

# POSTĘPOWANIE Z DZIECKIEM Z WIELOUKŁADOWYM ZESPOŁEM ZAPALNYM POWIĄZANYM Z COVID-19

WYTYCZNE GRUPY EKSPERCKIEJ PRZY POLSKIM TOWARZYSTWIE PEDIATRYCZNYM I KONSULTANCIE KRAJOWYM W DZIEDZINIE PEDIATRII

## APPROACH TO A CHILD WITH PAEDIATRIC INFLAMMATORY MULTISYSTEM SYNDROME WITH COVID-19

RECOMMENDATIONS BY THE POLISH PAEDIATRIC SOCIETY EXPERT GROUP AND THE NATIONAL CONSULTANT IN THE FIELD OF PAEDIATRICS

Magdalena Okarska-Napierała<sup>1</sup>, Kamila Ludwikowska<sup>2</sup>, Janusz Książyk<sup>3</sup>, Ernest Kuchar<sup>1</sup>, Artur Mazur<sup>4</sup>, Leszek Szenborn<sup>2</sup>, Bożena Werner<sup>5</sup>, Jacek Wysocki<sup>6</sup> i Teresa Jackowska<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>3</sup> Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>4</sup> Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Rzeszowski

<sup>5</sup> Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>6</sup> Zakład Profilaktyki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>7</sup> Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii

### STRESZCZENIE

Wieloukładowy zespół zapalny u dzieci związany z COVID-19 (*paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19* - PIMS) to nowa jednostka chorobowa, występująca u dzieci i młodych dorosłych, związana z przebyłym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Pierwsze przypadki PIMS stwierdzono w Polsce w maju 2020 r. Od października 2020 r. obserwowane jest znaczne zwiększenie zapadalności na tę nową chorobę, co odzwierciedla zwiększoną zapadalność na COVID-19 u osób dorosłych. U podłoża PIMS leży dysregulacja układu immunologicznego następująca w okresie 2-4 tygodni po przebyciu zakażenia SARS-CoV-2. Rozpoznanie opiera się na konstelacji objawów klinicznych (w tym gorączki i niewydolności wielonarządowej) oraz odchył w badaniach laboratoryjnych, po wykluczeniu innych przyczyn. Do najczęstszych powikłań należą zaburzenia kardiologiczne, w tym zapalenie mięśnia sercowego z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, wstrząs, a także tętniaki tętnic wieńcowych. Śmiertelność sięga ok. 2%. Odpowiednie postępowanie, w tym zabezpieczenie funkcji życiowych oraz leczenie immunomodulujące, pozwala na szybki powrót do pełni zdrowia zdecydowanej większości pacjentów. Niniejszy dokument stanowi propozycję postępowania diagnostyczno-terapeutycznego wobec dzieci z podejrzeniem PIMS w Polsce.

**Słowa kluczowe:** COVID-19, SARS-CoV-2, PIMS, MIS-C, choroba Kawasaki

### ABSTRACT

Paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19 (PIMS) is a new entity, occurring in children and young adults, associated with the SARS-CoV-2 infection. The first cases of PIMS were found in Poland in May 2020. Since October 2020, a significant increase in the incidence of this new disease has been observed in Poland, which

reflects the increased incidence of COVID-19 in adults. PIMS development results from dysregulation of the immune system occurring after 2-4 weeks after the SARS-CoV-2 infection. Diagnosis is based on a set of clinical features (including fever and features of multiple organ damage) and laboratory abnormalities, with the exclusion of other causes. Most common complications involve cardiovascular system: myocarditis with decreased left ventricular ejection fraction, shock and/or coronary artery aneurysms. Mortality is around 2%. Appropriate management, including vital functions support and immunomodulating treatment, allows for a quick recovery of the vast majority of patients. The following document is a proposal for diagnostic and therapeutic management of children with suspected PIMS in Poland.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, PIMS, MIS-C, Kawasaki disease

## WSTĘP

**Wieloukładowy zespół zapalny** u dzieci związany z COVID-19 (*paediatric inflammatory multi-system syndrome associated with coronavirus disease – PIMS* albo *multisystem inflammatory syndrome in children – MIS-C*) jest nową jednostką chorobową, opisaną po raz pierwszy w maju 2020 r. [1, 2]. Dotychczas opublikowane dane wskazują, że PIMS wynika z dysregulacji immunologicznej i jest następstwem przebytego 2-4 tygodnie wcześniej zakażenia SARS-CoV-2 (często bezobjawowo lub skąpoobjawowo) [3]. Na podstawie danych amerykańskich można wnioskować, że PIMS rozwija się u ok. 1/1000 dzieci zakażonych SARS-CoV-2 [4]. PIMS to ostry i potencjalnie groźny zespół zapalny, w przebiegu którego może dochodzić do rozwoju powikłań kardiologicznych (przede wszystkim: ostrego zapalenia mięśnia sercowego z obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory) lub wstrząsu. Skuteczne leczenie podjęte w odpowiednim czasie pozwala u przeważającej części pacjentów wrócić do pełni zdrowia w ciągu kilku dni. **Do najczęstszych trwałych powikłań należą tętniaki tętnic wieńcowych – mogą one wystąpić niezależnie od fenotypu i ciężkości przebiegu choroby** [3]. W populacji amerykańskiej, gdzie jak dotąd odnotowano najwięcej przypadków, śmiertelność wynosi 1,5-2% pomimo podjętego leczenia [4].

