**Tájékoztató a SARS-CoV-2 fertőzéssel időben összefüggésbe hozható gyermekkori többszervi gyulladásos szindrómáról**

Frissítés
2020. december 19.

## Bevezetés

Az új koronavírus (SARS-CoV-2) járvány során eddig rendelkezésre álló adatok alapján a gyermekek körében előforduló új koronavírus okozta fertőzés (COVID-19) általában enyhe vagy tünetmentes formában zajlik, súlyos betegség és az ehhez kapcsolódó halálozás ritka. A gyermekeknél ritkábban diagnosztizálnak új koronavírus okozta megbetegedést. Európában az első hullám alatt a jelentett összes igazolt SARS-CoV-2 fertőzött mindössze 2,1%-a volt 0-14 év közötti gyermek. A második hullámban a 2020. augusztus elsejétől regisztrált európai adatok szerint az összes európai COVID-19 fertőzött 3,8 %-a a 10 évesnél fiatalabb gyermekek között fordult elő és az összes európai fertőzött 10,3%-a volt 10-19 év közötti személy[1].

A hazai adatok alapján a 2020.december 13-ig regisztrált 283 870 igazolt fertőzött 4,5 %-át a 0-14 éves korosztályból jelentették (az összes fertőzött 1,5%-át a 10 év alattiak, 7,4%-át a 10-19 évesek korcsoportjában regisztrálták).

A gyermekek alacsonyabb aránya a regisztrált esetek között tükrözheti azt, hogy körükben kisebb a tünetes COVID-19 betegség kialakulásának kockázata, vagy azt a tényt, hogy a gyermekek általában enyhébb tüneteket mutatnak, ami megmagyarázza, miért diagnosztizálnak körükben kevesebb esetet.

## Epidemiológia

2020 áprilisában az Egyesült Királyságban olyan gyermekeket és serdülőket jelentettek[2 3 4], akiknél egy ritka, **gyermekkori gyulladásos többszervi szindróma** (paediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS) miatt kellett intenzív osztályos kezelést alkalmazni. A későbbiekben az új koronavírus világjárvány által érintett számos országból[5 6 7 8 9 10 11 12 13] jelentettek hasonló eseteket. Hazánkban is diagnosztizáltak már többszervi gyulladásos megbetegedésben szenvedő gyermekeket. [14 15]

A gyermekkori gyulladásos többszervi szindróma incidenciája bizonytalan, de az eddigi adatok alapján ritkán előforduló kórképnek számít. A korábbi adatok alapján a COVID-19-hez köthető gyermekkori többszervi gyulladásos szindrómás esetek megemelkedése az adott országok nagy esetszámmal járó járványhullámának csúcsát követte néhány héttel.[5 9 12] Az aktuális járványügyi helyzetben továbbra is számítani kell a kórkép előfordulására.

A többszervi gyulladásos szindróma kialakulásának kockázata rasszonként és etnikai csoportonként különbözik: fekete és latin-amerikai származású gyermekek aránya a legmagasabb [5 12], az ázsiai gyermekek társadalomban való előfordulásuk arányánál magasabb arányban voltak reprezentálva a többszervi gyulladásos szindrómában szenvedő gyermekek között, noha körükben az előfordulás alacsonyabb, mint az előzőleg említett csoportokban.[16]

**Patofiziológia**

A gyermekkori többszervi gyulladásos szindróma patofiziológiája nem ismert teljesen, de hátterében feltételezhetően a vírusra adott diszregulált immunválasz áll. A klinikai kép átfedést mutat a Kawasaki-betegség, a makrophag aktivációs szindróma és a citokin vihar szindróma néhány hasonló klinikai aspektusával, noha ezektől különböző immunfenotípussal is rendelkezik. A SARS-CoV-2 által kiváltott mechanizmus, ami a rendellenes immunválaszt triggereli, ismeretlen. A posztinfekciózus folyamatot veti fel az a tény, hogy az esetek között vannak PCR pozitív esetek is, de a megbetegedett gyermekek nagyobb részénél a SARS-CoV- 2 szerológiai eredménye mutat pozitívitást.[10] Ezzel cseng egybe az is, hogy az esetek megemelkedésének csúcsa néhány héttel követte az egyes országok járványhullámának csúcsát.

A betegeknél észlelt tünetek és klinikai jelek atípusos Kawasaki-megbetegedéshez és a toxikus shock szindrómához hasonlóak. A Kawasaki-kórral közös tünetek pl. a tartós láz, kardiális érintettség, de jelentős különbség például az érintett korosztály: a medián életkor magasabb, leginkább az 5 éven felülieket érinti.

