



Rzadki przypadek bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu jako pierwszego objawu szpiczaka mnogiego

A rare case of bacterial encephal meningitis as a preliminary symptom of multiple myeloma

MAŁGORZATA WISZNIEWSKA¹, MARCIN ROGOZIEWICZ¹, ANNA SZMYDT¹, PAWEŁ WISZNIEWSKI²

1. Oddział Neurologii Szpitala Specjalistycznego im. Stanisława Staszica, Piła

2. Oddział Chorób Wewnętrznych i Hematologii Szpitala Specjalistycznego im. Stanisława Staszica, Piła

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy jest przedstawienie rzadkiego przypadku bakteryjnego zapalenia opon m-r, które okazało się pierwszym objawem szpiczaka mnogiego. Szpiczak mnogi jest nowotworem, który cechuje się klonalną proliferacją atypowych plazmocytoz. Najbardziej typowymi objawami choroby są: niedokrwistość, ogniska osteolityczne, hiperkalcemia, niewydolność nerek oraz ból kostny. Wśród objawów neurologicznych dominują objawy uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych, nerwów obwodowych oraz czaszkowych. W chorobie dochodzi do defektu odporności humoralnej, co predysponuje do infekcji bakteryjnych, wśród których może pojawić się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (m-r).

Przypadek. U 69-letniego pacjenta rozpoznano ciężkie bakteryjne zapalenie opon m-r, które było pierwszą manifestacją kliniczną szpiczaka mnogiego. Po zastosowaniu skojarzonej antybiotykoterapii i leczenia wspomagającego objawy zapalenia ustąpiły. Do leczenia szpiczaka zastosowano talidomid skojarzony z deksametazonem z dobrym efektem. Pacjent pozostaje pod opieką hematologa i neurologa.

Komentarz. Przedstawiamy ten przypadek, aby zwrócić uwagę, iż bakteryjne zapalenie opon m-r sporadycznie może stanowić pierwszą manifestację kliniczną szpiczaka. Szybkie i pełne rozpoznanie jest bardzo ważne ze względu na możliwość szybkiego wdrożenia kompleksowego leczenia zarówno bakteryjnego zapalenia opon m-r, jak również szpiczaka. Takie postępowanie zwiększa szanse nie tylko na przeżycie, ale i na lepszą jakość życia po leczeniu. Pragniemy również podkreślić, że w takich przypadkach konieczna jest dobra współpraca neurologa i hematologa.

SUMMARY

Background. The aim of this article is to present a rare case of bacterial meningitis which turned out to be the first symptom of multiple myeloma. Multiple myeloma is a neoplasm characterised by clonal proliferation of atypical plasmacytes. Anemia, osteolytic lesions, hypercalcemia, renal failure, and osteal pain are the most common symptoms of the disease. Spinal cord lesions, radiculopathy, as well as cranial and peripheral nerve palsy predominate among neurological disorders associated with multiple myeloma. The illness leads to humoral immunity impairment and increases the patients' vulnerability to bacterial infections, including bacterial meningitis. Meningeal and cerebral involvement is very rare as an initial manifestation of myeloma.

Case report. A 69-year-old male was diagnosed with severe acute bacterial meningitis that proved to be the first clinical manifestation of multiple myeloma. Combined antibiotic therapy with a supplementary treatment ameliorated the signs of meningitis. Combined treatment of multiple myeloma with thalidomide and dexamethasone was successful. The patient remains under the care of a hematologist and neurologist.

Commentary. We present this case to emphasize that bacterial meningitis occasionally may be a first manifestation of multiple myeloma. It is very important to make an accurate and rapid diagnosis that allows to initiate complex treatment of both meningitis with antibiotics and subsequently of myeloma with immunosuppressive agents. Such management increases the patient's chance not only of survival, but also of a better quality of life after treatment completion. We would like to emphasize that a good collaboration between neurologists and hematologists is necessary in such cases.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi / bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych / leczenie

