

Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí

Doporučený postup České pediatrické společnosti ČLS JEP

V Praze dne 12. 1. 2021

Úvod

Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí (*Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2*, PIMS-TS) je závažné akutní onemocnění dětského věku, které se typicky manifestuje 4-6 týdnů po expozici novému koronaviru SARS-CoV-2. Jeho podstatou je systémový zánět postihující především kardiovaskulární aparát, ale může se rozvinout do multiorgánového selhání [1,2]. 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 [1,2].

Tento dokument byl vytvořen na základě dostupných informací a odpovídá úrovni poznání v době svého vzniku (1/2021). 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 80 %, umělé plicní ventilace až v 50 % a extrakorporální membránové oxygenace - ECMO v 5 %), specializovaná dětská multioborová péče (zejména dětský intenzivista, kardiolog, výhodná je možnost konzultace imunologa, revmatologa a infektologa) a možnost okamžitého podání biologické léčby [1,3].

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) [4], označení PIMS-TS je používáno spíše evropskými pracovišti [3].

Diagnóza PIMS-TS

Symptomy onemocnění se částečně překrývají s Kawasakiho nemocí, ale oproti Kawasakiho nemoci mohou postihovat pacienty v celém rozsahu pediatrického věkového období (Tab. 1) [5].

Diagnostická kritéria PIMS-TS/ MIS-C (Obr. 1) [1,6,7] stanovená Světovou zdravotnickou organizací (WHO) vyžadují splnění těchto bodů:

1. věk 0-19 let a febrilie ≥ 3 dny;
2. a zároveň alespoň 2 z následujících:

- a) exantém nebo bilaterální nehnisavá konjunktivitida/ konjunktivální injekce nebo kožní/ slizniční projevy (dutina ústní, ruce nebo nohy),
 - b) hypotenze nebo šok,
 - c) známky dysfunkce myokardu, perikarditidy, valvulitidy nebo koronárních abnormalit (podle echokardiografického nálezu nebo zvýšeného troponinu/ N terminálního konce natriuretického faktoru, NT-proBNP),
 - d) koagulopatie (prodloužení protrombinového či aktivovaného parciálního tromboplastinového času, elevace D-dimerů),
 - e) akutní gastrointestinální obtíže (průjem, zvracení nebo bolest břicha);
3. a zároveň elevace zánětlivých parametrů (sedimentace, FW; C-reaktivní protein, CRP; prokalcitonin, PCT);
4. a zároveň absence jiné zjevné infekční příčiny;
5. 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 (Tab. 2) [3,5,8-12]: Závažnost klinického stavu souvisí zejména s postižením myokardu a oběhovou nestabilitou, vzácně pak s rozvojem MAS (*Macrophage Activation Syndrome*). Příznaky zahrnují:

- a) Kardiovaskulární symptomy: oběhová nestabilita - tachykardie, hypotenze až rozvoj šokového stavu (CAVE! - progresse stavu může být rychlá).
- b) Gastrointestinální symptomy: výrazné bolesti břicha, nauzea/ zvracení, průjem.
- c) Mukokutánní symptomy: polymorfní exantém/ perineální erytém, erytém/ deskvamace dlaní/ plosek, otok na dorzech rukou a nohou, faryngitida, malinový jazyk, cheilitida, konjunktivální injekce, lymfadenopatie.
- d) Respirační symptomy: kašel, tachydyspnoe, desaturace až rozvoj akutní respirační insuficience.
- e) Renální symptomy: oligurie/ anurie, klinický obraz akutního poškození ledvin.
- f) Neurologické symptomy: bolesti hlavy, podrážděnost/ apatie, meningismus, porucha vědomí, křeče.
- g) Muskuloskeletální symptomy: bolesti kloubů/ svalů, klinický obraz artritidy.

Typické laboratorní nálezy (Tab. 3) [3,9-11]:

- a) Krevní obraz: leukocytóza s neutrofilii a lymfopenií, mírná anémie, v úvodu mírná trombocytopenie.
- b) Koagulace: ↑ fibrinogen (↓ při MAS), možné prodloužení koagulačních časů, ↑ D-dimerů.
- c) Biochemie: ↑ FW (↓ při MAS), ↑ CRP, ↑ PCT, ↑ feritin, ↓ albumin, ↑ troponin, ↑ NT-proBNP, možné ↑ urey a ↑ kreatininu, hepatopatie, ↑ laktátdehydrogenázy, ↑ triacylglycerolů (CAVE - MAS), ↑ laktát (při oběhovém selhání).
- d) 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).

