

Multisistemski upalni odgovor kod djece kao posljedica bolesti COVID-19: serije slučajeva

Multisystem inflammatory response in children as a consequence of COVID19 infection: A series of cases

Ines Zubović^{1*}, Srđan Banac^{1,2}

¹Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

²Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Cilj: Prikazati seriju slučajeva anti-SARS-CoV-2 IgG pozitivnih pedijatrijskih pacijenata koji su razvili multisistemski upalni sindrom koji se javio kao posljedica bolesti COVID-19, a u svojoj definiciji objedinjuje povišenu tjelesnu temperaturu, znakove zahvaćanja dvaju ili više organskih sustava, pozitivan kontakt s koronavirusom i isključivanje drugih uzročnika, kao i opisati učinkovitost primijenjene imunosupresivne terapije. **Prikaz slučaja:** Četiri pedijatrijska pacijenta u dobi od 18 mjeseci, 9, 10 i 15 godina bila su upućena u hitnu pedijatrijsku ambulantu zbog perzistentnog febriliteta i simptoma različitih organskih sustava. Kod troje pacijenata glavni su simptomi bili povraćanje, proljev, osip i konjunktivitis, a u jednog se pacijenta isticao otežan hod i oslabljeni tetivni refleksi nogu. U svih pacijenata laboratorijski su nalazi potvrdili akutnu upalu, a zbog povišenog moždanog natriuretskog peptida učinjena je kardiološka obrada. Ultrazvuk srca je kod dvaju pacijenata pokazao mitralnu insuficijenciju, a kod jednog perikardijalni izljev. Nakon postavljene dijagnoze multisistemskog upalnog odgovora terapija je u slučaju naših pacijenata bila u skladu s neslužbenim svjetskim i europskim smjernicama. Primijenjeni su intravenski imunoglobulini i kortikosteroidi te nadoknada tekućine i vazoaktivni lijekovi. Budući da se na ovaj način može prezentirati bakterijska sepsa do dolaska hemokultura, primijenjeni su antibiotici širokog spektra. Sva su četiri pacijenta ozdravila te su puštena kući. **Zaključak:** Pravovremeno otkrivanje i liječenje multisistemskog upalnog odgovora ujedno znači i bolji ishod za pacijenta. Potencijalna buduća istraživanja mogla bi se usmjeriti na razjašnjavanje ovog stanja i mogućih dugoročnih posljedica, a na taj način i spriječiti teške kliničke slike.

Cljučne riječi: intravenski imunoglobulini; multisistemski upalni sindrom; pedijatrija; virus SARS-CoV-2

Abstract. Aim: To present a series of cases of pediatric patients who have been tested positively to anti-SARS-CoV-2 IgG and who have developed multisystem inflammatory syndrome that occurred because of COVID19 infection. In its definition, it implies symptoms such as fever, signs affecting two or more organ systems, positive contact with the COVID19 virus while excluding other causes and describing the efficacy of applied immunosuppressive therapy. **Case report:** Four pediatric patients aged 18 months, 9, 10 and 15 years were referred to an emergency pediatric clinic because of the persistent fever and symptoms of various organ systems. In the case of four patients, three out of the four patients had vomiting, diarrhea, rash and conjunctivitis as their main symptoms, and in the case of the remaining patient, their symptoms were the impaired gait and weakened tendon reflexes of the legs. In all patients the laboratory findings confirmed acute inflammation, and due to elevated brain natriuretic peptide they underwent the cardiac processing. The ultrasound of the heart showed mitral regurgitation in two patients, and in one pericardial effusion. After the diagnoses — the multisystem inflammatory response, the therapy in the case of our patients was in line with the unofficial world 1 European guidelines. They were administered intravenously immunoglobulins 1 corticosteroids and fluid replacement as well as the vasoactive drugs. Given the fact, that in this way it is possible for the bacterial sepsis to present itself upon arrival — hemoculture broad-spectrum antibiotics were administered. All four patients have recovered and were released home. **Conclusion:** Timely detection and

***Dopisni autor:**

Ines Zubović, dr. med.

Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet
Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: zubovicines1717@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

treatment of the multisystem inflammatory response also means a better outcome for the patient. Potential future research could focus on elucidating this condition and possible long-term consequences, and thus prevent severe clinical images.

