

Naneta Legan Kokol<sup>1</sup>

## Večsistemski vnetni sindrom po koronavirusni bolezni 2019

Na oddelek je bil spomladi 2022 sprejet 15-letni bolnik s povišano telesno temperaturo (38,5 °C), bolečinami v trebuhu in bruhanjem, makulopapuloznim izpuščajem po koži ter obojestranskim konjunktivitisom. Pred enim mesecem je zbolel za koronavirusno boleznijo 2019 (angl. coronavirus disease-19, COVID-19), kar je bilo potrjeno s pozitivnim testom verižne reakcije s polimerazo (angl. polymerase chain reaction, PCR).

Pri kliničnem pregledu je bolnik utrujen in tahikarden s frekvenco 100/min. Ima malinasto obarvan jezik in razpokane ustnice. Laboratorijske preiskave so pokazale zvišane vrednosti kazalcev vnetja in koagulacije: C-reaktivna beljakovina (angl. C-reactive protein, CRP) 145 mg/l, prokalcitonin 32,2 µg/l, feritin 534 µg/l, interlevkin-6 198,5 ng/l, laktatna dehidrogenaza 8,6 µkat/l, D-dimer 2.544 ng/ml, fibrinogen 6,2 g/l. Prizadetost več organov nakazujejo zvišane vrednosti troponina (224 ng/l), natriuretskega peptida tipa B (1.530 ng/l), aspartat aminotransferaze (2,11 µkat/l), alanin aminotransferaze (2,23 µkat/l), sečnine (9 mmol/l) in kreatinina (100 µmol/l).

V diferencialni krvni sliki sta prisotni trombocitopenija ( $135,0 \times 10^9/l$ ) in levkocitopenija ( $4,0 \times 10^9/l$ ). Serologija na koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) je pokazala močno zvišan titer imunoglobulinov G (IgG) in imunoglobulinov A (IgA), test PCR ob pregledu je bil negativen.

V EKG so prisotne nespecifične spremembe T-valov. UZ srca je pokazal zmanjšan iztisni delež levega ventrikla (48%).

### Vprašanja:

1. Kakšna je vaša delovna diagnoza?
2. Kateri anamnestični podatki in klinične ter laboratorijske najdbe so skladne z vašo delovno diagnozo?
3. Kakšne so možne diferencialne diagnoze?
4. Kakšna je etiopatogeneza bolezni?
5. Kako bi postavili diagnozo bolezni?
6. Kakšne so možnosti zdravljenja?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

<sup>1</sup> Naneta Legan Kokol, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; naneta.legan@medrazgl.si

## Odgovori

1. Večsistemski vnetni sindrom pri otrocih (angl. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) je redek, a resen vnetni zaplet, ki se pojavlja po okužbi s SARS-CoV-2. Pride do vnetja več organov, najpogosteje srca, črevesa, kože in sluznic, pljuč, ledvic, možganov ali oči. Po definiciji se zgodi pri osebah, mlajših od 21 let. Če je bolnik starejši od 21 let, govorimo o večsistemskem vnetnem sindromu pri odraslih (angl. *multisystem inflammatory syndrome in adults*, MIS-A). Klinična slika MIS-C je raznolika. Vedno je prisotna vročina, pogosti spremljajoči simptomi pa so bolečine v trebuhu, bruhanje in driska, izpuščaj po koži, konjunktivitis, utrujenost, glavobol ali vrtoglavica. V nekaterih primerih je klinični potek zelo težek in se kaže z nevrološko simptomatiko ali hudo hipotenzijo ter šokom (1, 2).
2. Z delovno diagnozo se skladajo bolnikovi simptomi (vročina, bruhanje, izpuščaj, konjunktivitis, malinasto obarvan jezik), dejstvo, da je prebolel COVID-19 pred enim mesecem, in laboratorijske najdbe: povišani kazalci vnetja (CRP, prokalcitonin, feritin in interleukin-6), prisotna bicitopenija, povišani kazalci koagulacije (D-dimer, fibrinogen) in laboratorijski kazalci okvare več organov (troponin, natriuretski peptid tipa B, kreatinin, jetrni encimi). Bolnik ima pozitivno serologijo na SARS-CoV-2. UZ srca prav tako potrdi prizadetost srca in spremembe, skladne z MIS-C (1-5).
3. Med možne diferencialne diagnoze spada Kawasakijev sindrom. Gre za avtoimunsko vnetje srednje velikih žil in za diagnozo potrebujemo: vročino, prisotno vsaj pet dni, in vsaj štiri od naslednjih meril (1, 5):
  - obojestranski konjunktivitis,
  - spremembe ustne sluznice (pordele, razpokane ustnice ali malinasto obarvan jezik),
  - spremembe na dlaneh in stopalih (eritem, edem in kasneje luščenje ob nohtih),
  - raznovrstni izpuščaj ali
  - povečane vratne bezgavke.

