

# Postępowanie u dziecka z pediatrycznym wieloukładowym zespołem zapalnym czasowo związanym z COVID-19 (PIMS-TS) w świetle aktualnych rekomendacji

Management of a child with pediatric multisystem inflammatory syndrome temporarily associated with COVID-19 (PIMS-TS) in terms of current recommendations

## SUMMARY

Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS), also known as multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a new disease, first described during the COVID-19 pandemic in April 2020 and severe complication of SARS-CoV-2 infection in children.

In February 2021, the British research group: PIMS-TS National Consensus Management Study Group published an updated version of the guidelines for the management of children with PIMS-TS.

The article discusses the management of a child diagnosed with PIMS-TS in terms of current recommendations.

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 nową jednostką chorobową, opisaną po raz pierwszy w kwietniu 2020, w czasie pandemii COVID-19 i poważnym powikłaniem zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci. W lutym 2021 brytyjska grupa badawcza: PIMS-TS National Consensus Management Study Group opublikowała zaktualizowaną wersję wytycznych dotyczących postępowania z dziećmi chorymi na PIMS-TS. W artykule omówiono postępowania u dziecka z rozpoznaniem PIMS w odniesieniu do aktualnych rekomendacji.

Opoka-Winiarska V.: Postępowanie u dziecka z pediatrycznym wieloukładowym zespołem zapalnym czasowo związanym z COVID-19 (PIMS-TS) w świetle aktualnych rekomendacji. *Alergia*, 2021, 1; 11-17

## Wstęp

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 nową jednostką chorobową, opisaną po raz pierwszy w kwietniu 2020, w czasie pandemii COVID-19 i poważnym powikłaniem zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci [1, 2].

Zachorowania na PIMS-TS występują zwykle 2-6 tygodni po przebyciu zakażenia SARS-CoV-2 lub kontakcie z chorym na COVID-19 [3]. W okresie wystąpienia objawów PIMS-

TS badanie w kierunku SARS-CoV-2 metodą RT-PCR lub testem antygenowym zwykle daje wynik negatywny. U 80% do 100% chorych kontakt z wirusem potwierdza pozytywne wyniki testu na obecność przeciwciał przeciw antygenom wirusa. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że zespół jest wynikiem nieprawidłowej, nadmiernej odpowiedzi układu immunologicznego na wcześniejsze zakażenie lub kontakt z patogenem [4].

Rzeczywiste ryzyko choroby jest obecnie trudne do oszacowania, ponieważ nie są jeszcze dostępne dane dotyczące występowania COVID-19 u dzieci. Przypadki COVID-19 u pacjentów w wieku poniżej 15 lat zgłoszone do Europejskiego Systemu Nadzoru (TESSy) stanowią około



Dr hab. n.med.  
**Violetta**  
**Opoka-Winiarska<sup>1</sup>**

Lek. med.  
**Magdalena Staniec<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Klinika Chorób Płuc  
i Reumatologii Dziecięcej,  
II Katedra Pediatrii  
Uniwersytet Medyczny  
Lublin

<sup>2</sup> Klinika Chorób Płuc  
i Reumatologii Dziecięcej,  
II Katedra Pediatrii  
Uniwersytecki Szpital  
Dziecięcy  
Lublin (lekarz stażysta)

## Słowa kluczowe:

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

## Key words:

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

2,1% wszystkich potwierdzonych laboratoryjnie przypadków. Na PIMS-TS chorują pacjenci w wieku od 1-19 roku życia (średni wiek zachorowania wynosi 8 lat), najczęściej (66-73%) bez wcześniejszych problemów zdrowotnych. Zgodnie z szacunkami populacji francuskiej, nie więcej niż 5% dzieci poniżej 15 lat zostało zakażonych SARS-CoV-2, a ryzyko wystąpienia PIMS-TS, oparte na potwierdzonych, prawdopodobnych i możliwych przypadkach, wynosi mniej niż 2 na 10 000 dzieci [5].

| 1<br>Tab.<br>Wyniki wstępnych badań laboratoryjnych (1. etap diagnostyki), zaznaczono wyniki nieprawidłowe |                                                                                                                             |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Badanie laboratoryjne                                                                                      | Norma                                                                                                                       | Wynik u pacjenta                         |
| CRP (mg/dl)                                                                                                | < 0,5                                                                                                                       | <b>7,22</b>                              |
| OB (mm/h)                                                                                                  | < 15                                                                                                                        | <b>77</b>                                |
| Morfologia krwi                                                                                            | <b>Leukocyty 14,98 tys/ul, neutrofile – 7,55 tys/ul (50,4%), limfocyty-4,71 tys/ul (31,4%) Hb-11,2 g/dl, Tr-226 tys/ul,</b> |                                          |
| Mocznik (mg/dl)                                                                                            | 15 – 36                                                                                                                     | 19,4                                     |
| Kreatynina (mg/dl)                                                                                         | 0,31 – 0,47                                                                                                                 | 0,4                                      |
| Na, K, Ca (mmol/l)                                                                                         | Na – 132 - 145<br>K – 3,5 - 5,1<br>Ca – 2,2 -2,7                                                                            | Na – 132<br>K – 4,06<br><b>Ca – 2,12</b> |
| AST, ALT (U/l)                                                                                             | < 39                                                                                                                        | AST – 33<br>ALT – 21                     |
| Bilirubina (mg/dl)                                                                                         | < 1,2                                                                                                                       | 0,16                                     |
| GGTP (U/l)                                                                                                 | < 87                                                                                                                        | 21                                       |

CRP, białko C-reaktywne; OB - szybkość sedimentacji erytrocytów; AST- aminotransferaza asparaginowa, Na – sód, K-potas, ALP-fosfataza alkaliczna, Leu – leukocyty, Hb- hemoglobina

W lutym 2021 brytyjska grupa badawcza: PIMS-TS National Consensus Management Study Group przedstawiła zaktualizowaną wersję wytycznych dotyczących postępowania z dziećmi chorymi na PIMS-TS [1]. Wcześniej, w grudniu 2020 zostały opublikowane zalecenia American College of Rheumatology [2]. Polskie rekomendacje zostały opracowane w listopadzie 2020 [6].