Key words: immunoglobulins; intravenous; pediatric multi-system inflammatory disease, COVID-19 related

UVOD

Oštećenje endotela temelj je svih kliničkih manifestacija infekcije COVID-19. Znanstveno je dokazano da je nereguliran imunološki odgovor prilikom kojeg se razvija citokinska oluja zaslužan za to oštećenje¹. Na taj način dolazi do akutne ozljede pluća, akutnog respiratornog distres sindroma i konačno do multiorganskog zatajenja. Multisistemski upalni sindrom (engl. *Multisystem inflammatory syndrome*; MIS) po život je opasno stanje u kojem su ugroženi gotovo svi organski sustavi, uzrokovano pretjeranom imunološkom reakcijom. Može se javiti u svim dobnim skupinama i zahvatiti kardiovaskularni sustav, pluća, bubrege, gastrointestinalni sustav, neurološki sustav, oči i kožu. Karakteristična je perzistentna povišena tjelesna temperatura i različiti simptomi svih prethodno navedenih organa.

MIS je nedavno opisan u sklopu koronavirusne infekcije. Za razliku od odrasle populacije, u djece virus SARS-CoV-2 najčešće uzrokuje blage gastrointestinalne simptome ili simptome nalik na običnu prehladu. Naime, znanstvena istraživanja pokazuju da je jedan od mogućih razloga tome različita ekspresija Fcγ receptora. Međutim, jedno od težih kliničkih obilježja koje se može pojaviti u djece otprilike tri tjedna nakon preboljene infekcije virusom SARS-CoV-2 jest MIS-C (engl. *Multisystem inflammatory syndrome in children*). Dijagnostika MIS-C-a vezana je za razvoj kliničke slike, laboratorijske nalaze koji prvenstveno uključuju povišene upalne parametre i anamnestički podatak preboljene koronavirusne bolesti ili potvrđen kontakt s njom. Terapija je usmjerena na smirivanje akutne sistemske upale, tj. na primjenu imunoglobulina, kortikosteroida, nadoknadu tekućine i održavanje vitalnih funkcija.

Važno je naglasiti da MIS-C nije posljedica izravnog učinka virusa već pojačano aktiviranog imunološkog odgovora kojeg je virus pobudio.

Štoviše, aktivacija neutrofila i formiranje neutrofilne ekstracelularne mreže (engl. *Neutrophil extracellular traps*; NETs) nose glavnu ulogu uz tkivna antitijela. Međutim, unatoč svemu navedenom patofiziologija i klinička prezentacija MIS-C-a nisu u potpunosti jasne. Stoga je svaki novi opisani slučaj važan jer može pridonijeti boljem razumijevanju ovog entiteta. Cilj je ovog rada prikazati MIS-C kao posljedicu neadekvatnog imunološkog odgovora na infekciju virusom SARS-CoV-2.

Multisistemski upalni odgovor kao posljedica bolesti COVID-19 kod djece uključivao je perzistentnu povišenu temperaturu, simptome kardiovaskularnog i gastrointestinalnog sustava. Osim toga zabilježene su mukokutane promjene i neurološki deficit.

PRIKAZI SLUČAJEVA

Slučaj 1

Dječak u dobi od 18 mjeseci došao je s majkom u hitnu pedijatrijsku ambulantu nakon što ga je uputio primarni pedijatar zbog povišene tjelesne temperature i upalnih parametara u krvi. Dječak je posljednja tri dana imao povišenu tjelesnu temperaturu (do 40,2 °C) s povremenim zimicama, a svaka je četiri sata kod kuće dobivao antipiretik. Nije kašljao, povratio je u pet navrata i imao je jednu proljevastu stolicu. Kod pregleda je uočen obostrani konjunktivitis, eritem desnog obraza i nešto bljeđa koža i sluznice. Saturacija krvi kisikom (SpO₂) bila je uredna, aksilarno izmjerena temperatura (T_{ax}) iznosila je 39,5 °C, krvi tlak (RR) bio je povišen (128/86 mmHg; referentne vrijednosti < 105/66 mmHg). Iz laboratorijskih nalaza na dan prijama isticao se povišen C-reaktivni protein (CRP) (184,2 mg/L; referentne vrijednosti: < 5 mg/L), povišen moždani natriuretski peptid (N-terminal proBrain Natriuretic peptide-NTproBNP) (8658 pg/mL; referentne vrijednosti: 39-675 pg/mL), interleukin-6 (IL-6) (620,5 pg/mL; referentne vrijednosti: < 1,8 pg/mL), srčani troponin T (TnT) (12 µg/ml; referentne vrijednosti: < 0,01 µg/ml). Majka je negirala kontakt djeteta s virusom SARS-CoV-2. Zbog kliničke slike i laboratorijskih nalaza dječak je zaprimljen u bolnicu.

