

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Diferenciální diagnostika syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých

Differential diagnosis in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2

Jan David, Jan Lebl

Pediatrická klinika
2. lékařské fakulty
a Fakultní nemocnice
v Motole

SOUHRN

David J, Lebl J. Diferenciální diagnostika syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých

Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS) se již dostává do povědomí české pediatrické odborné veřejnosti a je součástí diferenciální diagnostiky u pacientů s minimálně tří denní horečkou. Níže předkládané sdělení vychází nejen z recentních publikovaných studií, ale i ze zkušeností našeho pracoviště a věnuje se diferenciální diagnostice tohoto nového onemocnění.

Klíčová slova: covid-19, PIMS-TS, děti

SUMMARY

David J, Lebl J. Differential diagnosis in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2

Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) is already becoming known to the Czech paediatric specialist public and is part of a differential diagnosis in patients with a minimum of three days' fever. The presented article is based on recent published studies, but also on the experience of our department and is dedicated to differential diagnosis of this new disease.

Key words: covid-19, PIMS-TS, children

Korespondenční adresa:

MUDr. Jan David, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha
jan.david@fnmotol.cz

ÚVOD

Přestože je infekce SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), vyvolaná beta koronavirem (coronavirus disease 2019, covid-19), vysoce nakažlivá, pediatričtí pacienti představují jen nepatrnou část ze všech diagnostikovaných nemocných. Pozornost vzbudil v jarních měsících roku 2020 výskyt neobvyklého klinického obrazu abnormální systémové imunitní odpovědi s multiorgánovým poškozením.^(1,2) Tento stav byl ve většině evropských zemí označen jako syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS). Na severoamerickém kontinentu se vžilo označení multisystémový zánětlivý syndrom u dětí (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C).^(1,2)

PIMS-TS se již dostává do povědomí české pediatričké odborné veřejnosti a je součástí diferenciální diagnostiky u pacientů s minimálně třídenní horečkou. Diagnostická kritéria PIMS-TS stanovená Světovou zdravotnickou organizací vyžadují splnění několika klinických i laboratorních parametrů (obr. 1).⁽³⁾ Úskalí však přináší podobnost klinických příznaků PIMS-TS s jinými vážnými stavy, například se sepsí, syndromem toxického šoku, myokarditidou, bakteriální gastroenteritidou nebo meningitidou. Kromě infekčních příčin je nutno vyloučit i chirurgické stavy, autoimunitní či nádorová onemocnění. Níže předkládané sdělení vychází nejen z recentních publikovaných studií, ale i ze zkušeností našeho pracoviště a věnuje se diferenciální diagnostice PIMS-TS.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V úvodní fázi je nutno nejprve odlišit od PIMS-TS akutní průběh covidu-19. U symptomatických dětí s covidem-19 obvykle dominují respirační příznaky, které jsou naopak u PIMS-TS méně časté. Pomoci může i mikrobiologické vyšetření SARS-CoV-2 metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) z výtěru nosohltanu, které bývá u PIMS-TS s ohledem na odstup od akutní fáze onemocnění obvykle negativní. Naopak pozitivní výsledek u PIMS-TS přináší ve většině případů sérologie (průkaz protilátek proti SARS-CoV-2). Rozdílnost některých klinických charakteristik mezi PIMS-TS a covidem-19 shrnuje tabulka 1.⁽⁴⁾

Po vyloučení akutního průběhu covidu-19 lze pacienty s PIMS-TS stratifikovat podle v úvodu převažující symptomatologie. Kromě horečky totiž dominují

1. Pacient splňuje:

- věk 0–19 let
- febrilie ≥ 3 dny

2. zároveň splňuje 2 z následujících:

- **exantém nebo bilaterální nehnisavá konjunktivitida/konjunktivální injekce nebo kožní/slizniční projevy** (dutina ústní, ruce, nohy)
- **hypotenze nebo šok**
- **známky dysfunkce myokardu, perikarditidy, valvulitidy nebo koronárních abnormalit** (podle echokardiologického nálezu nebo zvýšeného troponinu/N-terminálního konce natriuretického faktoru)
- **koagulopatie** (prodloužení protrombinového či aktivovaného parciálního trombotoplastinového času, elevace D-dimerů)
- **akutní gastrointestinální obtíže** (průjem, zvracení nebo bolest břicha)

