einkenni sjúklings fóru versnandi fljótlega eftir sýnatöku og var því reynslumeðferð hafin með rifampicíni og ethambútóli. Að lokinni þriggja mánaða meðferð hafði bólgan lítið hjaðnað og var þá

clarithrómycíni bætt við sem þriðja lyfi. Svörun við meðferðinni var hæg í fyrstu, en stöðug. Að lokinni sjö mánaða meðferð var segulóm skoðun af hendi endurtekin og sýndi að verulega hafði dregið úr bólgunni. Haldið var áfram með sýklalyfjameðferð í þrjá mánuði til viðbótar og henni síðan hætt, en maðurinn hafði þá lokið 10 mánaða meðferð. Einkenni voru þá gengin til baka.

Á næstu mánuðum var sjúklingur greindur með blöðruhálskirtilsbólgu og meðhöndlaður með doxycyclíni í tvígang, en í seinna skiptið fór að nýju að bera á vaxandi bólgu á hendi. Við skoðun var bólga yfir grunnlið vísifingurs hægra megin og grunur vaknaði um lið- og/eða beinsýkingu. Segulóm skoðun og beinaskann sýndu sýkingargrunsamlegar breytingar í metacarpalbeini II og aðlægum vefjum. Sjúklingur var því tekinn til aðgerðar þar sem hið bólgna svæði var opnað. Í ljós kom mikil bólga umhverfis grunnlið vísifingurs og í liðslímhúð. Við smásjárskoðun á vefjabita frá svæðinu kom í ljós granulomatous bólga með drepi. Sýrufastir stafir sástu í sýninu og nokkrum vikum síðar ræktaðist *M. marinum* frá vefnum. Sjúklingurinn var settur á sulfamethoxazol og trímoprími í háum skömmtum, auk clarithrómycíns. Svörun var fremur hæg í fyrstu, en smám saman dró úr bólgunni og eftir 20 mánaða sýklalyfjameðferð var henni hætt. Protí og bólga var þá horfinn að mestu leyti, en talsverðar skemmdir voru til staðar í grunnlið vísifingurs og var fingurinn því óstöðugur í liðnum. Sjúklingurinn er laus við öll sýkingareinkenni átta mánuðum síðar og telst hann því læknaður.

Umræða

Mycobacterium marinum er sýrufastur stafur sem sést í Ziehl-Nielsen litun og vex best í Löwenstein-Jensen æti við 30-32° C. Sýkillinn er oft flokkaður sem „óðæmigerð mycobaktería“ eða „óðæmigerð berklabaktería“ (nontuberculous mycobacteria) til aðgreiningar frá *Mycobacterium tuberculosis*. Aronson lýsti *M. marinum* fyrst árið 1926 sem orsök berkla í saltvatnsfiskum (1.) en þessi sýkill er óalgengur sjúkdómsvaldur í mönnum (2). Aðrar bakteríur, svo sem *M. fortuitum* og *M. chelonae*, geta valdið berklum í fiskum og er sjúkdómurinn þeim banvænn (3).

M. marinum veldur aðallega húðsýkingum í mönnum og hafa húðbreytingarnar fengið ensku heitin „swimming pool granuloma“ eða „fish tank granuloma“. Dýpri sýkingar eru sjaldgæfari, en af þeim hefur einkum verið lýst hálabelgsbólgu (bursitis), sinaslíðursbólgu, liðsýkingum og beinsýkingum eins og hér er lýst. Fyrsta skráða tilfallið af liðsýkingu af völdum *M. marinum* var kynnt 1972 (4). Síðan þá hafa verið skráð rúmlega fimmtíu tilfalli sinaslíðursýkinga af völdum þessa sýkils og meira en tuttugu tilfalli liðsýkinga í enskum læknaritum (5). Sinaslíð-

urssýkingar af völdum ódæmigerðra berklabaktería eru fátíðar, en af þeim er *M. marinum* algengasta orsök. Áþekkar sýkingum af völdum *M. kansasii*, *M. avium*, *M. szulgai* og fleiri eru sjaldgæfari (6). Dæmigerð birtingarmynd slíkra sýkinga er sár sem grær illa og langvinn mjúkvæfjabólga, oftast á hendi, hjá einstaklingi sem hefur verið útsettur fyrir menguðu vatni. Oft líður langur tími frá upphafi einkenna þar til sjúkdómurinn greinist, að meðaltali átta mánuðir, og er algengt að einkenni sjúklinga séu í fyrstu misgreind sem þvagsýrugigt, liðagigt eða festumein (5). Í tæplega þriðjungu tilvika fá sjúklingarnir sterainnspýtingu og hafa oft fengið hefðbundin sýklalyf áður en rétt greining fæst. Sjúklingar með sinaslíðursbólgu sem fá sterainnspýtingu virðast hafa verri horfur (7).