Dva dana nakon prijama dječak je bio blaže narušenog općeg stanja, blijed, klonuo, tahikardan (160 bpm; referentne vrijednosti: 85-1150 bpm) i hipotenzivan (85/50 mmHg; referentne vrijednosti: 95/105-53/66 mmHg). Tjelesna temperatura bila je povišena (38,4 °C) uz hiperemiju očnih spojnice, eritem kapaka i pojavu makuloznog osipa po trupu. Na desnom obrazu bio je vidljiv areal hiperemije, a šake, potkoljenice i stopala bili su edematozni. Reaktanti upale i dalje su bili povišeni. Također u nalazima su bile vidljive anemija i trombocitopenija.

Na ultrazvuku (UZV) srca vidio se minimalni perikardijalni izljev. Pacijentu je uvedena terapija intravenskim imunoglobulinima (IVIG), kortikosteroidna terapija (metilprednizolon), antibiotska terapija (ceftriakson i metronidazol) te antikoagulantna terapija (enoksaparin). PCR test na bolest COVID-19 bio je negativan, dok je serološki nalaz bio pozitivan. Nakon primljene terapije dječak je bio dobrog općeg stanja. Treći dan nakon prijama pacijent je bio klinički stabilan s hiperemičnim očnim spojnica, ispucalim usnicama i makuloznim migrirajućim osipom bez limfadenopatije. Sedmi dan nakon prijama pacijent je i dalje bio klinički stabilan, s normalizacijom laboratorijskih nalaza osim i dalje blaže povišenog NTproBNP-a (1863 pg/mL; referentne vrijednosti: 39-675 pg/mL). Perikardijalni izljev također je bio i dalje prisutan.

S obzirom na anamnestičke podatke, kliničku sliku i učinjenu dijagnostičku obradu kod pacijenta je utvrđen multisistemska inflamatorni sindrom (MIS-C) nakon preboljene bolesti COVID-19. Dječak je nakon sedam dana otpušten kući dobrog općeg stanja.

Slučaj 2

Devetogodišnji dječak došao je u hitnu pedijatrijsku ambulantu s majkom zbog povraćanja, bolova u želudcu i čeaone glavobolje. U trenutku prijama pacijent je bio dobrog općeg stanja, normalne tjelesne temperature (36,6 °C), blago dehidriran, blijede kože i sluznica. Prednja i stražnja strana trupa bile su prekrivene blijedo crvenim makulama. Pacijent je četiri dana bio febrilan do 39,9 °C, svaki je dan povratio tri do četiri puta, a dan prije prijama imao je jednu proljevastu stoli-

