

PRACA POGŁĄDOWA/REVIEW PAPER

Wieloukładowy zespół zapalny u dzieci okiem alergologa i immunologa

Multisystem inflammatory syndrome in children – allergist and immunologist point of view

Adam Sybilski^{1,2}

¹II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

²Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa, Polska

STRESZCZENIE

Wieloukładowy zespół zapalny u dzieci związany z COVID-19 (MIS-C) jest powikłaniem po zakażeniu wirusem SARS-CoV-2. Może pojawić się kilka tygodni po przejściu zakażenia koronawirusem, nawet jeśli było bezobjawowe. Objawy mogą występować stopniowo w kolejnych dniach choroby, a przebieg może być od łagodnego do ciężkiego. Do najczęstszych objawów MIS-C należą: gorączka powyżej 3 dni, objawy żołądkowo-jelitowe, zmiany skórne. Często występuje wstrząs. Kluczowym patomechanizmem zespołu jest hiperzapalenie i odmienny profil cytokinowy. Aktywacja limfocytów T w MIS-C odbywa się za pośrednictwem superantygeny, którym jest białko S wirusa. Obraz kliniczny oraz immunologiczny profil patofizjologiczny wskazują na podobieństwo MIS-C i zespołu Kawasaki (KD). Związek MIS-C z chorobami alergicznymi nie jest badany, ale można przypuszczać, że będzie on podobny do KD. Wykazano, że przebycie KD nasila alergiczny nieżyt nosa, astmę i atopowe zapalenie skóry. Dzieci, które wcześniej cierpiały na złożone choroby alergiczne (atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa i pokrzywkę), są bardziej narażone na rozwój KD. U dzieci, które wymagały opieki medycznej z powodu chorób alergicznych więcej niż dwa razy w roku, występuje zwiększone ryzyko KD w porównaniu z tymi, które odbyły mniej wizyt lekarskich. Dane dotyczące związku KD z atopią wskazują na konieczność podjęcia badań analizujących MIS-C w tym zakresie.

SŁOWA KLUCZOWE

wieloukładowy zespół zapalny u dzieci, MIS-C, PIMS, zespół Kawasaki, choroby alergiczne, deregulacja immunologiczna.

ABSTRACT

Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 (MIS-C) is a complication following SARS-CoV-2 infection. It may appear a few weeks after coronavirus infection, even if it was asymptomatic. Symptoms may appear gradually in the following days of illness and may be mild to severe in its course. The most common symptoms of MIS-C include fever > 3 days, gastrointestinal symptoms, skin changes. Shock

can often occur. The key pathomechanism of the syndrome is hyperinflammation and an altered cytokine profile. Activation of T lymphocytes in MIS-C is mediated by the superantigen, which is the spike protein of the virus. The clinical picture and the immune pathophysiological profile show similarities between MIS-C and Kawasaki diseases (KD). The relationship of MIS-C with allergic diseases has not been investigated, but by analogy it can be assumed that it will be similar to KD. Allergic rhinitis, asthma, and atopic dermatitis have been demonstrated to increase following KD. Children who have previously suffered from combined allergic diseases (atopic dermatitis, allergic rhinitis, and urticaria) are at an increased risk of developing KD. There is an increased risk of KD in children who had sought medical care for allergic diseases more than twice a year compared to children with fewer medical visits. Data on the relationship of KD with atopy indicate the need to undertake studies analyzing MIS-C in this context.

KEY WORDS

multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C, PIMS, Kawasaki diseases, allergic diseases, immune dysregulation.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP, II Klinika Pediatrii CMKP, CSK MSWIA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, e-mail: asybilski@cmkp.edu.pl

