

Pediatrický multisystémový inflamačný syndróm v časovej súvislosti so SARS-CoV-2 (PIMS-TS)/ multisystémový inflamačný syndróm spôsobený koronavírusom (MIS-C) – diagnosticko-terapeutický postup

MUDr. Martin Záhorec, PhD.¹, prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.², doc. MUDr. Tomáš Dallos, PhD.²

¹Detské kardiocentrum, NÚSCH, Bratislava

²Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

PIMS-TS/MIS-C je systémové zápalové ochorenie nejasnej etiológie, ktoré sa začalo vyskytovať v apríli 2020 v časovej súvislosti s prvou vlnou pandémie COVID-19 v najviac postihnutých krajinách Európy a v USA. Klinický obraz je nápadne podobný Kawasakiho chorobe, resp. Kawasakiho šokovému syndrómu s prvkami ochorenia COVID-19, avšak s častým a náhlým vývojom kardiogénneho a cirkulačného šoku, ktorý vyžaduje pediatrickú intenzívnu starostlivosť. Diagnosticko-terapeutický postup, ktorý vychádza z literárnych údajov a našich skromných skúseností, má pomôcť promptne rozpoznať a zvoliť adekvátnu liečbu tohto nového klinického syndrómu.

Kľúčové slová: SARS-CoV-2, COVID-19, PIMS-TS, MIS-C, deti, Kawasaki-like choroba

Paediatric multisystem inflammatory syndrome in timely relation to SARS-CoV-2 (PIMS-TS)/Multisystem inflammatory syndrome caused by coronavirus (MIS-C) – diagnostic and therapeutic approach

PIMS-TS/MIS-C is a systemic inflammatory disease of unknown aetiology that first appeared in April 2020 in temporal relation to the first wave of the COVID-19 pandemic in the most affected countries in Europe and the USA. Its clinical presentation strikingly resembles Kawasaki disease and especially Kawasaki-shock syndrome with some features of COVID-19 with sudden onset of cardiogenic and circulatory shock that requires paediatric intensive care. Herein we present a diagnostic and therapeutic guidance that is based on current data and recommendations from the literature and our humble experience and that should help to promptly recognise and adequately treat this new clinical entity.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, PIMS-TS, MIS-C, children, Kawasaki-like disease

Pediatr. prax, 2020;21(5):197-199

Úvod

Klinické spektrum ochorenia COVID-19 vyvolaného novým koronavírusom SARS-CoV-2 je veľmi variabilné a zahŕňa asymptomatické nosičstvo, ľahké stavy s prejavmi bežnej virózy, ale aj závažné, život ohrozujúce pneumónie s respiračným zlyhaním, koagulopatiu so sklonom k tromboembolizmu, hyperinflamačný stav až multiorgánové zlyhanie. Nové, priebežne aktualizované poznatky o imunologickej patogenéze ochorenia už naznačujú možné príčiny nepriaznivého vývoja u niektorých jedincov (1, 2). Z klinického hľadiska najdôležitejšími nepriaznivými prognostickými faktormi ostávajú mužské pohlavie, sprievodné komorbidity (obezita, kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus) a vyšší vek (3). U väčšiny detí tieto rizikové faktory absentujú (4) a viaceré vedecké hypotézy analyzujú, prečo ochorenie prebieha v detstve miernejšie (5).

V apríli/máji 2020 hlásili európske krajiny s najvyššou incidenciou COVID-19 a USA prudký nárast Kawasakiho choroby (KD) sprevádzanej náhlým rozvojom kardiogénneho, resp. cirkulačného šoku (6, 7, 8). Na rozdiel od klasickej formy KD boli však postihnuté deti staršie, mali často gastrointestinálne príznaky, zriedkavejšie sa u nich vyvinuli aneurizmy koronárnych artérií a z kardiálnej symptomatológie dominovalo výrazné postihnutie myokardu so systolickou dysfunkciou ľavej komory (EF < 30 %) s potrebou inotropnej podpory a závažnou koagulopatiou. Napriek dramatickému vývoju sa liečbou vysokodávkovanými imunoglobulínmi (IVIg), antiagreganciami a antikoagulanciami podarilo hrozivý klinický stav zvrátiť a mortalita ostala nízka (1 – 2 %) (9). Hoci sa kauzálna súvislosť s vírusom SARS-CoV-2 doposiaľ nepreukázala, kumulácia prípadov s ná-