cu. Laboratorijski nalazi na dan prijama pokazali su povišen CRP (143,7 mg/L; referentne vrijednosti: < 5 mg/L) i trombocitopeniju (179 × 10⁹/L; referentne vrijednosti: 320-590 × 10⁹/L), hipoksemiju, hipoksemiju, pad koncentracije hidrogenkarbonata (HCO₃) (13 mmol/L; referentne vrijednosti: 22-29 mmol/L) i baza ekskreta (BE) (-11,7 mmol/L; referentne vrijednosti: -4 ± 2 mmol/L) uz uredan pH. Kontakt s virusom SARS-CoV-2 negiran je, a PCR test negativan. Jedan dan nakon prijama pacijent je bio poremećenog općeg stanja, blijed, edematozan, palpabilno osjetljivog abdomena uz hiperemiju očnih spojnice, periorbitalni edem, eritematozne promjene u progresiji koje su migrirale. Osim toga bio je i hipotenzivan (85/45 mmHg; referentne vrijednosti: > 97/57 mmHg), tahikardan i febrilan maksimalno do 39 °C. Od terapije je dobio infuziju s elektrolitima, antipiretik i antihistaminik. Zbog boli i meteorizma abdomena dječaka je pregledao kirurg, čiji je nalaz bio uredan. Nakon dva dana dječak je i dalje bio febrilan, blago poremećenog općeg stanja. Jezik mu je bio obložen, ždrijelo crveno, očne spojnice obostrano injicirane, očni kapci i dalje edematozni. Na leđima i ekstremitetima se i dalje razvijao makularni eritem. Zbog slabije diureze dječak je intravenski primio 10 mg furosemda. IgG antitijela na SARS-CoV-2 bila su pozitivna. Stolica je bakteriološki i mikološki bila bez izolata. Šest dana nakon prijama ponovno je učinjena laboratorijska dijagnostika gdje se vidio pad vrijednosti CRP-a i blago povišen NTproBNP (1346 ng/L; referentne vrijednosti: 10-242 ng/L). Uzevši u obzir razvoj kliničke slike uz postojeću anamnezu i svu učinjenu obradu pacijenta, utvrđeno je da se radi o MIS-C nakon preboljene bolesti COVID-19. Nakon šest dana hospitalnog liječenja pacijent je otpušten kući.

Slučaj 3

U hitnu pedijatrijsku ambulantu u pratnji majke došao je dječak u dobi od deset godina. Dječak je bio blaže narušenog općeg stanja, eupnoičan i euhidričan, blijede kože i sluznica, s diskretnim crvenilom i otokom gornjih kapaka. Pacijent je došao zbog otežanog hoda. Prilikom pregleda uočeno je da su tetivni refleksi oslabljeni, a meningalni znakovi bili su negativni. Dječak je po-

sljednja četiri dana bio febrilan do 40 °C i uzimao antipiretik svakih šest sati. Osjećao je bolove u trbuhu, a dva puta je i povratio. Naveo je kako osjeća bol u nogama. Prije mjesec dana imao je COVID-19.

Laboratorijski nalazi su na dan dolaska u hitnu pedijatrijsku ambulantu pokazali povišen CRP, trombocitopeniju ($91 \times 10^9/L$; referentne vrijednosti: $250-440 \times 10^9/L$), povišene jetrene enzime aspartat trasaminazu (AST) (114 U/l; referentne vrijednosti 14-39 U/l) i alanin transaminazu (ALT) (119 U/l; referentne vrijednosti: 11-37 U/l) te povišen IL-6 (135,3 ng/L; referentne vrijednosti: < 1,8 ng/L). NTproBNP je također bio povišen (744 ng/L; referentne vrijednosti: 10-242 ng/L). U urinu su bili pozitivni proteini, ketoni, leukociti, bakterije i dosta sluzi, a cerebrospinalni likvor dobiven lumbalnom punkcijom bio je uredan. Tijekom boravka u bolnici dječaku je učinjen radiogram (RTG) grudnih organa, koji je bio uredan i primjeren dobi. Kardiolog je ultrazvučno uočio blagu mitralnu regurgitaciju bez perikardijalnog izljeva. Učinjena je serologija na SARS-CoV-2, koja je pokazala pozitivan IgG. Ostala mikrobiološka testiranja bila su negativna. Pacijent je dobio IVIG te je odmah zatim nastupilo poboljšanje općeg stanja djeteta, kao i upalnih parametara i neurološkog statusa. Pacijent je nakon bolesti COVID-19 razvio MIS-C koji je uzrokovao njegovu kliničku sliku. Nakon četiri dana hospitalizacije pacijent je otpušten kući.

Slučaj 4

Djevojka u dobi od 14 godina došla je na hitni pedijatrijski prijam zbog febriliteta i boli u žličici. Bol je počela oko pupka, a onda se lokalizirala u području žličice. Kirurg je isključio akutno kirurško zbivanje. Pacijentica je bila dobrog općeg stanja i urednih vitalnih parametara. Četiri dana prije prijama bila je febrilna svaki dan do 39,9 °C, drugi je dan bolesti povratila 10 puta, a treći dan dva puta. Dan prije prijama uočeni su reaktivni mezenterijalni limfni čvorovi. Djevojka je negirala kontakt s koronavirusom.

