

Multisistemski upalni sindrom kod odraslih nakon preboljene infekcije SARS-CoV-2

Jozak, Petar

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:940186>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI
FAKULTET**

Petar Jozak

**Multisistemski upalni sindrom kod odraslih
nakon preboljene infekcije SARS-CoV-2**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom doc.dr.sc. Marka Kutleše, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

KRATICE

ABS - acido-bazni status

ACE 2 - *eng.* Angiotensin-converting enzyme 2 (angiotenzin-konvertirajući enzim 2)

ARDS - akutni respiratorni distresni sindrom

CDC - *eng.* Center for disease control and prevention (centar za kontrolu bolesti i prevenciju)

CP - kardijalni puls

CRP - C-reaktivni protein

CVK - centralni venski kateter

EF - ejekcijska frakcija srca

IVIG - intravenski imunoglobulini

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

LK - lijeva klijetka

LVEF - *eng.* left ventricle ejection fraction (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula)

MIS-A - *eng.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (multisistemski upalni sindrom kod odraslih)

MIS-C - *eng.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (multisistemski upalni sindrom kod djece)

MSCT - *eng.* Multi-slice computed tomography (višeslojna kompjutorska tomografija)

OB - opća bolnica

PiCCO - *eng.* Pulse index continuous cardiac output

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sustav

RF - respiratorna frekvencija

RT-PCR - *eng.* Reverse transcriptase polymerase chain reaction

SpO2 - saturacija krvi kisikom

TT - tjelesna težina

TV - tjelesna visina

Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
4. COVID-19	2
4.1. Definicija i epidemiologija	2
4.2. Patogeneza	2
4.3. Klinička slika	3
4.4. Liječenje	4
4.5. Profilaksa	5
5. Multisistemska upalna sindrom u odraslih (MIS-A)	5
5.1. Definicija	5
5.2. Dijagnostika	7
5.3. Klinička slika	7
5.4. Liječenje	8
6. Prikaz slučaja	9
7. Rasprava	13
8. Zaključak	13
9. Zahvale	14
10. Literatura	15
11. Životopis	19

1. Sažetak

Multisistemski upalni sindrom kod odraslih nakon preboljene infekcije SARS-CoV-2

Petar Jozak

Multisistemski upalni sindrom je rijetka i teška komplikacija koje se javlja u vezi s infekcijom SARS-CoV-2. Iako je prvotno opisana kod djece, u literaturi su zabilježeni i slučajevi kod odraslih sa životno ugrožavajućim simptomima. Radi se o stanju pretjerane upale koja zahvaća više organskih sustava, najčešće kardiovaskularni sustav. Ovisno o literaturi, smrtnost iznosi 8-10 % te je za povoljne ishode ključno pravovremeno postavljanje dijagnoze koje omogućuje i pravilno liječenje. Tako se, osim smrtnog ishoda, sprječavaju i potencijalne dugotrajne komplikacije i kronična oboljenja pojedinog organskog sustava.

U radu je prikazan pregled do sada poznatih informacija o MIS-A, kao i kratki pregled osnovne bolesti COVID-19 koji može poslužiti za bolje razumijevanje različitih mehanizama uključenih u nastanak MIS-A.

Također je opisan i slučaj 31-godišnjeg pacijenta koji je inače bio zdrav (prebolio blaži oblik COVID-19 u 2020.), a imao je teške simptome kardiocirkulatornog zatajenja te renalno i hepatalno oštećenje. Iako nije imao anamnestički podatak o nedavnoj infekciji, najvjerojatnije se radi o MIS-A.

Ključne riječi: MIS-A, COVID-19, multisistemski upalni sindrom kod odraslih, koronavirus

2. Summary

Multisystem inflammatory syndrome in adults after SARS-CoV-2 infection

Petar Jozak

Multisystem inflammatory syndrome is rare but serious complication reported in association with COVID-19. At first, it was reported in children, but in the scientific literature there are described cases in adults with life-threatening symptoms. MIS-A is hyperinflammatory state of the organism affecting multiple organ systems at once, most commonly cardiovascular system. Depending on the literature, mortality of MIS-A ranges between 8% and 10% with timely diagnosis and proper treatment being the best predictors of positive outcomes in these patients. In that way, besides fatality, potential complications and chronic disease of respective organ system is prevented as well.

Here, I show overview of available information on MIS-A, until now, as well as brief review of primary disease COVID-19 which can serve to better understand different mechanisms involved in emergence of MIS-A.

Furthermore, it is presented a case of 31 year-old patient with severe cardiocirculatory failure and renal and hepatal injury, who was previously of good health (he had mild COVID-19 in 2020.). Although, there was no anamnestic evidence of recent SARS-CoV-2 infection, it is probably a case of MIS-A.

