

doi: 10.3897/bgcardio.26.e58048

ПНЕВМОНИЯ И ОСТЪР МИОКАРДИТ, РАЗКРИВАЩИ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 В ХИСТОЛОГИЯТА

Г. Златанчева¹, Д. Василев¹, Р. Иванова¹, М. Генадиева²

¹Клиника по кардиология, ²Клиника по обща и клинична патология
УМБАЛ „Александровска“

PNEUMONIA AND ACUTE MYOCARDITIS REVEALING COVID-19 INFECTION IN HISTOPATHOLOGY

G. Zlatancheva¹, D. Vassilev¹, R. Ivanova¹, M. Genadieva²

¹Clinic of Cardiology, ²Clinic of General and Clinical Pathology
UMHAT Aleksandrovskia

Резюме. Засягането на сърцето е често срещано състояние сред пациенти, хоспитализирани с COVID-19, и е свързано с по-висок риск от болнична смъртност. От първите анализирани случаи в Китай е забелязан повишен сърдечен тропонин при значителна част от пациентите, което предполага увреждане на миокарда като възможен патогенен механизъм, допринасящ за тежко заболяване и смъртност. Лекарите трябва да обърнат внимание на възможността за миокардит в случаите на COVID-19. Представяме ви първи възможен случай на миокардит, свързан със SARS-CoV-2, потвърден с аутопсиен преглед. Припокриването с остър коронарен синдром, остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност трябва да се вземе предвид при сегашното състояние на епидемията COVID-19.

Ключови думи: миокардит, сърдечна недостатъчност, коронавирус

Адрес за кореспонденция: д-р Галина Златанчева, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, ул. Георги Софийски 1, София, +35929230467, email: zlatancheva.gal@gmail.com

Abstract. Cardiac injury is a common condition among patients hospitalized with COVID-19, and it is associated with a higher risk of in-hospital mortality. Since the first data analyses in China, elevated cardiac troponin has been noted in a substantial proportion of patients, implicating myocardial injury as a possible pathogenic mechanism contributing to severe illness and mortality. Physicians need to pay heed to the possibility of myocarditis in cases of COVID-19. We present a first possible SARS-CoV-2 associated myocarditis case, confirmed by autopsy examination. The overlap with acute coronary syndrome, acute decompensated heart failure should be taken into consideration in the current state to COVID-19 epidemics.

Key words: myocarditis, heart failure, coronavirus

Address for correspondence: Galina Zlatancheva, MD, Clinic of Cardiology, University Hospital „Alexandrovskia“, 1 Georgi Sofiyski Str., Sofia, +35929230467, email: zlatancheva.gal@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Миокардитът е заболяване на сърцето, характеризиращо се с възпалителни инфилтрати и увреждане на миокарда без исхемична причина. Най-честата причина за миокардит е вирусна. През декември 2019 г. COVID-19 (заболяването коронавирус 19) беше описан за първи път в Ухан, Китай, при пациенти, оплакващи се от грипоподобни симп-

INTRODUCTION

Myocarditis is a heart disease characterized by inflammatory infiltrates and myocardial damage without an ischemic cause. The most common cause of myocarditis is viral. In December 2019, COVID-19 (coronavirus 19) was first described in Wuhan, China, in patients complaining of flu-like symptoms. The virus was isolated and identified as a new strain of coronavi-

томи. Вирусът е изолиран и идентифициран като нов щам на коронавируса, сега наречен SARS-CoV-2 (тежък остър респираторен синдром коронавирус 2). Смъртността от COVID-19 е главно поради остър респираторен дистрес синдром и мултиорганна дисфункция. Съобщени са случаи на миокардит при пациенти с COVID-19 и миокардитът е признат като причина за смърт при тези пациенти. Патологичната находка обикновено е фокална в миокарда (остър лимфоцитарен миокардит), но съществува риск от аритмия, както и от прогресия до фулминантна сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок.

