

Nina Kobal<sup>1</sup>, Bojana Beović<sup>2</sup>, Milica Lukič<sup>3</sup>, Vojka Gorjup<sup>4</sup>

# Fulminantni miokarditis z večorgansko odpovedjo zaradi okužbe z virusom influence A: prikaz primera

*Fulminant Myocarditis with Multiple Organ Failure Due to Type A Influenza Infection: A Case Report*

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužba z virusom influence, gripa, fulminantni miokarditis, kardiogeni šok, večorganska odpoved, zunajtelesna membranska oksigenacija

Gripa je akutna vročinska bolezen, ki se v večini primerov kaže kot samoomejujoča nezapletena okužba dihal. Kljub temu lahko povzroča številne hude zaplete na pljučih in tudi izven pljuč, ki se lahko končajo s smrtnim izidom. Ogroženi so predvsem starostniki in posamezniki s kroničnimi boleznimi ali imunsko pomanjkljivostjo. V članku predstavljamo pred okužbo popolnoma zdravo 46-letno bolnico, ki je v poteku gripe zbolela za fulminantnim miokarditisom s posledičnim kardiogenim šokom in večorgansko odpovedjo. Fulminantni miokarditis je dokaj redek zaplet gripe, ki ogroža življenje, zato sta hitra prepoznavna in ukrepanje ključnega pomena za preživetje bolnika, pa tudi za napoved obnove okvarjene srčne mišice. Med ukrepi imajo pomembno vlogo tako zunajtelesna membranska oksigenacija kot tudi podporni sistemi za srce. V prispevku bomo predstavili tudi lastnosti virusa influence A, poteka bolezni, ki jo povzroča, zaplete, do katerih lahko pride, in epidemiološke podatke o prijavljenih primerih v obdobju med januarjem in marcem leta 2019. Z zbranimi podatki smo želeli orisati problematiko gripe in nizke precepljenosti proti njej na Slovenskem. Cepljenje je namreč še vedno najbolj učinkovito sredstvo pri preprečevanju tako okužb z virusi influence kot tudi razvoju hudih zapletov.

<sup>1</sup> Nina Kobal, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nina.kobal.nk@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. dr. Bojana Beović, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

<sup>3</sup> Asist. Milica Lukič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

<sup>4</sup> Prim. doc. dr. Vojka Gorjup, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** type A influenza infection, flu, fulminant myocarditis, cardiogenic shock, multiple organ failure, extracorporeal membrane oxygenation

The flu is an acute febrile illness that in most cases manifests as a self-limiting uncomplicated respiratory infection. However, it may also cause many severe complications outside the lungs, potentially ending with death. The elderly, as well as individuals with chronic diseases or immunodeficiency disorders are especially at risk for this outcome. This article will present a clinical case of a 46-year-old woman pre-infection, who contracted the flu and consequentially the fulminant myocarditis, which later led to cardiogenic shock and multiple organ failure. Fulminant myocarditis is a fairly rare life-threatening complication of influenza, so rapid recognition and action are crucial for the survival of the patient as well as for prognosing the recovery of the damaged heart muscle. Extracorporeal membrane oxygenation as well as heart support systems play an important role in the actions. The paper will also outline the characteristics of the influenza A virus itself, the course of the disease it causes, the complications that can occur and the epidemiological data on reported cases between January and March 2019. The collected data were intended to outline the problem of influenza and low vaccination rates in Slovenia. Vaccination is still the most effective means of preventing both influenza virus infections and the development of serious complications due to them.

## UVOD

Gripa je akutna vročinska bolezen dihal, ki se prenaša s človeka na človeka (1). V večini primerov gre za nezapleteno okužbo dihal s samoomejujočimi simptomi, vendar pa se lahko, predvsem pri starejših in ljudeh s kroničnimi boleznimi ali imunskimi pomanjkljivostmi, konča s smrtnim izidom (2, 3). Redko je potek gripe zelo hud in zapleten pri mladih ljudeh brez znanih kroničnih boleznih.

## VIRUSI INFLUENCE

Gripo povzročajo virusi influence, ki sodijo v družino *Orthomyxoviridae* (ortomiksovirusi). So predstavniki treh od petih rodov te družine: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B* in *Influenzavirus C*. Naravni gostitelj virusov influence A so vodne ptice. Povzročijo lahko uničujoče izbruhe gripe pri perutnini in se včasih prenesejo tudi na sesalce. Pri ljudeh povzročajo epidemije in pandemije. Izmed vseh treh so virusi influence A najbolj patogeni in povzročajo pri ljudeh naj-

težje oblike boleznih. Glede na zunanje površinske antigene hemaglutinina (H) in nevraminidaze (N) jih delimo na 17 podtipov H in 10 podtipov N. Podtipi, ki so v preteklosti povzročili pandemije pri ljudeh, so H1N1, H2N2, H3N2 in H1N2. Virus influence B prizadene skoraj izključno ljudi. Edini živalski vrsti, ki se lahko simptomatsko okužita s to vrsto virusa, sta morski prašiček in mrož. Ta rod je genetsko manj raznolik in posledično tudi antigensko bolj stabilen, kot je rod virusa influence A. Zaradi pogostih okužb z virusom influence B že v mladosti in manjše genetske raznolikosti že zgodaj v poteku življenja razvijemo določeno stopnjo imunosti. Antigenske spremembe sicer omogočajo pojav boleznih ob novi okužbi, vendar pa se virus influence B ne more spremeniti tako, da bi povzročil pandemijo. Virus influence C je genetsko še bolj stabilen in predvsem pri otrocih povzroča prehladu podobne bolezni. Z njim se lahko okužijo ljudje, psi in prašiči. Pri prašičih lahko povzroči hudo obliko boleznih in lokalne epidemije (1).

Viruse influence obdaja maščobna ovojnica, iz katere med drugim v obliki bodice štrli glikoprotein nevraminidaza, ki omogoča izstopanje virusov iz okuženih celic. Njeno delovanje motijo zaviralci nevraminidaze, ki so eno izmed zdravil za gripo (1, 3).

## PATOGENEZA IN VIRULENCA VIRUSA

Virus pride praviloma v zgornja dihal, kjer povzroči okužbo, če uspe premagati lokalno zaščito, ki jo predstavljajo izločki dihal. Veže se predvsem na migetalčne epitelne celice sluznice dihal, lahko pa tudi na druge celice dihal (alveolne celice, mukozne celice, makrofage). Virusi se lahko pomnožujejo samo v živih celicah, iz katerih se po štirih do šestih urah sprosti z brstenjem in okuži okolne celice. Okužene celice izgubijo površinske migetalke, se zaokrožijo in nabreknejo, njihova jedra pa se razgradijo. Propad celice spremlja vnetje z edemom sluznice in infiltracija levkocitov. Virus influence povzroči tudi apoptozo celic. Kar trem beljakovinam, ki jih kodira genom virusa influence A, so dokazali apoptotsko dejavnost (1, 3, 4).

