



# Kardiovaskulárne riziká COVID-19 u detských pacientov: PIMS-TS/MIS-C

MUDr. Oleksandr **Dobrovanov**, PhD., MBA,<sup>1,2</sup> prof. MUDr. Karol **Kráľinský**, PhD.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Klinika pre deti a dorast A. Getlíka SZU a UNB, Bratislava

<sup>2</sup>Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

<sup>3</sup>II. detská klinika SZU, DFNSP, Banská Bystrica

<sup>4</sup>Fakulta zdravotníctva SZU v Bratislave so sídlom v Banskej Bystrici

## Abstrakt

Vzplanutie nového koronavírusového ochorenia (COVID-19), ktorého pôvodcom je SARS-CoV-2, sa javí ako najväčšia medicínska výzva posledného desaťročia. U dospelých pacientov COVID-19 postihuje najmä pľúca, prejavuje sa ako intersticiálna pneumonitída (NSIP) a syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS). Podľa aktuálnych údajov ochorenie COVID-19 je menej časté u detí a má miernejší priebeh, často v podobe asymptomatického nosičstva alebo len so zažívacími problémami. Je veľmi pravdepodobné, že výskyt infekcie vírusom SARS-CoV-2 v tejto vekovej kategórii je podhodnotený. Aktuálne ho odhadujeme v detskej populácii medzi 0,9–12 percent. Posledné údaje o nových mutáciách vírusu totiž naznačujú jeho nové „zvláštnosti“. Jednak sa ukazuje, že vírus SARS-CoV-2 sa stáva infekčnejším, od letných mesiacov tak pozorujeme nárast tohto ochorenia u detí, navyše sa objavuje čoraz viac prípadov, keď poškodzuje rôzne orgány, vrátane mozgu. V časovej súvislosti s infekciou COVID-19 sa objavujú nové jednotky - pediatrický multisystémový inflamačný syndróm v časovej súvislosti SARS-CoV-2 (PIMS-TS/MIS-C/Kawa-COVID-19) - systémové zápalové ochorenie nejasnej etiológie podobné Kawasakiho chorobe, resp. Kawasakiho šokovému syndrómu, s náhlym vývojom kardiogénneho a cirkulačného šoku. Symptómy Kawa-COVID-19 sa vyskytujú u detských pacientov s odstupom cca 2–4 týždňov po prekonaní SARS-CoV-2 a v 50% prípadov najčastejšou komplikáciou je myokarditída. Rozvoj vaskulitídy tiež môže viesť k vzniku aneuryziem a iných kardiovaskulárných komplikácií. Veľmi záleží na tom, v akom štádiu sa dieťa dostane do nemocnice a ako rýchlo je nasadená liečba. Cieľom tohto príspevku je upozorniť odbornú verejnosť na spomínané riziká a predísť možným kardiovaskulárnym komplikáciám.

**Kľúčové slová:** COVID-19, deti, kardiovaskulárne komplikácie, Kawa-COVID-19, Kawasakiho choroba, MIS-C, PIMS-TS, SARS-CoV-2, zápalový syndróm, liečba.

## Abstract

### Cardiovascular risks of COVID-19 in pediatric patients: PIMS-TS / MIS-C

The outbreak of a new coronavirus disease (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, appears to be the biggest medical challenge of the last decade. In adult patients, COVID-19 mainly affects the lungs, manifested as interstitial pneumonitis (NSIP) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). According to current data, COVID-19 is less common in children and has a milder course, often in the form of asymptomatic carriers or with only digestive problems. It is very likely that the incidence of SARS-CoV-2 virus infection in this age group is underestimated. We currently estimate it in the pediatric population between 0,9–12 percent. The latest data on new mutations in the virus suggest its new „peculiarities“. On the one hand, the SARS-CoV-2 virus has been shown to become more infectious, so we have seen an increase in the disease in children since the summer months, and there are more and more cases where it damages various organs, including the brain. New units appear in the temporal context of COVID-19 infection - pediatric multisystem inflammatory syndrome in the temporal context of SARS-CoV-2 (PIMS-TS/MIS-C/Kawa-COVID-19) - systemic inflammatory diseases of unclear etiology similar to Kawasaki disease or . Kawasaki shock syndrome, with the sudden development of cardiogenic and circulatory shock. Symptoms of Kawa-COVID-19 occur in pediatric patients approximately 2–4 weeks after SARS-CoV-2 and in 50% of cases the most common complication is myocarditis. The development of vasculitis can also lead to aneurysms and other cardiovascular complications. It very much depends on the stage at which the child gets to the hospital and how quickly the treatment is started. The aim of this paper is to draw the attention of the professional public to the mentioned risks and to prevent possible cardiovascular complications.

