

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## **COVID – 19 related multisystem inflammatory syndrome in children: a literature review**

Ieva Balčiūnaitė<sup>1</sup>, Iveta Tiepelytė<sup>1</sup>, Vaiva Gudžiūnaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine*

### **Abstract**

**Background.** In a short time, highly contagious SARS-CoV-2 virus has caused a global pandemic. Although, COVID – 19 infection in children is usually mild or asymptomatic, there are reports about syndrome which occurring within a few weeks of the onset of the infection, causing a life-threatening condition and long-term consequences. The symptoms of this disease are fever, inflammation, gastrointestinal symptoms and dysfunction of many organs.

**Aim:** to evaluate clinical features, diagnostic and treatment options of multisystem inflammatory syndrome in children.

**Methods:** the review of the literature was conducted using the “Pubmed” database. The literature research was conducted using predetermined keywords related with multisystem inflammatory syndrome. More than 30 publications were analyzed.

**Discussion.** With the emergence of increasingly different strains of SARS-CoV-2 coronavirus, which are becoming more common in children, it is necessary to pay attention to the consequences of infection and emergence of multisystemic inflammatory syndrome. Although MIS-C cases is relatively rare, it is important to further investigate clinical symptoms, diagnostic options, treatment and prevention of multisystem inflammatory syndrome in children because of this syndrome ability to cause the life - threatening conditions and death.

**Keywords:** multisystem inflammatory syndrome, COVID-19 in children, diagnostics, treatment.

## Vaikų daugiasisteminis uždegiminis sindromas, susijęs su COVID – 19 infekcija: literatūros apžvalga

Ieva Balčiūnaitė<sup>1</sup>, Iveta Tiepelytė<sup>1</sup>, Vaiva Gudžiūnaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

### Santrauka

**Įvadas.** Dėl didelio užkrečiamumo SARS-CoV-2 virusas per trumpą laiką sukėlė pasaulinę pandemiją. Nors COVID – 19 infekcijos eiga vaikams paprastai būna lengva ar besimptomė, vis dažniau pastebimas sindromas, pasireiškiantis po kelių savaičių nuo infekcijos atsiradimo ir sukeliantis grėsmingą gyvybei būklę bei ilgalaikes pasekmes. Ši liga pasireiškia karščiavimu, uždegimu, virškinimo trakto simptomais ir daugelio organų disfunkcija.

**Tikslas:** įvertinti vaikų daugiasisteminio uždegiminio sindromo kliniką, diagnostikos, bei gydymo galimybes.

**Metodai:** literatūra šiai apžvalgai buvo rinkta naudojant „Pubmed“ duomenų bazę. Literatūros analizės paieška buvo atliekama naudojant raktinius žodžius, susijusius su daugiasisteminio uždegiminio sindromu. Išnagrinėta daugiau kaip 30 publikacijų.

**Diskusija.** Atsirandant vis kitokių koronaviruso SARS-CoV-2 padermių, kuriomis dažniau serga vaikai, būtina atkreipti dėmesį į infekcijos pasekmes ir pasireiškiančią daugiasisteminį uždegiminį sindromą. Nors santykinai nustatytų atvejų nėra daug, tačiau dėl šio sindromo sukeltų gyvybei grėsmingų būklių yra svarbu tolimesnėse studijose išsiaiškinti MIS – C atsiradimo priežastis, klinikinius simptomus, diagnostikos galimybes bei gydymo ir prevencijos priemones.

**Raktažodžiai:** daugiasisteminis uždegiminis sindromas, vaikų COVID-19, diagnostika, gydymas.

### Įvadas

Nors ūminio respiracinio sindromo koronaviruso SARS-CoV-2 infekcijos eiga vaikams paprastai būna lengva ar besimptomė, vis dažniau pastebimas sindromas, sukeliantis grėsmingą gyvybei būklę ir ilgalaikes pasekmes, reikalaujančias hospitalizavimo ir intensyvios priežiūros. 2020 m. balandžio mėn., po pirminio COVID-19 piko, iš Jungtinės Karalystės ir Europos pasirodė pranešimų apie naują vaikų ligą, pasireiškiančią karščiavimu, uždegimu, virškinimo trakto simptomais ir daugelio organų disfunkcija. Dabar ši liga žinoma kaip vaikų

