

Multisystémový zánětlivý syndrom dospělých na kardiologické jednotce intenzivní péče, stručný přehled a kazuistika

(Multisystem inflammatory syndrome in adults in cardiology intensive care unit, brief summary and case report)

Martin Vojtíšek^a, Nedal Omran^a, Tereza Špornová^a, Pavel Červinka^{a,b}

^a Klinika kardiologie, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Ústí nad Labem

^b Univerzita Jana Evangelisty Purkyně v Ústí nad Labem, Ústí nad Labem

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 8. 11. 2022

Přijat: 11. 11. 2022

Dostupný online: 31. 3. 2023

Klíčová slova:

Covid-19

Hyperinflamace

Koronavirus

Multisystémový zánětlivý syndrom

Srdeční selhání

Keywords:

Coronavirus

COVID-19

Heart failure

Hyperinflammation

Multisystem inflammatory syndrome

SOUHRN

Kontext: V rámci pandemie nemoci covid-19 byl objeven život ohrožující syndrom postihující dominantně mladé dospělé, který přichází zpravidla do čtyř týdnů po primoinfekci virem SARS-CoV-2. Onemocnění bývá spojeno s poškozením více orgánových soustav včetně srdce. Tato nová jednotka byla pojmenována jako multisystémový zánětlivý syndrom dospělých (běžně používaná anglická zkratka MIS-A).

Kazuistika: Popisujeme případ mladého dospělého pacienta s MIS-A s predominantním kardiálním postižením, vstupně s horečkou a známkami akutního levostranného srdečního selhání v souvislosti s recentní infekcí virem SARS-CoV-2. Pacient byl léčen imunomodulační terapií methylprednisolonem a intravenózními imunoglobuliny s promptní úpravou stavu a rychlou normalizací ejekční frakce levé komory.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: As a part of world-wide spreading COVID-19 disease pandemic, a life-threatening syndrome affecting predominantly young adults was discovered. This entity usually occurs within 4 weeks after the onset of SARS-CoV-2 infection. The disease is often associated with several organ involvements, including the heart. This newly emerging unit is known as multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A).

Case presentation: We describe a case of a 29-year-old patient with MIS-A with predominant cardiac involvement. At admission the patient experienced fever and signs of acute left-sided heart failure, which was thought to be associated with recent SARS-CoV-2 infection as MIS-A.

The patient was treated with immunomodulation therapy including methylprednisolone and intravenous immunoglobulins with prompt improvement of patient's condition and rapid normalization of the left ventricular ejection fraction.

Teoretický úvod

V dubnu 2020 byl v rámci celosvětové pandemie nemoci covid-19 poprvé pediatrickými společnostmi pojmenován multisystémový zánětlivý syndrom u dětí (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C). Toto onemocnění se závažným klinickým průběhem přichází zpravidla okolo čtyř týdnů po infekci virem SARS-CoV-2, projevuje se poškozením více orgánových systémů a zpravidla vyžaduje hospitalizaci. S narůstajícím povědomím o této noso-

logické jednotce přibývalo i mladších dospělých pacientů se stejnou nebo velmi podobnou symptomatologií, jakou měli dětské pacienty. Pro tento syndrom s podobně závažným klinickým průběhem, postihující preferenčně mladé dospělé ve věku do 30 let, se začal užívat termín MIS-A (multisystem inflammatory syndrome in adults). Společným jmenovatelem obou syndromů zůstává poškození více orgánových systémů (včetně častého poškození kontraktilní funkce levé komory srdeční), zvýšené zánětlivé parametry a recentní průkaz infekce virem SARS-CoV-2. Americká

Adresa pro korespondenci: MUDr. Martin Vojtíšek, Klinika kardiologie, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.,

Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, e-mail: vojtiesek.martin@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.120

Tabulka 1 – CDC kritéria pro MIS-A

CDC Case definition pro MIS-A pro nemocného ≥ 21 let hospitalizovaného ≥ 24 h, splňující čtyři následující kritéria:

1) Klinická kritéria – horečka > 38 °C a tři z následujících kritérií (alespoň jedno primární)

