

Evita Pšeničny¹, Neža Sofija Pristov²

Razlikovanje med Kawasakijevo boleznijo in večorganskim vnetnim sindromom pri otrocih v povezavi s SARS-CoV-2 okužbo

Distinguishing between Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: SARS-CoV-2, COVID-19, Kawasakijeva bolezen, večorganski vnetni sindrom pri otrocih, otroci, pretirano vnetje

Ob pandemiji koronavirusa hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) se v zadnjem letu poroča o številnih zapletih v času aktivne okužbe z virusom in tudi po njenem preboleženju. Klinični potek same okužbe je pri otrocih v večini primerov veliko blažji kot pri odraslih, povečala pa se je pojavnost stanj, za katere je značilno pretirano vnetje pri otrocih. Kmalu po začetku epidemije koronavirusne bolezni 2019 v Evropi so v severni Italiji opazili porast primerov otrok s Kawasakijevo boleznijo, aprila 2020 pa je bilo v Združenem kraljestvu v povezavi s SARS-CoV-2 okužbo pri otrocih opisano tudi resno klinično obolenje, večorganski vnetni sindrom. Kljub podobni klinični sliki obstajajo razlike med obolenjema, na katere moramo biti pozorni med zdravljenjem in po končanem zdravljenju. Natančna patogeneza večorganskega vnetnega sindroma v povezavi s SARS-CoV-2 ni znana, več raziskav je potrebnih tudi na področju ustreznega zdravljenja in preprečevanja dolgoročnih zapletov. V članku podrobneje primerjamo patogenezo, klinično sliko, laboratorijske kazalnike, diagnostiko in zdravljenje Kawasakijeve bolezni in večorganskega vnetnega sindroma v povezavi s SARS-CoV-2 pri otrocih.

ABSTRACT

KEY WORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), children, hyperinflammation

Due to the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus pandemic in the last year, a number of complications have been reported during active virus infection or after recovering from the disease. The clinical presentation of the disease in children is mostly much milder than in adults, but the incidence of hyperinflammatory conditions in children has increased. Shortly after the initial peak of coronavirus

¹ Evita Pšeničny, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; evita.psenicny@gmail.com

² Neža Sofija Pristov, dr. med., Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

disease 2019 cases in Europe, an increase in the monthly incidence of Kawasaki disease was observed in northern Italy. In April 2020, a new, potentially fatal disease called multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 was described in the UK. It is important to know that despite similar clinical presentations, there are some differences between these two diseases that we should observe during and after treatment. The exact pathogenesis of MIS-C associated with SARS-CoV-2 infection is still unknown and more research should be done to discover the most appropriate and effective therapy to prevent long-term complications. The article presents and compares Kawasaki disease with MIS-C, especially their pathogenesis, clinical picture, laboratory results, diagnostics and treatments.

UVOD

Decembra 2019 je bil v Wuhanu na Kitajskem odkrit lokalni izbruh pljučnice, ki je bil sprva neznanega vzroka, kmalu zatem pa je bilo ugotovljeno, da ga povzroča nov koronavirus, ki se ga je poimenovalo kot koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2). Pandemija se je od januarja do marca 2020 iz Kitajske hitro razširila po vsem svetu (1). Klinična slika se je pri pediatrični populaciji, ki je bila s testom verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) pozitivna na prisotnost SARS-CoV-2, kazala drugače kot pri odraslih, bodisi v 40 % asimptomatsko bodisi s simptomi okužbe zgornjih dihalnih poti. Otroci so imeli velikokrat prisotno tudi pordelost žrela (2). Sprva so poročali tudi o nizki prevalenci okužbe pri otrocih (3). Spomladi so v Severni Italiji zabeležili 30-kratni mesečni porast primerov otrok s Kawasakijsko boleznijo (KB), kasneje pa je postalo jasno, da lahko pri otrocih okužba s SARS-CoV-2 pripelje do hudega življenjsko nevarnega zapleta, imenovanega večorganski vnetni sindrom pri otrocih (angl. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) oz. otroškega vnetnega večorganskega sindroma (angl. *pediatric inflammatory multisystem syndrome*, PIMS) (4, 5). Že v eni izmed prvih raziskav o sindromu, objavljeni junija 2020, so primerjali klinične značilnosti MIS-C in KB ter

ugotavljali glavne razlike v starosti obolelih otrok, nekaterih kliničnih znakov ter laboratorijskih kazalnikov. Klinična slika MIS-C je sicer podobna kot pri otrocih s KB, značilni so povišana telesna temperatura, znižan krvni tlak, vpletenost več organskih sistemov in izrazito povišani vnetni kazalci. Pogosto so prisotne tudi motnje prebave in prizadetost srčne mišice, simptomi prizadetosti dihal pa so redki (6–8).