Na dan dolaska CRP je bio povišen (223,3 mg/L; referentne vrijednosti: < 5 mg/L) uz prisutnu trombocitopeniju ($170 \times 10^9/L$; referentne vrijednosti: $250-440 \times 10^9/L$) i blagu hipokalemiju

(3,3 mEq/L; referentne vrijednosti: 3,5-5,5 mEq/L). Na CT-u se vidio mezenterijalni limfadenitis. Dva dana nakon prijama pacijentica je bila visoko febrilna, hipotenzivna (80/50 mmHg; referentne vrijednosti < 112/60 mmHg), tahikardna (115 bpm; referentne vrijednosti: 60-110 bpm) s obostranim konjunktivitisom i lošeg peroralnog unosa. IL-6, NTproBNP, troponin T (TnT) i leukociti bili su povišeni, a trombociti i dalje sniženi. U terapiju su uvedeni ceftriakson i metronidazol te enoksaparin i IVIG zbog sumnje na MIS-C. Mokri-

Multisistemski upalni odgovor uspješno se tretirao intravenskim imunoglobulinima. Kod velikog broja pacijenata nadoknada tekućine i vazoaktivni lijekovi bili su neizbježni.

la je oskudno zbog čega je dobila diuretik i nakon toga izmokrila 400 mL (referentna vrijednost: < 500 mL je oligurija). Kardiolog je ultrazvučno utvrdio minimalnu mitralnu insuficijenciju.

Pacijentica je primila parenteralno kalij, gastroprofilaksu i antipiretik. Treći dan nakon prijama pacijentica je i dalje bila hipotenzivna i oligurična, a na terapiju albuminima nije reagirala pa je primijenjen noradrenalin. Ponovno je primila IVIG i metilprednizolon. Postavljena je na visoki protok kisika.

Četiri dana nakon prijama ustanovljeno je pogoršanje insuficijencije mitralne valvule i slabija kontraktilnost miokarda. Šesti dan hospitalizacije pacijentica je bila dobrog općeg stanja, afebrilna, CRP, NTproBNP, IL-6 i troponin bili su u padu, tlak se normalizirao, skinuta je s visokog protoka kisika. Na ultrazvuku abdomena uočena je uvećana jetra, slobodna tekućina u Douglasovom prostoru i pleuralni izljev s lijeve strane. Sedmi dan hospitalizacije bili su povišeni pankreatični enzimi zbog čega je uvedena pankreatična dijeta i primijenjena obilna hidracija. Dvanaesti dan nakon prijama stanje pacijentice bilo je u značajnom poboljšanju. Svi mikrobiološki testovi bili su negativni, a serologija na SARS-CoV-2 pokazala je pozitivan IgG.

Klinička slika, anamneza, učinjena obrada, ali i reakcija na terapiju upućuju na dijagnozu MIS-C kao posljedicu bolesti COVID-19. Pacijentica je 17. dan bolesti otpuštena kući.

RASPRAVA

U ovoj seriji slučajeva opisana su četiri pedijatrijska pacijenta s multisistemskim upalnim sindromom (MIS-C) kao posljedicom koronavirusne bolesti. MIS-C nije nepoznat klinički entitet, međutim, u posljednjih je godinu dana opisan u sklopu infekcije virusom SARS-CoV-2 te kao takav predstavlja izazov u dijagnosticiranju i liječenju. Perzistentna povišena tjelesna temperatura koja se svakih par sati morala snižavati primjenom antipiretika zajednička je karakteristika kliničke slike svih četvero naših pacijenata. Osim povišene tjelesne temperature razvijali su i simptome kardiovaskularnog i gastrointestinalnog sustava, mukokutane promjene te neurološki deficit. Laboratorijski nalazi potvrđivali su akutno upalno zbivanje. Sva četiri pacijenta bila su prethodno zdrava, a troje od njih četvero negiralo je kontakt s virusom SARS-CoV-2. Unatoč tome, serološki su testovi pokazali pozitivna IgG protutijela na SARS-CoV-2. S obzirom na nagli razvoj kliničke slike koja je uključivala povišenu tjelesnu temperaturu i multiorganske simptome, zaključeno je da se radi o multisistemskom upalnom sindromu (MIS-C) kao posljediци bolesti COVID-19.