daugiasisteminis uždegiminis sindromas (angl. multisystem inflammatory syndrome in children) (MIS-C) [1]. Pirmieji aprašyti klinikiniai atvejai yra Jungtinėje Karalystėje. 8 vaikai pateko į ligoninę pasireiškus karščiavimui, virškinimo trakto simptomams ir šokui [2]. Penkiems buvo konjunktyvitas, keturiems - bėrimas, tačiau nė vienam nebuvo reikšmingų kvėpavimo simptomų, rodančių kvėpavimo takų uždegimą. Bet visiems vaikams buvo nustatytas seropozityvus serologinis antikūnų prieš COVID - 19 tyrimas. Nors buvo

skiriamas atkaklus gydymas, vienas iš vaikų patyrė mirtiną smegenų kraujagyslių infarktą, o likę septyni išgyveno. Po kiek laiko buvo aprašyti panašūs atvejai Niujorke, pradiniam JAV COVID-19 epicentre, pasireiškę praėjus kelioms savaitėms po COVID-19 infekcijos piko [3-5]. Toliau plintant COVID-19 infekcijai ir sergant vis daugiau vaikų, tikėtina, kad MIS-C atvejų vis daugės. Todėl svarbu apžvelgti, kas jau yra žinoma apie MIS-C klinikinį vaizdą, patogenezę, diagnostiką ir gydymą.

### Demografiniai bruožai

Atliktų tyrimų duomenimis vaikų, sergančių daugiasisteminio uždegiminio sindromu, amžius gali svyruoti nuo 3 mėnesių iki 20 metų [6-9]. Tačiau dažniausiai MIS - C buvo diagnozuota 7,5-10 metų vaikams. [10] Analizuojant klinikiškus atvejus pastebėta, kad berniukams daugiasisteminis uždegiminis sindromas pasireiškia dažniau nei mergaitėms – santykiu 1,2:1 [6]. Nors MIS-C pasiskirstymo skirtumų priežastys visame pasaulyje nėra galutinai žinomos, yra svarstoma, kad daugiasisteminio uždegiminio sindromo vystymuisi reikšmės gali turėti genetinis polinkis [11]. Kinijoje nebuvo aprašytų MIS-C sindromo atvejų, todėl yra sunku suprasti šios ligos pasiskirstymą. Vis dėlto yra spėjama, kad skirtingos viruso padermės ir mutacijos gali lemti padidėjusį MIS-C sergamumą Vakarų Europoje ir Šiaurės Amerikoje, palyginus su Azija. Taip pat svarbu atkreipti dėmesį, kad tyrimų duomenimis 23,3 proc. vaikų sirgo gretutinėmis ligomis. Jie daugiausiai turėjo nutukimą ar įvairias kvėpavimo takų ligas [6].

### Patogenezė

Daugiasisteminio uždegiminio sindromo patogenezė dar nėra tiksliai žinoma. Tačiau yra spėjama, kad šios ligos atsiradimas yra glaudžiai susijęs su COVID – 19 infekcijos metu aktyvuojamu imuniniu atsaku, kuris sukelia stiprią sisteminę uždegiminę reakciją organizme. Ankstyva COVID – 19 infekcija sukelia makrofagų suaktyvėjimą bei stimuliuoja T helperius. Šio proceso metu padidėja citokinų išsiskyrimas ir yra stimuliuojami makrofagai, neutrofilai ir monocitai bei suaktyvinamos B limfocitų ir plazmos ląstelės, kurios gamina antikūnus, sukeliančius hiperimuninį atsaką [12].

