

UNIVERSITY HOSPITAL BRNO
FACULTY OF MEDICINE
MASARYK UNIVERSITY



DEPARTMENT OF **PAEDIATRIC**
ANAESTHESIOLOGY
AND INTENSIVE CARE MEDICINE

PIMS – imunitní systém v nesnázích

Věra Nečasová

F FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

MUNI
MED

Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee

Jaime Fernández-Sarmiento ,¹ Daniela De Souza,² Roberto Jabornisky,³ Gustavo Ariel Gonzalez,⁴ Maria del Pilar Arias López,⁵ Gladys Palacio⁶



Definice RCPCH - Královská vysoká škola pediatrie a dětského zdraví

1. Dítě s přetrvávající horečkou, zánětem (neutrofilie, zvýšený C reaktivní protein (CRP) a lymfopenie) a důkazy dysfunkce jednoho nebo více orgánů (šok, srdeční, respirační, renální, gastrointestinální nebo neurologická porucha) s dalšími rysy. To může zahrnovat děti splňující úplná nebo částečná kritéria pro Kawasakiho nemoc.
2. Vyloučení jakékoli jiné mikrobiální příčiny, včetně bakteriální sepse, stafylokokové nebo streptokokové šokové syndromy, infekce spojené s myokarditidou, jako je enterovirus (čekání na výsledky těchto vyšetření by nemělo zdržovat vyhledání odborné pomoci).
3. Testování SARS-CoV-2 PCR může být pozitivní nebo negativní.



Definice CDC - Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí

1. Jedinec ve věku < 21 let s horečkou, laboratorními známkami zánětu a známkami klinicky závažného onemocnění vyžadující hospitalizaci s multisystémovým (>2) postižením orgánů (kardiální, renální, respirační, hematologické, gastrointestinální, dermatologické nebo neurologické).
2. Žádné alternativní věrohodné diagnózy.
3. Pozitivní na současnou nebo nedávnou infekci SARS-CoV-2 pomocí RT-PCR, sérologie nebo antigenního testu, nebo expozice COVID-19 během 4 týdnů před nástupem příznaků.



Definice WHO - Světová zdravotnická organizace

Děti a dospívající ve věku 0–19 let s horečkou > 3 dny.

A dva z následujících:

1. Vyrážka nebo oboustranná nehnisavá konjunktivitida nebo mukokutánní známky zánětu (ústa, ruce nebo nohy).
2. Hypotenze nebo šok.
3. Charakteristiky dysfunkce myokardu, perikarditidy, valvulitidy nebo koronárních abnormalit (včetně ECHO nálezů nebo zvýšeného troponinu/NT-pro BNP).
4. Průkaz koagulopatie (pomocí PT, PTT a zvýšených D-dimerů).
5. Akutní gastrointestinální potíže (průjem, zvracení nebo bolesti břicha).



Caring for Critically Ill Children With Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections' Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care

Peter C. Rimensberger, MD¹ Martin C. J. Kneyber, MD, PhD, FCCM^{2,3} Akash Deep, FRCPCH⁴ Mehak Bansal, DNB⁵ Aparna Hoskote, MD⁶ Etienne Javouhey, MD, PhD^{7,8} Gilles Jourdain, MD⁹ Lynne Latten, RD¹⁰ Graeme MacLaren, MB BS, MSc, FCCM^{11,12} Luc Morin, MD¹³ Marti Pons-Odena, MD, PhD^{14,15} Zaccaria Ricci, MD¹⁶ Yogen Singh, MD¹⁷ Luregn J. Schlapbach, MD, PhD, FCICM^{18,19} Barnaby R. Scholefield, MD, PhD^{20,21} Ulrich Terheggen, MD, PhD²² Pierre Tissières, MD, DSc²³ Lyvonne N. Tume, RN, PhD²⁴ Sascha Verbruggen, MD, PhD²⁵ Joe Brierley, FRCPCH²⁶ on behalf of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) Scientific Sections' Collaborative Group



