

Multisystémový zánětlivý syndrom u dětí a mladistvých (MIS-C) spojený s covidem-19

MUDr. Jan Forejt, MUDr. Eva Sládková, MUDr. Michal Huml, Ph.D., prof. MUDr. Josef Sýkora Ph.D.
Dětská klinika FN a LF UK Plzeň

Článek pojednává o nové diagnóze v pediatrické populaci v rámci pandemie covidu-19. První část je věnována 2 kazuistikám a zkušenostem s diagnostikou a terapií MIS-C (multisystémový zánětlivý syndrom u dětí a mladistvých) na Dětské klinice Fakultní nemocnice Plzeň, druhá část textu pojednává o etiologii, diagnostice a možnostech terapie MIS-C.

Klíčová slova: MIS-C, PIMS-TS, Kawasaki-like, febrilie, covid-19.

Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-19

Authors present a new syndrome – MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children) in the pediatric population that has emerged within the COVID-19 pandemic. Firstly the authors share their experiences with the syndrome on two report cases. Secondly, etiology, diagnostics and therapy of MIS-C is discussed.

Key words: MIS-C, PIMS-TS, Kawasaki-like, fever, COVID-19.

Úvod

V dětské populaci jsou i přes asymptomatický nebo jen velmi lehký průběh vlastního onemocnění covidem-19 nově popisovány pozdní komplikace označované jako MIS-C (multisystémový zánětlivý syndrom u dětí a mladistvých), nebo také PIMS-TS (pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-19) (1, 2, 3, 4). Ve více než 90 % případů je zjištěna koronavirová infekce etiologie SARS-CoV-2 a to přímou PCR detekcí nebo častěji pozitivním titrem anti-covid-19 protilátek (5). Autoři zde prezentují dva klinické případy s touto novou, dosud neznámou pediatrickou diagnózou, která se objevila v rámci pandemie covidu-19. Cílem je rozšířit nedostatek vědeckých poznatků a přispět k současnému praktickému pohledu na diagnostiku a léčbu tohoto závažného, dosud ne zcela rozpoznatelného akutního onemocnění.

Kazuistika 1

V rámci první případové studie prezentujeme 12měsíční, dosud zdravou dívku s nerizikovou anamnézou. Pacientka byla dříve pozitivně testována na SARS-CoV-19 při velmi lehkém klinickém průběhu. 16. den po pozitivním PCR testu došlo k rozvoji febrilních teplot až hyperpyrexie. 20. den byla pro přetrvávání febrilií vyšetřena u registrujícího praktického dětského lékaře, kde byly zjištěny nezvýšené zánětlivé parametry (CRP 14 mg/l), mikrobiologické vyšetření z krku bylo negativní, antibiotická terapie nebyla ordinována. 21. den byla pro trvající febrilní teploty, nově vzniklou nehnisavou konjunktivitidu a výsev makulózního exantému na trupu a dolních končetinách přijata na naši kliniku (Obr. 1, Obr. 2). V laboratorním vyšetření byly zjištěny zvýšené zánětlivé parametry, v krevním obraze trombocytopenie bez anémie, hyperfibrinogenemie, elevace D-dimerů, mírná ele-

vace feritinu, troponinu a zvýšený NT-proBNP (Tab. 1). Protilátky anticovid-19 byly středně zvýšené. Sonografické vyšetření břicha bylo bez pozoruhodností. Echokardiografickým vyšetřením byla zjištěna dilatace koronárních arterií. Pravá koronární arterie (Z-skóre +2,2), levá koronární arterie (Z-skóre -0,2), ramus interventrikularis anterior (Z-skóre +2,8). Vzhledem k naplnění diagnostických kritérií MIS-C (febrilie, konjunktivitis, exantém, kardiální postižení, koagulopatie, elevace zánětlivých parametrů a stav po SARS-CoV-19) byla zahájena terapie antibiotiky, intravenózními imunoglobuliny (IVIG) (2 g/kg) a antiagregační terapie. Pro stacionární laboratorní nález kardiálních markerů a přetrvávající elevaci zánětlivých parametrů byla zahájena pulzní terapie intravenózním kortikosteroidem po dobu 4 dnů (metylprednisolon 10 mg/kg/den). Postupně došlo k normalizaci laboratorních hodnot a regresi kožního a očního nálezu

(Obr. 3). Dívka byla převedena na perorální formu kortikosteroidu (Prednison 1 mg/kg/den) a byla snížena dávka antiagregační terapie. Kortikoterapie byla postupně vysazována (celkem podávána 3 týdny). 31. den byl při kontrolním vyšetření již echokardiografický náález bez dilatace koronárních arterií.