**Key words:** cardiovascular complications, COVID-19, children, inflammatory syndrome, Kawa-COVID-19, Kawasaki disease, MIS-C, PIMS-TS, SARS-CoV-2, treatment.

## Úvod

Od čias prvého hláseného prípadu zápalu pľúc v decembri roku 2019 vo Wuhane (Čína), spôsobeného novým koronavírusom (COVID-19) so závažným akútnym respiračným syndrómom (SARS-CoV-2), došlo k pandémie s viac ako 2,7 miliónmi úmrtí po celom svete.<sup>(5,6,8)</sup> Je pravdou, že ochorenie u detí prebieha v ľahšej forme, ale tiež je veľmi pravdepodobné, že výskyt infekcie vírusom SARS-CoV-2 v tejto vekovej kategórii je podhodnotený.<sup>(14)</sup> Aktuálne ho odhadujeme v detskej populácii medzi 0,9–12%, pričom infekcia sa v nej vyskytuje vo väčšej miere ako u dospelých naozaj v podobe asymptomatického nosičstva alebo len so zažívacími problémami. Objavujú sa však aj závažné komplikácie, i keď podstatne menej ako u dospelých.<sup>(6)</sup> Iba zriedkavé prípady ochorenia s fatálnymi následkami boli hlásené u série pediatrických pacientov.<sup>(4)</sup> Dnes o nich hovoríme maximálne u 3% prípadov.

Posledné údaje o nových mutáciách vírusu totiž naznačujú jeho nové „zvláštnosti“. Jednak sa ukazuje, že vírus SARS-CoV-2 sa stáva infekčnejším, od letných mesiacov tak pozorujeme nárast tohto ochorenia u detí, navyše sa objavuje čoraz viac prípadov, keď poškodzuje rôzne orgány, vrátane mozgu. Relatívne nedávno sa objavili upozornenia na výskyt detského multisystémového zápalového syndrómu spojeného so SARS-CoV-2 vo Veľkej Británii (PIMS-TS) a multisystémového zápalového syndrómu u detí asociovaného s COVID-19 v USA (MIS-C), medzi ktoré patrili deti s Kawasakiho chorobou a kardiálnymi komplikáciami – myokarditídou alebo perikarditídou.<sup>(1,12,21)</sup> Minulý rok bol zvýšený výskyt týchto príznakov prvýkrát zaznamenaný v talianskom Bergame, ktoré bolo na jar epicentrom náklady COVID-19 v Európe.<sup>(6,17)</sup> Lekári tam registrovali až ich 30-násobne vyšší výskyt v porovnaní s rovnakým obdobím pred piatich rokov, a to v zjavnej časovej súvislosti s prekonaním ochorenia COVID-19. Ochorenie popisovali ako Kawa-COVID-19.<sup>(17)</sup> V Európe dostalo toto ochorenie pomenovanie Pediatrický inflamatórny multisystémový syndróm (PIMS-TS), preto ďalej budeme používať práve tento názov. Je veľmi pravdepodobné, že sa s týmto syndrómom a s inými komplikáciami budeme stále častejšie stretávať aj u nás.

## Opis pacientov s PIMS-TS

**PIMS-TS** - Systémové zápalové ochorenie nejasnej etiológie podobné Kawasakiho chorobe, resp. Kawasakiho šokovému syndrómu, s náhlým vývojom kardiogénneho a cirkulačného šoku. Ochorenie bolo popísané v priebehu roka 2020 v mnohých štátoch.

