

Paweł Jurszewicz<sup>1</sup>, Aneta Górską-Kot<sup>2</sup>, Agnieszka Kowalska<sup>1</sup>, Paulina Topka<sup>1</sup>,  
Anna Gąsiewska-Drazba<sup>1</sup>, Monika Sarnecka-Kaczor<sup>1</sup>, Magdalena Szczepanik-Bartoszcze<sup>1</sup>,  
Łukasz Jabłoński<sup>1</sup>, Katarzyna Czady-Jurszewicz<sup>1,2</sup>

Otrzymano: 28.11.2020

Zaakceptowano: 18.05.2021

Opublikowano: 30.09.2021

## Ciężki przebieg PIMS u 13-letniego chłopca – opis przypadku

Severe paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 in a 13-year-old boy – case report

<sup>1</sup> Oddział Intensywnej Terapii, Szpital Dziecięcy im. prof. dr. med. J. Bogdanowicza, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Oddział Pediatrii, Szpital Dziecięcy im. prof. dr. med. J. Bogdanowicza, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Paweł Jurszewicz, Oddział Intensywnej Terapii, Szpital Dziecięcy im. prof. dr. med. J. Bogdanowicza, ul. Niekańska 4/24, 03-924 Warszawa, tel.: +48 22 509 83 77, e-mail: p.jurszewicz@gmail.com

### Streszczenie

Dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny związany z zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2 (*paediatric inflammatory multisystem syndrome*, PIMS) to niedawno wykryty zespół chorobowy, którego kryteria ustalono po raz pierwszy w maju 2020 roku (Royal College of Paediatrics and Child Health). Przebieg choroby bywa różny – od przypadków łagodnych do ciężkich, zagrażających życiu. Niniejsza praca przedstawia przypadek skrajnie ciężkiego przebiegu PIMS z objawami podobnymi do zespołu Kawasaki u 13-letniego chłopca z otyłością, poza tym dotychczas zdrowego. Powikłaniem ciężkiego przebiegu PIMS była ostra polineuropatia stanu krytycznego.

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

### Abstract

Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) is a recently detected syndrome whose criteria were first established in May 2020 (Royal College of Paediatrics and Child Health). The clinical course varies from mild to severe, life-threatening cases. This paper presents a case of an extremely severe course of PIMS with symptoms resembling Kawasaki syndrome in a previously healthy 13-year-old boy with obesity. A complication of the severe course of PIMS was the development of critical illness polyneuropathy in the patient.

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

## WSTĘP

**P**IMS (*paediatric inflammatory multisystem syndrome*), czyli dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny związany z ostrą chorobą zakaźną wywołaną zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), jest całkowicie nową jednostką chorobową, dotyczącą wyłącznie populacji pediatrycznej, w której stanowi powikłanie po przebytych zakażeniu wirusem SARS-CoV-2. W piśmiennictwie amerykańskim występuje jako wieloukładowy zespół zapalny u dzieci – MIS-C (*multisystem inflammatory syndrome in children*)<sup>(1,2)</sup>, a wiedza i doświadczenia związane z tą chorobą są dotychczas niewielkie.

Pierwsze opisy i doniesienia na temat PIMS pojawiły się w piśmiennictwie w Polsce i na świecie w maju 2020 roku, ale wówczas były to pojedyncze przypadki. Pierwsze definicje choroby zostały przedstawione przez amerykańskie Centra Kontroli i Zapobiegania Chorobom (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) i Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization, WHO) w połowie maja 2020 roku. Od października 2020 roku obserwujemy znaczny wzrost zachorowalności wśród populacji pediatrycznej w Polsce. Obecnie uważa się, że choroba wiąże się z zaburzeniami w układzie odpornościowym i rozwija się mniej więcej 2–5 tygodni po przebyciu COVID-19<sup>(3,4)</sup>.

Podczas gdy sam przebieg COVID-19 w populacji dziecięcej był dotychczas skąpo- lub bezobjawowy, zachorowania na PIMS zawsze wymagają hospitalizacji, a niejednokrotnie też leczenia na oddziale intensywnej terapii (OIT)<sup>(3)</sup>. Śmiertelność wśród populacji pediatrycznej zawiera się w zakresie 1–1,5%<sup>(3,5)</sup>.

Niestety w ostatnich miesiącach z dużym niepokojem obserwujemy, że większa liczba małych pacjentów przechodzi chorobę COVID-19 tak jak dorośli. Występuje więcej ciężkich przebiegów, z zapaleniem płuc, rozległymi zmianami chorobowymi w płucach, niewydolnością oddechową. Najprawdopodobniej przyczyną takiego stanu rzeczy jest ostatnio wykryta mutacja wirusa SARS-CoV-2, wariant B.1.1.7 (tzw. odmiana brytyjska).

Grupa ekspertów przy Polskim Towarzystwie Pediatrycznym i Konsultancie Krajowym w dziedzinie pediatrii ustaliła niedawno wytyczne rozpoznawania i postępowania z dziećmi prezentującymi objawy PIMS<sup>(4)</sup>.