V članku primerjamo značilnosti patogeneze, klinične slike, diagnostike in zdravljenja KB ter MIS-C in poudarimo ključne razlike. Poznavanje obeh bolezni in hitro prepoznavanje ustreznega vnetnega sindroma pri otrocih že na začetku omogoča pravočasno uvedbo ustreznega zdravljenja in posledično boljši izid bolezni.

Treba je poudariti, da pandemija koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) še vedno traja in še zmeraj obstaja veliko neznank o virusu samem in o bolezni, ki jo povzroča. Potrebne so še nadaljnje raziskave, ki nam bodo omogočile uvid v celotno patogenezo vnetnih sindromov po okužbi in posledično tudi njihovo natančnejše razumevanje in zdravljenje.

KAWASAKIJEVA BOLEZEN Epidemiologija

Incidenca KB v državah severovzhodne Azije, vključno z Japonsko, Južno Korejo, Kitajsko in Tajvanom, je 10- do 30-krat večja kot v ZDA in Evropi (9). V celinskih zvez-

nih državah ZDA populacijske raziskave kažejo, da se letna incidenca KB giblje med približno 9 in 20 na 100.000 otrok, mlajših od pet let. V Sloveniji obravnavamo 10–15 otrok letno. Približno 85 % otrok je starejših od šest mesecev in mlajših od pet let. Najpogostejša starost, ko se bolezen pojavi, je 18–24 mesecev; bolniki, stari manj kot šest mesecev ali več kot pet let, redkeje zbolijo, njihova oblika bolezni večinoma ni popolna ali pa se kasneje lahko pojavijo resnejši zapleti (anevrizme venčnih arterij). Bolezen je pogostejša pri dečkih kot pri deklicah (razmerje je 1,5 proti 1) (9–13).

Patogeneza

KB je Tomisaku Kawasaki prvič opisal leta 1967 kot sindrom sluzničnih bezgavk (14). Etiologija te bolezni ostaja neznana (15). Predvideva se, da je sprožilec virusnega izvora (rotavirus, koronavirus, virus Epstein-Barr) ali stafilokokni antigen, ki vstopi v telo skozi sluznične površine v pljučih in povzroči prekomerno aktiviranje imunskega sistema (13, 16, 17). To hipotezo podpirajo sezonski izbruhi bolezni, ki so razporejeni po sezonah tako kot druge okužbe dihal. Na Japonskem so opazili dva sezonska vrhova, enega pozimi in drugega poleti, medtem ko sta v ZDA vrhova spomladi in pozimi (12). Najverjetneje gre za superantigenski mehanizem delovanja, saj prekomerna aktivacija imunskega sistema povzroči usmeritev proti lastnim antigenom v srednji žilni plasti (lat. *tunica media*) stene srednje velikih arterij, kar lahko posledično pripelje do nastanka anevrizem (13). Razvoj KB je pogojen s starostjo, pri čemer so otroci z največjim tveganjem stari od šest mesecev do pet let, kar kaže na zaščitno pasivno imunost, posredovano z materinimi protitelesi proti povzročiteljem od rojstva do šestega meseca starosti in na pomen zorenja imunskega sistema pri otrocih, starih več kot šest let. KB se pogosteje pojavlja pri sorodnikih otrok s KB, kar kaže na genetsko dovzetnost (13, 14, 16–18).

Klinična slika

Glavni simptomi KB so povišana telesna temperatura, ki traja pet dni ali več, obojestransko, negnojno in neboleče vnetje očesnih veznic, spremembe v ustni votlini (pordelost in razpokanost ustnic in ustne sluznice, malinast jezik), polimorfni izpuščaj (podoben škrlatniki, makulopapulozni, urtikarijski, multififormni), akutna negojna vratna limfadenopatija (s premerom bezgavk vsaj 1,5 cm, večinoma enostransko), pordelost in otekline dlani ter stopal v akutni fazi, čemur sledi luščenje kože v subakutni fazi (13, 17). KB je sistemski sindrom vaskulitisa, ki pretežno napada srednje velike arterije. Vnetje lahko zajame številne organe – osrednje živčevje v obliki seroznega meningitisa, sečila s pojavom sterilne piurije, sklepe s klinično sliko artritisa in artralgijski ter pljuča z infiltrati in izlivom. V akutni fazi je lahko vneta tudi srčna mišica (miokarditis), v subakutni fazi pa lahko pride do nastanka venčnih anevrizem. Te se lahko razpočijo ali pa delno in popolno trombozirajo, kar vodi v ishemijo srčne mišice, ki je lahko tudi smrtna.