Resnost bolezni določa predvsem količina virusov in njihove lastnosti. Raziskave kažejo, da je vrsta in intenziteta imunskega odziva v največji meri odvisna od podtipa virusa. Virus okvari predvsem celice dihal, medtem ko so sistemski simptomi in znaki bolezni najverjetneje odraz delovanja citokinov, zlasti dejavnika tumorske nekroze  $\alpha$  (angl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ), interferona  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interlevkina 6 (IL-6) in interlevkina 8 (IL-8), ki se sprostito iz okuženih celic dihal. Medsebojno delovanje virusa in odziv imunskega sistema gostitelja sta kritični determinanti za patogenezo bolezni. Nekatere raziskave navajajo, da naj bi bolj virulentni virusni sevi sprožili šibkejši protivirusni imunski odziv, ki ni dovolj učinkovit, da bi lahko preprečil širjenje virusa (5).

Odziv na okužbo je kompleksen in je preplet tako delovanja humoralnih in lokal-

nih protiteles, celične imunosti ter drugih odzivov. Serumska protitelesa, med katerimi so najpomembnejša protitelesa proti hemaglutininu, se začnejo pojavljati šele dva tedna po okužbi. Pomembna so tudi sekretorna protitelesa, ki so predvsem razreda imunoglobulin A in se tvorijo v dihalih. Oblike celičnega odziva so odvisne od predhodnega imunskega stanja gostitelja in vključujejo predvsem delovanje proliferativnih in citotoksičnih celic T ter celic ubijalk. Interferon lahko v izločkih dihal zasledimo kmalu po začetku izločanja virusa, njegovo povečano izločanje pa je povezano z zmanjšanim izločanjem virusa. Izločanje virusa se po navadi konča v prvem tednu po začetku simptomov, torej preden lahko s preiskavami odkrijemo pojav protiteles. Stopnja kužnosti je odvisna predvsem od genetskih lastnosti virusa in od številnih dejavnikov gostitelja. Hitrost širjenja je zelo povezana s količino virusa v zgornjih dihalih, z obnašanjem okuženih oseb, pri čemer je pomembna higiena kašlja in rok, seveda pa je pomembna tudi stopnja zaščite okuženega s predhodnimi okužbami s podobnimi virusi ali cepljenjem (1).

## EPIDEMIOLOGIJA

Gripa je razširjena po vsem svetu in se pojavlja predvsem v zimskem času v obliki večjih ali manjših epidemij. Vsako leto za to boleznijo zbolijo približno 5–10 % svetovnega prebivalstva, kar se kaže s tremi do petimi milijoni bolnišničnih zdravljenj, zaradi posledic gripe pa umre glede na podatke Svetovne zdravstvene organizacije okrog 650.000 ljudi letno (2, 6). Stroški zdravljenja gripe in njenih posledic so samo v Združenih državah Amerike ocenjeni na 87,1 milijarde dolarjev letno (7).

Virusi influence (predvsem A in B) se pogosto spreminjajo zaradi mutacij. Če pride do sprememb v glavnih površinskih antigenih (hemaglutinin in nevraminidaza), imenujemo ta pojav antigenetski odmik. Novi virus je dovolj drugačen, da lahko okuži

ljudi, ki so sicer zaščiteni proti prejšnjim virusom, vendar ne proti sedanjemu. Kljub temu pa so ti virusi še vedno precej podobni virusom, iz katerih so nastali (pripadajo istemu podtipu), zato so ljudje vsaj delno zaščiteni proti njim (1).

Veliko redkeje pride do prerazporeditve genetskega materiala, za katero so dovzetni samo virusi influence A. Ta pojav imenujemo antigenski premik in lahko privede do nastanka novega podtipa virusa s povsem novimi antigeni. Do tega pride zaradi prerazporeditve odsekov genoma med virusi influence ptic in virusi influence ljudi, kar se najpogosteje zgodi v prašičih, ki so hkrati okuženi z obema virusoma. Če ima nov virus povsem nove antigenske lastnosti, ljudje proti njemu niso odporni, kar mu omogoča uspešno širjenje in je podlaga za nastop pandemije. Te se pojavijo približno trikrat v vsakem stoletju (1).

Virusi se prenašajo kapljično. Do okužbe pride lahko z vdihavanjem teh kapljic ali z neposrednim stikom z virusom na okuženih rokah in predmetih. Širjenje virusov se prične že dan pred pojavom bolezenskih znakov in simptomov ter traja približno sedem dni (3).

## KLINIČNA SLIKA

Razpon bolezenskih znakov in resnosti boleznih je zelo velik. Gripa se lahko pojavi kot blago vnetje zgornjih dihal, lahko pa kot izredno huda prizadetost z odpovedjo dihanja in drugih organov. Večina bolnikov ima samoomejujočo vročinsko bolezen s prizadetostjo dihal. Inkubacijska doba traja 1–4 dni, nato pa se bolezen praviloma začne nenadno. Prvi simptom je po navadi občutek mrazenja, kmalu zatem pa pojav povišane telesne temperature, ki je praviloma višja od 38 °C. Prisoten je še glavobol, bolečine v žrelu in mišicah (še posebej v mišicah nog in ledvenem predelu), bolečina v sklepih, huda utrujenost, čez nekaj dni pa se pridruži še suh kašelj. Nekateri bolnike lahko pečejo oči, svetloba pa

jih moti. Pri otrocih so mogoče prebavne težave, zlasti driska ali bolečine v trebuhu, starostniki pa imajo pogosto samo povišano telesno temperaturo in motnje zavesti. Če gre za potek bolezni brez zapletov, trajajo bolečine in povišana telesna temperatura manj kot en teden, slabo počutje z utrujenostjo in suhim kašljem pa še dodaten teden (1, 7, 8).

## ZAPLETI BOLEZNI

Hujši poteki okužbe z virusi influence predstavljajo enega vodilnih vzrokov obolenosti in smrtnosti na svetu (7).

Zapleti se pojavljajo predvsem pri bolj ogroženih skupinah, kot so starostniki, otroci, mlajši od dveh let, bolniki z okrnjeno imunostjo, nosečnice in prekomerno hranjeni posamezniki (2).

Najpogostejši zapleti so na dihalih. Lahko pride do primarne virusne pljučnice, veliko pogostejša pa je sekundarna bakterijska pljučnica. Primarna virusna pljučnica je sicer redek, a hud zaplet gripe. Na začetku poteka podobno kot običajna gripa, po enem tednu pa ne pride do izboljšanja, temveč povišana telesna temperatura vztraja, kašelj postaja vse hujši, pojavita se dispneja in cianoza. Izmečka je malo, pogosto je krvavkast. Ta vrsta pljučnice je še posebej pogosta pri osebah z boleznimi srca, še posebej pri zožitvi mitralne zaklopke. Pri sekundarni bakterijski pljučnici se navadno stanje vmes nekoliko izboljša, nato pa se po nekaj dneh ponovno pojavi povišana telesna temperatura, ki jo spremlja produktivni kašelj z gnojnim izmečkom. Najpogostejši povzročitelji bakterijske pljučnice so *S. pneumoniae*, *S. aureus* in *H. influenzae*, ki pogosto naseljujejo nosni del žrela, patogeni pa postanejo zaradi predhodne virusne poškodbe dihal.

Poleg pljučnic zaplete na dihalih predstavljajo še poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni, ponovni zagon kroničnega bronhitisa in astme, sinuzitis, pri otrocih pa bronhiolitis in krup (7).