Zgodnie z tymi zaleceniami rozpoznanie bazuje na 6 kryteriach:

1. Wiek: PIMS dotyczy dzieci (0.–18. roku życia), a mediana wieku pacjentów wynosi 8,3 roku.
2. Gorączka: utrzymująca się >38,5°C oraz trwająca >3 dni.
3. Wysokie stężenia wskaźników stanu zapalnego – białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP), prokalcytoniny, interleukiny 6 (IL-6), fibrynogeny, D-dimerów oraz ferrytyny – są to zwykle bardzo wysokie wartości; dominującą cechą jest ciężka limfopenia, która może ułatwić ustalenie rozpoznania.
4. Uszkodzenie wielonarządowe:

- **Przewód pokarmowy:** objawy związane z przewodem pokarmowym, poza gorączką, są najczęściej występującymi i często dominującymi u chorych z PIMS. Należą do nich silny ból brzucha (do różnicowania z ostrym zapaleniem wyrostka robaczkowego), cechy tzw. ostrego brzucha, wymioty, biegunka, obecność płynu w jamie otrzewnowej, cechy zapalenia jelita cienkiego i/lub grubego<sup>(4,6)</sup>.
  - **Układ sercowo-naczyniowy i układ krzepnięcia:** hipotonia, wstrząs, zapalenie mięśnia sercowego, tętniaki tętnic wieńcowych, obecność płynu w osierdziu, zaburzenia rytmu serca, powikłania zakrzepowe. Charakterystyczne i istotne dla przebiegu choroby jest uszkodzenie mięśnia sercowego z jego niewydolnością, obniżeniem frakcji wyrzutowej i frakcji skracania (*fractional shortening*, FS), które w przypadku wczesnego rozpoznania i leczenia nie powoduje istotnych powikłań<sup>(4,6)</sup>.
  - **Układ nerwowy:** osłabienie, apatia, drażliwość. U około 30% pacjentów występują objawy ze strony układu nerwowego sugerujące zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (najczęściej aseptyczne), niedowłady, silne bóle głowy<sup>(4,6)</sup>.
  - **Układ oddechowy:** kaszel, duszność, zapalenie płuc, płyn w opłucnej czy ból w klatce piersiowej. W populacji dziecięcej może również dojść do obustronnego zapalenia płuc i niewydolności oddechowej<sup>(4,6)</sup>.
  - **Zmiany skórno-słuzówkowe:** wysypka, zapalenie spojówek, „truskawkowy” język, suche, czerwone wargi, obrzęki dłoni i stóp<sup>(4,6)</sup>.
5. Wykluczenie innych przyczyn mogących odpowiadać za wystąpienie zespołu objawów u pacjenta, w tym choroby Kawasaki, zakażeń bakteryjnych czy wirusowych, zapalenia wyrostka robaczkowego i otrzewnej, chorób tkanki łącznej, nowotworów czy nieswoistych zapaleń jelit. Obecnie wydaje się, że przebieg najbardziej zbliżony do PIMS ma choroba Kawasaki, niemniej jednak PIMS nie musi spełniać jej kryteriów<sup>(4,6)</sup>.
6. Powiązanie z COVID-19. Chory powinien spełniać jeden z następujących warunków (aktualnie lub w przeszłości):
- dodatni wynik badania PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy – *polymerase chain reaction*) lub testu antygenowego w kierunku SARS-CoV-2;
  - dodatnie miano przeciwciał w kierunku SARS-CoV-2;
  - udokumentowana istotna ekspozycja na COVID-19 w okresie minionych 4–8 tygodni.
- W sytuacji spełniania przez pacjenta wszystkich wymienionych kryteriów oprócz 6. i silnego podejrzenia PIMS, zwłaszcza u dziecka w średnio ciężkim stanie, biorąc pod uwagę wysoką częstość bezobjawowego przebiegu PIMS u dzieci, kryterium 6. uznajemy za nieobowiązkowe.
- Leczenie pacjentów z PIMS opiera się na wdrożeniu terapii immunosupresyjnej/immunomodulującej, która w pierwszej kolejności polega na dożylnym podaniu immunoglobulin (*intravenous immune globulin*, IVIG) w dawce 2 g/kg masy ciała – we wlewie 12-godzinnym lub w dawkach podzielonych. Dodatkowo od początku leczenia stosuje się kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid*, ASA) w dawce wykazującej działanie przeciwplateletarne (3–5 mg/kg masy

ciała, maks. 75 mg/dobę). W drugiej kolejności stosuje się glikokortykoidy, najczęściej metyloprednizolon w dawce  $2 \times 1$  mg/kg masy ciała. W trzeciej kolejności podaje się leki biologiczne (anakinra, tocilizumab, infliksimab)<sup>(7,8)</sup>. Przedstawiony poniżej opis przypadku 13-letniego chłopca z PIMS pokazuje, jak ciężki przebieg może mieć ta jednostka chorobowa i jak istotne znaczenie mają wczesne rozpoznanie i wdrożenie celowanej, immunomodulującej terapii, która może doprowadzić do istotnej poprawy i wyzdrowienia.

## OPIS PRZYPADKU

Trzynastoletni chłopiec z otyłością (wskaźnik masy ciała – *body mass index*, BMI > 99. centyla), poza tym dotychczas zdrowy, szczepiony według kalendarza szczepień, został przyjęty na Oddział Pediatrii Szpitala im prof. Bogdanowicza w Warszawie w dniu 9 listopada 2020 roku z powodu utrzymujących się od 7 listopada 2020 roku: gorączki 40°C, nasilonych bólów brzucha oraz obniżonej tolerancji wysiłku.

