

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V07200553

Pædiatrisk inflammatorisk multisystem-syndrom tidsmæssigt associeret med SARS-CoV-2

HOVEDBUDSKABER

- Pædiatrisk inflammatorisk multisystem-syndrom tidsmæssigt associeret med SARS-CoV-2 infektion er en ny hyperinflammatorisk tilstand hos børn og er først beskrevet under coronavirus disease 2019-pandemien.
- Patogenese og disponerende faktorer er kun delvist afklaret, men der er mange fællestræk med Kawasaki sygdom.
- Udvikling af shock og multiorganpåvirkning nødvendiggør hurtig diagnostik og behandling.

I december 2019 blev et hidtil ukendt coronavirus identificeret som årsag til lungebetændelse hos patienter fra provinsen Wuhan i Kina. Denne luftvejssygdom fik navnet coronavirus disease 2019 (COVID-19) med den nyligt identificerede virus severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) som udløsende årsag [1]. I løbet af de følgende måneder blev SARS-CoV-2 spredt til andre dele af Kina samt Stillehavslandene og nåede ultimativt resten af verden, hvorefter WHO i marts måned erklærede COVID-19 for en pandemi [2]. COVID-19 er karakteriseret ved øvre luftvejs-symptomer og kan have fatale udfald, specielt hos patienter med kroniske sygdomme og/eller høj alder. Under alvorlige forløb ses specielt svær respirationsinsufficiens med acute respiratory distress syndrome (ARDS), men også gastrointestinale, renale og neurologiske symptomer og organpåvirkning [3]. Luftvejssymptomer hos børn er mindre udtalt, og få progredierer til alvorlig respiratorisk sygdom [4].

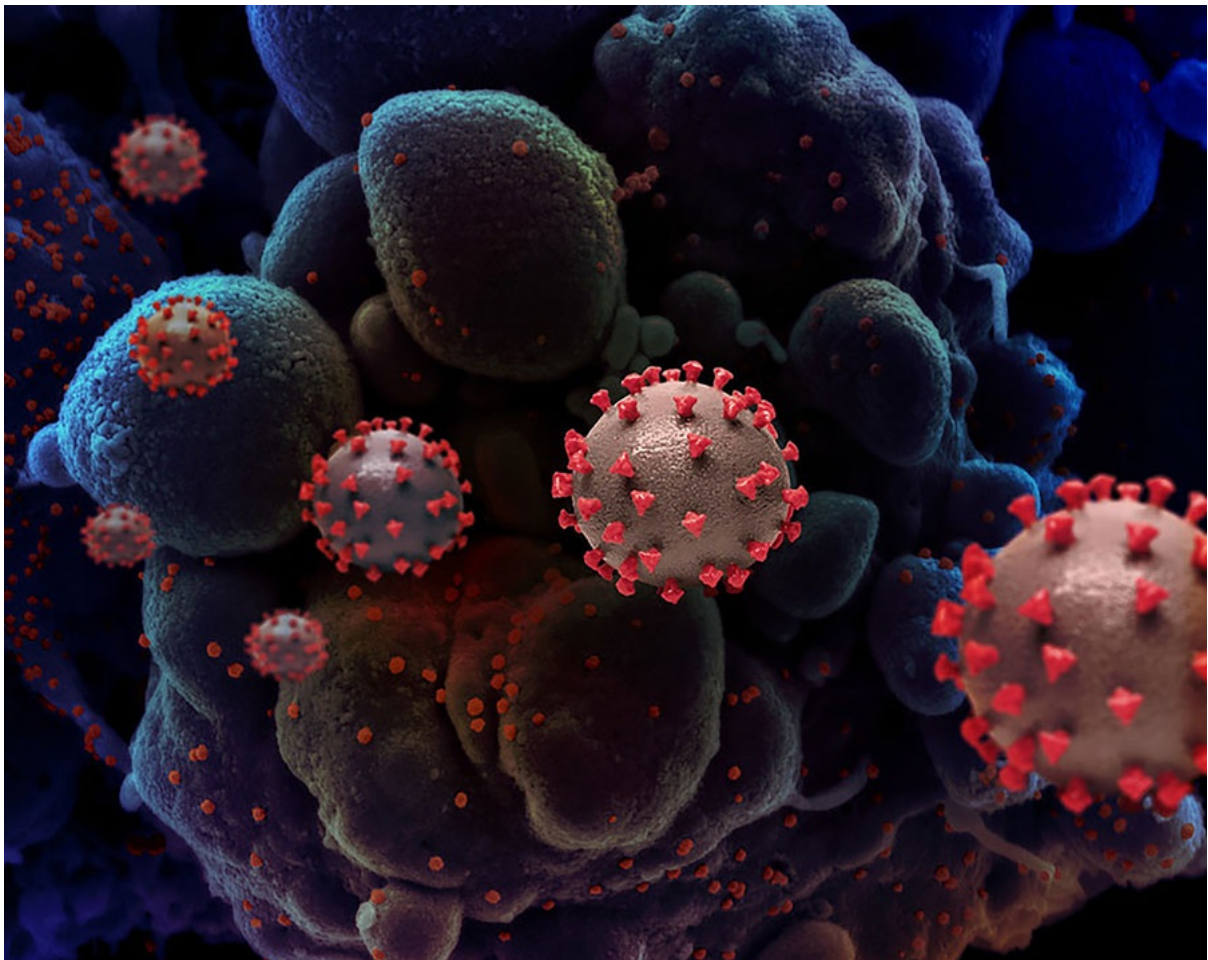
PÆDIATRISK INFLAMMATORISK MULTISYSTEM-SYNDROM TIDSMÆSSIGT ASSOCIERET MED SARS-COV-2 – EN NY SYGDOMSENTITET?