3. a zároveň:

- elevace zánětlivých parametrů

4. a zároveň:

- absence jiné zjevné infekční příčiny

5. a zároveň:

- průkaz covidu-19 v anamnéze nebo kontakt s covid-pozitivním jedncem

covid-19 – coronavirus disease 2019

Obr. 1: Diagnostická kritéria syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS) dle Světové zdravotnické organizace (WHO)

Tab. 1: Rozdílnost vybraných klinických charakteristik mezi syndromem multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS) a novým koronavirovým onemocněním (covid-19)⁽⁴⁾

	PIMS-TS n = 539	Covid-19 (bez PIMS-TS) n = 577
Věk dětí (medián)	8,9 roku	11,7 roku
Nejméně jedna komorbidita	31 %	62 %
Respirační příznaky	74 %	94 %
Kardiovaskulární příznaky	68 %	10 %
Trombocytopenie	41 %	17 %
C-reaktivní protein (mg/l, medián)	152	33
Mortalita	1,9 %	1,4 %

Tab. 2: Návrh vstupního vyšetřovacího programu u pacienta se suspektním syndromem multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS)⁽⁵⁾ (nutno vždy individualizovat)

Hematologie, biochemie

- KO+dif.
- Koagulace (koagulační časy, fibrinogen, D-dimery)
- Sedimentace
- Na, K, Cl, Ca, P, ALP, AST, ALT, GGT, bilirubin, LDH, CB, albumin, urea, kreatinin, TAG, lipáza, glykemie, myoglobin, CK, NT-proBNP, troponin, CRP, feritin, prokalcitonin
- Krevní plyny a ABR, vč. laktátu
- Moč chemicky a morfologicky

Mikrobiologie

- Výtěr z krku a rektu
- Moč
- Hemokultury
- PCR a sérologie SARS-CoV-2
- Event. aspirát z DC, likvor
- Event. sérologie CMV, EBV, adenoviry, enteroviry, borelie
- Event. PCR respirační viry

Imunologie

- IgG, IgA, IgM, IgD, C3, C4
- Event. CIK, ANA, ANCA, ENA

Ostatní

- Echokardiografie
- Skiagram hrudníku
- Ultrazvuk břicha

další příznaky, nejčastěji se jedná o gastrointestinální projevy či příznaky podobné Kawasakiho nemoci, tedy konjunktivální injekce, slizniční změny, krční lymfadenopatie a exantém (tzv. Kawasaki-like fenotyp), méně často převažují projevy kardiální či neurologické. Proto je možné tyto pacienty didakticky rozdělit do čtyř fenotypů, označme je jako fenotyp gastrointestinální, Kawasaki-like, kardiální a neurologický.

Gastrointestinální fenotyp

U většiny pacientů s PIMS-TS se v úvodu onemocnění objevují gastrointestinální příznaky. Jedná se zejména o výrazné bolesti břicha, nevolnost, zvracení či průjem. Pokud tyto příznaky dominují, často pak stěžují celý diagnostický proces. PIMS-TS může svým průběhem imponovat jako akutní infekční průjemové onemocnění. Proto se, mimo jiné, odesílají mikrobiologické vzorky z rektálního výtěru k vyloučení původců bakteriálních enteritid (zejména *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis*). Návrh vstupního vyšetření u pacienta se suspektním PIMS-TS shrnuje

tabulka 2.⁽⁵⁾ Panel vyšetření je však vždy nutno individualizovat dle konkrétní anamnézy a klinických nálezů u daného nemocného.

Nutno též připomenout, že PIMS-TS může napodobovat náhlou příhodu břišní. V těchto případech je spolupráce s dětským chirurgem nezbytná. Proto i některé děti podstoupí v úvodu chirurgickou intervenci, například pod pracovní diagnózou akutní apendicitida, avšak s negativním nálezem. Definitivní diagnóza PIMS-TS je pak stanovena až v dalším průběhu. Z těchto důvodů je nutno dbát nejen na pečlivé fyzikální vyšetření břicha, ale již v úvodu onemocnění provést i ultrazvukové vyšetření břicha (tab. 2). U pacientů s PIMS-TS bývá často sonograficky popisována mezenterální lymfadenopatie a/nebo ascites.

