

Závažná komplikace COVID-19 u dětí: syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi

MUDr. Jan David, Ph.D.¹, MUDr. Michaela Šibíková¹, MUDr. Jakub Jonáš², MUDr. Veronika Stará¹, MUDr. Hana Malcová, Ph.D.³, doc. MUDr. Filip Fencel, Ph.D.¹

¹Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

³Oddělení revmatologie dětí a dospělých, FN Motol, Praha

Ačkoli je infekce SARS-CoV-2 vyvolaná beta koronavirem (COVID-19) vysoce nakažlivá, pediatričtí pacienti představují jen malou část ze všech diagnostikovaných nemocných. Pozornost však vzbudil výskyt neobvyklého klinického obrazu abnormální systémové imunitní odpovědi s multiorgánovým poškozením, který byl označen jako syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí (PIMS-TS). Níže předkládaný přehledový článek vychází z recentních publikovaných studií a věnuje se etiologii, symptomatologii, diagnostice a terapii tohoto nového onemocnění.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, koronavirus, PIMS-TS, MIS-C.

Severe complication of COVID-19 in children: Paediatric inflammatory multisystem syndrome

Although the SARS-CoV-2 infection (COVID-19), caused by beta coronavirus is highly contagious; paediatric patients represent only a small proportion of all diagnosed patients. However, the incidence of unusual clinical features related to an abnormal systemic immune response with multi-organ damage has attracted attention. This has been reported as a paediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). The article presented below is based on recent published studies and is devoted to the aetiology, symptomatology, diagnostic procedure and therapy of this new disease.

Key words: SARS-CoV-2, coronavirus, PIMS-TS, MIS-C.

Úvod

Ačkoli je infekce SARS-CoV-2 vyvolaná beta koronavirem (COVID-19) vysoce nakažlivá, pediatričtí pacienti do 19 let představují jen 2 % všech diagnostikovaných nemocných (1). Důvodem může být absence přidružených komorbidit na rozdíl od dospělých, či nízká hladina androgenů u prepubertálních dětí (resp. dětí před adrenarché), která vede k malé expresi angiotensin-konvertujícího enzymu 2 (2). Ten hraje důležitou roli pro vstup virionu do nitra buňky.

Naopak pozornost vzbudil v jarních měsících roku 2020 výskyt neobvyklého klinic-

kého obrazu abnormální systémové imunitní odpovědi s multiorgánovým poškozením u několika desítek dětí v Itálii, Francii, Velké Británii a ve Spojených státech amerických (3). Tento stav byl ve většině evropských zemí označen jako syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí (*Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2*, PIMS-TS) (4). Na severoamerickém kontinentu se vžilo označení multisystémový zánětlivý syndrom u dětí (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*, MIS-C) (5).

V posledních měsících se s touto novou nozologickou jednotkou setkáváme i v České republice. Níže předkládaný přehledový článek vychází z recentních publikovaných studií a věnuje se etiologii, klinické manifestaci, diagnostice a terapii PIMS-TS.

Etiologie

PIMS-TS je závažné akutní onemocnění, z definice vyskytující se v dětském či adolescentním věku, obvykle za čtyři týdny po nakažení COVID-19. Jeho podstatou je dysregulace imunitní odpovědi organismu na SARS-CoV-2 a vznik těžké multisystémové zánětlivé reakce.

Klinicky nejzávažnější je poté postižení kardio-vaskulárního aparátu, ale může se rozvinout až do obrazu multiorgánového selhání. Etiologie je multifaktoriální. Svou roli v patogenezi sehrávají T-lymfocyty i protilátky vytvořené v důsledku virové mimikry při COVID-19. Zvažována je i genetická predispozice jedinců vedoucí k eskalované imunitní odpovědi doprovázené vznikem cytokinové bouře (6). PIMS-TS se obvykle vyskytuje u doposud zdravých jedinců bez jiných komorbidit (6).

V České republice byl nárůst výskytu PIMS-TS zaznamenán od poloviny listopadu roku 2020, v odstupech dvou týdnů od vrcholu druhé vlny epidemie SARS-CoV-2. I když spektrum projevů a závažnosti je široké, nerozpoznané nebo neadekvátně léčené onemocnění je spojeno s poměrně vysokou morbiditou a mortalitou (6).