WPROWADZENIE

W pierwszych miesiącach pandemii COVID-19 doniesienia o zakażeniu SARS-CoV-2 u dzieci były uspokajające – stwierdzano niski odsetek zakażeń i kilka ciężkich przypadków [1–4]. Jednak pod koniec kwietnia 2020 roku z Wielkiej Brytanii nadeszły alarmujące informacje o dzieciach z objawami wstrząsu, wieloukładowym zespołem zapalnym oraz cechami choroby Kawasaki, które podejrzewano o związek z ekspozycją na SARS-CoV-2. Ostatecznie tę jednostkę chorobową nazwano w piśmiennictwie wieloukładowym zespołem zapalnym u dzieci (*multisystem inflammatory syndrome in children* – MIS-C) [5, 6]. W nomenklaturze angielskojęzycznej czasami określana jest ona jako *paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19* (PIMS-TS) [7]. W pierwszym opracowaniu opisującym ten zespół pięcioro dzieci z ośmiorga wymagało wentylacji mechanicznej. U jednego dziecka wystąpił olbrzymi tętniak wieńcowy, a jedno dziecko zmarło, co potwierdziło ciężki przebieg tego zespołu i złe rokowanie [6]. Opisy przypadków dzieci z MIS-C wskazywały na ostre, wybitnie nasilone objawy zapalenia wielonarządowego prowadzącego do wstrząsu. Niektóre cechy tego zespołu były podobne do zespołu Kawasaki (*Kawasaki diseases* – KD) i zespołu wstrząsu toksycznego (*toxic shock syndrome* – TSS). Kolejne opisy potwierdziły związek zakażenia SARS-CoV-2 z objawami KD. Wczesne serie przypadków z północnych Włoch wykazały 30-krotny wzrost liczby przypadków KD w 2020 roku w porównaniu

z 5 latami poprzedzającymi pandemię COVID-19. U tych dzieci wystąpiła również ciężka choroba, z niezwykle wysokim odsetkiem zespołu aktywacji makrofagów i wstrząsem. Łącznie 80% dzieci we włoskim badaniu było seropozytywnych pod względem SARS-CoV-2, co wzmacnia domniemaną związek z wcześniejszą infekcją COVID-19 [8].

DEFINICJA

Pomimo wielu badań i opisów dzieci z objawami MIS-C zespół ten jest trudny do zdefiniowania [9]. By pomóc lekarzom i rodzicom w szybkim rozpoznawaniu, właściwej reakcji na początkowe objawy oraz wdrożeniu odpowiedniego postępowania, stworzono kryteria rozpoznania MIS-C. Obecnie funkcjonują kryteria stworzone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), Centers for Disease Control (CDC) oraz brytyjskie Royal College of Paediatrics and Child Health (tab. 1) [9, 10]. Kryteria te bazują na wczesnych opisach serii przypadków u dzieci z ciężkim przebiegiem choroby, co może wpłynąć na przeoczenie łagodniejszych fenotypów MIS-C [9]. Jest to ważne, gdyż do tej pory nie wiadomo, jakie mogą być późne konsekwencje przebycia i nieleczenia skąpoobjawowego MIS-C. Ze względu jednak na konieczność szybkiej reakcji i zgłaszania takich przypadków, te kryteria są szerokie, a to niesie ze sobą możliwość definiowania innych chorób przebiegających z gorączką jako MIS-C. Na podstawie światowych kryteriów przedstawiono również polskie kryteria rozpoznania MIS-C [11].

TABELA 1. Kryteria rozpoznania wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z COVID-19 u dzieci [9–11]