Zunajpljučni zapleti so posledica posebnih lastnosti virusa (virulentni podtipi) in gostiteljevega predhodnega stanja (pripadajoče bolezni, genetska dovzetnost). Največkrat so povezani z akutno fazo bolezni in so pogosto poglavitna težava obolenja ter razlog prihoda v bolnišnico (7).

Predvsem starostniki in bolniki z osnovnimi boleznimi imajo v poteku bolezni pogosto sepso, ki jo lahko povzročajo določeni sevi virusov influence, pogosteje pa je posledica sekundarne bakterijske okužbe, ki jo največkrat povzroča *S. pneumoniae* (1, 8).

Čeprav so bolečine v mišicah pri gripi skoraj vedno prisotne, so miozitis, rabdomioliza in mioglobinurija redki zapleti gripe (1).

Raziskave so pokazale, da je nekaj dni po okužbah dihal povečana pojavnost tako ishemičnih srčnih pojavov kot ishemičnih zapletov na možganskem žilju in kapi (7).

Okužba z virusom influence lahko vodi v številne nevrološke zaplete, ki vključujejo tako številne posamezne bolezni, ki jih skupaj pojmujejo kot z gripo povezani encefalitis in encefalopatije, ali kot ločene sindrome, kot so Guillain-Barre sindrom, Reyev sindrom in parkinsonizmi. Nevrološki zapleti so še posebej pogosti med otroki (7).

Okužba lahko prizadene tudi delovanje ledvic, ki se lahko kaže kot akutna ledvična odpoved, akutni glomerulonefritis ali akutni tubulointestinalni nefritis (7).

Možni so različni hematološki zapleti, ki vključujejo trombembolijo, trombotično trombocitopenično purpuro, hemolitično-uremični sindrom in hemofagocitni sindrom. To kaže na dejstvo, da lahko okužba z virusom influence poslabša pogoje, ki vodijo v aktivacijo ali ponovno aktivacijo avtoimunskih bolezni (7).

## **MIOKARDITIS V SKLOPU OKUŽBE Z VIRUSOM INFLUENCE A**

Miokarditis je vnetno obolenje srčne mišice, ki ga povzročajo številne bakterije in virusi. Med virusi predstavljajo najpogostejše

povzročitelje virusi coxsackie, adenovirusi, parvovirusi, virusi hepatitisa C, virus HIV, medtem ko so drugi, vključno z virusom influence, redkejši povzročitelji miokarditisa, še posebej njegove fulminantne oblike (9). Kljub temu pa v zadnjih letih opažajo povečanje števila primerov miokarditisa, povzročena z virusom influence (10).

Čeprav so srčni zapleti pogost pojav v sklopu gripe in so okvare srčne mišice prisotne v 0–11 % primerov, je miokarditis redek, a življenje ogrožajoč zaplet gripe. Dejanska pojavnost miokarditisa v sklopu gripe je sicer nepoznana zaradi raznolike klinične slike, ki sega od asimptomatskih EKG-sprememb do fulminantnih srčnih odpovedi z usodnimi aritmijami. Prav tako predstavlja težavo pomanjkanje literature in poročil o primerih miokarditisa, ki je posledica okužbe z virusom influence (6, 7, 11, 12). V zadnjih desetih letih je bilo tako npr. na PubMedu objavljenih samo 34 poročil o primerih miokarditisa zaradi gripe.

Bolezni srca in žilja so z gripo že dolgo povezovali, saj je pri obeh obolenjih največ primerov ravno v zimskem času. Epidemiološke raziskave so tudi pokazale povečano število smrti zaradi bolezni srca in žilja v času gripe, kar je pokazalo na to, da srčno-žilni zapleti, ki so lahko posledica neposrednega delovanja virusa ali poslabšanja že obstoječe bolezni in vključujejo akutno ishemično srčno bolezen, srčno odpoved, manj pogosteje pa miokarditis, pomembno prispevajo k obolevnosti in smrtnosti ob okužbi z virusom influence (7).

Virus prodre do celic srčne mišice skozi dihala ali pa skozi prebavni trakt. Okužba povzroči okvaro celic srčne mišice, ki je v začetku posledica neposrednega učinka virusa, nato pa predvsem delovanja citokinov, ki imajo vodilno vlogo v patologiji miokarditisa. V celici se virusni genom prepíše v strukturne beljakovine in virusne proteaze, ki razgrajujejo citoskelet, hkrati pa povzročajo razpad distrofin-glikoproteinskega kompleksa, ki ga srčna mišica nujno potrebuje

za normalno delovanje. Med citokini ima v patologiji pomembno vlogo TNF- $\alpha$ . Raziskave so pokazale, da je bila okužba z virusom influence A povezana s povečanim izražanjem TNF- $\alpha$  in njegovih receptorjev v srčni mišici. TNF- $\alpha$  povzroči zmanjšanje srčne krčljivosti preko številnih procesov, ki vključuje z dušikovim oksidom (NO) povezane mehanizme in preko neposrednega delovanja na znotrajcelično uravnavanje kalcija. Makrofagi in dendritične celice tvorijo odziv, ki sproži izločanje navzkrižno reaktivnih lastno proizvedenih antigenov, ki vodijo v z limfociti T posredovan avtoimunski odziv, ki nadaljnje poškoduje celice srčne mišice. Omenjen avtoimunski odziv je genetsko pogojen, saj prisotnost specifičnih protiteles proti srčni mišici vodi v nastanek dilatativne kardiomiopatije. Razni zapleti, kot so aritmije, srčno popuščanje, sinusne tahikardije in embolije, se lahko pojavijo šele več dni oz. tednov po sami virusni okužbi. V primeru, da jih ne zdravimo pravilno, lahko pripeljejo do dilatativne kardiomiopatije, prekatne tahikardije ali nenadne srčne smrti (2, 10).

Miokarditis se kaže z zelo raznoliko klinično sliko. Lažje oblike potekajo klinično nemo. Pri fulminantnem miokarditisu se po navadi nespecifičnim simptomom, ki spominjajo na gripo, nenadno pridružijo simptomi in znaki, povezani s srčno boleznijo (prsna bolečina, dispneja, sinkopa, znižan krvni tlak itd.), ki hitro vodijo v hemodinamsko poslabšanje, ki se lahko nadaljuje s hudim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom in usodnimi aritmijami. Pogosto je skupaj s srčno mišico prizadet tudi osrčnik (1, 12).

V nadaljevanju predstavljamo primer prej zdrave bolnice s fulminantnim miokarditisom in večorgansko odpovedjo v sklopu okužbe z virusom influence A.

## **PRIKAZ PRIMERA**

46-letna gospa je bila na Enoto za intenzivno terapijo (EIT) sprejeta z Infekcijske kli-

nike zaradi kardiogenega šoka in suma na akutni infarkt srčne mišice.