Onemocnění dýchacích cest nebo plic související s COVID-19

Virové testování:

výtěr z nosu na SARS-CoV2 neg. nebo poz. (koinfekce s jinými respiračními viry nevyklučují infekci SARS-CoV2)

Laboratorní vlastnosti:

CRP ↑

Neutrofilie, lymfopenie (nepovinné)

Klinické příznaky :

Respirační onemocnění, ev. gastrointestinální prodrom, bolest hlavy, horečka, kašel, ev. ztráta čichu nebo chuti

(Broncho-)pneumonie,
normální srdeční funkce

Specifická léčba:

+/- Remdesivir (v závažných případech vyžadujících péči na JIP, včasné zahájení léčby)
+/- Kortikosteroidy (těžké protražované ARDS)



MIS/PIMS-TS

Testování na viry:

výtěr z nosu na SARS-CoV2 často negativní
protilátka (igG) pro SARS-CoV2 většinou pozitivní

Laboratorní vlastnosti:

CRP ↑↑, lymfopenie, Feritin ↑, BNP ↑↑, Troponin ↑, (D-Dimer ↑)

Klinické příznaky:

Dlouhotrvající vysoká horečka, často bolest břicha/nepohodlí (+/- mezenteriální lymfadenitida),
+/- šok (vazoplegický nebo kardiogenní) +/- dilatace/aneuryzma koronární tepny

Srdeční selhání

(dysfunkce LV)S koronární dilatací
nebo bez ní

Specifická léčba:

IVIIG

Kortikosteroidy

ev. IL-1 ra (Anakinra)

nebo IL-6 ra (Tocilizumab)

Profylaktická antikoagulace

(LMWH)(terapeutická

antikoagulace, pokud Průkaz

trombózy popř. tromboembolická

nemoc , nebo pokud

D-Dimer →2000 ng/ml)

Vasoplegický šok

Normální srdeční funkce, bez
koronární dilatace

Specifická léčba:

ev. IL-1 ra (Anakinra)

nebo IL-6 ra (Tocilizumab)

Profylaktická antikoagulace

(LMWH)(terapeutická

antikoagulace, pokud Průkaz

trombózy popř.

tromboembolická nemoc ,

nebo pokud

D-Dimer →2000 ng/ml)

Normální srdeční funkce
koronární tepna
dilatace nebo aneurysma

Léčba podle pokynů KD:

Aspirin

IVIIG

+/- Kortikosteroidy

+/- antagonist TNF-
a(Infliximab)

American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2

Lauren A. Henderson,¹  Scott W. Canna,² Kevin G. Friedman,¹ Mark Gorelik,³ Sivia K. Lapidus,⁴ 
Hamid Bassiri,⁵  Edward M. Behrens,⁵  Anne Ferris,⁶ Kate F. Kernan,⁷ Grant S. Schulert,⁸  Philip Seo,⁹
Mary Beth F. Son,¹ Adriana H. Tremoulet,¹⁰ Rae S. M. Yeung,¹¹  Amy S. Mudano,¹² Amy S. Turner,¹³ 
David R. Karp,¹⁴  and Jay J. Mehta⁵



Does the child have ALL of the following?

- 1) Unremitting fever $>38^{\circ}\text{C}$
- 2) Epidemiologic link to SARS-CoV-2¹
- 3) At least 2 suggestive clinical features²
 - Rash
 - Gastrointestinal symptoms
 - Edema of hands/feet
 - Oral mucosal changes
 - Conjunctivitis
 - Lymphadenopathy
 - Neurologic symptoms

Yes

No

Have other causes that could explain the presentation been considered in the evaluation?

No

There is considerable overlap in the clinical features of MIS-C and other fever and rash syndromes and a comprehensive assessment of other, non-MIS-C, etiologies is imperative.