Celem poniższego artykułu jest omówienie postępowania u dziecka z rozpoznaniem PIMS w aspekcie aktualnych rekomendacji diagnostycznych i terapeutycznych.

### Opis przypadku – pierwsze objawy

Chłopiec w wieku 3 lat i 5 miesięcy, dotychczas zdrowy, szczepiony zgodnie z kalendarzem szczepień, w tym przeciw pneumokokom, został przyjęty do oddziału pediatrycznego szpitala powiatowego z powodu utrzymującej się od doby gorączki do 41°C, osłabienia oraz bólu brzucha i biegunki. Wywiad w kierunku kontaktu z chorym na COVID-19 był negatywny. Od 2. doby choroby u dziecka wystąpiły nowe objawy: zmiany skórne i śluzówkowe. Badaniem przedmiotowym stwierdzono plamistą, zlewającą się wysypkę, najbardziej nasiloną na tułowi, zaczerwienienie spojówek gałek ocznych, zapalenie czerwieni war-

gowej, języka i gardła oraz zapalenie ujścia cewki moczowej. Badania dodatkowe wykazały wartości markerów zapalenia (OB., CRP) powyżej normy, podobnie stężenia D-dimerów, aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST), natomiast w morfologii krwi leukocytozę z neutrofilią i limfopenią. USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej nie wykazały nieprawidłowości. Wykonano badania w kierunku czynników infekcyjnych: wynik badania kału w kierunku antygenów rotawirusów, adenowirusów oraz norowirusów był negatywny, testu antygenowego (wymaz z gardła) w kierunku paciorkowców ujemny, posiewy moczu, krwi oraz kału były w opracowaniu. W leczeniu stosowano empiryczny antybiotyk i leki przeciwgorączkowe. Z powodu braku poprawy chłopca przeniesiono do Oddziału Pediatrii, Chorób Płuc i Reumatologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie.

Przy przyjęciu do oddziału dziecko było w stanie ogólnym średnim, bardzo osłabione, gorączkowało do 41°C, ale nie zgłaszało dolegliwości bólowych. Wynik testu antygenowego w kierunku SARS-CoV-2 był negatywny zarówno u dziecka jak i opiekuna. W badaniu przedmiotowym stwierdzono na skórze policzków, szyi, ramion i klatki piersiowej drobnoplamistą, rumieniową wysypkę, zapalenie czerwieni wargowej, zaczerwienienie i nastrzyknięcie spojówek gałkowych obu oczu, zaczerwienione gardło i migdałki, miarową akcję serca 104 /minutę, nad sercem cichy szmer skurczowy. Poza powyższymi objawami nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości.

### Komentarz

Zgodnie z rekomendacjami [1] w okresie pandemii COVID-19 u dzieci zgłaszających się do szpitala z gorączką, bólem brzucha, objawami żołądkowo-jelitowymi, oddechowymi lub neurologicznymi, które nie mają innej wyraźnej przyczyny, należy wykonać następujące wstępne badania krwi: pełną morfologię, białko C-reaktywne (CRP), mocznik, kreatyninę i elektrolity, wykładniki czynności wątroby. Celem badań jest określenie ciężkości choroby oraz ocena ryzyka zespołu PIMS-TS.

### Opis przypadku – badania wstępne

Wyniki wstępnych badań laboratoryjnych zostały wykonane w czasie pierwszej hospitalizacji i powtórzone przy przyjęciu (Tabela 1).

Z względu na objawy, wysokie wartości wykładników zapalenia oraz nieprawidłowości w morfologii krwi wysunięto podejrzenie PIMS-TS.

Badania bakteriologiczne moczu, krwi oraz kału pobrane w poprzednim oddziale przed włączeniem antybiotyku dały wynik negatywny. Dlatego niezwłocznie rozszerzono badania diagnostyczne.

### Komentarz

Powiązanie epidemiologiczne PIMS-TS z zakażeniem SARS – CoV-2 zostało zdefiniowane jako spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: pozytywny wynik SARS – CoV-2 w badaniu metodą RT-PCR lub testem antygenowym, potwierdzenie obecności przeciwciał przeciw antygenom SARS – CoV-2 w badaniu serologicznym,



poprzedzająca choroba z objawami COVID-19, lub bliski kontakt z osobą, u której stwierdzono lub podejrzewano COVID-19 w ciągu ostatnich 4 tygodni [1, 2].