Keywords: MIS-A, COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in adults, coronavirus

3. Uvod

Multisistemski upalni sindrom je rijedak, ali opasan klinički entitet koji se može javiti kod djece i odraslih. Dobio je posebnu pažnju medicinske javnosti za vrijeme pandemije COVID-19 kada je prvotno primijećen veliki broj slučajeva kod djece, a nedugo zatim i u odraslih. Radi se o hiperinflamatornom stanju koje zahvaća više organskih sustava istovremeno te se obično javlja nakon perioda dobrog zdravstvenog stanja bez simptoma COVID-19 nakon što je pacijent bio u kontaktu sa SARS-CoV-2. Pacijenti prikazuju raznovrsnu kliničku sliku zbog čega je često otežana pravilna i pravovremena dijagnostika koja omogućuje usmjereno i prikladno liječenje. Stoga je jako važan oprez u kliničkoj praksi te dugotrajna skrb za ljude koji su preboljeli teži ili lakši oblik COVID-19 kako bi se spriječile komplikacije bolesti. Također, za razumijevanje pomaže i dobro poznavanje patogeneze i kliničke prezentacije osnovne bolesti, a to je upravo COVID-19.

4. COVID-19

4.1. Definicija i epidemiologija

COVID-19 je infektivna bolest uzrokovana infekcijom virusom SARS-CoV-2 koja je u većini slučajeva blagog kliničkog tijeka, a najčešća i najozbiljnija komplikacija kod težih slučajeva je upala pluća i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Osim toga, u kliničkoj praksi su opažene i mnoge druge manifestacije infekcije SARS-CoV-2 virusom koje se nazivaju ekstrapulmonalne manifestacije COVID-a 19. U toj se kategoriji nalaze kardiovaskularne, gastrointestinalne, oftalmološke, neurološke, dermatološke, endokrinološke i druge, rijetke manifestacije bolesti. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji do 12.06.2022 prijavljeno je preko 533 milijuna slučajeva te preko 6,3 milijuna smrti od infekcije virusom SARS-CoV-2.¹ U Hrvatskoj je na dan 05.06.2022 prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo kumulativno zabilježeno 1 138 092 slučajeva i 16 031 smrt od posljedica zaraze SARS-CoV-2.²

4.2. Patogeneza

SARS-CoV-2 je RNA virus koji spada u skupinu koronavirusa, podskupinu β -koronavirusa, sa SARS I MERS virusom. Virus uspijeva ući u stanicu pomoću svog spike proteina na ovojnici te receptora za angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) koji se nalaza na stanicama ljudskih pluća te mnogih drugih tkiva.³ Osim toga, za ulazak u stanicu potrebna je i obrada spike proteina od strane stanične serinske proteaze (TMPRSS2) ili neke druge proteaze.⁴ Upravo afinitet vezanja za ACE2 receptor je čimbenik koji određuje brzinu transmisije što uzrokuje veću infektivnost SARS-CoV-2 u odnosu na SARS koronavirus.⁵ Ovakva bi patogeneza mogla biti objašnjenje za širok spektar kliničkih prezentacija koje vidimo u slučaju infekcije ovim virusom, posebno na tkivima koja imaju visoku ekspresiju ACE2 receptora. Mogući mehanizmi oštećenja su izravni citotoksični učinci virusa, disregulacija RAAS sustava i virusom inducirana upala⁴, endotelna oštećenja i upala kao posljedica formiranja tromba te proizvodnja proupalnih citokina.³

