

Akutní perikarditida asociována s parvovirovou infekcí u dívky s akutní lymfoblastickou leukemií

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, MUDr. Alžběta Palátová², MUDr. Veronika Stará³, MUDr. Olena Jurchenko³, MUDr. Lenka Bakaj-Brožková, Ph.D.⁴

¹Ústav molekulární a translační medicíny LF UP Olomouc

²Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

³Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁴Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Týden po ukončení udržovací léčby byla v krvi 11leté dívky s akutní lymfoblastickou leukemií metodou DNA potvrzena akutní infekce parvovirem B19. Klinickými projevy byly dva týdny trvající horečka, vlhký kašel a intermitentní bolesti na hrudi při nádechu. Byly detekovány zvýšené hodnoty sérového CRP, N-terminálního natriuretického peptidu, ale mírné zvýšení hodnoty troponinu. Na EKG záznamu byla přítomna nápadně nízká voltáž vlny P, komplexu QRS a vlny T. Echokardiografické vyšetření potvrdilo akutní myoperikarditidu s rozsáhlým perikardiálním výpotkem. Zotavení pacientky bylo podpořeno diuretickou léčbou a kortikosteroidy, proběhlo rychle. Po týdenní léčbě došlo k úplné redukci perikardiálního výpotku.

Klíčová slova: dítě, akutní lymfoblastická leukemie, udržovací léčba, akutní perikarditida, parvovirus B19.

Acute pericarditis associated with parvovirus infection in a girl with acute lymphoblastic leukemia

One week after the end of maintenance treatment, acute parvovirus B19 infection was confirmed by DNA in the blood of an 11-year-old girl with acute lymphoblastic leukaemia. Clinical manifestations were two weeks of fever, moist cough, and intermittent chest pain on inspiration. Elevated serum CRP, N-terminal natriuretic peptide, but slightly elevated troponin values were detected. The ECG recording showed strikingly low P-wave, QRS complex and T-wave voltages. Echocardiographic examination confirmed acute myopericarditis with extensive pericardial effusion. The patient's recovery, supported by diuretic therapy and corticosteroids was prompt, with complete reduction of the pericardial effusion after one week treatment.

Key words: child, acute lymphoblastic leukemia, maintenance therapy, acute pericarditis, parvovirus B19.

Úvod

Od objevu parvoviru B19 (PVB19) Yvonne Cossartovou před půlstoletím se znalosti o diagnostice, klinickému průběhu, ale i komplikacích způsobené tímto virem významně obohatily (1). U zdravých dětí je PVB19 virová infekce považována za běžné exantémové onemocnění – pátou nemoc, které se typicky

manifestuje jako *erythema infectiosum* (2, 3). V průběhu posledních několika let bylo publikováno stále více zpráv, které prokazují souvislost mezi PVB19 a mnoha dalšími klinickými onemocněními: artritida/artralgie, myokarditida, perikarditida, různé syndromy onemocnění cév, SLE, hepatitida a neurologická onemocnění. Osoby se sníženým počtem

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Tento článek vznikl v rámci projektu SALVAGE, registrační číslo: CZ.02.01.01/00/22_008/0004644, podpořeného z OP JAK, se spolufinancováním z EU a Státního rozpočtu.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(5):329-332

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.064>

Článek přijat redakcí: 15. 10. 2024

Článek přijat k tisku: 18. 10. 2024

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

vladimir.mihal@fnol.cz

erytrocytů způsobeným stavu, jako je anémie z nedostatku železa, srpkovitá anémie, hereditární sférocytóza nebo talasemie, jsou při infekci PVB19 ohroženy přechodnou aplastickou krizí. Virus způsobuje zástavu tvorby erytrocytů (4). Infekce séronegativních těhotných žen může vést k transplacentárnímu přenosu a také kombinace těžké anémie a myokarditidy může být příčinou srdečního selhání a hydropsu plodu (5).