I løbet af foråret 2020 eskalerede antallet af børn med systemisk inflammation og behov for intensivbehandling [5, 6], og stigningen af incidensen af denne sygdomsentitet kunne konstateres 4-6 uger efter højdepunktet for antallet af smittede med COVID-19. Denne hyperinflammatoriske tilstand, som deler kliniske træk med Kawasaki sygdom (KS), er blevet navngivet pædiatrisk inflammatorisk multisystem-syndrom tidsmæssigt associeret med SARS-CoV-2-infektion (PIMS-TS) [7]. WHO's foreløbige definition inddrager børn og unge i alderen 0-19 år med feber i mere end tre dage og mindst to af følgende: 1) udslæt/bilateral nonpurulent konjunktivitis/mukokutane inflammatoriske tegn, 2) hypotension/shock, tegn på myokardiel dysfunktion/perikarditis/valvulitis/koronarabnormaliteter med påfaldende ekkokardiogram og 3) tegn på koagulopati i blodprøver og akutte gastrointestinale, kardielle eller renale symptomer. Herudover inkluderer casedefinitionen forhøjede inflammatoriske parametre (sænkingsreaktion, C-reaktivt protein, ferritin og procalcitonin) med positiv revers transkription (RT)-polymerasekædereaktion (PCR) eller serologi for SARS-CoV-2 eller tæt kontakt med en COVID-19-positiv person samt fravær af evidens for anden infektionssygdom. Det er således ikke en absolut nødvendig komponent i diagnosen, at der foreligger positiv mikrobiologisk evidens for SARS-CoV-2-infektion. I et systematisk review af *Abrams et al* fandt man, at kun 168 af 440 patienter (38,4%)

fordelt på otte studier havde positiv RT-PCR-test for SARS-CoV-2, hvorimod 75-100% i samme studier havde SARS-CoV-2-antistoffer [8]. I lignende større opgørelser er der påvist positiv RT-PCR-test eller serologi hos 70% [9], afhængigt af inklusionskriterier.

KLASSISK KAWASAKIS SYGDOM, SYGDOMSPRÆSENTATION, DIAGNOSTIK OG BEHANDLING

KS er en selvlimiterende febersygdom, der overvejende rammer børn i aldersgruppen fra seks måneder til fem år og karakteriseres af systemisk betændelse i kroppens mellemstore arterier (hvoraf fortrinsvist koronararterier afficeres), lymfadenopati og mukokutante forandringer [10]. KS forekommer hyppigere i nordøstasiatiske lande end i Nordamerika og Europa [11]. Hidtil er KS blevet karakteriseret som en formentlig postinfektøs immunologisk tilstand med uhensigtsmæssig cytokinudskillelse, idet tidligere infektion med mikroorganismer, såsom adenovirus, coronavirus og parainfluenzavirus er blevet associeret med KS [12]. Desuden er hypotesen, at nogle børn er genetisk disponerede for udvikling af sygdommen pga. et overreaktivt immunforsvar udløst af ukendte faktorer. Hurtig diagnosticering og iværksættelse af behandling med intravenøst givet immunglobulin (IVIG) og acetylsalicylsyre er afgørende for at reducere risikoen for udvikling af aneurismer i de involverede koronararterier, hvilket ses hos en fjerdedel af de ubehandlede patienter, hvorimod kortikosteroider ikke indgår i standardbehandlingen [10, 13]. Omtrent 3% udvikler Kawasaki shock-syndrom (KSS) med hæmodynamisk påvirkning [14], og under 2% udvikler makrofagaktiveringssyndrom (MAS) [15] med multiorganpåvirkning, der potentielt kan være livstruende. Mortaliteten af disse komplikationer ligger på hhv. 7% og 8-22% [15, 16].



Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-partikel. (Bringes med tilladelse fra National Institute of Allergy and Infectious Diseases).

FØRSTE RAPPORTER OM PÆDIATRISK INFLAMMATORISK MULTISYSTEM-SYNDROM TIDSMÆSSIGT ASSOCIERET MED SARS-COV-2-INFEKTION

I begyndelsen af april 2020, hvor coronaviruspandemien havde spredt sig over flere kontinenter, blev den første case om en patient med samtidig COVID-19 og »KSS-like disease« publiceret. Patienten var en seks måneder gammel pige, som havde symptomer, der var forenelige med klassisk KS og positiv coronatest [17]. Efterfølgende blev der fra flere lande rapporteret om kritisk syge børn med et lignende sygdomsbillede, som var foreneligt med PIMS-TS. Aldersgennemsnittet i de to første større publicerede kohorter var henholdsvis otte og ni år [6, 18]. Demografiske data viste herudover en overrepræsentation af patienter med afrikansk og asiatisk etnicitet [18-20]. I denne sammenhæng er det overraskende, at der har været et fravær af PIMS-TS-tilfælde i Asien, hvor incidensen af KS er højest (Tabel 1), hvilket kunne tyde på forskellige genetiske prædisponerende faktorer og patogenese for de to sygdomsentiteter. I det hidtil største studium af *Feldstein et al* var der inkluderet 168 patienter. I dette studium fandtes et aldersgennemsnit på 8,3 år, med en let overrepræsentation af drenge (61%) [9]. Endelig viste et systematisk review, hvor der var inkluderet otte forskellige studier med i alt 440 patienter, en medianalder på 7,3-10 år og igen let dominans af hankøn (59%) [8].

TABEL 1 / Karakteristika af pædiatrisk inflammatorisk multisystem-syndrom tidsmæssigt associeret med SARS-CoV-2-infektion sammenlignet med klassisk Kawasaki sygdom. Tabellen understøttes af [10, 18-20, 23, 29].

	KS	PIMS-TS
<i>Demografi</i>		
Alder	6 mdr.-5 år	> 5 år ^a
Dreng/piger, %	Ligelig	60/40
Specielt udsat etnicitet	Østasiatisk	Afrikansk/sydasiatisk
<i>Symptomer</i>		
Gastrointestinale symptomer	Sjældent	Hyppigt
Shock	Sjældent	Hyppigt
Hyppigste kardielle påvirkning	Koronararterie-abnormiteter: 25%	Myokarditis Koronararterie-abnormiteter: 8%
Inflammatoriske parametre	Forhøjet niveau	Meget forhøjet niveau
Trombocytopeni	Sjældent	Hyppigt
Lymfopeni	Sjældent	Hyppigt
<i>Behandling</i>		
Intensivbehandling	Sjældent	Hyppigt
IVIG-behandlingsresistens	Forekommer	Hyppigt

IVIG = intravenøst givet immunglobulin; KS = Kawasaki sygdom; PIMS-TS = pædiatrisk inflammatorisk multisystem-syndrom tidsmæssigt associeret med SARS-CoV-2-infektion; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

a) 8,3 år i gennemsnit.