Symptomatologie

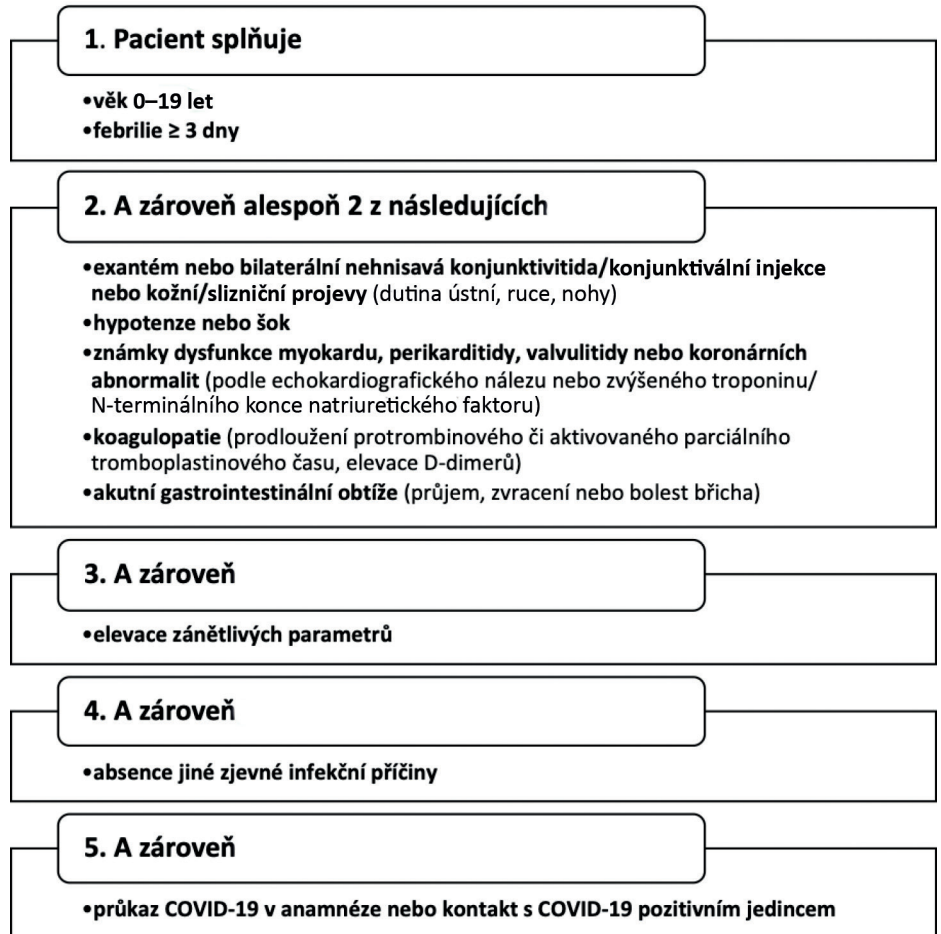
Příznaky PIMS-TS se částečně překrývají s Kawasakiho nemocí, ale oproti této chorobě mohou postihovat pacienty v celém rozsahu pediatrického věkového období (Tab. 1) (7). PIMS-TS se typicky manifestuje 4–6 týdnů po expozici novému koronaviru SARS-CoV-2. Často v úvodu dominuje horečka a gastrointestinální příznaky (výrazné bolesti břicha, nauzea/zvracení, průjem), které mohou imponovat jako akutní infekční průjemové onemocnění nebo náhlá příhoda břišní.

Závažnost klinického stavu však souvisí zejména s postižením myokardu a oběhovou nestabilitou (hypotenze, šok), vzácně pak s rozvojem syndromu aktivovaných makrofágů (MAS, *Macrophage Activation Syndrome*) (8). Mezi další projevy patří polymorfní exantém, perineální erytém, deskvamace dlaní a plosek, otok na dorzech rukou a nohou, faryngitida, malinový jazyk, cheilitida, konjunktivální injekce či lymfadenopatie. V některých případech dominují neurologické symptomy charakteru bolesti hlavy, podrážděnosti, apatie, meningismu, poruchy vědomí či křečí. Méně často se vyskytují respirační příznaky, akutní poškození ledvin či muskuloskeletální symptomy (bolesti kloubů/svalů) (9).