Nekaj dni pred sprejemom na Infekcijsko kliniko je zbolela s povišano telesno temperaturo 38 °C in bolečinami v vratu ter križu. Prehladni znaki in kašelj niso bili prisotni. Četrty dan bolezni sta jo sin in mož našla v kuhinji, kjer je stala z otrdelimi mišicami, ni se odzivala, v ušesih ji je šumelo. Zaradi omenjenih težav jo je sprva pregledal osebni zdravnik. V anamnezi je ugotovil, da gre za prej popolnoma zdravo gospo, ki ni bila cepljena proti gripi. V zdravstvenem domu so parenteralno nadomeščali tekočine, preverili C-reaktivno beljakovino (angl. *C-reactive protein*, CRP), ki je bila normalna, prav tako so bili v mejah normale izmerjeni levkociti, hemoglobin, trombociti in kreatinin. Zaradi normalnih laboratorijskih izvidov so gospo želeli odpustiti domov, vendar je ob odhodu ponovno kolabirala, ob tem je bil krvni tlak 50/30 mmHg. Z rešilnim vozilom so jo prepeljali na Infekcijsko kliniko. Tu so ponovili laboratorijske preiskave, ki so tokrat pokazale povišan kreatinin (112  $\mu$ mol/l) in znižano ocenjeno glomerulno filtracijo (51 ml/min). Bris na viruse dihal je bil influenza A-pozitiven. Preko noči je bila sprejeta na oddelek, zjutraj pa je bila slabše odzivna, z znižanim krvnim tlakom, EKG-izvid je pokazal dvige v odvodih aVF, II, III, V3-V6. Troponin je bil povišan in je znašal 4,82  $\mu$ g/l (normalne vrednosti do 0,1  $\mu$ g/l), zaradi česar so jo premestili na EIT.

Ob sprejemu na EIT je bila bolnica v kardiogenem šoku. Sicer je bila pri zavesti in orientirana, vendar je bila slabše odzivna. Kljub temu da je že na Infekcijski kliniki prejela dodaten kisik, je bila nasičenost krvi na pulznem oksimetru 92 %, krvni tlak 78/46 mmHg, srčni utrip 120/min. Telesna temperatura je bila znižana in je znašala 34 °C. Narejen je bil UZ srca, ki je pokazal izrazito slabo delovanje obeh prekatov, ki sta bila močno edematozna. Prisotna je bila difuzna zmanjšana krčljivost

in perikardialni izliv. Zaradi nizke nasičenosti krvi s kisikom je bila gospa takoj intubirana in mehansko predihavana. Uvedena je bila podpora z noradrenalinom in dobutaminom. Koronografija je pokazala normalno koronarno žilje. Zaradi neobvladljivega kardiogenega šoka je bila vstavljena intra-aortna balonska črpalka (IABČ). Kljub tem ukrepom se kardiogeni šok ni popravljal, laktat je narasel preko 10 mmol/l (normalno 0,6–2,4 mmol/l). Prisotni sta bili jetrna okvara in akutna ledvična odpoved. Zaradi poglobljanja kardiogenega šoka so pri bolnici začeli z zunajtelesno mehansko podporo krvnemu obtoku z veno-arterijsko zunajtelesno membransko oksigenacijo (angl. *veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation*, VA ECMO). V začetku je bila priključena na perkutani VA ECMO, ki pa ga je bilo zaradi odpovedovanja delovanja srca treba nadgraditi s kirurškim pristopom in dodatnimi kanilami (slika 1).

Po teh posegih se je bolnica stabilizirala, laktat se je normaliziral, vazopresorna podpora je bila znižana, jetrno delovanje pa se je popravilo. Zaradi akutne ledvične odpovedi je bila pri bolnici izvajana neprekinjena dializa z vključitvijo membrane za odstranjevanje interlevkinov in mioglobi-



**Slika 1.** RTC prsnega koša z vstavljenimi kanilami za zunajtelesno membransko oksigenacijo.

na (Cytosorb (CytoSorbents, Monmouth Junction, New Jersey, ZDA)).

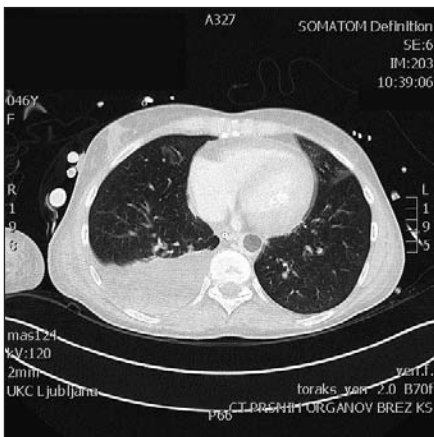
Glede na UZ, EKG in klinično sliko je bil postavljen sum na fulminantni miokarditis. Troponin I je maksimalno porasel do 165 µg/l, vrednosti nad 60 µg/l so vztrajale več dni. Vztrajale so tudi spremembe v ponovnem EKG, ki je pokazal visoke dvige ST-spojnice v odvodih II, III, aVF in V3–V6. Ultrazvočno se delovanje srca ni popravljalo. Pri obeh prekatih je bilo opaziti zmanjšano krčljivost, mere pa so bile v mejah normale. Preddvora sta se normalno krčila. Bil je prisoten manjši perikardialni izliv. Zaradi verjetno nepopravljive okvare srčne mišice je bila bolnica predstavljena srčno-žilnemu kirurgu za vstavev trajne mehanske podpore krvnemu obtoku. Ker je pri bolnici prišlo do odpovedi obeh prekatov, je v poštev prišla le vstavev črpalke, ki popolnoma nadomesti funkcijo obeh prekatov (angl. *total artificial heart*, TAH) in predstavlja premostitev do presaditve srca.

Bolnica je pet dni prejemale oseltamivir in vankomicin. Od tretjega dne bolnišnične obravnave dalje je zaradi prehodnega porasta vnetnih kazalcev in suma na bolnišnično pljučnico prejemale tudi piperacilin/tazobaktam v neprekinjeni infuziji. Na RTG prsnega koša je bilo vidno zasenčenje v desnem srednjem pljučnem režnju. Opravljen je bil CT prsnega koša, ki je pokazal pleuralni izliv desno navzad, debeline 5 cm (slika 2). Vidne so bile tudi atelektaze srednjega pljučnega režnja, v sprednjih delih levega zgornjega in desnega spodnjega pljučnega režnja so bila vidna področja zgozstitev tipa mlečnega stekla.

Opravljen CT glave je pokazal dve hipodenzni, verjetno sveži ishemični leziji. Za oceno nevrološkega statusa je bila ukinjena sedacija, bolnica se je zbudila, vendar smiselnega kontakta z njo ni bilo. Deseti dan zdravljenja na EIT je bila bolnica premeščena v operacijsko dvorano za vstavev TAH (slika 3).