Sukladno našim pacijentima, znanstvena istraživanja potvrđuju da se MIS-C javlja uglavnom kao odgođena reakcija na infekciju. Međutim, u nekih je pacijenata s MIS-C-om test polimerazne lančane reakcije (engl. *Polymerase chain reaction*; PCR) bio pozitivan na SARS-CoV-2, što znači da se MIS-C može razviti i tijekom kasne faze aktivne infekcije⁹. Nadalje, US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i World Health Organization (WHO) definirali su MIS-C kao posljedicu bolesti COVID-19 – uz obaveznu povišenu tjelesnu temperaturu i upalne parametre, dva znaka multisistemskog učinka i dokaz infekcije koronavirusom ili makar dokaz izloženosti. Osim toga potrebno je isključiti druge moguće uzroke¹⁷. Sva četiri naša pacijenta imala su dovoljno pozitivnih kriterija za dijagnozu MIS-C-a. Svi su imali povišenu temperaturu koja je perzistirala i vrlo kratko reagirala na antipiretik. Osim toga, laboratorijski nalazi pokazali su povišene upalne parametre, ali i neke parametre koji potvrđuju zahvaćenost različitih organskih sustava. Klinička je slika također

jasno upućivala na ugrozu dvaju ili više tjelesnih sustava. Tri od četiriju pacijenata imala su simptome gastrointestinalnog sustava, sva četiri pacijenta imala su mukokutane simptome i znakove ili laboratorijske parametre oštećenja miokarda. Jedan je pacijent razvio nešto drukčiju kliničku sliku u kojoj su dominirali neurološki simptomi. Serološka testiranja pokazala su pozitivna IgG antitijela na SARS-CoV-2 kod svih četvero pacijenata i potvrdila kontakt.

Patofiziologija razvoja MIS-C-a kao posljedice bolesti COVID-19 nije u potpunosti jasna te postoji nekoliko različitih teorija, iako sve pretpostavljaju neadekvatan imunosni odgovor na virus, prilikom čega dolazi do značajne aktivacije neutrofila, makrofaga, B-limfocita i plazma-stanica^{1,17,19}. Također, dolazi do intenzivne produkcije i aktivacije brojnih citokina, poput TNF- β , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-12, IL-23, koji potom dodatno potiču imunološke stanice na pretjeranu reakciju¹⁹. Glavni mehanizam djelovanja citokina je oštećenje endotela¹. Na taj se način direktno potiče prokoagulantno stanje, a tome pridonosi i formiranje NETs-a, zbog čega se u tijelu mogu stvoriti brojni ugrušci čime dolazi do oštećenja različitih tkiva i multisistemskog učinka. U odnosu na brojna druga istraživanja u različitim državama svijeta^{3,4,16,17}, simptomi naših pacijenata vrlo su slični. U istraživanju u kojem je sudjelovalo 58 pedijatrijskih pacijenata³ koji su razvili multisistemski upalni odgovor u periodu od 16. ožujka do 20. svibnja 2020., 45 ih je imalo ili pozitivan PCR na SARS-CoV-2 ili pozitivna IgG antitijela na navedeni virus. 45 % djece povratilo je barem jednom, 53 % osjećalo je bol u trupu, a 52 % imalo je proljev. Čak 52 % djece imalo je svrbež po tijelu, a kod 45 % zamijećeno je crvenilo očnih spojnica. 29 od 58 pacijenata razvilo je šok koji je zahtijevao vazoaktivnu potporu, a čak 79 % djece trebalo je mehaničku ventilaciju. 14 % djece razvilo je dilataciju koronarnih krvnih žila. 100% djece imalo je perzistentnu vrućicu¹⁷. Jedan znanstveni institut u New Yorku dobio je vrlo slične rezultate svojih istraživanja⁴.

Mikrobiološka i serološka testiranja isključila su druge potencijalne uzročnike. Ovakva klinička slika mogla je sugerirati i druge dijagnoze¹⁷, poput bakterijske sepse ili toksičnog šoka, ali su mikrobiološki testovi, posebno hemokultura, to opovrgnuli.