### Klinikiniai požymiai

Analizuojant aprašytus tyrimus pastebėta, kad dažniausi vaikų daugiasisteminio infekcinio sindromo simptomai yra karščiavimas, po kurio pasireiškia virškinamojo trakto ligoms būdingi požymiai: pykinimas, vėmimas ir viduriavimas [13]. Jungtinėse Amerikos valstijose atliktame tyrime, kur buvo nagrinėjami 570 MIS-C atvejų, nustatyta, kad dažniausiai pasireiškiantys šio sindromo požymiai buvo šie: pilvo skausmas (61,9 proc.), vėmimas (61,8 proc.), odos bėrimas (55,3 proc.), viduriavimas (53,2 proc.), hipotenzija (49,5 proc.) ir junginės infekcijos (48,4 proc.) [3]. Sindromas dažniausiai apėmė tokias organų sistemas, kaip virškinamojo trakto (90,9 proc.), širdies ir kraujagyslių (86,5 proc.) bei odos ir gleivinių (70,9 proc.). Nemažai MIS-C pacientų turėjo sunkių komplikacijų, įskaitant širdies disfunkciją (40,6 proc.), šoką (35,4 proc.), miokarditą (22,8 proc.), vainikinių arterijų išsiplėtimą ar aneurizmą (18,6 proc.) ir ūminį inkstų pažeidimą (18,4 proc.). Daugumai

pacientų (63,9 proc.) prirėikė intensyvosios terapinės pagalbos [3]. Svarbu paminėti, kad dauguma pacientų (99,1 proc.), kuriems buvo atliktas SARS-CoV-2 tyrimas PGR arba serologiniu būdu, turėjo teigiamą tyrimo rezultatą. 46,1 proc. turėjo tik serologinius infekcijos požymius, o 25,8 proc. - tik teigiamus PGR testo rezultatus [3].

Nors MIS-C klinikiniai ir laboratoriniai požymiai yra panašūs į Kawasaki ligą, dėl šoko sindromo požymių, tačiau abu šie sutrikimai turi ir skirtingų bruožų, todėl daugiasisteminiam uždegiminiam sindromui reikia aiškaus klinikinio ir patofiziologinio apibrėžimo [1].

### Diagnostika

Pasaulio sveikatos organizacijos išleistose 2020 m. gegužės mėnesio gairėse nurodyta, kad daugiasisteminių uždegimo sindromą reikia įtarti nemažiau kaip 3 dienas karščiuojantiems vaikams ir suaugusiems nuo 0-19 metų amžiaus, kuriems pasireiškia bent 2 iš žemiau išvardintų požymių:

- 1) Bėrimas ar abipusis nepūlingas konjuktyvitas ar kiti gleivinių ir odos (burnos, rankų ar kojų) uždegimo požymiai;
- 2) Hipotenzija ar šokas;
- 3) Miokardo disfunkcijos požymiai, perikarditas, valvulitas ar vainikinių kraujagyslių anomalijos (įskaitant ultragarso metu nustatytas patologijas, padidėjusį troponiną ar N terminalinį smegenų natriurezinį hormoną (NT-proBNP));
- 4) Koagulopatija (padidėjęs D -dimerų kiekis, dalinis aktyvintas tromboplastino laikas (DATL), protrombino laikas (PT));
- 5) Ūminiai virškinimo sistemos požymiai (viduriavimas, vėmimas ar pilvo skausmas).

Taip pat svarbūs padidėję uždegiminiai rodikliai: ENG, CRP ar prokalcitoninas. MIS – C uždegimo negali sukelti jokios kitos akivaizdžios priežastys, įskaitant bakterinį sepsį, stafilokokų ar streptokokų sukelti šokų sindromai. Be to, yra būtinas įrodymas apie COVID – 19 infekcijos buvimą arba tikėtiną kontaktą su asmenimis, sergančiais šia infekcija [14].

Kitų šaltinių duomenimis daugiasisteminio uždegiminio sindromo metu troponinas padidėjo 234 (36 proc.) pacientams, o B tipo natriurezinis peptidas (BNP) - 263 (40 proc.) pacientams [6]. Apie pusei pacientų, sergančių MIS-C, buvo nustatytas limfocitų sumažėjimas. Kiti hematologiniai sutrikimai, įskaitant anemiją, trombocitopeniją, neutrofiliją, buvo pastebėti apie 22 proc. pacientų [2,4-5;15-17]. Analizuojant skirtingus klinikinius atvejus nustatytas padidėjęs interleukino (IL) -6 ir IL-8 kiekis [4;5], taip pat D-dimerų padidėjimas (> 2,5 ng / ml) [4-5;15-16;18-23] ir fibrinogeno padidėjimas [4;5;19-21;23-24].