Med operacijo je potrebovala visoke odmerke vazokonstriktorjev, prejela je tudi masivno transfuzijo krvi zaradi medoperativne krvavitve. Tudi po operaciji je bila bolnica še vedno priključena na neprekinjeno vensko-vensko hemofiltracijo (angl. *continuous veno-venous hemofiltration*, CVVH), prav tako je bilo nadaljevano empirično antibiotično zdravljenje. Bolnica se je v naslednjih dneh hemodinamsko stabilizirala, težav z delovanjem TAH ni bilo. Teden po operaciji je bilo stanje dovolj stabilno, da je bil lahko odstranjen ECMO in opravljen kontrolni CT glave. Preiskava je pokazala že od prej znani ishemični leziji desno frontalno subkortikalno, poleg tega pa novo drobno ishemično lezijo desno frontalno brez krvavitve. Teden za tem je bila ukinjena antibiotična terapija, čeprav so vnetni parametri občasno porasli. Medtem so bolnico pričeli prebujati. Smiselno se je zbudila, vendar je imela slabo mišično moč, tudi dihalnih mišic, vendar se je ta v enem tednu dovolj izboljšala, da so lahko odstranili tubus iz dihalnih poti. Prav tako je bil takrat odstranjen CVVH, zdravljenje ledvične okvare pa se je nadaljevalo s prekinjenimi dializami. Nekaj dni pozneje so vnetni parametri ponovno porasli, prav tako je bla-

go porasel beta-D-glukan, predhodno pa so bili dokazani izolati *C. albicans* iz dihal in urina, zato je bil uveden antimikotik (anidulafungin) za predvideno obdobje desetih dni. Po njegovi uvedbi je telesna temperatura padla, prav tako tudi vnetni parametri. Opažena je bila izguba sposobnosti govora, zato je bolnico pregledala nevrologinja, ki je opazila tudi slabo moč v vseh okončinah z največjo oslabelostjo desne zgornje okončine, izzvan je bil tudi patelarni klonus desne spodnje okončine. Klinično je posumila na novo ishemično lezijo v povirju leve sprednje možganske arterije, vendar CT ni pokazal novih ishemičnih kapi. Mesec pozneje je bolnica začela tožiti zaradi hudega glavobola, po zajtrku je večkrat bruhala, krvni tlak je porastel na 170/110 mmHg, ušlo ji je blato, postala je somnolentna, pozneje pa neodzivna. Zato so jo analgosedirali, intubirali in začeli z mehanskim predihavanjem. Opravljen je bil urgentni CT glave, ki je pokazal masivno krvavitev desno frontalno (slika 4). Hematom je prodril v desni stranski prekat, ki je bil izpolnjen s krvjo, frontalni rog desnega stranskega prekata je bil močno utesnjen s pomikom centralnih struktur pod falks v levo (herniacija je znašala približno 9 mm). Tret-



**Slika 2.** CT prsnih organov brez kontrasta z vidnim pleuralnim izlivom desno.



**Slika 3.** RTG prsnega koša z vidno vstavljeno črpalko, ki popolnoma nadomesti funkcijo obeh prekatov (angl. *total artificial heart*, TAH).



ji in četrti prekat sta bila prav tako izpolnjena s krvjo, supratentorialni precati pa so bili začetno razširjeni, kar kaže na začetni hidrocefalus. Vidna je bila še ena parenhimska krvavitev v zgornjem delu leve hemisfere malih možganov.

Bolnica je bila takoj operirana, napravljena je bila trepanacija, odstranitev hematoma in vstavev elektrode za merjenje znotrajlobanjskega tlaka in zunanja ventrikularna drenaža (ZVD). Na EIT je bila nadaljevana analgosedacija in kontrolirano mehansko predihavanje, za vzdrževanje primerne prekrvavitvenega tlaka pa so bili potrebni nizki odmerki noradrenalina. Po operativnem posegu je bil opravljen CT glave, ki je pokazal, da je bil večji del hematoma desno frontalno odstranjen, medtem ko je hematoma v levi hemisferi malih možganov ostajal nespremenjen. Zaradi skokov znotrajlobanjskega tlaka je bila vstavljena nova ZVD. Ob primernem iztekanju možgansko-hrbtenjačne tekočine so se vrednosti znotrajlobanjskega tlaka normalizirale. Glede na CT-izvid in zaradi visokega tveganja za tromboembolične dogodke ob vstavljenem TAH je bil v zdravljenje uveden standardni heparin v neprekinjeni infuziji. Dva tedna pozneje je prišlo do nenadnega porasta

znotrajlobanjskega tlaka, desna zenica je postala široka, razokrožena in nereaktivna. Kontrolni CT glave je potrdil svežo krvavitev v prehodni hematoma desno frontalno (slika 5).

Svetovan je bil takojšnji operativni poseg. Opravljena je bila odstranitev hematoma in ponovna vstavev elektrode za merjenje znotrajlobanjskega tlaka. Po posegu je bila vrednost tlaka 42 mmHg, zenici pa nereaktivni. Zaradi visokega tveganja za novo možgansko krvavitev je bilo zdravljenje s heparinom predhodno ukinjeno. Na konziliju specialistov intenzivne medicine in specialistov nevrokirurgije je bil sprejet sklep, da je kirurško zdravljenje izčrpano. Povišane vrednosti znotrajlobanjskega tlaka so bile tako zdravljene z zdravili, uveden je bil deksametazon. Čez nekaj dni so pričeli s prebujanjem bolnice, ki je bila v stanju minimalne zavesti. Pojavili so se tudi klinični in laboratorijski znaki pljučnice, zato je bil po posvetu z infektologom empirično uveden ertapenem, vankomicin in flukonazol. Ves čas je bil beta-D-glukan pozitiven. Iz aspirata sapnika sta bila izolirana *E. cloacae* in *C. krusei*, v urinkulturah pa je porastel *E. faecium*. Po prejemu antibiograma je bil flukonazol zamenjan za vorikonazol, po



**Slika 4.** CT glave brez kontrasta z vidno krvavitvijo desno frontalno.



**Slika 5.** CT glave brez kontrasta z vidnim znotrajmožganskim hematoma desno frontalno.

končanem prejemanju le-tega pa je bolnica zaradi vztrajno pozitivnih aspiratov *E. cloacae* še dodaten teden prejela piperacilin/tazobaktam. Zaradi potrebe po trajni zagotovitvi dihalne poti je bila dva tedna po opravljeni odstranitvi hematoma napravljena traheotomija. Po nasvetu infektologa je bilo ob posegu empirično uvedeno zdravljenje s cefepimom in vankomicinom. Iz pozitivnih hemokultur je bila izolirana *C. albicans*, zato so bili zamenjani vsi žilni katetri in uvedeno agresivno antimikotično zdravljenje z mikafunginom. Kljub zdravljenju z vankomicinom je v hemokulturah porastel *S. epidermidis*, zato je bil vankomicin zamenjan za daptomicin. Kljub izboljšanju kliničnih znakov pljučnice in prehoda preko podpornih oblik predihavanja na spontano dihanje brez dodanega kisika so vztrajali pozitivni izvidi beta-D-glukana in *C. albicans*, iz česar je bilo zaključeno, da gre za vztrajajočo glivično sepsa. Zdravljenje z mikafunginom in daptomicinom je bilo zato odmerjeno do dneva odpusta. Diferencialno diagnostično je bilo možno, da gre za z glivami okužen TAH, vendar je ta deloval brez težav. V krivuljah ni bilo zaznanih znakov obstrukcije. Po predhodnem dogovoru je bila bolnica iz EIT premeščena na oddelek za kardiologijo za nadaljevanje zdravljenja. Nadaljevano je bilo antimikotično zdravljenje. Zaradi vztrajajočega infiltrata v desnem pljučnem krilu je bila opravljena bronhoskopija, ki je izključila atelektazo, odvzeti aspirati pa so bili skladni s predhodnimi mikrobiološkimi preiskavami. Ledvično delovanje je bilo med bolnišničnim zdravljenjem dobro, heparina pa zaradi številnih predhodnih krvavitev v osrednje živčevje niso uvajali. Dva tedna po sprejemu na kardiološki oddelek je prišlo do popolne odpovedi levega prekata TAH in pljučnega edema, najverjetneje ob trombozi levega prekata. Bolnica je prejela visoke odmerke heparina, bolus koloidov in morfij. Prilagojeni so bili parametri TAH, vendar se kljub temu črpalna funkcija levega

prekata TAH ni povrnila. Še isti dan je bolnica umrla.

