

*KATARZYNA LECH-BADŁAK

PIMS-TS – co o nim wiemy

Paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19 – what we know about it

Oddział Dziecięcy, Miłickie Centrum Medyczne w Miliczu
Kierownik Oddziału: lek. med. Zyta Waniek-Michalak

Summary

Paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19 is a new term that describes the COVID-19-associated multi-system inflammatory syndrome in children, which appeared in medical terminology with the spread of the SARS-CoV-2 pandemic. The connection with a past SARS-CoV-2 infection can usually be demonstrated by means of laboratory and molecular tests. The course of the disease is associated with dysfunction of the immune system, hence the clinical picture may be very similar to Kawasaki disease (initially this syndrome was called 'Kawasaki disease-like'). Cardiac complications, including heart failure, were also observed in PIMS. Therefore, cardiological diagnostics is necessary in every child diagnosed with PIMS.

Moreover, it should be noted that a patient diagnosed with PIMS should be under the supervision of a multidisciplinary team of doctors. Both the treatment of PIMS and the clinical picture are similar to the treatment of Kawasaki disease. It is mainly based on the use of intravenous immunoglobulin, anticoagulants, and sometimes also glucocorticosteroids. After treatment, cardiological control is necessary due to possible complications in the cardiovascular system.

Keywords

PIMS-TS, MIS-C, COVID-19, SARS-CoV-2

WSTĘP

PIMS-TS (ang. *paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19*) to nowy termin oznaczający wieloukładowy zespół zapalny u dzieci związany z COVID-19. Pojawił się on w terminologii medycznej przed kilkoma miesiącami, wraz z rozprzestrzenianiem się pandemii SARS-CoV-2. Do niedawna sądzono, że dzieci zostały stosunkowo łagodnie „potraktowane” przez szalejącą na całym świecie pandemię COVID-19 (1). Pojawienie się jednostki PIMS-TS podaje w wątpliwość tę tezę, choć nadal nie można zapominać, że ok. 80-90% wykrytych przypadków u dzieci ma przebieg łagodny (2). Pierwszy przypadek PIMS-TS odnotowano 7 kwietnia 2020 roku w USA (3), dotyczył on 6-miesięcznego dziecka z objawami choroby Kawasaki oraz dodatnim wynikiem RT-PCR w kierunku COVID-19. Już miesiąc później pierwsze przypadki odnotowano także w Polsce (4). Z uwagi na zwiększenie zapadalności na PIMS-TS w Polsce, wynikające

wprost ze zwiększonej liczby osób zarażonych SARS-CoV-2, każdy lekarz powinien zachować czujność oraz mieć na uwadze możliwość rozpoznania u dziecka PIMS-TS. W październiku 2020 roku została ona wyodrębniona w klasyfikacji ICD-10 jako U 10.9: wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19, nieokreślony.

OBRAZ KLINICZNY

Wieloukładowy zespół zapalny u dzieci związany z COVID-19 (PIMS-TS), nazywany także MIS-C (ang. *multisystem inflammatory syndrome in children*), w swojej nazwie częściowo zawiera definicję, jaką obecnie proponują CDC (5) i WHO (6). Jest to ostry zespół zapalny, z zajęciem wielu narządów, który może prowadzić do szeregu powikłań narządowych, w tym kardiologicznych. Dla pełniejszego obrazu wyodrębniono 6 kryteriów, które mają pomóc w rozpoznawaniu PIMS-TS w Polsce (4).

Według przytoczonych kryteriów powinny być spełnione punkty 1-5 (większość ekspertów uważa, że PIMS-TS należy brać pod uwagę tylko u dzieci z gorączką [7]), natomiast punkt 6 nie jest konieczny do postawienia rozpoznania PIMS-TS (tab. 1). Ujemne wyniki badań w kierunku SARS-CoV-2 nie wykluczają PIMS-TS, należy mieć to rozpoznanie na uwadze zwłaszcza u pacjentów, których stan kliniczny jest ciężki lub się pogarsza, a także silnie wskazuje na PIMS-TS.