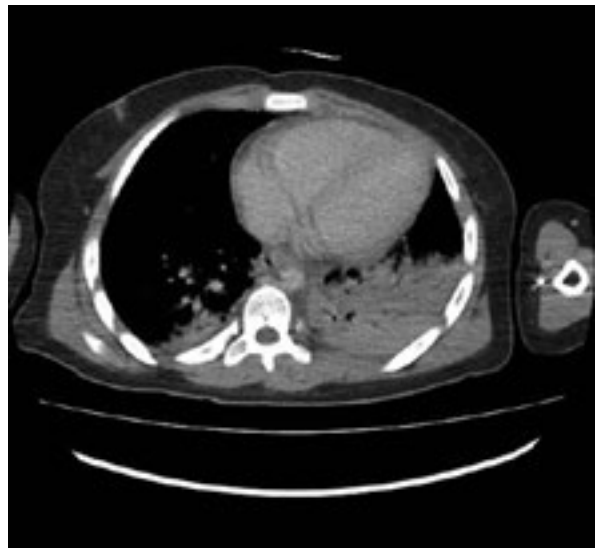
Dnia 10 października chłopiec przebywał w bliskim kontakcie z dziadkiem, u którego następnego dnia wystąpiła wysoka gorączka z objawami infekcji górnych dróg oddechowych i negatywnymi wynikami testów w kierunku zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Tydzień później u chłopca wystąpiły stany podgorączkowe do 37,5°C oraz cechy infekcji górnych dróg oddechowych, które ustąpiły następnego dnia. Po kolejnych 7 dniach (24 października) nastąpił nawrót stanów podgorączkowych do 37,7°C, ponadto pojawiły się ból głowy, uczucie rozbicia, zmęczenie i obniżona tolerancja wysiłku. Dnia 31 października dołączyły się bóle brzucha i nudności, pogłębił się spadek wydolności fizycznej. Po tygodniu (7 listopada) odnotowano gorączkę heptyczną (38,5–40°C) dobrze reagującą na ibuprofen i paracetamol. Dziecko zostało wówczas skierowane przez lekarza rodzinnego do szpitala.

Dwa dni później, przy przyjęciu do szpitala, chłopiec był w stanie ogólnym średnim. Na podstawie kilkakrotnych konsultacji chirurgicznych w trakcie pobytu na Oddziale Pediatricznym wykluczono ostre zapalenie wyrostka robaczkowego.

Pobrane przy przyjęciu wymaz w kierunku SARS-CoV-2 oraz posiewy kału w kierunku wirusów i bakterii jelitowych (*Yersinia enterocolitica*, *Salmonella*, *Shigella*, norowirus) były negatywne. Przeprowadzono testy w kierunku obecności czynników infekcyjnych, takich jak: wirus grypy, wirus opryszczki pospolitej, parwowirus B19, wirus Epsteina–Barr (*Epstein–Barr virus*, EBV), wirus cytomegalii (*cytomegalovirus*, CMV), ludzki herpeswirus typu 6, uzyskując wyniki ujemne. Prowadzono antybiotykoterapię sulfametoksazolem z trimetoprimem (*p.o.*) (jedna dawka – 1. dzień hospitalizacji), następnie ceftriaksonem (2.–4. dzień hospitalizacji) oraz wankomycyną (3.–20. dzień hospitalizacji). W 3. dobie hospitalizacji, w godzinach wieczornych, stan chłopca znacząco się pogorszył. Pojawiły się



Ryc. 1. Badanie RTG płuc w dniu przyjęcia na OIT



Ryc. 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej w dniu przyjęcia na OIT, widoczne zapalenie lewego dolnego płata

nasilający się suchy kaszel i osłabienie, duszność, *tachypnoe*, ból w lewej połowie klatki piersiowej i w lewym nadbrzuszu. Pacjentowi podawano tlen przez maskę twarzową. W wykonanym badaniu rentgenowskim (RTG) klatki piersiowej zobrazowano zapalenie płuc (ryc. 1). W godzinach nocnych z powodu narastającej niewydolności oddechowej odbyła się konsultacja anestezyjologiczna. Pacjent został przyjęty na Oddział Intensywnej Terapii – dnia 11 listopada (3. doba hospitalizacji).

Diagnostykę poszerzono o tomografię komputerową klatki piersiowej (ryc. 2). Wykryto masywne zmiany zapalne płuc, głównie po lewej stronie („Masywne zagęszczenia miąższowe obejmujące niemal cały płat dolny płuca lewego. Podobne zmiany w segmencie 10. płuca prawego. Mniej nasilone zmiany drobnoplamiste i o typie matowej szyby w płacie górnym płuca lewego oraz w segmentach



Ryc. 3. Badanie USG płuc w 2. dobie leczenia na OIT, zmiana niedodmowa – płat dolny lewego płuca przyprzeponowo

6. i 9. płuca prawego [...]. Mierna ilość płynu w miednicy, do około 30 mm. Podwyższona gęstość tkanki tłuszczowej okołokątniczej oraz przy wstępnicy – prawdopodobnie zmiany zapalne. Śledziona powiększona, długości 138 mm. Węzły chłonne kreskowe i okołoaortalne bardzo liczne, do około 20 × 14 mm. Poza tym bez innych zmian w badaniu klatki piersiowej i jamy brzusznej). W trakcie 1. doby pobytu na OIT pacjent był przytomny, z zachowanym pełnym kontaktem logiczno-słownym, podsypiający. Wymagał suplementacji tlenu przez maskę tlenową [4–8 l/min (stężenie tlenu we wdychanej mieszance oddechowej – *fraction of inspired oxygen*,  $FiO_2 \approx 0,5$ )]. Z uwagi na nasilającą się duszność chory wymagał pozycji półsiedzącej oraz powtarzanych nebulizacji przy użyciu leków rozszerzających oskrzela. Nad ranem nastąpiła poprawa toru oddechowego, doszło do wzrostu stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem (*oxygen saturation*,  $SpO_2$ ) z 80% do 95%, częstość oddechu nadal pozostawała wysoka – około 30/min.

