



Powikłania zakażenia koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2) u dzieci

Complications of Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children

S U M M A R Y

In patients of developmental age the coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by coronavirus acute respiratory distress syndrome 2 (SARS-CoV-2) is characterized by a mild course and is less common than in adults. As for children, despite asymptomatic or scanty SARS-CoV-2 infection, a serious complication may occur - paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS), also known as multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Another mild complication described during the COVID 19 pandemic is cyanotic lesions in feet, less often of hands similar to chilblains. The indirect effects of the COVID-19 epidemic include worsening the education level, unhealthy lifestyle changes and increased child neglect as well as higher rates of mental illnesses. The article presents current knowledge about the listed complications.

U pacjentów w wieku rozwojowym choroba koronawirusowa 2019 (ang. Coronavirus Disease 2019, COVID-19) wywołana przez koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2) charakteryzuje się łagodnym przebiegiem i występuje rzadziej niż u dorosłych. U dzieci, pomimo bezobjawowego lub skąpoobjawowego zakażenia SARS-CoV-2 może wystąpić ciężkie powikłanie - pediatryczny wieloukładowy zespół zapalny czasowo związany z COVID-19 (ang. paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19, PIMS-TS) inaczej nazywany wieloukładowym zespołem zapalnym u dzieci (ang. multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C). Innym, łagodnym powikłaniem opisanym w czasie pandemii COVID 19 są zmiany siniczne stóp, rzadziej rąk podobne do odmrożenia. Pośrednie skutki epidemii COVID-19 obejmują pogorszenie poziomu edukacji, niezdrowe zmiany stylu życia i zwiększone zaniedbanie dzieci oraz wyższe wskaźniki chorób psychicznych. W artykule przedstawiono aktualną wiedzę dotyczącą wymienionych powikłań.

Opoka-Winiarska V.: Powikłania zakażenia koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2) u dzieci. *Alergia*, 2020, 4; 15-23

Koronawirusy (CoV) to rodzina otoczkowych, jednoniciowych wirusów RNA, które mogą zakażać ludzi i zwierzęta. Zakażenia ludzkimi koronawirusami są przedmiotem obserwacji lekarskich i naukowych od ponad 50 lat [1]. W 1966 roku angielscy wirusolodzy, Hamre

i Procknow wyizolowali i opisali nowego wirusa zawierającego kwas rybonukleinowy występującego u uczniów z chorobami układu oddechowego [2]. Koronawirusy, jako nazwa nowej grupy wirusów, odpowiednia do charakterystycznego wyglądu w mikroskopie elektronowym, pojawiła się w literaturze po



Dr hab. n.med.
**Violetta
Opoka-Winiarska¹**

Lek. med.
Magdalena Staniec²

Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk¹

¹ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii Uniwersytet Medyczny Lublin

² Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii Uniwersytecki Szpital Dziecięcy Lublin

Słowa kluczowe:

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

Key words:

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

Nazwy i definicje wieloukładowego zespołu zapalnego u dzieci (MIS-C) i pediatrycznego wieloukładowego zespołu zapalnego czasowo związanego z COVID-19 (PIMS-TS) [11]

Kryteria	RCPCH Royal College of Paediatrics and Child Health	CDC Centers for Disease Control and Prevention	WHO World Health Organization
Nazwa choroby	PIMS-TS	MIS-C	MIS-C
Okres gorączki	nie sprecyzowany	≥ 24 h	≥ 3 dni
Wiek	dziecko	<21 lat	0 to 19 lat
Dowody na zapalenie	TAK		
	CRP, limfopenia, neutrofilia,	CRP, OB, fibrynogen PCT, d-dimery, ferrytyna, LDH, IL-6, neutrofilia, limfopenia, hipoalbuminemia	CRP, OB, PCT
Układy zajęte chorobą	≥ 1 układ + dodatkowe objawy: ból brzucha, splątanie, zapalenie spojówek, biegunka, ból głowy, limfadenopatia, zmiany na błonach śluzowych, wysypka, objawy z układu oddechowego, ból gardła, obrzęk dłoni i stóp, omdlenie, wymioty	ciężka choroba wymagająca hospitalizacji + zajęte ≥ 2 układy: objawy kardiologiczne, nerkowe, oddechowe, hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, dermatologiczne lub neurologiczne	≥ 2 układy - wysypki, zapalenie spojówek, błon śluzowych, - hipotensja lub wstrząs, - zajęcie serca, - koagulopatia, - ostre objawy z przewodu pokarmowego
Wykluczenie innych przyczyn	TAK		
SARS-CoV-2 test RT-PCR SARS-CoV-2 / test antygenowy lub przeciwciała lub kontakt z chorym na COVID-19	nie wymagane	wymagane	

CRP – białko C-reaktywne, IL-6 – interleukina 6, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, OB – szybkość sedymentacji erytrocytów, PCR – reakcja łańcuchowa polimeraz, PCT – prokalcytonina, RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym

raz pierwszy w 1968 [3]. Od tego czasu wyizolowano i opisano 4 rodzaje koronawirusów: alfa, beta, gamma i delta. Siedem z poznanych koronawirusów infekuje ludzi i wszystkie są z rodzaju alfa i beta. Ludzkie koronawirusy (HCoV): 229E i NL63 (wirusy alfa) oraz HKU1 i OC43 (wirusy beta) są szeroko rozpowszechnione, często zakażają dzieci i zwykle powodują łagodne, samoograniczające infekcje górnych dróg oddechowych z objawami takimi jak wyciek z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i gorączka, rzadziej zapalenie ucha środkowego [4,5].

