

Agnieszka Pawłowska-Kamieniak¹, Milena Wronecka², Natalia Panasiuk²,
Karolina Kasiak², Aleksandra Kowalik², Elżbieta Pac-Kożuchowska¹

Otrzymano: 21.07.2020
Zaakceptowano: 04.09.2020
Opublikowano: 30.10.2020

Nowa wieloukładowa choroba zapalna o możliwym związku z zakażeniem SARS-CoV-2 u 6-letniego chłopca

A new multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 in a 6-year-old boy

¹ Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

² Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Agnieszka Pawłowska-Kamieniak, Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Al. Raclawickie 1, 20-059 Lublin, tel.: +48 81 718 54 20, faks: +48 81 743 13 53, e-mail: gastro6088@onet.pl

Streszczenie

W grudniu 2019 roku w Chinach odnotowano przypadki zachorowań na nowego odzwierzęcego koronawirusa, które stopniowo przybrały postać pandemii. Początkowo sądzono, że zachorowania u dzieci mają łagodną postać. W kwietniu 2020 roku stwierdzono możliwy związek nowej wieloukładowej choroby zapalnej u dzieci z SARS-CoV-2. W maju Royal College of Paediatrics and Child Health opublikowało kryteria konieczne do rozpoznania nowej jednostki chorobowej. W pracy przedstawiono przypadek 6-letniego chłopca, u którego na podstawie danych z wywiadu, badania przedmiotowego, wykonanych badań laboratoryjnych i obrazowych oraz w odniesieniu do dostępnych publikacji autorki rozpoznały retrospektywnie wieloukładową chorobę zapalną o możliwym związku z zakażeniem SARS-CoV-2.

Słowa kluczowe: wieloukładowa choroba zapalna, COVID-19, populacja pediatryczna

Abstract

In December 2019, China reported cases of infections caused by a new zoonotic coronavirus, which gradually developed into a pandemic. The disease was initially believed to be mild in children. In April 2020, a possible relationship between a new paediatric multisystem inflammatory syndrome and SARS-CoV-2 was found. In May, the Royal College of Paediatrics and Child Health published the criteria for the diagnosis of this new disease. We present a case of a 6-year-old boy retrospectively diagnosed with SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome based on medical history, physical examination, laboratory and imaging findings, as well as the available literature.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome, COVID-19, paediatric population

WSTĘP

Koronawirusy stanowią dużą rodzinę wirusów, które powszechnie występują u zwierząt, ale wiele z nich wywołuje zakażenia także u ludzi. W ostatnich kilkunastu latach pojawiły się nowe koronawirusy, odpowiedzialne za ciężkie zakażenia układu oddechowego.

Zachorowania wywołane przez nowego odzwierzęcego koronawirusa, zwanego wirusem ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), po raz pierwszy odnotowano w grudniu 2019 roku w Chinach. W następnych miesiącach obserwowano szybkie rozprzestrzenianie się zakażeń, początkowo w krajach sąsiadujących z Chinami, a następnie na całym świecie. W połowie marca 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) ogłosiła pandemię SARS-CoV-2⁽¹⁻³⁾.

Na chorobę wywołaną zakażeniem SARS-CoV-2 (*coronavirus disease 19*, COVID-19) do 24 sierpnia br. zachorowało 23 424 844, a zmarło 808 716 osób.

Zachorowania na COVID-19 u dzieci były dotąd rzadko rejestrowane. U dzieci obserwowano przebieg choroby łagodniejszy niż u dorosłych, często stwierdzano i nadal odnotowuje się zakażenia bezobjawowe^(1,4,5). Objawowe zachorowania wśród pacjentów pediatrycznych przypominają zwykle ostrą infekcję dróg oddechowych z gorączką i kaszlem. W przeciwieństwie do dorosłych, u dzieci częściej występują objawy pozapłucne pod postacią biegunki i wymiotów^(4,6). Występowanie objawów ze strony przewodu pokarmowego związane jest z obecnością receptorów enzymu konwertującego angiotensynę 2 (*angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) nie tylko w komórkach płuc, ale także w komórkach nabłonka jelit. Obecność wirusa w próbkach z biopsji jelit oraz stolcu pacjentów stanowi dowód możliwego tropizmu do przewodu pokarmowego⁽³⁾.