Pierwsze przypadki PIMS wystąpiły w Polsce już w maju 2020 r. Od października 2020 r. zaobserwowano zwiększenie zapadalności na PIMS w Polsce, adekwatnie do zwiększonej zapadalności na chorobę koronawirusową wywołaną wirusem SARS-CoV-2 (*coronavirus disease 2019 – COVID-19*) [5].

Niniejszy dokument stanowi propozycję postępowania diagnostyczno-terapeutycznego wobec dzieci z podejrzeniem PIMS w Polsce i opiera się na dwóch filarach:

- przeglądzie aktualnych doniesień dotyczących zespołu PIMS,

- dotychczasowych wynikach ogólnopolskiego rejestru dzieci z chorobami zakaźnymi (badanie MOIS CoR: covidudzieci@gmail.com) [5].

W miarę gromadzenia danych dotyczących populacji polskiej oraz w razie pojawienia się nowych istotnych informacji na temat zespołu PIMS dokument ten będzie aktualizowany.

## DEFINICJA I OBRAZ KLINICZNY PIMS

Aktualnie w różnych krajach obowiązuje kilka definicji PIMS [2, 6, 7]. Pomimo różnic, wszystkie uwzględniają **6 kryteriów**, na których proponujemy oprzeć rozpoznanie zespołu PIMS w Polsce. Aby rozpoznać zespół PIMS **powinny być spełnione kryteria 1-5**. Kryterium 6. nie jest obligatoryjne. Przy obrazie klinicznym silnie wskazującym na PIMS, zwłaszcza u pacjenta w pogarszającym się lub ciężkim stanie, rozpoznanie to należy brać pod uwagę nawet przy niespełnionym kryterium 6. W tabeli I przedstawiono kryteria rozpoznania wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z COVID-19.

Kolejne objawy PIMS pojawiają się stopniowo i w pierwszych dniach zazwyczaj dominują dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Z tego powodu część dzieci z PIMS jest operowana w związku z podejrzeniem zapalenia wyrostka robaczkowego. W obecnej sytuacji epidemiologicznej dzieci kwalifikowane do zabiegu usunięcia wyrostka robaczkowego powinny być konsultowane pediatrycznie pod kątem PIMS.

**W ustaleniu rozpoznania pomocna jest charakterystyczna konstelacja nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych:**

- **bardzo wysokie wskaźniki stanu zapalnego (próg odcięcia dla poszczególnych parametrów nie został określony, ale zazwyczaj CRP znacznie przewyższa 100 mg/l),**
- **limfopenia,**
- **nieznaczna niedokrwistość,**

**Tabela I.** Kryteria rozpoznania wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z COVID-19  
**Table I.** Diagnostic criteria of paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19

<b>1. Wiek</b>	<b>Dzieci (0-18 lat)</b> Najczęściej chorują dzieci w wieku szkolnym, mediana wieku to ok. 9 lat
<b>2. Gorączka</b>	<b>Kryterium obowiązkowe</b> Brak zdefiniowanych wartości progowych, ale zazwyczaj temperatura ciała wynosi > 38,5°C; utrzymująca się co najmniej 3 dni
<b>3. Wysokie wskaźniki stanu zapalnego</b>	<b>Podwyższone są wartości: CRP, prokalcytoniny, OB, fibrynogenu, LDH, D-dimerów, ferrytyny</b> Brak jest zdefiniowanych wartości progowych, ale zazwyczaj wartości znacznie przewyższają normę
<b>4. Uszkodzenie wielonarządowe – objawy ze strony co najmniej dwóch narządów lub układów</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>z przewodu pokarmowego:</b> silny ból brzucha, wymioty, biegunka</li> <li>■ <b>z układu krążenia:</b> niedociśnienie, wstrząs, cechy zapalenia mięśnia sercowego (w badaniu echokardiograficznym lub w badaniach laboratoryjnych), tętniaki tętnic wieńcowych, płyn w osierdziu, zaburzenia rytmu serca</li> <li>■ <b>z układu nerwowego:</b> apatia, drażliwość, cechy aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, niedowład lub porażenia nerwów obwodowych, silny ból głowy, ból głowy o nowym charakterze</li> <li>■ <b>z układu oddechowego:</b> kaszel, duszność, cechy zapalenia płuc, płyn w opłucnej, ból w klatce piersiowej</li> <li>■ <b>skórno-śluzówkowe:</b> wysypka (polimorficzna), zapalenie lub nastryknięcie spojówek, „truskawkowy język”, suche, czerwone wargi, obrzęki dłoni i stóp</li> <li>■ <b>objawy ze strony nerek:</b> cechy ostrego uszkodzenia nerek, bezmocz</li> <li>■ cechy koagulopatii</li> </ul>
<b>5. Wykluczenie innych przyczyn</b>	W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ przyczyny infekcyjne i toksyczne, w tym posocznicy, zespół wstrząsu toksycznego, ostrą chorobę wirusową</li> <li>■ ostre zapalenie wyrostka robaczkowego i otrzewnej</li> <li>■ choroby układowe tkanki łącznej, choroby rozrostowe, nieswoiste zapalenia jelit</li> </ul>
<b>6. Powiązanie z COVID-19 – obecne przynajmniej jedno z wymienionych (aktualnie lub w przeszłości)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ dodatni wynik RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2</li> <li>■ dodatni wynik testu antygenowego w kierunku SARS-CoV-2</li> <li>■ dodatnie przeciwciała w kierunku SARS-CoV-2</li> <li>■ udokumentowana istotna ekspozycja na COVID-19 w okresie minionych 4-8 tygodni</li> </ul>

COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) – choroba wywołana wirusem SARS-CoV-2

CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne

OB – opad Biernackiego

LDH (*lactate dehydrogenase*) – dehydrogenaza mleczanowa

RT-PCR (*real time polymerase chain reaction*) – reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym

SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – wirus zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej

**Uwaga!** Dodatnie wyniki badań w kierunku SARS-CoV-2 uprawdopodobniają rozpoznanie, ale ujemne wyniki go nie wykluczają. Możliwe jest także występowanie dodatnich przeciwciał oraz innego podłoża objawów (koincydencja wynikająca z wysokiej zapadalności na COVID-19).

- **hipoalbuminemia,**
- **hiponatremia,**
- **wysokie stężenie markerów uszkodzenia serca: BNP lub NT-proBNP, troponina I [3, 4].**

Pierwotnie PIMS był określany jako zespół Kawasaki-podobny (*Kawasaki disease-like* – KD-like). Obecnie wiadomo, że chociaż część pacjentów (< 50%) z PIMS spełnia także kryteria rozpoznania choroby Kawasaki, to został on uznany za **odrębną, nową jednostkę chorobową** [3]. W rozszerzeniu klasyfikacji ICD-10 w październiku 2020 r. została ona ujęta jako **U 10.9: wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19, nieokreślony**.

## HOSPITALIZACJA

Wszyscy pacjenci z podejrzeniem PIMS powinni być hospitalizowani, optymalnie w placówce dysponującej zapleczem w postaci oddziału intensywnej opieki medycznej dziecięcej oraz możliwością konsultacji kardiologicznej [8]. Nie muszą to być oddziały dedykowane dla pacjentów z COVID-19. Według dotychczasowych danych nawet u połowy chorych spełniających powyższe kryteria rozpoznania zespołu PIMS występuje niewydolność lewokomorowa lub wstrząs. Gwałtowne pogorszenie stanu klinicznego następuje zazwyczaj po ok. 5-6 dniach gorączki. **Oczekiwanie na przeniesienie pacjenta do odpowiedniego szpitala nie powinno jednak decydować o odrzuceniu**

**leczenia.** Wobec możliwości gwałtownego pogorszenia funkcji życiowych pacjenci z podejrzeniem PIMS powinni podlegać stałemu nadzorowi medycznemu.

## IZOLACJA

Do czasu wykluczenia aktywnego zakażenia SARS-CoV-2 (optymalnie negatywny wynik badania RT-PCR, a przy braku dostępności, negatywny wynik testu antygenowego) pacjentów z PIMS należy traktować jak pacjentów z COVID-19 z zachowaniem standardowych środków ostrożności, zgodnie z procedurami obowiązującymi w danym ośrodku.

## BADANIA LABORATORYJNE I OBRAZOWE

**U każdego pacjenta należy pobrać wymaz w kierunku SARS-CoV-2 (RT-PCR lub test antygenowy).**

U wszystkich dzieci z podejrzeniem/rozpoznanem PIMS proponujemy wykonanie badania krwi zgodnie z wykazem w tabeli II oraz badania ogólnego moczu. Zakres diagnostyki mikrobiologicznej (np. posiewy moczu i stolca, wymaz z gardła, badania wirusologiczne) powinien zależeć od obrazu klinicznego i możliwości diagnostycznych danego ośrodka.

U wszystkich dzieci z podejrzeniem PIMS **należy koniecznie wykonać elektrokardiogram (EKG) i badanie echokardiograficzne serca (ECHO)** [8, 9].

