

Postcovidové obtíže u dětí a mladistvých

MUDr. Jan David, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Šárka Fingerhutová³

¹Soukromá pediatriká a nutriční ambulance, Praha

²Oddělení dětské intenzivní medicíny, Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

³Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Při snižující se incidenci nového koronavirového onemocnění (covid-19) se v pediatrické praxi stále častěji setkáváme s jeho nej-různějšími tzv. postcovidovými projevy. Spíše než multisystémový zánětlivý syndrom (tzv. PIMS-TS) se nyní u dětí a mladistvých vyskytují různé polyvalentní potíže, které jsou covidu-19 přisuzovány. Hovoří se o tzv. postcovidovém syndromu. Spektrum post-covidových obtíží je velmi široké a nezbyvá než pečlivé přehodnocení všech okolností a zvážení široké diferenciální diagnostiky s cílem vyloučit jiná možná organická onemocnění. Niže předkládaný článek se věnuje postcovidovým obtížím u dětí a mladistvých, praktickému přístupu vyšetření pacienta, včetně široké diferenciální diagnostiky.

Klíčová slova: covid-19, postcovidový syndrom, pediatrie.

Postcovid sequelae in children and adolescents

In paediatric practice, the decreasing incidence of novel coronavirus disease (covid-19) is associated with a wide variety of postcovid symptoms. In addition to the multisystem inflammatory syndrome (PIMS-TS), children and adolescents are more likely to experience various, often polyvalent disorders that are attributed to covid-19. There is talk of the so-called postcovid syndrome. Many different symptoms can be included under its definition, however, it is always necessary to think about the exclusion of other organics. The presented article deals with postcovid symptoms in children and adolescents, practical procedure and differential diagnosis.

Key words: covid-19, postcovid syndrome, paediatrics.

Úvod

Akutní infekce SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) představovala během pandemie covidu-19 (*Coronavirus disease 2019*) pro pediatrickou populaci (ve srovnání s dospělou) spíše okrajový problém. V současné době se však v každodenní praxi čím dál častěji setkáváme s různými postcovidovými projevy nejen dospělých, ale i dětí a mladistvých. Obecná prevalence těchto symptomů je v dětském věku variabilní, průměrně kolem 25 % (1). Obvykle se jedná o polyvalentní, špatně objektivizovatelné a těžko uchopitelné obtíže. Často je navíc mezi koronavirovou nákazou a rozvojem symptomů patrná pouhá časo-

vá souvislost. Stanovení souvislosti příčinné proto nemusí být zdaleka tak jednoduché. Před definitivním konstatováním diagnostických závěrů je nutné si uvědomit nejen definice jednotlivých termínů, ale především zvážit širokou diferenciální diagnostiku těchto stavů a vyloučit jejich jiné možné příčiny.

V dalším textu budeme respektovat recentní terminologii vydanou britskými odbornými institucemi (*National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Intercollegiate*

Guidelines Network, Royal College of General Practitioners), které postcovidové následky rozdělují dle trvání příznaků na akutní, subakutní a chronické (tzv. post-covidový syndrom) (Tab. 1) (1, 2).

Akutní infekce

Navzdory vysoké nakažlivosti viru SARS-CoV-2 tvořili pediatričtí pacienti během pandemie covidu-19 jen 1–5 % všech diagnostikovaných nemocných (3). Zdá se, že nižší incidence

Tab. 1. Rozdělení následků covidu-19 (1, 2)

Typ	Délka trvání příznaků
Akutní infekce	≤ 4 týdny
Subakutní infekce	4–12 týdnů
Chronické projevy (tzv. postcovidový syndrom)	> 12 týdnů

MUDr. Jan David, Ph.D.

Soukromá pediatriká a nutriční ambulance, Praha
vzdelavani@drdavid.cz

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(5):287-290

Článek přijat redakcí: 23. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2023

u dětí vycházela ze samotné patogeneze vzniku covidu-19. Mladší jedinci mají totiž nižší počet receptorů (angiotensin konvertující enzym – ACE2 a transmembránová serinová proteáza 2 – TMPRSS2) nutných pro vstup virionu beta koronavirovu do nitra buňky (4). Tento fakt zřejmě redukuje efektivní infekční dávku, čímž snižuje riziko klinicky významného, resp. závažného průběhu samotné infekce. Závažnost průběhu infekce u dětí může také v prvních letech života snižovat jejich tymocytární aktivita. Etiopatogeneticky totiž dochází k napadání CD 26+ T-lymfocytů beta koronavirovem, jejich apoptóza a výsledné lymfopenie. U malých dětí s ještě aktivním tymem mohou být tyto zaniklé T-lymfocyty zřejmě efektivně nahrazeny, zatímco starší jedinci s atrofovaným brzlíkem možnost tohoto reparativního mechanismu do významné míry ztrácí (8).