Akutna faza bolezni traja 10–14 dni, v tem času so prisotni vročina in ostali znaki vnetja. Po dveh tednih sledi subakutna faza bolezni, ki traja od štiri do šest tednov. Takrat je možen nastanek anevrizem venčnih arterij (13, 17). Dolgoročni zapleti so tako simptomatske in asimptomatske zapore venčnih arterij v področjih predhodnih anevrizem, zožitve venčnih arterij, kalcifikacije venčnih arterij, diastolične disfunkcije srca in nenadna smrt. Japonska raziskava 566 bolnikov s KB z znanimi okvarami venčnih arterij je dokumentirala pojav novih anevrizem 2 do 19 let po začetku bolezni pri 15 bolnikih (3%). Bolniki s KB in z anevrizmami s premerom najmanj 6 mm so imeli več kot 50 % možnosti za razvoj klinično pomembne stenotične okvare v povprečnem obdobju spremljanja osem let (18–21). Zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini (IVIG) zmanjša nastanek anevrizem na

2–3 %. Če bolnikov v akutni fazi ne zdravimo, pa se anevrizme pojavijo v 20–30 % (13).

Diagnoza

Diagnoza KB je klinična. Kljub laboratorijsko povišanim vrednostim jetrnih transaminaz, C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP), sedimentacije eritrocitov, trombocitoze in levkocitoze nobena izmed vrednosti teh laboratorijskih kazalnikov ni specifična.

Za postavitev diagnoze je potrebna vsaj pet dni trajajoča vročina in najmanj štirje od petih naslednjih znakov (13):

- obojestransko negnojno vnetje očesne veznice,
- pordele in razpokane ustnice, rdečina ustne sluznice, malinast jezik,
- enostransko povečana bezgavka na vratu, velika vsaj 1,5 cm,
- polimorfen izpuščaj in
- v akutni fazi rdečina ter oteklina rok in stopal, v subakutni fazi luščenje kože prstov in nog, ki se začne med nohti.

Prognostični faktorji

Nekateri napovedni dejavniki za razvoj venčne anevrizme pri bolnikih s KB, ugotovljeni v nekaterih raziskavah, ki so vključevale predvsem japonske otroke, so: moški spol, CRP > 200 mg/l, starost manj kot 12 mesecev ali več kot 8 let, albumini < 35 g/l, število trombocitov < $35 \times 10^4/\text{mm}^3$, zamuda pri uvedbi IVIG, prenizek odmerek IVIG in ponavljajoča se KB (22–24).

Zdravljenje

Zdravi se z IVIG v enkratnem odmerku (2 g/kg) in visokimi odmerki acetilsalicilne kisline (80–100 mg/kg/dan) v štirih odmerkih, čeprav je bila uporaba acetilsalicilne kisline pri zdravljenju v nekaterih raziskavah sporna. Ob zdravljenju se 90 % bolnikom v dveh dneh povišana telesna temperatura zniža, izzvenijo tudi ostali bolezenski znaki. Po stabilizaciji stanja preidemo na zaščitne odmerke acetilsali-

cilne kisline (3–5 mg/kg/dan). V primeru, da se stanje v 48 urah ne popravi, ponovimo odmerek IVIG. Če tudi po drugem odmerku IVIG ni učinka, bolnik prejme pulzni odmerek glukokortikoidov. Ob neučinkovitosti zdravljenja je naslednja stopnja biološko zdravilo infliksimab (13, 22, 25–27).

V primeru nezapletene oblike bolezni po dveh do treh tednih ponovimo UZ srca, nazadnje opravimo UZ srca še šest do osem tednov od začetka bolezni. Takrat lahko ob odsotnosti srčne patologije prenehamo z zdravljenjem (13).

Dolgotrajno spremljanje

Glede na obsežnost sprememb na venčnih arterijah po preboleli KB bolnike delimo v pet razredov (13):

- Razred I: otroci, ki na venčnih arterijah nikoli niso imeli sprememb.
- Razred II: otroci s prehodnimi majhnimi anevrizmami, ki izginejo v šestih do osmih tednih.
- Razred III: otroci, ki imajo majhne anevrizme od šest do osem tednov po začetku bolezni in potrebujejo zdravljenje z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline, dokler z UZ vidimo anevrizme.
- Razred IV: otroci, ki imajo po preboleli KB velike ali gigantske anevrizme, ki jih zdravimo z acetilsalicilno kislino in anti-koagulant, hkrati pa je potrebno stalno kardiološko sledenje.
- Razred V: otroci s trombozo ali zaporo venčne arterije, ki potrebujejo kardiološko sledenje in srčno-žilno operacijo ali presaditev srca.

Šokovni sindrom Kawasakijske bolezni

Kawasakijska bolezen lahko poteka tudi v obliki šokovnega sindroma, z značilno znižanim krvnim tlakom, zelo povišanimi vrednostmi vnetnih kazalnikov, možnimi simptomi prizadetosti prebavil ter večjim tveganjem za nepravilnosti venčnih arterij, mitralno regurgitacijo in dolgotrajno dis-

funkcijo srčne mišice. Oboleli se lahko ne odzovejo na zdravljenje z IVIG. Zaradi vztrajajočega znižanja krvnega tlaka je pogosto potrebna vazoaktivna podpora. V Evropi in ZDA se šokovno stanje KB pojavlja pri 5–6 % obolelih za KB (28, 29).