U dětských pacientů s akutní leukemií, dlouhodobě léčenou cytostatiky, se nepodaří obvykle vytvořit neutralizační protilátky proti viru a často u nich při infekci PVB19 chybí typické klinické příznaky jako horečka, exantém nebo kloubní potíže. Klinický a patomorfologický obraz onemocnění spojených s PVB19 je totiž výsledkem rovnováhy mezi virem, cílovými buňkami hostitele a imunitní odpovědí. Méně častou komplikací bývá myokarditida/perikarditida (4). Klinický obraz myokarditidy související s PVB19 je u dětí často závažnější než u dospělých pacientů.

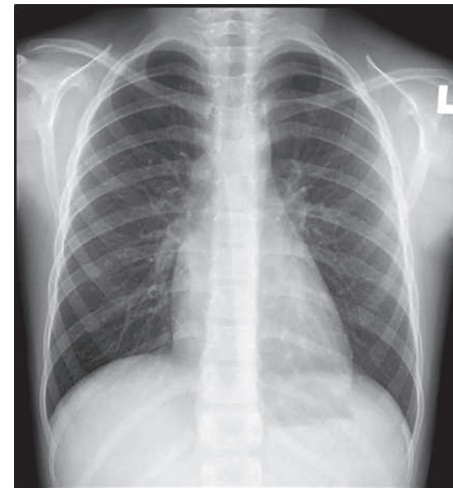
Popis klinického případu

Osmitiletá dívka po 9 dnech od ukončení udržovací léčby akutní lymfoblastické leukemie (ALL) byla přijata na naši kliniku s anamnézou 14 dnů trvajícího horečnatého stavu (do 38,5 °C) se suchým kašlem, občas při nádechu udává bolesti na hrudníku. Byla v péči praktické dětské lékařky, která nechala provést RTG plic (**Obr. 1**) a ultrazvuk břicha s normálním nálezem. Matka dívky nikoho neinformovala, že mladší bratr prodělal doma pátou nemoc s typickým exantémem a obvyklým průběhem (zvýšený výskyt byl ve školce), který nevyžadoval kromě antipyretik žádnou další péči. Dívka je z I. gravidity, porod v termínu, PH 3 500 g, nemá ani základní ani doporučené očkování dle národního kalendáře (matka neumožnila očkování), kojena ale do 2 let, před 2 lety diagnostikována akutní lymfoblastická leukemie (ALL), c-ALL, léčena dle protokolu AIEOP-BFM ALL 2017 (rameno MRG), udržovací léčba ukončena 9 dnů před nynějším onemocněním. Otec (nežije s rodinou), matka i mladší bratr zdraví. Dívka byla odeslána na naši kliniku s diagnózou „horečka nejasného původu“. Z iniciálních laboratorních vyšetření uvádíme leukocyty $8,1 \times 10^9/l$, hemoglobin 104 g/l, trombocyty $553 \times 10^9/l$,

CRP 188,3 mg/l, NT proBNP 987,4 ng/l, tropoin 77 ng/l. Na vstupním EKG byl popsán sinusový rytmus, tachykardie 100/min, nápadně nízká voltáž P vln, QRS komplexů i T vln, osa srdeční + 90°, převodní intervaly bez patologie. Vzhledem k nízké voltáži na EKG, bolesti na hrudi, tachykardii a hypotenzi (TK 95/40, MAP 58 torr) bylo vysloveno podezření na přítomnost tekutiny v perikardu. Proto doplněno echokardiografické vyšetření s nálezem perikardiálního výpotku kolem celého srdce, maximum tekutiny se nacházelo kolem levé komory (28 mm) (**Obr. 2**). Systolická funkce L komory byla hraniční, dále byly přítomny známky zvýšeného intraperikardiálního tlaku, ale bez jasně vyjádřených známek tamponády. Chlopně byly bez hemodynamicky významných regurgitací – trikuspidální regurgitace 1. stupně a stopová pulmonální. Vzhledem k nemožnosti případného provedení punkce perikardu na našem pracovišti, byla dívka po domluvě s lékařem Dětského kardiocentra přeložena na Pediatriickou kliniku FN Motol se závěrem – akutní perikarditida se středně hemodynamicky významným výpotkem (**Obr. 3**).