Primární klinická kritéria

Závažné srdeční onemocnění (myokarditida, perikarditida, dysfunkce LK s EF LK < 50 %), AV blokády 2. a 3. stupně nebo komorová tachykardie

Vyrážka a nehnisavá konjunktivitida

Sekundární klinická kritéria

Nově vzniklé neurologické příznaky a symptomy

Šok nebo hypotenze

Průjem, zvracení, bolesti břicha

Trombocytopenie (< 150 000/μl)

2) Laboratorní kritéria

Zvýšené alespoň dva parametry (CRP, feritin, IL-6, sedimentace erytrocytů, prokalcitonin)

3) Pozitivní test SARS-CoV-2 (RT-PCR nebo sérologie nebo antigen) pro současnou nebo recentní infekci tímto virem

4) Absence jiné pravděpodobné diagnózy

CDC – Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention); CRP – C-reaktivní protein; EF LK – ejekční frakce levé komory; IL-6 – interleukin 6; MIS-A – multisystémový zánětlivý syndrom dospělých; RT-PCR – polymerázová řetězová reakce spojená s reverzní transkripcí.

Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) převzala diagnostická kritéria¹ z velké míry ze svých diagnostických kritérií pro MIS-C, která byla již dříve vytvořena pediatrickými odbornými společnostmi. Diagnostická kritéria uvádí tabulka 1. Podobná diagnostická kritéria využívá i Světová zdravotnická organizace (WHO).²

Oproti MIS-C, kde byla primární infekce virem SARS-CoV-2 často asymptomatická, v kategorii mladších dospělých probíhala tato primoinfekce častěji symptomaticky (až 68 %), byť pod obrazem onemocnění s lehkým průběhem, které primárně nevyžadovalo hospitalizaci.³ Přesná aktuální incidence ani prevalence onemocnění není známá, jisté se ale jedná o velmi vzácné onemocnění. Onemocnění je nejlépe zdokumentováno ve dvou systematických přehledech z července 2021 a března 2022. Mortalita pacientů v těchto přehledech je 7%, respektive 5,1%^{3,4} (pro srovnání mortalita MIS-C se pohybuje okolo 1,5 %).⁵

Stejně tak přesná patofyziologie MIS-A ani MIS-C není známa, pravděpodobně však zahrnuje přehnanou zánětlivou odpověď, dysregulaci na úrovni protilátkami zprostředkované imunitní odpovědi a aberantní interferonovou odpověď na infekci virem SARS-CoV-2.⁶ Existují pouze některé imunologické ukazatele, které mohou pomoci rozlišit mezi MIS a onemocněním covid-19 se závažným průběhem. Jedním z takových ukazatelů je součet hodnot interleukinu 10 (IL-10) a hodnoty tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNFα), klinická využitelnost toho ukazatele

není ale vysoká pro horší akutní dostupnost vyšetření.⁷ Jisté je aberována i protilátková odpověď zprostředkovaná B-lymfocyty, zde lze pozorovat rozdíly v titrech protilátek proti S-proteinu viru ve třídách IgG a IgM. Titr protilátek ve třídě IgG je u MIS srovnatelný s pacienty po již prodělaném závažném onemocnění covid-19, titr IgM je oproti těžké akutní infekci virem SARS-CoV-2 velmi nízký. Také virová nálož, stanovovaná dle „PCR cycle-threshold“ (počet cyklů potřebných k aplikaci a detekci virové RNA), je nižší.⁶ Jedna z hypotéz vzniku MIS-A/C uvádí možnou tvorbu autoprotilátek proti perzistujícím virovým partikulám umocněnou již vytvořenou zánětlivou odpovědí v reakci na virové superantigeny.⁴