Kawasaki-like fenotyp

Příznaky PIMS-TS se částečně překrývají s Kawasakiho nemocí. Hlavní rozdíl spočívá v tom, že PIMS-TS postihuje pacienty v celém rozsahu pediatrického věkového období (tab. 3).⁽⁶⁾ V některých případech je odlišení od Kawasakiho nemoci obtížné, dokonce jen arbitrární. Ukazuje se, že dobrý rozdílný parametr pro rozlišení těchto dvou stavů představují dva laboratorní ukazatele. Prvním je sérologie, neboť u PIMS-TS jsou popisovány signifikantně vyšší titry protilátek třídy IgG proti SARS-CoV-2.^(7,8) Druhým ukazatelem je počet krevních destiček. Trombocytóza, typická u Kawasakiho nemoci, u PIMS-TS obvykle v prvních dnech nemoci chybí, naopak převažuje trombocytopenie. Tento jev se vysvětluje rozdílným imunopatologickým mechanismem (imunokomplexově mediované onemocnění versus hyperinflatorní syndrom asociovaný s virovým onemocněním). Pravdou však zůstává, že léčba Kawasakiho nemoci i PIMS-TS je obdobná.^(7,8)

Je nutno myslet i na jiná autoimunitní onemocnění, která se mohou manifestovat obdobně s Kawasaki-like fenotypem, jmenovitě systémová forma juvenilní idiopatické artritidy, systémový lupus erythematodes a systémové vaskulitidy (kromě Kawasakiho nemoci též polyarteriitida nodosa či granulomatóza s polyangiitidou). Podobně se mohou projevovat nádorová onemocnění (např. leukemie) či hemofagocytující lymfocytóza, resp. syndrom aktivace makrofágů (MAS, macrophage activation syndrome).

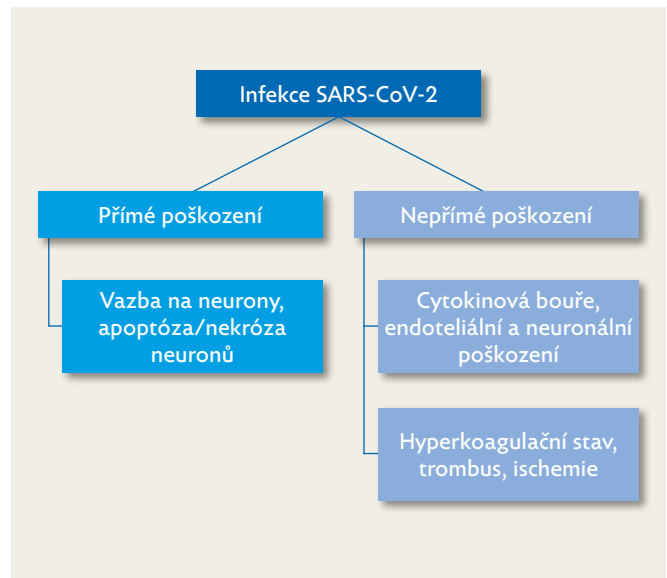
Tab. 3: Rozdíly mezi Kawasakiho nemocí a syndromem multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS)⁽⁶⁾

Parametr	Kawasakiho nemoc	PIMS-TS
Věk	6 měsíců – 5 let	4–17 let
Symptomy typické pro inkompletní formu Kawasakiho nemoci	5–20 %	48 %
Gastrointestinální symptomy	vzácně	100 %
Šok	2–7 %	57 %
Myokarditida / dysfunkce levé komory	< 1 %	76 %
Potřeba intenzivní péče	4 %	81 %
Zánětlivé parametry	↑	↑↑
Lymfopenie	vzácně	81 %
Postižení koronárních arterií – dilatace/aneurysmata	4–13 %	6–24 %
Rezistence na intravenózní imunoglobuliny	10–20 %	24 %

Kardiální fenotyp

Závažnost klinického stavu při PIMS-TS souvisí zejména s postižením myokardu a oběhovou nestabilitou (hypotenze, šok). Kromě různého stupně myokardiální dysfunkce se u pacientů popisují výpotky, valvulitida, insuficience chlopní či postižení koronárních arterií (dilatace/aneurysmata). Za signifikantní dilataci koronárních arterií lze považovat jejich šíři se Z-skóre > 2,0. Dále se mohou objevit dysrytmie (např. atrioventrikulární blokády, prodloužení QTc intervalu).^(1,2)