Xu i wsp. badali obecność kwasu nukleinowego wirusa SARS-CoV-2 w wymazach z odbytu u 10 dzieci z COVID-19, stwierdzając, że okres od uzyskania dodatniego wyniku do otrzymania wyniku ujemnego wynosił maksymalnie 51 dni, podczas gdy u tych samych pacjentów okres od uzyskania dodatniego wyniku do otrzymania wyniku ujemnego w wymazie z gardła wynosił na ogół 7 dni. Badanie to wykazało, że wymazy z odbytu u dzieci mogą być bardziej przydatne niż wymazy z jamy nosowo-gardłowej w określaniu skuteczności leczenia i czasu zakończenia infekcji. Nie ma jednak bezpośrednich dowodów na przenoszenie wirusa drogą fekalno-oralną^(3,7).

W dniu 26 kwietnia 2020 roku North Central London Clinical Commissioning Group oraz Paediatric Intensive Care Society ostrzegły o możliwym związku nowej postaci wieloukładowej choroby zapalnej z zakażeniem SARS-CoV-2. Opisane przypadki zachorowań małych pacjentów na nową chorobę przypominały chorobę Kawasaki (*Kawasaki disease*), zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome*, MAS) lub zespół wstrząsu toksycznego (*toxic shock syndrome*, TSS). U części z tych pacjentów potwierdzono zakażenie SARS-CoV-2^(2,5).

Dnia 2 maja 2020 roku Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) na podstawie analizy dotychczasowych przypadków opublikowało wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w przypadku podejrzenia wieloukładowej choroby zapalnej związanej prawdopodobnie z zakażeniem SARS-CoV-2⁽⁵⁾.

W niniejszej pracy opisano przypadek zachorowania na wieloukładową chorobę zapalną o możliwym związku z zakażeniem SARS-CoV-2 u 6-letniego chłopca. Takie rozpoznanie stwierdzono retrospektywnie na podstawie analizy aktualnie pojawiających się doniesień w literaturze.

OPIS PRZYPADKU

W dniu 22 kwietnia br. do Kliniki Pediatrii i Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie został przyjęty 6-letni chłopiec. Bezpośrednim powodem przyjęcia były bóle brzucha, epizod wymiotów oraz trwająca od dwóch dni gorączka do 40°C, słabo reagująca na podawane leki przeciwgorączkowe.

Dziecko dotychczas było zdrowe, szczepione wg kalendarza szczepień. Mieszkało tylko z matką, która nie prezentowała żadnych niepokojących objawów zarówno w chwili przyjęcia jej syna do szpitala, jak i w czasie jego hospitalizacji. Przy przyjęciu chłopiec był w stanie ogólnym średnim. W badaniu przedmiotowym poza tkliwością przy palpacji prawego podżebrza oraz śródbrzusza środkowego nie stwierdzono odchyłań. Badania dodatkowe wykonane w 1. dobie ujawniły podwyższone wykładniki stanu zapalnego, leukopenię z limfocytosą, nieznaczną niedokrwistość mikrocytarną, podwyższoną aktywność aminotransferaz i gamma-glutamylotranspeptydazy, obniżone stężenia białka całkowitego i albumin, podwyższone stężenie D-dimerów, z prawidłową, pomimo reakcji zapalnej, wartością stężenia fibrynogenu. W przeprowadzonym po przyjęciu do szpitala badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej opisano pęcherzyk żółciowy otoczony strefą hipodensyjnego obrzęku o grubości do 5 mm oraz nieco powiększoną śledzionę. W wykonanym zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej nie uwidoczniło odchyłań od normy.