Razvoj mukokutanih simptoma u kombinaciji s perzistentnom vrućicom od svih diferencijalnih dijagnoza upućivao je na Kawasakijevu bolest. Za dijagnozu ove bolesti potrebno je imati perzistentnu temperaturu, što su naši pacijenti imali, kao i bilateralni konjunktivitis. Osim toga kriterij za dijagnozu jesu promjene orofaringealne sluznice – kao što su fisure usnica koje je imao jedan naš pacijent, zatim polimorfni osip, i to primarno na trupu, što su imala sva četiri naša pacijenta. Posljednji je kriterij cervikalna limfadenopatija, što je imao jedan pacijent. Svi su naši pacijenti imali neke od karakteristika Kawasakijeve bolesti, međutim niti jedan od njih nije razvio sve potrebne karakteristike za dijagnozu. Povišen NT-proBNP u MIS-C-u marker je oštećenja miokarda koje se na EKG-u može očitovati različitim abnormalnostima. U najgorem slučaju javile su se tvrdokorne aritmije koje su dovele do hemodinamskog kolapsa i potrebe za izvantjelesnom membranskom oksigenacijom^{2,6}. Naši su pacijenti razvili i kožne promjene u vidu različitih osipa koji su se primarno javljali na prednjoj strani trupa i leđima, ali i na ekstremitetima i šakama. Prve kutane simptome u razdoblju poslije COVID-a zabilježili su talijanski dermatolozi¹⁴. Morfologija osipa bila je vrlo heterogena, a uključivala je retiformnu purpuru, target lezije, urtikarije i akralni eritem, edem, kao i papilitise jezika te konjunktivitis.

Od naših pacijenata jedan je dominantno razvio neurološke simptome. Isticali su se oslabljeni tetivni refleksi te bol i slabost u nogama koje su mu onemogućavale normalan hod. U jednom je istraživanju u Ujedinjenom Kraljevstvu od 27 ispitane djece s MIS-C-om čak četvero imalo neurološke simptome¹⁰, a jedan od prvih slučajeva razvoja Gullian-Barreovog sindroma kao posljedice COVID-a zabilježen je u travnju 2020. godine kod jednog palestinskog dječaka¹².

Pristup pacijentu s MIS-C-om mora biti vrlo brz i točan kako ne bi došlo do pogoršanja¹⁷. Potrebno je laboratorijski obraditi svakog pacijenta i učiniti sve mikrobiološke i serološke testove na sve potencijalne mikrobiološke uzročnike uključujući virus SARS-CoV-2. Obavezan je timski rad stručnjaka različitih područja. Za kardiološku je obradu potrebno učiniti EKG i UZV srca, znati vrijednosti

TnT-a i NTproBNP-a, a nužno je učiniti RTG toraksa. Upravo smo na taj način pristupili svojim pacijentima, što je u konačnici i dovelo do željenih rezultata.

U slučaju poremećaja frekvencije srca i disanja, što su svi naši pacijenti imali, indicirana je hospitalizacija¹⁸. Osim toga pacijent se može hospitalizirati kod novonastalnog neurološkog deficita i znakova šoka.

Budući da se radi o novom i nedovoljno istraženom stanju, ne postoje službene smjernice za tretiranje ovog stanja¹. Međutim, MIS-C uspješno se tretira kao Kawasakijeva bolest – intravenskim imunoglobulinima (IVIG). Nadoknada tekućine i vazoaktivni lijekovi u velikom će broju slučajeva biti neizbježni. Upravo je rana primjena IVIG-a i nadoknada tekućine omogućila vrlo brz oporavak troje naših pacijenata. Zbog utjecaja koronavirusa na koagulaciju u terapiju se uvodi acetilsalicilna kiselina, ali i antitrombotska terapija. Kod nekih je pacijenata, kao i kod naše pacijentice, smanjena snaga kontraktilnosti srca pa se u tom slučaju može primijeniti milrinon koji povećava kontraktilnost srca i smanjuje plućni vaskularni otpor¹⁸. Osim IVIG-a, imunomodulatorna terapija uključuje i primjenu kortikosteroida deksametazona koji smanjuje smrtnost djece za tri puta. U pacijenata kritičnog stanja uključuju se i biološki lijekovi, tj. inaktivatori makrofaga poput infliksimaba i tocilizumaba⁶. U slučaju da se utvrdi trenutno aktivna infekcija, u terapiju se može uključiti remdesivir⁶. Iako se ne spominje u velikom broju učinjenih studija, neka istraživanja pokazuju potencijalnu korist anti-TNF- α lijekova⁷.