Co se klinického obrazu týče, pacienti s MIS-A přicházejí do nemocnice s hlavním příznakem horečky (až 96 %)³ a různé kombinace dušnosti, gastrointestinálních příznaků (zejména průjmu, bolesti břicha a zvracení), kožních projevů (exantém), slizničních projevů (zejména konjunktivitida), lymfadenopatie a neurologických projevů (bolesti hlavy, neklid, zmatenost). Často bývá přítomna hypotenze (60 %). V laboratorních vyšetřeních jsou typicky zvýšené zánětlivé parametry (C-reaktivní protein [CRP], feritin, prokalcitonin, eventuálně IL-6) a zvýšené laboratorní ukazatele myokardiálního poškození (troponin T, N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B [NT-proBNP]). Většina pacientů má také odchylky v krevním obraze – typicky je to leukocytóza s elevací neutrofilů a současnou lymfopenií (při podrobnějším vyšetření je popisováno snížení CD4⁺, CD8⁺ T-lymfocytů a NK buněk), trombocytopenie, v koagulačních parametrech pak často nacházíme elevaci D-dimerů. Vzhledem k tomu, že u části pacientů onemocnění probíhá pod obrazem šokového stavu, pak u nich můžeme v laboratorních parametrech pozorovat známky multiorganové dysfunkce.

Ze zobrazovacích metod je v diagnostice MIS-A hojně užívána echokardiografie, kde typicky nacházíme systolickou dysfunkci levé komory srdeční s ejekční frakcí (EF) pod 50 % při difuzní hypokinezi levé komory (v 54 % případů).³ Vyšetření pomocí magnetické rezonance může prokázat edém myokardiální tkáně, u části pacientů ale tyto změny pozorovány nejsou. Při použití gadolinia jako kontrastní látky s metodou pozdního syčení gadoliniem (late gadolinium enhancement) prokazuje vyšetření u všech pacientů plně viabilní myokard.^{4,5} Část dětských pacientů s MIS-C má, podobně jako u Kawasakiho choroby, pomocí zobrazovacích metod prokázanou dilataci koronárních tepen, u dospělých pacientů s MIS-A ale koronární tepny postiženy nebývají.⁸ Rentgenové vyšetření srdce a plic může prokázat postcovidové změny, popřípadě známky městnání v malém oběhu v důsledku postižení srdce. Zobrazovací a klinické známky syndromu akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS) svědčí proti diagnóze MIS-A a poukazují spíše na akutně probíhající covid-19 či ARDS z jiné příčiny.

Pro MIS-A neexistuje jedno konkrétní vyšetření, které by tento syndrom potvrdilo nebo vyvrátilo, diagnóza je stanovena z kombinace klinického obrazu, laboratorních vyšetření a recentní positivity testu na přítomnost viru SARS-CoV-2 (ať už metodou PCR nebo antigenním testem nebo jasnou anamnézou expozice viru v posledních čtyřech týdnech, kterou lze verifikovat stanovením protilá-

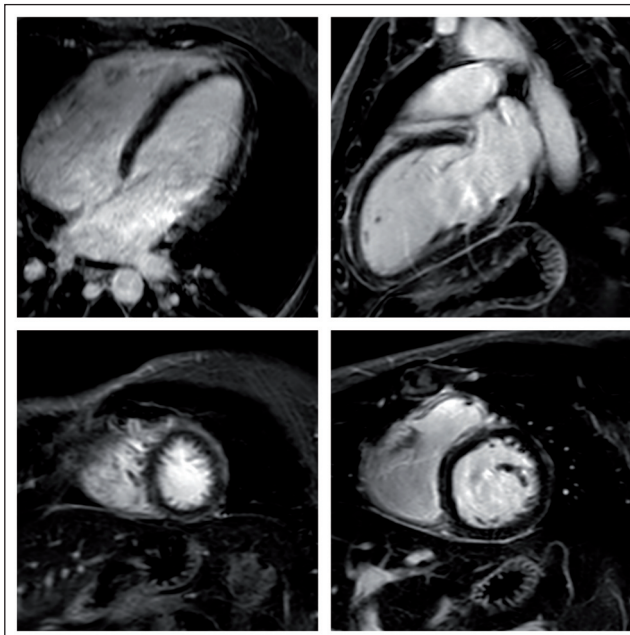
tek proti virovému spike proteinu). Je však nutné vyloučení jiné mikrobiální příčiny zdravotního stavu, zejména pak bakteriální sepse včetně například stafylokokového/streptokokového syndromu toxického šoku.^{1,2}