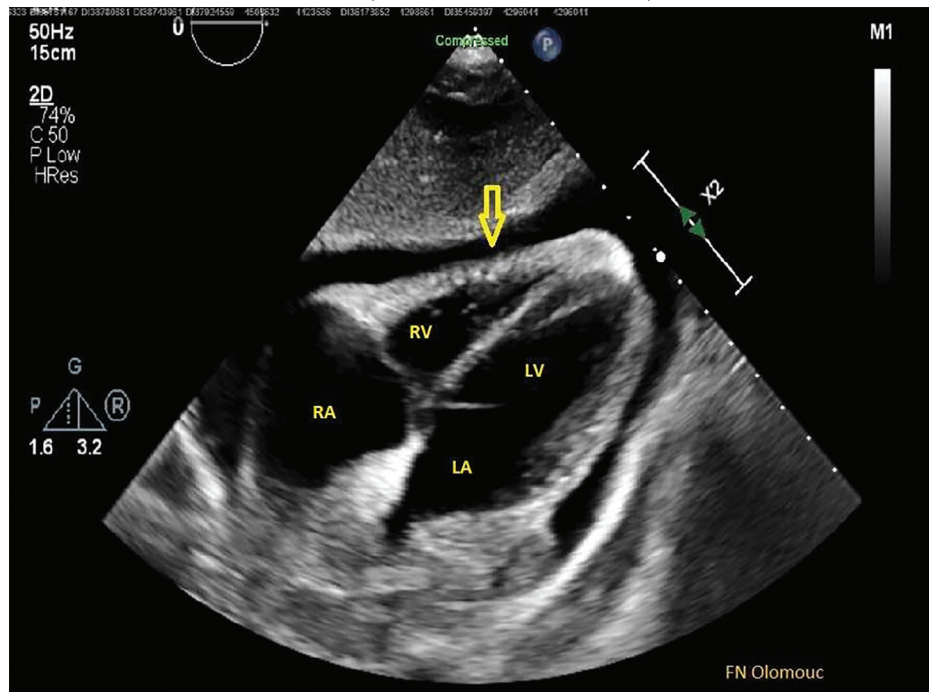
Vzhledem k nedávno ukončené léčbě ALL hematologu nebyla doporučena standardní léčba kolchicinem. Proto zahájena léčba pulzy Solu-Medrolem v dávce 10 mg/kg/den, diuretická terapie a pokračováno v ATB tera-

Obr. 1. Rentgenový snímek hrudníku. Obě plic byly rozvinuté. Cévní kresba byla přiměřená. Plicní parenchym měl přiměřenou transparentitu. Bránice byla hladká, zevní brániční úhly byly volné. Srdeční stín byl hraniční šířky, kardiotorakální index byl 0,49. Při porovnání s předchozí snímkovou dokumentací došlo k progresi šířky srdečního stínu a také k otupení pravého vnitřního bráničního úhlu



pii. Po 3 dnech vzhledem k redukcí výpotku byla dívka převedena na prednison v dávce 1 mg/kg/den. Jako původce akutní perikarditidy byla metodou PCR potvrzena infekce Parvovirem B19 a vzhledem k dobrému stavu byla pacientka přeložena 5. den hospitalizace zpět na naše pracoviště. Dále již bez nutnosti podávání diuretik, 7. den po zahájení podávání kortikosteroidů došlo k úplné redukcí výpotku a dívka byla propuštěna do domácí péče. Za ambulantních kontrol byla pomalu deeska-

Obr. 2. Echokardiografie (subkostální projekce) prokázala přítomnost perikardiálního výpotku (šipka) kolem celého srdce (LV levá komora, RV pravá komora, LA levá síň, RA pravá síň) (FN Olomouc)