Jako charakterystyczne objawy dla PIMS-TS wymieniono w rekomendacjach [1]: wysypki (wielopostaciowe, plamisto-grudkowe lub wybroczyny, ale nie pęcherzykowe), objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, ból brzucha lub wymioty), zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej (czerwone i / lub popękane usta, język truskawkowy lub rumień błony śluzowej jamy ustnej i gardła), zapalenie spojówek (obustronne zapalenie spojówek gałek ocznych bez wysięku) i objawy neurologiczne (zmieniony stan psychiczny, encefalopatia, ogniskowe ubytki neurologiczne, objawy oponowe lub obrzęk tarczy nerwu wzrokowego).

Zgodnie z rekomendacjami [1], aby rozpoznać PIMS-TS (Tabela 4) należy wykluczyć inne przyczyny objawów oraz wykonać poniższe badania (2. etap diagnostyki):

- gazometria, mleczany, fibrynogen, ferrytyna, D-dimery, troponina, NT-proBNP, dehydrogenaza mleczanowa (LDH),
- test SARS-CoV-2 RT-PCR i serologia SARS-CoV-2
- badanie przesiewowe w kierunku zakażeń bakteryjnych oraz wirusologiczne (nakłucie łędźwiowe tylko w przypadku wyraźnych wskazań)
- 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG)
- RTG klatki piersiowej
- echokardiogram
- USG jamy brzusznej; u dzieci z bólem brzucha i podejrzeniem PIMS-TS powinno być badaniem 1. rzutu, aby wykluczyć alternatywne diagnozy
- TK naczyń wieńcowych ze wzmocnieniem kontrastowym nie jest rutynowo zalecana u dzieci z PIMS-TS.

Wszystkie przypadki z poszerzeniem tętnic wieńcowych należy omówić z kardiologiem dziecięcym. Kolejna ocena kardiologiczna powinna zostać określona na podstawie zaleceń kardiologa w oparciu o wcześniejsze wyniki badania echokardiograficznego, stanu klinicznego pacjenta oraz zmiany we krwi wskaźników zapalenia.

Rekomendacje ACR [2] dodatkowo zalecają wykonanie rozszerzonego panelu metabolicznego oraz przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 w klasie IgA.

## Opis przypadku – diagnostyka (2. etap) i rozpoznanie

Wyniki badań wykonanych u pacjenta zgodnie z rekomendacjami przedstawiają Tabele 2 i 3.

W celu oceny związku z COVID-19 (wywiad negatywny) wykonano oznaczenie przeciwciał przeciw antygenom SARS-CoV-2, otrzymano wynik pozytywny w klasie IgG (166 AU/ml, wynik dodatni  $\geq 15$  AU/ml) i negatywny w klasie IgM, wynik testu SARS-CoV-2 RT-PCR był negatywny.

Pacjenta konsultował kardiolog, badania EKG i echokardiograficzne nie wykazały istotnych nieprawidłowości. Zgodni z zaleceniami [1] ocena kardiologiczna została przeprowadzona w 1. dobie hospitalizacji ze względu na możliwość występowania już w 1. tygodniu PIMS-TS tętniaków tętnic wieńcowych. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono miernie powiększoną śledzionę.

Powtórzone badania bakteriologiczne: wyniki posiewów krwi, kału, moczu, wymazu z gardła były negatywne.

Wyniki badań serologicznych w kierunku EBV, CMV, Enterowirusów, Parwowirusa B19, Mycoplasma pneumoniae były negatywne, podobnie jak szybkich testów antygenowych w kierunku grypy A i B, meningokoków oraz Streptococcus pneumoniae.

| 2<br>Tab. Wyniki badań laboratoryjnych (2. etap), wyróżniono wyniki nieprawidłowe |                                   |                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|
| Badanie laboratoryjne                                                             | Norma                             | Wynik pacjenta                                    |
| <b>Fibrynogen (g/l)</b>                                                           | 1,9-4,0                           | <b>5,31</b>                                       |
| <b>Ferrytyna (ng/ml)</b>                                                          | 6 - 67                            | <b>220,3</b>                                      |
| <b>D-Dimery (ng/ml)</b>                                                           | <500                              | <b>12905</b>                                      |
| PT, APTT (s)                                                                      | PT- 10,6-14,2<br>APTT - 25,4-36,9 | PT 11,2<br>APTT- 28,5                             |
| <b>Troponina (ng/ml)</b>                                                          | <0,16)                            | <0,1                                              |
| <b>NT pro-BNP (pg/ml)</b>                                                         | 0 - 62                            | <b>2369</b>                                       |
| CK (U/l)<br><b>CKMB (U/l)</b>                                                     | CK< 149<br>CKMB < 25              | CK - 37<br><b>CKMB -37,7</b>                      |
| <b>LDH (U/l)</b>                                                                  | 0-615                             | <b>711</b>                                        |
| <b>Prokalcytonina (ng/ml)</b>                                                     | < 0,5                             | <b>8,67</b>                                       |
| <b>Albuminy (g/dl),<br/>białko całkowite (g/dl)</b>                               | 3,8-5,4,<br>5,6 -8                | <b>albuminy- 3,23<br/>białko całkowite - 5,44</b> |
| <b>Triglicerydy (mg/dl)</b>                                                       | < 150                             | <b>237</b>                                        |
| <b>Glukoza (mg/dl)</b>                                                            | 70-99                             | 90                                                |
| <b>Analiza moczu</b>                                                              |                                   | prawidłowa                                        |

LDH, dehydrogenaza mleczanowa, PT - czas protrombinowy; APTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, nb- nie badano

| 3<br>Tab. Inne badania (2. etap) |                                                                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Badanie                          | Wynik u pacjenta                                                                    |
| EKG                              | w normie: rytm zatokowy miarowy 110/min, normogram, okres repolaryzacji prawidłowy, |
| RTG klatki piersiowej            | w normie                                                                            |
| Echokardiogram                   | w normie                                                                            |
| <b>USG jamy brzusznej</b>        | <b>miernie powiększona śledzioną</b>                                                |

Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowe, badań dodatkowych oraz konsultacji kardiologicznej, po wykluczeniu innych przyczyn objawów, zgodnie z aktualnymi kryteriami (Tabela 4), u chłopca rozpoznano PIMS-TS.