Zobrazovací a ostatní vyšetření – typické nálezy [8,13]:

a) Echokardiografie (Tab. 4) [3,5,13]:

- různý stupeň myokardiální dysfunkce (CAVE! - i při vstupním normálním nálezu možný následný rozvoj dysfunkce, echokardiografické vyšetření je nutné opakovat);
- postižení koronárních arterií (dilatace/ aneurysmata);
- výpotek, postižení chlopní.

b) Elektrokardiografie (např. atrio-ventrikulární blokády, prodloužení QTc intervalu).

c) Skiografie srdce a plic (výpotek, infiltráty).

d) Ultrazvuk 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 konzilia:

1. INTRAVENÓZNÍ IMUNOGLOBULINY (IVIG):

Iniciálně podat IVIG v dávce 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 [14]. 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 [5].

2. KORTIKOSTEROIDY:

Indikace [14]:

a) V iniciální fázi terapie podat u níže uvedených stavů:

- šokový stav;
- „Kawasaki-like“ symptomy a zároveň přítomnost rizikových faktorů rezistence na IVIG (věk < 1 rok, CRP $\geq$ 100 mg/l, aspartátaminotransferáza (AST) $\geq$ 1,67 μ kat/l, trombocyty $\leq$ 300×10^9 /l, neutrofilie $\geq$ 80 %, hyponatremie $\leq$ 133 mmol/l nebo Z-skóre šíře koronárních arterií $\geq$ 2,5);
- klinické a laboratorní známky MAS (feritin > 684 μ g/l, trombocyty $\leq$ 181×10^9 /l, AST $\geq$ 0,816 μ kat/l, triacylglyceroly $\geq$ 1,6 mmol/l, fibrinogen $\leq$ 3,6 g/l) [15].

b) Při selhání úvodní terapie s IVIG (tj. trvající klinické a laboratorní známky zánětu > 36 h po ukončení první infuze IVIG).

Dávkování:

- a) Těžký až život ohrožující klinický stav - methylprednisolon 10-30 mg/kg/den i. v. v jedné denní dávce (max. 1 g/ dávku), podávat 3 dny; následně prednison 2 mg/kg/den (max. 60 mg/ den) p. o. v 1-2 denních dávkách, postupně vysazovat po odeznění klinických projevů a normalizaci CRP během 2-3 týdnů [14,16].
- b) 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 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 [14].

4. ANTIAGREGACE/ ANTIKOAGULACE:

- a) Antiagregace: u pacientů s „Kawasaki-like“ symptomy a zároveň rizikovými faktory rezistence na IVIG (viz výše), 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 [16]. U ostatních pacientů podávat jen antiagregační dávku 3-5 mg/kg/den (max. 80 mg/den) v jedné denní dávce od počátku terapie [14].
- b) Antikoagulace: PIMS-TS je výrazně prokoagulační stav, nízkomolekulární heparin (LMWH) je proto doporučován u všech pacientů [9,16]. Cílová koncentrace anti-Xa by měla být profylaktická, v případě prokázané trombózy v terapeutickém pásmu [16]. U významné trombocytopenie ($< 80 \times 10^9/l$) je nutno antiagregační a antikoagulační léčbu zahajovat individuálně po konzultaci s hematologem [14]. Následná dlouhodobá antiagregační/ antikoagulační terapie je v souladu s doporučeními pro pacienty s Kawasakiho nemocí [17].

5. ANTIBIOTIKA, ANTIVIROTIKA:

- a) Antibiotika: širokospektrá antibiotika minimálně do negativního průkazu bakteriální infekce (např. cefalosporin 3. generace) [1,17].
- b) Antivirotika: standardně se nepodávají, neexistují důkazy efektivity, lze event. individuálně zvážit podání remdesiviru u pacientů s aktivní infekcí (PCR SARS-CoV-2 pozitivní) [1,18].

6. SYMPTOMATICKÁ/ PODPŮRNÁ TERAPIE:

- a) omeprazol (1-2 mg/kg/den) jen při souběžném podávání vysoce dávkovaných kortikoidů [1,18];
- b) antipyretika;
- c) diuretika podle potřeby.

7. TEKUTINY:

a) Balancovaný krystaloidní roztok (dávka dle bazální potřeby a ztrát) [1].

b) Objemová resuscitace při hypotenzi (za předpokladu normální srdeční funkce), u většiny pacientů však bez dostatečného efektu, nutná je spíše oběhová podpora (adrenalin, noradrenalin, event. dobutamin) [1,7].