W 2. dobie hospitalizacji na skórze twarzy i tułowia, w mniejszym stopniu kończyn i okolicy kroczu u pacjenta stwierdzono gruboplamistą, zlewną wysypkę, rumień dłoniowy. Zmiany skórne utrzymywały się przez 3 dni; w tym czasie zmieniały swoją morfologię z plamistych na girlandowate, nie miały charakteru krwotocznego. Ponadto w pierwszych dniach hospitalizacji odnotowano obustronne, nieropne zapalenie spojówek. W 3. dobie zaobserwowano obrzęki, głównie dłoni i stóp, oraz stwierdzono niskie stężenie albumin. Podobne objawy oraz stężenie albumin utrzymywały się pomimo kilkukrotnej podaży 20% albumin.

Mimo stosowania antybiotykoterapii i leków przeciwgorączkowych dziecko gorączkowało do 40°C. Z uwagi na obraz kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych wysunięto podejrzenie choroby Kawasaki. Zlecono konsultację reumatologiczną i neurologiczną. Badający chłopca



Ryc. 1. Badanie USG jamy brzusznej. Widoczny pęcherzyk żółciowy otoczony strefą obrzęku



Ryc. 2. Badanie USG jamy brzusznej. Widoczna powiększona śledziona



Ryc. 3. Badanie TK. Widoczny płyn w obu jamach opłucnowych oraz niewielkie zagęszczenia miąższowe dolnych segmentów płuc

reumatolog nie stwierdził wystarczającej liczby kryteriów potwierdzających tę chorobę. W wykonanym badaniu echokardiograficznym (ECHO) serca nie uwidocznilo istotnej patologii.

Ze względu na utrzymującą się pancytopenię i podejrzenie MAS zlecono konsultację hematologa, po której wykonano biopsję szpiku. Mielogram nie uwidocznił nieprawidłowości.

Pobrano wymaz z nosogardła w kierunku SARS-CoV-2 dał wynik ujemny. Z uwagi na brak dostępności badań serologicznych, które mogłyby potwierdzić zakażenie nowym koronawirusem, nie wykonano takiego testu.

Przeprowadzona diagnostyka serologiczna w kierunku czynników infekcyjnych – wirus grypy, parwowirus B19, wirus Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV), cytomegalowirus (CMV), wirus opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus*, HSV), ludzki herpeswirus typu 6 (*human herpes virus 6*, HHV6) – nie potwierdziła zakażenia żadnym spośród nich. Posiewy krwi pobrane w 1. dobie nie wykazały wzrostu bakterii.

Ze względu na ciężki stan dziecka, wysoką gorączkę i utrzymywanie się bólu brzucha w 4. dobie hospitalizacji wykonano badanie tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej. Ujawniło ono zwiększoną ilość płynu w jamie otrzewnej i nieco powiększoną śledzionę. Badanie TK objęło też część klatki piersiowej, uwidaczniając płyn w obu jamach opłucnowych oraz niewielkie zagęszczenia miąższowe w dolnych segmentach płuc.

Od chwili przyjęcia u pacjenta stosowano empiryczną antybiotykoterapię (Augmentin), którą z uwagi na brak poprawy stanu dziecka oraz pogarszające się wyniki badań laboratoryjnych zmieniono na szerokospektralną (meropenem, wankomycyna). W 3. dobie pobytu chłopiec otrzymał jednorazowo dożylny wlew immunoglobulin.

W trakcie hospitalizacji stale monitorowano parametry życiowe dziecka, nie stwierdzając istotnych odchyśleń. Prowadzono bilans płynów, utrzymującą się hypoalbuminemię wyrównywano dożylnymi wlewami albumin, ze względu na obrzęki podawano leki moczopędne.

W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano stopniową poprawę stanu klinicznego oraz normalizację badań laboratoryjnych. Po 2 tygodniach hospitalizacji chłopca w dobrym stanie ogólnym wypisano do domu.

Przebieg choroby u opisanego pacjenta nie był ciężki, nie obserwowano dekomensacji, być może w następstwie terapii dożylnym preparatem immunoglobulin. Choroba, która rozwinęła się u dziecka, była traktowana jako ciężkie zakażenie o nieustalonej etiologii. Nie spełniała ona w pełni kryteriów ani choroby Kawasaki, ani zespołu MAS. Zbieżność objawów stwierdzanych u prezentowanego pacjenta i wyników badań dodatkowych pozwoliła retrospektywnie stwierdzić możliwość wystąpienia u chłopca wieloukładowej choroby zapalnej o potencjalnym związku z zakażeniem SARS-CoV-2 (ryc. 1–3, tab. 1).

OMÓWIENIE

Od grudnia ubiegłego roku zakażenie nowym odzwierzęcym koronawirusem, zwanym wirusem ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2), stało się

Parametry laboratoryjne	Zakres normy	Przy przyjęciu	W 1. tygodniu pobytu	W 2. tygodniu pobytu	W dniu wypisu
Białko C-reaktywne [mg/dl]	0–0,5	5,63	13,24–3,56	1,54–0,38	Nie wykonywano
Odczyn Biernackiego [mm/h]	2–15	27	Nie wykonywano	44	Nie wykonywano
Prokalcytonina [ng/ml]	<2	2,940	12,590–0,350	0,124–0,085	Nie wykonywano
Leukocyty [tys./mm ³]	3,4–9,5	2,55	3,08–11,19	11,39–7,87	6,9
Limfocyty [tys./mm ³]	1–3,6	0,38	0,51–2,62	3,29–4,43	4,37
Trombocyty [tys./mm ³]	140–420	101	68–147	410–878	842
Dehydrogenaza mleczanowa [U/l]	0–764	473	430	Nie wykonywano	Nie wykonywano
Ferrytyna [ng/ml]	4–67	642	639,1–562,6	339,8	Nie wykonywano
Mleczany [mmol/l]	0,5–2,2	3,7	3,1–2,0	Nie wykonywano	Nie wykonywano
Fibrynogen [g/l]	2,00–4,00	2,40	2,89–2,47	Nie wykonywano	Nie wykonywano
D-dimery [ng/ml]	<500	7456	6832–5520	2159	Nie wykonywano
Aminotransferaza alaninowa [U/l]	0–39	167	127–37	28	31
Aminotransferaza asparaginianowa [U/l]	0–52	252	142–44	32	Nie wykonywano
Gamma-glutamylotranspeptydaza [U/l]	<26	117	106–74	62–41	35
Białko całkowite [g/ml]	6,0–8,0	4,85	3,99–4,43	5,61–7,37	Nie wykonywano
Albuminy [g/ml]	3,8–5,4	3,01	2,36–3,23	3,72–4,21	Nie wykonywano

Tab. 1. Wyniki badań laboratoryjnych

przedmiotem wielu obserwacji klinicznych i doniesień literaturowych. Choroba rozwijająca się w następstwie zakażenia wirusem SARS-CoV-2 została nazwana COVID-19^(1,3,6). Z uwagi na masową skalę zarażeń w dniu 11 marca br. WHO ogłosiła światową pandemię SARS-CoV-2. Do 24 sierpnia 2020 roku zanotowano 23 424 844 przypadków zarażeń SARS-CoV-2.

Koronawirusy należą do wirusów otoczkowych, których genom o wielkości ~30 kb stanowi jednoniciowe RNA o dodatniej polarności. W zależności od struktury genomowej wyróżniamy ich cztery rodzaje: α , β , γ i δ , przy czym koronawirusy α i β zarażają wyłącznie ssaki. Ludzkie koronawirusy, takie jak 229E i NL63, są odpowiedzialne za infekcje układu oddechowego i należą do koronawirusów α . Natomiast ludzki koronawirus bliskowschodniego zespołu oddechowego (*Middle East respiratory syndrom coronavirus*, MERS-CoV) i SARS-CoV-2 są zaliczane do koronawirusów β ⁽⁸⁾.

W czasie trwania pandemii zaobserwowano, że zakażenie wirusem SARS-CoV-2 u osób dorosłych przebiega różnie: od postaci bezobjawowych, poprzez objawy nieżyty górnych dróg oddechowych, do ciężkiej niewydolności oddechowej, wymagającej leczenia na oddziałach intensywnej terapii. Przypuszczalnie istnieje wiele przyczyn zróżnicowanego przebiegu COVID-19; znaczenie mogą tu mieć predyspozycje genetyczne, odmienna ekspresja cząsteczek ACE2 czy receptorów dipeptydylopeptydazy 4 (*dipeptidyl peptidase-4*, DPP4), dzięki którym wirus dostaje się do komórek, bądź też wcześniejsza ekspozycja na inny koronawirus⁽⁹⁾.

Jak wynika z danych literaturowych oraz przekazów medialnych, dzieci rzadziej ulegają zakażeniu SARS-CoV-2, a jeśli już zostaną zakażone, chorują łagodnie^(2,8,10,11).

Wyjaśnienie niższej zachorowalności i zazwyczaj łagodnego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci tłumaczyć może hipoteza mechanizmu molekularnego, która opiera się na powinowactwie wirusa do białka receptorowego

ACE2. Działanie ludzkiego koronawirusa zależy głównie od interakcji między jego transbłonową glikoproteiną szczytową (*S-protein*) a specyficznymi receptorami komórkowymi konwertującymi angiotensynę (ACE2). Enzym konwertujący angiotensynę 2 został zidentyfikowany jako funkcjonalny receptor dla SARS-CoV-2. Wykazano, że ekspresja tego enzymu zaczyna wzrastać w późniejszym okresie dzieciństwa, co może chronić dzieci przed najbardziej agresywnym wzorem infekcji⁽⁶⁾.

Poza różnicami w poziomie ekspresji ACE2 u dorosłych i dzieci wykazano, że na ekspresję ACE2 może wpływać również płeć. Gen ACE2 znajduje się na chromosomie X. Stężenia krążącego ACE2 są wyższe u mężczyzn niż u kobiet, co może częściowo odpowiadać za różnice w ciężkości i śmiertelności zachorowań u mężczyzn i kobiet, zarówno u osób dorosłych, jak i wśród populacji pediatrycznej. Jakościowo odmienna odpowiedź na wirusa SARS-CoV-2 u dzieci i dorosłych wynikać może także z rozwoju układu immunologicznego. Wraz z wiekiem ciągła stymulacja antygenowa i inwolucja grasicy prowadzą do zmiany dystrybucji w puli komórek T z naiwnych komórek T do komórek T pamięci centralnej, komórek T efektorowych i efektorowych komórek T pamięci. Procesowi temu towarzyszy utrata ekspresji cząsteczek kostymulujących, takich jak CD27 i CD28, co zwiększa podatność na infekcje. We wczesnym etapie po urodzeniu komórki T CD4+ są niewydolne w wytwarzaniu cytokin prozapalnych związanych z Th1 z korzyścią dla Th2. Komórki T CD8+ zmniejszają ekspresję cytotoksycznych i zapalnych mediatorów. Mniejsza zdolność niszczenia drobnoustrojów przez komórki T na wczesnym etapie po urodzeniu może wyjaśniać podatność na SARS-CoV-2 u niemowląt. Trzecia możliwość polega na tym, że jednoczesna obecność innych wirusów w płucach i drogach oddechowych, powszechna u małych dzieci, może sprawić, że wirus SARS-CoV-2 będzie z nimi konkurować, i ograniczyć jego wzrost⁽⁸⁾.

W trakcie trwania pandemii zwrócono uwagę na możliwy związek zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci z nową wieloukładową chorobą zapalną. Pierwsze doniesienia o tym związku pojawiły się w ostatnim tygodniu kwietnia br. na podstawie obserwowanych zachorowań wśród pacjentów pediatrycznych w Wielkiej Brytanii. O fakcie tym poinformowały North Central London Clinical Commissioning Group oraz Paediatric Intensive Care Society. Wieloukładowa choroba zapalna o możliwym związku z zakażeniem SARS-CoV-2 została roboczo nazwana PMIS (*paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19*). Według przekazanych danych przebieg PMIS może przypominać chorobę Kawasaki, zespół aktywacji makrofagów (MAS) lub zespół wstrząsu toksycznego (TSS)^(1,2,5,9).

Porównanie zakażenia SARS-CoV-2 do wymienionych zespołów hiperferrytynemicznych opiera się na stwierdzeniu podobnego profilu cytokin prozapalnych, tzw. burzy cytokinowej, wysokiego stężenia ferrytyny, limfopenii, zmniejszonej liczby i aktywności komórek NK, koagulopatii oraz obecności nieprawidłowych parametrów wątrobowych⁽⁹⁾. Kluczową rolę w monitorowaniu stanu chorego odgrywa przypuszczalnie stężenie ferrytyny – jego wysokie wartości wyraźnie korelują z ciężkością choroby. Podjednostka H ferrytyny wykazuje aktywność prozapalną, indukując ekspresję wielu mediatorów stanu zapalnego, a uwolnione z ferrytyny żelazo dodatkowo poprzez wytwarzanie rodnika hydroksylowego sprzyja rozwojowi stanu prokoagulacyjnego. W związku z tym obecnie bada się wykorzystanie deferoksaminy, leku chelatującego żelazo, u pacjentów z ciężkim zakażeniem COVID-19⁽⁹⁾.

Podobieństwo mechanizmów molekularnych w zespołach hiperferrytynemicznych oraz w nowym PMIS wspiera koncepcję stosowania leków przeciwzapalnych oraz immunomodulujących, takich jak inhibitory interleukin IL-1, IL-6, IL-18, glikokortykosteroidy, cyklosporyna, dożylnie preparaty immunoglobulin, jak również plazmaferezy. Trwają badania oceniające skuteczność tocilizumabu⁽⁹⁾.

Lżejszy przebieg COVID-19 zauważono u niektórych pacjentów poddawanych terapiom immunosupresyjnym z innych przyczyn, między innymi po przeszczepach czy w chorobach reumatycznych. Włoskie Towarzystwo Reumatologiczne oraz Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem prowadzi rejestr takich pacjentów⁽⁹⁾.

Pomimo stosunkowo niewielkiej liczby przypadków zachorowań na PMIS w porównaniu z liczbą osób chorujących na COVID-19 na początku maja 2020 roku RCPCH opublikował zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia PMIS^(1,5,12).

Według RCPCH wieloukładową chorobą zapalną o możliwym związku z zakażeniem SARS-CoV-2 (PMIS) można rozpoznać u dziecka z przedłużającą się gorączką, objawami dysfunkcji jednego układu (moczowego, sercowo-naczyniowego, oddechowego, neurologicznego, przewodu pokarmowego) lub wielu układów (zespół wstrząsu). W przebiegu choroby wśród objawów klinicznych zaobserwować można limfadenopatię, powiększenie wątroby i/lub śledziony,

zmianę charakteru zmian skórnych. U dziecka z podejrzeniem tej choroby oznaczone stężenia parametrów zapalnych są podwyższone, neutrofilii towarzyszy limfopenia, ponadto stwierdza się małopłytkowość, podwyższone stężenia ferrytyny oraz triglicerydów, obniżone stężenie fibrynogenu, podwyższone stężenie D-dimerów, podwyższoną aktywność aminotransferaz, dehydrogenazy mleczanowej, hipalbuminemię, hiponatremię, czasem też wykładniki upośledzonej funkcji nerek. U pacjenta z podejrzeniem PMIS powinno się wykluczyć przyczyny infekcyjne stwierdzanych zaburzeń. Nie jest konieczne potwierdzenie zakażenia SARS-CoV-2.

W badaniach obrazowych układu oddechowego zwykle uwidocznione zostają niejednorodne, symetryczne nacieki, towarzyszący wysięk opłucnowy. Dzieci z PMIS powinny być hospitalizowane, wymagają oceny specjalisty chorób zakaźnych, reumatologa oraz kardiologa, po to by w porę rozpoznać zapalenie mięśnia sercowego czy zmiany w naczyniach wieńcowych. Konieczne jest monitorowanie podstawowych funkcji życiowych; w przypadku pogorszenia stanu pacjenta niezbędne może być leczenie na oddziale intensywnej terapii^(1,5,11).

Royal College of Paediatrics and Child Health rekomenduje leczenie objawowe PMIS, po ewentualnej – jeśli istnieje taka konieczność – resuscytacji chorego. Standardowo po pobraniu próbki krwi na posiew stosuje się empiryczną antybiotykoterapię. Dzieci spełniające kryteria zespołu Kawasaki powinny być leczone dożylnym wlewem immunoglobulin. U pacjentów z podejrzeniem zespołu wstrząsu toksycznego należy rozważyć wlew dożylny immunoglobulin. Przed podaniem immunoglobulin trzeba wykonać możliwe badania wirusologiczne i bakteriologiczne. Royal College of Paediatrics and Child Health rekomenduje zabezpieczenie próbki surowicy i osocza pacjenta w celach badawczych. Leczenie specjalistyczne – przeciwwirusowe czy też immunomodulujące – może być stosowane wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach, w wyniku decyzji konsylium lekarzy wielu specjalności^(1,5,12).

W szczycie pandemii Verdoni i wsp. zaobserwowali w Bergamo we Włoszech 30-krotnie wyższy wskaźnik zachorowań na chorobę Kawasaki niż w ciągu ostatnich 5 lat. Autorzy opisali ponadto grupę 10 pacjentów pediatrycznych hospitalizowanych w czasie pandemii koronawirusa, spośród których połowa spełniała pełne kryteria, a połowa częściowe kryteria choroby Kawasaki. Pięcioro spośród opisanych chorych prezentowało objawy wstrząsu wymagającego płynoterapii, 2 pacjentom podawano leki o działaniu inotropowo dodatnim. U 2 z opisanych dzieci stwierdzono dodatni wymaz metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction*, PCR), 8 uzyskało pozytywne wyniki testów serologicznych. Testy nie były jednak wykonywane jednocześnie z obecnością objawów chorobowych, trudno więc jednoznacznie potwierdzić związek zakażenia SARS-CoV-2 z symptomami stwierdzanymi u chorych⁽¹³⁾.

Belhadjer i wsp. opisali grupę 35 pacjentów w wieku 2–16 lat z utrzymującą się gorączką oraz objawami sugerującymi

rozpoznanie choroby Kawasaki. Żaden z pacjentów nie manifestował pełnego zespołu objawów. U wszystkich chorych w badaniach laboratoryjnych [podwyższone stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (*N-terminal pro brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) i mózgowego peptydu natriuretycznego (*brain natriuretic peptide*, BNP)] oraz w badaniach obrazowych (ECHO serca) stwierdzono cechy dysfunkcji lewej komory (frakcja wyrzutowa <50%). U części pacjentów wystąpił wstrząs kardiogeny. U 88,5% pacjentów potwierdzono zakażenie SARS-CoV-2 na podstawie wymazu z nosogardła metodą PCR lub badania serologicznego. U pozostałych nie potwierdzono zakażenia ww. koronawirusem. Autorzy zasugerowali możliwy mechanizm uszkodzenia serca i płuc u opisanych chorych, uznając, że jest to efekt burzy cytokinowej wyzwalanej przez nieprawidłową odpowiedź komórek prozapalnych i limfocytów T⁽¹⁾.