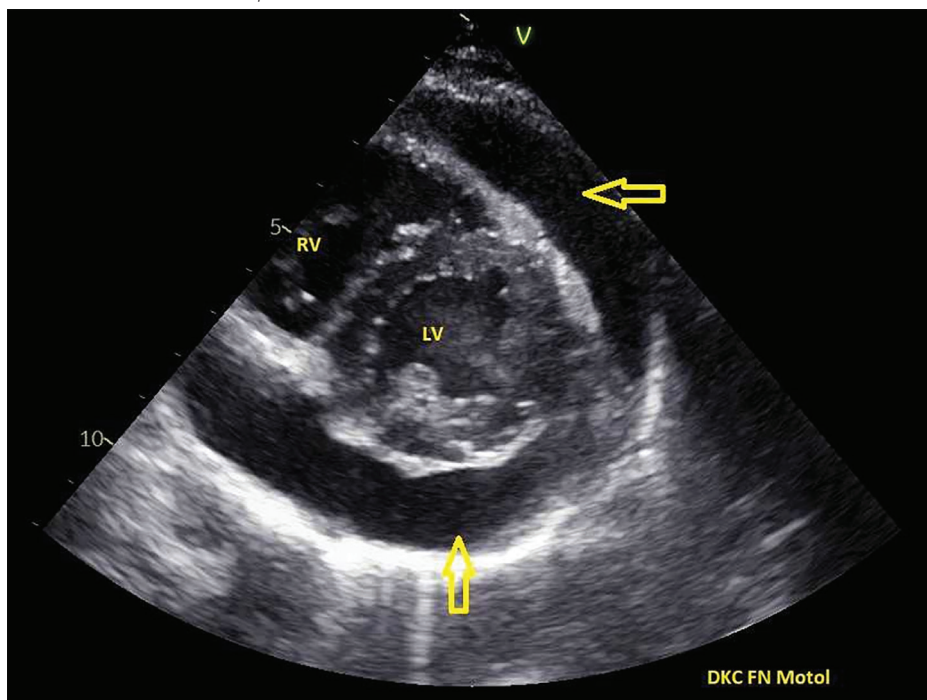
lována dávka prednisonu a po téměř 4 měsících zcela vysazena.

Diskuze

Mezi virovými patogeny je infekce PVB19 během chemoterapie hematologických malignit častá, a proto včasný a pravidelný skrínink by měl být pro detekci virů důležitou součástí protokolární léčby. Závažná postinfekční cytopenie obvykle vede k přerušení udržovací léčby. V 5,5leté prospektivní studii měla skupina dětských pacientů s ALL po infekci PVB19 (DNA analýza) více dnů přerušení udržovací chemoterapie než pacientů bez infekce. Kromě toho si závažná postinfekční cytopenie vyžádala významně více krevních transfuzí, než tomu bylo nutné u kontrolní skupiny (6). My jsme v roce 1996 prezentovali případ 8leté dívky s ALL na udržovací léčbě (22 měsíců od diagnózy), u které infekce PVB19 zapříčinila transienční aplastickou krizi. Klinický obraz imitoval recidivu onemocnění (hemoglobin 47 g/l, leukocyty $1,6 \times 10^9/l$, trombocyty $18 \times 10^9/l$, retikulocyty byly nedetekovatelné). U naší pacientky jsme jako první prokázali *in vivo* podmínkách mnohonásobné zvýšení sérového erytropoetinu > 430 mU/l (normální hodnoty ≤ 50 mU/l). Elektron-optické vyšetření trepanobiopsie potvrdilo přítomnost virionů o velikosti 20 nm v průměru. Po 7 dnech léčby s prednisonem, vysoko-dávkovými imunoglobuliny a transfuzi erytrocytární masy došlo k úpravě hemoglobinu, leukocytů, krevních destiček a vzestupu retikulocytů na 46 % a za 4 týdny i k postupnému poklesu erytropoetinu k normálním hodnotám (7).