| Parametr | Polskie Towarzystwo Pediatriczne | World Health Organization (WHO) | Centers for Disease Control and Prevention (CDC) | Royal College of Paediatrics and Child Health |
|----------------------------------|---|--|---|---|
| terminologia | wieloukładowy zespół zapalny u dzieci związany z COVID-19 | <i>multisystem inflammatory disorder in children and adolescents</i> | <i>multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)</i> | <i>pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS)</i> |
| wiek | 0–18 lat; najczęściej chorują dzieci w wieku szkolnym, mediana wieku to ok. 9 lat | 0–19 lat | 0–21 lat | populacja pediatryczna |
| powiązanie z infekcją SARS-CoV-2 | dodatni wynik RT-PCR lub testu antygenowego, lub dodatnie przeciwciała w kierunku SARS-CoV-2, lub potwierdzona istotna ekspozycja na COVID-19 w okresie minionych 4–8 tygodni | dowody na zakażenie COVID-19 (RT-PCR, wynik testu antygenowego lub wynik serologiczny) albo prawdopodobny kontakt z pacjentami z COVID-19 | pozytywny test (RT-PCR, serologiczny lub antygenowy) lub niedawne zakażenie SARS-CoV-2; lub ekspozycja na COVID-19 w ciągu 4 tygodni przed wystąpieniem objawów | test SARS-CoV-2 PCR może być dodatni lub ujemny |
| gorączka | brak zdefiniowanych wartości progowych, ale zazwyczaj temperatura ciała wynosi $> 38,5^{\circ}\text{C}$; utrzymująca się co najmniej 3 dni | gorączka > 3 dni | gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$ przez ≥ 24 godzin lub subiektywne objawy gorączki ≥ 24 godzin | utrzymująca się gorączka $> 38,5^{\circ}\text{C}$ |
| cechy kliniczne | objawy ze strony co najmniej dwóch narządów lub układów: z przewodu pokarmowego, układu krążenia, nerwowego, oddechowego, objawy skórno-śluzówkowe, objawy ze strony nerek | <ul style="list-style-type: none"> wysypka lub obustronne nieropne zapalenie spojówek lub objawy śluzówkowo-skrone (ustna, dłonie lub stopy) niedociśnienie lub wstrząs cechy dysfunkcji mięśnia sercowego, zapalenia osierdzia, zapalenia zastawek lub nieprawidłowości wieńcowe (w tym wyniki echokardiografii lub podwyższona troponina/NT-pro-BNP) dowody na koagulopatię (PT, PTT, podwyższone D-dimery) ostre objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, wymioty lub ból brzucha) | <ul style="list-style-type: none"> ciężka choroba wymagająca hospitalizacji zaatakowane dwa lub więcej układów albo narządów (np. sercowy, moczowy, oddechowy, krwiotwórczy, żołądkowo-jelitowy, neurologiczny i skóra) | dowody dysfunkcji jednego lub wielu narządów (wstrząs, zaburzenia pracy serca, układu oddechowego, nerek, przewodu pokarmowego lub objawy neurologiczne) z dodatkowymi cechami, które mogą obejmować dzieci spełniające pełne lub częściowe kryteria KD |
| badania laboratoryjne | podwyższone wartości: CRP, prokalcytoniny, OB, fibrynogenu, LDH, D-dimerów, ferrytyny | podwyższone OB, CRP lub prokalcytonina | jeden lub więcej z następujących parametrów: podwyższone CRP, OB, fibrynogen, prokalcytonina, D-dimer, ferrytyna, LDH lub IL-6, neutrofilia, limfopenia i niskie stężenie albuminy | neutrofilia, podwyższone CRP i limfopenia |

TABELA 1. Cd.

| Parametr | Polskie Towarzystwo Pediatriczne | World Health Organization (WHO) | Centers for Disease Control and Prevention (CDC) | Royal College of Paediatrics and Child Health |
|-------------------------------------|--|--|--|---|
| wykluczenie innych przy- czyn | w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę: • przyczyny infekcyjne i toksyczne, w tym po- socznicę, zespół wstrząsu toksycznego • ostrą chorobę wirusową • ostre zapalenie wyrostka robaczkowego i otrzewnej • choroby układowe tkanki łącznej, choroby rozrosto- we, nieswoiste zapalenia jelit | wykluczenie innych oczywi- stych przyczyn infekcyjnych zapalenia | brak alternatywnej wiary- godnej diagnozy | wykluczenie jakiegokolwiek innej przyczyny infekcyjnej |

OBRAZ KLINICZNY

Najwięcej przypadków MIS-C stwierdza się w ciągu 3–6 tygodni po szczycie występowania zakażeń SARS-CoV-2 w danej populacji. Z obecnie dostępnych danych wydaje się, że MIS-C pojawia się najczęściej średnio po 21–25 dniach od początkowych objawów ze strony układu oddechowego związanych z zakażeniem SARS-Cov-2. W przeważającej liczbie badań odnotowuje się przewagę chłopców, a większość dzieci była wcześniej zdrowa [9]. Chociaż początkowo MIS-C opisano jako zespół pediatryczny, coraz częściej prawie identyczne objawy kliniczne są zgłaszane u dorosłych (MIS-A) [12].