Continue a diagnostic evaluation as per standard of care and monitor for MIS-C features, particularly if there is an epidemiologic link to SARS-CoV-2.

Yes

Consider child under investigation for MIS-C.

No

Does the child have shock of unclear etiology?

Yes

Complete full diagnostic evaluation (**tier 1 and 2**) for MIS-C.

Do the results show ALL of the following?

- 1) CRP ≥ 5 mg/dl or ESR ≥ 40 mm/hour
- 2) At least 1 suggestive laboratory feature
 - ALC $< 1,000/\mu\text{l}$
 - Platelet count $< 150,000/\mu\text{l}$
 - Na < 135 mmoles/liter
 - Neutrophilia
 - Hypoalbuminemia

No

Start tiered diagnostic evaluation for MIS-C.

→

Send **tier 1** screening evaluation: CBC, CMP³, ESR, CRP, and SARS-CoV-2 PCR and/or serologies.

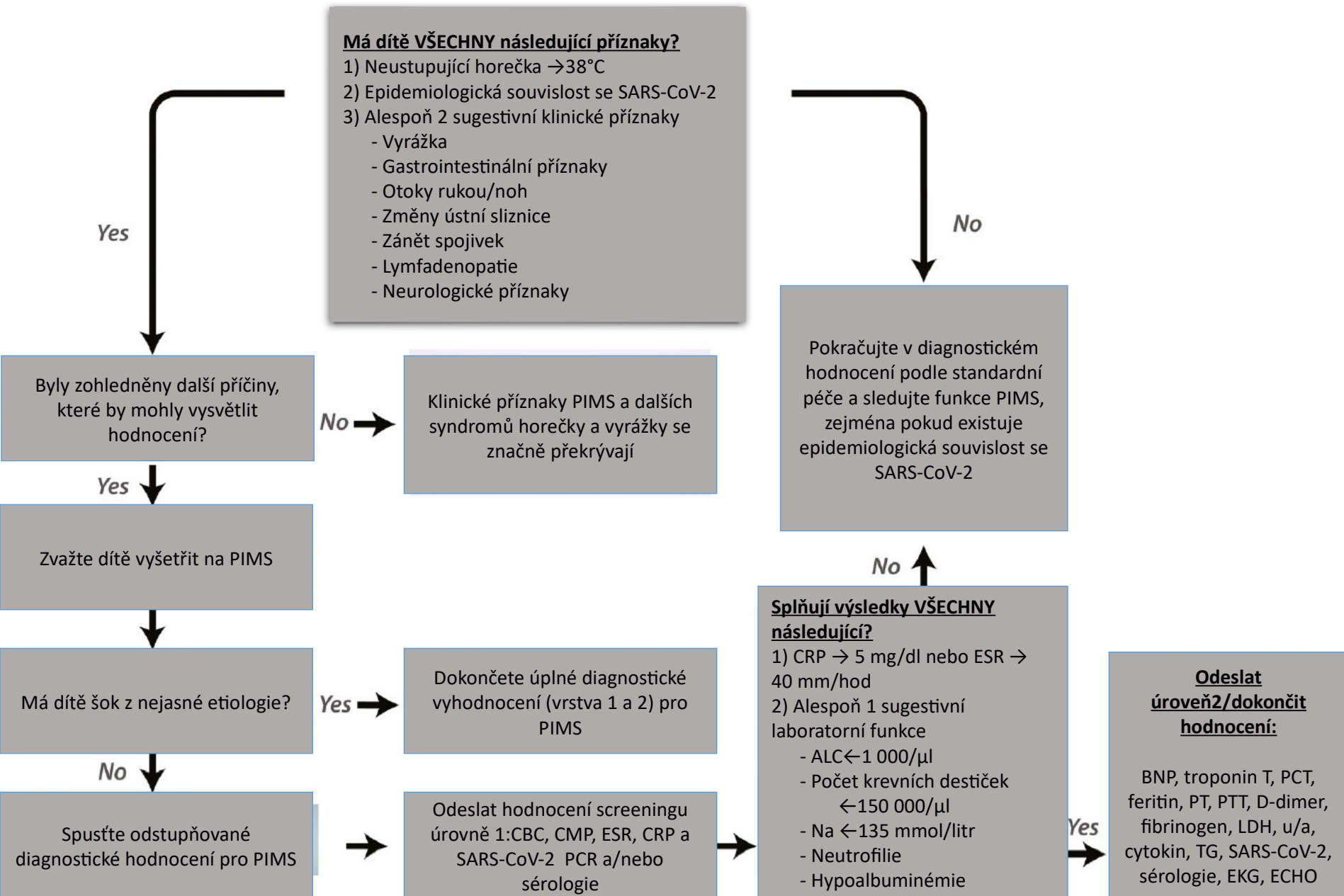
→

Yes

Send **tier 2**/complete evaluation:

BNP, troponin T, procalcitonin⁴, ferritin, PT, PTT, D-dimer, fibrinogen, LDH, u/a, cytokine panel⁴, triglycerides, SARS-CoV-2 serology⁵, blood smear⁴, EKG, echocardiogram





PIMS-TS

- ❖ závažné imunitně podmíněné onemocnění dětí vázané na předchozí infekci SARS-CoV-2
- ❖ častěji u chlapců (59%) než u dívek
- ❖ nejčastější komorbidity – obezita (25%), astma (4%)
- ❖ incidence není přesně známa
- ❖ ohrožené děti v rozmezí 8 až 11 let
- ❖ 70% dětí bez předchorobí
- ❖ tři ze čtyř dětí vyžadují přijetí na ICU