Pokud se u dětí covid-19 již rozvine, většinou se (ve srovnání s dospělou populací) jedná o onemocnění s mírnými respiračními či gastrointestinálními příznaky (5). Významným rizikovým faktorem je obvykle přítomnost komorbidit, které přispívají k vyšší pravděpodobnosti nepříznivého průběhu nemoci (především přidružená kardiovaskulární, endokrinní, respirační a neurologická onemocnění) (6). V České republice byli evidováni i dětské pacienti s vážným průběhem infekce SARS-CoV-2, obvykle se jednalo o obézní jedince či děti v pásmu nadváhy nebo pediatrické pacienty s dalšími přidruženými komorbiditami (7).

Subakutní infekce

Ve většině případů odeznívají příznaky akutní infekce SARS-CoV-2 do čtyř týdnů. O tzv. subakutní infekci hovoříme, pokud obtíže přetrvávají v období 4–12 týdnů (1, 2). Tato varianta je obvykle charakterizována pozvolnějším dozníváním příznaků akutní infekce, přičemž nebyla prokázána souvislost mezi závažností primární infekce a jejími protrahovanými projevy (9). Nejčastěji udávanými obtížemi jsou respirační příznaky, konkrétně se jedná o kašel, bolest na hrudi, dušnost, rýmu a bolest v krku. Fibrotické plicní změny, častěji popisované u dospělých, jsou u dětí naopak vzácné (1). Mezi další subakutní obtíže jsou obvykle řazeny ztráta čichu a chuti, únava, kognitivní dysfunkce (nesoustředěnost) a bolest hlavy (1, 9, 10) – u těchto příznaků

již vzniká částečný překryv s postcovidovým syndromem (viz dále).

Za rizikové faktory rozvoje subakutních (a eventuálně chronických) projevů se považuje zejména obezita, úzkost a dušnost v anamnéze pacienta, dle některých studií pak také ženské pohlaví (1). Přesná patofyziologie však není dosud přesně známa. Předpokládáné mechanismy vzniku subakutních obtíží zahrnují přetrvávání infekčního agens v organismu a poškození tkání citlivých na koronavirus. V patogenезi může hrát roli přítomnost perivaskulárního zánětu a vznik drobných mikrotrombů s možností jejich embolizace. Nelze vyloučit ani roli další faktorů, jako je již existující komorbidita, stav výživy, snížená fyzická aktivita, sociální izolace a jiné (1).

Chronické projevy (tzv. postcovidový syndrom)

Termín postcovidového syndromu byl Světovou zdravotnickou organizací (WHO) vymezen pro ty případy, u kterých obtíže přetrvávají nebo se objevují nové až 12 týdnů od nákazy SARS-CoV-2, trvají kontinuálně minimálně dva měsíce a zároveň pro jejich vznik nebylo nalezeno jiné uspokojivé vysvětlení (11). Patogeneticky se zde zřejmě uplatňuje přetrvávající zánětlivá odpověď po primární infekci a imunologické poškození tkání, které je již nezávislé na primární infekci (cestou tzv. cytokinové bouře). Toto tvrzení bylo podpořeno nálezem vyšších sérových koncentrací prozánětlivých působků – interleukinu (IL)-6 a IL-1β u některých nemocných dětí s udávanými postcovidovými obtížemi (12).

Nejčastěji udávanými chronickými projevy jsou únava, přetrvávající dechové obtíže (kašel, dušnost), bolesti hlavy, závratě, poruchy spánku, poruchy soustředění, bolesti břicha, myalgie a artralgie (1, 13). Je však nutné upozornit na fakt, že u většiny publikovaných studií chybí kontrolní skupiny, a je tedy patrná pouze časová souvislost mezi koronavirovou nákazou a rozvojem udávaných obtíží, nikoliv souvislost příčinná. Publikované práce, které kontrolní skupiny naopak zahrnovaly, prokazují, že frekvence většiny hlášených přetrvávajících příznaků je podobná u SARS-CoV-2 pozitivních případů i kontrol (14). Recentní publikovaná metaanalýza u dětí po covidu-19 prokázala vyšší riziko výskytu pouze pro per-

zistující dušnost, anosmii/ageuzii a horečku, u ostatních udávaných obtíží nebyl signifikantní rozdíl oproti kontrolní skupině statisticky potvrzen (15).

