

## Zánětlivý multisystémový syndrom a infekce SARS-CoV-2 u dětí

### 15. května 2020, ECDC, Rychlé posouzení rizika (Rapid Risk Assessment)

#### Souhrn

V zemích s vysokým výskytem onemocnění COVID-19 byly v Evropě i ve Spojených státech hlášeny případy dětí hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče pro vzácný zánětlivý multisystémový syndrom dětí (**PIMS** – paediatric inflammatory multisystem syndrom). Projevy onemocnění jsou kombinací příznaků typických pro Kawasakiho syndrom (**KD**, kód onemocnění dle Mezinárodní klasifikace nemocí M30.3) a syndrom toxického šoku (TSS), které jsou charakterizovány kromě jiného horečkou, bolestmi břicha a postižením srdce. U některých z těchto dětí byla zjištěna pozitivita SARS-CoV-2 vyšetřením PCR nebo sérologicky, proto je zvažována možná souvislost PIMS s infekcí SARS-CoV-2.

V zemích EU/EEA a ve Velké Británii bylo v roce 2020 hlášeno celkem 230 suspektních případů PIMS, včetně dvou úmrtí, jednoho ve Velké Británii a jednoho ve Francii. Tyto případy jsou předmětem dalšího šetření.

Doposud provedené epidemiologické studie ukázaly, že děti byly nejméně postiženými onemocněním COVID-19. Ve věkové skupině 0-14letých bylo do TESSY hlášeno jen 2,1% všech laboratorně potvrzených případů COVID-19.

Souvislost mezi infekcí SARS-CoV-2 a novou klinickou jednotkou multisystémového zánětu nebyla dosud prokázána, ale zdá se být pravděpodobná.

#### V současné době jsou rizika hodnocena následovně:

- Celkové riziko onemocněním COVID-19 je u dětí v EU/EEA a Velké Británii v současnosti považováno za **nízké**, na základě **nízké** pravděpodobnosti onemocnění COVID-19 u dětí a **mírného** dopadu tohoto onemocnění;
- Celkové riziko onemocněním zánětlivým multisystémovým syndromem dětí (PIMS-TS) v EU/EEA a Velké Británii je považováno za **nízké**, na základě **velmi nízké** pravděpodobnosti onemocněním PIMS-TS u dětí, dopad onemocnění je **vysoký**.

Léčba těchto dětí je absolutní prioritou, přesto by sběr údajů z členských států EU / EEA a Velké Británie posílil soubor znalostí o tomto vzácném onemocnění a umožnil by zlepšení analýzy těchto případů. Analýzou dat surveillance by mohla být objasněna četnost výskytu KD/PIMS a identifikovány nejvíce postižené věkové skupiny a rizikové faktory.

ECDC se dohodlo s členskými zeměmi EU/EEA a Velkou Británií, aby bylo onemocnění PIMS zahrnuto do možných komplikací COVID-19 a bylo hlášeno na úrovni EU. Výzkumné úsilí by se mělo zaměřit na určení úlohy SARS-CoV-2 v patogenezi PIMS a zodpovězení dalších významných otázek.

Je třeba, aby se zvýšila informovanost o PIMS v lékařské komunitě a aby o možných příznacích byli informováni i rodiče a pečovatelé. Mělo by být upozorněno na včasné

vyhledání lékařské péče. V informacích o rizicích by mělo být zdůrazněno, že PIMS je vzácné onemocnění a jeho možná souvislost s COVID-19 nebyla zatím potvrzena ani objasněna.

### **Z textu:**

### **Zánětlivý multisystémový syndrom u dětí v souvislosti s infekcí SARS-CoV-2 (PIMS-TS)**

První informace o dítěti s Kawasakiho syndromem a současným onemocněním COVID-19 byla zveřejněna 7. dubna 2020 v USA. Jednalo se o šestiměsíční dívku, která byla přijata s přetrvávající horečkou a minimálními respiračními příznaky. Od té doby byly hlášeny podobné případy PIMS-TS i z jiných zemí s ohnisky SARS-CoV-2. Podle prvních informací má PIMS-TS řadu klinických příznaků shodných s KD (např. přetrvávající horečka, srdeční postižení), ale také vykazuje významné rozdíly, např. v postižení věkových skupin (většinou děti > 5 let ve srovnání s klasickými KD). Podle zpráv z médií, vědeckých publikací a oficiálních zpráv je v současné době v Evropě a Severní Americe vyšetřováno více než 300 suspektních klasických případů KD nebo PIMS-TS.

### **Kawasakiho syndrom/nemoc (KD)**

Mukokutánní syndrom mízních uzlin neboli Kawasakiho nemoc je vaskulitida neznámé etiologie vyskytující se v dětském věku. Nejzávažnější komplikací KD je postižení tepen (aneuryzmata středních a koronárních tepen, perikarditida a karditida). U malého procenta dětí se může KD projevit šokovým syndromem. Diagnóza onemocnění je založena na přítomnosti déle trvající horečky ( $\geq 5$  dnů) a na výskytu nejméně čtyř následujících příznaků: bilaterální konjunktivitida, změny rtů nebo ústní sliznice (jahodový jazyk), kožní vyrážka, změny na rukou nebo nohou (erytém, edém, indurace, deskvamace) a cervikální lymfadenopatie s alespoň jednou uzlinou o průměru  $\geq 1,5$  cm.

KD je vzácné onemocnění vyskytující se v EU ročně s frekvencí cca 5-15/100 000 dětí mladších pěti let věku. Incidence onemocnění v zemích severovýchodní Asie (Japonsko, Jižní Korea, Čína) je 10-30x vyšší než v EU a USA. Etiologie onemocnění zůstává neznámá, hypoteticky dochází k onemocnění při infekci běžnými patogeny, která způsobuje imunitně zprostředkovanou odpověď vedoucí ke Kawasakiho nemoci u geneticky predisponovaných dětí. Onemocnění bylo hlášeno ve spojitosti s řadou infekčních agens; bakterií (většinou streptokoky skupiny A), plísní a virů, včetně enterovirů, adenovirů, lidských koronavirů, viru parainfluenzy a Epstein – Barrové viru. Dosud nebyla prokázána kauzální souvislost KD s infekcí SARS-CoV-2.

### **Výzkum**

Z etických důvodů nejsou prováděny klinické studie u dětí. K ověření příčinné souvislosti COVID-10 s PIMS-TS a dalšímu porozumění základním klinickým, epidemiologickým a genetickým parametrům v souvislosti s tímto onemocněním je potřeba se zaměřit kromě deskriptivních observačních studií na studie případů a kontrol, aby bylo možné ověřit příčinnou souvislost mezi COVID-19 a PIMS-TS. V současnosti je velmi málo intervenčních klinických studií na COVID-19 pro pacienty mladší 18 let.

### **Limitace rychlého odhadu rizik:**

- Skutečná incidence COVID-19 u dětí není známa. Důvodem nízké proporce dětí mezi nemocnými může být mírný průběh onemocnění, který vede k tomu, že děti jsou méně testovány.
- Jen málo zemí má systém surveillance pro KD, takže nelze s jistotou přesně srovnat incidenci onemocnění před a po COVID-19.
- V současné době není dohoda ani mezinárodní ani v EU na case definici pro PIMS-TS; národní definice, které se aktuálně tvoří, mohou vést k obtížím při srovnávání dat z různých zemí. PIMS-TS zatím není na úrovni EU hlášen, takže dopady nového syndromu nemohou být plně odhadovány.
- Stejně jako v případě onemocnění COVID-19 na začátku pandemie, nemáme u KD informace o celém spektru klinického obrazu ani výsledná data.
- O příčinném vztahu mezi infekcí SARS-CoV-2 a rozvojem PIMS-TS je dostupné pouze omezené množství důkazů.

*Zdroj: ECDC, RRA, 15.5.2020, <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>*

Další informace o problematice zvýšeného výskytu Kawasakiho nemoci ve spojitosti s infekcí SARS-CoV-2:

### **Výskyt závažného onemocnění podobnému nemoci Kawasaki v italském epicentru epidemie SARS-CoV-2: observační kohortová studie**

Kawasakiho syndrom/nemoc se v akutní fázi projevuje vaskulitidou středně velkých cév, která postihuje primárně zdravé malé kojence a děti. Přes půl století od doby, kdy byla poprvé v Japonsku popsána Kawasakiho nemoc, zůstává příčina tohoto stavu neznámá. Nejvíce pravděpodobná patogenetická hypotéza podporuje aberantní reakci imunitního systému na jeden nebo více neidentifikovaných patogenů u geneticky predisponovaných jedinců. Infekční spouštěč onemocnění však nebyl identifikován.

V akutní fázi onemocnění mohou být pacienti hemodynamicky nestabilní, může docházet k syndromu makrofágové aktivace (MAS), podobající se sekundární hemofagocytární lymfocytóze.

Krátce po rozšíření onemocnění COVID-19 v regionu Bergamo v Itálii, byl zjištěn 30násobně zvýšený výskyt Kawasakiho nemoci. Děti, u kterých byla diagnostikována Kawasakiho nemoc po začátku epidemie SARS-CoV-2, měly známky imunitní odpovědi na virus, byly starší, měly častější postižení srdce a vykazovaly příznaky MAS (syndrom aktivace

makrofágů). Bylo zjištěno, že SARS-CoV-2 může způsobit závažnou formu onemocnění podobného Kawasakiho nemoci (Kawasaki-like disease).

V zemích postižených pandemií SARS-CoV-2 by mohlo dojít také ke zvýšenému výskytu onemocnění podobného Kawasakiho nemoci. Toto onemocnění může probíhat závažně a vyžaduje rychlou a účinnou léčbu. Budoucí výzkum příčiny Kawasakiho nemoci a podobných syndromů by se měl zaměřit na imunitní odpověď na virové spouštěče.

(Ve studii byly retrospektivně vyhodnoceny údaje od pacientů s diagnózou Kawasakiho nemoc, kteří byli hospitalizováni na dětském oddělení nemocnice Papa Giovanni XXIII (Bergamo, Itálie), mezi 1. lednem 2015 a 20. dubnem 2020.)

*Více informací zde: [https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736\(20\)31103-X](https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736(20)31103-X)*

- 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 May 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. [Epub ahead of print]