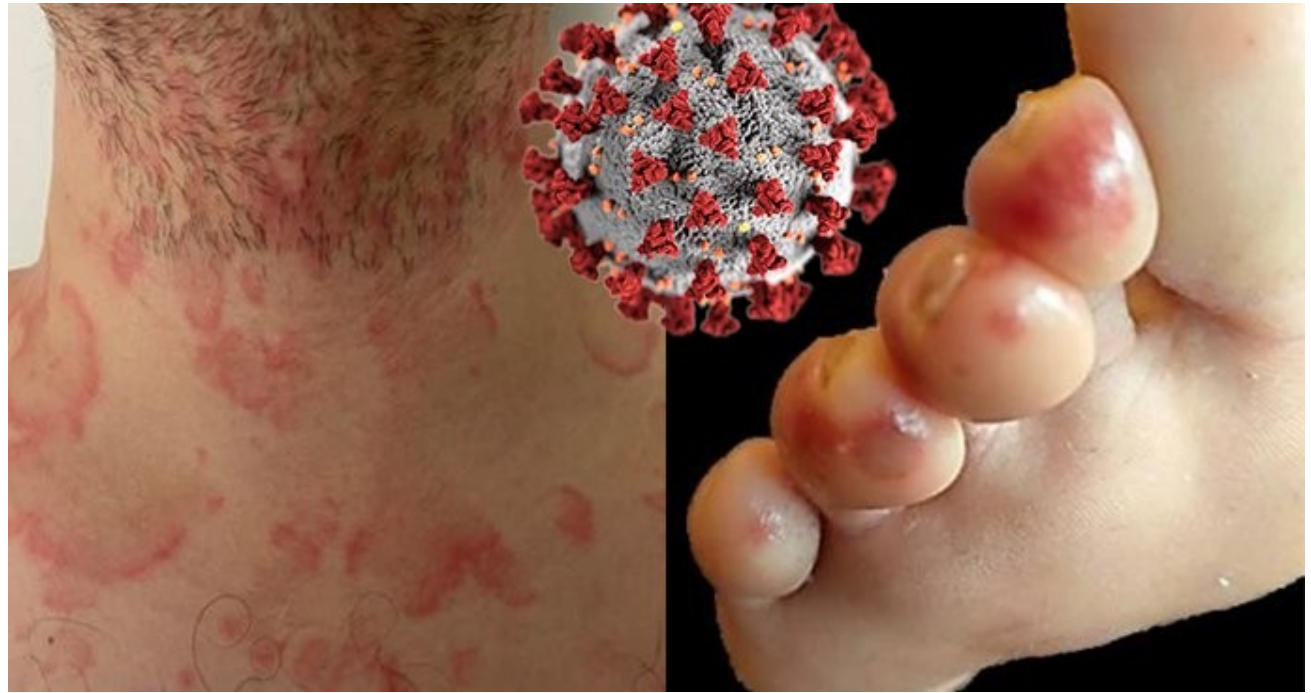


Kdy uvažovat o PIMS-TS

- ❖ přetrvávající horečka
- ❖ příznaky podobné Kawasakiho chorobě (vyrážka, konjunktivitida, postižení sliznic)
- ❖ systémové příznaky se známkami šoku
- ❖ zvracení, průjem, bolesti břicha







Diagnostika

Laboratoř

Elevace zánětlivých markerů

CRP	90 – 100%
PCT	80 – 95%
IL-6	80 – 100%
Fibrinogen	80 – 100%
D-dimery	67 – 100%
Ferritin	55 – 76%



(*) (kluckjoz)		(c.dokl. :*)							
Vyšetření	Jedn.	2020	2020	2020	2020	2020	2020	2020	2020
		13.11 05:10	13.11 00:54	12.11 10:14	12.11 05:00	12.11 00:50	11.11 20:06	11.11 19:55	11.11 19:49
P	mmol/l				1.44				1.37
Mg	mmol/l				1.04				1
Osmol.	mmol/kg	297			295				284
Bi-celk.	umol/l	21.9			26.4				20.9
ALT	ukat/l	0.95			1.58				2.16
AST	ukat/l	0.86			1.25				1.8
GGT	ukat/l								
AMS	ukat/l								0.58
LD	ukat/l				4.02		5.67		
CK	ukat/l						0.46		
Myoglob.	ug/l								
Trop.T	ng/l								
CB	g/l								61.9
Albumin	g/l	28.1			30.5				33.1