4.3. Klinička slika

Period inkubacije do pojave prvih simptoma bolesti kod virusa SARS-CoV-2 je 2-14 dana s prosjekom od 5 dana⁶. Klinički tijek bolesti varira, od potpuno asimptomatskih slučajeva pa sve do teških oblika akutnog respiratornog distres sindroma koji se liječe primjenom mehaničke ventilacije. Od simptomatskih slučajeva, 80% je blagog kliničkog tijeka sa suhim kašljem, povišenom tjelesnom temperaturom i slabošću kao najčešćim simptomima.⁷ Čimbenici rizika za razvoj teškog oblika COVID-19 su dob manja od 12 mjeseci te viša od 60 godina, adipozitet te prisutnost komorbiditeta (kardiovaskularna bolest, arterijska hipertenzija, dijabetes, kronična plućna bolest, kronična bubrežna bolest, maligna bolest).⁸ Najučestaliji komorbiditeti su hipertenzija (17,4%), dijabetes (3,8%) i koronarna srčana bolest (3,8%).⁸ Radiološki nalaz koji je karakterističan za COVID-19 su zasjenjenje mliječnog stakla i konsolidacija s bilateralom distribucijom.⁷ Od laboratorijskih nalaza najčešći su leukopenija i limfopenija, trombocitopenija, hipoalbuminemija, povišena razina laktat-dehidrogenaze te povišen C-reaktivni protein kao pokazatelj upale.⁹ Obzirom da se SARS-CoV-2 može vezati na ACE2 receptor rasprostranjen po cijelom tijelu ne iznenađuje da se u kliničkoj praksi prepoznaju i simptomi zahvaćenosti drugih organskih sustava poput probavnog, kardiovaskularnog i dermatološkog sustava. Od gastrointestinalnih simptoma prevladavaju proljev, mučnina i povraćanje⁹, a od kardiovaskularnih najčešći su aritmije, fulminantni miokarditis i povišeni troponini.⁷ Među dermatološkim manifestacijama bolesti eritematozni osip je prisutan u 77% slučajeva¹⁰. Neurološke komplikacije infekcije SARS-CoV-2 virusom se dijele na centralne (vrtoglavica, glavobolja, encefalopatija, ataksija, poremećaji svijesti) i periferne (oslabljen osjet mirisa i okusa, neuralgija, Guillain-Barre sindrom).¹¹

Tablica 1.

Ekstrapulmonalne manifestacije infekcije SARS-CoV-2

Ekstrapulmonalne manifestacije	Kardiološke	Gastrointestinalne	Dermatološke	Neurološke	Hepatalne	Vaskularne
	kardiogeni šok	proljevi	Petehije	glavobolja	Povišeni jetreni enzimi	duboka venska tromboza
	miokarditis	povraćanje	eritematozni osip	vertoglavica	povišen bilirubin	plućna embolija
	aritmije	abdominalna bol	livedo retikularis	Guillain-Barre sindrom		
	ishemija	anoreksija	Urtikarija	encefalopatija		
	Cor pulmonale			gubitak osjeta okusa i mirisa		

4.4. Liječenje

Osnova liječenja je simptomatsko i suportivno liječenje, a u srednje teškim i teškim oblicima bolesti indicirana je primjena antivirusnih i/ili imunomodulacijskih lijekova te hospitalizacija.¹² Asimptomatski pacijenti se stavljaju u samoizolaciju radi sprečavanja širenja zaraze te se prate tijekom tog perioda radi pravovremenog otkrivanja simptoma u nastanku. Također, oni pacijenti s blagim simptomima bez zahvaćanja pluća mogu se liječiti kod kuće. Pacijenti koji imaju indikaciju, osim suportivnog liječenja, mogu se liječiti i nekim od antivirusnih i imunomodulacijskih lijekova poput remdesivira, Paxlovida (nirmatrelvir, ritonavir), kortikosteroida, tocilizumaba te monoklonskih protutijela.¹² Ako se bolesnikove sustavne ili respiratorne funkcije pogoršaju potrebno ga je premjestiti u jedinicu intenzivnog liječenja radi nastavka te boljih mogućnosti liječenja.

4.5. Profilaksa

Najbolju zaštitu od težih komplikacija bolesti i hospitalizacije pruža cijepljenje, a ovisno vrsti cjepiva može se primijeniti u jednoj ili dvije doze. Također, postoji postekspozicijska profilaksa monoklonskim protutijelima, koja se preporučuje kod imunokompromitiranih bolesnika koji nisu cijepljeni.¹²

5. Multisistemski upalni sindrom u odraslih (MIS-A)

5.1. Definicija

Od početka pandemije COVID-19 bilo je poznato da djeca i adolescenti puno rjeđe obolijevaju od simptomatskog oblika bolesti nakon infekcije virusom. Međutim, dio djece koji su bili zaraženi virusom razvijao je teški hiperinflamatorni sindrom 4-6 tjedana nakon infekcije. Nedugo nakon toga prijavljeni su slični slučajevi i kod odraslih pa je taj klinički entitet nazvan multisistemski upalni sindrom u odraslih.¹³ Oba sindroma su vremenski povezana s pandemijom COVID-19 te nastaju s odmakom od 2-6 tjedana nakon akutne infekcije virusom SARS-CoV-2.¹⁴ Iako je ovaj sindrom mnogo učestaliji kod djece, dosadašnji slučajevi kod odraslih, opisani u literaturi, pokazuju da može doći do životno ugrožavajućih komplikacija pa je rano prepoznavanje i liječenje ključno za povoljan ishod. Radi točnijeg epidemiološkog praćenja, Američki centar za kontrolu bolesti (CDC) je objavio kriterije za definiranje slučaja multisistemskog upalnog sindroma u odraslih.