### Zalecenia postępowania kardiologicznego:

1. Pierwsze badanie ECHO powinno zostać wykonane jak najwcześniej; należy pamiętać także o ocenie tętnic wieńcowych, bowiem u ok. 25% pacjentów rozwijają się **tętniaki tętnic wieńcowych, często już w 1. tygodniu choroby.**
2. Powtórne badania powinny być uzależnione od wskazań kardiologa oraz stanu klinicznego. U pacjentów w stanie stabilnym hemodynamicznie oraz bez zmian w badaniu wyjściowym układu sercowo-naczyniowego zaleca się badania kontrolne:
  - po 7-14 dniach,
  - po 6 tygodniach,
  - po 6-12 miesiącach od zachorowania.
3. Jeśli w wyjściowym badaniu ECHO stwierdza się nieprawidłowości [obniżona kurczliwość mięśnia sercowego (frakcja wyrzutowa, *ejection fraction* – EF), przejaśnienie wokół tętnic wieńcowych, poszerzenie/tętniaki tętnic wień-

cowych, płyn w worku osierdziowym], badanie ECHO w okresie ostrym powinno być powtarzane co 2-3 dni, a w przypadku zajęcia mięśnia sercowego i hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej – codziennie.

4. Pierwsze badanie EKG powinno być wykonane możliwe szybko po rozpoznaniu PIMS, w toku dalszej obserwacji wskazane są badania kontrolne EKG, w szczególności u osób, u których obecne są wykładniki uszkodzenia mięśnia sercowego.

U większości pacjentów wskazane jest zdjęcie radiologiczne (RTG) przeglądowe P-A (tylno-przednie, od ang. *posterior-anterior*) klatki piersiowej, a w wyjątkowych sytuacjach tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej. Zmian obrazowych odpowiadają-

**Tabela II.** Zalecane badania laboratoryjne dla pacjentów z podejrzeniem wieloukładowego zespołu zapalnego powiązanego z COVID-19

**Table II.** Recommended laboratory evaluation in patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19

<b>Badania mikrobiologiczne</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>posiew krwi (pobrany dwukrotnie)</li> <li>przeciwciała przeciwko SARS-CoV-2</li> <li>inne w zależności od wskazań klinicznych</li> </ul>	<b>Wykładniki stanu zapalnego</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>CRP, prokalcytonina</li> <li>OB</li> <li>ferrytyna</li> <li>LDH</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi</li> <li>grupa krwi</li> <li>gazometria (z kwasem mlekowym)</li> </ul>	<b>Pozostałe badania biochemiczne</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>jonogram: sód (Na), potas (K)</li> <li>trójglicerydy</li> <li>CK</li> <li>NT-proBNP (lub BNP), troponina I</li> <li>amylaza, lipaza</li> <li>kreatynina, mocznik</li> <li>AST, ALT, GGTP, bilirubina</li> <li>albuminy</li> <li>glukoza</li> </ul>
<b>Koagulologia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>INR, APTT</li> <li>fibrynogen</li> <li>D-dimery</li> </ul>	

SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – wirus zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej  
 INR (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany  
 APTT (*activated partial thromboplastin time*) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji  
 CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne  
 OB – opad Biernackiego  
 LDH (*lactate dehydrogenase*) – dehydrogenaza mleczanowa  
 CK (*creatine kinase*) – kinaza kreatyny  
 NT-proBNP (*N-terminal pro B natriuretic peptide*) – N-końcowego fragmentu (pro)peptydu natriuretycznego typu B  
 AST – aminotransferaza asparaginianowa  
 ALT – aminotransferaza alaninowa  
 GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza



cych zmianom zapalnym w płucach (zagęszczenia miąższowe, płyn w opłucnej) można spodziewać się pomimo braku objawów ze strony układu oddechowego.

Badania obrazowe jamy brzusznej powinny zależeć od obrazu klinicznego. W przypadku wskazań do obrazowania jamy brzusznej badaniem pierwszego wyboru jest USG (ultrasonografia) [8]. W badaniach obrazowych jamy brzusznej u części pacjentów z PIMS stwierdza się: pogrubienie ściany jelit, cechy radiologiczne zapalenia wyrostka, pogrubienie ściany pęcherzyka żółciowego, obecność płynu w otrzewnej, powiększenie węzłów chłonnych okolicy krezki.