Key words: multiple myeloma / bacterial meningitis / treatment

Szpiczak mnogi (inaczej określany jako plazmocytoz) jest nowotworem, który charakteryzuje się klonalną proliferacją atypowych plazmocytoz najczęściej w obrębie kości płaskich i długich. W chorobie tej plazmocyty zazwyczaj wytwarzają białko

monoklonalne (białko M) [1–3]. Szpiczak plazmocytozowy stanowi 1% wszystkich nowotworów złośliwych, a zapadalność roczna w Europie wynosi ok. 4,5/100 000 mieszkańców. Choroba nieco częściej występuje u mężczyzn ze szczytem zachorowań

w szóstej dekadzie życia [1]. Etiologia choroby nie jest znana. Uważa się, że w rozwinięciu się szpiczaka rolę odgrywa szkodliwe działanie promieniowania jonizującego, benzenu i azbestu [1–3]. Komórki szpiczaka oprócz immunoglobulin wytwarzają także wiele różnorodnych cytokin, które stymulują komórki nowotworowe do proliferacji [1–3]. Najbardziej typowymi objawami choroby są niedokrwistość, ogniska osteolityczne, hiperkalcemia i niewydolność nerek. Częstym objawem szpiczaka jest ból kostny, zazwyczaj umiejscowiony w dolnym odcinku kręgosłupa, w miednicy i żebrach. Objawy neurologiczne są następstwem uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych oraz czaszkowych przez masy nowotworowe i patologiczne złamania. Zazwyczaj złamaniom ulegają trzony kręgów, które bezpośrednio lub pośrednio przez ucisk mogą uszkadzać rdzeń kręgowy, co manifestuje się niedowładem lub porażeniem kończyn [1–5]. Dosty często w przebiegu szpiczaka mnogiego występują polineuropatie, mononeuropatie lub wieloogniskowe neuropatie. Polineuropatie przebiegają zwykle jako przewlekłe czuciowo-ruchowe poliradikuloneuropatie z klinicznymi cechami zespołu POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes*) [1–3, 5, 6]. Rzadko w przebiegu szpiczaka dochodzi do zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych (m-r) [7–9]. Zajęcie opon przejawia się różnorodnymi zaburzeniami świadomości (splątanie, senność, śpiączka), drgawkami, uszkodzeniem nerwów czaszkowych, zaburzeniami chodu, niedowładem/porażeniem kończyn. Stan pacjenta zazwyczaj jest ciężki [10]. W płynie m-r obecne są atypowe plazmocyty, a w obrazie MRI zmiany, które mogą sugerować zapalenie [7–10]. W leczeniu stosuje się chemio- i radioterapię. Rokowanie jest poważne, a średni czas przeżycia wynosi zazwyczaj kilka miesięcy [1–3, 10]. W szpiczaku mnogim może występować także zapalenie opon m-r z powodu niedoboru przeciwciał odpornościowych [5, 11, 12]. Rzadko jednak ten objaw chorobowy jest pierwszym objawem szpiczaka [1–3, 5, 11]. Przedstawiamy pacjenta, u którego infekcyjne zapalenie opon m-r i mózgu było pierwszym objawem szpiczaka mnogiego.

OPIS PRZYPADKU

69-letni mężczyzna został przyjęty do oddziału neurologicznego z oddziału wewnętrznego szpitala powiatowego, z powodu ilościowych zaburzeń świadomości, objawów oponowych, gorączki. Pacjent zgłaszał bóle głowy, mięśni i stawów od około 3 dni, a w dniu poprzedzającym przyjęcie wystąpiła gorączka około 39°C. Ponadto w wywiadzie odnotowano nadciśnienie tętnicze, niedosłuch obustronny od wielu lat.