Léčba většiny přetrvávajících postcovidových projevů je symptomatická a podpůrná. V rámci diagnostického procesu je vždy nutné vyloučit jinou možnou příčinu stavu a tu pak eventuálně léčit kauzálně.

Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi

Ve výčtu postcovidových obtíží nelze opomenout tzv. syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s infekcí SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (*Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS*), někdy také nazývaný multisystémový zánětlivý syndrom (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C*). PIMS-TS je závažné akutní onemocnění dětí a dospívajících, které se rozvíjí obvykle za dva až šest týdnů po prodělání infekce SARS-CoV-2. Jeho podstatou je dysregulace imunitní odpovědi organismu na SARS-CoV-2 a vznik těžké multisystémové zánětlivé reakce. Klinicky nejzávažnější je postižení kardiovaskulárního aparátu. Při nepříznivém průběhu může dojít až k obrazu multiorgánového selhání. Etiologie onemocnění je multifaktoriální. Svoji roli v patogenезi sehrávají T-lymfocyty i autoprotilátky. Důvody vzniku autoreaktivních protilátek a imunokomplexů mohou být mnohé. Kromě role mikrobních mimikry je zvažována i genetická predispozice jedinců vedoucí k eskalované imunitní odpovědi doprovázené vznikem cytokinové bouře (16, 17).

Z výše uvedeného vyplývá, že PIMS-TS vnímáme tedy spíše jako komplikaci covidu-19 charakteru opožděné imunitní reakce u geneticky predisponovaných jedinců, nejedná se již o projev infekce samotné. Svým průběhem se, na rozdíl od jiných covidových následků, může manifestovat jako závažné až život ohrožující onemocnění. Syndrom má jasně definovaná diagnostická kritéria a léčebný postup (16, 17). V České republice bylo evidováno více než 400 případů PIMS-TS, žádný z nich nebyl fatální (18).

Důsledky protipandemických opatření

Negativní dopady pandemie covidu-19 na zdraví populace jsou zřejmě a nepochybně-

né. Kromě důsledků samotné infekce se však objevily i jiné nepříznivé účinky pandemie, jako je eskalovaný strach z nákazy (tzv. koronafobie) či následky asociované s jednotlivými protiepidemickými opatřeními (19, 20). Mezi ty nejvýznamnější patřilo jistě omezení sociálních kontaktů a volnočasových aktivit, změna zavedených životních stereotypů a v neposlední řadě též omezení školní docházky (21). Školní rutina představuje mimo jiné důležitý tzv. copingový mechanismus pro dětské pacienty s duševním onemocněním (22). Její absence se tedy mohla a může podílet na nárůstu duševních obtíží nejen pacientů s touto komorbiditou, ale i u ostatních dosud zdravých dětí a mladistvých.

Vedle negativních psychosociálních dopadů jsou popisovány i další somatické změny dětské populace. Nejčastěji se v kontextu redukce pohybové aktivity a nárůstu obezitogenního prostředí při distanční výuce uvádí vyšší incidence dětské obezity (23, 24). Odlišit, zda jsou zejména neurobehaviorální příznaky u dětí po prodělaném covidu-19 způsobeny infekcí nebo se jedná o důsledek samotných protipandemických opatření může být obtížné.

Praktický přístup k pacientovi

Pátrání po postcovidových obtížích se doporučuje realizovat u všech jedinců s anamnézou infekce SARS-CoV-2 v časovém rozmezí mezi 4.–12. týdnem od proděláním infekce. Důležitý je aktivní přístup lékařů primární péče a zejména cílené vyhledávání rizikových pacientů ve vlastní evidenci (tj. oběžnících, s anamnézou úzkosti či dušnosti, event. s ženským pohlavím). Iniciálně je vhodná detailní sumarizace anamnézy cílená především na komorbiditu přítomné před

Tab. 2. Diferenciální diagnostika vybraných postcovidových obtíží (kromě PIMS-TS) (1)