## Epidemiológia

PIMS-TS sa prejaví väčšinou 2–4 týždne po expozícii koronavírusu SARS-CoV-2. Podstatou choroby je oneskorená aberantne imunitná odpoveď u disponovaných detí, ktorá vedie k rozvoju vaskulitídy a postihnutie najmä myokardu. Môže však viesť aj k multiorgánovému zlyhaniu.<sup>(6)</sup> Incidencia ochorenia toho času nie je známa. Symptomatológia je rôznorodá. Náchylnejšie sú deti, ktoré trpia nadváhou, obezitou, cukrovkou a chorobami systému zrážania krvi. V Spojených štátoch amerických tiež evidujú vyšší

výskyt komplikácií u mužského pohlavia, detí z latinskoamerických a afroamerických komunít.

Až v 80% prípadov dochádza k postihnutiu srdca, u 30–40% pacientov je prítomná dysfunkcia myokardu, u 10–20% z nich sa rozvíjajú koronárne aneuryzmy. Býva pozorované zvýšenie troponínu, CRP, LDH atď. Mortalita bola primárne uvádzaná okolo 2–3%.<sup>(18)</sup>

## Kardiovaskulárne komplikácie

COVID-19 je primárne respiračné ochorenie. Z dostupných štúdií vieme, že vírus SARS-CoV-2 môže spôsobovať nielen poškodenie dýchacej sústavy, ale aj kardiovaskulárneho systému vrátane poškodenia myokardu, čím zhoršuje prognózu.<sup>(10)</sup> Najfrekvencovanejšou príčinou úmrtia je vírusová intersticiálna pneumónia alebo myokarditída.<sup>(23)</sup> Ochorenie pľúc môže byť sekundárne, keďže akútne respiračné zlyhanie, samotné poškodenie tkaniva pľúc, vedie k zvýšenému pracovnému zaťaženiu srdca.<sup>(2,3,10)</sup> Berúc do úvahy fyziologickú úlohu RAS/ACE-2 a skutočnosť, že ACE-2 je exprimovaný v ľudskom srdci, cievnych bunkách a v pericytoch, kardiovaskulárne ochorenie môže byť takisto primárnym fenoménom. Odtiaľ pramení dôkaz spájajúci COVID-19 so zvýšenou chorobnosťou a úmrtnosťou na kardiovaskulárne ochorenie.<sup>(10)</sup>

Nízka incidencia ochorenia u detských pacientov sa vysvetľuje tak, že deti majú menšie množstvo ACE2 receptorov v dolných dýchacích cestách, teda aj zníženú vnímavosť pneumocytov. Taktiež existuje skrížená reaktivita protilátok proti bežným alfa-koronavírusom.<sup>(4)</sup>

Najčastejšími komplikáciami sú poškodenia myokardu, myokarditída, arytmie, akútny infarkt myokardu, srdcové zlyhanie a venózne tromboembolizmus (Obr. 1), pričom sa niektoré štandardne používané lieky podľa aktuálnych protokolov môžu spolupodieľať na vzniku spomínaných komplikácií.<sup>(10)</sup>

**Obrázok 1** – Kardiovaskulárne komplikácie COVID-19.



Infekcia SARS-CoV-2 je iniciovaná po jeho väzbe na ACE2 receptor, ktorého dominantným miestom expresie sú srdce a pľúca,<sup>(13)</sup> ale aj cievy, obličky a črevá.<sup>(23)</sup> Afinita SARS-CoV-2 k ACE2 je 10- až 20-krát vyššia ako afinita SARS-CoV, čo potvrdzuje, že vírus (a novovzniknuté mutácie vírusu) je vysoko infekčný.<sup>(9)</sup> Výsledkom infikovania často býva bronchopneumónia, ale súčasne vírus môže spôsobiť aj akútne poškodenie myokardu.<sup>(22)</sup> Práve preto deti s vrodenou vývojovou chybou alebo s chronickým ochorením srdca môžu mať ťažší klinický priebeh ochorenia. U zdravých detí a dorastu je možný vznik akútnej myokarditídy.<sup>(18,22)</sup> Nové štúdie naznačujú, že nový koronavírus SARS-CoV-2 sa môže prichytiť ľahšie na bunky dýchacích

ciest u ľudí s krvnou skupinou A v porovnaní s osobami so skupinou B alebo O.