Doporučené postupy pro léčbu dospělých pacientů s multisystémovým zánětlivým syndromem nejsou, většina autorů ale ve svých kazuistikách či přehledech vycházela z komplexního, již třikrát aktualizovaného doporučeného postupu Americké revmatologické společnosti pro léčbu MIS-C.⁸ Ten jako primární cíl léčby uvádí imunomodulaci při probíhající onemocnění – v první vlně methylprednisolon v dávce 1–2 mg/kg/den + intravenózní imunoglobuliny (IVIG) jednorázově v dávce 2 g/kg ideální tělesné hmotnosti podané během 48 hodin. Při nereagujícím onemocnění lze jako druhou linii léčby podat vysokodávkový methylprednisolon až do dávky 10–30 mg/kg/den nebo vysokodávkovou anakinru (rekombinantní antagonistu receptoru IL-1 v dávce > 4 mg/kg/den, většinou 5–10 mg/kg/den) nebo infliximab (monoklonální protilátka proti TNF α v jednorázové dávce 10 mg/kg). Doporučené postupy dále řeší otázku antiagregace v monoterapii kyselinou acetylsalicylovou v nízké dávce (do 100 mg/den), kterou doporučují u všech pacientů s MIS-C, pokud není její přímá kontraindikace. Terapeutická antikoagulační terapie je ke zvážení u pacientů s ejekční frakcí levé komory (EF LK) nižší než 35 % do její normalizace.

Kazuistika

Popisujeme případ 29letého pacienta, doposud sledovaného pouze pro lehké asthma bronchiale, nyní léčeného na koronární jednotce Kliniky kardiologie KZ, a.s., Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z. Pacient byl v den příjmu tři týdny od pozitivního PCR testu s průkazem infekce SARS-CoV-2, průběh nemoci covid-19 byl u tohoto pacienta oligosymptomatický a mírný, zahrnoval pouze zvýšenou teplotu, bolesti svalů a kloubů. Tyto symptomy primární infekce skončily přibližně do sedmi dnů od pozitivního PCR testu.

Pacient nyní přichází do nemocnice primárně pro čtyři dny trvající febrilie s maximy přes 40 °C, bolesti v krku, dušnost, bolesti břicha a opakované zvracení. Vstupním fyzikálním vyšetřením byla zjištěna sinusová tachykardie 125/min, febrilie 38,7 °C a bilaterální krční lymfadenopatie. Poslechově bylo možné zaznamenat známky městnatosti v malém oběhu, na rentgenovém vyšetření bez infiltrativních změn v plicním parenchymu. Laboratorně byla zjištěna elevace CRP (vstupně 260 mg/l, max. 288 mg/l) a elevace prokalcitoninu (max. 5,55 μ g/l), dále elevace renálních parametrů (vstupní koncentrace kreatininu 138 μ mol/l), mírná elevace jaterních transamináz do dvojnásobku normy a laboratorní známky myokardiálního poškození s hodnotou vysoce senzitivního troponinu T 780 ng/l (max. 1 400 ng/l) a NT-proBNP 18 012 ng/l. V hematologickém laboratorním panelu byla patrná trombocytopenie, leukopenie a elevace D-dimerů. Časně byla doplněna transtorakální echokardiografie, která prokázala závažnou systolickou dysfunkci levé komory srdeční s těžkou difúzní hypokinezi, bez významné chlopenní vady. Vstupní EF LK byla stanovena na 20 %. V diferenciální diagnostice byly doplněny kulturační odběry (moč, výtěr