Коронавирусите са свързани с миокардит при пациенти от всички възрастови групи. Вирусните РНК на коронавирус в MERS-CoV и SARS-CoV, които са близки роднини на SARS-CoV-2, са открити в сърдечните тъкани на заразени животни, което предполага, че тези коронавируси притежават кардиотропизъм. Последните доклади от аутопсии (JAMA) и на клетъчни линии от миоцити показваха, че е възможна и директна миоцитна увреда от SARS-CoV-2. Ето защо миокардитът като съпътстваща или дори водеща патология трябва да се има предвид при всички пациенти с COVID-19.

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ

Представяме случай от нашата клинична практика, в началото на развитието на пандемията на COVID-19 в България.

В началото на март тази година 83-годишен пациент е приет в Спешното отделение със задух и умора. Съобщава за кашлица с отхрачване, повишена температура, загуба на апетит, като симптомите започват седмица преди това. От наличната медицинска документация е известно, че има артериална хипертония и дегенеративно клапно заболяване – нискостепенна аортна стеноза (последна ехокардиография е осъществена през август 2019 г.). Аускултаторно е с глухи тонове и слаб систолен шум 2/6 ст. на сърдечния връх, отслабено дишане двустранно с дребни влажни хрипове в основите. От електрокардиография (ЕКГ) – синусов ритъм с единични надкамерни екстрасистоли, дифузни вторични реполяризационни изменения (фиг. 1). Лабораторните изследвания показват: хемоглобин – 101 G/L (норма 120-180 G/L); Leu – 16,0 G/L; лимфоцити – брой 1.1 (норма 1-4), тромбоцити – 355 G/L (норма 130-440 G/L), CRP – 34,4 mg/l (норма 0-5 mg/l); прокалцитонин – 0,199 mg/l (норма под 0.044 mg/l). Нивата на тропонина с висока чувствителност са високи – 0,876 ng/ml (норма 0,00-0,014 ng/ml), но се задържат без съществена динамика при проследяване (тропонин – 0,945 ng/ml). Бързият хроматографски тест за имуноанализ за откриване на антиген на грип тип А и тип

rus, now called SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Mortality from COVID-19 is mainly due to acute respiratory distress syndrome and multiorgan dysfunction. Cases of myocarditis have been reported in patients with COVID-19 and myocarditis has been recognized as a cause of death in these patients. The pathological finding is usually focal in the myocardium (acute lymphocytic myocarditis), but there is a risk of arrhythmia, as well as progression to fulminant heart failure and cardiogenic shock.

Coronaviruses have been associated with myocarditis in patients of all ages. Coronavirus RNAs in MERS-CoV and SARS-CoV, which are close relatives of SARS-CoV-2, have been found in the heart tissues of infected animals, suggesting that these coronaviruses possess cardiotropism. Recent reports of autopsies (JAMA) and myocyte cell lines have shown that direct myocyte damage from SARS-CoV-2 is also possible. Therefore, myocarditis as a concomitant or even leading pathology should be considered in all patients with COVID-19.

DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

We present a case from our clinical practice, at the beginning of the development of the COVID-19 pandemic in Bulgaria.