VEČORGANSKI VNETHNI SINDROM PRI OTROCIH

Po začetnem vrhuncu okužb s SARS-CoV-2 so spomladi 2020 v Združenem kraljestvu poročali o življenjsko nevarnem zapletu, za katerega je značilno pretirano vnetje in ki najpogosteje prizadene zdrave šolske otroke in mladostnike ter se izraža predvsem z visoko vročino, simptomi prizadetosti prebavil, izpuščajem, znižanim krvnim tlakom ter prizadetostjo številnih organskih sistemov (30, 31). RCPCH (Royal College of Paediatrics and Child Health) je sprva to akutno stanje poimenoval otroški vnetni večorganski sindrom v povezavi s COVID-19 okužbo (angl. *pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19*, PIMS-TS), nato pa so ga z naraščanjem primerov po svetu s strani ameriškega Centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) in Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) preimenovali v večorganski vnetni sindrom pri otrocih (angl. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) (31, 32).

Epidemiologija

MIS-C so prvič opisali aprila 2020, štiri do šest tednov po vrhuncih okužb z virusom SARS-CoV-2. Akutna okužba pri otrocih večinoma poteka v blažji obliki, otroci z MIS-C pa so pogosto zelo prizadeti, potrebujejo zdravljenje v enotah intenzivnega zdravljenja, nekateri tudi vazoaktivno podporo ali priključitev na zunajtelesni krvni obtok z membransko oksigenacijo krvi (angl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) (32).

MIS-C se večinoma izrazi pri otrocih, starejših od pet let, v številnih raziskavah

je povprečna starost obolelih otrok med 7,5 in 10 let, vendar so lahko oboleli otroci stari vse od dveh do 16 let (30, 33). Večina otrok je bila do pojava MIS-C zdravih, brez pridruženih obolenj, opažen pa je bil vpliv povišane telesne mase na razvoj težjega poteka sindroma (31). V zgodnjih raziskavah so poročali o pogostejši prizadetosti otrok afriškega in latinoameriškega porekla, z le redkim pojavom sindroma v azijskih državah. Za zdaj še ni znano, ali obstaja za razvoj MIS-C povečana genetska dovzetnost določenih otrok ali pa je sindrom neposredno povezan z okužbo s SARS-CoV-2 in z neskladno prizadetostjo različnih etničnih in rasnih skupin (31). Za razliko od KB pri sindromu MIS-C ni opaziti neskladnosti med pojavnostjo sindroma pri dečkih in deklicah (30).

Patogeneza

Epidemiološki dokazi kažejo na povezavo okužbe s SARS-CoV-2 z razvojem MIS-C pri otrocih, vendar za zdaj še ni popolnoma jasno, ali je sindrom posledica neposrednega vpliva okužbe in podaljšanega virusnega razmnoževanja, prekomerne odzivnosti imunskega sistema po okužbi ali kombinacije obojega (31). Pri bolnišnično zdravljenih otrocih je v večini primerov pozitivna serologija na okužbo s SARS-CoV-2, s prevladujočimi imunoglobulini (Ig) G-protitelesi, kar nakazuje na pričetek sindroma vsaj dva tedna po začetni okužbi. Pri tretjini otrok je virus dokazan z brisom nosnožrelnega prostora in PCR-testom, kar pomeni, da lahko pride do nastopa MIS-C tudi v pozni fazi okužbe s SARS-CoV-2 (34, 35).

V sklopu sindroma so najpogosteje izraženi simptomi prizadetosti prebavil, za razliko od akutne okužbe, kjer prevladuje prizadetost dihalnih poti, kar nakazuje na predhodno razmnoževanje virusa v enterocitih in možno drugačno patogenezo sindroma od akutne okužbe (36). Na nepriememo aktivacijo imunskega odziva nakazuje tudi dobra odzivnost obolelih otrok na

imunomodulatorno in protivnetno zdravljenje, z redko potrebo po protivirusnih zdravilih (31). Nekatere raziskave govorijo o hipotetični patogenezi sindroma MIS-C, ki je razdeljena na tri faze. Prva faza je zgodnja okužba, ki je pri otrocih najpogostejše asimptomatska ali pa se izrazi z blago klinično sliko. Pljučna oz. druga faza je najpogostejše prisotna pri odraslih s težkim kliničnim potekom, pri otrocih pa je večinoma blaga ali odsotna. Zgodnja okužba pri otrocih sproži aktivacijo makrofagov, ki ji sledi spodbujanje limfocitov T pomagalk. To sproži intenzivno sproščanje citokinov, stimulacijo makrofagov, nevtrofilcev ter monocitov, hkrati pride do aktivacije limfocitov B in plazmatk, s proizvodnjo številnih protiteles, kar vodi v nastanek pretiranega imunskega odgovora (tretja faza patogeneze). Pretiran imunski odgovor in možna genetska predispozicija nato vodita do nastanka MIS-C (33).