Az Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (ECDC) májusban kiadott elemzése[17] alapján alapján minden gyermeknek **elhúzódó láza** volt, a kórkép jellemző tünete még a **hasi fájdalom vagy egyéb gastrointestinális panasz** (50-60%), **conjunctivitis, kiütés és irritábilitás**. Egyes esetekben **shock** is előfordult, általában myocardiális eredettel. Noha a néhány esetben légzőszervi tünet is megjelent, a nehézlégzés általában az egyidejű shockkal állt összefüggésben. A megbetegedések a SARS-CoV-2 fertőzéssel időben összefüggésbe hozhatók voltak (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-COV-2 [PIMS TS]). Néhány gyermek SARS-CoV-2 PCR pozitív volt, másoknak SARS-CoV-2 specifikus IgG ellenanyaguk volt. A gyermekek vagy a velük egy háztartásban lakók anamnézisében fellelhető volt vagy COVID-19 megbetegedés vagy COVID-19-nek megfelelő tünetek. Emelkedett gyulladásos paraméterek jellemezték a kórképeket: neutrophilia lymphopeniával, szignifikáns CRP, D-dimer, IL-6 és ferritin emelkedés, hypoalbuminaemia. A gyermekkori többszervi gyulladásos szindróma tünetei 2-4 héttel a COVID-19 fertőzés után jelentkeznek.[18 19]

A megbetegedéseket túlnyomórészt intravénás immunglobulinnal kezelték, de jelentettek antibiotikum, methylprednisolon, heparin, tocilizumab használatot is. Néhány esetben intenzív osztályos kezelésre is szükség volt vasopressor terápia és lélegeztetés alkalmazásával, ritkán extrakorporális membrán oxigenizációval.

**WHO előzetes esetdefiníció**

A WHO előzetes esetdefiníciója az eddig jelentett gyermekek megbetegedéseinek klinikai és laboratóriumi jellemzőit tükrözi és elősegíti, hogy a betegeknél időben megkezdődhessen a terápia. A típusos vagy atípusos Kawasaki-szindrómás vagy toxikus shock szindrómás gyermekek esetében a SARS-CoV-2 fertőzéssel időben összefüggő többszervi gyulladásos szindróma megfontolása indokolt:

Azon 0-19 éves gyermekek és serdülők esetén, akiknél **≥3 napos láz** áll fenn, és teljesül **két kritérium** az alábbiak közül:

a.) kiütés vagy kétoldali, nem gennyes conjunctivitis vagy mucocutan gyulladásos jelek (száj, kéz vagy lábfej érintettsége)
b.) hypotensio vagy shock
c.) mycardialis diszfunkció jelei, pericarditis, valvulitis vagy coronaria eltérés (ideértve echocardiográfiás eltéréseket vagy emelkedett troponin/NT-proBNP szintet)
d.) coagulopathia igazolása (PT, PTT, emelkedett D-dimer alapján)
e.) akut gasztrointesztinális panaszok (hasmenés, hányás vagy hasi fájdalom)

**ÉS**

Emelkedett gyulladásos paraméterek, mint süllyedés, CRP vagy procalcitonin.

**ÉS**

egyéb nyilvánvaló mikrobiális eredetű gyulladás hiánya, ide értve a bakteriális szepszist, Staphylococcus és Streptococcus shock szindrómát.

**ÉS**

COVID-19 megbetegedés bizonyítéka (RT-PCR, antigén teszt vagy pozitív szerológia eredmény) vagy valószínű kapcsolat COVID-19 beteggel.

A **klasszikus Kawasaki-szindróma** kis és közepes artériákat érintő akut szisztémás vasculitis, mely jellemzően az 5 éven aluliakat érinti. A diagnózis klinikai tüneteken alapul: az elhúzódó lázas állapot mellett (>5 nap) legalább négy tünetnek jelen kell lennie az alábbi ötből:

a.) kétoldali, nem gennyes conjunctivitis,
b.) ajak- és szájnyálkahártya elváltozásai (cheilitis, belövellt garat diffúz szájnyálkahártya lobbal, málnanyelv),
c.) diffúz, polimorf exanthema törzsön,
d.) kéz-lábháti ödéma, tenyér-, talp erythema, későbbi hámlás,
e.) nyaki nyirokcsomó megnagyobbodás (legalább egy nyirokcsomó > 1,5 cm).

A betegség jelentőségét elsősorban a kardiális szövődmények adják, akut szakaszban pericarditis, valvulitis, myocarditis alakulhat ki. szubakut fázis jellegzetes szövődménye a coronaria aneurysma, mely halálhoz is vezethet. Kardiális szövődmények a kezeletlen betegek 25%-ban fordulnak elő.

Az **inkomplett Kawasaki-szindróma** feltételei legalább öt napos láz, további 2 vagy 3 klinikai feltétel fennállása mellett fennálló jellegzetes laboratóriumi és/vagy echocardiographiás eltérések.[20]

Az **atípusos Kawasaki-szindrómát** a láz mellett ritkábban megjelenő tünetek jellemzik, mint pl. arthritis, arthalgia, aszeptikus meningitis, hepatitis, mastoiditis, hányás, hasmenés, hasi fájdalom.[21]

A Kawasaki-szindróma első vonalbeli terápiája magas dózisú intravénás immunglobulin és acetylszalicilsav. Refrakter esetekben második IVIG infúzió mellett szteroid és biológiai terápiát (anti-TNF monoklonális ellenanyagok és anti-cytokin terápia) is alkalmaznak a gyulladás elleni küzdelemben.