Przy przyjęciu stan pacjenta ciężki. Pacjent w śpiączce (wg GCS, skali reaktywności Glasgow, – 6 pkt.), obecne objawy oponowe, siła mięśniowa kończyn górnych i dolnych miernie osłabiona bez lateralizacji, objaw Babińskiego obustronnie dodatni, zez zbieżny oka lewego, prawa źrenica szersza z osłabioną reakcją na światło. Na podstawie wywiadu od lekarza kierującego ustalono, że w ostatnich kilku godzinach nastąpiła znaczna progresja objawów neurologicznych. W badaniu ogólnym wydolny krążeniowo i oddechowo, osłuchowo nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy, akcja serca miarowa 98/min, brzuch miękki, bez objawów otrzewnowych, zęby bez zmian próchnicznych. W badaniu tomografii komputerowej (TK) głowy stwierdzono cechy niewielkiego obrzęku mózgu i patologiczne wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych po podaniu środka cieniującego (sugestia wczesnych zmian zapalnych). Płyn mózgowo-rdzeniowy koloru słomkowego, ze znacznie podwyższonym poziomem białka (8,85 g/l), obniżonym stężeniem glukozy (6 mg/dl) oraz pleocytozą (2280 kom/uL). W rozmazie neurocyty stanowiły 69%, posiew ujemny. W badaniu laryngologicznym nie stwierdzono istotnych odchyleń. W badaniach laboratoryjnych krwi podwyższone wykładniki stanu zapalnego (leukocyty 16.000 K/uL, CRP 277 mg/l), małopłytkowość (72 K/uL), podwyższone poziomy glikemii (200 mg/dl). Rtg płuc i zatok obocznych nosa nie wykazało zmian zapalnych. Wdrożono skojarzoną antybiotykoterapię (Cefotaksym, Amikacyna, Metronidazol – dożylnie), leczenie przeciwobrzękowe (20% Mannitol), insulinoterapię, płyny, leki p/nadciśnieniowe. Prowadzono stałe monitorowanie parametrów życiowych. Pomimo stosowanego leczenia następowała szybka progresja procesu chorobowego. Pojawiły się zaburzenia krążeniowo-oddechowe, z powodu których, pod koniec pierwszej doby pobytu na neurologii, pacjent został przekazany do Oddziału Intensywnej Terapii Medycznej (OIT). W OIT pacjenta zaintubowano, prowadzono sedację barbituranami (Tiopental). Kontynuowano antybiotykoterapię, płynoterapię, leczenie przeciwzakrzepowe, suplementację elektrolitów. Z uwagi na narastające wykładniki niewydolności nerek stosowano wymuszoną diurezę. Pacjent w stanie ogólnym ciężkim, okresowo gorączkował. W badaniach koagulologicznych wydłużenie czasu APTT do 45 sek. i wzrost INR do 1,66. Ze względu na wzmożoną tendencję do krwawień i spadek morfologii krwi przetoczono 2j świeżo mrożonego osocza krwi. Po intensywnym leczeniu stan ogólny pacjenta nieco poprawił się, był wydolny krążeniowo-oddechowo, na własnym oddechu. W ósmej dobie pobytu w OIT został przekazany do Oddziału Neurologicznego celem dalszego leczenia.

Przy ponownym przyjęciu do Oddziału Neurologii pacjent w stanie ogólnym ciężkim, bez kontaktu logicznego (GCS 5 pkt.), niedowład czterokończynowy 4/5 wg Lovette'a, dodatnie objawy oponowe. W kontrolnym TK głowy cechy niewielkiego obrzęku mózgu. Płyn m-r słomkowy, lekko mętny, poziom białka 1,79 g/l, glukoza 27 mg/dl, obecny włóknik, który uniemożliwił policzenie ilości komórek w osadzie. Wysłano podejrzenie gruźlicy, jednak badania: BACTEC i PCR nie potwierdziły tego podejrzenia. Posiew płynu ujemny. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych niedokrwistość (erytrocyty 2,35 M/ul, hemoglobina 7,5 g/dl), hipoalbuminemia (1,9g/dl). Przetoczono 2j masy erytrocytarnej, uzupełniano poziom albumin w surowicy krwi. Kontynuowano antybiotykoterapię, płynoterapię, leczenie przeciwzakrzepowe, prowadzono rehabilitację bierną. Ze względu na nieprawidłowości hematologiczne w badaniach krwi poproszono o konsultację hematologa i poszerzono diagnostykę. W badaniu elektroforezy białek surowicy krwi stwierdzono obecność białka monoklonalnego we frakcji beta i gamma globulin. Na zdjęciu radiologicznym czaszki wykryto liczne ogniska osteolityczne. Białko Bence-Jonesa w moczu nieobecne. W badaniu cytologicznym szpiku plazmocyty stanowiły 18,8% komórek jądrzastych szpiku. Stan ogólny i neurologiczny pacjenta ulegał stopniowej poprawie. Wyniki badań laboratoryjnych również uległy poprawie (leukocyty 6,600 K/uL, erytrocyty 3,00 M/ul; hemoglobina 9,5 g/dl; PLT 188 K/ul, kreatynina 1,56 mg/dl, mocznik 88 mmol/dl, CRP 32 mg/l), posiewy krwi ujemne. W 19 dobie od przyjęcia pacjent w stanie ogólnym dość dobrym, bez niedowładów, objawy oponowe śladowe, w pełnym kontakcie logicznym. U pacjenta rozpoznano: (1) Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu bakteryjne o niestabilnym czynnikiem etiologicznym. (2) Niedowład czterokończynowy i zespół organiczny mózgu ustępujący. (3) Podejrzenie szpiczaka mnogiego. (4) Wtórna niedokrwistość i niewydolność nerek w przebiegu choroby. (5) Nadciśnienie tętnicze. (6) Niedosłuch obuuszny od wielu lat.