Laboratorní nálezy a ostatní vyšetření

Laboratorní nálezy odpovídají stimulované zánětlivé odpovědi a zahrnují zejména

Obr. 1. Diagnostická kritéria syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaného s COVID-19 u dětí (PIMS-TS) (6, 13, 14)



Tab. 1. Rozdíly mezi Kawasakiho nemocí a syndromem multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaným s COVID-19 u dětí (PIMS-TS) (7, 11)

| Parametr | Kawasakiho nemoc | PIMS-TS |
|--|------------------|----------|
| Věk | 6 měsíců – 5 let | 4–17 let |
| Symptomy typické pro inkompletní formu Kawasakiho nemoci | 5–20 % | 48 % |
| Gastrointestinální symptomy | vzácně | 100 % |
| Šok | 2–7 % | 57 % |
| Myokarditida/dysfunkce levé komory | < 1 % | 76 % |
| Potřeba intenzivní péče | 4 % | 81 % |
| Zánětlivé parametry | ↑ | ↑↑ |
| Lymfopenie | vzácně | 81 % |
| Postižení koronárních arterií – dilatace/aneuryzmata | 4–13 % | 6–24 % |
| Rezistence na intravenózní imunoglobuliny | 10–20 % | 24 % |

vzestup zánětlivých parametrů (C-reaktivního proteinu, prokalcitoninu, sedimentace erytrocytů, feritinu), koagulopatii (zvýšený fibrinogen, prodloužení koagulačních časů či elevace D-dimerů), elevaci kardiálních parametrů (troponinu, NT-proBNP, tj. N-terminálního konce mozkového natriuretického peptidu), renálních parametrů (urey a kreatininu), hypoalbuminemii, elevaci transamináz a laktátdehydrogenázy a event. hyperlaktacidemii

při oběhovém selhání (9). V krevním obraze bývá častá leukocytóza s neutrofilii a lymfopenií, mírná anémie, v úvodu mírná trombocytopenie. Při rozvoji MAS jsou sedimentace a fibrinogen sníženy, naopak koncentrace triacylglycerolů je zvýšená (10).

Mikrobiologické nálezy (výtěr z krku, rektu, moč, hemokultury) bývají negativní. Stejně tak polymerázová řetězová reakce (PCR) SARS-CoV-2 z výtěru nosohltanu bývá s ohledem

na odstup od akutní fáze onemocnění obvykle negativní. Z tohoto důvodu je nutná sérologická diagnostika (průkaz protilátek proti SARS-CoV-2).

Velmi důležité vyšetření představuje echokardiografie. Je nutno pamatovat, že i při vstupním normálním nálezu je možná rychlá progresse onemocnění, proto je echokardiografické vyšetření vhodné opakovat. Nejčastěji se prokazuje různý stupeň myokardiální dysfunkce, výpotek, valvulitida, insuficience chlopní či postižení koronárních arterií (dilatace/aneuryzmata). Za signifikantní dilataci koronárních arterií lze považovat jejich šíři se Z-skóre > 2,0 (11, 12). Mohou se objevit i dysrytmie (např. atrioventrikulární blokády, prodloužení QTc intervalu). Dále je nutno doplnit prostý skiografický zadopřední snímek srdce a plic (k vyloučení výpotků či plicních infiltrátů) a ultrazvukové vyšetření břicha (možné patologické nálezy zahrnují hepatosplenomegalii, lymfadenopatii, ascites či rozšíření střevní stěny).

Návrh vstupního vyšetřovacího programu u pacientů se suspektním PIMS-TS shrnuje tabulka 2.

Diagnostika

Existuje několik diagnostických přístupů pro PIMS-TS, resp. MIS-C (6, 13, 14). V praxi se jeví jako nejvýhodnější diagnostická kritéria stanovená Světovou zdravotnickou organizací (WHO) (Obr. 1). Vyžadují splnění pěti bodů: minimálně tří denního trvání horečky u pediatrického pacienta, elevaci zánětlivých parametrů při absenci jiné zjevné infekční příčiny, průkazu COVID-19 v anamnéze nebo kontakt s COVID-19 pozitivním jedincem a zároveň přítomnost některých dalších klinických či laboratorních projevů (13).