Určitá část pacientů se manifestuje již v úvodu srdečním selháním (hypotenze, prodloužený kapilární návrat, otoky, hepatomegalie, oligoanurie, porucha vědomí) s potřebou inotropní podpory. Klinické i laboratorní nálezy se pak mohou snadno zaměnit se sepsí, resp. septickým šokem, syndromem toxického šoku či těžkou myokarditidou. Proto patří do vstupního vyšetřovacího programu mimo jiné odběr hemokultur (tab. 2) a stejně tak zajištění širokospektrým antibiotikem (nejčastěji cefalosporiny III. generace) do vyloučení bakteriální příčiny obtíží. Je nutno též připomenout, že i při vstupním normálním nálezu je možná rychlá progresse onemocnění. Pečlivá monitorace pacienta je pak stěžejní, stejně tak nutnost v čase opakovat echokardiografické vyšetření.⁽⁹⁾



Obr. 2: Patogeneze vzniku poškození centrálního nervového systému při infekci SARS-CoV-2⁽¹⁰⁾

Neurologický fenotyp

V některých případech v časně fázi PIMS-TS dominují neurologické symptomy. Nejčastěji se popisují bolest hlavy, podrážděnost, apatie, meningismus, porucha vědomí a křeče. I tak je třeba při jakékoli diagnostické pochybnosti provést lumbální punkci k vyloučení neuroinfekce. Likvorové nálezy u pacientů s PIMS-TS bývají negativní, méně často serózní, kultivačně však vždy negativní. Někdy může neurologický nálezy a vážnost stavu pacienta vyžadovat i zobrazení mozku (výpočetní tomografií, eventuálně magnetickou rezonancí) k vyloučení jiného intrakraniálního procesu či komplikace samotného PIMS-TS (trombóza/ischemie, krvácení).^(10,11)

Poškození centrálního nervového systému může u infekce SARS-CoV-2 nastat dvojím způsobem – přímým a nepřímým (obr. 2).⁽¹⁰⁾ U PIMS-TS se spíše uplatňuje nepřímý mechanismus. Zvažuje se poškození při imunitně zprostředkovaném zánětu (tzv. cytokinové bouři), která je spojena s vysokou produkcí prozánětlivých cytokinů (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17, INF- γ , TNF- α). Ty vedou k endoteliálnímu poškození a sekundární alteraci neuronů. Druhým nepřímým mechanismem je hyperkoagulační stav, který je s PIMS-TS spojen. V krajních situacích může vést k mozkové arteriální trombóze a následné mozkové ischemii.^(10,11)

ZÁVĚR

Výše uvedené sdělení se věnuje široké diferenciální diagnostice PIMS-TS a poukazuje na několik aspektů: (1) U febrilního pediatrického pacienta s nejasným fokusem je nutno v diferenciální diagnostice myslet na PIMS-TS, avšak až po vyloučení jiných, zejména

infekčních příčin. (2) Při jakýchkoli pochybnostech je nutno provést lumbální punkci k vyloučení neuroinfekce a pacienta zajistit adekvátní antibiotickou a eventuálně virostatickou léčbou. (3) Pečlivá monitorace vitálních funkcí včetně kardiologického a neurologického nálezu je u pacientů s PIMS-TS nezbytná. |

LITERATURA

1. **Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al.** Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(9): 669–677.
2. **Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al.** Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 334–346.
3. **World Health Organization.** Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. (Internet) Dostupné na: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
4. **Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al.** Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA* 2021; 325(11): 1074–1087.
5. **David J, Šibíková M, Jonáš J, et al.** Závažná komplikace COVID-19 u dětí: syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi. *Pediatr Praxi* 2021; 22(1): 8–11.
6. **Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al.** Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094.
7. **Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, et al.** Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics* 2020; 146(6): e2020018242.
8. **Yeo WS, Ng QX.** Distinguishing between typical Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2. *Med Hypotheses* 2020; 144: 110263.
9. **Fencľ F, Šibíková M, David J, Malcová H.** Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí. Doporučený postup. *Ces Slov Pediatr* 2021; 76(1): 4–9.
10. **Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, et al.** Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care* 2021; 34(3): 1062–1071.
11. **Lad SS, Kait SP, Suryawanshi PB, et al.** Neurological Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *Indian J Pediatr* 2021; 88(3): 294–295.