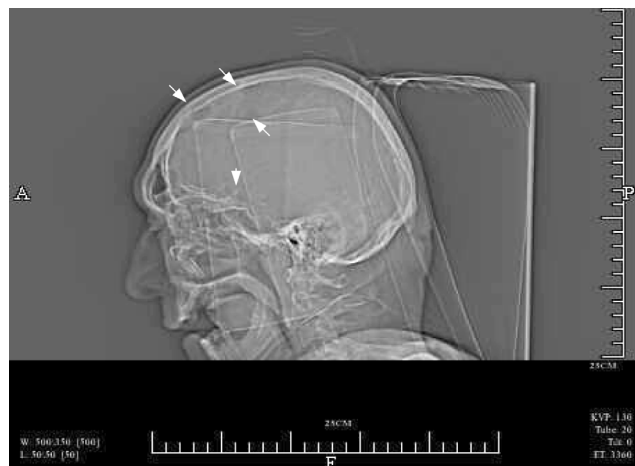
Pacjent został przekazany do Oddziału Chorób Wewnętrznych i Hematologii w celu poszerzenia diagnostyki w kierunku szpiczaka mnogiego. Przy przyjęciu stan ogólny pacjenta średni. W badaniu neurologicznym kontakt logiczny możliwy do nawiązania, bez niedowładów i objawów oponowych. Wydolny krążeniowo-oddechowo, brzuch miękki, bez objawów otrzewnowych. W badaniach laboratoryjnych OB>140 mm/h, leukocyty 6,400 K/ul, CRP 32 mg/l, INR 1,07, kreatynina 1,8 mg/dl, mocznik 50 mg/dl, niedokrwistość. Z powodu niedokrwistości przetoczono 2j masy erytrocytarnej, a z powodu podwyższonego poziomu białka całkowitego (10,15 g%) zastosowano pla-

zmaferezę. W proteinogramie sugestia obecności białka monoklonalnego we frakcji gamma globulin. W badaniach radiologicznych barków, kości ramiennych, kręgosłupa, kości krzyżowej, żeber, miednicy, kości udowych nie wykryto ognisk osteolitycznych. Po wykonaniu ilościowego oznaczenia białka M rozpoznano: (1) Szpiczak mnogi III B (z obecnością białka oligoklonalnego IgG, IgA). (2) Przewlekła niewydolność nerek. (3) Niedokrwistość. (4) Nadciśnienie tętnicze. (5) Stan po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. (6) Niedosłuch obustronny stary.

Wdrożono chemioterapię skojarzoną talidomidem (TD) z deksametazonem.

Pacjent wypisany z oddziału hematologii w 11 dobie pobytu w stanie ogólnym dość dobrym, bez gorączki, w kontakcie logicznym, bez objawów ogniskowych i oponowych.

Rok od ustalenia rozpoznania szpiczaka pacjent przyjmuje TD (tolerancja leczenia dobra). Pozostaje w stanie ogólnym dobrym, bez odchyień w badaniu neurologicznym. Wyniki morfologii, parametrów nerkowych, elektrolitów, CRP w normie. Jest pod opieką Poradni Hematologicznej i Poradni Neurologicznej.



Rycina 1. Badanie TK (okno kostne). Strzałki wskazują ogniska osteolityczne.

Figure 1. CT scan (bone window). Arrows point to osteolytic foci.

