

VAIKŲ DAUGIASISTEMINIO UŽDEGIMINIO ATSAKO SINDROMAS (MIS-C)

Norvilė Jotautaitė¹, Goda Laucaitytė^{1,2}, Lina Jankauskaitė^{1,2}

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai: vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromas (MIS-C), PIMS-TS, COVID-19, SARS-CoV-2, vaikai, Kawasaki liga.

Santrauka

Tyrimo tikslas – remiantis naujausios prieinamos mokslinės literatūros duomenimis, apžvelgti vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromo (MIS-C) epidemiologiją, etiopatogenezę, kliniką, diagnostikos ir gydymo ypatumus. Atlikta literatūros apžvalga, į kurią įtraukta 10 vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromą nagrinėjančių publikacijų, atrinktų PubMed mokslinėje bazėje.

Tyrimo rezultatai. Neseniai Europą pasiekęs vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromas (MIS-C), susijęs su SARS-CoV-2 virusu, pasižymi nuolatiniu karščiavimu, ryškiais virškinamojo trakto sutrikimais, citokinų audromis, miokardo disfunkcija ir kardiogeniniu šoku su kairiojo skilvelio disfunkcija. Minėti simptomai pasireiškia daugiasisteminio uždegimo fone, o pats sindromas kliniškai primena Kawasaki ligą bei toksinio šoko sindromą. MIS-C diagnozei patvirtinti specifinių tyrimų nėra, tačiau yra nemažai laboratorinių bei instrumentinių tyrimų, kurie gali padėti įvertinti organų pažeidimą bei ligos aktyvumą. Išvados. Palaikomasis gydymas bei ankstyva imunomoduliacija gali padėti suvaldyti intensyvių uždegiminių atsakų bei sumažinti komplikacijas ir mirtingumą. Sindromo gydymui dažniausiai skiriamas intraveninis imunoglobulinas ir didelės gliukokortikoidų dozės.

Įvadas

Europoje nuo 2020 m. balandžio mėnesio sveikiems vaikams buvo pastebėta būklė, susijusi su COVID-19 infekcija, pasireiškianti hiperuždegiminėmis reakcijomis. Tokia būklė pavadinta vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromu (MIS-C), galimai susijusiu su COVID-19 infekcija arba vaikų uždegiminiu daugiasisteminio sindromu, laikinai

susijusiu su SARS-CoV-2 virusu (PIMS-TS) [1, 2]. Šiame straipsnyje bus naudojama MIS-C santrumpa. Kliniškai šis sindromas turi Kawasaki ligai, toksinio šoko sindromui, sepsiui, makrofagų aktyvacijos sindromui bei hemofagocitinei limfocitocitozei būdingų simptomų [1,2]. Vaikai dėl šio sindromo 10 kartų dažniau miršta ir yra hospitalizuojami, nei dėl kitų su COVID-19 infekcija susijusių būklių [3]. Nors iki šiol pediatriškos draugijos yra pasiūliusios įvairias diagnostines bei terapines rekomendacijas, bendrojo požiūrio nėra [4].

Tyrimo tikslas – remiantis prieinamos mokslinės literatūros duomenimis, apžvelgti vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromo (MIS-C) epidemiologiją bei etiopatogenezę, kliniką, diagnostikos ir gydymo ypatumus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Naujausios mokslinės literatūros paieška vykdyta PubMed duomenų bazėje. Į literatūros apžvalgą įtraukta 10 publikacijų anglų kalba, išleistų 2020-2021 metais, kuriose aprašomas vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromas (MIS-C).

Tyrimo rezultatai

Epidemiologija ir etiopatogenezė. Duomenys apie epidemiologiją vis dar yra riboti ir kasdien kintantys. Atsižvelgiant į klinikinius atvejus Jungtinėje Karalystėje, Italijoje, Prancūzijoje ir Šveicarijoje, susirgusių vaikų amžius svyravo nuo 2 iki 16 metų, daugelis iš jų neturėjo gretutinių ligų [1]. Dažniausiai sindromas yra stebimas vyresniems nei 5 metų vaikams, o įvairių studijų metu gautas vidutinis sergančiųjų amžius – 7,5-10 metų. Skirtingai nei Kawasaki ligos metu, nėra reikšmingo vyriškosios lyties dominavimo [5].

MIS-C patofiziologija vis dar nežinoma. Manoma, kad šis sindromą gali sukelti paūmėjęs imuninės sistemos ar netinkamas šeimininko atsakas į infekciją. Kai virusas patenka į organizmą, greitas ir gerai koordinuotas imuninis atsakas turėtų pirmasis pradėti kovoti prieš infekcijos sukėlėją. Esant šio mechanizmo pertekliui ir reguliacijos sutrikimui, gali

prasadėti hiperuždegimas [6]. Galimas toks paaiškinimas – antikūnai arba T ląstelės atpažįsta savuosius antigenus (virusai imituoja šeimnininką), dėl to autoantikūnai, antikūnai arba T ląstelės atpažįsta ant užkrėstų ląstelių ekspresuojamus virusinius antigenus, formuojasi imuniniai kompleksai, kurie aktyvuoja uždegimą ir virusinius superantigenus, aktyvuojančius šeimnininko imunines ląsteles [7]. Manoma, kad intensyvūs SARS-CoV-2 viruso struktūros ir šeimnininko imuninio atsako, galinčio sukelti hiperuždegiminius sindromus vaikams ir suaugusiesiems, tyrimai suteiks papildomos informacijos, artimiausiu metu padėsiančios atskleisti šių sindromų patogenezę [8].

