

Multisystémový zápalový syndróm u detí (MIS-C)

Pediatrický zápalový multisystémový syndróm asociovaný so SARS-CoV-2

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI^{1,2,3}

MUDr. Ján Mikler, PhD.²

MUDr. Lenka Kapustová, PhD.²

MUDr. Róbert Ostró⁴

¹ Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin

² Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin

³ Klinika pneumológie a fúzeológie JLF UK a UN Martin

⁴ Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN Košice

- Ochorenie Covid-19 má v rôznych vekových kategóriách variabilný klinický priebeh ako aj potenciálne komplikácie. Na základe mnohých štúdií a klinických pozorovaní sa ukazuje, že takmer **95 – 97 % detí má asymptomatický, prípadne oligosymptomatický priebeh** (pozn.: aj asymptomatické deti šíria vírus do svojho okolia).
- Medzi detskými a dospelými pacientami existuje veľa rozdielov z hľadiska priebehu, zastúpenia príznakov, úmrtnosti, či pridružených komplikácií. Ťažký priebeh ochorenia pozorujeme predovšetkým u detí s pridruženými komorbiditami (diabetes, obezita).
- Potencionálne život-ohrozujúcou komplikáciou prekonanej infekcie vírusom SARS-CoV-2 u detí je rozvoj signifikantnej imunopatologickej systémovej zápalovej odpovede s pestrými klinickými prejavmi, ktoré korelujú s rozsahom orgánového postihnutia. Tento stav dostal v úvode označenie **PIMS-TS – pediatrický zápalový multisystémový syndróm prechodne asociovaný s pandémiou SARS-CoV-2** (*Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporally associated with SARS-CoV-2 pandemic*). WHO ho neskôr preklasifikovala na **MIS-C – Multisystémový zápalový syndróm u detí** (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*).
- Ochorenie môže svojím obrazom pripomínať Kawasakiho chorobu (niekedy sa MIS-C označuje aj ako Kawasaki-like ochorenie), stafylokokový alebo streptokokový syndrómom toxického šoku, baktériovú sepsu, či syndróm aktivovaných makrofágov.
- Ochorenie typicky vzniká s odstupom **2 – 6 týždňov od prekonania infekcie SARS-CoV-2** (nezriedka asymptomatickej). Ide teda o **post-infekčný zápalový syndróm**. V klinickom obraze dominuje **perzistujúca horúčka** (charakteru *febris remittens*), sprevádzaná dominujúcou **gastrointestinálnou symptomatológiou** (akútna bolesť brucha, vracanie, hnačka), často doplnená o **postihnutie kože a slizníc** (bilaterálna non-purulentná konjunktivitída, pleomorfný exantém na trupe, palmo-plantárny erytém, malinový jazyk, presiaknutie podkožia), krčná prípadne mezenterická **lymfadenopatia**. Laboratórny je typický nález **významnej elevácie zápalových markerov** (CRP, IL-6, neutrofília), **trombocytopenia** (čím sa odlišuje od Kawasakiho choroby), **lymfopénia**, **hyperferitinémia** (rádovo menej ako pri syndróme aktivovaných makrofágov/hemofagocytujúcej lymfocytóze). Prítomné môžu byť **neurologické príznaky** (dráždivosť a nepokoj, bolesť hlavy, meningizmus, porucha vedomia), zriedkavejšie aj **renálne postihnutie**.

- Dominantným znakom plne rozvinutého klinického obrazu MIS-C je závažné **postihnutie srdca a ciev** v podobe **akútnej myokarditídy a vaskulitídy (nielen) koronárnych ciev** s rýchlo-progredujúcou akútnou kardiálnou insuficienciou (typická progredujúca elevácia troponínu-T a NTpro-BNP s jednoznačným ECHOcg korelátom). U neliečených pacientov dôjde v priebehu krátkeho časového okna (1 – 2 dni) k **rozvoju šokového stavu** (kombinácia akútneho srdcového zlyhávania a periférnej vazoplégie), pre ktorý je charakteristická ťažko korigovateľná, na volumexpanziu **refraktérna hypotenzia**. Z patofyziologickej podstaty tohto šokového stavu je na jej zvládnutie nevyhnutná **inotropná liečba adrenalinom** (nezačínať noradrenalinom). Základné diagnostické kritériá sú zhrnuté na **obrázku 1**.
- Charakter zápalovej odpovede pri MIS-C vykazuje rozdiely oproti hyperinflamačnej odpovedi (tzv. cytokínovej búrky) typickej pre akútny Covid-19 či iné formy HLH.
- Presná etiopatogenéza tohto novopoznaného stavu je nejasná, ale s určitosťou dominuje vaskulitída - **zápalové postihnutie ciev (vrátane orgánovej mikrocirkulácie) na autoimunitnom podklade**. Úlohu má tak nešpecifická (makrofágy, neutrofilové) ako aj špecifická imunitná odpoveď.
- V závislosti od časového odstupe od prekonanej infekcie nachádzame u detí **pozitívitu protilátok IgG (niekedy ešte aj IgM) proti SARS-CoV-2**. RT-PCR test a antigénové testy na SARS-CoV-2 sú už obvykle negatívne.
- Nevyhnutné je **včasné rozpoznanie MIS-C a neodkladná aplikácia potrebnej farmakoterapie**.
- V liečbe imunopatologickej podstaty MIS-C je nevyhnutná **skorá aplikácia intravenózných imunoglobulínov (v kumulatívnej dávke 2 g/kg), kyseliny acetylsalicylovej** (pri koronárnom postihnutí, pri rešpektovaní známych kontraindikácií vrátane trombocytopenie), **systémových kortikoidov** (pri nedostatočnej odpovedi na IVIg), **nízkomolekulárneho heparínu** (v profylaktickej alebo terapeutickej dávke v závislosti od hodnoty D-dimérov). Odporúča sa aj **empirická antibiotická liečba**, minimálne do vylúčenia infekčnej príčiny daného stavu. V súčasnosti sa skúšajú aj niektoré **biologiká** (anti-IL1R – anakinra prípadne anti-IL6R – tocilizumab).
- Dieťa následne ostáva v dispenzári kardiológa, imunológa prípadne reumatológa.
- V ostatnom čase sa objavujú aj zmienky o podobnom stave u dospelých – **MIS-A – Multisystémový zápalový syndróm u dospelých** po infekcii SARS-CoV-2.

Literatúra:

- Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children. Acta Paediatr 2020;109:1082-1083.
- Cheung EW. et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. JAMA 2020;324:294-296.
- Consiglio CR. et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. Cell 2020;183:968-981.
- Ebina-Shibuya R. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with COVID-19: insights from simultaneous familial Kawasaki diseases cases. Inf J Infect Dis 2020;97:371-373.
- Harwood R. 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 2021 [in press].
- Jiang L. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis 2020;20:e276-e288.

- Kabeerdoss J. et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. Rheumatol Int 2021 [in press].
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr 2020;109:1088-1095.
- Olekšák F., Jeseňák M. et al. Pediatrický zápalový multisystémový syndróm asociovaný s COVID-19. Alergie 2020;23:175-179.
- Oualha M. et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. Arch Pédiatr 2020;27:235-238.
- Sokolovsky S. et al. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adults. Am J Emerg Med 2021;39:253.e1-253.e2.
- Tanner T. et al. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. Paediatr Respir Rev 2020;35:81-87.
- Venturini E. et al. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Disease. It J Pediatr 2020;46:139.

Obrázok 1: Navrhované diagnostické kritériá pre PIMS-TS/MIS-C.