DYSKUSJA

Szpiczak mnogi (*myeloma plasmocyticum*, *myeloma multiplex*, ang. *multiple myeloma*) najczęściej rozpoczyna się bólami kostnymi wywołanymi przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości [1–4]. Na skutek złamań kompresyjnych kręgow może dochodzić do uszkodzenia rdzenia kręgowego. Nierzadko w przebiegu szpiczaka rozwija się polineuropatia zwykle o charakterze czuciowo-ruchowym [4–6]. Spowodowana jest ona przez demielinizację i zwyrodnienie włókien nerwowych, naciekanie przez ko-

mórki nowotworowe, odkładanie się złogów amyloidu w przestrzeniach okołonerkowych lub w naczyniach zaopatrujących w krew zakończenia nerwowe oraz bezpośrednim toksycznym wpływem białka M na zakończenia nerwowe w zespole nadmiernej lepkości krwi [1, 6]. Rzadko w przebiegu szpiczaka występuje zapalenie opon m-r [7–10]. Możliwe są dwa typy zapalenia opon: szpiczakowe (*myelomatous meningitis*) będące zapaleniem nowotworowym lub immunologicznym (występuje lokalna produkcja przeciwciał) oraz infekcyjne w przebiegu obniżonej odporności i towarzyszącej posocznicy [1–3, 5, 11, 12]. Ten drugi typ zazwyczaj występuje w trakcie trwania choroby łącznie z innymi infekcjami [5, 11, 12]. Halczuk i wsp. opisali pacjentkę ze szpiczakowym zapaleniem opon m-r, u której rozpoznano na podstawie obecności białka monoklonalnego w surowicy, zwiększonego odsetka plazmacytów w biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego oraz obecności komórek plazmatycznych w płynie m-r [13]. Patriarca i wsp. [14] rozpoznali szpiczakowe zapalenie opon m-r u 4 pacjentów na podstawie obecności atypowych plazmacytów w płynie m-r. Dwoch miało nawrotowe zapalenie opon m-r ze skąpyimi objawami spoza ośrodkowego układu nerwowego, natomiast u pozostałych dwóch oprócz zapalenia opon m-r w badaniu MRI uwidoczono również guz mózgu. Pacjenci leczeni byli wysokimi dawkami metotrexatu, cytarabiną, a także otrzymywali chemioterapię dokonałową do przestrzeni płynowej oraz radioterapię czaszki. U trzech pacjentów nastąpiła poprawa. Najczęstszymi objawami zajęcia opon m-r są: zaburzenia świadomości (60%), utrata przytomności (25%), zaburzenia chodu (25%), niedowład nerwów czaszkowych (20%) [10]. Rokowanie w szpiczakowym zapaleniu opon m-r jest poważne [3, 10, 14], a średni czas przeżycia mimo skojarzonego i agresywnego leczenia wynosi ok. 2 miesięcy [10]. W przypadku wczesnego wdrożenia antybiotykoterapii jest dobre, rokowanie w bakteryjnym zapaleniu opon m-r, [15].

U naszego pacjenta rozpoznano bakteryjne zapalenie opon m-r (o nieustalonym patogenie), które było pierwszym objawem szpiczaka. Za rozpoznaniem przemawiał wynik płynu m-r z kilkutyśniczną cytozą z przewagą neurocytów w osadzie i znacznie obniżonym poziomem glukozy. Nie zaobserwowano natomiast w osadzie ani komórek plazmatycznych ani atypowych, które mogłyby sugerować chorobę nowotworową. Ponadto pacjent prezentował objawy sepsy, a w badaniach krwi miał wybitnie podwyższone parametry zapalne. Znaczna poprawa stanu klinicznego pacjenta i parametrów zapalnych po intensywnej antybiotykoterapii skojarzonej także przemawiała za etiologią zapalną zapalenia opon m-r. W kontrolnym badaniu płynu m-r poziom białka uległ wybitnemu zmniejszeniu, a poziom glukozy podwyższył się. Nie udało się ocenić

cytozy ze względu na obecność dużej ilości włókniaka. Skłoniło to nas do badania w kierunku gruźlicy, którą wykluczono na podstawie ujemnego wyniku testów BACTEC, PCR oraz ujemnej hodowli. Hematologa poproszono o konsultację z powodu obecności ognisk osteolitycznych w kościach czaszki i nieprawidłowego obrazu krwi. Po wykonaniu dodatkowych badań specjalistycznych rozpoznano szpiczaka i hematolog wdrożył leczenie immunosupresyjne. Pacjent pozostaje pod opieką hematologa. 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania choroby stan pacjenta pozostaje dobry.