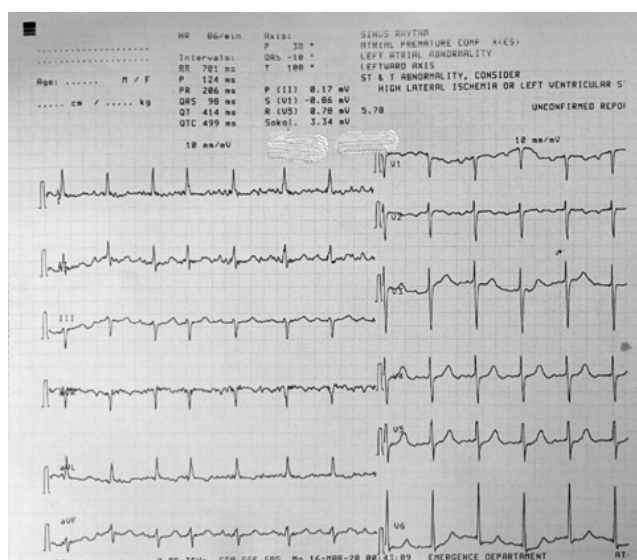
In early March this year, an 83-year-old patient was admitted to the Emergency Department with shortness of breath and fatigue. Reported cough with expectoration, fever, loss of appetite, with symptoms beginning a week earlier. From the available medical documentation, it is known that there is arterial hypertension and degenerative valve disease – low-grade aortic stenosis (last echocardiography performed in August last year). Auscultatory with deaf tones and a weak systolic murmur 2/6 degree at the apex of the heart, weakened breathing bilaterally with small moist rales at the base. Electrocardiography (ECG) – sinus rhythm with single supraventricular extrasystoles, diffuse secondary repolarization changes (Figure 1). Laboratory tests show: hemoglobin – 101 G/L (norm 120-180 G/L); Leu – 16.0 G/L; lymphocytes – number 1.1 (norm 1-4), platelets – 355 G/L (norm 130-440 G/L), CRP – 34.4 mg/l (norm 0-5 mg/l); procalcitonin – 0.199 mg/l (norm below 0.044 mg/l). Troponin levels with high sensitivity are high – 0.876 ng/ml (norm 0.00-0.014 ng/ml), but are retained without significant follow-up dynamics (troponin – 0.945 ng/ml). Rapid chromatographic immunoassay for influenza A and type B antigen, respiratory syncytial virus (RSV) and adenovirus negative. The rapid test for antibodies to

В, респираторен синцитиален вирус (RSV) и аденовирус е отрицателен. Бързият тест за антитела към SARS-CoV-2 не е осъществен, тъй като на този етап не се прилага рутинно. Рентгеновото изследване показва дребни петнисти засенчвания двустранно паракардиално (фиг. 2), по-изразено вдясно, с възпалителен характер, увеличена сърдечна сянка. Започнато е антибиотично лечение, приложен е кортикостероид, включени са антикоагулат и кристалоиден разтвор. В хода на диагностично-терапевтичния процес пациентът направи пълен атриовентрикуларен (AB) блок и потисна дишането, което наложи да се интубира и се започна механична вентилация. Въпреки проведената кардиопулмонална ресусцитация се регистрира летален изход.

Резултатът от аутопсията показва: в белодробния паренхим дифузно и двустранно се идентифицират хистологични промени, съвместими с вирусна пневмония: хиперплазия на тип II пневмоцити с вирусни включвания и многоядрени форми; мононуклеарен възпалителен инфилтрат в интерстициалната тъкан; фибринозни мембрани в алвеоларните пространства, някои от тях с признаци на организация; кръвоносни съдове с фибринни тромби. Има хистологично потвърден (вирусен или имунно медиран) остър миокардит с данни за некроза на съседни кардиомиоцити. Заключение на патолога е, че всички описани по-горе хистологични промени, комбинирани с отрицателните лабораторни тестове за грип тип А и В, RSV и аденовирус, в светлината на глобалната пандемия, силно предполагат пневмония вследствие на COVID-19 с остър миокардит (фиг. 3, 4, 5).