padne podobným klinickým obrazom v prvej vlnе pandémie COVID-19, ako aj dôkaz prebiehajúcej a/alebo prekonanej infekcie SARS-CoV-2 u väčšiny týchto pacientov viedli k definovaniu pediatrického inflamačného multisystémového ochorenia v časovej súvislosti so SARS-CoV-2 (PIMS-TS) v Európe (9) a multisystémového inflamačného syndrómu spôsobeného koronavírusom (MIS-C) v USA (10, 11). S miernym oneskorením sme aj na Detskej klinike LF UK a NÚDCH úspešne liečili dve deti so závažnou manifestáciou PIMS-TS (nepublikované údaje). S prebiehajúcou druhou vlnou pandémie COVID-19 možno očakávať, že na Slovensku budú pribúdať ďalšie prípady hyperinflamačného multisystémového ochorenia. Pre prognózu stavu je rozhodujúce jeho včasné rozpoznanie, prísne monitorovanie a adekvátna liečba. V nasledovnom texte uvádzame adaptované

praktické diagnosticko-terapeutické postupy pri podozrení na PIMS-TS/MIS-C.

Definície

PIMS-TS a MIS-C boli definované nezávisle v Európe (1 definícia) a USA (2 definície), ktoré sa odlišujú najmä:

1. definíciou rozsahu postihnutia orgánov (minimálne 1 verus minimálne 2)
2. kritériom na dôkaz infekcie SARS-CoV2

- **PIMS-TS** (Royal College of Paediatrics and Child Health, UK; Paediatric Intensive Care Society, UK) (9):

1. dieťa
2. pretrvávajúca neustupujúca horúčka
3. zápalová reakcia (zvýšené zápalové parametre)
4. postihnutie ≥ 1 orgánu
5. vylúčená infekcia
6. RT-PCR test SARS-CoV-2 pozitívny alebo negatívny
7. môže spĺňať kritériá pre Kawasakiho chorobu

- **MIS-C** (Centers for Disease Control, USA) – musí spĺňať všetky 4 kritériá (12):

1. vek < 21 rokov
2. klinický obraz konzistentný s MIS-C (musí spĺňať všetko)
 - a) vyžaduje hospitalizáciu
 - b) horúčka ($\geq 38,0$ °C ≥ 24 hod) alebo subjektívny pocit horúčky ≥ 24 hod
 - c) zápalová reakcia (FW, CRP, PCT, IL6, fibrinogén, D-diméry, feritín, LD, neutrofilia, lymfopénia, hypoalbuminémia)
 - d) postihnutie ≥ 2 orgánových systémov
3. bez iného vysvetlenia (infekcia, malignita)
4. nedávna alebo prebiehajúca infekcia, resp. expozícia COVID-19 (čokoľvek z nasledovného: pozitívny RT-PCR test, sérológia, antigénový test, anamnéza expozície počas 4 týždňov)

- **MIS-C** (WHO) – musí spĺňať všetkých 6 kritérií (13):

1. vek 0 – 19 rokov
2. horúčka ≥ 3 dni
3. klinické známky multiorgánového postihnutia (aspoň 2 z nasledovného):

- a) raš, bilaterálna nepurulentná konjunktivitída, mukokutánny zápal
 - b) hypotenzia, šok
 - c) myokardiálna dysfunkcia, perikarditída, valvulitída, koronárne abnormality (vrátane echokardiografického nálezu a zvýšeného troponínu T a NT-proBNP)
 - d) koagulopatia (\uparrow PT alebo PTT, \uparrow D-diméry)
 - e) akútne gastrointestinálne príznaky (bolesti brucha, vracanie, hnačka)
4. \uparrow zápalové parametre (napr. FW, CRP, PCT, IL6)
 5. žiadna iná zjavná mikrobiálna príčina zápalovej reakcie vrátane sepsy, stafylokokového/streptokokového syndrómu toxického šoku
 6. nedávna alebo prebiehajúca infekcia, resp. expozícia SARS-CoV-2 (čokoľvek z nasledovného: pozitívny RT-PCR test, sérológia, antigénový test, kontakt s osobou s COVID-19)

Východiská

Je potrebné vziať do úvahy najmä nasledovné skutočnosti:

1. pri stúpajúcej incidencii COVID-19 počas 2. vlny pandémie, prevládajúcom výskyte COVID-19 v mladších vekových kategóriách a pri zachovanej školskej dochádzke sa dá očakávať aj výskyt PIMS-TS/MIS-C
2. klinický obraz je **podobný Kawasakiho chorobe**, ale má niektoré typické odlišnosti, napr. bolesti brucha
3. priebeh ochorenia sa môže **náhle komplikovať vývojom kardiocirkulačného šoku** s nutnosťou inotropnej podpory (14, 15)
4. pacient v čase manifestácie PIMS-TS/MIS-C ešte **môže byť nosičom SARS-CoV-2**, a teda byť infekčný

Klinická charakteristika

- deti s PIMS-TS/MIS-C sú staršie ako pri Kawasakiho chorobe (> 5 rokov)
- klinický obraz je podobný Kawasakiho chorobe (horúčka, konjunktivitída, faryngitída, mukozitída, exantém, akrálny opuch)
- časté sú **gastrointestinálne príznaky** (vracanie, bolesti brucha!)

- myokarditída: CAVE! **náhly rozvoj arteriálnej hypotenzie/cirkulačného šoku a kardiálnej insuficiencie** – systolická dysfunkcia ľavej komory je prítomná u 35 – 100 % detí (14, 15)
- možný vývoj koronárnych aneuryziem (15) – menej častý ako pri Kawasakiho chorobe (6 – 24 %)
- **koagulopatia (vysoké riziko tromboembolizmu)**
- respiračná symptomatológia je menej častá ako pri COVID-19
- laboratórny obraz
 - $\uparrow\uparrow$ **zápalové parametre**: FW, CRP, IL6, PCT (aj pri absencii infekcie), ev. feritín, \downarrow albumín
 - krvný obraz: neutrofilia, **lymfopénia**
 - $\uparrow\uparrow$ **kardiomarkery**: \uparrow troponín/ $\uparrow\uparrow$ NT-proBNP
 - **koagulopatia**: \uparrow D-dim, \uparrow fibrinogén, **trombocytopenia**
- vzťah k infekcii SARS-CoV-2: CAVE! **potenciálne infekčný pacient** = RT-PCR SARS-CoV-2 ešte pozitívny u 20 – 50 %; IgG SARS-CoV-2 pozitívne u 75 – 100 %

Prístup k pacientovi

1. počas pandémie COVID-19 je každý pacient s klinickými prejavmi Kawasakiho choroby podozrivý z možného vývoja PIMS-TS/MIS-S
2. zistiť **epidemiologickú anamnézu na COVID-19**
3. **k takémuto pacientovi je potrebné pristupovať ako k potenciálnemu nosičovi SARS-CoV-2** (izolácia + použitie osobných ochranných prostriedkov II. stupňa (respirátor FFP2, štít, plášť, rukavice) + odber na RT-PCR SARS-CoV-2) až do negatívneho výsledku testu
4. **vyšetrenia**:
 - krvný obraz + diferenciálny leukogram
 - **hemokoagulácia** s D-dimérm
 - FW, CRP, PCT, **IL6, feritín**
 - AST, ALT, GMT, LD, urea, kreatinín, albumín, triacylglyceroly
 - **troponín, NT-proBNP**
 - sérologické vyšetrenie: EBV, CMV, parvovírus B19
 - kultivácie: tampón nosa, tampón tonzíl, **hemokultúra**