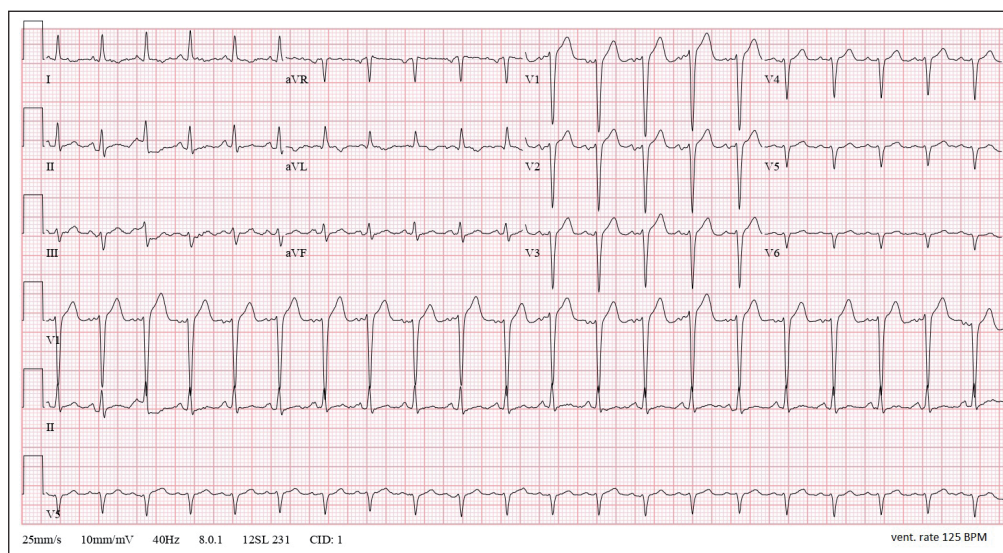


Obr. 1 – MR srdce metodou late gadolinium enhancement – plně viabilní myokard

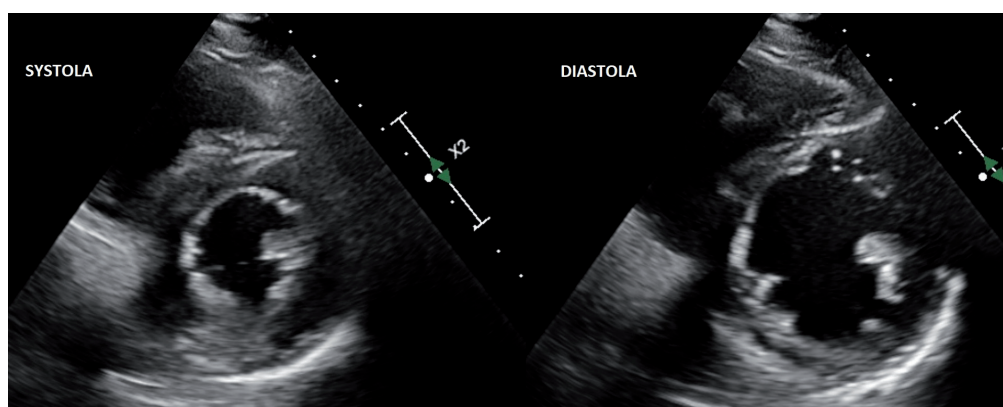
z krku, opakované hemokultury) – všechny s negativním výsledkem. Pro difúzní bolesti břicha bylo provedeno ultrazvukové vyšetření a následně i dvojité kontrastní CT břicha bez průkazu infekčního fokusu či jiné jasné akutní patologie.

Pro echokardiografický náález a elevaci kardioprotektivních enzymů byla doplněna i akutní magnetická rezonance myokardu s použitím kontrastní látky – gadolinia (s metodou pozdního syčení gadoliniem). Ta potvrdila těžkou systolickou dysfunkci levé komory, bez edému a současně prokázala plně viabilní myokard (obr. 1). Vstupní EKG ukazuje obrázek 2. Vzhledem k celkovému klinickému kontextu nebyla urgentně indikována selektivní koronarografie.