Waltuch i wsp. opisali przypadki zachorowań na PMIS u 4 dzieci, u których wyniki badania serologicznego w kierunku COVID-19 były dodatnie. Autorzy zwrócili uwagę na typowe nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych u przedstawionych pacjentów: podwyższone stężenie białka C-reaktywnego, podwyższony odczyn Biernackiego, podwyższone stężenia prokalcytoniny, ferrytyny, D-dimerów, zwiększoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej. U opisanych chorych stwierdzono ponadto wysokie stężenia IL-6, IL-8 oraz czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* , TNF- α). Chorzy byli leczeni m.in. tocilizumabem – preparatem anti-IL-6. Zdaniem Waltuch i wsp. wyrzut cytokin prozapalnych – tzw. burza cytokinowa – w przebiegu PMIS może odpowiadać za zwiększoną przepuszczalność naczyń, niewydolność wielonarządową i dekompensację chorego⁽²⁾.

Objawy, które obserwuje się w przebiegu PMIS najprawdopodobniej w następstwie zaburzeń immunologicznych towarzyszących zakażeniu SARS-CoV-2, podkreślają również inni autorzy. Dolinger i wsp. opisali przypadek wystąpienia PMIS u nastoletniej pacjentki z chorobą Leśniowskiego-Crohna. U chorej wystąpiły objawy wieloukładowej choroby zapalnej, trwająca 5 dni gorączka, wysypka na skórze, obserwowano oporne na płynoterapię spadki ciśnienia tętniczego oraz nasilone bóle brzucha. W wykonanych badaniach dodatkowych odnotowano podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, podwyższone parametry zapalne, wyższy niż stwierdzany zwyczajowo w nieswoistych chorobach zapalnych jelit profil cytokin prozapalnych (IL-6, IL-8, TNF- α). Leczenie infliksimabem (anty-TNF- α) zaostrzenia choroby Leśniowskiego-Crohna przyniosło w ciągu kilku godzin poprawę stanu ogólnego pacjentki, co sugeruje możliwą rolę terapeutyczną preparatów anti-TNF- α w hamowaniu kaskady reakcji zapalnej w przebiegu COVID-19⁽¹⁴⁾.

WNIOSKI

Biorąc pod uwagę dostępne doniesienia naukowe oraz dotychczasowe opisy przypadków klinicznych, obecnie u wszystkich dzieci z objawami ciężkiej infekcji

o nieustalonej etiologii należy w rozpoznaniu brać pod uwagę wieloukładową chorobę zapalną o prawdopodobnym związku z zakażeniem SARS-CoV-2.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Okarska-Napierała M, Kuchar E: Nowa wieloukładowa choroba zapalna u dzieci o możliwym związku z zakażeniem SARS-CoV-2. *Med Prakt* 2020. Available from: <https://www.mp.pl/pediatrics/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/236210,nowa-wieloukladowa-choroba-zapalna-u-dzieci-o-mozliwym-zwiazku-z-zakazeniem-sars-cov-2>.
- Waltuch T, Gill P, Zinns LE et al.: Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med* 2020. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.058.
- She J, Liu L, Liu W: COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol* 2020; 92: 747–754.
- Lu X, Zhang L, Du H et al.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team: SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663–1665.
- Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH): Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>.
- Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M et al.: SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 1029–1046.
- Xu Y, Li X, Zhu B et al.: Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020; 26: 502–505.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S: COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol* 2020; 215: 108427.
- Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F et al.: COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102573.
- Sawiec P: Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u 171 chińskich dzieci. *Med Prakt* 2020. Available from: <https://www.mp.pl/pediatrics/przeglad-badan/230169,przebieg-zakazenia-sars-cov-2-u-171-chińskich-dzieci>.
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F et al.: Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
- European Centre for Disease Prevention and Control: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. 15 May 2020. ECDC, Stockholm 2020.
- 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: 1771–1778.
- Dolinger MT, Person H, Smith R et al.: Pediatric Crohn disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and COVID-19 treated with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 71: 153–155.