

# Multisystémový zápalový syndróm u dospelých

## Multisystémový zápalový syndróm asociovaný so SARS-CoV-2 v dospelom veku (MIS-A)

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI<sup>1,2,3</sup>

MUDr. Anna Bobčáková<sup>3</sup>

MUDr. Katarína Hrubíšková<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin

<sup>2</sup> Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin

<sup>3</sup> Klinika pneumológie a fúzeológie JLF UK a UN Martin

<sup>4</sup> V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

- V súčasnosti sa pozornosť čoraz viac upiera na **včasné aj neskoršie následky prekonania infekcie Covid-19**. Hoci prebieha v detskom veku infekcia SARS-CoV2 obvykle asymptomaticky alebo oligosymptomaticky, s niekoľko týždňovým odstupom dochádza u malej časti detí k rozvoju závažného stavu, ktorý bol pomenovaný ako **multisystémový zápalový syndróm u detí (MIS-C)**. Obrazom pripomína Kawasakiho chorobu, hoci vo viacerých aspektoch sa od tejto klasickej formy systémovej vaskulitídy ochorenie MIS-C líši.
- Postupne sa v literatúre začali objavovať zmienky o prípadoch podobného stavu v nadväznosti na prekonanie ochorenia Covid-19 v dospelom veku. Ochorenie dostalo obdobné označenie - **MIS-A – Multisystémový zápalový syndróm u dospelých (Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults)**. Doposiaľ nie je jasné, u ktorého pacienta sa MIS-A vyvinie a nie sú známe ani predisponujúce rizikové faktory.
- Na rozdiel od detského veku, u dospelých je potrebné rozlíšenie od ťažkého priebehu Covid-19 u pacientov s chronickými kardiovaskulárnymi chorobami či inými chronickými komorbiditami.
- Medzi **základné klinické príznaky MIS-A** patrí:
  - **Kardiálna dysfunkcia** s hypotenziou (obvykle s nutnosťou inotropnej a vazopresorickej podpory) na podklade myokarditídy;
  - **Horúčka** (charakter *febris remittens*);
  - **Gastrointestinálne príznaky** (bolesť brucha, nauzea, zvracanie);
  - **Spektrum mukokutánnych príznakov** (exantém, erythema multiforme-like raš, palmárny erytém, suché a popraskané pery, mukozitída, glositída, ulcerácie dutiny ústnej, bilaterálna non-purulentná konjunktivitída);
  - **Iné príznaky** – bolesť na hrudníku, GGO nález na HR-CT, vystupňovaná únava, bolesť krčnej chrbtice, krčná neabscedujúca lymfadenopatia, neurologické príznaky (pozn.: respiračné príznaky nie sú dominantné v porovnaní s klasickým Covid-19);
  - **Elevácia markerov systémoveho zápalu** – CRP, IL-6, feritín, D-dimér a i.;
  - **Laboratórne známky koagulopatie a iné laboratórne abnormality** (napr. lymfopénia, trombocytopénia, elevácia hepatálnych enzýmov, elevácia kardiospecifických markerov, známky akútneho obličkového poškodenia).
- Pacienti majú **dôkaz prekonania infekcie SARS-CoV2** niekoľko týždňov pred rozvojom MIS-A:

- špecifické protilátky proti SARS-CoV2 v čase prejavov MIS-A alebo
- pozitívny výsledok testu (RT-PCR alebo antigénový) niekoľko týždňov pred objavením sa príznakov MIS-A – časový odstup medzi infekciou a MIS-A je obvykle 2 – 6 týždňov.
- Navrhnuté **diagnostické kritériá pre MIS-A:**
  1. Závažný stav vyžadujúci hospitalizáciu u osoby  $\geq 21$  rokov;
  2. Pozitívny test potvrdzujúci doznievajúcu alebo minulú infekciu SARS-CoV2 (v predchádzajúcich 12 týždňoch);
  3. Absencia závažného respiračného ochorenia (vylúčenie hypoxie ako príčiny príznakov) – pozn.: respiračné príznaky môžu byť však prítomné, nie sú však dominujúce;
  4. Dysfunkcia 1 alebo viacerých extrapulmonálnych orgánov (napr. hypotenzia a šok, kardiálna dysfunkcia, artériový alebo venózy tromboembolizmus, akútne poškodenie pečene, akútne poškodenie obličiek, pečene a CNS) a
  5. laboratórne známky akútneho zápalu (výrazná elevácia CRP, feritínu, D-dimérov, alebo IL-6).
- Potrebné je vylúčenie iných príčin daného stavu – napr. baktériová sepsa, systémové ochorenie spojiva a pod.
- V literatúre možno nájsť prípad MIS-A aj u tehotnej ženy.
- **Patofyziológia** rozvoja ťažkej formy Covid-19 a MIS-A je pravdepodobne rozdielna, hoci môže zdieľať niektoré spoločné rysy. Pochopenie patofyziológie je zásadné pre akútny manažment a následnú starostlivosť. Predpokladá sa, že ochorenie vzniká na podklade **imunitnej dysregulácie, endoteliálnej dysfunkcie (endotelitídy) v kombinácii s koagulopatiou**. Účasť bude mať aj **nadmerné aktívovaný komplementový systém** s depozitmi komplementu v cievnej stene a **dysregulácia RAAS systému**. Podľa niektorých teórií je príčinou **perzistujúca vírusová infekcia cieľových poškodených orgánov** s následnou akcelerovanou imunitnou odpoveďou.
- Vzhľadom na raritnosť tohto syndrómu v dospelosti neexistujú štandardné terapeutické postupy. Akokoľvek, **liečba** pozostáva obvykle z aplikácie **intravenózných imunoglobulínov (IVIg)** v imunosupresívnej dávke (2 g/kg rozdelené na 2 dni), **kortikoidov** (1-2 mg/kg metylprednizolónu na deň na 5 – 7 dní s následnou detrakciou a prechodom na per os liečbu dľa stavu), ako aj iných imunomodulačných postupov – perspektívnu sa javí byť najmä aplikácia antagonistu receptora pre IL-1 – **anakinry** či anti-IL6R - **tocilizumabu**. V jednej kazuistike spojenjej s trombotickou mikroangiopatiou autori úspešne použili monoklonálnu protilátku proti C5 – **ekulizumab**. Z ostatnej liečby treba spomenúť **LMWH** a **kyselinu acetylsalicylovú** ako aj inotropnú a vazopresorickú liečbu pri kardiálnej insuficiencii a hypotenzii. Akokoľvek, presné liečebné postupy neboli zatiaľ definované. Používa sa podobný postup ako pri MIS-C u detí.
- Po prekonaní MIS-A je potrebná **dispenzarizácia u kardiológa** s odsledovaním kardiálnych funkcií.
- MIS-A síce predstavuje zatiaľ **raritnú postinfekčnú komplikáciu po ochorení Covid-19 v dospelom veku**, avšak perspektívne budú prípady určite pribúdať. Podkladom je nadmerná imunitná reakcia nadväzujúca na zmeny počas akútnej infekcie Covid-19. Orgánové postihnutie pri MIS-A je podobné ako pri ochorení Covid-19. Súčasťou diagnostického algoritmu by preto u pacientov s febrilným stavom nemali by byť len

testy na potvrdenie/vylúčenie akútnej infekcie SARS-CoV2, ale aj vyšetrenie špecifických protilátok proti tomuto vírusu.

#### **Literatúra:**

- Ahsan T. et al. A case of multisystem inflammatory syndrome post-COVID-19 infection in an adult. *Cureus* 2021 [in press].
- Baum SG. et al. Adult multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 Oct 9.
- Boudhabhay I. et al. Adult post COVID-19 multisystem inflammatory syndrome and thrombotic microangiopathy. *Res Square* 2021 [in press].
- Chau VQ. et al. Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007485.
- Gulersen M. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related multisystem inflammatory syndrome in a pregnant woman. *Obstet Gynecol* 2021;137:418-422.
- Hekimian G. et al. COVID-19 acute myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in adult intensive and cardiac care units. *Chest* 2021;159:657-662.
- Kofman AD. et al. A young adult with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)-like illness: a case report. *BMC Infect Dis* 2020;20:716.
- Lidder AK. et al. An adult with COVID-19 Kawasaki-like syndrome and ocular manifestations. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;20:100875.
- Malangu B. et al. Adult inflammatory multi-system syndrome mimicking disease in a patient with COVID-19. *Cureus* 2020 [in press].
- Morris SB. et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV2 infection – United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1450-1456.
- Newton-Cheh C. et al. Case 24-2020: a 44-year-old woman with chest pain, dyspnea, and shock. *N Engl J Med* 2020;383:475-484.
- Parker A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in adults COVID-19 wards at Tygerberg Hospital, Cape Town, South Africa. *S Afr Med J* 2021 [in press].
- Shaigany S. et al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet* 2020;396:e8-e10.
- Sokolovsky S. et al. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult. *Am J Emerg Med* 2021 [in press].
- Tenforde MW. et al. Multisystem inflammatory syndrome in adults – coming into focus. *Chest* 2021 [in press].