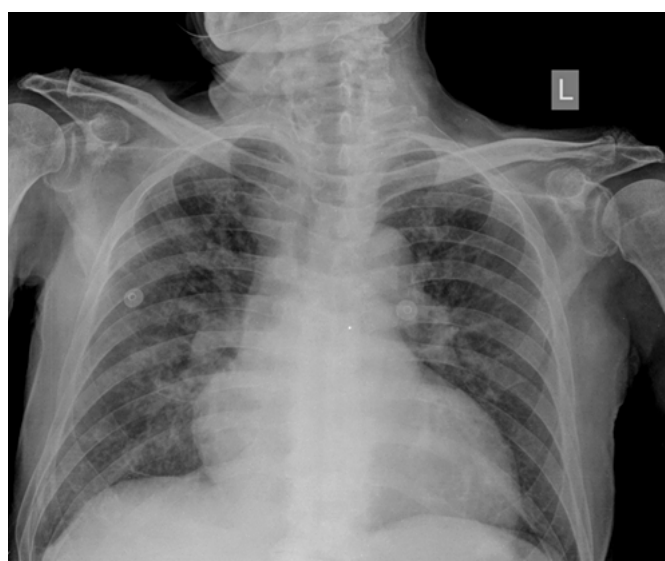
SARS-CoV-2 was not performed as it was not routinely administered at this stage. X-ray examination showed small spotted shadows bilaterally paracardially (Figure 2), more pronounced on the right, with an inflammatory character, increased cardiac shadow. Initiated antibiotic treatment, administered corticosteroid, included anticoagulant and crystalloid solution. In the course of the diagnostic-therapeutic process, the patient made a complete AV block and suppressed breathing, which required intubation and mechanical ventilation. Despite the cardiopulmonary resuscitation, a lethal outcome was registered.

The autopsy result showed: histological changes compatible with viral pneumonia were diffusely and bilaterally identified in the lung parenchyma: type II pneumocyte hyperplasia with viral inclusions and multinucleated forms; mononuclear inflammatory infiltrate in the interstitial tissue; fibrinous membranes in the alveolar spaces, some of them with signs of organization; blood vessels with fibrin clots. There is histologically confirmed (viral or immune-mediated) acute myocarditis with evidence of necrosis of neighboring cardiomyocytes. The pathologist's conclusion: all the histological changes described above, combined with negative laboratory tests for influenza A and B, RSV and adenovirus in the light of the global pandemic, strongly suggest COVID-19 pneumonia with acute myocarditis (Figure 3, 4, 5).