### Dôležitú úlohu v mechanizme poškodenia myokardu počas infekcie COVID-19 môžu zohrávať nasledujúce skutočnosti:<sup>(10)</sup>

1. SARS-CoV-2 môže priamo „napadnúť“ bunky myokardu, čím spôsobí vírusovú myokarditídu (vysoká afinita väzby proteínu S s ACE2).
2. Zvýšená koncentrácia cytokínov (cytokínová búrka) - porucha imunitnej odpovede.<sup>(19)</sup> Podľa rôznych štúdií pri tomto stave najviac relevantnými sú: zvýšená hladina interleukínu-6 (IL-6), feritínu, laktátdehydrogenázy (LDH) a D-diméru. Infekcia môže viesť k nerovnováhe Th1 a Th2 buniek.<sup>(10,11)</sup>
3. Hypoxémia a intracelulárny vstup Ca<sup>2+</sup> potenciovanej hypoxiou. Zlyhanie dýchacích ciest, šok alebo hypotenzia vyvolané pľúcnou infekciou spôsobujú nedostatok prívodu kyslíka do myokardu, a tým poškodenie a apoptózu kardiomyocytov.<sup>(10)</sup> Zvýšená srdcová záťaž, nerovnováha v dodávke kyslíka a jeho zvýšený dopyt tvoria podklad poškodenia myokardu.
4. Dôsledky psychického stresu (nepravidelné vyplavovanie catecholamínov) z obáv priebehu ochorenia, preventívnych opatrení atď.<sup>(15)</sup>
5. Nežiaduce a vedľajšie účinky liekov. Treba brať ohľad na hlavné farmakologické interakcie medzi kardiovaskulárnymi liekmi a liekmi používanými na liečbu pacientov s COVID-19 (napr. kardiotoxicita antivirových a antimalarických).<sup>(15)</sup>
6. Oxidačný stres - železo (Fe<sup>2+</sup>) cez Heber-Weissovú reakciu katalyzuje tvorbu kyslíkových radikálov, čo posilňuje oxidačný stres.

Kardiálne postihnutie často sprevádza perimyokarditída.

<sup>(16)</sup> Primárne COVID-19 je respiračná infekcia, ale nakoľko vírus cirkuluje v krvnom riečisku, môže napádať aj iné orgány. Dodatočná záťaž kardiovaskulárneho systému spôsobujú horúčka a zápal (zvýšenie srdcovej frekvencie, zvýšená spotreba okysličenej krvi, zhoršenie prekrvenia srdca a krvného riečiska, riziko tromboembolizmu).<sup>(10)</sup>

Infekcia dýchacej sústavy môže narušiť správne spracovanie kyslíku, čo môže viesť k poškodeniu myokardu (infarkt myokardu typu 2).<sup>(7,10)</sup> Kombinácia hore uvedených faktorov a ich relatívne dlhodobé pôsobenie vedie k poškodeniu buniek myokardu.<sup>(13)</sup>

### Odlíšnosti PIMS-TS a KD

Po prvé, stredný vek detských pacientov je vyšší než pri klasickej KD (>5 rokov). Po druhé, frekvencia a závažnosť myokarditídy je prekvapivo odlišná a vyššia od klasickej formy KD. Po tretie, bolesť brucha a/alebo hnačka sú oveľa častejšími symptómami (takmer u 81% pacientov!) ako pri klasickej KD (približne jeden z troch pacientov).<sup>(15)</sup> Nakoniec, srdcové zlyhanie, pneumónia, postihnutie gastrointestinálneho traktu, nervového systému a obličiek, zvýšená hodnota C-reaktívneho proteínu (CRP), feritínu a cytokínov (najmä IL-1, TNF $\alpha$  a IL-6) sú častejšie pri PIMS-TS. Tieto príznaky, okrem srdcového zlyhania, sú tiež častejšie u dospelých pacientov pri ťažkom priebehu COVID-19.<sup>(24)</sup> Ale na rozdiel od dospelých, u pediatrických pacientov s PIMS-TS sa zriedka prejavujú respiračné príznaky, čo svedčí o odlišnej imunitnej reakcii u detí. Avšak u takmer všetkých pediatrických pacientov bez respiračných príznakov pri počítačovej tomografii boli prítomné na CT skenoch difúzne periférne sklovité lézie na pľúcach bilaterálne.<sup>(17)</sup>