Większość dzieci ma gorączkę (temperatura powyżej 38°C) trwającą kilka dni wraz z innymi objawami, takimi jak drażliwość lub ospałość, ból brzucha, biegunka, wymioty, wysypka, zmiany śluzówkowo-skróne, zapalenie spojówek albo nastrzyknięcie spojówek, powiększony węzeł chłonny na szyi, przekrwione, popękane wargi lub czerwony język, który wygląda jak truskawka, zaczerwienione policzki, opuchnięte dłonie i stopy, które również mogą być czerwone [5, 9, 13]. Wytyczne grupy eksperckiej przy Polskim Towarzystwie Pediatricznym i konsultancie krajowym w dziedzinie pediatrii, oprócz utrzymującej się gorączki > 38,5°C przez co najmniej 3 dni, wskazują na następujące objawy MIS-C:

- z przewodu pokarmowego: silny ból brzucha, wymioty, biegunka,
- z układu krążenia: niedociśnienie, wstrząs, cechy zapalenia mięśnia sercowego,
- w badaniu echokardiograficznym lub w badaniach laboratoryjnych: tętniaki tętnic wieńcowych, płyn w osierdziu, zaburzenia rytmu serca,
- z układu nerwowego: apatia, drażliwość, cechy aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, nie-

dowłady lub porażenia nerwów obwodowych, silny ból głowy, ból głowy o nowym charakterze,

- z układu oddechowego: kaszel, duszność, cechy zapalenia płuc, płyn w opłucnej, ból w klatce piersiowej,
- skórno-śluzówkowe: wysypka (polimorficzna), zapalenie lub nastrzyknięcie spojówek, „truskawkowy język”, suche, czerwone wargi, obrzęki dłoni i stóp,
- objawy ze strony nerek: cechy ostrego uszkodzenia nerek, bezmocz,
- cechy koagulopatii.

Whittaker na podstawie 58 przypadków dzieci z MIS-C zidentyfikował trzy różne typy obrazu klinicznego zespołu [14]:

- 1) uporczywa gorączka i podwyższone markery stanu zapalnego – pacjenci nie mieli cech dysfunkcji narządów, KD ani zespołu wstrząsu toksycznego;
- 2) gorączka wraz z niewydolnością sercowo-naczyniową i podwyższonymi biomarkerami sercowymi – u tych pacjentów przeważały objawy ze strony serca, w tym dysfunkcja lewej komory oraz arytmie; znacząco podwyższone były troponina i NT-pro-BNP (hormon uwalniany przez komórki mięśniowe komór serca podczas wzrostu ich napięcia, przy narastającym obciążeniu – wzrost występuje w przebiegu niewydolności serca);
- 3) pacjenci, u których występują klasyczne objawy KD (spełniali kryteria rozpoznania), czasami z towarzyszącym wstrząsem.

Utrzymująca się gorączka oraz tzw. stan hiperzapalny mogą prowadzić do dysfunkcji wielonarządowej. W takich przypadkach (nawet do 80% dzieci) pacjenci wymagają intensywnej opieki, wentylacji mechanicznej (do 20% chorych) lub pozaustrojowej oksygenacji membranowej (*extra corporeal membrane oxygenation* – ECMO, do 4%) [10]. Powikłania sercowo-naczyniowe, takie jak wstrząs,

zapalenie mięśnia sercowego, pogorszenie czynności serca i poszerzenie tętnicy wieńcowej, są najbardziej widocznymi objawami u pacjentów z MIS-C (od 47% do 100% przypadków) [15]. Biomarkery sercowe, w tym stężenia NT-pro-BNP i troponiny, są niezwykle wysokie i wskazują na niewydolność serca i uszkodzenie mięśnia sercowego w MIS-C. Objawowe zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u 40–80% pacjentów z MIS-C [8, 16, 17]. Dysfunkcja mięśnia sercowego i rozwinięcie się wstrząsu jest znacznie częstsze u dzieci z MIS-C niż w KD [16–18].