Kazuistika 2

Druhá případová studie pojednává o 9letém, dosud zdravém chlapci. Dle anamnézy byl otec 4 týdny před hospitalizací pozitivně testován PCR výtěrem na covid-19. U chlapce nebylo virologické vyšetření provedeno, byl trvale afebrilní, bez symptomů nemoci. Po 4 týdnech se u chlapce rozvinuly GIT obtíže (bolesti břicha, průjemové stolice), febrilní teploty, oboustranná nehnisavá konjunktivitida, malinový jazyk a bolesti svalů a kloubů. Vstupně byla zjištěna elevace zánětlivých parametrů, hyperfibrinogenemie, zvýšený feritin, elevace D-dimerů, mírná elevace troponinu a výrazně zvýšené NT-pro BNP (Tab. 2). Výtěr PCR-covid-19 byl negativní, imunologické vyšetření s vysokou hladinou IgA a střední hladinou IgG protilátek proti covidu-19. Na sonografickém vyšetření břicha byla popsána hepatosplenomegalie. V terapii byla zahájena aplikace IVIG (2 g/kg), nízkomolekulárního heparinu a cefalosporinu 3. generace. V průběhu 12 hodin došlo k rozvoji systémové hypotenze při lehce až středně snížené funkci levé komory (ejekční frakce 40 %, frakční zkrácení 0,20) s potřebou ionotropní podpory oběhu. Při echokardiografickém vyšetření nebyly koronární arterie postiženy. Vzhledem k rozvoji kardiálního postižení, přetrvávání febrilních teplot a neklesajícím parametrům zánětu byly podány kortikosteroidy ve formě pulzů metylprednisolonu (celkem podáno 6 pulzů – 3 × 10 mg/kg/den, 3 × 5 mg/kg/den). Během 24 hodin odezněly febrilní teploty, postupně se normalizovaly parametry zánětu. Ionotropní podpora byla ukončena po 48 hodinách.

Průběh onemocnění

V dětské populaci je v akutní fázi onemocnění při expozici koronaviru SARS-CoV2 nejčastěji průběh asymptomatický. Při symptomatickém průběhu, patří mezi nejčastější příznaky kašel, horečka nebo gastrointestinální obtíže (průjem, zvracení) (3, 5).

Obr. 1. Bilaterální nehnisavá konjunktivitida (reprodukováno se souhlasem rodičů dítěte)



Obr. 2. Makulózní exantém na trupu



Tab. 1. Laboratorní vyšetření

	Při přijetí	Po aplikaci IVIG	Při dimisi	Fyziologické hodnoty
CRP	34	45	1	< 8 mg/l
IL-6	192,5	129,5	18,6	< 7 ng/l
Trombocyty	90	108	835	150–450 × 10 ⁹ /l
Fibrinogen	5,74		3,17	1,7–4 g/l
D-dimery	> 5,00		1,84	0,09–0,56 mg/l FEU
Feritin	151,9		89	6–81 µg/l
Troponin	31	19	12	< 14 ng/l
NT-proBNP	5 253	4 057	106	< 125 ng/l
Anti-COVID IgA	6,527			> 1,1 pozitivní
Anti-COVID IgG	4,942			> 1,1 pozitivní

Obr. 3. Klinický stav pacientky po dokončení intravenózní terapie (reprodukováno se souhlasem rodičů dítěte)