- **sérologické vyšetrenie na SARS-CoV-2**
 - **ster z nosohltana na RT-PCR SARS-CoV-2 alebo antigénový rýchlotest**
 - RTG hrudníka na lôžku
 - **EKG** (ST zmeny, predĺženie QTc, predsieňové/komorové extrasystoly, ev. AV-blok I., II. stupňa, závažné arytmie)
5. **monitoring: kontinuálny monitoring vitálnych funkcií** (PP, sat. O2, TK!!!, PD, EKG)
6. kardiologické vyšetrenie s echokardiografiou:
- a) akútne k lôžku pacienta (aj pred výsledkom RT-PCR SARS-CoV-2): v prípade významnej arteriálnej hypotenzie, patologických zmien na EKG, výrazne zvýšených kardiomarkerov a najmä, ak je pozitívna epidemiologická anamnéza na COVID-19
 - b) plánovane (po negatívnom výsledku RT-PCR SARS-CoV-2): u stabilizovaného pacienta
7. **liečba:**
- **antibiotiká i. v. (vankomycín + ceftriaxon)** – ak sa nedá spoľahlivo vylúčiť bakteriálna infekcia
 - **vysokodávkované IVIG** 1 – 2 g/kg i. v. v priebehu 24 hodín (CAVE: objemové preťaženie)
 - **prevencia tromboembolizmu:** nízkomolekulový heparín (pri miernom a stredne závažnom MIS-C)
 - **antiagregácia:** kyselina acetylsalicylová 3 – 5 mg/kg/deň (max. 100 mg/deň)
 - **systemová antikoagulácia** (ak D-dimér > 3,0, ak je prítomná závažná dysfunkcia ľavej komory, arytmia, veľké aneurizmy)
 - **pri známkach syndrómu aktivovaných makrofágov (MAS)** (leukopénia, anémia, trombocytopenia, ↑ AST/ALT/LD, ↑↑ feritín, ↑ triacylglyceroly, ↓ fibrinogén) zvažiť liečbu kortikoidmi, resp. anticytokinovú liečbu (IL1-RA/anakinra)
- opatrný tekutinový manažment – potenciálne riziko kardiálnej dysfunkcie
8. pri vývoji arteriálnej hypotenzie, známkach myokarditídy – **nízky prah pre preloženie na oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny s cieľom inotropnej podpory!!!**

Odporúčania pri ukončení hospitalizácie

- **kyselina acetylsalicylová** 3 – 5 mg/kg/deň do kardiologickej kontroly
- **antikoagulácia** – pokračovať, ak je prítomná kardiálna dysfunkcia alebo dokumentovaná trombóza
- **obmedzenie fyzickej záťaže** – 2 týždne, ak bez kardiálneho postihnutia; 3 – 6 mesiacov, ak je kardiálne postihnutie
- **dispensarizácia kardiológom** minimálne 1 rok
- po 3 – 6 mesiacoch kardiológ zváži **kardio-MRI** a spiroergometriu (ak je počas PIMS-TS kardiálna dysfunkcia a vysoké kardiomarkery) (14, 15)
- po podaní IVIG 6 – 12 mesiacov **neočkovať živými vakcínami**

Prognóza

- pri zvládnutí kardiogénneho/cirkulačného šoku dobrá – mortalita 1 – 2 %
- riziká: perzistujúca diastolická dysfunkcia, progresia AV-blokády, koronárne aneurizmy

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti:

Autor nemá potenciálny konflikt záujmov v súvislosti s informáciami uvedenými v texte.

Literatúra

1. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32972996.
2. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32972995.
3. Smati S, Tramunt B, Wargny M, et al. Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the CORONADO study. *Diabetes Obes*

Metab. 2020 Oct 14. doi: 10.1111/dom.14228. Online ahead of print. PMID: 33051976.

4. Špaleková M. COVID-19 u detí. *Pediatr. prax*. 2020;21(5):190-195.

5. Ovali F. Coronavirus-2019 Disease (COVID-19) in Children. *Medeni Med J*. 2020;35(3):242-252. doi: 10.5222/MMJ.2020.77675. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33110677.

6. Verdoni L, Mazza A, Gvasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. [online]. *Lancet*. May 13, 2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X>.

7. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020. Accessed May 20, 2020.

8. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [online]. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Accessed May 15, 2020.

9. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Royal College of Paediatrics and Child Health. [online]. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>. Accessed May 21, 2020.

10. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19, ACR MIS-C and COVID-19 Related Hyperinflammation Task Force. June 17, 2020. Accessed June 20, 2020.

11. Nowak H, Pozos G, Koutsari P, et al. Suspected MIS-C management recommendations. [online]. Available at: <https://www.childrensmn.org/Departments/infectioncontrol/pdf/mis-c-clinical-guideline.pdf>. Accessed October 30, 2020.

12. Son MB, Friedman K. Available at: <www.uptodate.com 2020>. Accessed October 10, 2020.

13. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific Brief. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Accessed May 17, 2020.

14. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Online ahead of print. PMID: 32418446.

15. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2020 Aug 15:1-16. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6. Online ahead of print. PMID: 32803422.

Doc. MUDr. Tomáš Dallos, PhD.
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
tomas.dallos@nudch.eu