## Opis przypadku – określenie fenotypu i ciężkości choroby

Zgodnie z rekomendacjami [1] u pacjenta z rozpoznaniem PIMS-TS należy określić fenotyp i ciężkość choroby.

Nazwy i definicje wieloukładowego zespołu zapalnego u dzieci (MIS-C) i pediatrycznego wieloukładowego zespołu zapalnego czasowo związanego z COVID-19 (PIMS-TS) [2, 4], wyróżniono kryteria, które spełniał opisany pacjent

| Kryteria                | Royal College of Pediatrics and Child Health                                                                                                                                                                                                                                         | Centers for Disease Control and Prevention                                                                                                                                                                                                                                    | Światowa Organizacja Zdrowia                                                                                                                                                                               |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa choroby           | PIMS-TS                                                                                                                                                                                                                                                                              | MIS-C                                                                                                                                                                                                                                                                         | MIS-C                                                                                                                                                                                                      |
| Gorączka                | uporczywa ( $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ )                                                                                                                                                                                                                                            | $\geq 24$ h ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ lub subiektywna)                                                                                                                                                                                                                    | $\geq 3$ dni                                                                                                                                                                                               |
| Wiek                    | dziecko                                                                                                                                                                                                                                                                              | $< 21$ lat                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0 - 19 lat                                                                                                                                                                                                 |
| Dowody na zapalenie     | 3 z poniższych:<br>$\uparrow\text{CRP}$ , neutrofilia, limfopenia,                                                                                                                                                                                                                   | $\geq 1$ z poniższych:<br>$\uparrow\text{CRP}$ , $\uparrow\text{OB}$ , $\uparrow\text{fibrinogen}$ , $\uparrow\text{PCT}$ , $\uparrow\text{D-dimery}$ , $\uparrow\text{ferrytyna}$ , $\uparrow\text{LDH}$ , hipoalbuminemia, neutrofilia, limfopenia, $\uparrow\text{IL-6}$ , | $\geq 1$ z poniższych<br>$\uparrow\text{CRP}$ , $\uparrow\text{OB}$ , $\uparrow\text{PCT}$                                                                                                                 |
| Układy zajęte chorobą   | oba kryteria:<br>dysfunkcja $\geq 1$ układu + dodatkowe objawy:<br><b>bóle brzucha, zapalenie spojówek, zmiany na błonach śluzowych, wysypka</b><br>ból gardła, biegunka, bóle głowy, limfadenopatia, objawy z układu oddechowego, obrzęk dłoni i stóp, omdlenie, wymioty splątanie, | oba kryteria:<br><b>ciężka choroba wymagająca hospitalizacji</b><br>+ zajęte $\geq 2$ układy:<br><b>żołądkowo-jelitowe, dermatologiczne</b> objawy kardiologiczne, nerkowe, oddechowe, hematologiczne, lub neurologiczne                                                      | $\geq 2$ objawy z poniższych:<br><b>- wysypki, zapalenie spojówek, błon śluzowych,</b><br><b>- ostre objawy z przewodu pokarmowego</b><br>- hipotensja lub wstrząs,<br>- zajęcie serca,<br>- koagulopatia, |
| Powiązanie z SARS-CoV-2 | pozytywny lub negatywny PCR                                                                                                                                                                                                                                                          | Aktualne lub niedawne wyniki:<br>1. pozytywny PCR<br>2. <b>pozytywny wynik badania serologicznego</b><br>3. dodatni wynik testu antygenowego<br>4. narażenie na COVID-19 w ciągu ostatnich 4 tygodni                                                                          | Dowody na COVID-19:<br>1. pozytywny PCR<br>2. dodatni wynik testu antygenowego<br>3. <b>pozytywny wynik badania serologicznego</b><br>4. narażenie na COVID-19 w ciągu ostatnich 4 tygodni                 |
| Wykluczenia             | inne zakażenia                                                                                                                                                                                                                                                                       | brak alternatywnej diagnozy                                                                                                                                                                                                                                                   | brak określonej przyczyny mikrobiologicznej                                                                                                                                                                |

PIMS-TS, pediatryczny zapalny zespół wieloukładowy związany czasowo z ciężkim ostrym zespołem oddechowym koronawirusa 2 (SARS-CoV-2); MIS-C, wieloukładowy zespół zapalny u dzieci; CRP, białko C-reaktywne; PCR, reakcja łańcuchowa polimeraz; OB - szybkość sedymentacji erytrocytów; LDH, dehydrogenaza mleczanowa

Przeanalizowano objawy pacjenta w odniesieniu do opisanych fenotypów PIMS-TS (Tabele 5, 6, 7) i rozpoznano fenotyp niespecyficzny.

Oceniono stopień ciężkość choroby. Zgodnie z rekomendacjami na cechy ciężkiej choroby może wskazywać obecność któregośkolwiek z następujących czynników wymienionych w Tabeli 8, szczególnie występujących łącznie. Zgodnie z kryteriami stan chłopca oceniono jako umiarkowanie ciężki.