MIS-C je akutně probíhající onemocnění, které následuje 2–6 týdnů po prodělané expozici koronaviru SARS-CoV2. Některé symptomy připomínají Kawasakiho chorobu. MIS-C může postihovat celou pediatriickou populaci, nicméně nejvíce postižených je ve věkové skupině 4–15 let (medián 8 let), na rozdíl od Kawasakiho choroby, která se manifestuje většinou mezi 2. a 6. rokem života (5, 6, 7). Společně se vyskytují febrilní teploty, konjunktivitida, malinový jazyk s ragádami a faryngitidou. Na rozdíl od Kawasakiho choroby, u které se vyskytují vzácně, téměř u všech pacientů s MIS-C (85,6 %) pozorujeme GIT obtíže (nauzea, zvracení, bolesti břicha průjem). Mezi další symptomy MIS-C patří respirační potíže (50,3 %), nejzávažnější komplikací je u obou syndromů postižení srdce (5, 8, 9, 10). U Kawasakiho choroby může docházet k vývoji dilatací nebo dokonce aneurysmat koronárních arterií, valvulitidě, výjimečně myokarditidě (6). U MIS-C dochází k postižení kardiiovaskulárního systému u 79,3 % případů, nejčastěji se objevuje snížená funkce levé komory (30–55 %), myokarditida (41,4 %), valvulitida nebo menší perikardiální výpotek (22,3 %). Postižení koronárních tepen (dilatace až aneurysmata) je popisováno asi ve 23 %

Tab. 2. Laboratorní vyšetření

	Při přijetí	Po aplikaci IVIG	Při dimisi	Fyziologické hodnoty
CRP	82	98	2	< 8 mg/l
IL-6	159,5	127,9	9,7	< 7 ng/l
Fibrinogen	5,44		2,42	1,7–4 g/l
D-dimery	3,38		0,71	0,09–0,56 mg/l FEU
Feritin	575,7		332,1	6–81 µg/l
Troponin	54	46	24	< 14 ng/l
NT-proBNP	2 583	5 229	323	< 125 ng/l
Anti-COVID IgA	> 10,000			> 1,1 pozitivní
Anti-COVID IgG	6,574			> 1,1 pozitivní

případů. Nejzávažnější komplikací je syndrom toxického šoku s multiorgánovým selháním. Mezi další projevy MIS-C patří polymorfní exantém s olupováním kůže, postižení jazyka, faryngitida (54,9 %), nehnisavá konjunktivitida (49,8 %) a enantém sliznic genitálu. Dále mohou být akutní respirační a neurologické symptomy, postižení ledvin, muskuloskeletální symptomy a rozvoj MAS (Macrophage Activation Syndrome) (8, 9, 10, 11). Nejčastěji dochází k maximu postižení kolem 6. dne od začátku příznaků (12).

Diagnostika

Diagnostická kritéria ke stanovení diagnózy MIS-C určená Světovou zdravotnickou organizací jsou:

1. věk 0–19 let a febrilie trvající více než 3 dny;
2. a zároveň alespoň 2 z následujících:
 - a) nehnisavá oboustranná konjunktivitida nebo erytém dlaní či plosek, exantém, změny na sliznicích (oschlé rty, malinový jazyk, faryngitida, enantém sliznic genitálu),
 - b) hypotenze nebo šok,
 - c) kardiální postižení,
 - d) gastrointestinální obtíže,
 - e) koagulopatie (elevace D-dimerů, prodloužení protrombinového či aktivovaného parciálního tromboplastinového času);
3. a zároveň laboratorní elevace zánětlivých parametrů;
4. a zároveň absence zjevné infekční příčiny;
5. pozitivní epidemiologická anamnéza stran covidu-19 (při asymptomatickém průběhu nemusí být tento bod splněn) (2, 10).

Typické laboratorní nálezy při stanovení diagnózy MIS-C:

- krevní obraz: leukocytóza s neutrofilii a lymfopenií, mírná anémie, v úvodu mírná trombocytopenie;
- koagulace: ↑ fibrinogen, možné prodloužení koagulačních časů, ↑ D-dimerů;
- biochemie: ↑ FW, ↑ CRP, ↑ prokalcitonin, ↑ ferritin, ↓ albumin, ↑ troponin, ↑ NT-proBNP, možné ↑ urey a ↑ kreatininu, hepatopatie, ↑ LDH, ↑ TG (CAVE! – MAS), ↑ laktát (při oběhovém selhání);
- PCR SARS-CoV-2 – může být pozitivní, ale často již bývá vzhledem k fázi onemocnění negativní, proto je vhodná i sérologická diagnostika (průkaz protilátek proti SARS-CoV-2).

Další vyšetření

- ECHO: různý stupeň myokardiální dysfunkce (CAVE! – i při vstupním normálním nálezu možný následný rozvoj dysfunkce, vyšetření echokardiografií je nutné opakovat), postižení koronárních arterií (dilatace/aneurysmata), výpotek či postižení chlopní;
- EKG (např. AV blokády, prodloužení QTc intervalu);
- RTG S + P (výpotek, infiltráty);
- USG břicha (hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, ascites).