### Klasifikácia multisystémového inflamačného syndrómu PIMS-TS

**Kawasaki like:** kompletný/inkompletný,

**Nešpecifický:** teplota a/alebo šokový stav, symptómy zahrňujúce bolesti brucha, GIT, respiračné a neurologické príznaky, ktoré nespĺňajú kritériá Kawasakiho choroby.<sup>(18)</sup>

### Diagnostika

**Podľa definície WHO je základom diagnostiky výskyt horúčok  $\geq 3$  dni**

- plus aspoň 2 z nasledujúcich prejavov: vyrážka alebo bilaterálne nehnisavá konjunktivitída či slizničné prejavy, hypotenzia alebo šok, známky dysfunkcie myokardu, perikarditídy, valvulitídy alebo postihnutie koronárnych ciev, koagulopatia, akútne gastrointestinálne ťažkosti,
- plus elevácie zápalových parametrov,
- plus žiadna zjavná iná infekčná príčina,
- plus preukaz kontaktu s COVID-19-pozitívne osobou.

**Modifikované kritériá PIMS-TS:**

- detský vek,
- pretrvávajúca neustupujúca horúčka,
- zvýšené zápalové parametre,
- postihnutie  $\geq 1$  orgánu,
- vylúčená infekcia,

Tabuľka 1 – Klinický a laboratórny obraz detských pacientov s PIMS-TS.<sup>(18)</sup>

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA DETSKÝCH PACIENTOV S PIMS-TS	LABORATÓRNY OBRAZ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• deti s PIMS-TS sú staršie ako pri Kawasakiho chorobe (&gt;5 rokov)</li> <li>• klinický obraz môže byť podobný Kawasakiho chorobe (horúčka, konjunktivitída, faryngitída, mukozitída, exantém, akrálny opuch)</li> <li>• môžu byť prítomné gastrointestinálne príznaky (vracanie, bolesti brucha)</li> <li>• <b>myokarditída (náhly rozvoj arteriálnej hypotenzie/cirkulačného šoku a kardiálnej insuficiencie – systolická dysfunkcia!)</b></li> <li>• možný vývoj koronárnych aneuryziem</li> <li>• <b>koagulopatia</b> (vysoké riziko tromboembolizmu)</li> <li>• respiračná symptomatológia je menej častá ako pri COVID-19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\uparrow\uparrow</math> zápalové parametre: FW, CRP, IL-6, PCT (aj pri absencii infekcie), feritín, <math>\downarrow</math> albumín,</li> <li>• krvný obraz: neutrofilia, lymfopénia,</li> <li>• <math>\uparrow\uparrow</math> kardiomarkery: <math>\uparrow</math> troponín, <math>\uparrow\uparrow</math> NT-proBNP,</li> <li>• koagulopatia: <math>\uparrow</math> D-dimér, <math>\uparrow</math> fibrinogén, trombocytopenia.</li> <li>• Vztah k infekcii SARS-CoV-2- <b>potenciálne infekčný pacient:</b> RT-PCR SARS-CoV-2 (pozitívny u 20–50%), IgG SARS-CoV-2 (pozitívny u 75–100%).</li> </ul>

- RT-PCR test SARS-CoV-2 pozitívny alebo negatívny,
  - môže spĺňať kritériá pre Kawasakiho chorobu.
- Klinický a laboratórny obraz pacientov s PIMS-TS je v Tab.1

### Postup u pediatrického multisystémového inflamačného syndrómu PIMS-TS

Jednotlivé kroky v rámci diagnostickej rozvahy PIMS-TS slúžia na vylúčenie inej príčiny hyperinflamačného stavu (infekčná príčina, syndróm toxického šoku), klinické a laboratórne prejavy poukazujú na závažnosť stavu. Vždy je dôležité myslieť na možné postihnutie srdca!<sup>(18)</sup>

Na príslušnom pracovisku je potrebné vytvoriť multidisciplinárny tím: pediater, hematológ, reumatológ, imunológ, intenzivista, kardiológ, rádiológ.