## RAZPRAVA

Fulminantni miokarditis je redek, a smrtno nevaren zaplet okužbe z virusom influence. Japonska nacionalna raziskava je pokazala, da je bila smrtnost zaradi fulminantnega miokarditisa v sklopu influence kar 39 % kljub intenzivnemu zdravljenju, medtem ko je bila smrtnost pri bolnikih, ki se na začetno hemodinamsko zdravljenje niso odzivali in niso prejeli mehanske podpore krvnemu obtoku, kar 83 %. Uporaba zunajtelesne membranske oksigenacije naj bi pri teh bolnikih znižala smrtnost na manj kot 20 % (6). Primer bolnice, ki je predstavljen v prispevku, je prav zato še toliko bolj zanimiv, saj gre za prej popolnoma zdravo gospo, ki ni sodila v nobeno izmed ogroženih skupin (starostniki, otroci, mlajši od dveh let, bolniki z okrnjeno imunostjo, nosečnice in prekomerno hranjeni posamezniki), pri katerih se take zaplete pričakuje.

Fulminantni miokarditis, katerega povzročitelji so virusi, se kaže z nespecifičnimi simptomi virusne okužbe, kot so kašelj, povišana telesna temperatura, zamašen nos, slabost, ki se jim nenadno pridružijo dispneja, sinkopa, aritmija in srčno popuščanje, ki vodi v kardiogeni šok. Srčno popuščanje je najpogostejši zaplet fulminantnega miokarditisa zaradi okužbe z virusom influence (7). Do njega pride zaradi debeljenja stene levega prekata, ki se mu pridruži še intersticijski edem srčne mišice, posledica česar je zožitev votline levega prekata, kar vpliva na zmanjšan iztis skupaj s sistolično disfunkcijo (13). Bolniki s fulminantnim miokarditisom imajo v primerjavi z akutnim nefulminantnim višjo srčno frekvenco, nižji krvni tlak in višje serumske pokazatelje nekroze srčne mišice, kar kaže na hujši in nevarnejši potek te oblike miokarditisa (12).

Prepoznava fulminantnega miokarditisa mora biti hitra, UZ pa predstavlja uporabno metodo za zgodnje odkrivanje odpove-

dovanja srčne mišice in nadaljnje usmeritve za potek zdravljenja. Prav tako lahko z njim izključimo preostale vzroke srčnega popuščanja, kot so prirojena srčna bolezen, bolezninski zaklopk ali osrčnika. Na UZ so značilno vidni difuzna zmanjšana krčljivost prekatov, raznolika stopnja razširitve srčne mišice, preddvorno-prekatna regurgitacija, pogosto je prisoten tudi perikardialni izliv (12). Perikardialni izlivi raznolikih velikosti so prav tako pogost zaplet z gripo povezanega miokarditisa, raziskave pa so pokazale, da so pogostejše prisotni pri bolnikih s fulminantnim kot pri tistih z nefulminantnim potekom (7, 13). Difuzna zmanjšana krčljivost prekatov in perikardialni izliv sta bila prisotna tudi pri izvidu naše bolnice.

Pri bolnici je bila opravljena tudi koroangiografija, s katero je bila izključena zožitev koronarne arterije kot vzrok srčnih težav (13). Čeprav se histološka preiskava šteje kot zlati standard v diagnozi, predstavlja zaradi svoje invazivnosti določeno tveganje, zato se je ne izvaja pri hemodinamsko zelo nestabilnih bolnikih, kakršna je bila tudi bolnica v našem primeru. Poleg tega je bila pri bolnici diagnoza gripe in miokarditisa jasna.

Povišan troponin I v krvi je občutljiv pokazatelj okvare srca (7, 14). Ker je virus influence znan povzročitelj virusne okvare srčne mišice, je treba pri bolnikih z gripo spremljati tudi vrednosti troponina, ki se štejejo za povišane ob vrednosti  $> 0,3$  ng/ml. Zgodnje odkrivanje povišanega troponina je tako pomembno za prepoznavo bolnikov, ki imajo večje tveganje za slabši izid zdravljenja zaradi možnosti nastanka srčnih zapletov. Za okvaro srčne mišice so ogroženi tudi bolniki, ki predhodno niso imeli nikakršnih težav z delovanjem srca (15). Nedavna raziskava je pokazala, da naj bi bilo v prvem tednu po laboratorijski diagnozi gripe tveganje za pojav akutnega srčnega infarkta kar šestkrat višje kot sicer (16).

Na RTG prsnega koša so po navadi vidni znaki pljučnega edema in povečana

srčna senca, kar je bilo vidno tudi pri naši bolnici (1). Iz tega razloga so bili opravljene še CT prsnega koša, trebuha in glave. CT prsnega koša je lahko pokazatelj pljučnega zastoja, ki je znak slabšega delovanja srca. Prav tako je CT uporaben za odkrivanje pnevmonitisa, ki je poznan zaplet okužbe z virusom influence (17).

Čeprav je oseltamivir (zaviralec nevraminidaze) za zdravljenje gripe najučinkovitejši, če pričnemo z zdravljenjem v 48 h po pojavu simptomov, ga damo bolnikom, pri katerih je potek bolezni tako težak, da je potrebna bolnišnična obravnava, tudi pozneje. Bolnica v opisanem primeru je tako prejela prvi odmerek zdravila šele četrty dan klinično izražene bolezni, kar je izven optimalnega okvira. Oseltamivir zmanjšuje predvsem verjetnost nastanka zapletov. V raznih raziskavah so namreč dokazali, da je oseltamivir skrajšal čas do prvega izboljšanja simptomov za skoraj 21 % v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Prav tako so opazili, da je bilo pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z oseltamivrom, za kar 3,8 % manj zapletov na spodnjih dihalih, ki bi zahtevali antibiotično zdravljenje, in za 1 % manj sprejemov v bolnišnico zaradi kakršnih koli vzrokov v poteku zdravljenja gripe (18). Bolniki so se prej pozdravili in se bili hitreje sposobni vrniti k vsakodnevnim opravilom kot tisti s placebom. Trajanje slabosti se je skrajšalo za 29 %, bolečine v mišicah pa za 26 % (19). Neželene učinke zdravila so, da lahko povzročijo slabost in bruhanje. Zdravljenje traja po navadi pet dni (1).

Najpomembnejši ukrep pri zdravljenju najhujših oblik fulminantnega miokarditisa pa je zagotovo mehanska podpora krvnemu obtoku, ki se uporablja za zagotavljanje zadostne prekrvavitve organov in za zmanjševanje potrebe po inotropnem zdravljenju (6).