Literatura

1. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;20(11):e276-e288.
2. 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 Sep 21;192(38):E1093-E1096.
3. 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 Sep;4(9):669-677.
4. Centres for Disease control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [Internet]. [cited 2020 Nov 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
5. 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 Jun 3;369:m2094.
6. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Nov 29]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
7. Lawrensia S, Henrina J, Wijaya E, Suciadi LP, Saboe A, Cool CJ. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic. *SN Compr Clin Med*. 2020 Oct 22;1-9.
8. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Nov 29]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
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 Jul 21;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 Jul 23;383(4):334-346.
11. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347-358.
12. Nijman RG, De Guchtenaere 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 Aug 28;8:490.

13. 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.
14. 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.
15. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016, 75:481–489.
16. 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.
17. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017, 135(17):e927-e999.
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 Sep 18:S2352-4642(20)30304-7.

Autoři: doc. MUDr. Filip Fencel, Ph.D.¹, MUDr. Michaela Šibíková¹, MUDr. Jan David, Ph.D.¹,
MUDr. Hana Malcová, Ph.D.²

¹ Pediatrická klinika 2. LF a FN v Motole, Praha

² Oddělení revmatologie dětí a dospělých FN v Motole, Praha

Oponenti: doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D., prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.,
prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

Všichni výše uvedení autoři deklarují, že ve vztahu s tímto tématem nejsou v konfliktu zájmů.

Přílohy

Tab. 1. Rozdíly mezi Kawasakiho nemocí a syndromem multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaným s COVID-19 u dětí (PIMS-TS) [5]

Parametr	Kawasakiho nemoc	PIMS-TS
Věk	6 měsíců - 5 let	4-17 let ¹
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 %	24 %
Rezistence na intravenózní imunoglobuliny	10-20 %	24 %
¹ V souborů pacientů hospitalizovaných na Pediatrické klinice FN v Motole bylo věkové rozpětí 1-13 let.		

Tab. 2. Klinické nálezy u syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaného s COVID-19 u dětí (PIMS-TS) [3,5,8-12]

Klinický nález	Četnost
Febrilie (4-6 dnů)	100 %
Gastrointestinální příznaky (bolest břicha, zvracení, průjem)	45-100 %
Kardiovaskulární symptomatologie (echokardiograficky nebo elevace NTpro-BNP/troponinu, arytmie)	12-87 %
Exantém	52-60 %
Konjunktivitida/ konjunktivální injekce	29-45 %
Slizniční změny	27-42 %
Respirační symptomatologie (dušnost, respirační selhání)	21-40 %
Neurologické příznaky (bolest hlavy, zmatenost, křeče, porucha vědomí)	2-30 %
Muskuloskeletální symptomatologie (myalgie, artralgie)	8-20 %
Lymfadenopatie	6-16 %
Otoky - ruce/ nohy	9-16 %
Bolest v krku	10-16 %

Tab. 3. Laboratorní nálezy u syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaného s COVID-19 u dětí (PIMS-TS) [3,9-11]

Laboratorní nález	Četnost
Lymfopenie	80-95 %
Neutrofilie	68-90 %
Anémie	70 %
Trombocytopenie	31-80 %
Vysoká sedimentace erytrocytů (FW)	75-80%
Elevace C-reaktivního proteinu (CRP)	90-100 %
Elevace prokalcitoninu (PCT)	80-95 %
Elevace interleukinu 6 (IL-6)	80-100 %
Elevace D-dimerů	67-100 %
Elevace fibrinogenu	80-100 %
Elevace feritinu	55-76 %
Elevace troponinu	50-90 %
Elevace N terminálního konce natriuretického faktoru (NT-proBNP)	73-90 %
Hypoalbuminémie	48-95 %
Elevace jaterních enzymů	62-70 %
Elevace laktátdehydrogenázy (LDH)	10-60 %
Elevace triacylglycerolů (TAG)	70 %

Tab. 4. Echokardiografické nálezy u syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaného s COVID-19 u dětí (PIMS-TS) [3,5,13]

Dysfunkce levé komory	35-100 %
Dilatace/ aneuryzmata koronárních arterií	6-38 %

Obr. 1. Diagnostická kritéria syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaného s COVID-19 u dětí (PIMS-TS) [1,6,7]

1. Pacient splňuje:

- věk 0-19 let
- febrilie ≥ 3 dny

2. A zároveň alespoň 2 z následujících:

- exantém nebo bilaterální nehnisavá konjunktivitida/ konjunktivální injekce nebo kožní/ slizniční projevy
- hypotenze nebo šok
- známky dysfunkce myokardu, perikarditidy, valvulitidy nebo koronárních abnormalit
- koagulopatie
- akutní gastrointestinální obtíže

3. A zároveň:

- elevace zánětlivých parametrů

4. A zároveň:

- absence jiné zjevné infekční příčiny

5. A zároveň:

- průkaz COVID-19 v anamnéze nebo kontakt s COVID-19