

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/ aneuryzmata);
 - 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 300x10⁹/l, neutrofilie \geq 80 %, hyponatremie \leq 133 mmol/l nebo Z-skóre šíře koronárních arterií \geq 2,5);
 - klinické a laboratorní známky MAS (ferritin > 684 μ g/l, trombocyty \leq 181x10⁹/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 blokádou 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 (< 80x10⁹/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 hypotenzii (za předpokladu normální srdeční funkce), u většiny pacientů však bez dostatečného efektu, nutná je spíše oběhová podpora (adrenalin, noradrenalin, event. dobutamin) [1,7].

Citace:

FENCL, Filip, Michaela ŠIBÍKOVÁ, Jan DAVID a Hana MALCOVÁ. Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí. Doporučený postup ČPS ČLS JEP. Česko-slovenská Pediatrie. 2021, 76(1), 4-9.

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. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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 Pediatriká 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 %

¹V 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 \geq 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