Tablica 2.¹⁵

Definicija slučaja multisistemskog upalnog sindroma kod odraslih*

Pacijent stariji od 21 godine, hospitaliziran više od 24 h ili bolestan sa smrtnim ishodom bez vjerojatnije druge dijagnoze, sa sljedećim kliničkim i laboratorijskim kriterijima

1. Klinički kriteriji

Subjektivna ili potvrđena vrućica (> ili =38°C) više od 24 h prije hospitalizacije ili unutar 3 dana nakon, uz najmanje 3 kriterija (1 mora biti glavni)

A. Glavni klinički kriteriji

1. Teška srčana bolest (miokarditis, perikarditis, aneurizma koronarne arterije, disfunkcija lijevog ili desnog ventrikula (LVEF <50%), A-V blok 2. ili 3. stupnja ili ventrikularna tahikardija)
2. Osip i nepurulentni konjunktivitis

B. Sekundarni klinički kriteriji

1. Novonastali neurološki znakovi i simptomi (encefalopatija u pacijenta bez ranijih kognitivnih smetnji, napadaji, meningealni znakovi ili periferna neuropatija (Guillain-Barre sindrom))
2. Šok ili hipotenzija
3. Abdominalna bol, proljev ili povraćanje
4. Trombocitopenija (trombociti <150000/ μ l)

2. Laboratorijski kriteriji

Prisutnost laboratorijskih pokazatelja upale i SARS-CoV-2 infekcija

- A. Povišena razina barem 2 parametra: CRP, feritin, IL-6, sedimentacija eritrocita, prokalcitonin
- B. Pozitivan SARS-CoV-2 test (RT-PCR, serologija, ili antigenski test)

*Ovi kriteriji trebaju biti zadovoljeni do trećeg dana hospitalizacije, s tim da je dan prijema, dan 0.

5.2. Dijagnostika

U kliničkoj praksi se sumnja na MIS-A postavlja u slučaju hiperinflamatornog stanja kod pacijenta, uz ekstrapulmonarno multiorgansko zatajenje (najčešće kardiovaskularno), koje se javlja između 2 do 5 tjedana nakon dokazane SARS-CoV-2 infekcije ili izlaganju virusu preko kontakta sa zaraženom osobom.¹⁶ Ako podaci o izloženosti nisu poznati potrebno je učiniti testiranje na trenutnu ili raniju infekciju SARS-CoV-2 putem RT-PCR, brzog antigenskog testa ili serološkog testiranja. Dijagnoza MIS-A je dijagnoza isključenja pa je tako potrebno prethodno isključiti neke vjerojatnije dijagnoze sa sličnom simptomatologijom, poput bakterijske sepse. Osim kliničkih kriterija za potvrdu dijagnoze potreban je i laboratorijski nalaz povišenih parametara upale: CRP, feritin, IL-6, sedimentacija eritrocita, prokalcitonin (barem 2). Kod asimptomatskih infekcija potrebno je uraditi i RT-PCR i serološko testiranje s obzirom na to da je potrebno 3 do 4 tjedna za razvitak antitijela nakon infekcije i da neki ljudi sa slabim imunološkim odgovorom imaju stalno povišenu razinu virusne RNA bez antitijela.¹⁷ S početkom cijepljenja protiv SARS-CoV-2 registrirani su serološki testovi za razlikovanje protutijela nakon prirodne infekcije, tj. onih na protein nukleokapside virusa te protutijela na spike protein ovojnice koja nastaju nakon provedenog cijepljenja.¹⁸ Ipak, postoje ograničenja s obzirom na to da se kod nekih ljudi ne razvija odgovor protutijelima kao odgovor na infekciju pa negativan nalaz ne mora značiti da nije došlo do infekcije.

5.3. Klinička slika

MIS-a je rijedak, ali potencijalno smrtonosan sindrom koji se javlja kao kasna komplikacija nakon primarne infekcije SARS-CoV-2, s brзом regresijom općeg stanja pacijenta pa je potrebno obratiti posebnu pozornost u kliničkoj praksi. S obzirom da su ekstrapulmonalna manifestacija i povišeni parametri upale često dio kliničke slike teškog stadija COVID-19, ponekad je teško razlikovati ova dva stanja. Ipak, glavna je razlika u tome što je MIS-A postinfektivno stanje s jasnim odmakom nakon akutne infekcije SARS-CoV-2 te u slučaju postojanja akutnih simptoma, slijedi nakon razdoblja primarnog oporavka.¹⁶ Klinička slika multisistemskog upalnog sindroma u