Projev	Diferenciální diagnostika
Kašel	Aspirace, asthma bronchiale, chronické intersticiální plicní onemocnění, GERD, cystická fibróza, pertusis, TBC, tumor, psychogenní kašel
Bolest na hrudi	GERD, eozinofilní ezofagitida, spontánní pneumothorax, asthma bronchiale, arytmie, sub/luxace žebra, Tietzův syndrom, panická porucha, úzkostné stavy
Dušnost	Aspirace, asthma bronchiale, spontánní pneumothorax, chronické plicní intersticiální onemocnění (např. při chronické granulomatóze, GPA, EGPA), anémie, lymfom
Rýma	Alergická rýma, cizí těleso, vaskulitidy (GPA, EGPA)
Bolest v krku	Chronická tonzilitida, kandidóza, infekční mononukleóza, peritonizilární absces, lymfadenopatie, GERD
Anosmie/ageuzie	Nosní polypy, chronická sinusitida (alergie, cystická fibróza), atrofická rinitida, poškození čichového epitelu (GPA, Sjögrenův syndrom), tumor mozku, roztroušená skleróza
Horečka	Jiné infekční onemocnění, méně časté vyvolavatele při komorbiditách (např. imunodeficit), systémová JIA, SLE, JDM, vaskulitidy (GPA, EGPA, polyarteritis nodosa), sarkoidóza, autoinflamatorní onemocnění (syndromy periodické horečky – např. TRAPS, CAPS), IBD, chronická granulomatóza, leukemie, Münchausen syndrom či Münchausen by proxy
Únava	Infekční mononukleóza, hypothyreóza, anémie, leukemie, SLE, Sjögrenův syndrom, syndrom obstrukční spánkové apnoe, syndrom neklidných nohou, syndromy chronické bolesti
Poruchy soustředění	Porucha pozornosti s hyperaktivitou, nedostatek spánku, refrakční vady, deficit železa, hypoglykemie, deprese
Bolest hlavy	Refrakční vada, migréna, sinusitida, arteriální hypertenze, vaskulitida CNS, neuritida optiku, pseudotumor cerebri, nádor CNS, neuroborelióza, skolióza, kraniocervikální syndrom
Poruchy spánku	Syndrom obstrukční spánkové apnoe, oxyuriáza, noční svědění při ekzému, porucha pozornosti s hyperaktivitou, syndrom neklidných nohou, syndromy chronické bolesti
Bolesti břicha	Celiakie, IBD, GERD, funkční zácpa, syndrom dráždivého tračníku, oxyuriáza, hereditární angioedém, dysmenorea, ovariální cysty
Myalgie, parestezie	Postinfekční rhabdomyolýza, myopatie, vč. autoimunit, minerálová dysbalance, SLE, systémová skleróza, JDM, TRAPS, hypertyreóza, růstové bolesti, syndromy chronické bolesti
Artralgie	Systémová autoimunitní onemocnění (JIA, SLE, IBD), leukemie, Perthesova nemoc, epifyzeolýza capitis femoris, M. Osgood Schlatter, hypermobilita, růstové bolesti, syndromy chronické bolesti

Tučně jsou zvýrazněny ty postcovidové obtíže, u kterých byl prokázán statisticky signifikantně vyšší výskyt u dětí po covidu-19.

Vysvětlivky: CAPS – periodické syndromy asociované s kryopyrinem, CNS – centrální nervová soustava, EGPA – eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou, GERD – refluxní onemocnění jícnu, GPA – granulomatóza s polyangiitidou, IBD – nespecifické střevní záněty, JDM – juvenilní dermatomyozitida, systémová JIA – systémová forma juvenilní idiopatické artritidy, SLE – systémový lupus erythematosus, TBC – tuberkulóza, TRAPS – periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor

nákazou SARS-CoV-2, nynějšího onemocnění a zhodnocení definic postcovidových následků (subakutní vs. chronické projevy). Lze také využít různé anamnestické dotazníky zaměřené na přítomnost příznaků postcovidového syndromu (25). Pečlivé fyzikální vyšetření je samozřejmostí.

Další postup u pacientů s postcovidovými příznaky závisí na charakteru jejich obtíží.