CZYNNIKI RYZYKA

Obraz MIS-C jest bardzo różnorodny, dlatego ważne jest, aby zidentyfikować czynniki ryzyka wystąpienia cięższego przebiegu choroby, ponieważ ich zrozumienie może mieć wpływ na rokowanie. W ostatnio opublikowanej analizie dotyczącej 1080 dzieci z MIS-C stwierdzono, że cięższy przebieg, który wiązał się z przyjęciem dziecka na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM), był bardziej prawdopodobny u pacjentów w wieku 6–12 lat (OR = 1,9; 95% CI: 1,4–2,6) i w wieku 13–20 lat (OR = 2,6; 95% CI: 1,8–3,8), w porównaniu z pacjentami w wieku 0–5 lat. Przyjęcie na oddział intensywnej terapii (OIT) było bardziej prawdopodobne u pacjentów z dusznością (OR = 1,9; 95% CI: 1,2–2,9), bólem brzucha (OR = 1,7; 95% CI: 1,2–2,7) oraz ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP), troponiny, ferrytyny, D-dimerów, BNP i NT-pro BNP, interleukiny 6 lub ze zmniejszoną liczbą płytek krwi lub limfocytów. Podobne zależności stwierdzono u pacjentów z niewydolnością serca, wstrząsem i zapaleniem mięśnia sercowego. Nieprawidłowości tętnic wieńcowych były częstsze u chorych ze zmianami śluzówkowo-skórnymi lub nastrzykniętymi spojówkowymi [19]. Podobne czynniki ryzyka wynikały z metaanalizy 56 badań klinicznych obejmujących prawie 80 tysięcy pacjentów z COVID-19 [20]. Identyfikacja znaczących cech demograficznych i klinicznych może pomóc we wczesnym rozpoznaniu i szybkim leczeniu potencjalnie ciężkich postaci MIS-C [19].

ROLA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO W POWSTAWANIU MIS-C

BIAŁKO S WIRUSA SARS-COV-2 JAKO SUPERANTYGEN

Białko S (*spike protein*) wirusa SARS-CoV-2 to glikoproteina, która wyrasta z powierzchni wirusa i tworzy wokół niego specyficzny wieniec przypominający w obrazie mikroskopowym koronę. Pełni ono kluczową funkcję w procesie zakażenia komórek gospodarza. Umożliwia wnikięcie wirusa do wnętrza komórki i jej zainfekowa-

nie. Białko S może zachowywać się jak superantygen, wywołując burzę cytokinową, która powoduje rozwój objawów MIS-C podobnych do zespołu wstrząsu septycznego (TSS). Białko S ma wysokie powinowactwo do receptora *toll-like* (TLR) i podobną strukturę do gronkowcowej enterotoksyny B – superantygeny, który pośredniczy w rozwoju TSS poprzez interakcję zarówno z cząsteczkami TCR, jak i MHC klasy II. Obecnie nie jest jeszcze do końca wyjaśniona oraz potwierdzona rola i droga działania białka S. Sugeruje się, że aktywacja limfocytów T w MIS-C odbywa się za pośrednictwem właśnie superantygeny [21, 22].