odraslih je slična kliničkoj slici ovog sindroma u djece, a uključuje vrućicu, gastrointestinalne i kardiovaskularne simptome i znakove te laboratorijski nalaz povišenih parametara upale. Glavna razlika je u tome što se odrasli pacijenti s multisistemskim upalnim sindromom puno češće prezentiraju sa šokom (75% vs. 37%), srčanom disfunkcijom (75% vs 31%), miokarditisom (70% vs. 17%) i perikardijalnim izljevom (45% vs. 23%).^{13,14} Prema dosad prijavljenim slučajevima MIS-A najčešće pogađa osobe mlađe životne dobi pa je tako medijan dobi oko 35 godina.^{14,16} Od simptoma i znakova pacijenti s MIS-A dijagnozom najčešće se prezentiraju s vrućicom¹⁶ (96%) , a većina ima i hipotenziju (60%), srčanu disfunkciju (54%) , proljev (52%), abdominalne bolove, povraćanje, osip ili zaduhu.^{14,16} Medijan hospitalizacije među MIS-A pacijentima je oko 6 dana (raspon 2-41),¹⁴ a više od 50 % pacijenata zahtijeva tretman u jedinici intenzivnog liječenja (JIL).¹⁶ Posebna pažnja je na srčanoj funkciji s obzirom na to da se uglavnom radi o mladim ili prethodno zdravim pacijentima kod kojih se obično ne javlja akutna srčana ozljeda i posljedično kardiogeni šok. Također, učestali je nalaz miokarditisa potvrđen neinvazivnom slikovnom metodom magnetne rezonancije.¹⁹⁻²¹ U laboratorijskim nalazima učestali su povišeni markeri koagulacije.¹⁶ Smrtnost odnosno letalitet MIS-A se kreće između 8% i 10% ovisno o izvoru.^{14,16}

5.4. Liječenje

Zbog sličnosti s MIS-om u djece i većeg kliničkog iskustva u liječenju, smjernice za liječenje MIS-A su uglavnom preuzete iz smjernica za liječenje MIS u djece. Stoga, primarno se liječenje sastoji od upotrebe kortikosteroida i intravenskih imunoglobulina (IVIG),¹⁴ a ovisno o kliničkoj slici, kod nekih pacijenata je potreban i dodatani tretman s vazopresorima, antikoagulantnim lijekovima te drugom suportivnom terapijom. Prema literaturi, najčešće korišteni su kortikosteroidi (74%), zatim antikoagulansi (57%) te intravenski imunoglobulini (55%).¹⁶ Što se tiče upotrebe vazopresora prema jednom sustavnom pregledu, 51% pacijenata je imalo šok i hipotenziju te su bili liječeni vazopresorima.¹⁶ Većina pacijenata se liječi u jedinicama intenzivne njege, a 47 % njih je zahtijevalo potporu disanju, od kojih 52 % i mehaničku ventilaciju.¹⁶

6. Prikaz slučaja

Dana 25.04.2022. 31-godišnji pacijent javlja se na hitni prijem OB Šibenik nakon što je prethodnu večer imao jaku bol u prsima, retrosternalno i bez propagacije uz izražen nagon na povraćanje. Iako do tada nije bio febrilan, na prijemu je izmjerena temperatura 37,4°C, a nedugo zatim i 39,6°C. U inicijalnim laboratorijskim nalazima izmjeren je povišen troponin, zbog čega je smješten u Koronarnu jedinicu. Pacijent do sada nije teže bolovao, ali je prebolio blagi oblik COVID-19 u 12. mjesecu 2020. godine. Ne pije alkohol i prestao je pušiti prije godinu dana. Nema poznatih alergija na lijekove te nije cijepljen protiv COVID-19. Pacijent započinje s terapijom meropenem i vankomicin uz hidrokortizon. Dana 28.04.2022. dolazi do pogoršanja općeg stanja pacijenta te se zbog hipotenzije, tahikardije i respiratorne insuficijencije premješta u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL). Pri fizikalnom pregledu u JIL-u pacijent je budan, uredne svijesti, srednje osteomuskularne građe (TT 95 kg, TV 194 cm), tahidispnoičan frekvencije oko 40 u minuti, SpO₂ 85%, uz masku s rezervoarom protoka 16 L/min. Žali se na bol u epigastriju i na otežano disanje. Koža je suha, topla, a okrajine hladnije. Akcija srca je ritmična i ubrzana do 110 u minuti. Tlak je 90/50 i periferne se pulzacije ne palpiraju obostrano, ali protok vidljiv na UZV. Nad plućima obostrano čujno disanje, lijevo bazalno tiše. Abdomen mekan, bezbolan na palpaciju. Pacijent se stavlja na monitoring te se nastavlja antibiotska terapija iz Koronarne jedinice uz dodatak vazopresorne potpore noradrenalinom i vazopresinom. Oko 18 h istog dana pacijenta se uvede u anesteziju, intubira i spaja na respirator. Također se postavlja urinarni kateter, CVK u desnu jugularnu venu i arterijska linija u desnu femoralnu arteriju te se spaja na PiCCO monitoring. Od laboratorijskih nalaza ističu se troponin I 68550, NTproBNP veći od 35000 te u ABS-u kompenzirana metabolička acidoza. Ultrazvukom prsišta se lijevo prikazuje pleuralni izljev te primjenom Pleuracan drena se dobije 900 ml svjetložutog bistrog izljeva. Također je učinjen MSCT abdomena na kojem se vidi povišeni denzitet mezenterijalnog masnog tkiva desno te na bazama pluća pleuralni izljevi, konsolidacije parenhima, zadebljanja ILS i centrolobularni čvorići. Ultrazvuk srca 26.04. pokazuje dobru kontrakciju LK uz EF 65%, 29.4. EF=53% uz blažu hipokineziju apikoseptalno, anteriorno i inferolateralno bazalno.