Glukóza	mmol/l								
CRP	ng/l	165.6			154				164.6

F2 Podrobně F7 F8 PoUp PoDn Pohyb Esc Přeruš | Tisk

Diagnostika

Laboratoř

Krevní obraz

Lymfocytopenie	80 – 95%
Neutrofilie	68 – 90%
Anémie	70%
Trombocytopenie	31 – 80%



2020	2020	2020	2020	2020	2020	2020	2020	2020
2020	2020	2020	2020	2020	2020	2020	2020	2020
15.10	15.10	15.10	14.10	14.10	14.10	14.10	14.10	14.10
17:15	05:15	05:15	17:15	17:15	12:53	12:53	12:53	19
Vyšetření	Jedn.							
Nedif.blasty	%							
Normoblasty mikro.	/100 >							
Hodnocení morfo.L>								
Morfologie ERY								
Morfologie PLT								
Schistocytu	/1000>							
Protrombin.čas	INR	1.24	1.31	1.48	1.47			
Protrombin.čas	R	1.23	1.29	1.45	1.44			
Fibrinogen	g/L	4.36	4.9	5.55	6.04			
aPTT -ratio	R	1.11	1.3	1.47	1.15			
Trombinový čas	R	0.93	0.97	1.1	1.06			
Trombinový čas	s	16.5	17.2	19.5	18.7			
AT III	%	74	70	66	69			
D-Dimery(LIA)	ng/L >	4.62	6.15	> 35	> 35			
Komentář								
Neznamé vyšetření								opako