Myokarditida a akutní perikarditida mají stejné virové etiologické agens a postižení myokardu nemusí být u akutní perikarditidy vzácné. V klinické praxi se mohou perikarditida i myokarditida vyskytovat současně. Zřídka však mají stejnou intenzitu, což dává vzniknout klinickým syndromům, které jsou většinou „perikarditické“ nebo „myokarditické“. Termín myoperikarditida označuje primárně perikarditický syndrom a je zodpovědný za většinu případů, se kterými se setkáváme v klinické praxi (8). Kromě toho může virový zánět probíhat pod obrazem akutní, chronické, perzistující, nebo rekurující myoperikarditidy (9). Literatura však u dětí uvádí případy konstriktivní perikarditidy aso-

Obr. 3. Echokardiografie (projekce z krátké osy) – významný perikardiální výpotek (šipka) kolem obou komor (LV levá komora, RV pravá komora) (FN Motol, Praha)



ciovanou s infekcí PVB19, ale i fatální akutní myokarditidu/perikarditidu, zřejmě s odlišnou patofyziologií. PVB19 je jednou z nejčastějších příčin myokarditidy v dětském věku, která je spojována s vysokou úmrtností nebo nutností transplantace srdce. Endomyokardiální biopsie je zlatým standardem diagnostického vyšetření. Jelikož se však jedná o invazivní postup, je jeho použití u dětských pacientů omezené. Magnetická rezonance srdce (MRI) je hlavním nástrojem pro neinvazivní hodnocení zánětu myokardu i jeho dynamiky (10). Důkazů u dětské populace je málo a stále chybí velké studie, v literatuře se objevují zprávy o jednotlivých případech a malé série. Vigneswaran TV a kol. se věnovali diagnostice myokarditidy dětí s PVB19 infekcí. U 89 % pacientů byla provedena magnetická rezonance srdce, která svědčila pro myokarditidu, ale přítomnost perikardiálního výpotku byla prokázána až u 67 %. Šest z těchto pacientů podstoupilo také biopsii, 5 z nich po stanovení diagnózy pomocí MRI. PCR na parvovirus B19 byla pozitivní v myokardu u 100 % a v krvi u 92 % (11).

Akutní perikarditida (APK) je stejně jako **akutní myokarditida (AMK)** především virového původu a echoviry, Coxsackie viry, chřipka A/B, virus Epsteina-Barrové, cytomegalovirus, adenovirus, plané neštovice, zarděnky, příušnice, hepatitida B, hepati-

tida C, virus lidského imunodeficitu, PVB19 a lidský herpesvirus 6 jsou hlavními infekčními agens (12, 13, 14). Na oddělení urgentního příjmu představuje akutní perikarditida u dětí $< 0,2$ % případů u pacientů bez předchozího srdečního onemocnění a je příčinou bolesti na hrudi, která je kardiálního původu u 1–5 % dětí přicházejících na pohotovost (5). Podle Evropské kardiologické společnosti je diagnóza akutní perikarditidy založena na přítomnosti dvou ze čtyř kritérií: (1) bolest na hrudi, která se zhoršuje při nádechu; (2) změny na elektrokardiogramu; (3) zvýšená hladina reaktantů akutní fáze; (rychlost sedimentace erytrocytů, C-reaktivní protein, počet bílých krvinek); (4) echokardiografická vizualizace perikardiálního výpotku (15). Bolest na hrudi se může zhoršit polohou na zádech nebo se zlepšit předklonem až u 50 % pacientů (16). Rozsah perikardiálního výpotku byl měl být měřen v diastole při standardním echokardiografickém vyšetření (16). Kromě bolesti na hrudi, můžeme u dětí s APK při auskultaci srdce slyšet třecí šelest. Bolest na hrudi bývá přítomna v 96 %, horečka v 56 %, EKG změny zahrnující abnormality ST a T vlny takřka ve 100 %. RTG vyšetření hrudníku bývá posuzováno ve 40 % jako normální; ačkoli 82 % z nich má při echokardiografickém vyšetření perikardiální výpotek, 32 % pacientů vyžaduje perikardiocentézu (5). Rentgenový