Bardzo pomocne w postawieniu rozpoznania szpiczaka okazało się wykonanie okna kostnego podczas badania TK głowy, dzięki czemu uwidoczono ogniska osteolityczne. Przypadek ten dowodzi, że w zapaleniu opon m-r warto poszukiwać innej choroby, zwłaszcza kiedy nie znajduje się pierwotnego ogniska zapalnego. U przedstawionego pacjenta nie znaleziono oprócz zapalenia opon m-r żadnego innego ogniska zapalnego, a zapalenie opon m-r było pierwszym objawem szpiczaka mnogiego. Bardzo ważną rolę odegrała dobra współpraca neurologa z hematologiem, który pokierował leczeniem specjalistycznym szpiczaka.

PIŚMIENNICTWO

1. Robak T, Warzocha K, Medr J, Dmoszyńska A. Zespoły limfoproliferacyjne. W: Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2006. s. 1513–1544.
2. Janicki K. Hematologia. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001.
3. Provan D, Singer CH, Lilleyman J. Hematologia kliniczna. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004.
4. Prusiński A. Zaburzenia neurologiczne w chorobach ogólnoustrojowych i narządów wewnętrznych. W: Kozubski W, Liberski PP. red. Choroby układu nerwowego. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004. s. 572–589.
5. Camacho J, Arnalich F, Anciones B, Pena JM, Gil A, Barbado FJ, Puig JG, Vazquez JJ. The spectrum of neurological manifestations in myeloma. *J Med.* 1985; 16: 597–611.
6. Drac H. Neuropatie w monoklonalnych gammopatiach (dysglobulinemie, paraproteinemie). W: Kozubski W, Liberski PP. red. Choroby układu nerwowego. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004. s. 302–305.
7. Licci S, Narciso P. Myelomatous meningitis. *Eur J Haematol.* 2008; 81 (4): 328.
8. Lupu VD, Saini N, Balish M. CNS myelomatosis. *Neurology.* 2005; 64 (6): 1007.
9. Sham RL, Phatak PD, Kouides PA, Janas JA, Marder VJ: Hematologic neoplasia and the central nervous system. *Am J Hematol.* 1999; 62 (4): 234–8.
10. Pizzuti P, Pertuiset E, Chaumonnot F, Chesneau A, Mikol J, Leblond-Missenard V, Fermand JP. Neuromeningeal sites of multiple myeloma: 3 cases and review of the literature. *Rev Med Interne.* 1997; 18 (8): 646–51.
11. Gregersen H, Pedersen G, Svendsen N, Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC. Multiple myeloma following an episode of community-acquired pneumococcal bacteraemia or meningitis. *APMIS.* 2001; 109: 797–800.

12. Pokrovskaia OS, Mendeleeva LP, Gribanova EO, Ustinova EN, Klieova GA, Sharikova OA, Gelstian GM, Iafskov KV, Varlamova EG, Kaplanskaia B. Meningitis caused by *Listeria monocytogenes* in the patient with multiple myeloma. *Ter Arkh.* 2003; 75: 76–8.
13. Halczuk I, Ilżecka J, Stelmasiak Z. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych szpiczakowe – opis przypadku. *Neurol Neurochir Pol.* 1999; 33: 1425–33.
14. Patriarca F, Zaja F, Silvestri F, Sperotto A, Scalise A, Gigli G, Faniu R. Meningeal and cerebral involvement in multiple myeloma patients. *Ann Hematol.* 2001; 80: 758–62.
15. Costa DB, Shin B, Cooper D. Pneumococemia as the presenting feature of multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2004; 77: 277–81.

Wpłynęło: 11.10.2010. Zrecenzowano: 02.12.2010. Przyjęto: 04.01.2011.

*Adres: Małgorzata Wiszniewska, Oddział Neurologii Szpital Specjalistyczny im Stanisława Staszica,
ul. Rydygiera 1, 64–920 Piła, e-mail: mpwisz@pi.onet.pl*