Noha a Kawasaki-szindróma etiológiája ismeretlen, a rendelkezésre álló bizonyítékok támogatják azt a hypotézist, hogy a betegség patogenezise szorosan összefügg egy fertőző ágensre adott diszregulált immunválasszal, ami később alakulhat ki. A gyulladásos reakció mértékét a genetikai háttér is befolyásolja, ami miatt csak korlátozott számban alakul ki a gyermekekben Kawasaki-betegség a fertőző stimulusra.

**Összefoglalás**

A gyermekkorban előforduló súlyos manifesztációjú COVID-19 fertőzés ritka. Ezen kevés súlyos megbetegedés között is alacsony arányú szövődmény az újonnan felfedezett, SARS-CoV-2 fertőzéssel időben összefüggésbe hozható gyermekkori többszervi gyulladásos szindróma. A betegség korai felismerése miatt a kórkép tüneteinek ismerete kiemelten fontos, mely lehetővé teszi a beteg megfelelő egészségügyi ellátóhelyre történő gyors felvételét és az azonnali kezelés megkezdését, csökkenti a hosszú távú szövődmények kockázatát. A többszervi gyulladásos szindróma kapcsán feltételezik, hogy a SARS-CoV2 fertőzésre adott késői reakcióként jelenhet meg, mint egy kórokozóra adott immunválasz diszreguláció. Ebből következően a SARS-CoV-2 PCR pozitivitás nem jelent feltétlenül támaszt a kórkép felismerésben. A kezdeti feltételezések szerint a többszervi gyulladásos szindróma COVID-19 fertőzéssel való kapcsolata azon alapul, hogy a kivizsgálás megkezdésekor a betegek többségének COVID-19 szerológiai eredménye pozitív. Az egyes országokban észlelt járványhullámok csúcsát néhány héttel követő többszervi gyulladásos szindrómás esetek megemelkedése egybeesik a szerzett immunitás kialakulásához szükséges 3-4 héttel, ami arra utal, hogy a kórkép a vírus posztinfekciós szövődményét képviselheti inkább, mint akut infekciót. Gyermekek körében gyakoribb lehet a tünetmentes fertőzés, és sok esetben a többszervi gyulladásos szindróma 2-4 héttel a tünetek lecsengése után jelentkezik. Ezért a Kawasaki-szindrómás betegeket diagnosztizáló és kezelő orvosoknak ismerniük kell a többszervi gyulladásos szindróma COVID-19 fertőzéssel való lehetséges kapcsolatát, még a COVID-19-hez hasonló tünetek hiányában is. A kezelőorvosnak javasolt a gyermek betegek COVID-19 irányú diagnosztikájáról gondoskodnia az eset felderítése céljából.

*Készült a Nemzeti Népegészségügyi Központ Járványügyi és Védőoltási Surveillance Osztályán.*

**Felhasznált irodalom:**

WHO Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 Scientific Brief 15 May 2020

https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19

Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children

https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf

Szalka, Tímár, Ludwig, Mészner: Infektológia, 2005.

---

[1] 50. heti ECDC heti surveillance jelentés (2020.12.13.): https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/weekly-surveillance-report

[2] Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395: 1607-1608 https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931094-1

[3] Paediatric Intensive Care Society (PICS) Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi system inflammatory disease https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf

[4] COVID-19-Paediatric-multisystem- inflammatory syndrome-20200501.pdf (rcpch.ac.uk)

[5] Dufort EM et al Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State N Engl J Med. 2020;383(4):347. Epub 2020 Jun 29. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021756

[6] Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment

[7] 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; 142: 429-436

[8] 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; 369m2094

[9] Verdoni L 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 Jun 6;395(10239):1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31103-X/fulltext

[10] Whittaker E et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 2020 Jul 21;324(3):259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/276720

[11] Cheung, Eva W et al. "Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City." JAMA vol. 324,3 (2020): 294-296. doi:10.1001/jama.2020.10374

[12] Feldstein LR, et al Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med. 2020;383(4):334. Epub 2020 Jun 29.

[13] Webb K et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in South Africa. Lancet Child Adolesc Health. 2020 Oct;4(10):e38

[14] Dr. Fekete Ferenc, Heim Pál Kórház személyes közlés

[15] https://semmelweis.hu/hirek/2020/11/27/diagnosztizaltak-a-semmelweis-egyetemen-az-elso-koronavirus-okozta-sokszervi-gyulladast-gyermeknel/

[16] Davies, Patrick et al. "Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study." *The Lancet. Child & adolescent health* vol. 4,9 (2020): 669-677. doi:10.1016/S2352-4642(20)30215-7

[17] https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf

[18] https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-14-mai-2020

[19] Morand, A.; Urbina, D.; Fabre, A. COVID-19 and Kawasaki Like Disease: The Known-Known, the Unknown-Known and the Unknown-Unknown. *Preprints* **2020**, 2020050160 (doi: 10.20944/preprints202005.0160.v1).

[20] Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000484

[21] Rapporto ISS COVID-19 • n. 29/2020 Interim guidance on Kawasaki disease and acute multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents in the current emergency scenario of SARS-CoV-2 infection ISS COVID-19 Rare Diseases Working Group 2020. május 21.