BADANIA LABORATORYJNE

U dzieci, które zgłaszają się do szpitala/IP z gorączką oraz innymi objawami, charakterystycznymi dla PIMS-TS, pomocne w rozpoznaniu są następujące badania (7):

- wymaz w kierunku SARS-CoV-2 – RT-PCR lub test antygenowy,
- morfologia krwi obwodowej – możliwa limfopenia i nieznaczna niedokrwistość (8),
- CRP – bardzo wyraźnie podwyższone, zazwyczaj powyżej 100 mg/dl, PCT, OB, ferrytyna, LDH,
- koagulologia (INR, APTT, fibrynogen, D-dimery),
- badania biochemiczne (jonogram – hiponatremia, albuminy – hipoalbuminemia, mocznik, kreatynina, AST, ALT, GGTP),
- enzymy sercowe – NT-proBNP, troponina I,
- gazometria,
- badania mikrobiologiczne (posiew krwi, inne w zależności od wskazań klinicznych),
- przeciwciała przeciw SARS-CoV-2,
- badanie ogólne moczu,
- badania obrazowe:
 - ECHO serca u każdego dziecka z podejrzeniem PIMS-TS! Pierwsze badanie ECHO powinno zostać wykonane jak najwcześniej; należy dokonać oceny tętnic wieńcowych, bowiem u ok. 25% pacjentów rozwijają się tętniaki tętnic wieńcowych, często już w 1. tygodniu choroby (4),
 - USG jamy brzusznej w przypadku objawów „ostrego brzucha” (możliwe pogrubienie ściany jelit, obecność płynu z otrzewnej, powiększenie węzłów chłonnych krezki),
 - RTG klatki piersiowej – jeśli są wskazania, zmiany zapalne mogą występować w płucach nawet pomimo braku objawów ze strony układu oddechowego,
 - EKG 12-odprowadzeniowe u każdego dziecka z podejrzeniem PIMS-TS. Pierwsze badanie EKG powinno być wykonane możliwie szybko po rozpoznaniu PIMS-TS, w toku dalszej obserwacji wskazane są badania kontrolne EKG, w szczególności u osób, u których obecne są wykładniki uszkodzenia mięśnia sercowego.

Każdy pacjent z podejrzeniem PIMS-TS powinien być hospitalizowany!

Tab. 1. Kryteria rozpoznania PIMS-TS

1. Wiek	– 0-18 lat (mediana wieku to ok. 9 lat) (4)
2. Gorączka	– temperatura utrzymująca się przez co najmniej 3 dni, zazwyczaj powyżej 38,5°C
3. Wysokie wykładniki stanu zapalnego	– podwyższone wartości CRP, PCT, fibrynogenu, D-dimerów, LDH, ferrytyny
4. Objawy ze strony co najmniej dwóch narządów lub układów	<ul style="list-style-type: none"> – bóle brzucha, wymioty, biegunka – niedociśnienie, wstrząs, zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, płyn w osierdziu, tętniaki tt. wieńcowych – apatia, drażliwość, aseptyczne ZOMR, niedowład lub porażenie nn. obwodowych, ból głowy o nowym charakterze lub dużym nasileniu – kaszel, duszność, zapalenie płuc, płyn w opłucnej, ból w klatce piersiowej – wysypka, zapalenie spojówek, „truskawkowy język”, suche, czerwone wargi, obrzęk dłoni i stóp – ostre uszkodzenie nerek, białkomocz – koagulopatia
5. Wykluczenie innych przyczyn	Konieczność różnicowania z: <ul style="list-style-type: none"> – posocznicą, zespołem wstrząsu toksycznego, ostrą chorobą wirusową oraz innymi przyczynami infekcyjnymi i toksycznymi – ostrym zapaleniem wyrostka robaczkowego i zapaleniem otrzewnej – chorobami układowymi tkanki łącznej, chorobami rozrostowymi
6. Związek z COVID-19 (obecnie lub w przeszłości)	<ul style="list-style-type: none"> – dodatni wynik RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 – dodatni wynik testu antygenowego w kierunku SARS-CoV-2 – dodatnie przeciwciała w kierunku SARS-CoV-2 – istotny kontakt z chorym na COVID-19 w okresie 4-8 tygodni

CRP (ang. *C-reactive protein*) – białko C-reaktywne; LDH (ang. *lactate dehydrogenase*) – dehydrogenaza mleczanowa; PCT (ang. *procalcitonin*) – prokalcytonina; PIMS-TS (ang. *paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19*) – wieloukładowy zespół zapalny u dzieci związany z COVID-19; RT-PCR (ang. *real time polymerase chain reaction*) – reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym; SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – wirus zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej; ZOMR – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