Mnogi bolniki z MIS-C delno izpolnjujejo ta merila, med njimi tudi zgoraj opisani bolnik. Razlike so naslednje (1, 5):

- MIS-C po navadi prizadene adolescente, Kawasakijeva bolezen pa mlajše otroke ali dojenčke,
- prizadetost prebavil in okvara srčne mišice je pogostejša pri bolnikih z MIS-C,
- kazalci vnetja (CRP, prokalcitonin) in koagulacije (D-dimer, fibrinogen) so bolj povišani pri bolnikih z MIS-C,
- razširitve ali anevrizme koronarnih arterij so pri MIS-C redkejšje in se razrešijo hitreje. Razlikovanje med diagnozama vseeno ostaja težavno.

Naslednja možnost je akutna, težko potekajoča okužba s COVID-19. Klinična slika pri tem je lahko podobna, a imajo bolniki z MIS-C redkeje simptome prizadetosti dihal in pogostejše znake okvare srčne mišice, izpuščaj ter simptome prizadetosti prebavil. Pogostejše imajo trombocitopenijo, močno povišane kazalce vnetja, koagulacije (D-dimer, fibrinogen) in protitelesa proti SARS-CoV-2 (1, 6). Ob COVID-19 pričakujemo trenutno pozitiven test PCR, naš bolnik pa je imel jasno zgodovino COVID-19 en mesec pred hospitalizacijo. Predhodno je bil zdrav, kar prav tako zmanjša verjetnost akutnega težkega poteka COVID-19 (1).

Podobnosti najdemo tudi s sindromom toksičnega šoka. Merila pri otroku so hipotenzija pod petim percentilom normalne vrednosti glede na starost in še vsaj dve merili (7):

- prizadetost ledvic (vrednost kreatinina, povišana vsaj za dvakrat nad normalno vrednost),
- koagulopatija (trombociti pod  $100,0 \times 10^9/l$ , nizke vrednosti fibrinogena, diseminirana intravaskularna koagulacija itd.),
- prizadetost jeter (aspartat/alanin aminotransferaza ali skupni bilirubin vsaj dvakrat nad normalno vrednostjo),
- sindrom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS),
- rdečkast makularni izpuščaj s kasnejšim luščenjem in
- nekroza mehkih tkiv (nekrotizirajoči fasciitis, gangrena ali miozitis).

Za potrditev diagnoze je nato potrebna izolacija *Streptococcus pyogenes* ali *Staphylococcus aureus* iz hemokultur ali drugega primernege mesta (7). Naš bolnik ni bil hipotenziven, ni imel jasnega vstopnega mesta za povzročitelja, prav tako anamneza prebolelega COVID-19 in visoki titri protiteles proti SARS-CoV-2 kažejo na MIS-C.

Diferencialna diagnoza je tudi bakterijska sepsa. Podobnosti so vročina, tahikardija, povišani kazalci vnetja, trombo- in levkocitopenija ter okvara več organov. Anamneza pred kratkim prebolelega COVID-19, visoki titri protiteles proti SARS-CoV-2, izpuščaj in konjunktivitis kažejo na MIS-C. Razlikovanje med diagnozama je lahko težko, vzeti moramo hemokulture in v primeru nejasne diagnoze uvesti antibiotik, ki ga nato uklenemo ob postavitvi diagnoze MIS-C. Sepsa, ki lahko poteka s konjunktivitisom in podobnim izpuščajem, je leptospiroza (1).