F2 Podrobně F7 F8 PgUp PgDn Pohyb Esc Přeruš I Tisk V Vyp/Zap

Wyšetření	Jedn.	2020 13.11 05:10	2020 12.11 17:00	2020 12.11 05:00	2020 12.11 05:00	2020 11.11 23:34	2020 11.11 23:34	2020 11.11 19:52	2020 11.11 19:50
IPF	%	9.6							12.3
IPF	x10 ⁹ >	8.2							4.1
H-IPF	%	3.2							4.4
Leukocyty	x10 ⁹ >	19.2	9.79	7.43		7.41			4.86
Erytrocyty	x10 ¹² >	3.58	3.47	3.77		3.64			3.49
Hemoglobin	g/L	108	105	113		108			105
Hematokrit	L/L	0.31	0.29	0.32		0.31			0.29
Střední objem ERV	fL	85.2	82.6	84.1		84.1			82.5
Trombocyty	x10 ⁹ >	85	70	60		65			33
Stř. množství HGB >	pg	30.2	30.3	30		29.7			30.1
Prům. koncent. HGB >	g/L	354	362	356		353			365
Šíře distribuce E >	%	12.3	12.2	12.2		12			11.9
Střední objem PLT	fL	12.5	12.7	12.3		12.4			13.1
Trombocytový hema >	mL/L	1.2	0.9	0.7		0.8			0.6
Šíře distribuce P >	fL	15.3	15.8	15.1		14.1			14.3
Neutrofily %	%	91.8		87.7					76.1

F2 Podrobně F7 F8 PgUp PgDn Pohyb Esc Přeruš I Tisk V Vyp/Zap

Diagnostika

Laboratoř

Elevace kardiomarkerů

Troponin	50 – 90%
NT-pro-BNP	73 -90%



CB	g/l		62.7
Albumin	g/l	29	35.1
Glukóza	mmol/l		
Cholest.	mmol/l		2.6
TG	mmol/l		1.54
CRP	ng/l	175.2	199.1
Prokalc.	ug/l		
C3	g/l	1.22	
C4	g/l	0.15	
Laktát	mmol/l		
Feritin	ug/l	326	214
TIBC	ug/l		
Fe	umol/l		
TSH	mU/l		
FT4	pmol/l		
NTproBNP	ng/l		19531

Diagnostika

Laboratoř

Ostatní

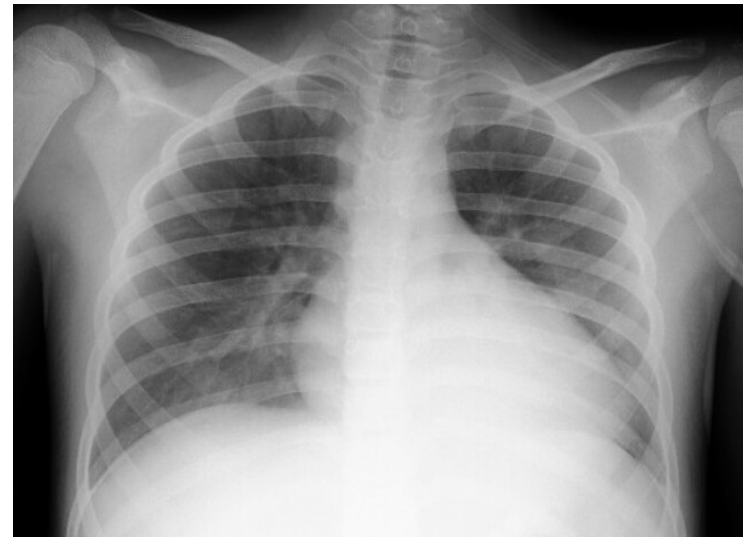
↑ jaterní enzymy	62 -70%
↑ laktátdehydrogenéza	10 – 60%
↑ TAG	70%
↓ albumin	48 – 95%
hyponatrémie	