Diferenciálně diagnostické úskalí přináší zejména vyloučení jiné infekční příčiny obtíží (sepse jakékoli etiologie, syndrom toxického šoku, myokarditida, meningitida apod.). Stejně tak je nutno odlišit akutní průběh nemoci COVID-19. U symptomatických dětí s COVID-19 obvykle dominují respirační příznaky, které jsou naopak u PIMS méně časté. Kromě infekčních příčin mohou průběh PIMS-TS napodobovat i autoimunitní nemoci (systémová forma juvenilní idiopatické artritidy, systémový lupus erythematosus a systémové

vaskulitidy) či malignity (leukemie), ale i další diagnózy, jako například hemofagocytující lymfocytóza.

Terapie

V současné době není k dispozici dostatek podkladů pro stanovení optimálního léčebného postupu. Léčba proto musí být volena na základě zhodnocení klinických a laboratorních parametrů a jejich dynamiky. Základní principy terapie vycházejí z léčby závažně probíhající Kawasakiho nemoci, nejsou s ní však totožné. Pacienty s podezřením na PIMS-TS je třeba hospitalizovat na pracovišti, na kterém je možná specializovaná dětská multioborová péče, včetně péče intenzivní a resuscitační, s možností přístrojové podpory či náhrady orgánových funkcí. Nutná je tak spolupráce dětského intenzivisty a kardiologa, výhodná je možnost konzultace imunologa, revmatologa a infektologa (8).

Iniciální léčba se zakládá na podání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v dávce 2 g/kg nitrožilně během 12 h (s výpočtem na optimální tělesnou hmotnost, max. 100 g). V případě známek srdečního selhání lze dávku IVIG rozdělit na 2 × 1 g/kg a aplikovat postupně v průběhu 48 h (15). Stejnou dávku lze opakovat při selhání iniciální terapie (tj. trvající klinické a laboratorní známky zánětu > 36 h po ukončení první infuze IVIG). Selhání iniciální terapie se objevuje až u čtvrtiny pacientů (16).

Ve většině případů bývá paralelně zahajována terapie kortikosteroidy. Ty jsou indikovány v úvodní fázi terapie u pacientů v šokovém stavu, u pacientů s „Kawasaki-like“ symptomy (úplná i neúplná forma) majícími zároveň rizikový faktor rezistence na IVIG (postižení koronárních arterií se Z-skóre ≥ 2,5, věk pod 1 rok) a u pacientů s MAS. Podání kortikosteroidů v iniciální fázi terapie lze však zvážit i u klinicky méně závažných stavů. U pacientů, kteří nejsou léčeni kortikosteroidy od úvodní fáze, se přidávají do terapie v případě selhání léčby s IVIG (14).

Obvykle se užívá methylprednisolon, u těžkého až život ohrožujícího stavu v dávce 10–30 mg/kg/den (max. 1 g) nitrožilně v jedné denní dávce na tři dny s následnou deeskalací dávky na perorálně podávaný prednison (2 mg/kg/den, max. 60 mg/den). Tato léčba se postupně vysazuje po odeznění klinických

Tab. 2. Návrh vstupního vyšetřovacího programu u pacientů se suspektním syndromem multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaným s COVID-19 u dětí (PIMS-TS)

| |
|---|
| Hematologie, biochemie |
| KO + dif. |
| Koagulace (koagulační časy, fibrinogen, D-dimery) |
| Sedimentace |
| Na, K, Cl, Ca, P, ALP, AST, ALT, GGT, bilirubin, LDH, CB, albumin, urea, kreatinin, TAG, lipáza, glykemie, myoglobin, CK, NT-proBNP, troponin, CRP, ferritin, prokalcitonin |
| Krevní plyny a ABR, vč. laktátu |
| Moč chemicky a morfoloicky |
| Imunologie |
| Humorální imunita |
| IgG, IgA, IgM, IgD, C3, C4 |
| Event. CIK, ANA, ANCA, ENA |
| Mikrobiologie |
| Výtěr z krku a rektu |
| Moč |
| Hemokultury |
| PCR a serologie SARS-CoV-2 |
| Event. aspirát z DC, likvor |
| Event. serologie CMV, EBV, adenoviry, enteroviry, borelie |
| Event. PCR respirační viry |
| Ostatní |
| ECHO |
| RTG S+P |
| UZ břicha |

projevů a normalizaci zánětlivých parametrů během 2–3 týdnů (15). U méně těžkých stavů lze v úvodu podat methylprednisolon 2 mg/kg/den nitrožilně, taktéž po zlepšení stavu s deeskalací na perorální prednison.