Důležitou součástí je vyloučení infekční etiologie (7, 8, 9, 13). Při podezření na MIS-C je vzhledem k možné rychlé změně stavu důležitá hospitalizace na pracovišti, kde je k dispozici jednotka intenzivní a resuscitační péče a dostupný dětský kardiolog.

Terapie

Po stanovení diagnózy je zahájena následující terapie:

1. intravenózní imunoglobuliny;

- dávka 2 g/kg i. v. během 12 hodin (maximální dávka 100 g), v případě známek srdečního selhání lze dávku rozdělit na 2×1 g/kg a aplikovat v průběhu 48 hodin.
 - aplikaci možno opakovat ve stejné dávce při přetrvávání klinických a laboratorních známkách zánětu více než 36 hodin po ukončení první dávky.
2. kortikosteroidy
- možno podat v iniciální fázi při šokovém stavu, při „Kawasaki-like“ symptomech a zároveň při rizikových faktorech rezistence na IVIG (Z skóre šíře koronárních arterií $\geq 2,5$, CRP ≥ 100 mg/l, aspartátaminotransferáza (AST) $\geq 1,67$ μ kat/l, trombocyty $\leq 300 \times 10^9$ /l, neutrofilie $\geq 80\%$, hyponatremie ≤ 133 mmol/l a věk < 1 rok), či po dokončení iniciální terapie IVIG při přetrvávání horeček, neklesajících parametrech zánětu či stacionárním klinickým stavu.
 - dávkování je individuální, při těžkých stavech intravenózně methylprednisolon 10–30 mg/kg/den i. v. v jedné denní dávce (maximální dávka 1 g) po dobu 3 dnů, následně prednison 2 mg/kg/den p. o. v jedné až dvou denních dávkách (max. 60 mg/ dávku) s postupným vysazováním během 2–3 týdnů po odeznění klinických projevů a normalizaci zánětlivých parametrů.
 - u méně závažných stavů methylprednisolon 0,8–2 mg/kg/den i. v. v jedné až dvou denních dávkách, po zlepšení stavu prednison p. o. s postupným vysazováním během 2–3 týdnů po odeznění klinických projevů a normalizaci zánětlivých parametrů.
3. další protizánětlivá terapie
- u pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu s IVIG a kortikosteroidy je indikována biologická léčba bloádou interleukinu-1 přípravkem anakinra.
 - dávkování (obvykle 3–6 mg/kg/den, u zvláště závažných stavů lze až 10–20 mg/kg/den), způsob podání a délka podávání jsou vysoce individuální a patří do rukou pracoviště, které má s podáváním této léčby zkušenosti.
4. antikoagulační terapie
- vzhledem k výraznému prokoagulačnímu stavu je nízkomolekulární heparin doporučován u všech pacientů s MIS-C.
 - cílová koncentrace antiX-a v profylaktickém pásmu (0,2–0,4), v případě prokázané trombózy v terapeutickém pásmu (0,5–1,0).
5. antiagregace
- u pacientů s „Kawasaki-like“ symptomy a zároveň rizikovými faktory rezistence na IVIG (Z skóre šíře koronárních arterií $\geq 2,5$, CRP ≥ 100 mg/l, AST $\geq 1,67$ μ kat/l, trombocyty $\leq 300 \times 10^9$ /l, neutrofilie $\geq 80\%$, hyponatremie ≤ 133 mmol/l a věku < 1 rok) či šokem podávat kyselinu acetylsalicylovou v dávce 30–50 mg/kg/den (rozdělit do 4 dávek) s následnou redukcí na 3–5 mg/kg/den v 1 dávce 48 h po poklesu horečky.
 - u ostatních pacientů podávat jen antiagregační dávku 3–5 mg/kg/den v jedné denní dávce od počátku terapie.
6. antibiotika
- do vyloučení infekční příčiny (např. cefalosporiny 3. generace).
7. antivirotika
- standardně nepodávána.
 - při aktivní infekci (PCR SARS-CoV-2 pozitivně) lze zvážit podávání remdesiviru.
8. ostatní terapie
- plný krystaloidní roztok dle potřeby a ztrát tekutin.
 - při hypotenzi objemová resuscitace při normální srdeční funkci, většinou je spíše potřeba oběhová podpora.
 - antipyretika.
 - diuretika dle potřeby.
 - omeprazol 1–2 mg/kg/den (8, 10, 11, 13, 14).

