

Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí

(PIMS-TS, Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2)

Doporučený postup České pediatrické společnosti ČLS JEP

Autoři: doc. MUDr. Filip Fencel, Ph.D., MUDr. Michaela Šibíková, MUDr. Jan David, Ph.D.

Oponenti: doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.,

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.

Úvod

PIMS-TS je závažné akutní onemocnění dětského věku, které se typicky manifestuje 2-6 týdnů po expozici novému koronaviru SARS-CoV-2. Jeho podstatou je systémový zánět postihující především kardiovaskulární aparát, ale může se rozvinout do multiorgánového selhání. V České republice byl větší výskyt PIMS-TS zaznamenán od poloviny listopadu 2020, v odstupu dvou týdnů po 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 mortalitou a morbiditou.

Tento dokument byl vytvořen na základě dostupných informací a odpovídá úrovni poznání v době svého vzniku (12/2020). Nedostatek vědeckých důkazů brání formulaci podrobnějších doporučení, jeho cílem je shrnout základní praktické údaje týkající se diagnostiky a současného pohledu na terapii.

Organizace péče o pacienty s PIMS-TS

Pacienty s podezřením na PIMS-TS je třeba hospitalizovat na pracovišti, kde je k dispozici pediatrická jednotka intenzivní a resuscitační péče (potřeba inotropní podpory až v 50 %, umělé plicní ventilace až 40 % a extrakorporální membránové oxygenace - ECMO v 3-5 %), specializovaná dětská multioborová péče (zejména dětský intenzivista, kardiolog, výhodná je možnost konzultace imunologa, revmatologa a infektologa) a možnost okamžitého podání biologické léčby.

Terminologie

Literatura je nejednotná s ohledem na terminologii i diagnostická kritéria PIMS-TS. Na severoamerickém kontinentu se vžilo označení multisystémový zánětlivý syndrom u dětí (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C*), označení PIMS-TS je používáno spíše evropskými pracovišti.

Diagnóza PIMS-TS

Symptomy onemocnění se částečně překrývají s Kawasakiho nemocí, ale oproti Kawasakiho nemoci mohou postihovat pacienty v celém rozsahu pediatrického věkového období.

Diagnostická kritéria PIMS-TS:

- věk 0-19 let, febrilie ≥ 3 dny;
- a zároveň alespoň 2 z následujících:
 - vyrážka nebo bilaterální nehnisavá konjunktivitida nebo kožní/ slizniční projevy (dutina ústní, ruce nebo nohy),
 - hypotenze nebo šok,
 - známky dysfunkce myokardu, perikarditidy, valvulitidy nebo koronárních abnormalit (podle echokardiografického nálezu nebo zvýšeného troponinu/ NT-proBNP),
 - koagulopatie (prodloužení PT, PTT, elevace D-dimerů),
 - akutní gastrointestinální obtíže (průjem, zvracení nebo bolest břicha);
- a zároveň:
 - elevace zánětlivých parametrů (FW, CRP, prokalcitonin);
- a zároveň:
 - absence zjevné infekční příčiny;
- a zároveň:
 - průkaz COVID-19 v anamnéze nebo kontakt s COVID-19
(komentář autorů: tento bod nemusí být u malého podílu pacientů splněn s ohledem na možný asymptomatický průběh akutního onemocnění a absenci tvorby prokazatelných protilátek).

Klinický obraz – symptomatologie:

Kardiovaskulární symptomy:

- oběhová nestabilita - tachykardie, hypotenze až rozvoj šokového stavu (CAVE! - progresse stavu může být rychlá).

Gastrointestinální symptomy:

- výrazné bolesti břicha, nauzea/ zvracení, průjem.

Mukokutánní symptomy:

- polymorfní exantém/ perineální erytém, erytém/ deskvamace dlaní/ plosek, otok na dorzech rukou a nohou, faryngitida, malinový jazyk, cheilitida, konjunktivální injekce, lymfadenopatie.

Respirační symptomy:

- kašel, tachydyspnoe, desaturace až rozvoj akutní respirační insuficience.

Renální symptomy:

- oligurie/ anurie, klinický obraz akutního poškození ledvin.

Neurologické symptomy:

- bolesti hlavy, podrážděnost/ apatie, meningismus, porucha vědomí, křeče.

Muskuloskeletální symptomy:

- bolesti kloubů/ svalů, klinický obraz artritidy.

Závažnost klinického stavu souvisí zejména s postižením myokardu a oběhovou nestabilitou, vzácně pak s rozvojem MAS (*Macrophage Activation Syndrome*).