U pacientů s nedostatečnou odpovědí na základní léčbu s IVIG a kortikosteroidy je indikována biologická léčba blokadou interleukinu-1 přípravkem anakinra. Dávkování, způsob podání a délka podávání jsou vysoce individuální a patří do rukou pracoviště, které má s podáváním této léčby zkušenosti (15).

Nedílnou součástí terapie pacientů s PIMS-TS jsou antitrombotika. PIMS-TS je výrazně prokoagulační stav, proto je nízkomolekulární heparin (LMWH) doporučován u všech pacientů (9, 17). Cílová koncentrace anti-Xa by měla být v profylaktickém rozmezí, v případě prokázané trombózy pak v terapeutickém pásmu (17). Antiagregační terapie s kyselinou acetylsalicylovou závisí na tíži projevů. Při splnění kritérií Kawasakiho nemoci se doporučuje iniciální protizánětlivá dávka 30–50 mg/kg/den (rozděleně po šesti hodinách) s následnou redukcí na 3–5 mg/kg/den 48 h po poklesu

teplot (17). U ostatních pacientů lze podávat jen antiagregační dávku 3–5 mg/kg/den, max. 80 mg/den (15). U jedinců s významnou trombocytopenií ($< 80 \times 10^9/l$) je vhodný individuální postup po domluvě s hematologem.

Do negativního průkazu bakteriální infekce se doporučuje podávat širokospektrá antibiotika, antivirotika se standardně neindikují (18).

Při hypotenzi je za předpokladu normální srdeční funkce vhodná objemová resuscitace. V případě nedostatečné odpovědi na podaný objem jsou nutné vazopresory. Jelikož je často přítomen různý stupeň myokardiální dysfunkce, jsou podávána těž inotropika. V terapii tak přichází v úvahu dopamin, noradrenalin, adrenalin,

vazopresin, dobutamin, levosimendan či milrinon. U těchto pacientů je pak nutné invazivní zajištění včetně invazivního hemodynamického monitoringu (6, 14). V případě šoku refrakterního k terapii je indikováno zahájení extrakorporální membránové oxygenace (ECMO).

Závěr

PIMS-TS představuje vzácnou, ale závažnou komplikaci po nákaze SARS-CoV-2, se kterou se již v současné době setkáváme i v České republice. Včasná a správná diagnostika a stejně tak časné zahájení adekvátní terapie je stěžejní, neboť jinak je onemocnění spojeno s relativně vysokou morbiditou a mortalitou.

Vzhledem k mnohdy rychlé progresi oběhového selhání je potřebná důsledná monitorace vitálních funkcí se zhodnocením míry možné kardiální dysfunkce.

Stojí za zapamatování

- Pacienti s PIMS-TS jsou většinou doposud zdravé děti bez komorbidit.
- Na PIMS-TS je nutno myslet v diferenciální diagnostice u pediatrického pacienta s horečkou nejasné etiologie a významnou elevací zánětlivých parametrů.
- Primárně však nezapomínat na vyloučení jiné (ne)infekční příčiny (zejména neuroinfekce/urosepsy/myokarditidy a jiné).

LITERATURA

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145 (6): e20200702.
2. Mihalopoulos M, Levine AC, Marayati NF, et al. The Resilient Child: Sex-Steroid Hormones and COVID-19 Incidence in Pediatric Patients. *J Endocr Soc* 2020; 4 (9): bvaa106.
3. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10239): 1771–1778.
4. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4 (9): 669–677.
5. Centres for Disease control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [Internet]. Dostupné: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>.
6. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020; 20 (11): e276–e288.
7. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094.
8. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4 (9): 669–677.
9. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324 (3): 259–269.
10. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383 (4): 334–346.
11. 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; 15: 1–16.
12. Muniz JC, Dummer K, Gauvreau K, et al. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6 (2): 239–244.
13. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. Dostupné: <https://www.who.int/publications/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
14. Lawrensia S, Henrina J, Wijaya E, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic. *SN Compr Clin Med* 2020; 22: 1–9.
15. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology clinical guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in children associated with SARS-CoV2 and hyperinflammation in COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheum* 2020; 11: 1791–1805.
16. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094.
17. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalised for COVID-19 – related illness. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 3099–3105.
18. Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; S2352-4642(20) 30304-7.