Klinična slika

Najpogostejši simptom MIS-C je povišana telesna temperatura ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), ki traja najmanj štiri dni (30). Poleg vročine lahko v sklopu sindroma opazimo prizadetost večine organskih sistemov. Pogosto so prisotni simptomi prizadetosti prebavil, kot so bolečina v trebuhu, driska, slabost in bruhanje. Pojavi se lahko tudi prizadetost sluznic in kože, z možnim difuznim polimorfnim eritematoznim kožnim izpuščajem, pordelostjo žrela, vnetjem očesne veznice, oteklina dlani in stopal ter periorbitalno oteklino. Možne so tudi nevrološke motnje, z glavobolom, zmedenostjo, letargijo in s spremembo duševnega stanja otroka. V sklopu sindroma je pogosta tudi prizadetost srčno-žilnega sistema, ki se lahko izrazi z akutno disfunkcijo srčne mišice, zlasti sistolično disfunkcijo levega prekata, z znižanim krvnim tlakom in šokom, kot posledica perifernega širjenja žil ob pretiranem vnetnem odzivu, z mio-karditisom, aritmijami ter anevrizmami

oz. difuznimi razširitvami venčnih arterij. V sklopu motenj srčnega ritma se na EKG najpogostejše pojavljajo nespecifične spremembe spojnice ST, podaljšanje dobe QTc in prezgodnje krčenje preddvorov ali prekatov. Pri obolelih otrocih je bil dokazan tudi nastanek atrioventrikularnega (AV) bloka 1. in 2. stopnje, pri redkih pa tudi pojav atrijske fibrilacije (37).

Otroci s prizadetostjo srčno-žilnega sistema večinoma potrebujejo zdravljenje v enoti intenzivnega zdravljenja, inotropno ter neinvazivno ali invazivno dihalno podporo. Druge pogoste najdbe v sklopu sindroma MIS-C so tudi akutna ledvična okvara s hiponatriemijo, limfadenopatija, bolečine v mišicah, redkeje pa je prisotna prizadetost dihal, ki se lahko izraža s kašljem, dispnejo, plevralnim izlivom, v težkem poteku sindroma pa je možen tudi razvoj akutnega sindroma dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (30, 31, 33, 35).

Diagnoza

Zaradi podobne klinične slike sindroma MIS-C, KB, sindroma toksičnega šoka, sindroma aktivacije makrofagov (angl. *macrophage activation syndrome*, MAS) in hemofagocitne limfohistiocitoze je postavitve diagnoze lahko velik izziv (31). CDC je v pomoč zdravstvenim delavcem uveljavil naslednjo opredelitev za postavitve diagnoze MIS-C (33):

- starost < 21 let,
- klinični kriteriji:
 - vročina $\geq 38^{\circ}\text{C}$ najmanj 24 ur in
 - težji klinični potek s potrebo po bolnišničnem zdravljenju in
 - prizadetost dveh ali več organskih sistemov (kot npr. srca, ledvic, dihalnih poti, prebavil, kože, živčevja, hematološke motnje),
- laboratorijski znaki vnetja:
 - eden ali več od naslednjih: povišana vrednost CRP, pospešena hitrost sedimentacije eritrocitov, povišana koncentracija fibrinogena, prokalcitonina,

- D-dimera, feritina, laktatne dehidrogenaze (LDH) ali interleukina (IL) 6; povišana koncentracija nevtrofilcev ali znižana koncentracija limfocitov; nizka vrednost albumina,
- laboratorijski ali epidemiološki dokaz okužbe s SARS-CoV-2:
 - pozitiven bris nosnožrelnega prostora s PCR-testom, pozitivna serologija (IgM in IgG) ali dokaz antigena ali
 - izpostavitve COVID-19 znotraj štirih tednov od pričetka simptomov in
 - brez alternativne diagnoze.

Ob sprejemu stabilnega otroka s povišano telesno temperaturo, s težavami s prebavili, s simptomi prizadetosti kože, živčevja, ledvic ali dihalnih poti v bolnišnico je treba odvzeti kri za naslednje preiskave: hemogram, diferencialna krvna slika, CRP, sečnina, kreatinin, elektroliti, delovanje jeter. V primeru izpolnjevanja diagnostičnih kriterijev za MIS-C je treba opraviti nadaljnje krvne teste: plinska analiza arterijske krvi, laktat, fibrinogen, feritin, D-dimer, troponin, N-terminalni fragment pro-natriuretičnega peptida tipa B (angl. *N-terminal fragment of proB-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) in LDH. Poleg krvnih preiskav se pri otroku naredi bris nosnožrelnega prostora za dokaz SARS-CoV-2 z metodo PCR-testa ter pregled krvi na prisotnost protiteles proti SARS-CoV-2. Pri obolelih otrocih se priporoča tudi 12-kanalni EKG, RTG pljuč, UZ srca ter v primeru vztrajajoče bolečine v trebuhu tudi UZ trebuha (38).