Diagnostika

Zobrazovací metody

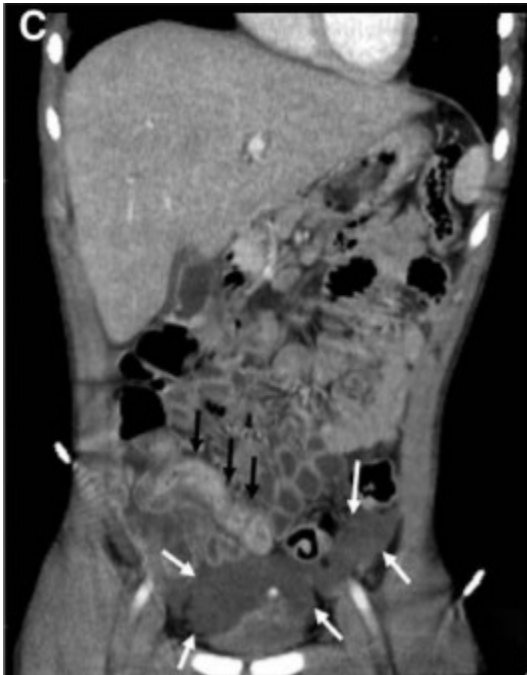
Hrudník



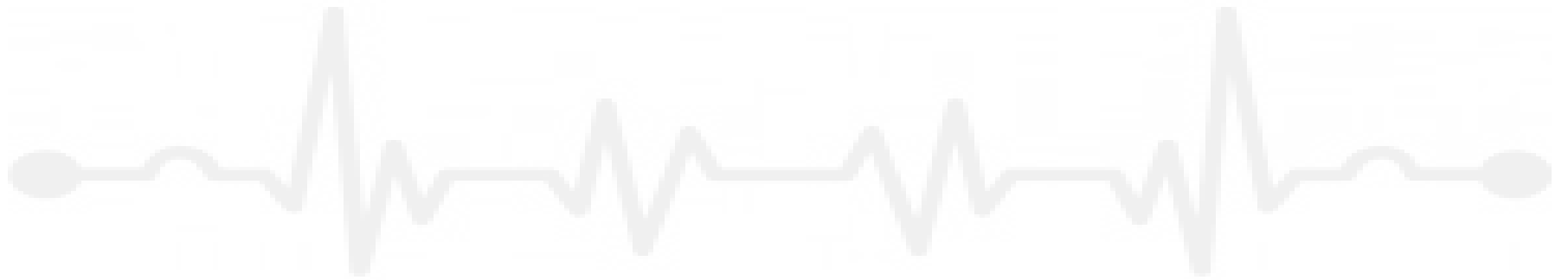
Diagnostika

Zobrazovací metody

Břicho



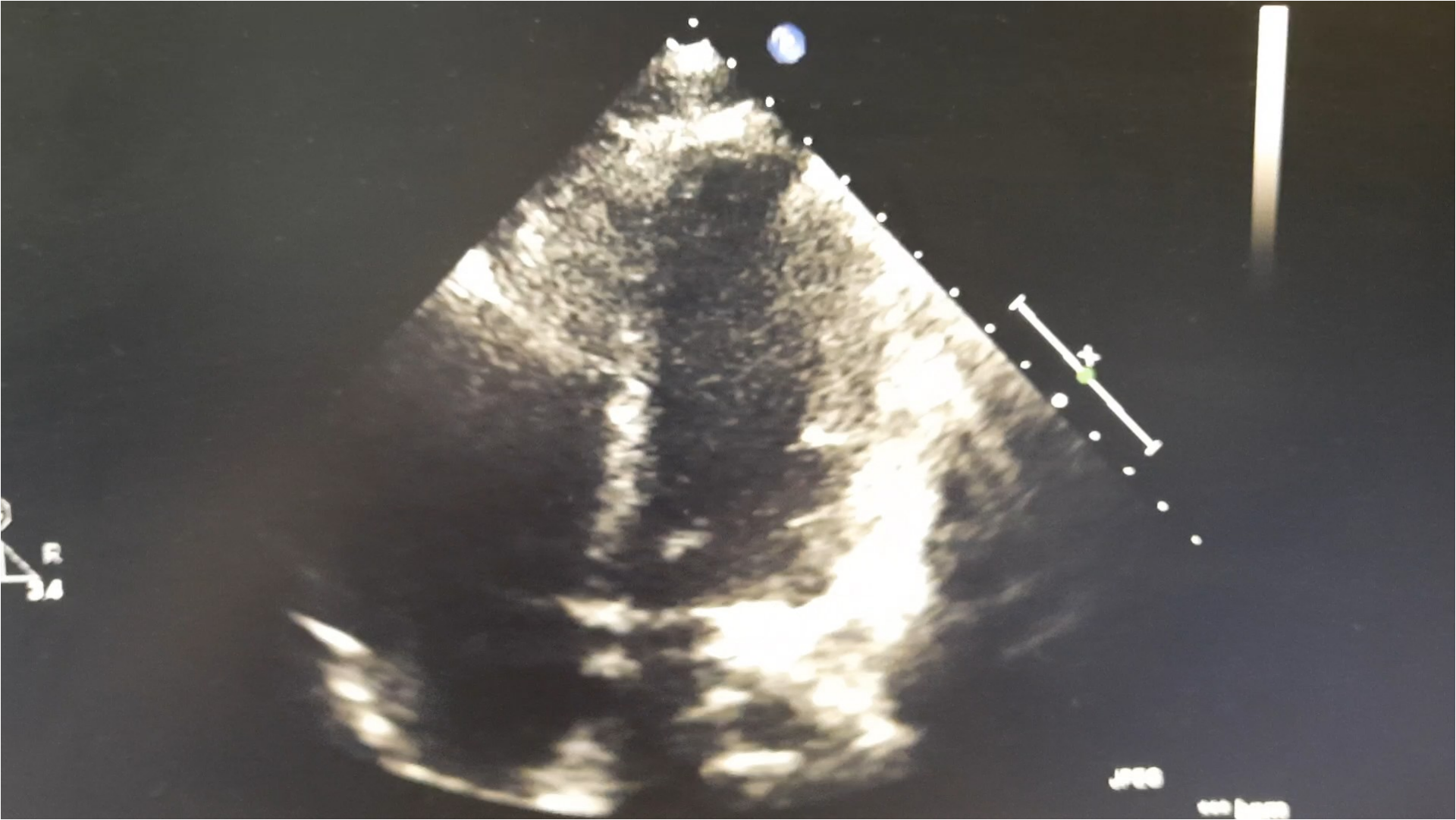
Diagnostika



Kardiologické vyšetření

EKG, ECHO ev. CT/MR





Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí

**(PIMS-TS, Paediatric inflammatory multisystem syndrome
temporally associated with SARS-CoV-2)**

Doporučený postup České pediatrické společnosti ČLS JEP

Autoři: doc. MUDr. Filip Fencel, Ph.D., MUDr. Michaela Šibíková, MUDr. Jan David, Ph.D. Oponenti: doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D., prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.



Závěr

PIMS-TS

- postihuje zdravé děti bez komorbidit
- typické je multiorgánové postižení se známkami zánětu
- myslet na PIMS-TS v diferenciální diagnostice u dětí s horečkou neznámé etiologie a významnou elevací zánětlivých markerů
- nezapomínat pátrat po příčině obtíží (sepse, neuroinfekce a další)



Děkuji za pozornost!



UNIVERSITY HOSPITAL BRNO
FACULTY OF MEDICINE
MASARYK UNIVERSITY



**DEPARTMENT OF PAEDIATRIC
ANAESTHESIOLOGY
AND INTENSIVE CARE MEDICINE**