Diagnozuojant multisisteminių uždegiminių sindromą svarbūs ir instrumentiniai tyrimai. Apie pusei MIS – C sergančių vaikų yra diagnozuojamas ūminis širdies nepakankamumas [10]. Echokardiografijos metu yra nustatoma kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija ir sumažėjusi išstūmimo frakcija. Atliekant radiologinius tyrimus dažniausiai yra randama kardiomegalija, stazinis širdies nepakankamumas, kardiogeninė plaučių edema ir skystis pleuroje [25]. Tuo tarpu tromboembolinės komplikacijos nėra būdingos tipiškiems vaikų COVID-19 infekcijos atvejams. Tačiau MIS – C atveju atliktų kompiuterinės tomografijos angiografijų metu dėl plaučių embolijos (PE), 25proc. pacientų buvo nustatyta segmentinė PE [10]. Apie

trečdaliui vaikų, sergančių daugiasisteminio infekciniu sindromu, tiriant pilvo sritį ultragarsu, kompiuterine tomografija ir rentgenografija buvo nustatytas nedidelio tūrio ascitas, hepatomegalija, echogeninis inkstas su nespecifiniais pakitimais. Rečiau atliktuose tyrimuose buvo nustatyta žarnos sienelių ir tulžies pūslės sienelių sustorėjimai, mezenterinė limfadenopatija, splenomegalija ir šlapimo pūslės sienelių sustorėjimas [25].

## Gydymas

Daugiasisteminio uždegiminio sindromo valdymui reikalinga daugiadisciplininė komanda, kurioje dalyvautų vaikų reumatologijos, infekcinių ligų, kardiologijos ir hematologijos gydytojai. Pagrindiniai gydymo tikslai yra gyvybei pavojingų būklių, tokių kaip šokas, stabilizavimas ir ilgalaikių pasekmių, kurios gali apimti vainikinių arterijų pakitimus, miokardo fibrozę, širdies laidumo sutrikimus, prevencija [26].

Atsižvelgiant į sindromo naujumą ir panašumą į Kawasaki ligą, gydymo schemas buvo sudarytos remiantis Kawasaki liga sergančių pacientų gydymo gairėmis. Daugiasisteminio uždegiminio sindromui reikia greito ir agresyvaus gydymo. Neseniai Amerikos reumatologijos koledžas (ACR) paskelbė MIS-C gydymo gaires [27]. ACR rekomendavo šiems pacientams kaip pirmos eilės terapiją vartoti į veną leidžiamą imunoglobuliną (IVIg) ir (arba) dideles kortikosteroidų dozes. Maždaug 30–80 proc. pacientų į gydymą vien IVIg nereaguoja, todėl uždegimui kontroliuoti gali prireikti papildomos imunomoduliacinės terapijos [28]. Nustatyta, kad naudingas intraveninis impulsinis metilprednizolonas (10–30 mg / kg per parą 3–7 dienas, po to palaipsniui

mažinant ir keičiant į geriamąjį prednizoloną) [29]. Kiti vaistai, kurie buvo skiriami šiems pacientams, yra anakinra, tocilizumabas ir infliksimabas [30].