## LECZENIE

1. Decyzje terapeutyczne powinny, w miarę możliwości, odbywać się w warunkach **konsylium wielospecjalistycznego** z udziałem lekarza chorób zakaźnych, kardiologa, reumatologa, hematologa i ewentualnie specjalisty intensywnej opieki medycznej dziecięcej [8, 9].
2. Stabilizacja hemodynamiczna pacjenta, z uwzględnieniem płynoterapii, powinna odbywać się według ogólnie przyjętych zasad. **Płynoterapię należy stosować ostrożnie u osób z obniżoną frakcją wyrzutową serca.** Jeżeli ocena kardiologiczna przed podjętym leczeniem nie jest możliwa, trzeba zwrócić uwagę na cechy kliniczne niskiego rzutu serca oraz markery biochemiczne, tj. BNP lub NT-proBNP, a także hipalbuminię, **z uwagi na ryzyko obrzęku płuc.**
3. W czasie hospitalizacji należy monitorować parametry życiowe: ciśnienie krwi, tętno, saturację, w sposób ciągły lub co 1-4 godz., w zależności od stanu chorego, z uwzględnieniem ryzyka gwałtownego pogorszenia stanu pacjenta po 5-6 dniach choroby [2].
4. **Antybiotykoterapia**  
W początkowej fazie choroby obraz kliniczny PIMS może przypominać zakażenie inwazyjne, w tym sepsę, zespół wstrząsu toksycznego lub inne choroby bakteryjne (np. szkarlatynę). W związku z tym zazwyczaj wskazana jest adekwatna antybiotykoterapia empiryczna. W przypadku podejrzenia zespołu wstrząsu toksycznego optymalna antybiotykoterapia obejmuje ceftriakson z klindamycyną [8]. Antybiotykoterapia powinna zostać utrzymana do czasu uzyskania ujemnych wyników badań mikrobiologicznych [8].

Należy podkreślić, że przy silnym podejrzeniu PIMS, zwłaszcza w przypadku, gdy antybiotykoterapia nie przynosi spodziewanych efektów, wskazane jest jej zaprzestanie. Wysokie wskaźniki stanu zapalnego (w tym prokalcytonina) w przebiegu PIMS świadczą o dysregulacji układu immunologicznego, a nie o infekcji bakteryjnej. Antybiotykoterapia jest wówczas nieskuteczna. Potrzeba ewentualnego ponownego podjęcia antybiotykoterapii może wynikać z zakażeń szpitalnych, dotyczy przede wszystkim dzieci na intensywnej terapii i zawsze powinna być poprzedzona ponowną analizą mikrobiologiczną.

### 5. Leczenie przeciwwirusowe

Z uwagi na to, że u przeważającej większości pacjentów z PIMS nie znajduje się w materiale z dróg oddechowych RNA wirusa SARS-CoV-2, a choroba pojawia się po przebytych 2-4 tygodnie wcześniej zakażeniu, leczenie przeciwwirusowe nie jest zalecane. Jedynie w bardzo nielicznych przypadkach pacjentów z PIMS z dodatnim wynikiem PCR w kierunku SARS-CoV-2 oraz  $\text{SatO}_2 \leq 94\%$  może być uzasadnione zastosowanie leczenia przeciwwirusowego [8]. Lekiem z wyboru w takich sytuacjach jest remdesiwir, a szczegółowe wskazania i zasady jego stosowania zostały omówione w wytycznych opublikowanych w „Przeglądzie Pediatrycznym” w artykule *Postępowanie z dzieckiem z COVID-19. Zalecenia dla pediatrów oraz lekarzy medycyny rodzinnej w Podstawowej Opiece Zdrowotnej oraz dla leczących dzieci zakażone SARS-CoV-2 w warunkach szpitalnych* [10].

### 6. Leczenie immunosupresyjne/immunomodulujące

Leczenie immunomodulujące odgrywa zasadniczą rolę w postępowaniu z pacjentami z PIMS. Dotychczasowa wiedza nie pozwala jeszcze na sformułowanie ścisłych zaleceń. Leczenie immunosupresyjne i immunomodulujące należy wprowadzać stopniowo – w zależności od efektów dotychczas stosowanej terapii. Celem jest przede wszystkim zahamowanie stanu zapalnego, a pośrednio – uniknięcie powikłań w postaci tętniaków tętnic wieńcowych. U części pacjentów z łagodnym, samoograniczającym się przebiegiem choroby leczenie objawowe może okazać się wystarczające (por. dalej). W chwili obecnej nie wiadomo, jaki ma wpływ odstąpienia od leczenia na ryzyko rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych.

## Leczeniem I rzutu jest dożylny wlew immunoglobulin (IVIG) w dawce 2 g/kg [8, 9]

### Uwagi:

a. IVIG dawkujemy na masę należną (*ideal body weight* – IBW) [8], co ma szczególne znaczenie u nastolatków, zwłaszcza otyłych lub obrzękniętych:

- IBW u dziewcząt [kg] = (wzrost [cm] – 100) – 10% tej wartości,
- IBW u chłopców [kg] = (wzrost [cm] – 100) – 5% tej wartości.