Við greiningu er mikilvægt að hafa lágan grunnsemdaþröskuld og hafa þessa sýkingu í huga þegar um langvinn sár og bólgur á höndum er að ræða, sérstaklega ef sjúklingur hefur verið útsettur fyrir baktériumenguðu vatni. Rannsóknur ber ekki saman um gagnsemi tuberculin húðþrófs (8, 9), en almennt er gagnsemi þess talin takmörkuð (9). Greining fæst með því að taka sýni og senda í berklaræktun/litun. Segulómsskoðun er kjörmyndgreining til að meta umfang sýkingarinnar og er næmari rannsókn en venjuleg röntgenmynd (10).

M. marinum er yfirleitt ónæm fyrir ísóníazíði, en næm fyrir rifampíni, ethambútóli og cíprófloxacíni (11) og er helst mælt með rifampíni og ethambútóli þegar velja á meðferð blint (12). Jafnan hefur verið talið að nægjanlegt sé að meðhöndla sýkingar af þessum toga í 3-4 mánuði, en jafnframt beita skurðaðgerð þegar um djúpar sýkingar er að ræða (9). Í umræddu tilviki var svörun við meðferð fremur hæg og sýkingin náði sér á strik að nýju þrátt fyrir að mun lengri meðferð væri gefin en mælt er með við mjúkvæfjasýkingar. Orsakir þess eru óljósar, en bakterían var næm fyrir þeim lyfjum sem gefin voru. Hugsanlegt er að meðferðarhaldni hafi verið áfátt, frásög lyfjanna hafi verið lélegt eða þéttni í hinum sýktu vefjum ófullnægjandi. Þá vekur sérstaka athygli að sýkingin versnaði meðan sjúklingur tók doxýcýclín vegna blöðruhálskirtilsbólgu og er það í samræmi við niðurstöður Donta og félaga, er hafa lýst lélegri svörum *M. marinum* við tetracyclínmeðferð (12).

Hvað sem þessu líður minnir þetta sjúkratilfelli okkur á að rétt er að hafa sjúkdómsgreiningu í stöðugri endurskoðun, sér í lagi þegar einkenni eða rannsóknaniðurstöður samrýmast illa þeirri greiningu sem sett hefur verið fram. Þá er rétt að fræða áhugamenn um skrautfiskarækt og ef til vill sölumenn í gæludýrabúðum um tilvist þessarar sýkingar og smitleiðir hennar.



Heimildir

1. Aronson JD. Spontaneous tuberculosis in saltwater fish. *J Infect Dis* 1926; 39: 315-20.
2. Collins CH, Grange JM, Noble WC. *Mycobacterium marinum* infections in man. *J Hyg Camb* 1985; 94: 135-49.
3. Decostere A, Hermans K, Haesebrouck F. Piscine mycobacteriosis: a literature review covering the agent and the disease it causes in fish and humans. *Vet Microbiol* 2004; 99: 159-66.
4. Jolly HW, Seabury JH. Infections with *Mycobacterium marinum*. *Arch Dermatol* 1972; 106: 32-6.
5. Alloway JA, Evangelisti SM, Sartin JS. *Mycobacterium marinum* arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 382-90.
6. Zenone T, Boibieux A, Tigaud S, Fredenucci JF, Vincent V, Chidiac C, et al. Non-tuberculous mycobacterial tenosynovitis: a review. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 221-8.
7. Chow SP, Ip FK, Lau JH, Collins RJ, Luk KD, So YC, et al. *Mycobacterium marinum* infection of the hand and wrist. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 1161-8.
8. Mollohan CS, Romer MS. Public health significance of swimming pool granuloma. *Am J Public Health* 1961; 51: 883.
9. Lewis FM, Marsh BJ, von Reyn CF. Fish tank exposure and cutaneous infections due to *Mycobacterium marinum*: tuberculin skin testing, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 390-7.
10. Unger E, Moldofsky P, Gatenby R, Hartz W, Broder G. Diagnosis of osteomyelitis by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 605-10.
11. Collins CH, Uttley AH. In-vitro activity of seventeen antimicrobial compounds against seven species of mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 857-61.
12. Donta ST, Smith PW, Levitz RE, Quintiliani R. Therapy of *Mycobacterium marinum* infections. Use of tetracyclins vs rifampin. *Arch Intern Med* 1986; 146: 902-4.

Mynd 2. Segulómsskoðun af hægri hendi er sýndi útbreiddar mjúkvæfjabreytingar í handarbakinu, aðallega yfir smábeinum handar. Einnig sést bólga aðlægt grunnlið vísisfingurs. Engar beinbreytingar sjást.