Závěr

MIS-C je závažné akutní onemocnění objevující se po expozici novému koronaviru SARS-CoV-2. Je nutné mít na paměti tuto novou pediatrickou diagnózu a myslet na ni při horečkách nejasného původu. První manifestací jsou obvykle GIT obtíže, febrilní teploty, kožní a slizniční projevy připomínající Kawasakiho chorobu. Součástí diagnózy může být pozitivní anamnéza kontaktu s covidem-19, a to v rozmezí 2–6 týdnů před prvními projevy. Jedná se o důležitý, ovšem ne vždy dohledatelný průkaz, příkladem může být asymptomatický průběh bez PCR testování. Po splnění diagnostických kritérií je indikována terapie IVIG, kterou lze případně eskalovat o kortikoterapii, a kterou je nutno stratifikovat podle klinického obrazu a závažnosti stavu. Uvedené kazuistiky popisují závažně probíhající MIS-C u 2 dosud zcela zdravých dětí. Naše zkušenosti ukazují, jak je důležitý intenzivní monitoring pacienta pro rychle se měnící klinický stav, parametry krevního oběhu s nutnou oběhovou podporou a možné akutní zhoršení stavu. Varovnými příznaky závažnosti klinického stavu jsou hlavně postižení myokardu, oběhová a respirační nestabilita s hypotenzí. Při kontrolních vyšetřeních u všech zjištěných případů došlo po terapii k normalizaci kardiálního nálezu. Na Dětské klinice FN a LF UK Plzeň jsme zaznamenali do konce března 2021 po vrcholu druhé vlny pandemie 24 případů MIS-C se širokým spektrem klinických projevů a stupněm závažnosti. Otázkou však stále zůstává volba optimálního léčebného režimu MIS-C. Dlouhodobá prognóza stran MIS-C, kardiovaskulárního systému a zejména kvality života je vzhledem k nedostatkům vědeckých informací zatím neznámá a bude vyžadovat další studium.

*Publikace byla podporována
výzkumným grantem Progres Q-39*

LITERATURA

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. [online] American Academy of Pediatrics. 16-3-2020 [cit. 25-1-2021]. Dostupné z: <https://pediatrics.aapublications.org/content/145/6/e20200702>
2. Bahl R, Ayesha de Costa, Diaz J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. In: who.int [online] Ženeva: World Health Organization, 15-5-2020 [cit. 17-1-2021]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
3. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(5): 355–368.
4. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): 1663–1665.
5. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-

- C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In: cdc.gov [online] Atlanta: CDC Health Alert Network, 14-5-2020 [cit. 17-1-2021]. Dostupné z: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
6. Jehlička P, Lád V, Sedláček D. Kawasakiho syndrom. *Pediatr. praxi*. 2008; 9(1): 12–14.
7. Doležel Z, Zejdová V, Jabandžiev P, et al. Kawasakiho choroba - je nalezen specifický laboratorní ukazatel? *Pediatr. praxi*. 2011; 12(2): 121–123.

8. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. [online] *European Journal of Pediatrics*, 10-2-2021 [cit. 21-2-2021]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-021-03993-5>.
9. Pui Y, Day-Lewis M, Henderson L, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J. Clin. Investig.* 2020; 130(11): 5942–5950.
10. Fencel F, Šibíková M, David J. Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí. Doporučený postup ČPS ČLS JEP. *Česko-slovenská Pediatrie*. 2021; 76(1): 4–9. [cit. 24-2-2021] Dostupné z: https://www.pediatrics.cz/content/uploads/2021/01/syndrom-multisystemove-zanetlive-odpovedi-asociovan-y-s-covid-19-u-deti_12_1_2021.pdf
11. Jiang L, Levin M, Irfan O. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(11): 276–288.
12. 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. In: *bmj.com* [online]. *British Medical Journal*, 3-6-2020 [cit. 17-1-2021] Dostupné z: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m2094>.
13. Ramcharan T, Nolan O, Lai CH. Y. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. [online]. *Pediatric Cardiology* 12-6-2020 [cit. 12-2-2021]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-020-02391-2>.
14. Bertoncelli D, Guidarini M, Della Greca, et al. COVID19: potential cardiovascular issues in pediatric patients. *Acta Bio-med.* 2020; 91(2): 177–183.