KLINISKE MANIFESTATIONER AF PÆDIATRISK INFLAMMATORISK MULTISYSTEM-SYNDROM TIDSMÆSSIGT ASSOCIERET MED SARS-COV-2-INFEKTION

De kliniske manifestationer har været meget heterogene, men fælles for alle beskrevne patienter med PIMS-TS er feber over flere dage. Blandt hyppigt rapporterede kliniske fund dominerer gastrointestinale symptomer, udslæt, konjunktivitis, mukokutane forandringer og tegn på hæmodynamisk instabilitet. Mindre hyppigt ses neurologiske symptomer, cervikal lymfadenopati og respiratoriske symptomer [18, 19, 21, 22]. Specielt påviste *Whittaker et al*, at halvdelen af patienter med PIMS-TS fik cirkulatorisk påvirkning og shock, og denne gruppe

var biokemisk præget af udtalte forhøjelser i inflammatoriske markører og hjertemarkører [18]. Omtrent en femtedel opfyldte kriterierne for KS, og blot én af disse udviklede shock. Generelt er biokemien hos patienterne med PIMS-TS karakteriseret af forhøjede inflammatoriske markører og neutrofilocytose, men flere havde også lymfopeni, trombocytopeni, hypoalbuminæmi, hypnatriæmi, hypertriglyceridæmi, forhøjede niveauer af troponin, D-dimer og fibrinogen samt påvirkede nyre- og levertal [18, 21, 23]. Herudover fandtes samstemmende i flere studier forhøjet interleukin (IL)-6 [19, 22, 24], mens andre studier desuden har vist forhøjede værdier af cirkulerende IL-2R, IL-18, kemokinligand 9, interferon-gamma og IL-8 [24]. Myokarditis (76%) var det hyppigste fund ved ekkokardiografi, mens perikardial effusion (48%), abnormaliteter i koronararterier (38%) og pleuraeffusion (14%) forekom mindre hyppigt blandt 21 undersøgte børn med PIMS-TS [19]. I studiet af *Feldstein et al* rapporteredes om 168 patienter, hvoraf næsten alle (92%) havde forhøjede biokemiske inflammatoriske parametre [9]. De involverede organsystemer fordelte sig på: gastrointestinale hos 171 patienter (92%), kardiovaskulære hos 149 (80%), hæmatologiske hos 142 (76%), mukokutane hos 137 (74%) og respiratoriske hos 131 (70%). Koronararterieaneurismer blev påvist hos kun 15 patienter (8%) [9]. I den tidligere nævnte systematiske oversigtsartikel med et samlet antal på 440 patienter med PIMS-TS fandtes ligeledes en høj andel af patienter med gastrointestinale (87%), dermatologiske/mukokutane (73%) og kardiovaskulære (71%) symptomer [8].

BEHANDLINGSPRINCIPPER OG PROGNOSE VED PÆDIATRISK INFLAMMATORISK MULTISYSTEM-SYNDROM TIDSMÆSSIGT ASSOCIERET MED SARS-COV-2-INFEKTION

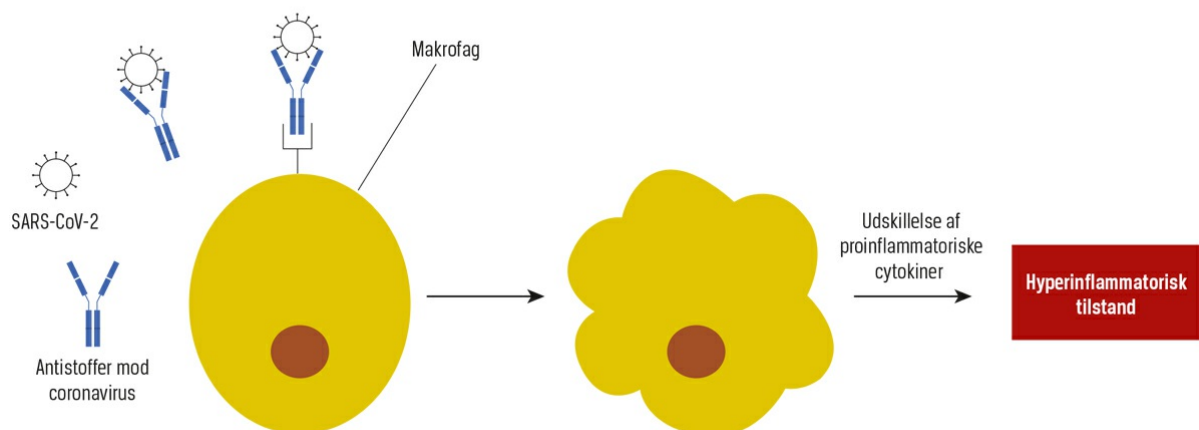
Baseret på erfaringer fra KS har den generelle behandlingsstrategi af børn med PIMS-TS været IVIG og acetylsalicylsyre, mens nogle desuden fik samtidig kortikosteroidbehandling [9, 18, 19, 23]. Børn med manglende respons fik endnu en infusion med IVIG, kortikosteroider eller biologisk medicin, hvoraf sidstnævnte inkluderede IL-1-, IL-6- og tumornekrosefaktor α -antagonister. Efter udskrivelsen fortsatte børnene med at få antitrombotisk behandling med acetylsalicylsyre [23]. I flere publikationer rapporteres der om et øget behov for indlæggelse på intensivafdeling pga. hæmodynamisk instabilitet [18, 19, 21, 22]. I studiet af *Feldstein et al*, hvor der var inkluderet 168 cases, fik en stor andel af patienterne immunmodulerende behandling, inklusive IVIG hos 144 (77%), glukokortikoider hos 91 (49%) og IL-6 eller IL-1-receptorantagonist hos 38 (20%) [9]. I enkelte studier har man undersøgt den kortsigtede prognose, der viser normalisering af kliniske såvel som parakliniske fund 7-14 dage efter udskrivelsen [29, 21, 23]. I to studier har man dog rapporteret om persisterende kardiell dysfunktion sekundært til myokarditis efter udskrivelsen [21, 22]. Mortaliteten har i de hidtidige opgørelser været meget lav med sammenlagt seks dødsfald i tre publikationer med kohorter på 58, 108 og 168 patienter [6, 9, 18].