Kot prvi korak je bila tako bolnici zaradi na UZ vidnega slabega delovanja prekatov vstavljena IABČ, ki nudi hemodinamsko podporo z zmanjševanjem sistolične

obremenitve (angl. *afterload*) levega prekata, kar zmanjšuje napetost na steno prekatov in zahteve srčne mišice po kisiku. Kljub temu IABČ ustvarja le majhno povečanje srčnega iztisa (okrog 0,3–0,5 l), ki pogosto ni dovolj učinkovito za bolnike s hudim kardiogenim šokom (13).

V primeru, da ne pride do opaznega izboljšanja, je naslednji korak vstavitvev ECMO. To je oblika začasne podpore, pri kateri zunanja črpalka črpa vensko kri iz bolnika in jo preko oksigenatorja, kjer pride do prehoda kisika v kri in odstranjevanja ogljikovega dioksida, vrača v krvni obtok (20). Glede na smernice Evropskega združenja za kardiologijo je ECMO metoda, ki omogoča premostitev do ozdravitve obolelega organa (angl. *bridge to recovery*) (srca ali pljuč) ali do presaditve (angl. *bridge to transplantation*) oz. pri odpovedi srca do vstavitve črpalke za trajno podporo krvnemu obtoku (angl. *left ventricular assist device*, LVAD) ali TAH (13).

Pri bolnikih, pri katerih se kljub zdravljenju z ECMO ne pokaže bistveno izboljšanje delovanja srčne mišice, je naslednji ukrep ali vstavitvev črpalke za trajno podporo krvnemu obtoku ali presaditev srca.

Bolnica je imela tudi jetrno okvaro, ki je pokazatelj resnosti bolezni. V eni izmed raziskav so odkrili odsotnost virusnega antigena v jetrnih celicah in soodvisnost med povišanimi pokazatelji jetrne okvare in sistemskimi pokazatelji vnetja, kar je nakazovalo, da je vzrok jetrni okvari najverjetneje sistemsko vnetje. Prisotnost jetrne okvare je bila pogosto prisotna v opisih primerov težje potekajočih okužb z virusom influence, zato je svetovano tudi spremljanje jetrnih encimov. Pri bolnici je bila jetrna okvara posledica tako virusne okužbe kot nezadostne prekrvavitve ob kardiogenem šoku (7).

Pri bolnici je dolgo časa vztrajala akutna ledvična odpoved. Raziskave so pokazale, da je ledvična okvara prisotna v 18–66 % bolnikov, ki so bili zaradi gripe obravnavani na enotah intenzivne terapije. Dejavnosti

ki tveganja za razvoj akutne ledvične odpovedi v sklopu gripe so debelost, že prej prisotna kronična ledvična bolezen, visoka starost in hudo potekajoča okužba. Poleg hude okužbe so mehanizmi poškodbe ledvic še rhabdmioliza, zmanjšana prekrvavitvev ledvic zaradi zmanjšane volumna krvi ali akutna tubularna nekroza zaradi sepse. Pri bolnici je bil najpomembnejši dejavnik ledvične odpovedi kardiogeni šok in posledična nezadostna prekrvavitvev vseh organov (7).

Bolnici je bil vstavljen TAH, ki je se je izkazal za učinkovito metodo zdravljenja pri bolnikih s končno stopnjo obojestranskega prekatnega srčnega popuščanja, ki čakajo na presaditev srca. TAH nadomesti bolnikov prekat in zaklopke in po navadi predstavlja most do presaditve. Najpogostejši zaplet vsaditve TAH so okužbe, do katerih pride v kar 53 do 62 % in lahko vključujejo mediastinum, osrčnik in dihalni trakt. Pogosti zapleti vključujejo še krvavitve, tromboze, jetrne in ledvične odpovedi, nevrološke zaplete in slabo delovanje samega TAH. Okužbe in hemoragični zapleti so bili navedeni kot poglavitni vzrok smrtnosti po samem posegu. Pri naši bolnici je poleg zelo verjetne vztrajajoče glivne okužbe prišlo tudi do nevroloških zapletov. Glede na določene raziskave naj bi v približno 10 % primerov prišlo do možganske kapi. Pri bolnikih lahko pride tudi do subarahnoidne krvavitve, ki je najpogosteje posledica antikoagulantnega zdravljenja. CT ima poglavitno vlogo pri pooperativnem spremljanju bolnikov za zgodnjo prepoznavo zapletov in spremljanje učinkovitosti delovanja TAH (21).

Kljub vsem opravljenim ukrepom se je opisan primer končal s smrtnim izidom.

S člankom smo želeli opozoriti na izjemen pomen cepljenja tako pri sami preventivi pred okužbo kot pri preprečevanju zapletov, če do okužbe že pride.

V Sloveniji uporabljamo inaktivirana cepiva proti gripi. Praviloma so sestavljena iz dveh sevov virusa influence A in enega

seva virusa influence B (trivalentna cepiva), za katere se predvideva, da bodo krožili v prihajajoči sezoni. Ker je za pripravo in razpošiljanje cepiva potrebnih vsaj šest mesecev, virusi influence pa se zelo hitro genetsko spreminjajo, obstaja možnost, da cepivo ne ustreza antigenski sestavi virusov, ki bodo krožili v sezoni. Zaradi dobrega epidemiološkega spremljanja je ta verjetnost zelo majhna. Ker je zaščita po cepljenju kratkotrajna in ker se virus spreminja, je cepljenje potrebno vsako leto. Medtem ko so mladi odrasli zelo dobro zaščiteni proti gripi, je zaščita nekoliko slabša pri ogroženih skupinah, vendar cepljenje pri teh učinkovito manjša verjetnost za pojav zapletov. Cepljenje tako zmanjša verjetnost nastanka pljučnice za 60 %, verjetnost smrtnega izida pa za kar 75 % (1, 3).

Zaskrbljujoč je podatek, da je v Sloveniji ena najnižjih precepljenosti proti gripi v Evropi. V lanski sezoni je bilo namreč cepljenih samo 4,1 % prebivalcev Slovenije, medtem ko je evropsko povprečje znašalo 46 %. Nekoliko boljša je bila precepljenost v najbolj ogroženi skupini, tj. pri starejših od 65 let, in je znašala 11 %, medtem ko je npr. na Nizozemskem, Škotskem in na Severnem Irskem precepljenost v tej skupini znašala kar 75 % (22).

Gripa pa v Sloveniji vsako sezono povzroča hude zdravstvene težave. Tako je bilo v obdobju med 1. 1. 2019 in 20. 3. 2019 na Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) prijavljenih kar 2945 primerov gripe, pri katerih je bil virus influence dokazan. Največ prijavljenih primerov je bilo iz celjske in ljubljanske regije, najmanj iz goriške. Daleč največ obolelih je bilo starejših od 75 let (942), sledili so starostniki med 65. in 74. letom (483). Največ prijavljenih primerov okužb v tem obdobju je bilo v januarju (1332), sledil je februar (1272), nato pa marec (341). Pri tem je treba vedeti, da je številka obolelih za gripo v Sloveniji v tem obdobju veliko višja. Veliko ljudi, ki so bili okuženi z gripo, ni nikoli obiskalo osebne-

ga zdravnika oz. iskalo zdravniške pomoči, velikemu delu teh, ki so do zdravnika sicer prišli, pa ni bil opravljen test za dokazovanje virusa influence. Na NIJZ se namreč prijavi samo potrjene primere gripe, kar pomeni, da mora posameznik izpolnjevati tako klinična kot epidemiološka merila, okužba pa mora biti dokazana tudi z laboratorijskimi testi (23).