Typické laboratorní nálezy:

- krevní obraz: leukocytóza s neutrofilii a lymfopenií, mírná anémie, v úvodu mírná trombocytopenie;
- koagulace: ↑ fibrinogen (↓ při MAS), 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/ aneuryzmata);
 - výpotek, postižení chlopní;
- EKG (změny na EKG - např. AV blokády, prodloužení QTc intervalu);
- RTG S+P (výpotek, infiltráty);
- UZ břicha (hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, ascites).

Terapie

V současné době není k dispozici dostatek podkladů pro stanovení optimálního léčebného postupu u pacientů s PIMS-TS pro široké spektrum klinických projevů a jejich závažnosti. Léčba musí být volena na základě zhodnocení klinických a laboratorních parametrů a jejich dynamiky, tedy stratifikací klinické závažnosti stavu dítěte. Základní principy terapie vycházejí z léčby závažně probíhající Kawasakiho nemoci, nejsou s ní však totožné. Farmakoterapie má následující komponenty, jejichž použití a konkrétní dávkování je vysoce individuální a mělo by být stanoveno na základě multioborového konzília:

1. INTRAVENÓZNÍ IMUNOGLOBULINY (IVIG):

- iniciálně - dávka 2 g/kg i.v. během 12 h (výpočet na optimální tělesnou hmotnost, max. 100 g), v případě známek srdečního selhání lze dávku rozdělit na 2x 1 g/kg a aplikovat postupně v průběhu 48 h;
- stejnou dávku lze opakovat při selhání iniciální terapie (tj. trvající klinické a laboratorní známky zánětu > 36 h po ukončení první infuze IVIG).

2. KORTIKOSTEROIDY:

- indikace:
 1. v iniciální fázi terapie podat u níže uvedených stavů:
 - šokový stav;
 - „Kawasaki-like“ symptomy a zároveň rizikový faktor rezistence na IVIG (Z-skóre šíře koronárních arterií $\geq 2,5$, věk < 1 rok);

- obraz MAS;
- podání kortikosteroidů v iniciální fázi terapie lze však zvážit i u klinicky méně závažných stavů;

2. při selhání úvodní terapie s IVIG;

- načasování podání:

- u těžkých stavů zároveň s první dávkou IVIG v iniciální fázi terapie;
- jinak lze podat až při nedostatečné odpovědi na IVIG;

- dávka:

- těžký až život ohrožující klinický stav - methylprednisolon 10-30 mg/kg/den i. v. v 1 denní dávce (max. 1 g/ dávku), podávat první 3 dny; následně prednison 2 mg/kg/den (max. 60 mg/ dávku) p. o. v 1-2 denních dávkách, postupně vysazovat po odeznění klinických projevů a normalizaci CRP během 2-3 týdnů;
- u méně závažných stavů lze podat methylprednisolon 0,8-2 mg/kg/den i. v. v 1-2 denních dávkách, po zlepšení stavu prednison p. o., postupně vysazovat po odeznění klinických projevů a normalizaci CRP během 2-3 týdnů.

3. DALŠÍ PROTIZÁNĚTLIVÁ TERAPIE:

- u refrakterních stavů inhibitor IL-1 - anakinra 3-6 mg/kg/den i.v. (u zvláště závažných stavů lze až 10 mg/kg/den, CAVE! - riziko hepatopatie a neutropenie);
- do vysazení anakinry nezahajovat snižování dávek kortikosteroidů;
- při selhání této terapie lze po konzultaci s revmatologem/ imunologem zvážit tocilizumab (inhibitor IL-6).

4. ANTIAGREGACE/ ANTIKOAGULACE:

- ANTIAGREGACE:

- u pacientů s „Kawasaki-like“ symptomy a zároveň rizikovými faktory rezistence na IVIG (Z-skóre šíře koronárních arterií $\geq 2,5$, věk < 1 rok), šokem či MAS 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 teplot;
- u ostatních pacientů podávat jen antiagregační dávku 3-5 mg/kg/den v 1 denní dávce od počátku terapie.

- ANTIKOAGULACE:

- PIMS-TS je výrazně prokoagulační stav, nízkomolekulární heparin (LMWH) je doporučován u všech pacientů;
- cílová koncentrace anti-Xa v profylaktickém pásmu, v případě prokázané trombózy v terapeutickém pásmu;
- u významné trombocytopenie ($< 80 \times 10^9/l$) antiagregace a antikoagulace individuálně po konzultaci s hematologem;
- následná dlouhodobá antiagregační/ antikoagulační terapie v souladu s doporučeními pro pacienty s Kawasakiho nemocí.