1. Počas pandémie COVID-19 je každý pacient s klinickými prejavmi Kawasakiho choroby podozrivý z možného vývoja PIMS-TS.
2. Zistiť epidemiologickú anamnézu na COVID-19.
3. K takémuto pacientovi je potrebné pristupovať ako k potenciálnemu nosičovi SARS-CoV-2 (izolácia + použitie osobných ochranných prostriedkov II. stupňa (respirátor FFP2, štít, plášť, rukavice) + odber na RT-PCR SARS-CoV-2) až do negatívneho výsledku testu.
4. Laboratórne a pomocné vyšetrenia:
  - krvný obraz + diferenciál + náter
  - OHV 6 (D-dimér)
  - FW, CRP, PCT, IL-6, feritín
  - AST, ALT, GMT, LDH, bilirubín, urea, kreatinín, albumín, triacylglyceroly, kyselina močová, Ig kvant, ASLO, C3, C4, CH 50, ANA, ACLA, pANCA, cANCA
  - troponín + NT-pro-BNP
  - cholesterol, TAG
  - TT, TN, HK
  - moč- CH+S+K+C+KVP z jednorazového moča
  - sérologické vyšetrenie: EBV, CMV, parvovírus B19, VZV, HSV, chlamýdie, mykoplazmy, pertussis, PCR nazofaryngeálny ster na chrípku
  - ster z nosohltana na RT-PCR SARS-CoV-2 alebo antigénový rýchlotest
  - sérologické vyšetrenie na SARS-CoV-2 (pri pozitívnej anamnéze a negatívite priamych testov na infekciu SARS-CoV-2)
  - RTG hrudníka na lôžku
  - EKG (ST zmeny, predĺženie QTc, predsieňové/komorové extrasystoly, ev. AV-blok I., II. stupňa, závažné arytmie)
  - USG brucha

**5. Monitoring:** kontinuálny monitoring vitálnych funkcií (PP, sat. O2, TK!!!, PD, EKG), CAVE ľavostranné srdcové zlyhanie.

#### 6. Kardiologické vyšetrenie s echokardiografiou:

**a)** akútne k lôžku pacienta (aj pred výsledkom RT-PCR SARS-CoV-2): v prípade významnej arteriálnej hypotenzie, patologických zmien na EKG, výrazne zvýšených kardiomarkerov a najmä, ak je pozitívna epidemiologická anamnéza na COVID-19,

**b)** plánovane (po negatívnom výsledku RT-PCR

SARS-CoV-2) u stabilizovaného pacienta.

#### Staging ochorenia a konziliár:

- Pneumológia - podľa klinického stavu - funkčné vyšetrenie pľúc (mikroembolizácie, ARDS).
- Hematológia - pri prítomných mikroembolizáciách dĺžka podávania LMWH.
- Reumatológia - manažment systémovej liečby.

#### Liečba PIMS-TS

##### a) PIMS-TS so znakmi Kawasakiho choroby.<sup>(18)</sup>

1. Prvou líniou liečby je IVIG v dávke 2 g/kg, v jednorazovej alebo rozdelenej dávke,<sup>(6,18)</sup> v závislosti od klinického obrazu a srdcových funkcií (CAVE objemové preťaženie).
  - Môže sa zvážiť druhá dávka IVIG u pacientov, ktorí nereagovali alebo čiastočne reagovali na prvú dávku.
  - Medzi vysoko rizikových pacientov patria deti mladšie ako 12 mesiacov a deti so zmenami koronárnych artérií, týmto deťom sa má podať metylprednizolón (10 - 30 mg/kg, spolu s IVIG).
2. Ak po 24 hodinách od podania IVIG nedochádza k zmene klinického stavu, podávame intravenózne metylprednizolón (10-30 mg/kg/deň) 3 dni po sebe (najmä pri pretrvávaní horúčky).
  - Pri vysokých dávkach kortikosteroidov zahájiť liečbu na ochranu sliznice žalúdka (napr. Omeprazol).