Zdravljenje

Obravnavanje sindroma MIS-C zahteva multidisciplinaren pristop številnih pediatričnih subspecialistov. Primarna cilja zdravljenja otrok s sindromom MIS-C sta odprava življenjske ogroženosti, zlasti šokovnega stanja, in preprečevanje dolgoročnih sprememb,

kot so spremembe venčnih arterij (anevrizme/razširitve), brazgotinjenje srčne mišice ter vztrajajoče motnje delovanja srca (31, 33). Izbira zdravljenja se spreminja glede na klinično izraženo sindroma. Pri otrocih z MIS-C in značilnostmi KB so zdravilo prvega reda IVIG v odmerku 2 g/kg. Mlajši od 12 mesecev in otroci s spremembami venčnih arterij morajo čim prej prejeti tudi metilprednizolon iv. (10–30 mg/kg). V primeru, da se otrokovo stanje po 24 urah od prejetja IVIG ne izboljšuje, je zdravilo 2. reda metilprednizolon iv. (10–30 mg/kg). Ob visokih odmerkih kortikosteroidov je potrebna tudi zaščita želodca z zaviralcem protonske črpalke.

Uporaba bioloških zdravil je smiselna pri tistih bolnikih, ki se ne odzovejo na zdravljenje z IVIG in kortikosteroidi, po posvetu multidisciplinarnega tima. Možna je uporaba antagonist IL-1 (anakinra) v odmerku 2–6 mg/kg/dan iv. ter zaviralca IL-6 receptorja (tocilizumab) v odmerku 12 mg/kg iv. (pri telesni masi < 30 kg) oz. 8 mg/kg iv. (pri telesni masi > 30 kg) (33, 38). Možna je tudi uporaba zaviralca dejavnika tumorske nekroze β (angl. *tumor necrosis factor β* , TNF- β) (infliksimab) (38). Pri otrocih s fenotipom, podobnim KB, je potrebna uporaba acetilsalicilne kisline 30–50 mg/kg/dan, z nižanjem odmerka na 3–5 mg/kg/dan ob izzvenetju povišane telesne temperature. Nizki odmerki acetilsalicilne kisline so potrebni vsaj šest tednov pri otrocih z MIS-C. V primeru tromboze ali strukturnih sprememb venčnih arterij je potreben posvet s hematologom za uvedbo dolgotrajnega antitrombotičnega ali anti-koagulantnega zdravljenja. Ob pozitivnem PCR-testu brisa nosnožrelnega prostora na SARS-CoV-2 je možno zdravljenje s protivirusnim zdravilom. Zdravilo prvega izbora je remdesivir (38).

PRIMERJAVA KAWASAKIJEVE BOLEZNI Z VEČORGANSKIM VNUTNIM SINDROMOM PRI OTROCIH

Epidemiologija

KB ter MIS-C sta si v številnih značilnostih zelo podobna, pa vendar se v določenih podrobnostih tudi precej razlikujeta. Temeljne epidemiološke razlike so v starosti obolelih otrok, razmerju prizadetosti med spoloma ter pojavnosti v različnih rasnih skupinah (tabela 1).

Patogeneza

V sklopu patogeneze je pri KB znano, da pride do prekomerne aktivacije imunskega sistema po virusni okužbi. Patogeneza MIS-C za zdaj še ni popolnoma jasna, pri 2/3 otrok s sindromom je prisotna pozitivna serologija, s povišanimi vrednostmi IgG, pri 1/3 otrok pa je pozitiven PCR-test brisa nosno-žrelnega prostora na virus SARS-CoV-2, kar nakazuje na možnost nastanka sindroma v pozni fazi okužbe (34, 35).

Tabela 1. Temeljne epidemiološke in klinične razlike Kawasakijske bolezni in večorganskega vnetnega sindroma pri otrocih (angl. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) (9–13, 17, 30, 31, 33, 35). CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*), NT-proBNP – N-terminalni fragment pro-natriuretičnega peptida tipa B (angl. *N-terminal fragment of proB-type natriuretic peptide*), LDH – laktatna dehidrogenaza, IL-6 – interleukin-6, IVIG – intravenski imunoglobulini.