DISKUSSION

Årsagen til udvikling af PIMS-TS er ukendt, men den samtidige opståen med COVID-19-pandemien og positivitet for SARS-CoV-2 hos langt størstedelen af patienterne rejser flere stærke argumenter for en direkte årsagssammenhæng. Epidemiske kurver viser tydeligt, at fremkomst af PIMS-TS udviser et klimaks 4-6 uger efter klimaks for kurven for COVID-19, hvilket understøtter hypotesen om en direkte årsagssammenhæng, og dette understøttes yderligere af det drastiske fald i forekomsten af PIMS-TS i takt med nedgangen af COVID-19-tilfælde med samme tidsmæssige forsinkelse [25]. Desuden stammer de rapporterede tilfælde af PIMS-TS fra lande, som har været stærkt afficeret af COVID-19, herunder specielt Italien, Frankrig, England og USA. Teorien er derfor, at der kan være tale om en uhensigtsmæssig udvikling af et patologisk immunrespons mod SARS-CoV-2, specielt hos disponerede personer. I denne sammenhæng er det af mulig relevans, at SARS-CoV-2 kan inficere makrofager ved at benytte specifikke cirkulerende antistoffer, der således fungerer som bindeled mellem virus og Fc-receptoren [26], såkaldt antistofafhængig enhancement, hvilket udløser et kraftigt inflammatorisk respons

(Figur 1). Antistoffer mod tidligere coronavirusstammer eller SARS-CoV-2 fra nylig overstået infektion kan således udløse og/eller øge risikoen for denne postinfektive immunpatologiske tilstand. Det har desuden været foreslået, at PIMS-TS kunne være relateret til toxic shock syndrome på basis af lighedspunkter mellem SARS-CoV-2 spikeproteinet og superantigener, såsom *Staphylococcus* enterotoxin B (SEB), og at dette kunne forklare udviklingen af den voldsomme inflammation, der ses i forbindelse med PIMS-TS [27, 28]. Mod denne hypotese taler dog i høj grad det faktum, at PIMS-TS først observeres flere uger efter maksimum i virusload og spikeprotein, idet man i tilfælde af en mekanisme, som involverer superantigen, ville forvente at se inflammation udviklet samtidig eller umiddelbart efter infektionen. I en helt ny publikation præsenteres den til dato mest detaljerede beskrivelse af immunologien ved PIMS-TS i et studie, hvor man sammenligner det immunologiske respons hos børn med akut SARS-CoV-2-infektion, KS og PIMS-TS [30]. Studiet finder forskelle i hyperinflammation ved PIMS-TS i forhold til akut COVID-19, og der beskrives distinkte forskelle i T-celle-subsets, hvor specielt IL-17A er vigtig ved KS, men ikke ved PIMS-TS, og endelig beskrives specifikke autoantistoffer med patogent potentiale hos patienter med PIMS-TS [30].