3. Biologická liečba by sa mala u detí považovať za alternatívu tretej línie, pokiaľ nedochádza k zmene klinického stavu po IVIG a metylprednizolóne, infliximab (anti-TNF/napr. Remicade) je liekom voľby.<sup>(6,18)</sup>

##### b) Manažment detí s PIMS-TS a nešpecifickým prejavom.<sup>(18)</sup>

1. Liečba prvej línie je IVIG dávke 2g/kg, v jednorazovej alebo rozdelenej dávke, v závislosti od klinického obrazu a srdcových funkcií (CAVE objemové preťaženie).
  - Môže sa zvážiť druhá dávka IVIG u pacientov, ktorí nereagovali alebo čiastočne reagovali na prvú dávku.
2. Ak po 24 hodinách od podania IVIG nedochádza k zmene klinického stavu, podávame intravenózne metylprednizolón (10-30 mg/kg/deň) 3 dni po sebe (najmä pri pretrvávaní horúčky).
  - Pri vysokých dávkach kortikosteroidov zahájiť liečbu na ochranu sliznice žalúdka (napr. Omeprazol).

3. Biologická liečba by sa mala u detí považovať za alternatívu tretej línie, pokiaľ nedochádza k zmene klinického stavu po IVIG a metylprednizolóne. Podanie tocilizumabu (IL6-RA - napr. RoACTEMRA), anakinry (IL1-RA - napr. Kineret), infliximabu (anti-TNF - napr. Remicade) sa riadi skúsenosťou pracoviska.
4. Pri známkach syndrómu aktivovaných makrofágov (MAS) (leukopénia, anémia, trombocytopenia, ↑ AST/ALT/LD, ↑↑ feritín, ↑ triacylglyceroly, ↓ fibrinogén) zvážiť liečbu kortikoidmi, resp. anticytokinovú liečbu (IL1-RA/napr. anakinra).

## Podanie biologickej liečby vychádza z rozhodnutia multidisciplinárneho tímu!

### c) Antivírusová a antibiotická liečba PIMS-TS.<sup>(6,18)</sup>

- U pacientov s PIMS-TS, ktoré sú SARS-CoV-2 pozitívne (RT-PCR alebo antigénový test) možno zvážiť antivírusovú terapiu, remdesivir je prvou voľbou.
- Intravenózne podávanie antibiotík by sa malo začať u všetkých pacientov s podozrením na PIMS-TS, ak sa nedá spoľahlivo vylúčiť bakteriálna infekcia. Možné podanie kombinácie vankomycín + ceftriaxon.

### d) Antiagregačná a antikoagulačná terapia pre deti s PIMS-TS.<sup>(18)</sup>

- Prevencia tromboembolizmu: LMWH (pri miernom a stredne závažnom PIMS-TS).
- Antiagregácia: kyselina acetylsalicylová 3–5 mg/kg/deň (max. 100 mg/deň), nízkymi dávkami aspirínu by sa malo pokračovať najmenej 6 týždňov.
- Systémová antikoagulácia: ak je D-dimér >3,0, ak je prítomná závažná dysfunkcia ľavej komory, arytmia, veľké aneurizmy, adekvátna liečba trombózy konzultovaná s hematológom.
- Pri náleze aneurizmy koronárnych ciev konzultácia hematológa ohľadom dlhodobej protidoštičkovej a antikoagulačnej liečby.
- Všetky deti staršie ako 12 rokov by mali nosiť kompresné pančuchy.

### e) Odporúčania pri ukončení hospitalizácie PIMS-TS:

- Kyselina acetylsalicylová 3–5 mg/kg/deň do kardiologickej kontroly.

- Antikoagulačná liečba – pokračovať, ak je prítomná kardiálna dysfunkcia alebo dokumentovaná trombóza.
- Obmedzenie fyzickej záťaže:
  - 2 týždne, ak bez kardiálneho postihnutia,
  - 3–6 mesiacov, ak je kardiálne postihnutie.
- Dispenzarizácia kardiológom minimálne 1 rok, po 3–6 mesiacoch kardiológ zváži kardio - MRI a spiroergometriu (ak je počas PIMS-TS kardiálna dysfunkcia a vysoké kardiomarkery).
- Po podaní IVIG 6–12 mesiacov neočkovať živými vakcínami.