	Kawasakijska bolezen	MIS-C
Starost otrok (povprečna starost)	6 mesecev do 5 let (2 leti)	2–16 let (7,5–10 let)
Razmerje med spoloma (dečki : deklice)	1,5 : 1	1 : 1
Pojavnost v azijskih državah	10- do 30-krat večja kot v ZDA in Evropi	redka
Značilni simptomi	vročina > 5 dni in vsaj 4/5 znakov: vnetje očesne veznice, polimorfen izpuščaj, limfadenopatija, malinast jezik, oteklina rok in stopal, s kasnim luščenjem kože	vročina ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ najmanj 24 ur), simptomi prizadetosti prebavil, raznolik eritematozen izpuščaj, vnetje očesne veznice
Simptomi prizadetosti prebavil	redki	zelo pogosti (bolečina v trebuhu, driska, slabost, bruhanje)
Nevrološka simptomatika	redka	glavobol, letargija
Akutna ledvična okvara	redka	pogosta
Prizadetost srčno-žilnega sistema	anevrizme venčnih arterij, diastolična disfunkcija srca, miokarditis	znižan krvni tlak, s šokom, anevrizme venčnih arterij, sistolična disfunkcija levega prekata, aritmije, vnetje srčne mišice
Pojav anevrizem venčnih arterij	do šest tednov po začetku bolezni	v nekaj dneh po začetku bolezni, možna spontana razrešitev
CRP, prokalcitonin, sedimentacija eritrocitov	povišani	zelo povišani
Srčni označevalci (NT-proBNP, troponin)	normalni ali blago povišani	zelo povišani
D-dimer, feritin, fibrinogen, LDH, IL-6	normalni (lahko povišani ob prizadetosti venčnih arterij ali neodzivnosti na zdravljenje z IVIG)	zelo povišani

Klinična slika in laboratorijski kazalci

KB in MIS-C se razlikujeta tudi po značilni klinični sliki in laboratorijskih kazalnikih (tabela 1). Z raziskavami je bilo ugotovljeno tudi značilno razlikovanje MIS-C in KB glede na število trombocitov. Za KB je v subakutni fazi bolezni značilna povišana vrednost trombocitov, pri MIS-C pa je večinoma prisotna trombocitopenija (39). Število trombocitov $\leq 300 \times 10^9$ pri otrocih s KB je eden izmed napovednih dejavnikov neodzivnosti na zdravljenje z IVIG po Kobayashijevem točkovniku (angl. *Kobayashi score*) (40).

Pomembna značilnost sindroma MIS-C je, da se klinično stanje otroka lahko zelo hitro poslabša, in sicer v enem dnevu lahko pride do nastanka šokovnega stanja in hude prizadetosti. Otroci s prizadetostjo srčno-žilnega sistema pogosto potrebujejo vazoaktivno in dihalno podporo, nekateri z akutno ledvično okvaro tudi hemodializo ali priključitev na ECMO. Kljub hudemu in hitremu poteku sindroma se stanje otrok lahko popravi v zelo kratkem času. Bolnišnično zdravljenje otrok na intenzivnih enotah v povprečju traja en teden, včasih tudi manj (32). Hud in hiter potek bolezni je značilen tudi za šokovni sindrom KB. Tako kot pri MIS-C so tudi v sklopu tega sindroma otroci lahko zelo prizadeti, pogosto potrebujejo vazoaktivno podporo in zdravljenje v enoti intenzivnega zdravljenja (28).

Zdravljenje

Začetno zdravljenje je pri obeh z IVIG v odmerku 2 g/kg. Le-to je pri KB večinoma učinkovito, pri MIS-C pa je pogosto potrebno nadaljevanje zdravljenja tudi z zdravili 2. in 3. reda. Zdravilo 2. reda je metilprednizolon iv. (10–30 mg/kg), ob neučinkovitem zdravljenju z IVIG in kortikosteroidom pa je možno zdravljenje z biološkimi zdravili – zdravila 3. reda (anakinra, tocilizumab, infliksimab). Pri vseh otrocih s KB je potrebno zdravljenje z acetilsalicilno kislino, za razli-

ko od MIS-C, kjer je le-to potrebno le pri otrocih s fenotipom, podobnim KB. Pri otrocih z MIS-C, ki imajo pozitiven PCR-test brisa nosnožrelnega prostora, je možno zdravljenje s protivirusnimi zdravili, najpogostejše z remdesivirjem (13, 22, 25–27, 33, 38). Dolgoročnih posledic MIS-C na zdravje otrok za zdaj še ne poznamo.

