

49 letá pacientka odeslána k imunologickému vyšetření z interní ambulance pro recidivující exsudativní perikarditidu, v úvodu polyserozitida.

Pacientka neprodělala COVID-19 onemocnění, 1. dávku mRNA vakcíny tolerovala dobře, nebyla aplikována v době nachlazení nebo jiného zánětu. 8. 7. 2021 podána 2. dávka mRNA vakcíny.

Od 23. 7. 2021 bolesti ramen a horní části zad tupého charakteru (popisovala jako po námaze), trvalého rázu se zhoršováním intenzity bolesti, teplotu nepocítovala. Postupně rozvoj bolestí na hrudi s vazbou na dechové exkurze doprovázené dušností. Občasná zimnice, nevolnost, nejistota v prostoru, únava. Jiné symptomy neudávala. Vyšetřena u praktického lékaře, v krevních testech vysoké markery zánětu, odeslána na interní ambulanci, kde doporučeno dovyšetření za hospitalizace.

Od 26. 7. do 30. 7. 2021 pobyt na interním oddělení. Na vstupní EKG křivce elevace ST úseku v končetinových a hrudních svodech (I, II, III, aVF, V2-V6), rentgen hrudníku s nálezem oboustranného fluidothoraxu, echokardiografické vyšetření srdce s popisem malého cirkulárního perikardiálního výpotku, ultrasonografické vyšetření břicha s detekcí ascitu. CT vyšetření hrudní aorty bez průkazu disekce aorty, přítomen perikardiální výpotek a neostře ohraničená struktura v horním mediastinu (dle konzultace s naším CT pracovištěm se jednalo o struktury kloubně-vazivové). Ve vstupních laboratorních testech zvýšené markery zánětu (FW 86/99 (3/8), CRP 177 mg/l (do 5 mg/l), leukocyty $16,7 \cdot 10^9$ ($4-10 \cdot 10^9$)), v hemogramu mírná normocytární normochromní anémie.

Imunologické laboratorní nálezy před zahájením protizánětlivé terapie bez evidence autoprotilátkové aktivity (komplement bez konzumpce, cirkulující imunokomplexy nezvýšené, orgánově specifické a nespecifické autoprotilátky - RF, ANA screening, ENA screening, anti-dsDNA, ENA imunoblott (19 Ag), ANCA, anti-CCP, panel myositid (11 Ag)-negativní)). Stav uzavřen jako polyserozitida, zahájena protizánětlivá terapie (nesteroidní antirevmatika v kombinaci s kortikoidy - startovací dávka 40 mg prednisonu/den).

V 8/2021 při klinické kontrole subjektivně bez obtíží, v laboratorních testech normalizace zánětlivých markerů (CRP méně než 4 mg/l, FW 7/17), rtg hrudníku, CT plic a mediastina s normálním

nálezem, jako vedlejší nález v přední části obratlového těla Th11 ostrůvek 8 mm zvýšené sklerotizace. Echokardiografické vyšetření srdce bez detekce výpotku. V 9/2021 při detraci kortikoidní terapie (na 10 mg/den) recidiva bolestí na hrudi, v laboratorních testech elevace markerů zánětů (CRP 130 mg/l, FW 86/110), rentgen hrudníku a echokardiografické vyšetření srdce bez nálezu výpotků, eskalace kortikoterapie s klinickým efektem. V 10/2021 revmatologické vyšetření se závěrem polyserozitida nejasné etiologie, regrese při léčbě kortikoidy, revmatologická etiologie nepravděpodobná. V 11/2021 doplněna koloskopie s nálezem vnitřních hemorroidů, při gastrokopii obraz drobné papulózní gastropatie antra, jinak normální nález. V 11/2021 při snížení dávky prednisonu na 2,5 mg/den opět recidiva bolestí na hrudi doprovázená dušností. Elevace laboratorních markerů zánětu (CRP 140mg/l), echokardiografický nález s drobným perikardiálním výpotkem. Eskalace kortikoterapie, přidán kolchicin.

V kontrolních imunologických laboratorních vyšetření nadále komplement bez konzumpce, cirkulující imunokomplexy nezvýšené, orgánově specifické a nespecifické autoprotilátky negativní. V 12/2021 proběhlo vyšetření PET/CT, které bez průkazu viabilní neoplazie či zánětlivých ložisek.

Z osobní anamnézy: očkování bez komplikací, atopický ekzém nepřítomen, v dětství a dospělosti nebyl/není zvýšený sklon k infekcím/zánětům. Hemangiom pravého jaterního laloku, parapelvické cysty levé ledviny, vnitřní hemorroidy. Bez trvalé medikace, alergická anamnéza negativní. Jedná se o nekuřačku, konzumace alkoholu sporadická, žijící v rodinném domě s manželem, chovající psa, pracující jako prodavačka v dekoračních potřebách. Z rodinné anamnézy matka po operaci nádoru prsu, po náhradě chlopně pro vadu.

Fyzikální vyšetření s normálním nálezem, bez patrných odchylek.

Při vyšetření v 12/2021 až na občasně parestázie aker horních končetin a akcentaci únavy po námaze se cítila celkem slušně. Bolesti svalů a kloubů neměla. Dýchalo se jí dobře, kašel nebyl. Sicca syndrom, Raynaudův fenomén negovala, kůže bez výsevu. Žaživací potíže neudávala, chuť k jídlu měla, od 7/2021 mírný váhový úbytek cca 2 kilogramy. Stolica a močení v normě, bez patologické příměsi. Polykání bez obtíží.