Klinika. Belgijos mokslininkai atliko 953 MIS-C atvejų sisteminę analizę. Šios analizės duomenimis, 99,4 proc. vaikų pasireiškė karščiavimas, dažniausiai trukęs bent 5 dienas. Dauguma vaikų skundėsi virškinimo sistemos sutrikimo simptomais – pilvo skausmu, vėmimu, viduriavimu. Beveik 80 proc. vaikų pastebėti širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai – tachikardija, hemodinaminis šokas arba hipotenzija, miokarditas, sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF nuo 30 iki 55 proc.). Sunkios komplikacijos, tokios kaip: KSIF <30 proc., vainikinių kraujagyslių išsiplėtimas ar aneurizmos, stebėtos retai. Maždaug pusė vaikų pasireiškė ir kvėpavimo sistemos sutrikimo požymių (infiltratai plaučiuose, dispnėja, viršutinių kvėpavimo takų pažeidimo simptomai). Net ketvirtadalis vaikų simptomai atitiko Kawasaki ligos kriterijus – dažniausiai stebėta polimorfinė egzantema ir konjuktyvitas be pūliavimo ar sekrecijos [9]. Vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromo metu gali būti pažeista ne tik širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo, virškinimo sistemos, bet ir oda bei gleivinės, inkstai, kaulų-raumenų bei centrinė nervų sistema [4]. Neurologiniai simptomai dažniausiai apima galvos skausmą, meninginius simptomus bei pakitusius jutimus [5].

Diagnostika. Įtarus vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromą, atliekama daug laboratorinių tyrimų. Iš jų vieni svarbiausių – bendras kraujo tyrimas, kepenų fermentų, inkstų funkcijos bei uždegiminių rodiklių tyrimai. Daugumai vaikų hiperuždegiminė būseną pasireiškia neutrofile leukocitoze, hiponatremija, hipertrigliceridemija, eritrocitų nusėdimo greičio (ENG), C reaktyvinio baltymo (CRB), prokalcitonino, D-dimerų bei serumo feritino padidėjimu. Širdies biožymenys, įskaitant NT-pro-BNP bei troponinus, taip pat turėtų būti atlikti vaikams, kuriems įtariamas MIS-C sindromas. E. Whittaker ir bendraautorų atlikto tyrimo duomenimis, padidėjusi NT-pro-BNP koncentracija stebėta 83 proc., o troponinai 68 proc. vaikų, sergančių MIS-C [10]. 2D echokardiografija gali būti atliekama norint identifikuoti miokarditą, perikarditą, vožtuvų anomalijas, o elektrokardiograma (EKG) – miokardo pokyčius [5]. Jei vaikams pa-

sireiškia kvėpavimo sistemos sutrikimo simptomai, rekomenduojama atlikti ultragarsinį ištyrimą šalia ligojos lovos, nes taip išvengiama jonizuojančiojo poveikio, galima įvertinti tiek klinikinę, tiek vaizdinę informaciją ir sumažinti darbuotojų kontaminacijos riziką. Dažniausi radiniai: B linijos, nedidelės pleuros konsolidacijos, pleuritas [6].

Šiuo metu siūlomi tokie vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromo diagnostiniai kriterijai: 1) karščiavimas daugiau kaip 38 °C ilgiau nei 24 val.; 2) simptomai, apimantys bent dvi organų sistemas; 3) laboratoriniai sisteminio uždegimo požymiai (leukocitozė su neutrofilija, ENG, CRB ir prokalcitonino padidėjimas su ar be limfopenijos); 4) atštos infekcijos [4]. Taip pat turėtų būti neseniai serologiškai, antigenų testu ar polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu patvirtintas SARS-CoV-2 virusas arba nustatytas buvęs aukštos rizikos kontaktas su sergančiuoju per 4 savaites iki simptomų pradžios [3].