ZAKLJUČEK

Ob pojavu pandemije COVID-19 je med zdravstvenimi delavci sprva veljalo prepričanje, da okužba s tem virusom nima resnega vpliva na zdravje otrok, kasneje pa se je izkazalo, da je po vrhuncih okužb prišlo do povečanja primerov KB, kmalu zatem pa so v Združenem kraljestvu opazili pojav nekoliko drugačnega sindroma, imenovanega MIS-C, v povezavi z virusom SARS-CoV-2. Obolenji se kažeja s podobno klinično sliko, a se v mnogih lastnostih tudi razlikujeta. Pomembno je vedeti, da se klinično stanje otrok z MIS-C lahko zelo hitro poslabša in privede do šokovnega stanja, vendar se ob ustreznem zdravljenju največkrat tudi hitro popravi. Ob prizadetosti srčno-žilnega sistema teh otrok je velikokrat potrebna vazoaktivna ter dihalna podpora. Pri KB je potrebna posebna pozornost na pojavnost anevrizem venčnih arterij, ki je možna tudi več mesecev ali let po začetku bolezni. Zdravljenje z IVIG zmanjša nastanek anevrizem z 20–30 % na 2–3 % pri KB. Tako pri KB kot pri MIS-C je zdravilo 1. reda IVIG v odmerku 2 g/kg. Pri otrocih z MIS-C je pogosto potrebna tudi uporaba zdravil 2. in 3. reda – iv. kortikosteroidov in bioloških zdravil. Za zdaj MIS-C še ni dovolj raziskan, da bi lahko vedeli, kakšne so njegove dolgoročne posledice na zdravje otrok, zlasti na prizadetost delovanja srca, pojav anevrizem ter aritmij. Z nadaljnjimi raziskavami se bo odkrila natančna patogeneza sindroma, genetski vpliv na razvoj sindroma ter najučinkovitejše zdravljenje. V prihodnosti upamo, da se bo s cepljenjem proti SARS-CoV-2 zmanjšala pojavnost okužb in s tem tudi sindroma MIS-C.

LITERATURA

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (5): 533–4.
2. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): 1663–5.
3. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (6): 1088–95.
4. 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 (10239): 1771–8.
5. CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [citirano 2021 Mar 26]. Dosegljivo na: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395 (10237): 1607–8.
7. Dionne A, Mah DY, Son MBF, et al. Atrioventricular block in children with multisystem inflammatory syndrome. *Pediatrics.* 2020; 146 (5): e2020009704.
8. 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): 259–69.
9. Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr.* 2019; 62 (8): 292–6.
10. CDC. About Kawasaki Disease [internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [citirano 2021 Mar 26]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/kawasaki/about.html>
11. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997–2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29 (6): 483–8.
12. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American heart association. *Circulation* [internet]. 2017 [citirano 2021 Mar]; 135 (17): e927–e99. Dosegljivo na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000484>
13. Pokorn M. Kawasakijska bolezen. In: Tomažič J, Strle F, eds. *Infekcijske bolezni*. 1. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. p. 149–150.
14. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi.* 1967; 16 (3): 178–222.
15. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164 (Suppl 1): 20–2.
16. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis.* 2018; 21 (1): 20–5.
17. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: Pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (7): 391–405.
18. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, et al. Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart.* 2005; 91 (2): 177–82.
19. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (21): 1911–20.
20. Rizk SRY, El Said G, Daniels LB, et al. Acute myocardial ischemia in adults secondary to missed Kawasaki disease in childhood. *Am J Cardiol.* 2015; 115 (4): 423–7.
21. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation.* 2012; 125 (20): 2447–53.
22. Ramphul K, Mejias SG. Kawasaki disease: A comprehensive review. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2018; 3 (1): e41–e5.
23. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn.* 1991; 33 (6): 805–10.
24. Giannouli G, Tzoumaka-Bakoula C, Kopsidas I, et al. Epidemiology and risk factors for coronary artery abnormalities in children with complete and incomplete Kawasaki disease during a 10-year period. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34: 1476–81.
25. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr.* 1997; 131: 888–93.
26. Lee G, Lee SE, Hong YM, et al. Is high-dose aspirin necessary in the acute phase of Kawasaki disease? *Korean Circ J.* 2013; 43 (3): 182–6.

27. Baumer JH, Love SJL, Gupta A, et al. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4: CD004175.
28. Suzuki J, Abe K, Matsui T, et al. Kawasaki disease shock syndrome in Japan and comparison with multisystem inflammatory syndrome in children in European countries. *Front Pediatr.* 2021; 9: 625456.
29. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics.* 2009; 123 (5): e783–e9.
30. 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.
31. Soma VL, Shust GF, Ratner AJ. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Pediatr.* 2021; 33 (1): 152–8.
32. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020; 26: 100527.
33. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, et al. 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; 7 (7): 69.
34. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (8): 413–4.
35. Bustos BR, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, et al. Pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with SARS-CoV-2: A case series quantitative systematic review. *Pediatr Emerg Care.* 2021; 37 (1): 44–7.
36. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (8): 453–4.
37. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: A comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr.* 2021; 180 (2): 307–22.
38. Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. 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.* 2021; 5 (2): 133–41.
39. 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.
40. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, et al. Critical overview of the risk scoring systems to predict non-responsiveness to intravenous immunoglobulin in Kawasaki syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (3): 278.