#### Komentarz

Podstawowa klasyfikacja PIMS-TS powinna być oparta na prezentowanym fenotypie:

1. Podobny do choroby Kawasaki: kompletny i niekompletny, sklasyfikowany zgodnie z kryteriami American Heart Association [6].
2. Niespecyficzny: u dzieci prezentujących objawy wstrząsu lub gorączki lub obu, które mogą obejmować ból brzucha, objawy żołądkowo-jelitowe, oddechowe lub neurolo-





giczne, a które nie spełniają kryteriów choroby Kawasaki. Kryteria choroby Kawasaki przedstawiono w Tabeli 5, zespołu wstrząsu toksycznego w Tabeli 6, zespołu aktywacji makrofagów (MAS) w Tabeli 7.

W przypadku każdego dziecka z dysfunkcją jednego lub wielu narządów należy rozważyć skierowanie do Oddziału Intensywnej Terapii (OIT). Dzieci z objawami zajęcia serca (podwyższone stężenie troponiny lub NT-proBNP, nieprawidłowe tętnice wieńcowe w badaniu echokardiograficznym lub w TK ze wzmocnieniem kontrastowym) powinny znajdować się pod opieką pediatrycznego oddziału intensywnego nadzoru lub OIT i lekarzy z doświadczeniem kardiologicznym.

Opisany pacjent pozostał w oddziale pediatrycznym.

### Opis przypadku - leczenie

Do czasu otrzymania negatywnych wyników badań bakteriologicznych kontynuowano leczenie antybiotykiem. U chłopca zgodnie z aktualnymi wytycznymi [1, 2, 9] włączono leczenie 1. rzutu w postaci dożylnego wlewu immunoglobulin (IVIG) 2g/ kg masy ciała oraz kwasu acetylosalicylowego (ASA) (3 mg/ kg masy c. / dobę). Obserwowano obniżenie temperatury do 38,5°C, zmniejszenie nasilenia zmian skórnych, bez poprawy wykładników laboratoryjnych choroby. Zdecydowano więc o zastosowaniu leczenia 2. rzutu. Chłopiec otrzymał trzy pulsy metylprednizolonu (każdy 10 mg / kg masy c.), po których zaobserwowano poprawę. Kontynuowano leczenie glikokortykoidami (GKS) w dawce 2 mg/ kg masy c. w przeliczeniu na prednizon oraz kwasem acetylosalicylowym. Dodatkowo stosowano inhibitor pompy protonowej (IPP). Po tygodniu leczenia uzyskano ustąpienie objawów klinicznych i normalizację morfologii krwi oraz wykładników zapalenia oraz innych badań. Przed wypisem do domu chłopca konsultował kardiolog. W czasie całej hospitalizacji monitorowano czynności życiowe i bilans płynów.

### Komentarz

W rekomendacjach [1] ustalono postępowanie zależne od fenotypu choroby: podobnej do Kawasaki (analogiczne jak dla choroby Kawasaki bez ustalonego powiązania z infekcją) lub niespecyficznego. Opisany pacjent prezentował fenotyp niespecyficzny. W tym fenotypie wskazania do leczenia obejmują: zmiany tętnic wieńcowych, spełnione kryteria zespołu wstrząsu toksycznego (Tabela 6), dowody na postępującą chorobę (Tabela 2 i 6) oraz przedłużony czas trwania gorączki (> 5 dni).

Celem leczenia jest ustabilizowanie stanu pacjentów z objawami zagrażającymi życiu, takimi jak wstrząs, oraz zapobieganie długotrwałym następstwom, które mogą obejmować chorobę naczyń wieńcowych, zwłóknienie / blizny mięśnia sercowego oraz utrwalone zaburzenia przewodzenia w sercu [11]. Obecnie nie są dostępne badania porównujące skuteczność IVIG i GKS w leczeniu PIMS-TS, osobno lub w skojarzeniu, niemniej dowody wskazują, że wcześnie włączenie do terapii IVIG i GKS wiąże się ze zmniejszeniem liczby przyjęć na oddziałach intensywnej terapii i długością pobytu w szpitalu [2].

### Terapia immunomodulująca

Terapia 1. rzutu [1] polega na podaniu IVIG w dawce 2 g / kg masy c., obliczona na podstawie idealnej masy ciała, którą można podawać w dawce pojedynczej lub podzielonej w zależności od obrazu klinicznego i czynności serca.

Można rozważyć 2. dawkę IVIG u dzieci, które nie odpowiedziały lub częściowo odpowiedziały na 1. dawkę.