Gydymas. Svarbiausi MIS-C gydymo tikslai yra sisteminio uždegimo mažinimas bei organų funkcijos atkūrimas, siekiant sumažinti mirtinumą bei ilgalaikių pasekmių, tokių kaip vainikinių kraujagyslių aneurizmos ar nuolatinė širdies disfunkcija, išsivystymą [1]. Įtarus ar diagnozavus MIS-C, reikalinga daugiadisciplininė komanda, kurią turėtų sudaryti ne tik vaikų infekcinių ligų gydytojas, bet ir kardiologas, imunologas, reumatologas, intensyviosios terapijos gydytojas [7]. Gydymas yra pritaikomas kiekvienam vaikui individualiai. Esant sunkiai būklei, indikuotinas palaikomasis gydymas – deguonies, skysčių tiekimas, vazoaktyvūs vaistai bei antibiotikai [3]. Kadangi daugelis iki šiol stebėtų atvejų turi panašumų su Kawasaki liga, dažniausiai naudojamas šios ligos gydymo protokolas - skiriamas intraveninis imunoglobulinas su arba be aspirino [1, 7]. Vidutinio sunkumo ir sunkiais atvejais, ypač esant miokardo pažaidai, turėtų būti skiriamos didelės intraveninio imunoglobulino dozės [2, 3]. Manoma, kad jo skyrimas padeda atkurti kairiojo skilvelio sistolinę funkciją [11]. Mažos gliukokortikoidų dozės turėtų būti apsvaistytos visiems vaikams, o didelės indikuotinos tiems, kuriems išsivystė šokas ar naudojamos didelės vazopresorių dozės. Anakinra (interleukino-1 (IL-1) receptorių antagonistas) arba tocilizumabas gali būti naudojami tais atvejais, kai sindromas atsparus gydymui intraveniniu imunoglobuliniu ar gliukokortikoidais [1–3]. Antikoagulantai rekomenduojami, jei išsivystė trombozė ar echokardiogramoje nustatyta išmetimo frakcija yra mažesnė nei 35 procentai [3].

Prognozė. Vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromo prognozė dažniausiai yra gera. Skirtingose publikacijose aprašytas išgyvenamumas siekia daugiau nei 95 proc., mirtinumas 1-2 proc., iki 15 proc. vaikų stebimos kardiovaskulinės pasekmės, įskaitant aneurizmas bei širdies disfunkciją [3].

Išvados

1. Vaikų daugiasisteminio uždegiminio atsako sindromas (MIS-C) yra nauja su COVID-19 infekcija susijusi būklė, pasireiškianti karščiavimu, hiperuždegiminėmis reakcijomis ir organų disfunkcija.

2. Iki šiol nėra žinomas tikslus MIS-C mechanizmas, tačiau manoma, kad sindromą lemia uždelstas ar perdėtas imuninis atsakas į koronavirusą.

3. MIS-C diagnozė visada turėtų būti apsvarstyta vaikams su nepaaiškinamai dideliu karščiavimu, trunkančiu ilgiau nei keturias dienas, turintiems Kawasaki ligai ar tokinio šoko sindromui būdingų simptomų.

4. Nėra bendrai priimto požiūrio kaip gydyti vaikus su MIS-C. Šiuo metu dažniausiai skiriamas palaikomasis gydymas, intraveninis imunoglobulinas, aspirinas ir gliukokortikoidai.

Literatūra

- Nakra N, Blumberg D, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children* 2020;7(7):69. <https://doi.org/10.3390/children7070069>
- Kohn-Loncarica G, Fustinana A, Díaz-Rubio F, Jaramillo-Bustamante JC, González-Dambruskas S, Vásquez-Hoyos P, et al. Recommendations for the initial management of multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19, in children and adolescents. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):E514-26. <https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e514>
- Fernández-Sarmiento J, De Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias López M del P, Palacio G. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paediatr Open* 2021;5(1):e000894. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000894>
- Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, Cimaz R, Paolera S Della, Filocamo G, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2021;47(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-00980-2>
- Kabeerdoss J, Paliana RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* 2021;41(1):19-32. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
- Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisenkraft AP, Carvalho VEL de, Schvartsman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)* 2021;97(2):140-59. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.004>
- Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020;20(11):e276-88. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
- Rowley AH, Shulman ST, Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020;130(11):5619-21. <https://doi.org/10.1172/JCI143840>
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020;142(5):429-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN (MIS-C)

N. Jotautaitė, G. Laucaitytė, L. Jankauskaitė

Keywords: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), PIMS-TS, COVID-19, SARS-CoV-2, children, Kawasaki disease.

Summary

Based on the latest available scientific literature, the article reviews the epidemiology, etiopathogenesis, clinic, diagnostic and treatment features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). A literature review was performed that included 10 publications on multisystem inflammatory syndrome in children, selected from the PubMed database.

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), associated with SARS-CoV-2 virus, recently reached Europe and is characterized by persistent fever, marked abdominal symptoms, cytokine storms, myocardial dysfunction, and cardiogenic shock with left ventricular dysfunction. All these symptoms manifest in the setting of multisystem inflammation, and the syndrome itself clinically resembles Kawasaki disease and toxic shock syndrome. There are no specific tests to confirm the diagnosis of MIS-C. However, there are a number of laboratory and instrumental tests that can help assess organ damage and the activity of the disease. Supportive treatment and early immunomodulation can help control the intense inflammatory response and reduce complications and mortality. Intravenous immunoglobulin and high-dose glucocorticoids are mostly used to treat the syndrome.

Correspondence to: jotautaite@gmail.com

Gauta 2021-04-30