Kvůli kombinaci anamnestických, klinických a laboratorních nálezů, recentní pozitivitu PCR testu (navíc v době probíhající jedné z vln koronavirové pandemie) bylo pomýšleno právě na diagnózu MIS-A. Pacient splňoval diagnostická kritéria MIS-A dle CDC a dle již známých dat z léčby pacientů s MIS-C byl léčen kombinací intravenózních imunoglobulinů (IVIG, 2 g/kg hmotnosti v jednorázové infuzi), intravenózních kortikoidů (methylprednisolon 2 mg/kg hmotnosti/den) a kyselinou acetylsalicylovou (ASA, 100 mg/den). Po této terapii došlo promptně ke zlepšení klinického stavu pacienta, poklesu zánětlivých parametrů, třetí den od podání terapie k normalizaci renálních parametrů a dle kontrolního echokardiografického vyšetření pátý den od podání terapie došlo k normalizaci systolické funkce levé komory (obr. 3). Posléze byl pacient kardiopulmonálně stabilní, bez potřeby farmakologické podpory oběhu, přeložen na standardní oddělení a devátý den hospitalizace propuštěn do domácího prostředí. Při ambulantní kontrole na našem pracovišti po šesti měsících od dimise byl pacient zcela bez klinických obtíží, v základním laboratorním panelu bez hrubé patologie a echokardiograficky stále trval náález normální funkce obou srdečních komor.



Obr. 2 – Vstupní EKG



Obr. 3 – Echokardiografie s normalizací EF LK

Diskuse

MIS-A je velmi vzácné onemocnění, které ale postihuje dominantně mladé, doposud zdravé dospělé a má poměrně vysokou mortalitu (5,1–7 %).^{3,4} Proto je povědomí o této nemoci důležité, zvláště když naprostá většina nemocných dobře reaguje na včas podanou imunomodulační léčbu. Problémem zůstává širší diferenciální diagnostika, kdy jiná onemocnění mohou vykazovat podobný klinický průběh. Například bakteriální sepse s konkomitantní septickou kardiomyopatií, syndrom toxického šoku nebo virové myokarditidy. Je to ale právě kombinace postižení více orgánových soustav, kombinace horečky, gastrointestinálních, kožních, neurologických a typických laboratorních abnormalit, které mohou k diagnóze MIS-A nasměrovat. Zejména pak, je-li tato kombinace doplněna o nedávný průkaz infekce virem SARS-CoV-2 nebo o vysoce suspektní anamnézu kontaktu s virem.

Vzhledem k dál probíhajícímu mutování viru je třeba toto onemocnění dále vést v patrnosti. Protože přesně nevíme, co vznik aberantní imunologické odpovědi spouští, je třeba brát na zřetel i možnost, že by podobné onemocnění mohla vyvolat i vakcinace proti onemocnění

covid-19. Stejná myšlenka již byla zvažována u imunologicky a klinicky podobného dětského onemocnění – Kawasakiho choroby – a studie u několika málo vakcín tuto souvislost nevylučují.⁶

Závěr

Autoři popisují úspěšnou léčbu multisystémového zánětlivého syndromu u mladého nemocného s dominujícím kardiálním postižením, u kterého po podání imunomodulační léčby známé již z léčby dětských pacientů (intravenózní imunoglobuliny a intravenózní methylprednisolon) došlo k promptní úpravě stavu. U pacienta navíc dle následné kontroly po půl roce od hospitalizace trvala dobrá funkce obou komor srdečních a jeho další kvalita života nebyla proběhlým onemocněním ovlivněna.

Literatura

- Centers for disease control and prevention [online]. 13. 11. 2020 [cit. 2022-10-19]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/mis/mis-a.html>

2. World Health Organization [online]. 20. 5. 2020 [cit. 2022-11-06]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
3. Patel P, DeCuir J, Abrams J, et al. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2126456.
4. Kunal S, Ish P, Sakthivel P, et al. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review. *Heart Lung* 2022;54:7–18.
5. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2021;38:51–57.
6. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2021;39:3037–3049.
7. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest* 2020;130:5967–5975.
8. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:e13–e29.
9. Cattaneo P, Volpe A, Cardellino CS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in an Adult (MIS-A) Successfully Treated with Anakinra and Glucocorticoids. *Microorganisms* 2021;9:1393.
10. Parums DV. Editorial: Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) and the Spectrum of COVID-19. *Med Sci Monit* 2021;27:e935005.
11. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1450–1456.
12. van Heerden J, Nel J, Moodley P, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS): a multicentre retrospective review of adults and adolescents in South Africa. *Int J Infect Dis* 2021;111:227–232.
13. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* 2021;41:19–32.
14. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:168.