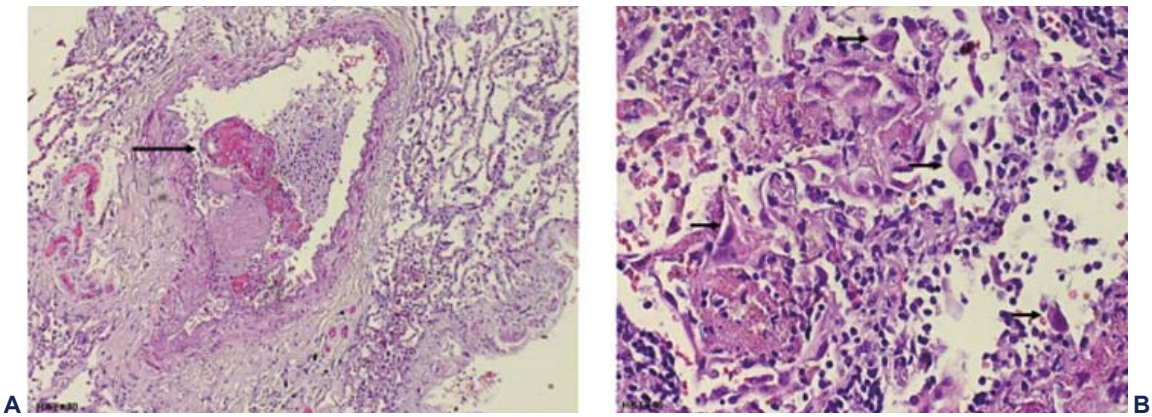
Фиг. 1. Електрокардиограма

Fig. 1. Electrocardiogram



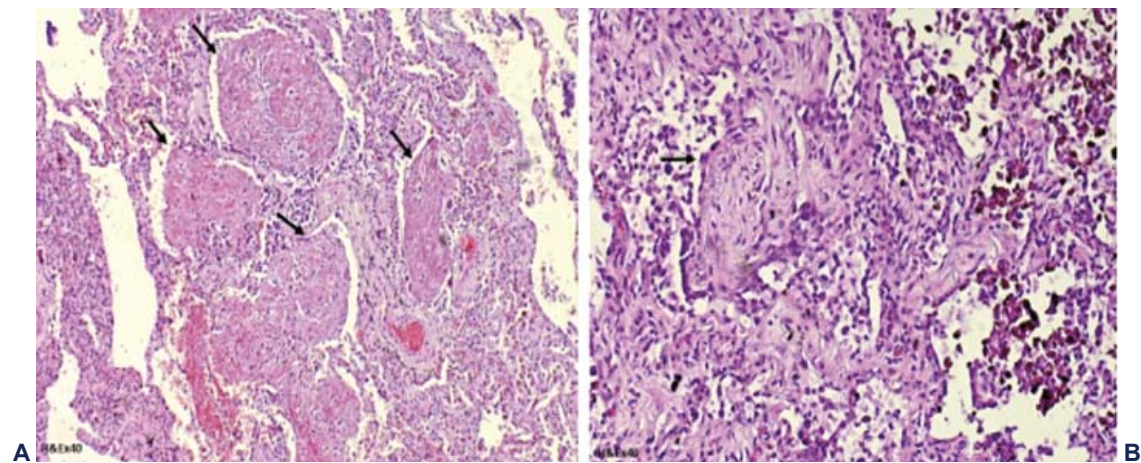
Фиг. 2. Рентгенография на бял дроб и сърце

Fig. 2. Radiography of the lungs and heart



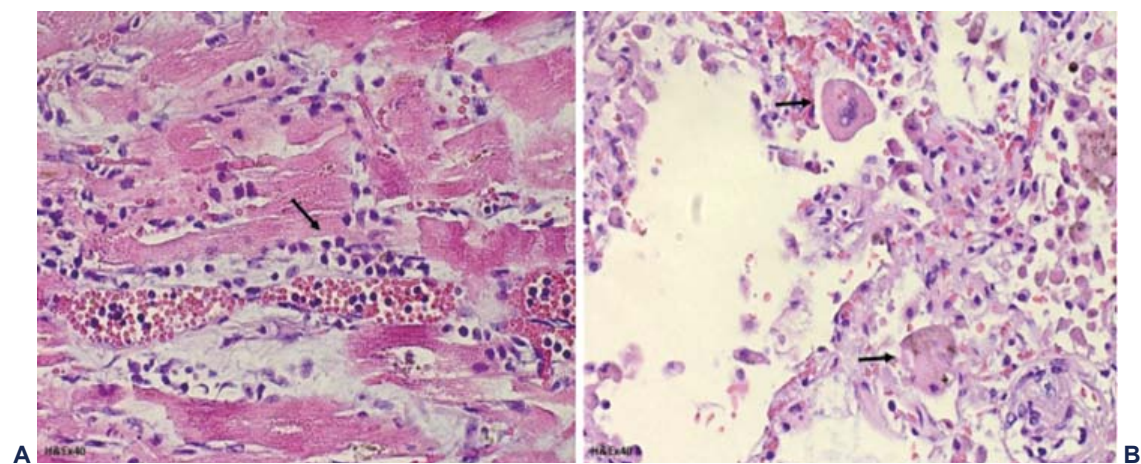
Фиг. 3 А) Венозен кръвоносен съд с фибринов тромб. **В)** Белодробен паренхим с хиперплазия на пневмоцити тип II и мононуклеарен интерстициален възпалителен инфилтрат. Пневмоцитите показват вътреядрени и интрацитоплазмени вирусни включения

Fig. 3 A) Venous blood vessel with fibrin thrombus. **B)** Lung parenchyma with type II pneumocytes hyperplasia and mononuclear interstitial inflammatory infiltrate. The pneumocytes show intranuclear and intracytoplasmic viral inclusions