ZMIANY IMMUNOLOGICZNE ZACHODZĄCE W TRAKCIE MIS-C

Mimo wielu badań dokładne mechanizmy patogenezyczne oraz immunofenotypowanie MIS-C po zakażeniu SARS-CoV-2 nadal są niejasne [9, 17, 22–25]. MIS-C może być wywołany poprzez rozregulowanie odpowiedzi immunologicznych po infekcji SARS-CoV-2. Wirus, inicjując MIS-C, wywołuje specyficzny szlak immunologiczny, w wyniku odrębnego profilu ekspresji cytokin (tab. 2) [26]. Pierwsze badania nad immunofenotypowaniem dzieci z MIS-C wykazały, że na początku choroby u nieleczonych pacjentów z MIS-C stwierdzano wysokie poziomy wielu cytokin w surowicy, a faza ostra była związana z aktywowanymi neutrofilami i monocytami. Poziomy krążących limfocytów CD4+, CD8+ i $\gamma\delta$ T zmniejszyły się wcześniej w przebiegu MIS-C w porównaniu ze zdrowymi dziećmi dobranymi pod względem wieku, z wyjątkiem limfocytów T CD4+CCR7+ [27, 28]. Chociaż dzieci z MIS-C są w stanie wytworzyć przeciwciała neutralizujące przeciwko SARS-CoV-2, to miały one niższy poziom całkowitej liczby limfocytów B, efektorowych limfocytów B i limfocytów B pamięci niż osoby zdrowe. Po ustąpieniu objawów zespołu obserwowano normalizację układu odpornościowego, a liczba plazmoblastów i limfocytów T-regulatorowych wzrastała. Badania te udowodni-

TABELA 2. Profil cytokin u dzieci z MIS-C na podstawie badania Bagri i wsp. [26]

| Cytokina | Zakres średnich wartości u dzieci | Średnie wartości i zakres u dzieci z MIS-C |
|-----------------------|-----------------------------------|--|
| IL-6 [pg/ml] | 0,02–10 | 59,52 (12,9–194) |
| IL-18 [pg/ml] | 9–812 | 7,59 (0,87–94,89) |
| IL-2 [pg/ml] | 0,03–90 | 8,92 (4,21–53,38) |
| INF- γ [pg/ml] | 0,6–124 | 7,0 (7,0–29,93) |
| TNF- α [pg/ml] | 0,10–98 | 2,5 (2,5–36,25) |

ły zmieniający się obraz immunologiczny w przebiegu MIS-C [25, 27].

Nieprawidłowa aktywacja komórek odpornościowych u pacjentów z MIS-C może wynikać z kilku czynników:

- zakażenie konkretnymi wariantami SARS-CoV-2 może wywołać reakcję hiperzupalną;
- predyspozycje genetyczne wynikające z wariantów w genach kodujących receptory rozpoznające wzorce, receptory Fcy i składniki kaskad sygnałowych odpowiedzi immunologicznej, a także mutacje w genach, takich jak SOCS1, które regulują reakcje zapalne, mogą przyczyniać się do nasilenia odpowiedzi zapalnych na infekcję;
- rozregulowana aktywacja limfocytów z wytwarzaniem IgG odpowiadającym drobnoustrojowym patogenom lub autoantygenom może powodować aktywację komórek wrodzonych, w której pośredniczy kompleks immunologiczny, poprzez przekazywanie sygnału przez receptory Fcy;
- wytwarzanie autoprzeciwciał może również prowadzić do aktywacji dopełniacza i uszkodzenia śródbłonna za pośrednictwem autoprzeciwciał.

Ostatnio opublikowane badania wykazały, że u pacjentów z rozpoznaniem lub prawdopodobnym MIS-C

konsekwentnie stwierdzano podwyższone stężenia IL-6, IL-10 i sIL2R oraz chemokin CXCL5, CXCL11, CXCL1 i CXCL6 w porównaniu z dziećmi bez zespołu [22–24]. Badania te potwierdzają analogiczny profil cytokin jak w KD, co świadczy o podobieństwie patofizjologicznym obu jednostek chorobowych.