12 listopada (4. doba hospitalizacji) w godzinach porannych pacjent był przytomny, podsypiający, zgłaszał ból w klatce piersiowej. Oddychał spontanicznie, przy tlenoterapii 5 l/min (maska twarzowa),  $SpO_2$  wynosiło 98%, bez tlenu rejestrowano spadki do 85%. Chłopiec był granicznie wydolny krążeniowo, częstość akcji serca wynosiła 130–140/min, a ciśnienie tętnicze 80/50 mm Hg. Rozpoznano sepsę i wysunięto podejrzenie zapalenia płuc w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 oraz pediatrycznej wieloukładowej choroby zapalnej o możliwym związku z zakażeniem SARS-CoV-2 (PIMS). Wdrożono stosowne leczenie i pobrano ponowny wymaz z nosa i gardła na test PCR w kierunku wirusa SARS-CoV-2 (nie wykryto kwasu rybonukleinowego – RNA wirusa), zlecono oznaczenie miana przeciwciał (wynik uzyskano dopiero 17 listopada – dodatni,  $IgM > IgG$ ). Odstąpiono od podawania ceftriaksonu, pozostawiając wankomycynę, i dołączono imipenem z cylastyną. Odnotowano narastanie parametrów stanu zapalnego (CRP 380 mg/l, prokalcytonina 38 ng/ml) oraz skokowy



Ryc. 4. Badanie RTG płuc w 2. dobie leczenia na OIT, tuż po intubacji

spadek stężenia płytek krwi (z 200 do 85 tys./ $\mu$ l). Uwagę zwracały rozpulchnienie i zaczerwienienie warg, spojówek, dziąseł oraz języka, drobnopłamista osutka na skórze dłoni i stóp, zaczerwienienie skóry moszny bez obrzęku oraz gorączka 38,5°C. Założono kaniulę do tętnicy promieniowej. Prowadzono inwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego (*invasive blood pressure*, IBP), podłączono platformę hemodynamiczną [kalibrowaną za pomocą wskaźnika sercowego (*cardiac index*, CI), mierzonego za pomocą echokardiografii – ECHO]. Zainstalowano kaniulę do żyły głównej górnej przez żyłę szyjną wewnętrzną prawą w celu leczenia nasilającej się hipotonii. Chłopiec prezentował zespół lękowy i zgłaszał bardzo silne dolegliwości bólowe w klatce piersiowej i w obrębie brzucha. Stosowano wlewy dożylnie chlorpromazyny oraz nalbufinę w dawkach frakcjonowanych co 4 godziny. Z powodu nasilającej się od godzin popołudniowych niewydolności oddechowej o typie hipoksji, spadków  $SpO_2$  do 70% mimo suplementacji tlenu, włączono wspomaganie nieinwazyjne za pomocą wąsów tlenowych poprzez podaż tlenu o wysokim przepływie (*high-flow oxygen*, HFO) –  $FiO_2$  0,7; przepływ 40–60 l/min z początkowo (8 godzin leczenia) dobrym efektem pod postacią prawidłowego utlenowania krwi i zmniejszeniem wysiłku oddechowego. W badaniu ultrasonograficznym (USG) płuc w protokole BLUE (*bedside lung ultrasound in emergency*) zwiualizowano: po lewej stronie dużą konsolidację niedodmowo-zapalną w rzucie płata dolnego z otaczającym ją płynem w jamie opłucnowej – szacunkowo 300 ml (ryc. 3), w rzucie płata górnego również obecny obraz zlewających się licznych linii B, z zachowanym obustronnie ślizganiem się opłucnej. Nad całym płucem prawym widoczne były bardzo liczne linie B7 (6–8 w polu widzenia ekranu) – obraz śródmiąższowego zapalenia płuc. U podstawy płuca prawego obecna była niewielka konsolidacja niedodmowo-zapalna, bez płynu (ryc. 4). W godzinach nocnych doszło do dalszego pogorszenia wydolności oddechowej, zwiększenia wysiłku oddechowego i pojawienia się

zmian o charakterze zaburzeń świadomości,  $SpO_2$  spadło do 75% (wskaźnik oksygenacji 100). Przeprowadzono intubację dotchawiczą w sedacji (fentanyl 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , ketamina 1,5  $\text{mg}/\text{kg}$ , tiopental 3  $\text{mg}/\text{kg}$  masy ciała). Pacjenta podłączono do respiratora w trybie synchronizowanej przerywanej wentylacji obowiązkowej pod kontrolą ciśnienia (*synchronised intermittent mandatory ventilation – pressure control*, SIMV PC) + wsparcie ciśnieniowe (*pressure support*, PS) – miareczkowano ciśnienie końcowowydechowe (*positive end-expiratory pressure*, PEEP). Pomimo  $FiO_2$  1,0 saturacja utrzymywała się na poziomie 60–70%. Pacjent wymagał początkowo około godzinnej rekrutacji metodą stopniowego zwiększania PEEP od 5 do 17  $\text{cm H}_2\text{O}$ . Zabiegi rekrutacyjne znacznie poprawiły podatność płuc oraz utlenowanie. Zaobserwowano wzrost  $SpO_2$  z 60% do 99%, zmniejszenie ciśnienia napędowego (*driving pressure*,  $\Delta P$ ; możliwe do obliczenia przy łóżku pacjenta jako ciśnienie *plateau* minus dodatnie ciśnienie końcowowydechowe) z 20 do 15  $\text{cm H}_2\text{O}$ , objętość oddechu (*tidal volume*, TV) wynosiła 450–520 ml,  $FiO_2$  spadło z 1,0 do 0,5, PEEP wynosiło 14–17  $\text{cm H}_2\text{O}$ . Parametry gazometryczne krwi tętniczej: ciśnienie parcjalne tlenu (*partial  $O_2$* ,  $pO_2$ ) wzrosło z 56 do 105  $\text{cm H}_2\text{O}$ ; bez retencji  $CO_2$ . Chłopiec był niewydolny krążeniowo. Stosowano noradrenalinę we wlewie – początkowo 0,03  $\mu\text{g}/\text{kg}$  masy ciała/min do 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  masy ciała/min. Wykonano badanie USG w protokole FATE (*focus-assessed transthoracic echocardiography* – protokół badania USG układu sercowo-naczyniowego wykorzystujący projekcje echokardiografii przezklatkowej; ma na celu identyfikację w układzie sercowo-naczyniowym patologii, które mogą być przyczyną zagrożenia życia pacjenta). Stwierdzono prawidłowe proporcje jam serca, bez istotnych klinicznie przecieków przez zastawki, bez cech przeciążenia objętościowego ani ciśnieniowego, zapadalność żyły głównej dolnej wynosiła 38%, całka prędkości przepływu w czasie w drodze odpływu lewej komory (*velocity time integral left ventricular outflow tract*, VTI LVOT): 22, pole powierzchni LVOT: 3,14  $\text{cm}^2$ , objętość wyrzutowa (*stroke volume*, SV): 69 ml, rzut serca (*cardiac output*, CO): 7,5 l/min, frakcja skracania (*fractional shortening*, FS): 32%, zmienność objętości wyrzutowej LV (*stroke volume variation*, SVV): 15%. Odnotowano tendencję do zagrażających życiu hipotensji rzędu 40/20 mm Hg ze spadkiem perfuzji płucnej [ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla ( $pCO_2$ ) obniżało się do 15 mm Hg na wykresie kapnometrii] i obniżeniem wskaźnika systemowego oporu naczyniowego (*systemic vascular resistance index*, SVRI) do 400  $\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ , z zachowanym prawidłowym CI. Wystąpienie hipotonii wiązano z rozszerzeniem naczyń wtórnym do zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) oraz z koniecznością podaży bolusów sedacyjnych (tiopental 0,5  $\text{mg}/\text{kg}$ ) z powodu okresowego pobudzenia w fazie wchodzenia w sedację. Uzyskano dobrą reakcję w odpowiedzi na dwukrotne podanie bolusów płynów 5 ml/kg masy ciała, pozycję Trendelenburga i bolus noradrenaliny. Po drugim epizodzie hipotensji