LECZENIE

- Opieka nad pacjentem z PIMS-TS powinna odbywać się pod okiem wielodyscyplinarnego zespołu (7), z lekarzem chorób zakaźnych lub immunologiem, reumatologiem, kardiologiem i specjalistą intensywnej opieki medycznej dziecięcej.
- Terapią pierwszego rzutu dla wszystkich dzieci jest dożylna immunoglobulina (IVIG) w dawce 2 g/kg, obliczona na podstawie należnej masy ciała:
 - IBW u dziewcząt (kg) = (wzrost [cm] – 100) – 10% tej wartości,
 - IBW u chłopców (kg) = (wzrost [cm] – 100) – 5% tej wartości.
 IVIG można podawać w dawce pojedynczej lub podzielonej w zależności od obrazu klinicznego i czynności serca.
 UWAGA! IVIG należy podawać ostrożnie (tj. bardzo powoli, ewentualnie w dawkach podzielonych przez 2-3 dni) u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową serca.
- Leczeniem drugiego rzutu są glikokortykosteroidy (GKS) (4). Rekomendowany jest metyloprednizolon podawany przez 3 dni (10-30 mg/kg; wraz z dożylną immunoglobuliną), który należy rozważyć u pacjentów w wieku poniżej 12 miesięcy, ze zmianami w tętnicach wieńcowych lub gdy brak jest poprawy po leczeniu IVIG i utrzymuje się gorączka po upływie 24 godzin od podania IVIG.
- Terapię lekami biologicznymi można zastosować jako opcję trzeciego rzutu u dzieci, które nie reagują na dożylną immunoglobulinę i metyloprednizolon; preferowaną tera-

- pią biologiczną dla dzieci, które mają fenotyp podobny do choroby Kawasaki, jest infliksymab (7).
- Ponadto w leczeniu PIMS-TS istotne jest wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych według ogólnie przyjętych zasad oraz monitorowanie parametrów życiowych: ciśnienia krwi, tętna, saturacji w sposób ciągły lub co 1-4 godz., w zależności od stanu chorego.
- U dzieci z PIMS-TS, które mają pozytywny wynik SARS-CoV-2 w RT-PCR lub w testach antygenowych, można rozważyć leczenie przeciwwirusowe; remdesivir jest lekiem przeciwwirusowym pierwszego wyboru w leczeniu SARS-CoV-2 (7).
- Antybiotykoterapia – wszystkie dzieci z PIMS-TS należy leczyć z powodu podejrzewanej posocznicy do czasu uzyskania wyników posiewów mikrobiologicznych (7).
- Leczenie przeciwkrzepliwie – z uwagi na zaburzenia hemodynamiczne oraz możliwość rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych wskazane jest zastosowanie terapii przeciwplatekowej lub przeciwkrzepliwiej (9).
 Pacjentom wypisanym ze szpitala zaleca się obserwację kliniczną do 6 tygodni po wypisie (7), przy czym echokardiografia jest kluczowym badaniem podczas długofalowej obserwacji, ponieważ tętniaki tętnic wieńcowych obserwowano nawet po łagodnym przebiegu choroby.
 Na koniec należy wspomnieć, że PIMS-TS to jednostka chorobowa nowa, wciąż mało poznana. Pomimo intensywnej badań, nadal niewiele jest doniesień naukowych dotyczących możliwych odległych skutków, stąd konieczne jest uważne śledzenie aktualnych publikacji, zaleceń i rekomendacji, tak by jak najdokładniej poznać mechanizm choroby oraz sposoby leczenia.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Katarzyna Lech-Badłak
Oddział Dziecięcy
Milickie Centrum Medyczne
ul. Grzybowa 1, 56-300 Milicz
k.lech66@gmail.com

Piśmiennictwo

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission; <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission>.
- Marczyńska M, Pokorska-Śpiewak M, Talarek E et al.: Postępowanie z dzieckiem z COVID-19. Polskie Towarzystwo Pediatryczne. Zalecenia dla pediatrów oraz lekarzy medycyny rodzinnej w podstawowej opiece zdrowotnej oraz dla leczących dzieci zakażone SARS-CoV-2 w warunkach szpitalnych. *Przegląd Pediatryczny* 2020; 4(49) [w druku].
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children; <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>.
- Okarska-Napierała M, Ludwikowska K, Książek J et al.: Postępowanie z dzieckiem z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązaniem z COVID-19. Wytoczne grupy eksperckiej przy Polskim Towarzystwie Pediatrycznym i Konsultancie Krajowej w dziedzinie pediatrii. *Przegląd Pediatryczny* 2020; 49(4): 1-9.
- Centers for Disease Control and Prevention: Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C); <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>.
- World Health Organization: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19; <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.

7. Harwood R, Allin B, Jones CE et al.; PIMS-TS National Consensus Management Study Group: 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; 5(2): 133-141.
8. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al.: An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395(10239): 1771-1778.
9. Royal College of Paediatrics and Child Health: Guidance – COVID-19 paediatric multisystem inflammatory syndrome; <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.

nadesłano: 7.04.2020

zaakceptowano do druku: 8.05.2020