Vaikams, sergantiems MIS-C, gali kilti tromboembolinių komplikacijų tokių kaip plaučių embolija ar giliųjų venų trombozė. Tačiau bendra trombozės rizika dar nėra žinoma, todėl sunku pateikti jos gydymo rekomendacijas. Kadangi kartu su IVIg pacientams, sergantiems Kawasaki liga, yra skiriama aspirino dėl trombocitų aktyvacijos, trombocitozės ir endotelio pažeidimų, būdingų šiai ligai, ACR rekomenduoja mažas aspirino dozes (3-5 mg / kg per parą) MIS-C sergantiems pacientams, turintiems vainikinių arterijų aneurizmą ir trombocitozę [27]. Pacientams, kuriems vainikinių arterijų trombozės rizika yra didelė, rekomenduojama vartoti mažos molekulinės masės heparinus – enoksapariną, arba varfariną, taip pat reikėtų atsižvelgti į pacientus, kuriems yra sunkus kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas (IF <35proc.), atsižvelgiant į kairiajame skilvelyje susidarančių trombu išsivystymo pavojų [26].

## Apibendrinimas

Daugiasisteminis uždegiminis sindromas yra nauja liga, pasireiškianti vaikams po persirgto COVID – 19 infekcijos. Dėl savo sunkios eigos šis susirgimas reikalauja kruopštaus ir nuoseklaus širdies ir kraujagyslių, virškinamojo trakto, kvėpavimo takų, odos ir gleivinės ištyrimo bei greito ir atkaklaus gydymo. Nors daugėja atliekamų mokslinių tyrimų, tačiau vis dar trūksta informacijos apie MIS-C ligos rizikos veiksnius, eigą, ilgalaikes pasekmes ir prevenciją.

**Literatūros šaltiniai**

- 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 Nov;20(11):e276-e288..
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395:1607-1608
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. California MIS-C Response Team. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 14;69(32):1074-1080.
- Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a multi-institutional study from New York city. *J Pediatr.* 2020; 224:24-29
- Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to COVID-19: a New York city experience. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26224.
- Kaushik, Ashlesha, et al. "A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection." *Pediatric Infectious Disease Journal* 39.11 (2020): e340-e346.
- Miller J, Cantor A, Zachariah P, et al. Gastrointestinal symptoms as a major presentation component of a novel multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) that is related to COVID-19: a single center experience of 44 cases. *Gastroenterology.* 2020;S0016-5085(20)34753-3.
- 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*324:259-269
- Acharyya BC, Acharyya S, Das D. Novel coronavirus mimicking Kawasaki disease in an infant. *Indian Pediatr.* 2020; 57:753-754
- Winant AJ, Blumfield E, Liszewski MC, Kurian J, Foust AM, Lee EY. Thoracic Imaging Findings of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: What Radiologists Need to Know Now. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020 Jul 30;2(4):e200346.
- Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(8):413–414
- Nakra NA, Blumberg DA, 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 (Basel).* 2020 Jul 1;7(7):69.
- Alkan G, Sert A, Oz SKT, Emiroglu M, Yılmaz R. Clinical features and outcome of MIS-C patients: an experience from Central Anatolia. *Clin Rheumatol.* 2021 May 6:1–11
- World health organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and

- adolescents with COVID-19. WHO/2019-nCoV/Sci\_Brief/Multisystem\_Syndrome\_Children/2020.1
15. Greene AG, Saleh M, Roseman E, et al. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: a case report of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) *Am J Emerg Med.* 2020;S0735-6757(20)30492-7.
  16. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med.* 2020; 383:347-358
  17. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis.* 2020ciaa1042
  18. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; 9:393-398
  19. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al; Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatr.* 2020; 224:141-145
  20. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383:334-346
  21. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children [published online ahead of print, 2020 Jul 23]. *J Clin Invest.* 2020;141113.
  22. 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*324:259-269
  23. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. [published online ahead of print, 2020 Jul 25]. *Clin Infect Dis.* 2020ciaa1042.
  24. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395:1771-1778
  25. Blumfield E, Levin TL, Kurian J, Lee EY, Liszewski MC. Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19). *AJR Am J Roentgenol.* 2021 Feb;216(2):507-517.
  26. Soma VL, Shust GF, Ratner AJ. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Feb 1;33(1):152-158.
  27. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, 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 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Nov;72(11):1791-1805.

28. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
29. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356:663-75.
30. Sharathkumar AA, Faustino EVS, Takemoto CM. How we approach thrombosis risk in children with COVID-19 infection and MIS-C. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 May 6:e29049.