Izuzev navedene terapije, važno je napomenuti da se u slučaju ovakve kliničke slike mora empirijski primijeniti antibiotik širokog spektra¹⁸, barem dok ne dođu rezultati mikrobioloških kultura.

Iako su se sva četiri naša pacijenta prezentirala relativno teškom kliničkom slikom, ispravan dijagnostički i terapijski pristup omogućili su im ozdravljenje. Ono što se postavlja kao pitanje, jesu dugoročne posljedice. Iako se većina znakova i simptoma naših pacijenata povukla, a laboratorijski su parametri ponovno odgovarali referentnim vrijednostima, neki od njih otpušteni su kući s povišenim NTproBNP-om.

ZAKLJUČAK

Iako virus SARS-CoV-2 u većine djece neće dovesti do životno ugrožavajućeg stanja, neregularan imunološki odgovor može učiniti upravo to. Kada pacijent dođe u ambulantu sa simptomima različitih organskih sustava i povišenom tjelesnom temperaturom, uvijek bi trebalo diferencijalno dijagnostički razmišljati o multisistemskom upalnom sindromu. To je osobito važno ako anamnestički doznamo da je pacijent nedavno imao bilo kakvu infekciju. Moguć razvoj teške kliničke slike može se spriječiti započinjanjem liječenja u najkraćem mogućem roku, a ono prvenstveno podrazumijeva intravensku primjenu imunoglobulina. S obzirom na aktualnost bolesti COVID-19 podizanje svijesti o potencijalnom razvoju MIS-C-a vrlo je značajno. Stoga bi se u skorijoj budućnosti trebale sastaviti službene smjernice za dijagnosticiranje i liječenje ovog stanja. Osim toga, nije poznato postoje li dugoročne posljedice MIS-C-a pa je stoga vrlo važno praćenje pacijenata, kao i nastavak istraživanja ovog kliničkog entiteta.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- 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;20:276-288.
- Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol* 2020;20:453-454.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259-269.
- Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City Severe coronavirus disease 2019. *JAMA* 2020;324:294-296.
- Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell* 2020;183:968-981.
- Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* 2021;180:307-322.
- Dolinger MT, Hannibal P, Smith R, Jarchin L, Pittman N, Dubinsky MC et al. Pediatric Crohn Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and COVID-19 Treated With Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:153-155.
- Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:2565-2575.
- Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:413-414.
- Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hope B, Pryce P, Earky C et al. Neurological Issues in Children with COVID-19. *Neurosci Lett* 2021;743:135567.
- Jantzue LL, Stafstorm CE. COVID-19: Neurological Considerations in Neonates and Children. *Children (Basel)* 2020;7:133.
- Kalifa M, Zakaria F, Ragab Y, Saad A, Barnaga A, Emad Y. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Detection and a COVID-19 Infection in a Child. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:510-513.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109:1088-1095.
- Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemar C, Bonifazi E, Chiriac A, Colmenero I et al. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin Exp Dermatol* 2020;46:444-450.
- Rekhtman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabaharan M, Wright S, Garg A et al. Mucocutaneous Disease and Related Clinical Characteristics in Hospitalized Children and Adolescents with COVID-19 and MIS-C. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:408-414.
- Ahmed M, Advanib S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorathe K et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *E Clinical Medicine* 2020;26:100527.
- UpToDate [Internet]. Wellesley: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. c2021 [cited 2021 Jun 05]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>.
- UpToDate [Internet]. Wellesley: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. c2021 [cited 2021 Jun 05]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome>.
- Esposito S, Principi N. Multisystem inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2. *Paediatr Drugs* 2021;23:119-129.
- Sundel RP. Kawasaki Disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:63-73.