Ryc. 5. Badanie USG płuc w 3. dobie leczenia na OIT, środkowy płat płuca prawego – widoczne konsolidacje podopłucnowe z liniami B (faza pęcherzykowa zapalenia płuc)

wdrożono z dobrym efektem hemodynamicznym [wzrost SVRI 800–900  $\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ , średnie ciśnienie tętnicze (*mean arterial pressure*, MAP)  $\approx 70$  mm Hg] wlew adrenaliny (0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Ponadto stwierdzono podwyższone stężenie mleczanów w gazometrii krwi tętniczej (stopniowo obniżające się z 8,0 do 1,5 mmol/l), a także narastające wartości stężenia troponiny do maksymalnej 834 ng/l. W nocy, po intubacji, pacjent był poddawany sedacji dożylnym wlewem multimodalnym (tiopental, ketamina, deksmedetomidyna, morfina). Nie było cech krwawienia. Z powodu wysuniętego podejrzenia zespołu PIMS o fenotypie *Kawasaki-like disease* wdrożono leczenie przeciwplateletowe (ASA 50  $\text{mg}/\text{kg}$  masy ciała), heparynę drobnocząsteczkową (1 j./kg masy ciała/dobę) oraz dożylny 6-godzinny wlew immunoglobulin (2 g/kg masy ciała). Nawodnienie chłopca obejmowało podaż doustną (przed sedacją woda, 20% glukoza, Nutridrink) i dożylną (krystaloidy zbilansowane – 60 ml/h). Początkowo obserwowano umiarkowaną hipowolemieję (SVV 25–35%). Stopniowo uzyskano status normowolemii (SVV 8–14%), mimo to diureza była skąpa (0,5 ml/kg masy ciała/h). Zastosowano furosemid w dawkach frakcjonowanych, uzyskując dobry efekt diuretyczny. W 3. dobie leczenia na OIT, ze względu na ustalone rozpoznanie wstępne, przeprowadzono dwukrotną telefoniczną konsultację kardiologiczną z dwoma wiodącymi ośrodkami w Warszawie. Bazując na doświadczeniach tych ośrodków oraz na opisie jednostki chorobowej opublikowanym w „Lancet”<sup>(10)</sup>, utrzymano podaż immunoglobulin (2 g/kg) oraz ASA w dawce 50  $\text{mg}/\text{kg}$  masy ciała/dobę w 4 dawkach

podzielonych. Zmodyfikowano antybiotykoterapię poprzez dołączenie amikacyny i flukonazolu w dawce profilaktycznej oraz steroidoterapię (zamiana deksametazonu na metyloprednizolon w dawce 10 mg/kg masy ciała). Wdrożono profilaktykę krwawienia z przewodu pokarmowego przy użyciu inhibitora pompy protonowej. Ze względu na hypoalbuminię przetaczano 20% albuminy. Pomimo leczenia przeciwgorączkowego (paracetamol i pyralgina co 6 godzin) temperatura nie obniżała się poniżej 39,5°C. Dołączono wlew dożylny chloropromazyny oraz rozpoczęto chłodzenie fizykalne (system obiegu zimnej wody do kontrolowanej hipotermii terapeutycznej) i płukanie żołądka zimną wodą, uzyskując stopniowy spadek temperatury ciała. Kontynuowano respiratoroterapię, parametry wentylacyjne były redukowane pod kontrolą gazometrii (spadek PEEP: z 15 do 10 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 0,5; obniżenie PS: z 16 do 13 cm H<sub>2</sub>O, SpO<sub>2</sub> 96–100%). W wykonanym kontrolnie badaniu USG płuc zwizualizowano liczne obu stronnie linie B – obraz śródmiąższowego zapalenia płuc, przechodzący w fazę pęcherzykowego zapalenia płuc (ryc. 5) oraz konsolidacje w dolnych płatach obu płuc, bez narastania płynu w opłucnej. Przeprowadzono bronchoskopię z płukaniem oskrzelowo-płucnym, a następnie wykonano posiew oraz test w kierunku SARS-CoV-2, uzyskując negatywny wynik badania w kierunku obecności tego wirusa. Ostatecznie dopiero dodatnie miano przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2, których oznaczenia dokonano w 7. dobie pobytu chłopca na OIT, pozwoliło na potwierdzenie PIMS. Krążenie wspomaganie było wlewami z noradrenaliny (0,09 → 0,06 µg/kg/min) i adrenaliny (0,04 µg/kg/min), od których odstąpiono w ciągu dnia.