FIGUR 1 / Hypotetisk patogenese ved pædiatrisk inflammatorisk multisystem-syndrom tidsmæssigt associeret med severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-infektion. Infektion med SARS-CoV-2 aktiverer makrofager, og denne aktivering forstærkes ved antistofafhængig enhancement. Antistoffer, der faciliterer binding til makrofager, stammer fra aktuel eller tidligere infektion med SARS-CoV-2 eller andre typer af coronavirus. Denne aktivering kulminerer i en overdreven cytokinudskillelse med multiorganinvolvering, der resulterer i en hyperinflammatorisk tilstand uger efter endt infektion.



Overordnet set er patogenesen ved PIMS-TS dog langt fra forstået, hvorfor yderligere forskning i denne patientgruppes immunologiske respons og genetiske baggrund er påkrævet.

På trods af adskillige ligheder mellem PIMS-TS og KS i formodet patogenese og klinisk præsentation tyder de hidtidige epidemiologiske, kliniske og biokemiske data på en ny selvstændig sygdomsentity, der afviger fra klassisk KS. Det brede spektrum af symptomer, høj risiko for progression til multiorganpåvirkning og behandlingsresistens fordrer klinisk opmærksomhed hos børn, der udvikler tegn på et hyperinflammatorisk syndrom, som kunne være foreneligt med PIMS-TS under den nuværende såvel som potentielle fremtidige epidemier med SARS-CoV-2. Dette vil bidrage til større viden om patogenese, disponerende faktorer, klinisk præsentation og optimal behandling af denne nyligt beskrevne immunologiske sygdom.

KORRESPONDANCE: Trine Hyrup Mogensen. E-mail: Trinmoge@rm.dk

ANTAGET: 17. november 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Ali Al-Mousawi & Trine H. Mogensen

Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2

Ugeskr Læger 2020;182:V07200553

During the COVID-19 pandemic, the emergence of a new condition with hyperinflammatory shock, resembling Kawasaki disease (KD), was reported in children from Western countries strongly affected by SARS-CoV-2. This syndrome was termed paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection (PIMS-TS). Despite displaying features similar to KD, studies demonstrated a new and more severe disease entity with multiorgan involvement, in particular gastrointestinal symptoms and heart failure, with blood tests consistent with a postinfectious inflammatory condition as summarised in this review.

LITTERATUR

1. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-273.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19> (15. jun 2020).
3. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145:e20200702.
5. Perez-Toledo M, Faustini SE, Jossi SE et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. *medRxiv* 2020 (preprint 7. jun).

6. Belot A, Antona D, Renolleau S et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2001010.
7. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19, 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (20. jun 2020).
8. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *J Pediatrics* 2020;226:45-54.
9. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-46.
10. Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2006;47:759-72.
11. Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatrics* 2019;62:292-6.
12. Giray T, Bicer S, Kucuk O et al. Four cases with Kawasaki disease and viral infection: aetiology or association. *Infez Med* 2016;24:340-4.
13. Shulman ST, AH Rowley. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:475-82.
14. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009;123:e783-9.
15. Jin P, Luo Y, Liu X et al. Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome: case reports and literature review. *Front Pediatrics* 2019;7:423.
16. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros Castolo M et al. Kawasaki disease shock syndrome: unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatrics Int* 2018;60:781-90.
17. Jones VG, Mills M, Suarez D et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatrics* 2020;10:537-40.
18. 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;324:259-69.
19. Toubiana J, Poirault C, Corsia A et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
20. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. *Pediatrics Cardiol* 2020 (online 12. jun 2020).
21. Capone CA, Subramony A, Sweberg T et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory disease of childhood (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection. *J Pediatrics* 2020;224:141-5.
22. 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;395:1771-8.
23. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;79:999-1006.
24. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M et al. Multisystem inflammatory syndrome related to Covid-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA* 2020;324:294-6.
25. Belot A, Levy-Bruhl D. Multisystem inflammatory syndrome in children in the United States. *N Engl J Med* 2020;383:1793-4.
26. Yip MS, Leung NHL, Cheung CY et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virology* 2014;11:82.
27. Arditì M, Bahar I. Multisystem inflammatory syndrome in children in the United States. *N Engl J Med* 2020;383:1794.
28. Levin M. Multisystem inflammatory syndrome in children in the United States. Reply. *N Engl J Med* 2020;383:1795-6.
29. Dominguez SR, Friedman K, Seewald R et al. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Pediatrics* 2008;122:e786-90.
30. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with covid-19. *Cell* 2020;183:968-81.

Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital