

Existuje specifická SARS-CoV-2 myokarditida?

(Specific SARS-CoV-2 myocarditis – does it exist?)

Jan Krejčí

I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 12. 5. 2020

Přijat: 12. 5. 2020

Dostupný online: 25. 5. 2020

Klíčová slova:

Akutní myokardiální postižení

COVID-19

Myokarditida

Septická kardiomyopatie

SOUHRN

Pandemie onemocnění COVID-19 přinesla řadu otázek, které dosud nemají jasnou odpověď. Jednou z nich je také etiologie akutního myokardiálního poškození, které se může manifestovat pouze elevací troponinu, ale může být spojeno i s rozvojem dysfunkce levé komory srdeční doprovázené příznaky srdečního selhání. Bylo popsáno, že nemocní s přítomností myokardiálního postižení mají horší prognózu než nemocní, u nichž jsou hodnoty troponinu normální. Není jasné, zda jde o příčinu špatné prognózy či důsledek těžkého průběhu onemocnění. Není také objasněno, co je podkladem tohoto stavu. Jednou z možností je vznik myokarditidy, alternativním vysvětlením může být poškození srdečního svalu cytokinovou bouří, podobně jako tomu je u tzv. septické kardiomyopatie. V tomto článku jsou stručně analyzována některá dosud publikovaná kazuistická sdělení a na jejich základě se autor nepřiklání k závěru, že by poškození myokardu bylo způsobeno specifickou myokarditidou indukovanou SARS-CoV-2.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has raised a number of questions that do not have yet a clear answer. One of them is also the etiology of acute myocardial injury, which may be manifested only by troponin level elevation, but sometimes may be associated with the development of left ventricular dysfunction accompanied by symptoms of heart failure. Patients with myocardial injury have been reported to have a worse prognosis than patients with normal troponin levels. It is not clear whether this is the cause of a poor prognosis or the result of a severe course of the disease. It is also not clear what is the etiology of this condition. One of the possibilities is the development of myocarditis, an alternative explanation may be that myocardial damage is caused by a cytokine storm, similar to the so-called septic cardiomyopathy. In this article, some published case reports are briefly analyzed and based on them, the author does not assume that myocardial damage would be caused by specific SARS-CoV-2-induced myocarditis.

Keywords:

Acute myocardial injury

COVID-19

Myocarditis

Septic cardiomyopathy

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D., I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: jan.krejci@fnusa.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.042

Úvod

Myokarditidou rozumíme zánět srdečního svalu, který se může manifestovat řadou odlišných klinických obrazů. Za nejtypičtější bývají pokládány příznaky srdečního selhání, jež bývají doprovázeny poruchou funkce srdečního svalu; dalšími manifestacemi jsou bolesti na hrudi, které mohou imitovat akutní koronární syndrom, a také arytmiické příznaky jako palpitace, závratě či synkopy.¹ Myokarditidy jsou nehomogenní skupinou onemocnění s řadou různých etiologických příčin – ty mohou být infekční povahy (virové, méně často bakteriální nebo protozoální infekty), ale také neinfekční (např. myokarditidy doprovázející autoimunitní onemocnění nebo hypersenzitivita na některé noxy včetně řady farmak).²

V roce 2013 bylo publikováno odborné stanovisko Pracovní skupiny pro onemocnění myokardu a perikardu Evropské kardiologické společnosti (ESC), které bylo zaměřeno právě na problematiku myokarditid. Obsahuje mimo jiné diagnostický algoritmus vycházející z klinického obrazu a neinvazivních diagnostických metod, na jehož podkladě je možné vyslovit klinické suspicium na myokarditidu. Současně zdůrazňuje roli invazivní diagnostiky založené na endomyokardiální biopsii (EMB), protože pro stanovení definitivní diagnózy je nezbytný histologický (či lépe současně imunohistochemický) průkaz zánětlivých změn v srdečním svalu s jasně definovanými kvantitativními kritérii. Nedílnou a klíčovou součástí hodnocení biopsických vzorků je také pátrání po potenciálním infekčním agens v myokardu (což jsou v našich končinách zpravidla viry), nejčastěji metodou polymerázové řetězové reakce (PCR).^{1,3}

COVID-19 a poškození myokardu

Na konci roku 2019 se v Číně objevila epidemie respiračních viróz s velmi komplikovaným průběhem způsobená novým koronavirem nazvaným SARS-CoV-2, která se v relativně krátké době přenesla i do Evropy a také na další světadíly, a byla tak klasifikována jako pandemie. Nemocní s kardiiovaskulárními onemocněními byli, podobně jako u jiných virových epidemií, často těmi, u nichž mělo onemocnění závažný, či dokonce fatální průběh. Když se objevily první publikace čínských autorů, ukázalo se, že přibližně 20–30 % nemocných s onemocněním COVID-19 mělo elevované hodnoty troponinu, čímž byla naplněna kritéria akutního myokardiálního poškození. Bylo také pozorováno, že tito nemocní měli horší prognózu než ti, u nichž zůstaly hodnoty troponinu v normálním rozmezí.^{4,5} Rozběhla se vlna spekulací, zda je poškození myokardu příčinou závažného průběhu nemoci nebo zda je naopak myokardiální poškození důsledkem těžce probíhajícího onemocnění.⁶

Jak bylo uvedeno výše, virové infekce jsou nejčastější příčinou vzniku myokarditid. Logicky se tedy objevila otázka, zda nemocní s COVID-19 spojenou s elevací troponinu či případně dysfunkcí levé komory (LK) srdeční nemají myokarditidu specificky vyvolanou infekcí SARS-CoV-2?

Pojďme se krátce podívat na několik ilustrativních kazuistických sdělení, která naznačují možnou spojitost zá-

nětlivého poškození myokardu u nemocných s COVID-19, a současně ukazují některé nejasnosti či diagnostické rozpaky.

Kazuistiky

1. Sedmatřicetiletý muž z Číny přijatý pro bolesti na hrudi a dušnost, současně trpěl průjmy, došlo k rozvoji šokového stavu, na CT hrudníku byly zjevné infiltrace v plicním parenchymu, dilatace srdce a pleurální výpotky. Elevace úseku ST na EKG, CT koronarografie vyloučila poškození koronárních tepen. Laboratorně výrazná elevace troponinu, MB-fraction kreatinkinázy (CK-MB) i N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). Echokardiograficky byla potvrzena dilatovaná a dysfunkční LK s ejekční frakcí (EF) 27 %. Pomocí PCR z nosohltanu byl prokázán SARS-CoV-2. Po týdnu došlo k úpravě rozměrů i funkce LK, poklesu hodnot biomarkerů. Příklad byl uzavřen jako fulminantní myokarditida s plicní infekcí a kardiogenním šokem.⁷ Je ale skutečně tento závěr tak jednoznačný? Nebyla provedena magnetická rezonance srdce, chybí biopsický průkaz myokarditidy, stejně jako průkaz přítomnosti SARS-CoV-2 v myokardu.
2. Jednadvacetiletá žena z Jižní Koreje byla hospitalizována pro teploty, kašel, dušnost a průjem. Pomocí PCR při výtěru z nosohltanu byla prokázána pozitivita pro SARS-CoV-2. Došlo k elevacím troponinu a NT-proBNP. Na RTG je patrná konsolidace v plicním parenchymu a kardiomegalie, echokardiograficky byla potvrzena systolická dysfunkce LK s EF 29 %. Bylo provedeno CT hrudníku s typickým obrazem opacit charakteru mléčného skla v obou plicích. CT koronarografie ukázala normální nález na větších tepnách, magnetická rezonance (MR) se známkami edému myokardu a rozsáhlá ložiska pozdního sycení gadoliniem. MR obraz je tedy kompatibilní s možnou myokarditidou.⁸ Nicméně pro stanovení definitivní diagnózy nám chybí histologický/imunohistochemický průkaz myokarditidy a také průkaz přítomnosti SARS-CoV-2 v myokardu.
3. Třiašedesátiletý muž byl přijat pro febrilie, kašel s expektorací, dušnost a oprese na hrudi. Pozitivní PCR nález na SARS-CoV-2. Při přijetí hypoxie, hyperkapnie, závažná respirační acidóza s pH 7,049, známky hepatorenálního selhávání. RTG obraz byl typický pro virovou pneumonii. Došlo k elevacím troponinu, myoglobinu a NT-proBNP. Echokardiograficky byla potvrzena dilatace LK se systolickou dysfunkcí – EF 32 %. I když byla zahájena intenzivní léčba včetně přístrojové léčby, došlo k postupné progresi plicního poškození, vzestupu interleukinu 6 (IL-6), bylo nutné zavést extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO). Nález je hodnocen jako fulminantní myokarditida, přestože nebyla provedena MR, chybí biopsický průkaz myokarditidy, chybí průkaz přítomnosti SARS-CoV-2 v myokardu. Během několika dnů byl patrný pokles NT-proBNP, troponinu T (TnT), IL-6 a normalizace funkce LK. Nicméně později dochází k superinfekci, na niž nakonec nemocný umírá. Sekční nález není k dispozici.⁹ Šlo skutečně o koronavirovou fulminantní myokarditidu?

4. Padesátiletý muž přijat s teplotou, zimnicí, kašlem, slabostí a dušností s cestovatelskou anamnézou návštěvy Wu-chanu. Na RTG byly patrné známky oboustranné pneumonie, potvrzena pozitivita na SARS-CoV-2. Po 12 dnech léčby dochází k progresi RTG nálezů i dušnosti, nemocný odmítl umělou plicní ventilaci (UPV). Došlo k poklesu saturace kyslíkem na 60 %, oběhové zástavě, byla zahájena kardiopulmonální resuscitace, intubace, UPV, stav se přesto nedaří stabilizovat a nemocný umírá. Sekční nález potvrdil přítomnost závažného plicního postižení (syndrom akutní dechové tísně, ARDS) s mononukleárními zánětlivými infiltráty v intersticiu plic. Na rozdíl od výše zmíněných prací máme histologický nález z myokardu – v něm byly nalezeny pouze ojedinělé mononukleární zánětlivé buňky bez poškození myocytů.¹⁰ Zánětlivé změny byly hodnoceny jako mírné, kvantitativní biopsická kritéria pro průkaz myokarditidy tedy nebyla naplněna a rovněž chybí průkaz přítomnosti SARS-CoV-2 v myokardu.
5. Na závěr jedna kazuistika z nejpostiženější evropské země – z Itálie: 69letý muž přijatý s příznaky virózy s dechovou tísní, hypotenzí a kardiogenním šokem s EF LK 25 %. Stav vyžadoval urgentní zavedení UPV a ECMO, laboratorně byla prokázána leukocytóza, elevace TnT a C-reaktivního proteinu (CRP). Byla provedena EMB, která zachytila opět jen mírné zánětlivé změny v myokardu. Pomocí elektronové mikroskopie byly ve vzorcích z EMB detekovány virové partikule odpovídající koronaviru. Ty však nebyly zachyceny ani v myocytech či endoteliích, jak tomu bývá u dosud popsaných modelů myokarditidy, ale v makrofázích, které se dle autorů mohly do intersticia myokardu dostat v průběhu virové fáze onemocnění nebo také migrovat z plic. Po pěti dnech došlo k úpravě funkce LK a pacient mohl být zbaven přístrojové podpory oběhu, nicméně později zemřel na bakteriální superinfekci.¹¹ Přestože v tomto případě máme k dispozici biopsický nález, jeho interpretace není jednoznačná – kvantitativní kritéria myokarditidy nebyla naplněna a v myocytech či endoteliích nebyl SARS-CoV-2 nalezen.

Diskuse

Možnými mechanismy myokardiálního poškození u virových infekcí včetně infekce SARS-CoV-2 se zabývá přehledový článek Madjida a spol. Konstatuje, že virové infekce mohou vést k rozvoji či prohloubení ischemie myokardu, obvykle spíše nepřímými mechanismy, ale existuje samozřejmě i možnost destabilizace aterosklerotických plátů a indukce prokoagulačních mechanismů vedoucí k makrovaskulárnímu postižení (doklady pro tento mechanismus v případě infekce SARS-CoV-2 ovšem žádné nemáme). Dále mohou virové infekty vést k exacerbaci srdečního selhání či jeho akutní dekompenzaci, a to jak přímým postižením myokardu při virové myokarditidě, tak nepřímo v důsledku nadprodukce kardiodepresorických mediátorů zánětu, což je typická situace při tzv. cytokinové bouři, k níž při závažném průběhu COVID-19 dochází. To by vysvětlovalo i asociaci špatné prognózy s přítomností myokardiálního poškození. V neposlední řadě poškození myokardu spolu se zvýšenou adrenergní stimulací může

zvyšovat riziko rozvoje arytmiických příhod.¹² Analýza 21 nemocných ze Spojených států, kteří byli hospitalizováni se závažným průběhem COVID-19 (vyžadovali v 71 % UPV pro ARDS, 67 % z nich zemřelo, 24 % zůstávalo na UPV a jen necelých 10 % bylo propuštěno z nemocnice do domácí péče) ukázala, že u třetiny z nich se rozvinula systolická dysfunkce levé komory srdeční.¹³