PiCCO pokazuju znatno smanjen kardijalni index (CI)=1.5 te se uvodi kontinuirana infuzija dobutamina i vazopresin. Na CT angiografiji plućnih arterija nema ispada punjenja u smislu plućne tromboze. Tijekom noći i sutrašnjeg dana kontinuirano febrilan do 39,5°C te održava vrijednosti tlaka uz vazopresornu potporu. U laboratorijskim nalazima porast ureje, kreatinina, prokalcitonina i NTproBNP uz i dalje visok troponin I. Uključena kontinuiran infuzija Edemida zbog pogoršanja bubrežne funkcije. Nakon konzultacija s infektologom preporučuje se uz postojeće dodati Solumedrol 2x125mg IV, imunoglobuline 1g/1Kg TT IV te je dogovoren premještaj na Kliniku za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.*

Status po prijemu na Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, 29.04.2022

TT 95 Kg, TV 194 cm, Ttym 37.7°C, Arterijski tlak 84/56 mm Hg, cp 112, RF=18 SpO2=94%

Pacijent je subfebrilan, duboko analgosediran te je prepušten mehaničkoj ventilaciji. Također, ima postavljen CVK u desnu venu jugularis, nazogastričnu sondu, urinarni kateter te Pleuracan dren u lijevom prsištu. Koža je bez osipa i krvarenja te limfni čvorovi nisu povećani. Disanje je obostrano čujno, a srčana akcija u sinus ritmu, ubrzana do 112/min, stišanih tonova.

U svrhu etiološke dijagnostike rađene su serološke pretrage:

Tablica 3.

Pretraga	Nalaz	Rezultat	Referentne vrijednosti
Anti-T. Pallidum	negativno		Neg<1.0; Poz>6.6
Anti SARS-CoV-2 IgM	negativno		Neg.<1.0; Poz>=1.0
Anti SARS-CoV-2 Np IgG	granično	1.22	Neg.<0.49; Poz>=1.4
Anti SARS-CoV-2 S1 IgG	POZITIVNO	6165.0	Neg<50.0; Poz>=50.0
HIV antigen/antitijelo	negativno		Neg.<1.0; Poz>=1.0
Legionella antigen u URINU	Negativan		

***Tablica 4. Pregled terapije u JIL-u OB Šibenik**

Naziv	Doza
Meropenem	3x2 g IV
Edicin	2x1 g IV
Fraxiparine	0,4 mL sc. x2
Controloc	40 mg IV
Noradrenalin	10 mg u 50 ml F.O. ; 19 mL/h
Empresin	40 IJ + F.O. do 50 mL ; 2.25 mL/h
Simdax	12.5 u 100 mL 5% glukoze; 2.2 mL/h
Edemid	250 mg u 50 mL F.O.; 8.4 mL/h
SoluMedrol	125 mg x 2 IV
Hydrocortison	100 mg x 2 IV
Albumin	20 % 100 mL
Octagam IVIG	100 g IV
Perfalgan	1 g IV
Analgin amp.	
Dormicum 45 mg + Fentanyl 0.5 mg	U F.O. do 50 ml; 18 mL/h
Plasmalyte	80 mL/h

Pacijent je nakon premještaja nastavio primati antimikrobnu terapiju meropenemom i vankomicinom parenteralno te suportivnu terapiju. Također, prva dva dana zbog sumnje na MIS-A primao je i intravenske imunoglobuline (100 g IV /dan). Na ultrazvuku srca od 11.05. 2022 bilježi se EF=52% bez segmentalnih ispada kinetike. U laboratorijskim nalazima tijekom cijelog boravka u ustanovi prati se poboljšanje nalaza upalnih parametara (značajno smanjenje vrijednosti CRP i PCT). Pacijentu se 02.05.