Poleg tega vsi zdravniki ne prijavljajo primerov gripe, tudi če je le-ta potrjena glede na zgoraj navedena merila. Zaradi vsega tega lahko sklepamo, da predstavlja navedeno število prijavljenih primerov manj kot polovico vseh zbolelih in je dejansko število veliko večje.

Na Kliniko za infekcije bolezni in vročinska stanja (KIIBVS) v Ljubljani je bilo med 1. 1. 2019 in 20. 3. 2019 v bolnišnični obravnavi 329 primerov obolelih za gripo, od tega je bila pri 207 primerih gripa glavni razlog sprejema. Izmed teh je intenzivno terapijo v respiratornem centru KIIBVS prejelo 27 bolnikov. Dodatno je bilo v istem obdobju ambulantno zdravljenih še 234 primerov, katerih vzrok prihoda je bila gripa.

V navedenem obdobju je bilo na Kliničnem oddelku za intenzivno interno medicino v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani zaradi hudih zapletov gripe zdravljenih 44 bolnikov, od tega jih je bilo sedem na VA ECMO, izmed teh sedmih so trije bolniki zaradi posledic zapletov gripe umrli.

## ZAKLJUČEK

Virus influence bi moral biti upoštevan kot pomemben povzročitelj fulminantnega miokarditisa. Fulminantni miokarditis, ki vodi v kardiogeni šok, je sicer redek, vendar življenje ogrožajoč zaplet gripe, zato je potrebna hitra prepoznavna znakov in simptomov. Ker je okvara srčne mišice zaradi virusnega miokarditisa popravljiva, je hitro ukrepanje izrednega pomena. Zdravljenje temelji predvsem na hemodinamski in dihalni podpori. VA ECMO je pogosta možnost za tiste

bolnike, pri katerih se kardiogeni šok ne popravlja kljub intenzivnemu standardnemu zdravljenju in predstavlja most pri čakanju na presaditev srca ali vstavitev črpalke za trajno podporo krvnemu obtoku. Glede na podatke, navedene v članku, lahko vidimo, da sezonska gripa v Sloveniji predstavlja hudo grožnjo predvsem starejšim.

S prikazanim primerom smo želeli opozoriti, da lahko pride do hudih zapletov gripe tudi pri prej zdravih posameznikih, ki ne sodijo v nobeno izmed posebej ogroženih skupin. Zato je potrebno še večje osveščanje o pomembnosti vsakoletnega cepljenja pro-

ti gripi, saj je lahko ta bolezen vzrok hudih zdravstvenih težav in celo smrti.

## **ZAHVALA**

Za pomoč pri zbiranju podatkov glede obolelih za gripo se najlepše zahvaljujemo osebju Kliničnega oddelka za intenzivno interno medicino Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, gospe Mateji Klep s Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani in gospe Tatjani Freljih, dr. med., ter gospe Saši S. Rihtar z Nacionalnega inštituta za javno zdravje.

## LITERATURA

1. Tomažič J. Infekcijske bolezni. 1. ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014.
2. Lefevure C, Behillil S, Triau S, et al. Fatal myopericarditis following an influenza a (h3n2) infection. *Am J Case Rep.* 2018; 19: 540-4.
3. Srečko K. Ortomiksovirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. *Medicinska virologija*. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2015. p. 125-36.
4. Noah DL, Krug RM. Influenza virus virulence and its molecular determinants. *Adv Virus Res.* 2005; 65: 121-45.
5. Cao Y, Huang Y, Xu K, et al. Differential responses of innate immunity triggered by different subtypes of influenza a viruses in human and avian hosts. *BMC Med Genomics.* 2017; 10 Suppl 4: 70.
6. Aykac K, Ozsurekci Y, Kahyaoglu P, et al. Myocarditis associated with influenza infection in five children. *J Infect Public Health.* 2018; 11 (5): 698-701.
7. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, et al. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017; 11 (5): 372-93.
8. Florescu DF, Kalil AC. The complex link between influenza and severe sepsis. *Virulence.* 2014; 5 (1): 137-42.
9. Letouze N, Jokic M, Maragnes P, et al. [Fulminant influenza type a associated myocarditis: a fatal case in an 8 year old child]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006; 99 (5): 514-6.
10. Dickey T, Schweir M, Hysell M. Fatal influenza b myocarditis in a 34-year-old female. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2018; 2 (3): 219-22.
11. Oda T, Yasunaga H, Tsutsumi Y, et al. A child with influenza a (h1n1)-associated myocarditis rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *J Artif Organs.* 2010; 13 (4): 232-4.
12. Lobo ML, Taguchi A, Gaspar HA, et al. Fulminant myocarditis associated with the h1n1 influenza virus: case report and literature review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014; 26 (3): 321-6.
13. Ciabatti M, Vignini E, Mattesini A, et al. Why can flu be so deadly? An unusual case of cardiogenic shock. *Intern Emerg Med.* 2019.
14. Pozzi M, Banfi C, Grinberg D, et al. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock due to myocarditis in adult patients. *J Thorac Dis.* 2016; 8 (7): E495-502.
15. Harris JE, Shah PJ, Korimilli V, et al. Frequency of troponin elevations in patients with influenza infection during the 2017-2018 influenza season. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019; 22: 145-7.
16. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018; 378 (4): 345-53.
17. Yamasaki M, Okada T, Sumimoto Y, et al. Influenza infection presenting with pulmonary congestion: Influenza myocarditis. *Respirol Case Rep.* 2018; 6 (7): e00352.
18. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2015; 385 (9979): 1729-37.
19. Singh S, Barghoorn J, Bagdonas A, et al. Clinical benefits with oseltamivir in treating influenza in adult populations: Results of a pooled and subgroup analysis. *Clin Drug Investig.* 2003; 23 (9): 561-9.
20. Nekič P. Extra corporeal oxygenation (ECMO) learning package [internet]. Liverpool Hospital; 2016 [citirano 2019 Jun 4]. Dosegljivo na: [https://www.aci.health.nsw.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/306583/ECMO\\_Learning\\_package.pdf](https://www.aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0007/306583/ECMO_Learning_package.pdf)
21. Gomez CK, Hobbs SK. Total artificial heart imaging and complications: A pictorial review. *The VAD Journal* [internet]. 2016 [citirano 2019 Jun 4]; 2. Dosegljivo na: <https://uknowledge.uky.edu/vad/vol2/iss1/18/>
22. Mereckiene J. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2018 [citirano 2019 Jun 4]. Dosegljivo na: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-vaccination-antiviral-use-eu-eea-member-states>
23. Izvedbeni sklep o nalezljivih boleznih in z njimi povezanih posebnih zdravstvenih problemih, zajetih v epidemiološko spremljanje, ter o zadevnih opredelitvah primerov 2018. Uradni list Evropske Unije L170.