5. ANTIBIOTIKA, ANTIVIROTIKA:

- ANTIBIOTIKA:

- širokospektrá antibiotika minimálně do negativního průkazu infekce (např. cefalosporin 3. generace);

- ANTIVIROTIKA:

- standardně se nepodává, neexistují důkazy efektivity;
- lze event. individuálně zvážit remdesivir u pacientů s aktivní infekcí (PCR SARS-CoV-2 pozitivní).

6. PODPŮRNÁ TERAPIE:

- omeprazol 1-2 mg/kg/den,
- antipyretika,
- diuretika podle potřeby.

7. TEKUTINY:

- plný krystaloidní roztok (dávka dle bazální potřeby a ztrát);
- objemová resuscitace při hypotenzi (za předpokladu normální srdeční funkce), u většiny pacientů však bez dostatečného efektu, nutná je spíše oběhová podpora;

- **v případě kardiopulmonálního selhání a známek závažné orgánové dysfunkce je indikován časný překlád pacienta na pracoviště s možností komplexní resuscitační péče (zde další terapeutické modalities zahrnují oběhovou podporu, umělou plicní ventilaci, ev. velmi vzácně ECMO).**

Literatura

1. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), Centres for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
2. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, Royal College of Paediatrics and Child Health: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
3. 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. *The Lancet Child and Adolescent Health* 2020. doi:10.1016/S2352-4642(20)30304-7
4. Jiang L, Levin M, Irfan O, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2020, 20:E276-E288.
5. Tam H, El Tal T, Go E, et al. Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19: a spectrum of diseases with many names. *CMAJ* 2020, 192:E1093-6. doi: 10.1503/cmaj.201600
6. 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.
7. Nijman RG, De Guchteneere A, Koletzko B, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. *Front Pediatr* 2020. doi:10.3389/fped.2020.00490
8. 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.

Přílohy

1. Symptomy PIMS-TS (zdroj Up-to-date, 12/2020, dostupné z:

<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome>):

Febrilie (4-6 dnů)	100 %
GIT symptomy (bolest břicha, zvracení, průjem)	60-100 %
Exantém	45-76 %
Konjunktivitida	30-81 %
Slizniční změny	27-76 %
Neurologická symptomatologie (bolest hlavy, letargie, zmatenost)	29-58 %
Respirační symptomatologie (dušnost)	21-65 %
Bolest v krku	10-16 %
Myalgie	8-17 %
Otoky - ruce/ nohy	9-16 %
Lymfadenopatie	6-16 %

2. Klinické nálezy u PIMS-TS (zdroj Up-to-date, 12/2020, dostupné z:
<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome>):

Šok	32-76 %
Splnění kritérií pro Kawasakiho sy.	22-64 %
Myokardiální dysfunkce (ECHO/ nebo elevace Tn/ BNP)	51-90 %
Arytmie	12 %
Respirační selhání	28-52 %
Akutní poškození ledvin	8-52 %
Serozitivity	24-57 %
Hepatitida/ hepatomegalie	5-21 %
Encefalopatie, křeče, koma, meningoencefalitida	6-7 %

3. Laboratorní nálezy u PIMS-TS (zdroj Up-to-date, 12/2020, dostupné z:

<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome>):

Lymfopenie	80-95 %
Neutrofilie	68-90 %
Mírná anémie	70 %
Trombocytopenie	31-80 %
FW	75-80%
Elevace CRP	90-100 %
Elevace PCT	80-95 %
Elevace IL-6	80-100 %
Elevace D-dimeru	67-100 %
Elevace fibrinogenu	80-100 %
Elevace ferritinu	55-76 %
Elevace troponinu	50-90 %
Elevace NT-proBNP	73-90 %
Hypoalbuminémie	48-95 %
Mírná elevace JT	62-70 %
Elevace LDH	10-60 %
Elevace TG	70 %

4. Echokardiografické nálezy - PIMS-TS (zdroj Up-to-date, 12/2020, dostupné z:
<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome>):

Dysfunkce levé komory	31-58 %
Dilatace/ aneuryzmata koronárních arterií	8-38 %

5. Rozdíly Kawasakiho nemoci x PIMS-TS (upraveno podle Toubiana J et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ, 2020):

	Kawasakiho nemoc	PIMS-TS
Věk	6 měsíců - 5 let	4-17 let
Inkompletní forma Kawasakiho syndromu	5-20 %	48 %
GIT 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 %	24 %
Rezistence na IVIG	10-20 %	24 %