W następnych dobach pobytu na OIT stan chłopca stopniowo się poprawiał. Zmniejszono parametry wentylacyjne, stosowano częste zmiany pozycji ciała, układanie na brzuchu, oklepywanie, intensywną rehabilitację bierną. Od 3. doby pacjent nie wymagał podaży adrenaliny, a od 5. doby – noradrenaliny.

W 4. dobie pobytu na OIT w USG płuc zobrazowano w dolnym płacie płuca prawego dużą, świeżą konsolidację niedodmowo-zapalną z widocznym płynem, potwierdzoną w badaniu RTG, a od 6. doby obserwowano wycofywanie się zmian konsolidacyjnych w płatach dolnych obu płuc. W 8. dobie w ECHO wykryto obecność płynu w jamie osierdzia (5–9 mm za prawą komorą, do 12–18 mm przy koniuszku bez cech tamponady), który nie przybierał na objętości i po kilku dniach wchłonął się niemal całkowicie. Od czasu intubacji podejmowano próby żywienia enteralnego (Nutrini Energy), w tym troficznego, które okazały się nieskuteczne z powodu licznych zalegań i ulewania treści pokarmowej. W 6. dobie pobytu na OIT wdrożono żywienie parenteralne (1500 kcal). Okresowo pacjent wymagał podaży furosemidu w celu utrzymania prawidłowej diurezy godzinowej.

Stopniowo zmniejszono głębokość sedacji – odstąpiono od wlewu dożylnego ketaminy (w 5. dobie pobytu na OIT), zmniejszono prędkość wlewów dożylnych morfiny i tiopentalu. Od 5. doby nie odnotowywano gorączki, w związku

z czym zaprzestano stosowania chloropromazyny. W 8. dobie zaprzestano wlewu morfiny, a w 9. dobie – tiopentalu. Rozpoczęto natomiast podaż metadonu przez sondę.

W dniu 21 listopada (12. doba hospitalizacji) chłopiec wybudził się ze śpiączki. Po kilku godzinach został ekstubowany, a następnie podłączony do wentylacji nieinwazyjnej (maska twarzowa). Chory miał problemy z efektywnym kaszlem i odkrztuszaniem wydzieliny. Konieczne było okresowe odsysanie z gardła w sedacji propofolem. Kontynuowano intensywną fizykoterapię oddechową, nadal stosowano częste zmiany pozycji, w tym pozycję na brzuchu przez 6 h/dobę. Następnego dnia pacjent oddychał samodzielnie przez maskę twarzową z rezerwuarem, a następnie za pomocą zwykłej maski tlenowej. Pomimo braku sedacji kontakt z chłopcem był utrudniony. 22 listopada wystąpił uogólniony napad drgawek toniczno-klonicznych z dobrą reakcją na diazepam.

Dnia 23 listopada ze względu na niepokój oraz okresowo nawracające dolegliwości bólowe włączono analgesację (wlew klonidyny 0,1 µg/kg/h). Możliwość kontaktu była zachowana, pacjent był w stanie spełniać polecenia, natomiast nie mówił. W trakcie badania przedmiotowego odnotowano znacznie obniżoną siłę mięśniową, brak ruchów biernych i czynnych, osłabienie odruchów ścięgniętych w kończynach. Na podstawie obrazowania mózgowia za pomocą rezonansu magnetycznego oraz przeprowadzonej konsultacji neurologicznej rozpoznano ostrą polineuropatię w przebiegu ciężkiej niewydolności wielonarządowej, napad padaczkowy powiązano zaś z zespołem odstawiennym. W kolejnych dniach pobytu deficyty neurologiczne stopniowo się wycofywały. 24 listopada chłopiec nawiązał kontakt słowny, choć prezentował objawy lęku, zastosowano więc leczenie alprazolamem (4 × 0,25 mg) i propranololem (2 × 10 mg) i objęto pacjenta wraz z matką opieką psychologiczną. Chory otrzymywał ponadto melatoninę (5 mg) na noc oraz klonidynę (*p.o.*) (150 µg/dobę). W ciągu kilku następnych dni modyfikowano terapię, redukując stopniowo aż do całkowitego odstawienia dawki metadonu i klonidyny, wdrożono natomiast deksmedetomidynę we wlewie dożylnym 0,6 µg/kg/h (w nocy 1,2 µg/kg/h). Z powodu bezsenności dwukrotnie zastosowano całonocny wlew dożylny propofolu (3 mg/kg/h), uzyskując efekt w postaci przywrócenia rytmu dobowego po kilku dniach. Stan neurologiczny chłopca w dalszym ciągu stopniowo się poprawiał.

W dniu 24 listopada włączono żywienie dożołądkowe – Nutrini Peptisorb w dawce troficzej (3 × 50 ml) oraz cisapryd (10 mg co 8 godzin). Co drugi dzień zwiększano podaż kaloryczną aż do 2000 kcal (27 listopada). Jednocześnie redukowano kaloryczność żywienia parenteralnego. Intensyfikowano podaż wody. Ograniczano podaż płynów dożylnych. Perystaltyka była prawidłowa, pacjent oddawał stolce.