U młodszych otyłych/obrzękniętych dzieci IBW można wyznaczyć poprzez określenie centyla wzrostu i następnie wyznaczenie masy ciała odpowiadającej temu samemu centylowi dla wieku.

b. IVIG podajemy w dawce pojedynczej przez 10-12 godz. lub w dawkach podzielonych w zależności od stanu ogólnego, wydolności krążenia i tolerancji leku. **IVIG należy podawać ostrożnie** (tj. bardzo powoli, ewentualnie w dawkach podzielonych przez 2-3 dni) **u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową serca**. Jeżeli ocena kardiologiczna przed podjętym leczeniem nie jest możliwa, należy zwrócić uwagę na cechy kliniczne niskiego rzutu serca oraz markery biochemiczne, tj. BNP lub NT-proBNP – ryzyko przeciążenia układu krążenia i wstrząsu [9].

c. W przypadku utrzymywania się gorączki po upływie 36 godz. od zakończenia wlewu IVIG można rozważyć podanie drugiego wlewu IVIG [11]. W takiej sytuacji pacjent powinien otrzymać glikokortykosteroidy (GKS) (dawkowanie poniżej), ponadto alternatywnie można wziąć pod uwagę leczenie III rzutu, uwzględniając m.in. dostępność IVIG.

d. W przypadku nasilonych objawów złej tolerancji IVIG, takich jak bóle głowy, brzucha, nudności, wymioty, gorączka, należy zwolnić przepływ IVIG. Można również zastosować leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. W sytuacji bardzo nasilonych objawów ubocznych można jednocześnie podać metylprednizolon w dawce 1-2 mg/kg. W przypadku reakcji anafilaktycznej lub wstrząsu należy odstąpić od dalszego podawania IVIG, zastosować standardowe leczenie przeciwanafilaktyczne i leczenie II/III rzutu.

## Leczeniem II rzutu są glikokortykosteroidy (GKS) [8]

Wskazaniami do zastosowania GKS są:

- ciężki lub pogarszający się stan ogólny dziecka\*,

- cechy wstrząsu\*,
- brak poprawy, w szczególności utrzymywanie się gorączki, po upływie 24 godz. od zakończenia wlewu IVIG,
- wiek < 12 miesięcy\*,
- obecność tętniaków tętnic wieńcowych w ECHO\*,
- reakcja anafilaktyczna po zastosowaniu IVIG,
- brak dostępu do IVIG.

Preferowaną formą steroidoterapii są **pulsy z metylprednizolonu w dawce 10-30 mg/kg/dawkę (maksymalna dawka dobową 1000 mg)** przez 3 kolejne dni [8]. Pulsy z metylprednizolonu należy podawać w 1-godzinnym wlewie. Następnie trzeba kontynuować leczenie metylprednizolonem w dawce 2 x 1 mg/kg lub równoważną dawką innego GKS do czasu normalizacji CRP, później można zmienić steroid na doustny i dawkę stopniowo zmniejszać w okresie 2-3 tygodni [11].

Alternatywnie od początku można zastosować metylprednizolon w dawce 2 x 1 mg/kg. Takie postępowanie może się jednak okazać niewystarczające u pacjentów w ciężkim lub szybko pogarszającym się stanie ogólnym.

**Leczeniem III rzutu są leki biologiczne:** anakinra (inhibitor receptora dla IL-1), tocilizumab (inhibitor receptora dla IL-6) oraz infliksymab (inhibitor TNF-alfa) [8, 9].

W razie konieczności leczenia III rzutu pacjentów o fenotypie choroby Kawasaki w pierwszej kolejności wskazany jest infliksymab [8]. W pozostałych przypadkach jednoznacznie nie ustalono, który z powyższych leków jest preferowany jako lek z wyboru w terapii III rzutu [8]. W tabeli III przedstawiono leczenie immunomodulujące u dzieci z PIMS.

## 7. Dodatkowe uwagi dotyczące leczenia

Pacjenci leczeni GKS oraz kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawkach przeciwzapalnych powinni otrzymać „gastroprotekcję”, np. inhibitory pompy protonowej. U części pacjentów z PIMS rozwija się zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome* – MAS). W przypadku wystąpienia zespołu MAS leczenie immunomodulujące powinno uwzględniać to rozpoznanie. Wskazana jest konsultacja wielospecjalistyczna, z udziałem reumatologa i immunologa klinicznego.

\* Wskazania do jednoczesnego leczenia IVIG oraz pulsami metylprednizolonu. W przypadku wskazań do jednoczesnego leczenia IVIG oraz pulsami metylprednizolonu puls można podać przed wlewem z IVIG.