### Záver

PIMS-TS je systémovým zápalovým ochorením pripomínajúcim KD, ktoré je spojené so SARS-CoV-2 infekciou. Toto novovzniknuté ochorenie sa však líši od klasického KD tým, že sa vyskytuje u detí v staršom veku a má vyššiu frekvenciu kardiovaskulárnych komplikácií. S narastajúcim počtom potvrdených prípadov ochorenia COVID-19 nie je raritný pacient, ktorého prvé príznaky sú kardiovaskulárne. Symptómy ochorenia sú závažnejšie u pacientov s prítomným kardiovaskulárnym ochorením ako u zdravých jedincov. Kardiovaskulárne komplikácie významne prispievajú k úmrtnosti. Lepšie pochopenie priameho a nepriameho účinku SARS-CoV-2 na kardiovaskulárny systém bude vyžadovať ďalšie dôkazy.

### Použitá literatúra

1. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*, 2020. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
2. Booth C., Matukas L., Tomlinson G., Rachlis A et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003; 289: 2801–2809. doi: 10.1001/jama.289.21.JOC30885
3. Booth C., Matukas L., Tomlinson G., Rachlis A. et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003; 289: 2801–2809. doi:10.1001/jama.289.21.JOC30885
4. Castagnoli R., Votto M., Licari A., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*, 2020. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
5. Cohen J., Korevaar D., Matczak S, et al. COVID-19-related mortality by age groups in Europe: a meta-analysis. medRxiv, 2020, dostupné na: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061721v1.full.pdf>
6. Dobrovanov O., Furková K., Vidišček M., Húšťavová L. Multisystémový zápalový syndróm u detí spojený s COVID-19/SARS-CoV-2, napodobňujúci Kawasakiho chorobu (Kawa-COVID-19). *Pediatrics (Bratisl.)*, 2020; 15 (5): 300-303.
7. Dobrovanov O., Kralinský K., Krčméry V. Začiatok sezóny respiračných infekcií a iniciálna antibiotická terapia. *Pediatrics (Bratisl.)*, 13, 2018, 5: s. 245-250.
8. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20: p. 533-544.
9. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395(10223), 2020. p. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
10. Koporová J. Ako infekcia SARS-CoV-2 ovplyvňuje srdce? *InVitro 2/2020. Koronavírus*. 76-81.
11. Kumrah R., Vignesh P., Rawat A., et al. Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin RevAllergy Immunol.*, 2020. DOI:10.1007/s12016-020-08783-9.
12. Licciardi F., Pruccoli G., Denina M., et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*, 2020. DOI:10.1542/peds.2020-1711.
13. Liu F., Xu A., Zhang Y., Xuan W. et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect, Dis*. S1201-9712(20), 2020. p. 30132-30136. doi: 10.1016/j.ijid.2020. 03. 013
14. Lu X., Zhang L., Du H., et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.*, 2020, 382: p. 1663 - 1665.
15. McCrindle B., Rowley A., Newburger J., et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American heart association. *Circulation*, 2017, 135: p. e927-99.
16. Oleksák F., Šparcová A. Covid-19 a kardiovaskulárne choroby. *Pediatrics (Bratisl.)* 2020; 15 (2): 93-96.
17. Pouletty M., 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: p. 999–1006. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217960
18. Pracovný postup II. Detskej kliniky SZU (Banská Bystrica): Manažment pediatrického pacienta so suspektou potvrdenou infekciou COVID-19 (SARS-CoV-2 vírus). Prvá prepracovaná verzia (22.12.2020).
19. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 2020, 395: p. 1607-1608.
20. The Heart Surgery Forum #2020-2959, 23 (3), 2020 [Epub June 2020] doi: 10.1532/hf.2959 Progress in Treatment of Myocardial Injury in Patients with 2019-nCoV: A Chinese Experience.
21. 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. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
22. Zeng J., Liu Y., Yuan J., Wang F et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. preprints. 2020; 2020030180. doi: 10.20944/preprints202003.0180.v1.
23. Zhao Y., Zhao. Z., Wang Y., Zhou Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [published online January 26, 2020]. *bioRxiv*. doi: 10.1101/2020.01.26.919985.
24. Zheng S., Fan J., Yu F., et al. Viral load dynamics and disease severity inpatients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang Province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*, 2020, 369: m1443.