28 listopada (17. doba pobytu na OIT) w wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono wzrost stężenia CRP do 33 mg/l (w południe do 50 mg/l, kolejnego dnia rano – 170 mg/l). Chłopiec gorączkował do 38,7°C. Usunięto kaniulę centralną. Zabezpieczono posiewy (krew, mocz,



Ryc. 6. Badanie RTG płuc w 17. dobie hospitalizacji



Ryc. 7. Obraz płuc z dnia 3 grudnia (24. doba hospitalizacji) – Oddział Pediatrii

bronchoaspirat, końcówka kaniuli centralnej – uzyskano wyniki ujemne). Rozpoznano szpitalne zapalenie płuc i wdrożono antybiotykoterapię – piperacylina z tazobaktamem 4,5 g 4 razy na dobę. Pacjent pozostawał na oddechu własnym przy suplementacji tlenu przez wąsy tlenowe ( $SpO_2$  90–99%). Kontynuowano intensywną fizykoterapię oddechową. Nad polami płucnymi utrzymywał się szmer pęcherzykowy symetryczny z licznymi furczeniami. Kaszel i odkrztuszanie wydzieliny pozostawały nadal nieproduktywne, ale z tendencją do poprawy. W sedacji propofolem odessano wydzielinę z okolic wejścia do krtani oraz z tchawicy, uzyskując bardzo dużą ilość ropnej wydzieliny. W USG płuc zobrazowano profil A, zachowane obustronne ślizganie, niewielką liczbę linii B oraz małą konsolidację u podstawy płuca lewego (tendencja do zdrowienia) i masywną nową konsolidację w płatach środkowym i dolnym

płuca prawego, co zostało potwierdzone w RTG klatki piersiowej (ryc. 6). Pacjent był wydolny krążeniowo (MAP  $\approx$  75 mm Hg). W wykonanym USG serca w protokole FATE stwierdzono: proporcje jam serca prawidłowe, CO: 7 l/min, SV: 53 ml, parametry pomiarowe lewej komory w normie, FS: 33%, skurczowa płaszczyna pierścienia mitralnego (*mitral annular plane systolic excursion*, MAPSE): 1,2 cm, ilość płynu w jamie osierdzia śladowa. Nie udało się zwizualizować tętnic wieńcowych. Utrzymywano podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej i ASA w dawce 75 mg/dobę.

W kolejnych dniach pobytu na OIT stan kliniczny chłopca się poprawiał, co znalazło potwierdzenie w spadku parametrów stanu zapalnego i radiologicznej poprawie obrazu płuc (ryc. 7).

Dnia 30 listopada chłopiec wydolny krążeniowo i oddecho-wo, przy zachowanym pełnym kontakcie słowno-logicznym, został przekazany na Oddział Pediatrii w celu dalszego leczenia.

## OMÓWIENIE

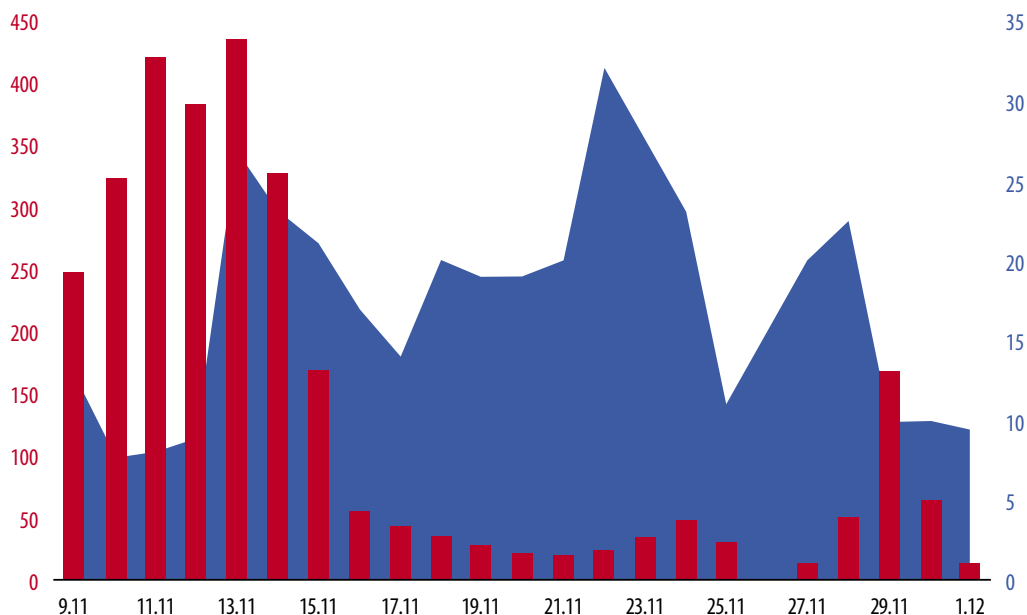
Na rozpoznanie PIMS o fenotypie *Kawasaki-like disease* wskazywały zarówno kryteria kliniczne, jak i wyniki wykonanych badań diagnostycznych i obrazowych, co pozwoliło na postawienie ostatecznej diagnozy.

Należy jednak podkreślić, że początkowy przebieg choroby sugerował niewydolność wielonarządową o charakterze typowym dla wstrząsu septycznego o nieznanym czynniku etiologicznym, co wymagało podjęcia natychmiastowego leczenia – w tym zastosowania antybiotykoterapii o szerokim spektrum działania. W związku z silnym podejrzeniem zespołu PIMS równolegle zastosowano leczenie przeznaczone dla tej jednostki chorobowej. Ze względu na krytycznie ciężki stan kliniczny pacjenta wdrożono podaż immunoglobulin i nie czekając na efekt, jednocześnie steroidoterapię. Brak było jednak pewności, z jaką chorobą mamy do czynienia. Dopiero po otrzymaniu wyników licznych posiewów, które okazały się ujemne, oraz wyniku miana przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 (7. doba pobytu na OIT), które były dodatnie, można było ustalić ostateczne rozpoznanie. W kontekście ciężkości przebiegu zespołu PIMS warto zwrócić uwagę na fakt, że chłopiec mimo braku chorób przewlekłych miał stwierdzoną otyłość (BMI > 99. centyla), co niewątpliwie wydaje się znaczącym czynnikiem ryzyka powikłań infekcji wirusem SARS-CoV-2<sup>(9)</sup>.