| 5<br>Tab. Objawy choroby Kawasaki, kryteria wg AHA 2017 [7], wyróżniono objawy pacjenta                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TYPOWA choroba Kawasaki                                                                                     | ATYPOWA choroba Kawasaki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Gorączka <math>\geq 5</math> dni + <math>\geq 4</math> z 5 kryteriów klinicznych:</b>                    | <b>Gorączka <math>\geq 5</math> dni + <math>&lt; 4</math> cechy klasycznej choroby</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>1. Rumień i pęknięcie warg, język truskawkowy i / lub rumień błony śluzowej jamy ustnej i gardła</b>     | <b>+ CRP <math>\geq 30</math> mg/l, OB <math>\geq 40</math> mm/h z pozytywnymi wynikami echokardiografii</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>2. Obustronne naczyniaki do spojówek gałki ocznej bez wysięku</b>                                        | lub $\geq 3$ z poniższych:<br>niedokrwistość<br>liczba trombocytów $\geq 450 \times 10^9 / l$ po 7 dniach gorączki<br>albumina $\leq 30$ g/l<br>ALT $>$ normy<br><b>WBC <math>\geq 15 \times 10^9 / l</math></b><br>WBC w moczu $\geq 10$ / pole widzenia                                                                                                                                                              |
| <b>3. Wysypka: plamisto-grudkowa, rozlana erytrodermia lub rumień wielopostaciowy</b>                       | Pozytywny wynik echokardiografii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>4. Rumień i obrzęk dłoni i stóp w ostrej fazie i / lub łuszczenie okolopaznokciowe w fazie podostrej</b> | Pozytywny jeden z trzech wyników:<br>I. Z-score przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej lub prawej tętnicy wieńcowej $\geq 2,5$<br>II. potwierdzenie tętniaka tętnicy wieńcowej<br>III. $\geq 3$ z następujących cech:<br>- obniżona czynność lewej komory,<br>- niedomykalność mitralna,<br>- wysięk w osierdziu<br>- Z-score przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej lub prawej tętnicy wieńcowej: 2-2,5 |
| <b>5. Powiększenie szyjnych węzłów chłonnych (<math>\geq 1,5</math> cm), zwykle jednostronne</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| 6<br>Tab. Objawy zespołu wstrząsu toksycznego (TSS), kryteria CDC [8], wyróżniono objawy pacjenta                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kryteria rozpoznawania zespołu wstrząsu toksycznego                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Niedociśnienie tętnicze (hipotensja)</b><br>definiowane jako skurczowe ciśnienie krwi $< 90$ mm Hg u dorosłych lub $< 5$ percentyla u dzieci w wieku $< 16$ lat.<br>+ zajęcie wielonarządowe charakteryzujące się: $\geq 2$ z poniższych:                                                                      |
| - zaburzenia czynności nerek: kreatynina $\geq 2$ mg / dl dla dorosłych lub $\geq 2x$ górna granica normy dla wieku                                                                                                                                                                                               |
| - koagulopatia: liczba trombocytów $< 100 \times 10^9 / l$ lub rozlane 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-plamista z późniejszym złuszczeniem                                                                                                                                                                                                                                               |
| - martwica tkanek miękkich (w tym martwicze zapalenie powięzi, mięśni lub zgorzel)                                                                                                                                                                                                                                |

W terapii 2. rzutu stosowany jest dożylny metyloprednizolon (10–30 mg / kg masy c./ dobę zwykle przez 1 - 3 dni) i należy go rozważyć jako kolejną opcję leczenia u dzieci, u których utrzymuje się złe samopoczucie 24 godziny po IVIG, zwłaszcza jeśli utrzymuje się gorączka.

Zgodnie z rekomendacjami ACR [2] IVIG należy podawać wszystkim pacjentom z PIMS-TS wymagającym hospitalizacji. U chorych ze wstrząsem i / lub zagrażającą niewydolnością narządową jako terapię wspomagającą razem z IVIG należy stosować niskie do umiarkowanych dawki GKS (1-2mg / kg masy c. / dobę w przeliczeniu na prednizon). GKS mogą być również dodawane do IVIG jako terapia 1. rzutu u pacien-

tów, u których jeszcze nie wystąpił wstrząs lub ciężkie zajęcie narządów końcowych, ale występują u nich cechy określone jako chory wygląd, bardzo podwyższone wartości NT-proBNP lub niewyjaśniona tachykardia. Przed podaniem IVIG należy ocenić czynność serca i stan płynów. W przypadku nieprawidłowości, szybkość wlewu IVIG może być spowolniona, leczenie można podawać w dawkach podzielonych przez 2 dni i / lub można rozważyć zastosowanie leków moczopędnych, aby uniknąć przeciążenia płynami [2]. Pacjenci z PIMS-TS często prezentują zaburzenia funkcji serca i wymagają wysokich dawek IVIG ze względu na wiek i masę ciała. Dlatego są bardziej narażeni na powikłania IVIG, takie jak niedokrwistość hemolityczna i przeciążenie objęściowe. Ponadto pacjenci z PIMS-TS są narażeni na szybką dekomensację, dlatego w przypadku braku odpowiedzi na leczenie immunomodulujące 1. rzutu nie należy czekać z intensyfikacją terapii [2]. Zgodnie z rekomendacjami ACR [2] druga dawka IVIG nie jest zalecana. Zamiast tego można rozważyć stosowanie GKS w małych lub umiarkowanych dawkach u dzieci. U tych pacjentów, u których wystąpiła ciężka choroba i którzy byli początkowo leczeni połączeniem IVIG i GKS w małych lub średnich dawkach, można rozważyć zastosowanie większych dawek GKS [2]. Także niektóre dzieci PIMS-TS i wstrząsem, wymagające leków inotropowych i / lub wazopresyjnych, dobrze reagują na duże dawki dożylnych GKS (10–30 mg / metyloprednizolon 10-30mg/ kg masy c. / dobę) [2].

Ochronę żołądka (IPP) należy stosować u dzieci przyjmujących duże dawki GKS [1, 2].

Terapia 3.rzutu z zastosowaniem leków biologicznych, powinna być włączona u pacjentów, którzy nie reagują na dożylne immunoglobuliny i metyloprednizolon. Decyzję o rozpoczęciu podawania leku biologicznego powinien podjąć wielodyscyplinarny zespół [1].