2022. ukida vazopresorna potpora te se iz terapije izbacuju levosimendan, vazopresin i noradrenalin. Do 07.05. 2022. pacijent je bio mehanički ventiliran te nakon toga ima zadovoljavajuću saturaciju kisikom u z protok kisika 2L/min. Bolesnik ima urednu saturaciju kisika bez suplementacije od 10.05.2022. Zbog lijevostranog pleuralnog izljeva imao je do 06.05.2022. postavljen Pleuracan dren u lijevom prsištu. U statusu se na primijenjeno liječenje prati dobar klinički odgovor te je pacijent nakon smanjenja analgosedacije budan, u verbalnom kontaktu, uzima tekućinu i hranu, kardiocirkulatorno i respiratorno stabilan. Bolesnik se dogovorno premješta u OB Šibenik na odjel infektologije, dobrog općeg stanja radi dovršetka liječenja.

Terapija pri otpustu iz Zavoda za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ u Zagrebu:

SoluMedrol 1x32 mg per os, Nexium 40 mg 1x1 tbl per os, Clexane 1x0.6 ml s.c., Actrapid s.c. prema GUK profilu, Telfast 1x180 mg per os, Synopen do 2x1 amp i.v. p.p.

7. Rasprava

Prikazan je slučaj 31-godišnjeg pacijenta koji je inače bio dobrog zdravstvenog stanja te se najvjerojatnije radi od multisistemskom upalnom sindromu kod odraslih. Moguće da je pacijent, iako nema anamnestičkih dokaza o nedavnom COVID-19, bio u kontaktu s osobom zaraženom SARS-CoV-2 u periodu koji je uobičajen za razvoj MIS-A. Pacijent je prvotno liječen u lokalnoj ustanovi na odjelu infektologije, a zatim je premješten u specijalizirani veći centar gdje je uspješno provedeno daljnje liječenje. Na Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu, proveo je 14 dana. Iako se radi o prikazu samo jednog slučaja, on je na tragu onoga što su kliničari diljem svijeta primijetili o ovome sindromu u kratkom roku od početka pandemije COVID-19. Pacijent se dominantno prezentirao oštećenjem sistoličke funkcije srca, ali i renalnim i hepatalnim oštećenjem. Tijekom liječenja prati se dobar klinički odgovor te se pacijent hemodinamski stabilizira uz poboljšanje vitalnih parametara. Zbog sumnje na MIS-A relativno rano u liječenju je uvedena specifična terapija kortikosteroidima i intravenskim imunoglobulinima (IVIG), što naglašava važnost ranog postavljanja dijagnoze i prikladnog liječenja ovakvih slučajeva. Osim toga, pravilna i kompletna suportivna terapija u ovakvim slučajevima omogućuje brži oporavak pacijenta, ali i sprječava nastanak kroničnih komplikacija kao posljedica akutnih ozljeda pojedinih organskih sustava.

8. Zaključak

MIS-A je rijetka komplikacija infekcije SARS-CoV-2, ali zbog velikog broja slučajeva COVID-19 u svijetu, u medicinskoj literaturi su opisani brojni slučajevi i ovog sindroma. Opisana su dosadašnja saznanja o ovom sindromu iz objavljenih sustavnih pregleda literature te pojedinačnih prikaza slučajeva iz kliničkih centara diljem svijeta. Zbog brze progresije te razvitka teže kliničke slike potrebno je biti oprezan kod pojave prvih simptoma karakterističnih za ovaj sindrom, pogotovo kod odraslih pacijenata mlađe i srednje životne dobi. Jedan takav slučaj je prikazan u ovom diplomskom radu i može

pridonijeti rastućem broju primjera i znanja iz prakse o načinima pružanja kliničke skrbi kod pacijenata s MIS-A. Također, iz ovakvih slučajeva vidi se raznovrsnost kliničke prezentacije COVID-19 te akutnih i kroničnih komplikacija ove bolesti, čime je još više naglašena potreba za pravovremenim mjerama sprječavanja širenja pandemije SARS-CoV-2.

9. Zahvale

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc Marku Kutleši, dr.med. na vodstvu i pomoći u pisanju ovog rada te mojoj obitelji na velikoj podršci tijekom studiranja proteklih 6 godina.