Zadnja pogostejša diferencialna diagnoza je vnetje slepiča. Bolečine v trebuhu, bruhanje in povišana telesna temperatura bi lahko kazali na vnetje slepiča, a ob tem ne bi bilo prisotnih ostalih simptomov in laboratorijskih kazalcev okvare več organov. Prav tako ne bi bila prisotna močno povišana protitelesa proti SARS-CoV-2 (1).

4. Točen mehanizem za nastanek MIS-C ni poznan. Gre za zapoznel in napačen imunski odgovor na okužbo s SARS-CoV-2. Večina bolnikov nima pozitivnega testa PCR, le pozitiven serološki odgovor. Našli so vztrajajoče povišane vrednosti IgG s povečano sposobnostjo aktiviranja monocitov in nevtrofilcev, ki nato povečano izločajo vnetne citokine. IgG verjetno tudi navzkrižno reagirajo z gostiteljevimi antigeni. Vidimo vztrajajočo citopenijo in večjo aktiviranost citotoksičnih limfocitov T. Posebne raziskave so bile namenjene iskanju vzroka prizadetosti srčne mišice, lahko se namreč pojavi endo-, mio- in perikarditis. Predpostavlja se, da je kriva kombinacija dejavnikov – sistemsko vnetje, akutni virusni miokarditis, hipoksija in stresna kardiomiopatija (1, 8).
5. Diagnoza MIS-C je klinična in laboratorijska. Za potrditev diagnoze pri bolniku morajo biti izpolnjena naslednja merila (3):
  - vročina nad  $38^\circ\text{C}$  vsaj 24 ur,
  - laboratorijski dokazi vnetja,
  - prizadetost vsaj dveh organov oz. organskih sistemov,

- pozitiven test PCR ali antigeni test ali serologija za SARS-CoV-2 zdaj ali pred kratkim oz. stik z okuženo osebo v zadnjih štirih tednih in
- odsotnost verjetnejše alternative diagnoze.

Za laboratorijske dokaze vnetja mora biti povišan vsaj eden izmed naslednjih kazalcev: CRP, hitrost sedimentacije eritrocitov, fibrinogen, prokalcitonin, feritin, D-dimer, laktatna dehidrogenaza, interlevkin-6, število nevtrofilcev oz. znižan vsaj eden od naslednjih: število limfocitov, albumin (1, 3). Naš bolnik ustreza vsem merilom in diagnoza je s tem potrjena.

6. Vsi bolniki z MIS-C so zdravljeni z močnimi protivnetnimi zdravili, običajno s kombinacijo intravenskih imunoglobulinov (IVIG) in glukokortikoidov (praviloma metilprednizolon), nadaljnje zdravljenje pa je odvisno od težavnosti bolezni. Bolnikom uvedemo tudi antiagregacijsko zdravljenje z acetilsalicilno kislino in po potrebi še antikoagulacijsko profilakso. Naš bolnik je prejel IVIG 2 g/kg, začetnih 60 mg/dan Medrola® in Aspirin® 100 mg. Infliksimab in anakinro uporabimo, če se stanje ob klasičnem zdravljenju ne izboljša. Po bolezni mora bolnike spremljati kardiolog. Nujne so ponovitve UZ srca na nekaj dni do normalizacije stanja, potem se priporoča tedensko spremljanje še nadaljnje štiri do šest tednov (9).

## ZAHVALA

Za pregled prispevka se zahvaljujem dr. Tini Plankar Srovin, dr. med., specialistki pediatrije.

---

## LITERATURA:

1. UpToDate: COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis [internet]. Waltham: UpToDate; c2023 [citirano 2023 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>
2. CDC: Multisystem inflammatory syndrome: About MIS-C [internet]. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/mis/about.html>
3. CDC: Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [internet]. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html>
4. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, et al. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76 (17): 1947–61.
5. Gruber C, Patel R, Trachman R, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell.* 2020; 183 (4): 982–95.
6. Gupta N, Talathi S. Factors differentiating multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) from severe/critical COVID-19 infection in children. *Indian Pediatr.* 2022; 59 (2): 120–4.
7. Ross A, Shoff HW. Toxic shock syndrome [internet]. Tampa: StatPearls; c2022 [citirano 2023 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459345/>
8. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: Immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021; 41 (1): 19–32.
9. UpToDate: COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome [internet]. Waltham: UpToDate; c2023 [citirano 2023 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome#H3719765159>