Z kontrolních a doplňujících našich odběrů v 12/2021: moč chemicky a sediment s fyziologickým nálezem, bez albuminurie. Elektroforeogram séra bez průkazu paraproteinu, normální obraz až

na mírně sníženou gamma frakci. Sérový angiotenzin konvertující enzym (ACE) bez zvýšení. FW 9, v hemogramu relativní lymfocytopenie s neutrofilii vs při kortikoterapii, jinak bez modifikace. Serologie na infekční hepatitidy (B,C) a HHV-6 s negativitou, anamnestické protilátky proti CMV a EBV, postvakcinační protilátky proti SARS-CoV2. ASLO nízké. Sérový amyloid A nezvýšen. Kryoglobuliny negativní. Hladiny imunoglobulinů v referenčních intervalech, v podtřídách izolovaně snížená IgG1 podtřída vs vliv kortikoterapie. Z autoprotilátek ((proti příčně pruhovanému svalu, antifosfolipidový (APLA) panel a proti tkáňové transglutamináze)) hraniční pozitivita proti komplexu fosfatidylserin/protrombin PS/PT ve třídě IgG, s největší pravděpodobností se jedná o klinicky nevýznamný nález indukovaný následkem "autoagresivní" reakce. V buněčně složce periferní krve normální zastoupení jednotlivých subpopulací lymfocytů.

Dosavadní provedená laboratorní a zobrazovací vyšetření s ohledem na anamnestické údaje toho času neprokázala, resp. vyloučila virové infekce, "klasické" systémové autoimunitní onemocnění nebo paraneoplasii. Domnívám se, že by se teoreticky mohlo jednat o ADE (antibody dependent enhancement) fenomén, který se může objevit po suboptimální vakcinaci (mRNA) a u geneticky predisponovaných jedinců spustit imunologicky zprostředkovanou "autoagresivní" generalizovanou reakci.

Doporučena velmi pozvolná detrakce kortikoterapie, kolchicin ponechat nejméně šest měsíců. Při recidivě perikarditidy protizánětlivou terapii eskalovat přidáním NSAID. Vakcinaci mRNA vakcínou bych považoval za kontraindikovanou, v budoucnu případně ke zvážení peptidová vakcína s ohledem na aktuální klinický stav pacientky, epidemiologickou situaci a reaktivitu peptidových vakcín.

„Antibody dependent enhancement (ADE) je fenomén, kdy mikroorganismy, především viry, nebo i nádorové antigeny, tudíž i jejich nositelé, maligní nádorové buňky, přispívají při existenci aktivního nádoru, virové infekce nebo i po suboptimální vakcinaci k rozvoji a zhoršení patologických klinických příznaků, tj. zhoršení klinického stavu.

Jedna z možných hypotéz ADE (antibody dependent enhancement): mRNA vakcína proti SARS-CoV-2 byla vyvinuta proti S proteinu původního

wu-hanského kmene nového koronaviru, který však ve světě vymizel již v březnu 2020! Od té doby se objevují různé nové varianty s poněkud odlišným S proteinem, s nímž protilátky indukované vakcínami sice reagují, ale jde o tzv. „suboptimální vakcíny“, protože využívají původního wu-hanského S proteinu. Tyto indukované protilátky se mohou jednak svým Fc fragmentem vázat nikoliv přímo na ACE 2 receptory, ale i do lipidických struktur v jeho nejbližším okolí a odtud se může imunokomplex „pозměněný Spike protein - protilátka proti wu-hanskému Spike proteinu“ snadno dostat do tkání organismu. Navíc, je-li Spike protein obalen tenkou vrstvou polyethylenglykolu (PEG), který obecně působí jako fúzozen, tedy umožňuje splývání membrán.

Za „normálních“ okolností se virus, tedy i Spike protein SARS-CoV-2 dostává jako u každého jiného viru, pouze prostřednictvím virového receptoru, zde ACE 2. Navíc suboptimálními vakcínami typu mRNA, které mají poněkud odlišný Spike protein, vznikají poněkud odlišné imunokomplexy, navíc obsahující zmíněný PEG, které se snadno dostanou do organismu, kde proti nim stojí nejdříve makrofágy, které je ochotné díky, byť nedokonalé, opsonizaci pohltí, ale nezpracují je enzymaticky v lysosomech, a odlišný Spike protein předávají Th lymfocytům a dále Tc lymfocytům a velmi agresivním lymfocytům Th 17. T-lymfocyty potom exprimují tento pozměněný Spike protein např. B lymfocytům a dále vznikají ne zcela optimální protilátky proti té které variantě SARS-CoV-2, které se s novými variantami váží suboptimálně a nedochází k adekvátní imunologické reakci. Nehledě na to, že po aplikaci mRNA vakcíny do svalu se může látka snadno dostat do systémové cirkulace, z drobných cév potom fenestracemi prakticky do všech tkání, které pak mohou /samozřejmě ne vždy, zejména když vážne fagocytární clearance/ na svém povrchu tento Spike protein nového koronaviru exprimovat, a protože jde o něco „cizího“, zaútočí zdravé imunocyty na takto označené lidské buňky a podle jejich hypo nebo hyperreaktivit dochází k autoimunitně zprostředkované generalizované reakci. Protilátka, která je vyprovokována suboptimální vakcínou se Spike proteinem odlišným od původního, může takto patogenně působit a indukovat imunologicky mediované reakce.