Zgodnie z rekomendacjami ACR [2] Anakinrę (> 4 mg /kg masy c./dobę IV lub SC) należy rozważyć u pacjentów z chorobą oporną na leczenie GKS lub w przypadku przeciwwskazań ich stosowania [2]. W porównaniu z anakinrą działanie tocilizumabu jest długotrwałe, co pozostawia niewielkie możliwości wycofania, jeśli pacjent nie reaguje korzystnie na lek. Nie ma wystarczających dowodów uzasadniających stosowanie innych leków immunomodulujących, np. infliksimabu, chyba że GKS i terapię blokującą IL-1 są przeciwwskazane lub zawiodły [2].

Niewielka liczba dzieci spełniła kryteria zespołu hemofagocytarnego (Tabela 7), u tych dzieci zaleca się dyskusję z odpowiednim zespołem specjalistów [1].

### Terapia przeciwwirusowa i antybiotykowa

U dzieci z PIMS-TS, które mają pozytywny wynik SARS-CoV-2 w badaniu RT-PCR lub testach antygenowych, można rozważyć leczenie przeciwwirusowe. Remdesivir jest lekiem przeciwwirusowym pierwszego wyboru w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2.

U wszystkich pacjentów należy rozważyć dożylne podanie antybiotyków, wybór preparatu zależy od obrazu klinicznego i wyników posiewów.

7  
Tab.

### Objawy zespołu aktywacji makrofagów (MAS), kryteria wg [9], wyróżniono objawy pacjenta

| Objawy MAS                                                                                                                                   | Kryteria                                                                                                        | Inne charakterystyczne wyniki                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| gorączka<br>wysypka<br>powiększenie węzłów chłonnych<br>powiększenie wątroby<br>powiększenie śledziony<br>objawy neurologiczne<br>wybroczyny | Ferrytyna > 684 ng/ml<br>+ 2 z następujących:                                                                   | leukopenia, anemia,<br>LDH > 900 U/l<br>albuminy < 2,5 g/l |
|                                                                                                                                              | trombocyty $\leq 181 \times 10^9/l$<br>AST > 48 U/l<br>trójglicerydy > 156 mg/dl<br>fibrinogen $\leq 360$ mg/dl |                                                            |

8  
Tab.

### Ustalenie cech ciężkiej choroby [1], wyróżniono objawy pacjenta

|                                                                                | Parametr                                                                | Wynik pacjenta   |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------|
| ogólnoustrojowe cechy ciężkiej choroby                                         | czas powrotu włósniczkowego                                             | w normie         |
|                                                                                | ciśnienie tętnicze krwi                                                 | w normie         |
|                                                                                | akcja serca                                                             | tachykardia      |
|                                                                                | zapotrzebowanie płynowe (bolus 40 ml/kg masy c.)                        | nie              |
|                                                                                | prześkórna saturacja (<92% w powietrzu w pomieszczeniu)                 | w normie         |
| Cechy hematologiczne i biochemiczne (istotny wzrost lub narastanie parametrów) | CRP (istotne >300mg/l)                                                  | 72,2             |
|                                                                                | Troponina                                                               | w nomie          |
|                                                                                | NT-proBNP (norma 0 – 62 pg/ml)                                          | 2369             |
|                                                                                | Mleczany                                                                | nb               |
|                                                                                | Ferrytyna (norma:6- 67 ng/ml)                                           | 220,3            |
|                                                                                | D-dimery (norma<500 ng/ml)                                              | 12905            |
|                                                                                | LDH (norma 0-615 U/l)                                                   | 711              |
|                                                                                | Fibrinogen (norma: 1,9-4,0 g/l)                                         | 5,31             |
| Ocena serca                                                                    | kreatynina                                                              | w normie         |
|                                                                                | EKG                                                                     | prawidłowy zapis |
|                                                                                | Echokardiografia (niewydolność lewej komory tętniaki tętnic wieńcowych) | prawidłowa       |

LDH– dehydrogenaza mleczanowa, NT-proBNP– N-końcowego fragmentu (pro)peptydu natriuretycznego typu B,



Dzieci, które spełniają kryteria zespołu wstrząsu toksycznego, powinny otrzymywać klindamycynę jako dodatek do antybiotyków o szerokim spektrum działania.

### Terapia przeciwpłytkowa i przeciwzakrzepowa u dzieci z PIMS-TS

Leki przeciwpłytkowe, takie jak kwas acetylosalicylowy, są zalecane w PIMS-TS ze względu na aktywację płytek krwi, zakrzepicę, możliwe zmiany dynamiki przepływu w nieprawidłowych tętnicach wieńcowych oraz uszkodzenie śródbłona [2]. U wszystkich pacjentów z PIMS-TS, u których nie występuje czynne krwawienie lub znaczące ryzyko krwawienia, zaleca się stosowanie aspiryny w małych dawkach (3–5 mg/kg masy c./dobę do 81 mg raz na dobę). Aspirynę należy kontynuować do czasu uzyskania normalizacji liczby płytek krwi i potwierdzenia prawidłowości tętnic wieńcowych po  $\geq 6$  tygodniach od rozpoznania [2]. Ryzyko zakrzepicy tętnic wieńcowych jest bezpośrednio związane z wielkością naczyń wieńcowych. Zgodnie z rekomendacjami ACR [2] u pacjentów z wynikiem z-score tętnic wieńcowych  $> 10,0$  zaleca się antykoagulację enoksaparyną (poziom czynnika Xa 0,5–1,0) lub warfaryną. Pacjenci dysfunkcją LV są narażeni na ryzyko zakrzepicy wewnątrzsercowej, dlatego zalecane jest rozważenie terapii przeciwzakrzepowej w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej dysfunkcją LV (EF  $< 35\%$ ) [2].