Jednocześnie analiza wyników badań laboratoryjnych wykazała pewną prawidłowość (ryc. 8 i tab. 1), jeśli chodzi o wzrosty wartości leukocytozy, powtarzające się regularnie w odstępie 4–5 dni, bez pełnej korelacji ze wzrostem stężenia CRP czy też stanami gorączkowymi u opisywanego pacjenta. Wymaga to jednak dalszych badań.

Wobec licznych doniesień naukowych na temat niekorzystnego wpływu niedoboru witaminy D na ciężkość przebiegu infekcji SARS-CoV-2 ważne jest również zwrócenie uwagi na jej istotny (23 ng/ml) deficyt u prezentowanego

### Stężenia CRP i WBC



Ryc. 8. Graficzne przedstawienie wartości stężeń CRP [mg/l] i leukocytów (white blood cells, WBC) [K/μl] w czasie hospitalizacji

Dzień	WBC [k/μl]	Neutrofile [%]	Limfocyty [%]	HGB [g/dl]	HCT [%]	PLT [k/μl]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Troponina [ng/l]	D-dimery [ng/ml]
9.11	13	85	5,7	13,8	39	202	245			
10.11	7,7	89	4,3	13	38	139	320			
11.11	8	86	6,4	12	34	84	418	19	25	
12.11	9	X	X	11	32	<b>72</b>	380	<b>38</b>	135	<b>2365</b>
13.11	27	95	2,7	11	31	111	<b>433</b>	37	<b>834</b>	1827
14.11	23	X	X	9	27	113	324	25	436	
15.11	21	91	5,6	10	31	129	167	14		1190
16.11	17	88	7,8	11	33	163	55	9		
17.11	14	87	7,6	11	33	189	43	5	112	882
18.11	20	91	4	11	33	235	33	3	101	840
19.11	19	91	4	10	31	277	27	2	64	717
20.11	19	89	4,5	9	28	352	22	1	56	850
21.11	20	91	3,3	9,2	27	361	19	0,6		829
22.11	<b>32</b>	91	3,3	10	31	541	23	0,4		
23.11	27	92	3,7	10	31	534	33			803
24.11	23	91	4,9	10	31	589	47	0,2		
25.11	11	77	13	9	28	465	30	0,12		
27.11	20	81	9,3	10,8	33	697	13	0,09		1049
28.11	22,5	84	7,5	11,2	34	613	50	0,2	59	1629
29.11	10	68	21	8,9	26	378	167			1162
30.11							62	0,18		
1.12	9,5	66	20	10	30	391	12		8	1782
9.12	5,5	45	38	10	30	496	<5		<1,5	544

CRP – C-reactive protein, białko C-reaktywne; HCT – hematokryt; HGB – hemoglobina; PCT – prokalcytonina; PLT – platelets, płytki krwi; WBC – white blood cells, leukocyty.

Tab. 1. Wybrane wartości laboratoryjne

pacjenta. Jak dotąd brak jest publikacji wskazujących na bezpośrednie powiązanie tego faktu z ryzykiem wystąpienia zespołu PIMS u dzieci, niemniej wydaje się ono bardzo prawdopodobne.

Szczególnego podkreślenia wymaga fakt, że ciężki przebieg PIMS z niewydolnością oddechową o charakterze zespołu ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome, ARDS*) z towarzyszącym zespołem



niewydolności wielonarządowej o bardzo gwałtownym przebiegu stanowił zaledwie około 6% przypadków opisanych w publikacjach amerykańskich.

## WNIOSKI

Przebieg PIMS w początkowej fazie jest łagodny, natomiast po kilku dniach (średnio 4.–5. doba) może dojść do pogorszenia stanu zdrowia, zwłaszcza jeśli nie włączono adekwatnego leczenia. U części pacjentów rozwija się niewydolność wielonarządowa. Niezmiernie ważne jest szybkie rozpoznanie i podjęcie właściwej interwencji leczniczej, co może ograniczyć gwałtowny w niektórych przypadkach postęp choroby i uchronić pacjenta przed poważnymi powikłaniami. Wdrożenie leczenia immunomodulującego powoduje szybki powrót do zdrowia. Należy podkreślić, że PIMS może do złudzenia przypominać sepsę, ale najczęściej nie reaguje na standardową, szerokospektralną antybiotykoterapię.

Reasumując, w przypadku narastania uogólnionych cech niewydolności wielonarządowej u dzieci powinno się obecnie brać pod uwagę wieloukładowy zespół zapalny stanowiący powikłanie po przebiegu infekcji SARS-CoV-2.

## Konflikt interesów

*Autorzy 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

1. Riphagen S, Gomez X, Gonzales-Martinez C et al.: Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: 1607–1608.
2. Royal College of Pediatrics and Child Health: Guidance. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
3. Okarska-Napierała M, Ludwikowska KM, Szenborn L et al.; Mois CoR Study Group: Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) did occur in Poland during months with low COVID-19 prevalence, preliminary results of a nationwide register. *J Clin Med* 2020; 9: 3386.
4. Okarska-Napierała M, Ludwikowska KM, Książek J et al.: Postępowanie z dzieckiem z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązany z COVID-19. Wytyczne Grupy Ekspertkiej przy Polskim Towarzystwie Pediatrycznym i Konsultancie Krajowym w dziedzinie pediatrii. *Przegl Pediatr* 2020; 49: 1–9.
5. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J et al.; California MIS-C Response Team: COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1074–1080.
6. 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; 324: 259–269.
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: 133–141.
8. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG et al.: American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1791–1805.
9. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al.; Overcoming COVID-19 Investigators, and the CDC COVID-19 Response Team: Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383: 334–346.
10. Viner RM, Whittaker E: Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: 1741–1743.