Opisano także infekcje dolnych dróg oddechowych wywołane przez HCoV, zwykle powiązane z czynnikami ryzyka: wiekiem dziecka <12 miesięcy, zaburzeniem odporności, astmą oskrzelową i jednoczesnym zakażeniem innymi patogenami układu oddechowego, jak

wirus grypy typu A lub syncytialny wirus oddechowy (RSV) [5].

W ostatnich latach przedmiotem szczególnej obserwacji były dwie choroby wywołane przez HCoV: w 2002 roku ciężki ostry zespół oddechowy (SARS) wywołany wirusem SARS-CoV oraz w 2012 bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (MERS) wywołany wirusem MERS-CoV [1]. W czasie epidemii SARS z 2002/2003 roku, 6,9% chorych stanowili pacjenci poniżej 18 roku życia. Ciężki przebieg choroby obserwowano rzadko, częściej w grupie powyżej 12 roku życia. Wszystkie chore dzieci powróciły do pełnego zdrowia. Gorączka, kaszel, ogólne złe samopoczucie, wydzielina z nosa, bóle głowy, bóle mięśni były częstymi objawami, rzadziej nudności, wymioty i biegunka [6]. Dane dotyczące częstości występowania, obrazu klinicznego i wyników leczenia u dzie-



ci z rozpoznaniem w 2012/2013 roku MERS są skąpe. Większość przypadków zakażenia MERS-CoV w wieku dziecięcym przebiegała bezobjawowo, a ciężki przebieg choroby opisano u pojedynczych przypadków dzieci obciążonych innymi chorobami [7].

Koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2), jako nowe źródło niewyjaśnionego zapalenia płuc zostało po raz pierwszy odkryte w Wuhan w grudniu 2019 roku. W lutym 2020 r. HCoV należącej do nowej gałęzi ewolucyjnej CoV został oficjalnie nazwany SARS-CoV-2. Choroba wywoływana przez SARS-CoV-2 została nazwana „chorobą koronawirusową 2019” (COVID-19) [1].

Na podstawie danych z Chin, Europy oraz USA dzieci w wieku poniżej 18 lat stanowią około 1-2% wszystkich zdiagnozowanych przypadków COVID-19 i zazwyczaj prezentują łagodne objawy. Mediana wieku zakażonych dzieci wynosi 3,3–11 lat. Najczęściej u dzieci występują objawy ze strony górnych dróg oddechowych (26–54%), kaszel (44–54%), gorączka (32–65%) i objawy żołądkowo-jelitowe (15–30%). U wielu dzieci (4-23%) choroba przebiega bezobjawowo. Wskaźniki umieralności sięgają 0,7%. Czynniki ryzyka związane z ciężkim przebiegiem choroby to: wiek noworodkowy, płeć męska, przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych i współistniejące schorzenia [8].

W porównaniu do dorosłych, w wieku rozwojowym objawy zakażenia SARS-CoV-2 występują rzadziej, a przebieg choroby jest łagodniejszy.

U dzieci, pomimo bezobjawowego lub skąpoobjawowego zakażenia SARS-CoV-2 może wystąpić ciężkie powikłanie pod postacią ostrej, układowej choroby zapalnej, powiązanej czasowo z zakażeniem lub ekspozycją na SARS-CoV-2 [9].

Pediatryczny wieloukładowy zespół zapalny czasowo związany z COVID-19 (ang. paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19, PIMS-TS) inaczej nazywany wieloukładowym zespołem zapalnym u dzieci (ang. multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) jest najcięższym powikłaniem zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci [10, 11].

Innym, łagodnym powikłaniem opisanym w czasie pandemii COVID 19 są zmiany siniczne stóp, rzadziej rąk podobne do odmrożenia [12, 13, 14]. Pośrednie skutki epidemii COVID-19 obejmują wyższe wskaźniki chorób psychicznych, pogorszenie poziomu edukacji, niezdrowe zmiany stylu życia i zwiększone zaniedbanie dzieci [15, 16, 17, 18].

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej wymienionych powikłań.

Pediatryczny wieloukładowy zespół zapalny czasowo związany z COVID-19 (PIMS-TS)

Nazwy i definicje

PIMS-TS jest nową chorobą spowodowaną nadmierną odpowiedzią układu odpornościowego na przebyte zakażenie lub ekspozycję na SARS-CoV-2. Objawy PIMS-

TS po raz pierwszy opisano w kwietniu 2020 roku [20] i od tego czasu jest coraz częściej zgłaszana w wielu krajach [9, 20, 21, 22].

Patogeneza, objawy choroby i wyniki badań laboratoryjnych mają cechy podobne do choroby Kawasaki (ang. Kawasaki disease, KD), zespołu wstrząsu toksycznego (ang. Toxic shock syndro-

2 Tab.	Cechy charakterystyczne PIMS-TS [10, 23]
Cechy charakterystyczne PIMS-TS	
<ul style="list-style-type: none"> • wysoka i utrzymująca się gorączka (≥3 dni), niewyjaśniona innymi przyczynami • wysokie wartości wskaźników zapalenia: OB, CRP, ferrytyny; neutrofilia • objawy zajęcia wielu narządów, układów • czasowy związek z zakażeniem SARS-CoV-2: kontakt z chorym na COVID-19 lub pozytywny wynik RT-PCR SARS-CoV-2 lub test antygenowy poprzedzający objawy lub pozytywny wynik przeciwciał IgM, IgG 	

CRP – białko C-reaktywne, OB – szybkość sedimentacji erytrocytów, RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym

me, TSS) i zespołu aktywacji makrofagów (ang. Macrophage activation syndrome, MAS), czasem występują objawy brzuszne przypominające zapalenie wyrostka robaczkowego [23] (Rycina 1). U nie-

3 Tab.	Objawy choroby Kawasaki, kryteria wg AHA 2017 [28]	
	TYPOWA choroba Kawasaki	ATYPOWA choroba Kawasaki
	<p>Gorączka ≥ 5 dni + ≥ 4 z 5 kryteriów klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rumień i pęknięcie warg, język truskawkowy i / lub rumień błony śluzowej jamy ustnej i gardła 2. Obustronne nastrzyknięcia do spojówek gałki ocznej bez wysięku 3. Wysypka: plamisto-grudkowa, rozlana erythrodermia lub rumień wielopostaciowy 4. Rumień i obrzęk dłoni i stóp w ostrej fazie i / lub łuszczenie okolopaznokciowe w fazie podostrej 5. Powiększenie szyjnych węzłów chłonnych (≥1,5 cm), zwykle jednostronne 	<p>Gorączka ≥5 dni + < 4 cechy klasycznej choroby</p> <p>+ CRP ≥ 30 mg/l, OB ≥ 40 mm/h z pozytywnymi wynikami echokardiografii</p>
		<p>lub ≥ 3 z poniższych:</p> <p>niedokrwistość liczba trombocytów ≥ 450 x 10⁹ / l po 7 dniach gorączki albumina ≤ 30 g/l ALT > normy Leukocyty ≥ 15 x 10⁹ / l Leukocyty w moczu ≥ 10 / pole widzenia</p> <p>Pozytywny wynik echokardiografii</p> <p>Pozytywny jeden z trzech wyników: I. Z-score dla wymiaru przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej lub prawej tętnicy wieńcowej ≥ 2,5 II. potwierdzenie tętniaka tętnicy wieńcowej III. ≥ 3 z następujących cech: - obniżona czynność lewej komory, - niedomykalność mitralna, - wysięk w osierdziu - Z-score dla wymiaru przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej lub prawej tętnicy wieńcowej: 2-2,5</p>

ALT – aminotransferaza alaninowa, CRP – białko C-reaktywne; OB – szybkość sedimentacji erytrocytów



reklama EMMA



których pacjentów objawy te szybko przechodzą w zagrażającą życiu niewydolność wielonarządową wymagającą intensywnej opieki medycznej.

Profil laboratoryjny wykazuje wysokie wykładniki zapalenia, w tym znacznie podwyższone stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i ferrytyny, w morfologii krwi limfopenie, neutrofilii, anemię, ponadto hipoalbuminemię, zwiększone wartości D-dimerów, troponiny T, N-końcowego peptydu natriuretycznym typu pro-B (NT-proBNP) [23].

Do opisu tego zespołu używa się kilku nazw i definicji, w tym wieloukładowego zespołu zapalnego u dzieci (MIS-C) i pediatrycznego wieloukładowego zespołu zapalnego czasowo związanego z COVID-19 (PIMS-TS) (Tabela 1) [23, 24].

Polskie doświadczenia i rekomendacje w postępowaniu z dzieckiem z rozpoznaniem PIMS-TS zostały niedawno opublikowane i są ogólnie dostępne [25, 26]. Także inne towarzystwa naukowe, w tym brytyjska PIMS-TS National Consensus Management Study Group [10] oraz amerykański American College of Rheumatology (ACR) [11] opublikowały swoje rekomendacje.

Związek z COVID-19

PIMS-TS uważany jest za pozakaźny zespół zapalny występujący u dzieci i młodzieży po zakażeniu SARS-CoV-2.

Patofizjologia PIMS-TS nie została dokładnie poznana, ale z pewnością różni się od poważnych powikłań obserwowanych w przebiegu COVID-19 u dorosłych powiązanych z zespołem burzy cytokinowej (CSS). CSS jest spowodowany nadmiernym uwalnianiem cytokin prozapalnych w wyniku niekontrolowanej aktywacji układu odpornościowego. Ta nieprawidłowa odpowiedź pojawia się w późniejszych stadiach COVID-19 u dorosłych, powoduje niewydolność wielonarządową i przyczynia się znacząco do wysokiej umieralności pacjentów [23, 27].

Natomiast zachorowania na PIMS-TS pojawiają się zwykle 2-4 tygodnie po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2 lub kontakcie z chorym na COVID-19 [24]. Choć u większość dzieci z rozpoznaniem PIMS-TS wynik badania w kierunku SARS-CoV-2 metodą RT-PCR jest negatywny, to u 80% do 100% chorych wyniki testu na obecność przeciwciał przeciw antygenom wirusa są dodatnie. Dotychczasowe dane sugerują zatem, że zespół ten nie jest wynikiem ostrej infekcji, ale raczej rozregulowaną, hiperimmunizacyjną odpowiedzią immunologiczną na wcześniejszą infekcję lub kontakt z patogenem [23] (Rycina 2).

Badania wykazały, że u pacjentów z PIMS-TS obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko SARS-CoV-2, jest powiązana z aktywacją interleukiny 18 (IL18) i IL6, chemotaksją szpiku oraz aktywacją limfocytów, monocytów i komórek NK. Immunofenotypowanie limfocytów krwi obwodowej ujawniło redukcję liczby nieklasycznych monocytów oraz podklas limfocytów T i NK, co sugeruje przeniesienie tych komórek do dotkniętych zapaleniem tkanek [27]. Nadmierna ekspresja cząsteczek adhezji międzykomórkowej 1 i receptora Fcγ1 na neutrofilach

i makrofagach sugeruje zwiększoną prezentację antygeny i odpowiedzi, w których pośredniczy Fc. Natomiast kompleksy immunologiczne wytworzone przez połą-

4 Tab.	Objawy zespołu wstrząsu toksycznego (TSS), kryteria CDC [29]
Kryteria rozpoznawania zespołu wstrząsu toksycznego	
<p>Niedociśnienie definiowane jako skurczowe ciśnienie krwi ≤ 90 mm Hg u dorosłych lub < 5 percentyla u dzieci w wieku < 16 lat. + zajęcie wielonarządowe charakteryzujące się: ≥ 2 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia czynności nerek: kreatynina ≥ 2 mg / dl dla dorosłych lub $\geq 2x$ górna granica normy dla wieku • koagulopatia: liczba trombocytów $\leq 100 \times 10^9$ /l lub rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe definiowane jako wydłużony czas krzepnięcia, niskie stężenie fibrynogenu i obecność produktów rozpadu fibryny • zajęcie wątroby: wartości enzymów wątrobowych lub bilirubiny $\geq 2x$ górna granica normy dla wieku • zespół ostrej niewydolności oddechowej definiowany jako rozlane nacieki w płucach o ostrym początku i hipoksemia przy braku niewydolności serca lub jako rozlany wysięk z naczyń włosowatych objawiający się obrzękiem uogólnionym o ostrym początku lub wysiękami do opłucnej lub otrzewnej z hipoalbuminemią. • uogólniona wysypka rumieniowo- plamkowa z późniejszym złuszczeniem • martwica tkanek miękkich (w tym martwicze zapalenie powięzi, mięśni lub zgorzel) 	

czenie przeciwciał z antygenami wypustek SARS-CoV-2 powodują aktywację makrofagów. U pacjentów z PIMS wykazano także obecność autoprzeciwciał przeciwko komórkom śródbłonka, przewodu pokarmowego i układu odpornościowego [27]. Rozwój odpowiedzi limfocytów T przeciw SARSCoV2 może również odgrywać rolę w uszkodzeniu narządów i procesach zapalnych [24]

Możliwe mechanizmy nabytej, nadmiernej odpowiedzi immunologicznej przeciw SARS-CoV-2

5 Tab.	Objawy zespołu aktywacji makrofagów (MAS), kryteria wg [30]	
Objawy MAS	Kryteria	Inne charakterystyczne wyniki
<ul style="list-style-type: none"> • gorączka • wysypka • powiększenie węzłów chłonnych • powiększenie wątroby i śledziony • objawy neurologiczne • wybroczyny 	<p>Ferrytyna > 684 ng/ml + 2 z następujących:</p>	<p>leukopenia, anemia, LDH > 900 U/l albuminy < 25 g/l</p>
	<p>trombocyty $\leq 181 \times 10^9$/l AST > 48 U/l trójglicerydy > 156 mg/dl fibrynogen ≤ 360 mg/dl</p>	

ALT – aminotransferaza asparaginianowa, LDH – dehydrogenaza mleczanowa,

w PIMS-TS obejmują zatem: rozpoznawanie autoantygentów gospodarza przez przeciwciała lub limfocyty T skierowane przeciw SARS-CoV-2 (zjawisko mimikry), co prowadzi do powstania autoprzeciwciał, rozpoznawanie przez przeciwciała lub limfocyty T

antygenów wirusowych ekspresowanych na zakażonych komórkach, tworzenie kompleksów immunologicznych, które aktywują stan zapalny oraz aktywacja komórek odpornościowych gospodarza przez wirusowe sekwencje o właściwościach superantygenów [24]. Autoreaktywność wtórna do zakażenia

roby mogą być podobne do KD [28], TSS [29] lub MAS [30] (Tabele 3, 4, 5).

Dlatego każde dziecko zgłaszające się z powodu gorączki i bólu brzucha, objawów żołądkowo-jelitowych, objawów z układu oddechowego lub objawów neurologicznych w przypadku nieustalonej przyczyny objawów powinno mieć wykonane badania podstawowe (Tabela 6). Dalsze postępowanie i diagnostyka powinna być prowadzona zależnie od objawów klinicznych i wyników badań dodatkowych (Tabela 6.) [10].

Należy pamiętać o różnicowaniu przyczyn objawów z chorobami o innej etiologii zakaźnej lub niezakaźnej (np. nowotwory, choroby reumatyczne). Pacjenci mogą wymagać dodatkowych badań diagnostycznych (nie wymienionych w tabelach), w tym obrazowania klatki piersiowej, jamy brzusznej i / lub ośrodkowego układu nerwowego innymi metodami (ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) oraz nakłucia łądźwiowego [11].

Postępowanie

U każdego pacjenta z podejrzeniem PIMS-TS należy rozważyć hospitalizację, szczególnie, jeśli wykazuje:

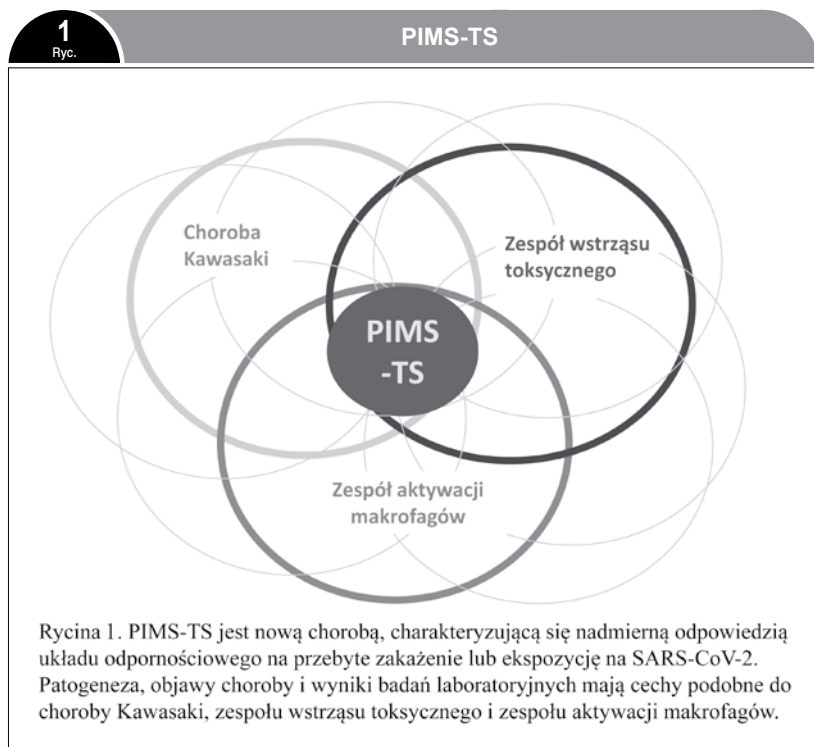
- nieprawidłowe parametry życiowe (tachykardia, tachypnea)
- objawy niewydolności oddechowej o dowolnym nasileniu
- objawy neurologiczne lub zmiany stanu umysłowego (w tym subtelne objawy)
- dowody nawet łagodnego uszkodzenia nerek lub wątroby
- znacznego podwyższenia markerów stanu zapalnego (CRP ≥ 100 mg/l)
- nieprawidłowy wynik EKG, NT-proBNP lub troponiny T [11].

Dzieci hospitalizowane powinny być prowadzone przez multidyscyplinarny zespół złożony z pediatrów, kardiologów, reumatologów dziecięcych, specjalistów chorób zakaźnych i hematologów. W zależności od objawów klinicznych może być konieczne skonsultowanie się z innymi specjalizacjami: neurologiem dziecięcym, nefrologiem, gastroenterologiem.

Każde dziecko z podejrzeniem PIMS-TS powinno zostać omówione przez multidyscyplinarny zespół w ciągu 24 godzin od przyjęcia lub identyfikacji PIMS-TS, jeśli jest już hospitalizowane [11].

Wszystkie dzieci z cechami wskazującymi na zajęcie serca związane z PIMS-TS, w tym z objawami niewydolności serca, nowym szmerem sercowym, tachykardią, podwyższoną wartością troponiny lub NT-proBNP, zaburzeniami rytmu i innymi nieprawidłowościami w EKG lub kardiomegalią na radiogramie klatki piersiowej, wymagają oceny kardiologicznej z badaniem echokardiograficznym [11].

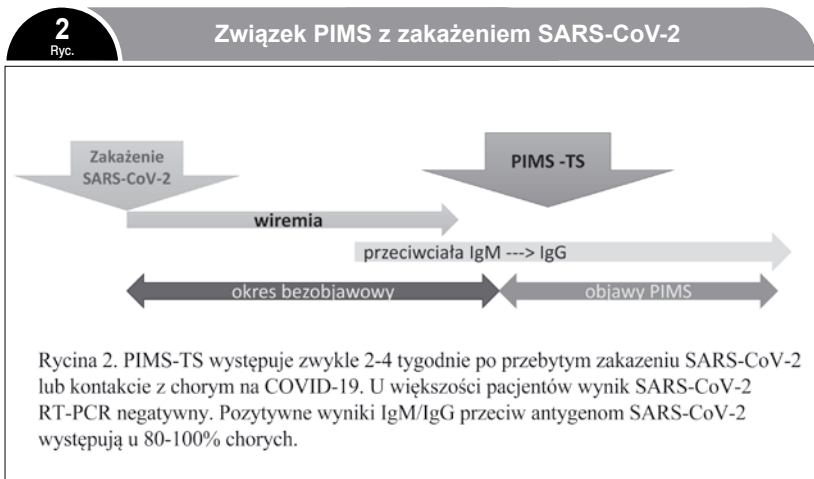
Leczenie powinno być dostosowane do fenotypu choroby i objawów. Pacjenci z łagodnymi objawami mogą wymagać jedynie ścisłego monitorowania bez leczenia immunomodulującego. Pacjenci diagnozowa-



SARS-CoV-2 i zapalna wrodzona odpowiedź immunologiczna mogą mieć zatem kluczowe znaczenie dla patogenezy PIMS-TS [27].

Objawy kliniczne i laboratoryjne

Cechą charakterystyczną PIMS-TS jest wysoka i utrzymująca się gorączka, zwykle ≥ 3 dni, niewyjaśniona innymi przyczynami. Gorączka wraz z laboratoryjnymi objawami ogólnoustrojowego zapalenia poprzedzonego zakażeniem SARS-CoV-2 lub kontaktem z osobą chorą na COVID-19 w okresie pandemii COVID-19 wskazuje na podejrzenie choroby (Tabela 2) [10]. Inne objawy cho-





6
Tab.

Postępowanie diagnostyczne u dziecka z podejrzeniem PIMS [10, 11, 23]

Krok 1.	Dziecko z gorączką i podejrzeniem PIMS - badania wstępne		
	Objawy	Zalecane badania	Interpretacja
	Dziecko z gorączką, epidemiologicznym związkiem z SARS-CoV-2 oraz ≥ 2 : - wysypka - objawy z przewodu pokarmowego - obrzęk stóp/ rąk - zapalenie spojówek - limfadenopatia - objawy neurologiczne - objawy z układu oddechowego jeżeli nie ustalono innych przyczyn objawów	- pełna morfologia krwi - CRP - mocznik, kreatynina, - elektrolity - ocena czynności wątroby - albuminy - ferrytyna	Cechy laboratoryjne sugerujące PIMS-TS CRP ≥ 50 mg/l lub OB. ≥ 40 mm/godz + co najmniej jeden: trombocytopenia $< 150 \times 10^9/l$ limfopenia $< 1000/ml$ hipoalbuminemia neutrofilia Na < 135 mmol/l ferrytyna > 500 mcg/l
Badania dodatkowe w celu ustalenia rozpoznania, oceny ciężkości choroby i powikłań			
Krok 2.	Badania krwi	Badania w kierunku infekcji	Badania obrazowe i inne
	gazometria mleczany fibrynogen ferrytyna D-dimery, PT, APTT troponina T NT-proBNP LDH, CK PCT triglicerydy GGTP, bilirubina glukoza	- test SARS-CoV-2 RT-PCR z dróg oddechowych lub test antygenowy - serologia SARS-CoV-2 - przesiewowe badania bakteriologiczne i wirusologiczne	- 12-odprowadzeniowe EKG - RTG klatki piersiowej - echokardiogram - USG jamy brzusznej
Krok 3.	Ustalenie fenotypu choroby		
	Fenotyp podobny do choroby Kawasaki	Fenotyp niespecyficzny	
	typowy lub atypowy, wg kryteriów AHA 2017	dzieci prezentujące wstrząs lub gorączkę lub oba, i inne objawy: ból brzucha, objawy żołądkowo-jelitowe, oddechowe lub neurologiczne, które nie spełniają kryteriów choroby Kawasaki	
Krok 4.	Ustalenie cech ciężkiej choroby		
	ogólnoustrojowe cechy ciężkiej choroby	czas powrotu włóscizkowego	wydłużony
		ciśnienie tętnicze krwi	przetrwale niedociśnienie
		akcja serca	uporczywa tachykardia
		zapotrzebowanie płynowe	zapotrzebowanie na bolus 40 ml/kg
		przezskórna saturacja SaO ₂	$< 92\%$ w powietrzu pokojowym
	Cechy hematologiczne i biochemiczne	CRP	istotne > 150 mg/l
		troponina T	wysoka wartość lub narastanie
		NT-proBNP	
		mleczany	
		ferrytyna	
D-dimery			
LDH		poniżej lub powyżej normy	
kreatynina	powyżej normy		
Ocena serca	EKG	nieprawidłowy zapis	
	Echokardiografia	tętniaki tętnic wieńcowych niewydolność lewej komory	

ALT – aminotransferaza alaninowa, APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, AST – aminotransferaza asparaginianowa, CK – kinaza kreatyninowa, CRP – białko C-reaktywne, GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, Na – sód, NT-proBNP – N-końcowego fragmentu (pro)peptydu natriuretycznego typu B, OB – opad Biernackiego, PCT – prokalcytonina, PT – czas protrombinowy

ni w kierunku PIMS-TS z objawami zagrażającymi życiu mogą wymagać leczenia immunomodulującego przed zakończeniem pełnej oceny diagnostycznej. Zgodnie z obecną wiedzą w leczeniu PIMS-TS stosowane są jako leki 1. rzutu immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg), jako leczenie 2. rzutu immunosupresja glikokortykoidami. Rzadziej stosowana jest 3. rzędowa terapia lekami biologicznymi: inhibitory cząsteczek IL-6, IL-1, lub TNF [10, 11, 26].

IVIg należy podawać wszystkim pacjentom z PIMS-TS, którzy spełniają kryteria KD oraz w przypadku ciężkiego przebiegu choroby, wymagającego hospitalizacji. Glikokortykoidy powinny być stosowane jako terapia wspomagająca u pacjentów z ciężką postacią choroby lub jako terapia intensyfikacyjna u pacjentów z chorobą oporną na leczenie. Niskie lub umiarkowane dawki glikokortykoidów (1-2 mg/kg mc/dobę) powinny być podawane razem z IVIg jako terapia wspomagająca w leczeniu pacjentów z PIMS-TS ze wstrząsem lub objawami narządowymi zagrażającymi niewydolnością. U chorych, którzy nie reagują na IVIg i glikokortykoidy w małych i średnich dawkach, można rozważyć zastosowanie dużych dawek glikokortykoidów podawanych dożylnie przez 1-3 dni (metylprednizolon, 10-30 mg/kg /dobę), zwłaszcza jeśli pacjent wymaga dużej dawki lub wielu leków inotropowych lub wazopresyjnych [11]. Rekomendacje ACR [11] nie zalecają podawania 2. dawki IVIg ze względu na ryzyko przeciążenia objętościowego i niedokrwistości hemolitycznej związanej z dużymi dawkami leku.

U pacjentów z PIMS stosowane są również leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe. [10, 11, 26]. Zwykle stosowane są niskie dawki kwasu acetylosalicylowego (3-5 mg/kg /dobę) kontynuowane do czasu normalizacji liczby płytek krwi i potwierdzenia prawidłowości tętnic wieńcowych po ≥ 4 tygodniach od rozpoznania. Należy unikać leczenia kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z czynnym krwawieniem, znacznym ryzykiem krwawienia lub liczbą płytek krwi ≤ 80000 /mcl. Decyzje o zastosowaniu innych leków lub dawek podejmowane są indywidualnie [11].

Wytyczne do leczenia PIMS-TS opublikowało wiele zespołów [10, 11, 23], także Grupa Ekspertka przy Polskim Towarzystwie Pediatrycznym i konsultancie krajowym w dziedzinie pediatrii [26].

Wczesne rozpoznanie i włączenie leczenia zwykle pozwala na szybką i skuteczną kontrolę objawów choroby. W jednej z opublikowanych obserwacji średni czas hospitalizacji dziecka z PIMS-TS wynosił 6,9 dnia [31]. Dziecko może być wypisane ze szpitala oraz leczone i obserwowane w warunkach ambulatoryjnych, jeżeli czuje się dobrze, ma stabilną czynność serca i prawidłową temperaturę ciała przez co najmniej 24 godziny. Pacjentów z PIMS-TS należy skonsultować 1-2 tygodnie, następnie 6 tygodni po wypisie. U wszystkich dzieci z PIMS-TS, niezależnie od przebiegu choroby, echokardiografia powinna stanowić część tej obserwacji. W przypadku dzieci z nieprawidłowościami tętnic wieńcowych lub wymagających wsparcia funkcji narządów

z powodu PIMS-TS należy prowadzić wielodyscyplinarną obserwację. Zespół powinien obejmować ekspertów kardiologii dziecięcej i chorób zakaźnych. Ponieważ pacjenci z PIMS-TS są narażeni na ryzyko rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych, należy rozważyć powtórne badanie echokardiograficzne po 4 do 6 tygodniach u wszystkich pacjentów, także jeżeli nie stwierdzono wad serca w pierwszej prezentacji, ale szczególnie jeśli objawy choroby były ciężkie [10, 23]. Jeżeli PIMS-TS jest szybko zdiagnozowany i leczenie jest rozpoczęte wczesnie, większość dzieci ma korzystne rokowanie, mimo, że pacjenci często wymagają specjalnej opieki i agresywnego leczenia. Wyniki średnio- i długoterminowe, takie jak następstwa powstania tętniaka tętnicy wieńcowej po PIMS-TS, pozostają nieznanymi i stanowią ważny obszar przyszłych badań [24].

Zmiany chorobowe przypominające odmrożenie stóp i dłoni podczas pandemii COVID-19

Podczas pandemii Covid-19 zaobserwowano występowanie objawów skórnych rąk i stóp, powszechnie określanymi jako „Covid toes”. Objawy występują w różnym wieku, najczęściej u nastolatków. Charakteryzują się obustronnym występowaniem rumieniowo-sinego zabarwienia palców stóp, rzadziej rąk. Często towarzyszą im objawy: ból, obrzęk, rumień, świąd, rzadziej uczucie pieczenia. Badania histopatologiczne i kapilaroskopowe wskazują na proces zapalny naczyń w skórze właściwej. Objawy ustępują zwykle samoistnie w czasie tygodnia, inne objawy: pęcherze, owrzodzenia, złuszczenie mogą utrzymywać się do 4 tygodni [12, 13, 14].

Chociaż wstępne dane nie potwierdzają związku z SARS-CoV-2, nie można wykluczyć, że opóźniona aktywność immunologiczna w odpowiedzi na infekcję wirusową może odgrywać rolę w patogenezie tych zmian. Także zmiana nawyków życiowych spowodowana blokadą (brak aktywności fizycznej, chodzenie bosą) może mieć istotne znaczenie [12, 14].

Wpływ pandemii COVID-19 na jakość życia dzieci

Przez ostatni rok uwaga nie tylko dorosłych, ale i dzieci oraz młodzieży skupiona jest głównie na doniesieniach dotyczących COVID-19. Dzieci narażone są na duży stres z powodu bardzo wielu informacji w mediach na temat wirusa, których często nie są w stanie same prawidłowo zinterpretować. Rodzice nie zawsze są w stanie udzielić dokładnego wyjaśnienia, by dziecko zrozumiało usłyszone lub przeczytane informacje, nie czuło się winne sytuacji czy zaniedbane [15]. Zamknięcie szkół i nauka w domu w czasie pandemii COVID 19 ma wpływ na przerwanie pewnej występującej rutyny, która jest ważną składową życia psychicznego dzieci w wieku rozwojowym, między innymi zapobiegającej u niektórych dzieci depresji lub umożliwiającej czasowe oderwanie od problemów domowych. Możliwość zachorowania na COVID19 i gorsza jakość kształcenia stały się nowymi stresorami. Dzieci i młodzież obawiają się że choroba uniemożliwi im przystąpienie do ważnych



sprawdzianów, spowoduje braki w edukacji przez co nie dostaną się np. do wymarzonej szkoły czy klasy. Martwią się o swoją przyszłość [16]. U dzieci, które przed pandemią radziły sobie bardzo dobrze wśród rówieśników obserwuje się zmianę zachowania z powodu przedłużającej się izolacji. Młodzi ludzie zamykają się w pokojach, spędzają wiele godzin przed komputerem uczestnicząc w lekcjach a także grając w gry komputerowe. Stają się samotnikami. Takie długotrwałe odosobnienie może być czynnikiem indeksującym w późniejszych latach z powodu obniżenia progu tolerancji stresu i łatwiej wyzwolić chorobę [17]. Natomiast u dzieci już borykających się przed pandemią z problemami szkolnymi lub psychicznymi zjawiska te są bardziej nasilone. Należy przewidzieć, że młodzi pacjenci z depresją będą mieli problem z powrotem do szkoły. Zagrożone są również dzieci ze specjalnymi potrzebami edukacyjnymi, np. zaburzeniami ze spektrum autyzmu - mogą stać się bardziej sfrustrowane, porywcze z powodu zakłócenia ich codziennych czynności [16]. W związku z pandemią zaobserwowano ze aktywność fizyczna dzieci również zmniejszyła się istotnie, a zwiększył się czas używania komputera. W tym czasie zwiększyło się spożywanie niezdrowej żywności typu fast food, spożycie słodkich napojów, zwiększenie ogólnej ilości posiłków. Prowadzi to do wystąpienia wśród dzieci znacznej nadwagi, która może nie być łatwo odwracalna i przyczynić się do nadmiernej otyło-

ści okresu dorosłego[18]. Pandemia COVID-19 ma nie tylko bezpośredni wpływ na zdrowie dzieci ale bardzo ważnym aspektem jest też jej wpływ pośredni na pogorszenie poziomu edukacji, niezdrowe zmiany stylu życia i zwiększone zaniedbanie dzieci oraz wyższe wskaźniki chorób psychicznych, który bardzo często może być nieodwracalny.

Wnioski

U większości dzieci w przebiegu COVID-19 występują łagodne objawy, a wyniki badań laboratoryjnych pozostają w normie.

PIMS-TS, nowa jednostka chorobowa jest poważnym powikłaniem zakażeń SARS-CoV-2 u dzieci.

Chociaż zespół ten wydaje się występować rzadko, lekarze powinni rozważyć tę diagnozę u dzieci z gorączką o nieustalonej przyczynie.

Jeżeli PIMS-TS jest szybko zdiagnozowany i leczenie jest rozpoczęte wcześniej, większość dzieci ma korzystne rokowanie.

Zmiany sinicze rąk i stóp podobne do odmrożenia są łagodnym powikłaniem opisanym w czasie pandemii COVID 19, chociaż związek z zakażeniem SARS-CoV-2 nie został udowodniony.

Pośrednie skutki epidemii COVID-19 obejmują pogorszenie poziomu edukacji, niezdrowe zmiany stylu życia oraz wyższe wskaźniki chorób psychicznych. ■

Adres do korespondencji:
Violetta Opoka-Wniarska
Klinika Chorób Pluc i Reumatologii
Dziecięcej, II Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
A. Gębali 6, 20-093 Lublin
mail: violetta.opoka-wniarska@umlub.pl

Prace nadesłano
10.12.2020

Zaakceptowano do
druku 14.12.2020

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule
są zgodne z zasadami Deklaracji
Helsińskiej, dyrektywami EU oraz
ujednoliczonymi wymaganiami dla
czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Xu J, Zhao S, Teng T, et al. Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses* 2020; 22,12(2):244. 2. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1966;121(1):190-3. 3. Almeida DJ, Berry DM, Cunningham CH, et al. *Virology: Coronaviruses*. *Nature* 1968;220(5168):650. 4. Lin P, Wang M, Wei Y, et al. Coronavirus in human diseases: Mechanisms and advances in clinical treatment. *MedComm (Beijing)*. 2020; 1:10.1002/mco2.26. 5. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatrics and International Child Health* 2020;25:1-20. 6. Leung CW, Kwan YW, Ko PW, et al. Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):e535-43. 7. Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Assiri A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014 Sep;33(9):904-6. 8. Rabinowicz S, Leshem E, Pessach IM. COVID-19 in the Pediatric Population-Review and Current Evidence. *Current Infectious Disease Reports*. 2020;22(11):29. 9. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Annals of the Rheumatic Disease*. 2020;79(8):999-1006. 10. 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*. 2020 Sep 18:S2352-4642(20)30304-7. 11. 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 2. *Arthritis Rheumatology*. 05 December 2020. 12. Catzola A, Pierri L, Della Casa F et al. Acral erythematous/cyanotic lesions associated with vessels architecture distortion define a new clinical entity during covid19. *Pediatric Rheumatology* 2020, 18(Suppl 2):P057. 13. Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 Pandemic. *Int J Dermatol*. 2020; 59(6):739-743. 14. Orlando F, Mauro A, Tardi M et al. Acral lesions in a pediatric cohort during covid-19 epidemic. *Pediatric Rheumatology* 2020, 18(Suppl 2):P064. 15. Dalton L, Rapa E, Stein A. Protecting the psychological health of children through effective communication about COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(5):346-347. 16. Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(6):421. 17. Wade M, Prime H, Browne DT. Why we need longitudinal mental health research with children and youth during (and after) the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res* 2020.290:113143. 18. Pietrobello A, Pecoraro L, Ferruzzi A, et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1382-1385. 19. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case Hospital *Pediatrics* Jun 2020, 10 (6) 537-540. 20. 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; 369 :m2094. 21. 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: 1771-78. 22. Whittaker E et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324: 259. 23. Berard RA, Scuccimarrì R, Haddad EM, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 Canadian Paediatric Society, <https://www.cps.ca/documents/authors-auteurs/acute-care-committee>. Accessed 12.12.2020. 24. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases* 2020; 20(11): e276-e288. 25. Okarska-Napierala M, Ludwikowska KM, Szenborn L, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) Did Occur in Poland during Months with Low COVID-19 Prevalence, Preliminary Results of a Nationwide Register. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;22:9(11):3386. 26. Okarska-Napierala M, Ludwikowska K, Książek J et al. Postępowanie z dzieckiem z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązany z covid-19. Wytoczne grupy eksperckiej przy Polskim Towarzystwie Pediatrycznym i Konsultancie Krajowym w dziedzinie pediatrii *Przegl Ped*. 020/Vol. 49/No. 4/1-9. 27. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 202; 12;183(4): 982-995.e14. 28. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 25;135(17):e927-e999. 29. Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (Streptococcus pyogenes) 2010 Case Definition. <https://www.cdc.gov/ncidss/conditions/streptococcal-toxic-shock-syndrome/case-definition/2010/>. Accessed 12.12.2020. 30. Ravelli A, Minoia F, Davi S et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75(3): 481-9. 31. Cadman R, Wood M, Leone V. A cohort of 20 cases of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-COV-2 managed by a uk tertiary paediatric centre. *Pediatric Rheumatology* 2020, 18(Suppl 2):P056.