snímek hrudníku, EKG a echokardiogram by se měly provést k vyloučení přidruženého perikardiálního výpotku. Další vyšetření, jako je ANA, revmatoidní faktor, krevní obraz a virologické vyšetření mohou být vhodné k pátrání po příčině perikarditidy. Nesteroidní protizánětlivé léky jsou pravděpodobně vhodnou léčbou první linie akutní perikarditidy u dětí a dospívajících. Backhoff a kol. (17) popsali průběh u 9leté dívky, u které se v důsledku konstriktivní perikarditidy objevily známky městnavého srdečního selhání s výrazným ascitem. Endomyokardiální biopsie (EMB) pozitivní na aktivované makrofágy a onemocnění malých cév, ale nebyly zjištěny žádné virové genomy. Byla provedena otevřená perikardektomie a histopatologické vyšetření resekátu zesíleného perikardu prokázalo rozsáhlou fibrózu a hyalinní degeneraci. V resekovaném perikardu byla prokázána kombinovaná infekce PVB19 a lidským herpesvirem (HHV6). PVB19 a HHV-6 jsou všudypřítomné viry, které mohou v dětském věku způsobovat lehká onemocnění. Důležité je, že protilátky mohou být falešně negativní a zlatým standardem pro potvrzení virové infekce může být polymerázová řetězová reakce (PCR) nebo metagenomické sekvenování nové generace pro vyšetření nukleových kyselin perikardiálních virů. Koehl B. a kol. referovali fatální myokarditidu u dvou zdravých dětí, u kterých se po běžné infekci PVB19 rozvinula náhlá zánětlivá odpověď, zahrnující převážně T buňky, která byla namířena proti

myokardu a vedla k fatálním následkům. Tyto dva a několik dalších (sedm publikovaných) případů fulminantní parvovirové myokarditidy u dětí mohly být navozeny odlišným dysimunitním mechanismem (18).

Pro současně zánětlivé postižení myokardu s perikarditidou a zvýšenou hladinou specifických srdečních biomarkerů (N-terminální natriuretický peptid, troponin) nebo bez snížené kontrakility levé komory se někdy používá pojmenování jako zánětlivý myoperikardiální syndrom (19). Naše pacientka několik dnů po ukončení udržovací léčby pro ALL byla v domácnosti v kontaktu se svým mladším bratrem, který byl infikován PVB19 ve škole. Týden docházela na opakovaná vyšetření pro nevysvětlitelné horečky, ke kterým se postupně přidala slabost, bolest na hrudníku při nádechu, kašel a dušnost. Až do zhoršení klinického stavu neměla typický exantém ani kloubní potíže, tak jak to u imunokompromitovaných pacientů obvykle pozorujeme. Zarážející bylo, že matka neinformovala dětské lékaře o nemoci mladšího syna a až do přijetí na dětskou kliniku jsme původ horečky neznámého původu neznali. Dominujícím nálezem při kardiologickém vyšetření byla perikarditida s rozsáhlým perikardiálním výpotkem, typickými změnami na EKG a bolestí na hrudi při nádechu. Diagnózu akutní perikarditidy potvrdil průkaz rozsáhlého perikardiálního výpotku pomocí echokardiografického vyšetření. Ze specifických srdečních biomarkerů jsme detekovali zvýšené hodnoty sérového

CRP, N-terminálního natriuretického peptidu a mírně zvýšené hodnoty troponinu. Na RTG snímku hrudníku, který praktická dětská lékařka nechala vyšetřit 6 dnů před hospitalizací jsme zhodnotili srdeční stín hraniční šířky, kardiotorakální index byl 0,49. Při porovnání s předchozí snímkovou dokumentací došlo k progresi šířky srdečního stínu a také k otupení pravého vnitřního bráničního úhlu. RTG vyšetření hrudníku u pacientů s APK bývá hodnocen v polovině případů jako normální, ačkoli až 80 % pacientů má při echokardiografickém vyšetření perikardiální výpotek (4). Vzhledem k urgentnímu transportu pacientky do kardiologického národního centra, jsme již neprováděli vyšetření srdce pomocí magnetické rezonance.