Фиг. 4 А) Белодробен паренхим с фибринови мембрани, съответстващ на дифузно алвеоларно увреждане. **В)** Фибринови мембрани с характеристики на организация; съседен белодробен паренхим с морфологични данни за кафява индукция

Fig. 4 A) Lung parenchyma with fibrin membranes consistent with diffuse alveolar damage. **B)** Fibrin membranes with features of organization; adjacent lung parenchyma with morphologic evidence of brown induration



Фиг. 5 А) Остър миокардит: мононуклеарни интерстициални инфилтрати с данни за некроза на съседни кардиомиоцити. **В)** Белодробен паренхим с многоядрени епителни клетки, съвместим с вирусен цитопатичен ефект

Fig. 5 A) Acute myocarditis: mononuclear interstitial infiltrates with evidence of necrosis of adjacent cardiomyocytes. **B)** Lung parenchyma with multinucleated epithelial cells consistent with viral cytopathic effect

ОБСЪЖДАНЕ

Представеният случай най-вероятно е свързан със SARS-CoV-2. Данните от аутопсията правят диагнозата много правдоподобна особено в условията на настоящата епидемия. Миокардитът има хетерогенни клинични прояви и вероятно е подценяван при критично болни пациенти с COVID-19. Необходими са допълнителни данни, за да се характеризира по-добре точният механизъм на увреждане при миокардит, свързан с COVID-19. Поради бързото влошаване на пациентите с COVID-19 с миокардит, е наложително да не се забравя за него като усложнение от COVID-19. Нужни са в бъдеще повече изследвания за по-добро разпознаване и разбиране на връзката между миокардита и COVID-19. Важно е да се отбележи, че миокардитът може да протече като остър коронарен синдром със или без ST-елевация на ЕКГ, с повишени стойности на тропонина. Това поставя кардиолозите пред предизвикателството на диференциалната диагноза между двете състояния, тъй като хоспитализирането на пациент с COVID-19 миокардит влече след себе си редица организационни и медицински проблеми.

He e деклариран конфликт на интереси

Библиография / References:

1. Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and myocarditis: What do we know so far? CJC Open, 2020.
2. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D et al. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms, Journal of Cardiac Failure 2020.
3. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. The Lancet, 2020.
4. Paul J-F, Charles P, Richaud C et al. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2020.
5. Agrawal AS, Garron T, Tao X, et al. Generation of a transgenic mouse model of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection and disease. J Virol 2015;89:3659-3670.
6. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. JAMA Cardiology, 2020.

DISCUSSION

The presented case is probably related to SARS-CoV-2. Autopsy data make the diagnosis very likely, especially in the current epidemic. Myocarditis has heterogeneous clinical manifestations and is likely to be underestimated in critically ill patients with COVID-19. Additional data are needed to better characterize the exact mechanism of COVID-19-related myocarditis damage. Due to the rapid deterioration of patients with COVID-19 with myocarditis, it is imperative not to forget about it as a complication of COVID-19. Further research is needed to better recognize and understand the link between myocarditis and COVID-19. It is important to note that myocarditis may occur as an acute coronary syndrome with or without ST elevation of the ECG, with elevated troponin levels. This poses cardiologists the challenge of a differential diagnosis between the two conditions, as hospitalization of a patient with COVID-19 myocarditis entails a number of organizational and medical problems.

No conflict of interest was declared

7. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiology, 2020; 5(7):802-810.
8. Cizgici AY, Agus HZ, Yildiz M. COVID-19 myopericarditis: It should be kept in mind in today's conditions. Am J Emerg Med. 2020, 38: 1547.e5–1547.e6. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.080
9. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. Life Sciences, 2020,117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723
10. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? Eur Heart J, 2020, 0,1. doi:10.1093/eurheartj/ehaa392
11. Chen Ch, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. Springer Link 2020;45(3):230-232. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.