10. Literatura

1. Svjetska zdravstvena organizacija. (INTERNET) Dostupno na linku:
[WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard | WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard With Vaccination Data](#)
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. (INTERNET) Dostupno na linku:
[COVID-19 – izvješće HZJZ-a | Hrvatski zavod za javno zdravstvo](#)
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
4. Lanza K, Perez LG, Costa LB, Cordeiro TM, Palmeira VA, Ribeiro VT, Simões E Silva AC. Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clin Sci (Lond)*. 2020 Jun 12;134(11):1259-1264. doi: 10.1042/CS20200492. PMID: 32507883; PMCID: PMC7276636.
5. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32075877; PMCID: PMC7164637.
6. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*. 2020 Feb 17;9(2):538. doi: 10.3390/jcm9020538. PMID: 32079150; PMCID: PMC7074197.

7. Macera M, De Angelis G, Sagnelli C, Coppola N, Vanvitelli Covid-Group. Clinical Presentation of COVID-19: Case Series and Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 14;17(14):5062. doi: 10.3390/ijerph17145062. PMID: 32674450; PMCID: PMC7399865.
8. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):568-576. doi: 10.1002/jmv.25748. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32134116; PMCID: PMC7228347.
9. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, Li P, Hu B, Wang J, Hu C, Jin Y, Niu X, Ping R, Du Y, Li T, Xu G, Hu Q, Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020 May;115(5):766-773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620. PMID: 32287140; PMCID: PMC7172492.
10. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387. PMID: 32215952.
11. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020 Jul;77:8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017. Epub 2020 May 6. PMID: 32409215; PMCID: PMC7200361.
12. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 5 od 08. veljače 2022. (INTERNET) Dostupno na linku:
[Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 COVID 19 verzija 5 od 08 veljace 2022 edb7d62da1.pdf](#)
13. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Mocerri P, Giovannini-Chami L, Wood N, Chandler RE, Klein NP, Schlaudecker EP, Poli MC, Muscal E, Munoz FM. 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 May 21;39(22):3037-3049. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640145; PMCID: PMC7904456.

14. Belay ED, Godfred Cato S, Rao AK, Abrams J, Wilson WW, Lim S, Newton-Cheh C, Melgar M, DeCuir J, Webb B, Marquez P, Su JR, Meng L, Grome HN, Schlaudecker E, Talaat K, Edwards K, Barnett E, Campbell AP, Broder KR, Bamrah Morris S. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults after SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination. Clin Infect Dis. 2021 Nov 28:ciab936. doi: 10.1093/cid/ciab936. Epub ahead of print. PMID: 34849680; PMCID: PMC8690151.
15. Definicija slučaja multisistemskog upalnog sindroma kod odraslih prema CDC-u (INTERNET) Dostupno na linku:
[Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults \(MIS-A\) Case Definition Information for Healthcare Providers \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0914-mis-a-definition.html)
16. Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell AP, Godfred-Cato S, Belay ED. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 2021 Sep 1;4(9):e2126456. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26456. PMID: 34550381; PMCID: PMC8459192.
17. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19: serologic testing. Infectious Diseases Society of America. August 18, 2020. Accessed December 24,
18. US Food & Drug Administration. EUA serology test performance. Updated May 25, 2021. Accessed December 19, 2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>
19. Ana Vujaklija Brajković, Ozrenka Zlopaša, Nina Gubarev Vrdoljak, Tešović Goran, Daniel Lovrić, Radovan Radonić, Acute liver and cardiac failure in multisystem inflammatory syndrome in adults after COVID-19, Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, Volume 45, Issue 3,2021,101678,ISSN 2210-7401, <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101678>.

20. Pašara V, Kutleša M, Hrabak Paar M, Ivanac Vranešić I, Jakuš N, Miličić D, Lovrić D. New fever and acute heart failure weeks after COVID-19—red flags for multisystem inflammatory syndrome in adults. *Cardiologia Croatica*. 2021 May 4;16(5-6):179-.
21. Shen M, Milner A, Foppiano Palacios C, Ahmad T. Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) associated with SARS-CoV-2 infection with delayed-onset myocarditis: case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2021 Nov 19;5(12):ytab470. doi: 10.1093/ehjcr/ytab470. PMID: 35047731; PMCID: PMC8759508.

11. Životopis

Rođen sam 04.10.1997. godine u Zagrebu. Osnovnu školu sam završio u Novom Travniku, a srednju školu u Gimnaziji KŠC „Petar Barbarić“ u Travniku. Upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2016. godine. Sudjelovao sam na studentskom kongresu u Ohridu s radom o prevalenciji bakterijskih pneumonija u posjetima obiteljskim liječnicima u Hrvatskoj 2018-2021. Aktivno se služim engleskim jezikom.