**Tabela III.** Leczenie immunomodulujące u dzieci z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązany z COVID-19

**Table III.** Immunomodulatory treatment in children with paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19

Lek biologiczny	Dawkowanie
Inflixymab	5-10 mg/kg w 2-godzinnym wlewie iv. [12]
Anakinra	4-10 mg/kg/dobę iv. lub sc. w dawkach podzielonych co 6-12 godz. Leczenie należy kontynuować przez 2-3 tygodnie, stopniowo redukując dawkę. W czasie leczenia konieczne monitorowanie ALT, AST [13]
Tocilizumab	Masa ciała < 30 kg → dawka 12 mg/kg w 1-godzinnym wlewie iv. Masa ciała ≥ 30 kg → dawka 8 mg/kg w 1-godzinnym wlewie iv. (dawka maksymalna 800 mg) [8] W czasie leczenia konieczne monitorowanie ALT, AST, trójglicerydów

iv. (intravenously) – dożylnie

sc. (subcutaneously) – podskórnie

ALT – aminotransferaza alaninowa

AST – aminotransferaza asparaginianowa

## 8. Leczenie przeciwkrzepliwe

a. Większość pacjentów z PIMS ma cechy zaburzeń krzepnięcia w wynikach badań laboratoryjnych. Dodatkowo, z uwagi na zaburzenia hemodynamiczne oraz możliwość rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych, wskazane jest zastosowanie terapii przeciwplatekowej lub przeciwkrzepliwej. Tak jak w przypadku leczenia immunomodulującego, aktualnie brakuje silnych dowodów dotyczących przewagi jakiegokolwiek terapii nad innymi.

b. Wszyscy pacjenci z:

- fenotypem choroby Kawasaki (w tym postaci atypowej, o niepełnym spektrum objawów) [14],
- z obecnymi zmianami w obrębie tętnic wieńcowych,

powinni otrzymać kwas acetylosalicylowy (ASA) w początkowej dawce 30-50 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych, zredukowanej po 48 godz. od ustąpienia gorączki do dawki 3-5 mg/kg/dobę w pojedynczej dawce [13, 14].

c. Pozostali pacjenci, którzy nie spełniają kryteriów rozpoznania choroby Kawasaki powinni otrzymywać ASA w dawce przeciwplatekowej 3-5 mg/kg przez minimum 6 tygodni (do czasu wykluczenia zmian w tętnicach wieńcowych w kontrolnym ECHO) [8]. Należy unikać leczenia aspiryną u pacjentów z czynnym krwawieniem, znacznym ryzykiem krwawienia i/lub liczbą płytek krwi ≤ 80 000/μl [15].

d. Leczenie przeciwkrzepliwe/przeciwplatekowe u dzieci z tętniakami tętnic wieńcowych należy stosować zgodnie z zaleceniami w chorobie Kawasaki [14].

e. Wskazania do zastosowania heparyny oraz dawkę należy uzgodnić indywidualnie. Podejmując decyzję o podaniu heparyny, trzeba wziąć pod uwagę takie czynniki, jak przedłużające się unieruchomienie, niska frakcja wyrzutowa i przesłanki kliniczne mogące wskazywać na powikłania zakrzepowo-zatorowe.

## SZCZEGÓLNE SYTUACJE KLINICZNE

U części pacjentów obserwuje się samoistne wycofywanie się stanu zapalnego: dotyczy to dzieci, u których choroba wycofuje się w 1. tygodniu lub rozpoznanie ustalono późno. Aktualnie brak jest wystarczających danych, aby móc wyznaczyć jednoznaczne zalecenia postępowania w takiej sytuacji, a decyzje o leczeniu immunomodulacyjnym muszą być podejmowane indywidualnie, najlepiej w ramach konsylium wielospecjalistycznego, w oparciu o bilans potencjalnych korzyści i ryzyka.

W postępowaniu zalecamy:

1. Kontrolę kardiologiczną zgodnie z powyżej opisanymi zasadami.
2. Stosowanie ASA w dawce 3-5 mg/kg przez okres co najmniej 6 tygodni, do czasu wykluczenia zmian w naczyniach wieńcowych.
3. Uzależnienie odstąpienia od leczenia immunomodulującego od:
  - wyraźnej poprawy stanu dziecka i niewystępowania nowych objawów choroby,
  - ustąpienia gorączki,
  - normalizacji wykładników stanu zapalnego oraz innych ewentualnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych,

- prawidłowych wyników badań kardiologicznych: EKG i ECHO wykonanych po 5. dniu od pojawienia się objawów.

Spełnione muszą być wszystkie powyższe warunki.

## KONTROLA POSZPITALNA

Decyzja o wypisie pacjenta ze szpitala musi być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem obrazu klinicznego i ciężkości przebiegu choroby. Zalecamy, aby przy decyzji o wypisie ze szpitala kierować się przesłankami, takimi jak:

- ustąpienie gorączki przez minimum 24 godz. oraz niepojawianie się nowych objawów choroby, takich jak wysypka, zapalenie spojówek, dolegliwości ze strony innych tkanek i narządów,
- ustąpienie objawów niewydolności narządów wewnętrznych,
- znaczne obniżanie się stężenia wykładników stanu zapalnego,
- tendencja do normalizacji wyjściowo nieprawidłowych wartości wyników badań laboratoryjnych, w tym stężenia albumin, D-dimerów, liczby płytek krwi i innych.