Wszystkie dzieci w wieku powyżej 12 lat powinny nosić pończochy uciskowe [1].

W przypadku dzieci z fenotypem podobnym do choroby Kawasaki należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących dawkowania aspiryny dotyczących choroby Kawasaki.

Dzieci, u których wystąpiło zdarzenie zakrzepowe, powinny postępować zgodnie z protokołem postępowania w przypadku tego zdarzenia.

Dzieci z nieprawidłowymi tętnicami wieńcowymi należy omówić z hematologiem aby ustalić długotrwałe leczenie przeciwpłytkowe i przeciwzakrzepowe [1].

### Opis przypadku - opieka ambulatoryjna

Po ustąpieniu objawów i poprawie wyników badań laboratoryjnych pacjenta w stanie ogólnym dobrym, jako niewymagającego leczenia szpitalnego wypisano do domu z zaleceniami dalszego leczenia i kontroli ambulatoryjnej. W czasie 3 tygodni zredukowano dawkę, a następnie odstawiono prednizon. Po kolejnej kontroli kardiologicznej 6 tygodni po hospitalizacji zakończono podawanie kwasu acetylosalicylowego. Obecnie chłopiec nie ma objawów choroby,

dobrze toleruje stosowaną do wieku aktywność, nie przyjmuje leków, kontrolne badania laboratoryjne są w normie, pozostaje nadal pod kontrolą kardiologiczną i immunologiczną.

### Komentarz

W rekomendacjach [1] przedstawiono kryteria wypisu ze szpitala.

Aby zostać wypisanym ze szpitala, dzieci, które czują się dobrze, powinny mieć stabilną czynność serca i brak gorączki przez co najmniej 24 godziny.

Dzieci należy monitorować w pierwszych 2 tygodniach po wypisie, dalsze badania kontrolne należy zaplanować po 6 tygodniach. Dzieci z PIS-TS wymagają przedłużonego leczenia immunomodulującego GKS, które może trwać 2-3 tygodni lub nawet dłużej, aby uniknąć nawrotu zapalenia.

Echokardiografia powinna stanowić stały element badania kontrolnego u wszystkich dzieci z rozpoznaniem PIMS-TS.

W przypadku dzieci z nieprawidłowościami tętnic wieńcowych lub niewydolnością narządów z powodu PIMS-TS należy prowadzić obserwację wielodyscyplinarną ze specjalistą kardiologii dziecięcej [1].

Należy podkreślić, że nie wszystkie dzieci z PIMS-TS wymagają podawania leków immunomodulujących. Niektórzy pacjenci z łagodnymi objawami mogą wymagać jedynie ścisłego monitorowania, bez stosowania IVIG i / lub GKS [2].

### Wnioski

1. PIMS-TS to nowa choroba, który wystąpiła podczas pandemii COVID-19. Pomimo związku z zakażeniem SARS-CoV-2 nie ustalono dotąd patogeny choroby, a badania nad skutecznością terapii przyczynowej są prowadzone.
2. Dzieci z podejrzeniem PIMS-TS powinny mieć wykonane badania laboratoryjne w celu oceny kryteriów diagnostycznych choroby, wykluczenia innych przyczyn objawów oraz oceny ciężkości choroby, w tym zajęcia serca.
3. Do opieki nad dzieckiem z PIMS-TS potrzebny jest wielodyscyplinarny zespół, który powinien przeanalizować stan pacjenta w czasie 24 godzin od podejrzenia choroby.
4. Rodzaj terapii zależy od prezentowanego fenotypu (obraz podobny do choroby Kawasaki lub niespecyficzny) oraz cech wysokiego ryzyka lub ciężkości choroby.
5. W leczeniu zalecana jest kolejno IVIG, następnie metyloprednizon i terapia biologiczna, uwzględniając fakt, że zalecenia opierają się głównie na opinii ekspertów i będą aktualizowane w miarę pojawiania się nowych dowodów [1, 2].

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

### Prace nadesłano

29.03.2021

Zaakceptowano do druku 31.03.2021

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

**Piśmiennictwo:** 1. Harwood R, Allin B, Jones CE et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(2):133-141. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7. Epub 2020 Sep 18. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(2):e5. 2. 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 Dec 2020 3. 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. 4. Berard RA, Scuccimari 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. 5. Belot A, Antonia D, Renolleau S et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill*. 2020 Jun;25(22):2001010. doi: 10.2807/1560-7917. 6. Okarska-Napierala M, Ludwikowska K, Książek J et al. Postępowanie z dzieckiem z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązanym z covid-19. Wytyczne grupy eksperckiej przy Polskim Towarzystwie Pediatrycznym i Konsultancie Krajowym w dziedzinie pediatrii *Przegl Ped*. 2020/Vol. 49/No. 4/1-9 7. 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. 8. Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (Streptococcus pyogenes) 2010 Case Definition. <https://www.cdc.gov/hndss/conditions/streptococcal-toxic-shock-syndrome/case-definition/2010/>. Accessed 12.12.2020 9. Ravelli A, Minioia 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.