Je dlouho známo, že existuje nosologická jednotka nazývaná „kardiomyopatie kriticky nemocných“ či „sepsí indukovaná kardiomyopatie“, kde je dominující příčinou dysfunkce levé komory excesivní nadprodukce zánětlivých cytokinů a endotoxinů s kardiodepresorickým účinkem.^{14,15} U ní je popisováno, že po odeznění kritické fáze onemocnění může v horizontu jednoho až dvou týdnů dojít k normalizaci funkce levé komory.¹⁶ Problémem pro neinvazivní diferenciální diagnostiku s přímým poškozením myokardu virem, tedy s klasickou virovou myokarditidou, je skutečnost, že obraz na MR v případě septické kardiomyopatie je prakticky identický jako u myokarditidy.^{17,18}

Protože zatím nejsou k dispozici data o přímém poškození myokardu novým koronavirem, lze se přiklonit právě k této patofyziologické cestě alterace systolické funkce LK při závažném průběhu COVID-19. Jak bylo konstatováno v úvodu, myokarditida může být vyvolána celou řadou infekčních i neinfekčních podnětů, a lze ji tedy pokládat za relativně nespecifickou reakci na toxický inzult. Tímto inzultem může být i cytokinová bouře doprovázející kritické stavy, tak jak tomu bylo ve výše popsaných kazuistických sděleních.¹⁹ Nicméně etiologie sepsí indukované kardiomyopatie není specificky vázána na infekci SARS-CoV-2, nýbrž může být spojena s jakoukoliv infekcí, či dokonce i s šokovým stavem indukovaným podnětem neinfekční povahy. To naznačuje, že poškození myokardu u COVID-19 je skutečně spíše než příčinou špatné prognózy těchto nemocných jejím doprovodným jevem, často v rámci multiorgánového poškození doprovázejícího vážný průběh choroby u kriticky nemocných jedinců.

Závěr

Současná data nepodporují teorii přímého poškození myokardu SARS-CoV-2, tedy přítomnost specifické myokarditidy asociované se SARS-CoV-2. Jako pravděpodobnější příčina myokardiálního postižení se jeví spíše toxický a kardiodepresorický vliv mediátorů zánětu, které jsou excesivně elevovány v rámci cytokinové bouře doprovázející závažný průběh onemocnění COVID-19. Je ale nutno mít na paměti velmi omezenou evidenci, ze které naše aktuální názory vycházejí, a podpořit úsilí o definici standardizovaného algoritmu pro diferenciální diagnostiku poškození myokardu v průběhu COVID-19, včetně aplikace doporučených pravidel pro diagnostiku myokarditid. Jen získání skutečně podložených dat o mechanismech myokardiálního poškození spojeného s infekcí SARS-CoV-2 může omezit prostor pro spekulace a především pomoci adekvátní léčbě těchto stavů.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor prohlašuje, že nemá konflikt zájmů v souvislosti s obsahem tohoto článku.

Financování

Tato práce vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu Masarykovy univerzity MUNI/A/1393/2019, kterou poskytl MŠMT.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Vzhledem k charakteru článku (přehledový článek) nebylo při jeho tvorbě riziko etických kontroverzí.

Literatura

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–2648.
2. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes. *Circ Res* 2017;121:803–818.
3. Krejčí J, Poloczková H. Zánětlivá onemocnění myokardu. *Vnitř Lék* 2019;65:636–642.
4. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 25;e200950. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950. [Epub ahead of print]
5. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27;e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. [Epub ahead of print]
6. Li JW, Han TW, Woodward M, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *Prog Cardiovasc Dis* 2020 Apr 16. pii: S0033-0620(20)30080-3. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.008.
7. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020 Mar 16. pii: ehaa190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190. [Epub ahead of print]
8. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J* 2020 Apr 13. pii: ehaa288. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa288. [Epub ahead of print]
9. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* 2020 Apr 10. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5. [Epub ahead of print]
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–422.
11. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020 Apr 10. doi: 10.1002/ejhf.1828. [Epub ahead of print]
12. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286. [Epub ahead of print]
13. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 Mar 19. doi: 10.1001/jama.2020.4326. [Epub ahead of print]
14. Chockalingam A, Mehra A, Dorairajan S, Dellsperger KC. Acute left ventricular dysfunction in the critically ill. *Chest* 2010;138:198–207.
15. Lin H, Wang W, Lee M, et al. Current Status of Septic Cardiomyopathy: Basic Science and Clinical Progress. *Front Pharmacol* 2020;11:210. eCollection 2020.
16. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care* 2015;3:48. eCollection 2015.
17. Vasques-Nóvoa F, Angélico-Gonçalves A, Bettencourt N, et al. Myocardial Edema and Remodeling: A Link Between Acute Myocarditis and Septic Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1497–1498.
18. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158–3176.
19. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020;45:230–232.