Opiekunów dziecka należy poinstruować, że w przypadku nawrotu objawów konieczne jest ponowne pilne zgłoszenie się do szpitala.

Ponadto należy zalecić zwolnienie z zajęć sportowych i wychowania fizycznego:

- u wszystkich dzieci przez 6 tygodni,
- u pacjentów, u których stwierdza się zmiany w tętnicach wieńcowych – do czasu normalizacji średnicy tętnic wieńcowych (do tego czasu też ASA),
- u pacjentów z uszkodzeniem miokardium co najmniej do czasu normalizacji stężenia troponiny I (szczegółowe zalecenia do decyzji konsultującego kardiologa).

Wskazany jest nadzór lekarski nad chorym przez co najmniej 6 tygodni lub dłużej w razie utrzymujących się nieprawidłowości po przebyciu choroby. Zakres wizyt kontrolnych powinien być dostosowany do stanu pacjenta, obserwowanych podczas choroby zaburzeń i być szerszy niż tylko konsultacje kardiologiczne.

Zachęcamy, aby każdy przypadek pacjenta z PIMS zgłosić do ogólnopolskiego rejestru chorób zapalnych u dzieci w czasie pandemii COVID-19 (badanie MOIS CoR). Analiza dużej grupy chorych pozwoli na pełny obraz kliniczny dzieci z PIMS w Polsce, zastosowanego leczenia i odległych skutków choroby.

Link do zgłoszenia pacjentów:

<https://forms.gle/5UrH43DMfXiqvxnW7>

Kontakt: [covidudzieci@gmail.com](mailto:covidudzieci@gmail.com)

## PIŚMIENNICTWO

1. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. i wsp.: Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395 (10237): 1607-1608.
2. Royal College of Paediatrics and Child Health: Guidance. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> [data dostępu: 19.11.2020].
3. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. i wsp.: Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324 (3): 259-269.
4. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J. i wsp.: COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1074-1080.
5. Okarska-Napierała M., Ludwikowska K.M., Szenborn L. i wsp.: MOIS CoR Study Group. Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) did occur in Poland during months with low COVID-19 prevalence, preliminary results of a nationwide register. *J Clin Med* 2020; 9: 3386.
6. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> [data dostępu: 20.11.2020].
7. Centers for Disease Control and Prevention. Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis8-c/hcp/> [data dostępu: 20.11.2020].
8. Harwood R., Allin B., Jones C.E. i wsp.: 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; S2352-S4642 (20)30304-7.
9. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G. i wsp.: American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol* 2020; 10.1002/



- art.41454. doi: 10.1002/art.41454. Epub ahead of print. PMID: 32705809; PMCID: PMC7405113.
10. Marczyńska M., Pokorska-Śpiewak M., Talarek E. i wsp.: Postępowanie z dzieckiem z COVID-19. Polskie Towarzystwo Pediatryczne. Zalecenia dla pediatrów oraz lekarzy medycyny rodzinnej w podstawowej opiece zdrowotnej oraz dla leczących dzieci zakażone SARS-CoV-2 w warunkach szpitalnych. *Przeegl Pediatr* 2020; 4 (49) [w druku].
  11. de Graeff N., Groot N., Ozen S. i wsp.: European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58 (4): 672-682.
  12. Roberts S.C., Jain S., Tremoulet A.H. i wsp.: The Kawasaki disease comparative effectiveness (KIDCARE) trial: A phase III, randomized trial of second intravenous immunoglobulin versus infliximab for resistant Kawasaki disease. *Contemp Clin Trials* 2019; 79: 98-103.
  13. UpToDate. Anakinra: Drug information. [https://www.uptodate.com/contents/anakinra-drug-information?sectionName=Pediatric&topicId=9246&search=anakinra&usage\\_type=panel&anchor=F16330957&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~105&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F16330957](https://www.uptodate.com/contents/anakinra-drug-information?sectionName=Pediatric&topicId=9246&search=anakinra&usage_type=panel&anchor=F16330957&source=panel_search_result&selectedTitle=1~105&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F16330957) [data dostępu: 20.11.2020].
  14. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. i wsp.: 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; 135 (17): e927-e999.
  15. American College of Rheumatology: Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. (Version 2 – November 9, 2020). <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf> [data dostępu: 27.11.2020].

#### **Adres do korespondencji:**

**Dr n. med. MAGDALENA OKARSKA-NAPIERAŁA**

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa  
tel.: 22 317 92 31, 512 706 496  
e-mail: magda.okarska@gmail.com

**Konflikt interesów: brak.**