Stojí za zapamatování:

- U zdravých dětí je parvovirová infekce považována za běžné exantémové onemocnění.
- U imunokompromitovaných pacientů (onkologicky nemocní na léčbě, autoimunitní nemoci) bychom měli uvažovat o možných komplikacích, které mohou být vážné až život ohrožující (myoperikarditida a jiné). Typický kožní exantém při infekci PVB19 nemusí být přítomný.
- Speciální skupinou jsou děti s hereditární sférocytózou, talasemií, srpkovitou anémií, nebo anémií z nedostatku železa, které jsou při infekci PVB19 ohroženy přechodnou aplastickou krizí.

LITERATURA

1. Cossart YE, Field AM, Cant B, et al. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975;1(7898):72-73.
2. Leung AKC, Lam JM, Barankin B, et al. Erythema Infectiosum: A narrative review. *Curr Pediatr Rev*. 2024;20(4):462-471.
3. Bassols AC. Parvovirus B19 and the new century. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):537-539.
4. Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K, et al. Parvovirus B19: a pathogen responsible for more than hematologic disorders. *Virchows Arch*. 2003;442(1):8-17.
5. Morey AL, Keeling JW, Porter HJ, et al. Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(7):566-574.
6. Lindblom A, Heyman M, Gustafsson I, et al. Parvovirus B19 infection in children with acute lymphoblastic leukemia is associated with cytopenia resulting in prolonged interruptions of chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):528-536.
7. Mihál V, Dusek J, Hajdúch M, et al. Transient aplastic crisis in a leukemic child caused by parvovirus B19 infection. *Pediatr Hematol Oncol*. 1996;13(2):173-177.
8. Imazio M, Cecchi E, Demicheli B, et al. Myopericarditis

- versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart*. 2008;94:498-501.
9. Krasic S, Prijic S, Ninic S, et al. Predictive factors of recurrence after pediatric acute pericarditis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(3):335-341.
10. Verdonschot J, Hazebroek M, Merken J, et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1430-1441.
11. Vigneswaran TV, Brown JR, Breuer J, et al. Parvovirus B19 myocarditis in children: an observational study. *Arch Dis Child*. 2016;101(2):177-180.
12. Ratnapalan S, Brown K, Benson L. Children presenting with acute pericarditis to the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(7):581-585.
13. Esmel-Vilomara R, Dolader P, Izquierdo-Blasco J, et al. Parvovirus B19 myocarditis in children: a diagnostic and therapeutic approach. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):2045-2053.
14. Keramari S, Poutoglidis A, Chatzis S, et al. Parvovirus B19-associated myocarditis: a literature review of pediatric

- cases. *Cureus*. 2022;14(1):e21726. doi: 10.7759/cureus.21726. PMID: 35251800; PMCID: PMC8886913.
15. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-2964.
16. Peterson TA, Turner SP, Dolezal KA. Acute Pericarditis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2024;109(5):441-446.
17. Backhoff D, Steinmetz M, Ruschewski W, et al. Severe constrictive pericarditis after parvovirus B19 and human herpes virus 6 infection in a 9-year-old girl. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(8):2089-2092.
18. Koehl B, Oualha M, Lesage F, et al. Fatal parvovirus B19 myocarditis in children and possible dysimmune mechanism. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(4):418-421.
19. van Diepen KM, de Almeida CL, Kam AJ. An interesting case of viral pericarditis. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(5):323-325.