Z důvodu absence jednoznačných vědeckých poznatků prokazujících příčinnou souvislost infekce a udávaných postcovidových obtíží je nutno nejprve diferencielně diagnosticky zvážit jiné příčiny těchto stavů. Diferenciální diagnostika je velmi široká a odvíjí se od dominujících příznaků pacienta (Tab. 2) (1). Laboratorně je vhodné zkontrolovat krevní obraz, ledvinové a jaterní parametry, ale také

INZERCE

doplnit mineralogram (včetně Ca, P, Mg), širší zánětlivé parametry (CRP, event. feritin a FW), hladinu kreatininy a tyreoidálních hormonů (FT4, TSH). U dětí s anamnézou covidové pneumonie je doporučeno provést kontrolní skiagram hrudníku. U jedinců s respiračními symptomy je vhodné provedení spirometrie, event. zátěžových testů, včetně šestiminutového testu chůze. U pacientů s neurobehaviorálními projevy bývá nutné neurologické a psychiatrické vyšetření. Všichni takto pozitivně hodnocení jedinci pak vyžadují následnou

dispenzarizaci v pravidelných intervalech, obvykle 3–6–12 měsíců od infekce (eventuálně častěji dle potřeby) (1).

Závěr

Na základě doposud známých studií je obtížné stanovit příčinnou souvislost mezi samotnou infekcí SARS-CoV-2 a udávanými postcovidovými projevy. Odlišit, zda je výskyt především neurobehaviorálních příznaků u dětí po covidu-19 důsledkem infekce nebo protipandemických opatření (uzávěr

škol, omezení sociálních kontaktů apod.), je téměř nemožné. Recentní metaanalýza u dětí po covidu-19 prokázala vyšší riziko výskytu jen pro perzistující dušnost, anosmii/ageuzii a horečku, u ostatních udávaných obtíží se zatím jedná pouze o spekulace. V rámci diagnostického procesu každého pacienta s podezřením na výskyt tzv. postcovidových obtíží je proto nejdůležitější jeho pečlivé vyšetření a vyhodnocení široké diferenciální diagnostiky stavu se snahou vyloučit jiné možné příčiny udávaných symptomů.

LITERATURA

- Kumar P, Jat KR. Post-COVID-19 Sequelae in Children. *Indian J Pediatr.* 2023;8:1-7.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095.
- Dhokach N, Singhal T, Kabra SK, et al. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr.* 2020;87(7):537-546.
- Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2469-2479.
- Williams N, Radia T, Harman K, et al. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr.* 2021;180(3):689-697.
- David J, Pešková Š, Toni L, et al. Vážný průběh akutní infekce SARS-CoV-2 u pacientů na Pediatrické klinice Fakultní nemocnice v Motole. *Ces-slov Pediatr.* 2022;77(3):175-179.
- Gunes H. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? *Eur J Pediatr.* 2021;180(3):983-986.
- Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, et al. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(8):2495-502.
- Warren-Gash C, Lacey A, Cook S, et al. Post-COVID-19 condition and persisting symptoms in English schoolchildren: repeated surveys to March 2022. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):201.
- WHO. Post-covid-19 condition. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>.
- Sante GD, Buonsenso D, De Rose C, et al. Immune profile of children with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (Long COVID). *medRxiv.* 2021 (preprint).
- Molteni E, Sudre CH, Canas LS, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5:708-718.
- Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022;84(2):158-170.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo del Valle NC, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022;12:9950.
- Feldstein L. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA.* 2021;325(11):1074-1087.
- David J, Šibíková M, Jonáš J, et al. Závažná komplikace COVID-19 u dětí: syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi. *Pediatr. praxi.* 2021;22(1):8-11.
- David J, Stará V, Hradský O. Epidemiologie a klinický průběh syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi spojeného s infekcí SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS) v České republice. *Ces-slov Pediatr.* 2022;77(6):333-339.
- Asmundson GJG, Taylor S. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak. *J Anxiety Disord.* 2020;70:102196.
- Shah K, Mann S, Singh R, et al. Impact of COVID-19 on the Mental Health of Children and Adolescents. *Cureus.* 2020;12(8):e10051.
- Ghosh R, Dubey MJ, Chatterjee S, et al. Impact of COVID-19 on children: special focus on the psychosocial aspect. *Minnerva Pediatr.* 2020;72(3):226-235.
- Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(6):421.
- Rundle AG, Park Y, Herbstman JB, et al. COVID-19-Related School Closings and Risk of Weight Gain Among Children. *Obes.* 2020;28(6):1008-1009.
- Martinez-Ferran M, de la Guía-Galipienso F, Sanchis-Gomar F, et al. Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits. *Nutrients.* 2020;12(6):1549.
- Buonsenso D, Di Gennaro L, De Rose C, et al. Long-term outcomes of pediatric infections: from traditional infectious diseases to long Covid. *Future Microbiol.* 2022;17:551-571.