U dzieci z MIS-C, u których przez cały czas był obecny wirus SARS-CoV-2, występowały wyższe stężenia cytokin TNF- α , IL-10 i IL-6. Poziom tych cytokin jest również podwyższony w pierwotnym zakażeniu i z objawami COVID-19 z układu oddechowego. Ponadto wyższe stężenia IL-2, sIL2R, IL-10 i IL-6 stwierdzono u pacjentów z MIS-C wymagających opieki na OIOM-ie, co wskazuje na silniejszą lub być może przyspieszoną odpowiedź immunologiczną. Obserwowano również większą liczbę limfocytów T zasiedlających śluzówkę i wyższą ekspresję IL-17 u dzieci z MIS-C w porównaniu z dziećmi bez MIS-C [10]. Taki profil cytokin prozapalnych może przyczyniać się do reakcji hiperzupalnej, pojawienia się objawów klinicznych MIS-C oraz uszkodzenia narządów.

Ostatnie doniesienia wskazują, że za objawy z układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza niewydolność serca, głównie odpowiada reakcja z udziałem IL-6 i IL-8. Ten profil cytokin predysponuje do uszkodzenia serca. Szlaki

TABELA 3. Porównanie MIS-C i KD [22 w modyfikacji autora]

| Parametr | Zespół Kawasakięgo | MIS-C |
|--|---|--|
| demografia: | | |
| wiek | głównie od 6. miesiąca życia do 5. roku życia | głównie 6–11 lat |
| płeć | dominują chłopcy (ok. 1,5) | brak przewagi płci |
| patogeneza: | | |
| przyczyna | nieznana, ale niektóre dane wskazują na prawdopodobną infekcję wirusową lub bakteryjną | początek w ciągu 2–6 tygodni po kontakcie z SARS-CoV-2 |
| charakterystyka immunologiczna: | | |
| podobieństwa | wzrost aktywności IL-1 β + i niedojrzałych neutrofilów | |
| różnice | aktywacja limfocytów T przez konwencjonalny antygen | białko S wirusa SARS-CoV-2 działa jak superantygen, wywołując burzę cytokin |
| | wysoki poziom IL-17 | wysoki poziom IL-15, IFN- γ w ciężkich przypadkach |
| | stosunkowo rzadszy profil cytokin podobny do MAS (<i>macrophage activation syndrome-like cytokine profile</i>) | > 50% pacjentów z MIS-C ma fenotyp cytokin podobny do MAS |
| | limfopenia jest rzadka | limfopenia |
| | nie wykrywa się IgG anti-SARS-CoV-2 | IgG anti-SARS-CoV-2 |
| charakterystyczne objawy kliniczne: | | |
| podobieństwa | zespoły związane z gorączką, wysypką, powiększeniem węzłów chłonnych szyjnych, objawami neurologicznymi, rumień i obrzęk dłoni i stóp | |
| różnice | stosunkowo wysoka częstość występowania naszyknień spojówek i zmian na błonach śluzowych jamy ustnej | stosunkowo wysoka częstość występowania objawów żołądkowo-jelitowych, zapalenia mięśnia sercowego i wstrząsu oraz koagulopatii |

odpowiedzi z IL-6 i IL-8 są bardziej istotne niż inne szlaki prozapalne [17].

PODOBIENSTWA WIELOUKŁADOWEGO ZESPOŁU ZAPALNEGO U DZIECI I ZESPOŁU KAWASAKIEGO

Obraz kliniczny oraz immunologiczny profil patofizjologiczny wskazują na podobieństwa MIS-C i KD, choć pewne różnice epidemiologiczne i symptomatologiczne świadczą, że są to różne zespoły (tab. 3) [22, 26, 29]. Na podstawie danych porównano częstości występowania poszczególnych objawów w tych dwóch zespołach (ryc. 1) i pomimo różnic uzasadnione jest nazywanie wieloukładowego zespołu zapalnego u dzieci związanego z COVID-19 (MIS-C) chorobą podobną do zespołu Kawasaki (*Kawasaki like diseases* – KLD). Nadal jednak istnieją duże różnice między obydwoimi zespołami i pozostaje pytanie, czy MIS-C jest nową jednostką czy KD o ciężkim przebiegu [29]. Pod względem immunopatologii możemy stwierdzić, że profil limfocytów T jest inny u dzieci z KD i MIS-C, a IL-17A powodująca hiperzapalenie w KD nie wywołuje go w MIS-C [30].

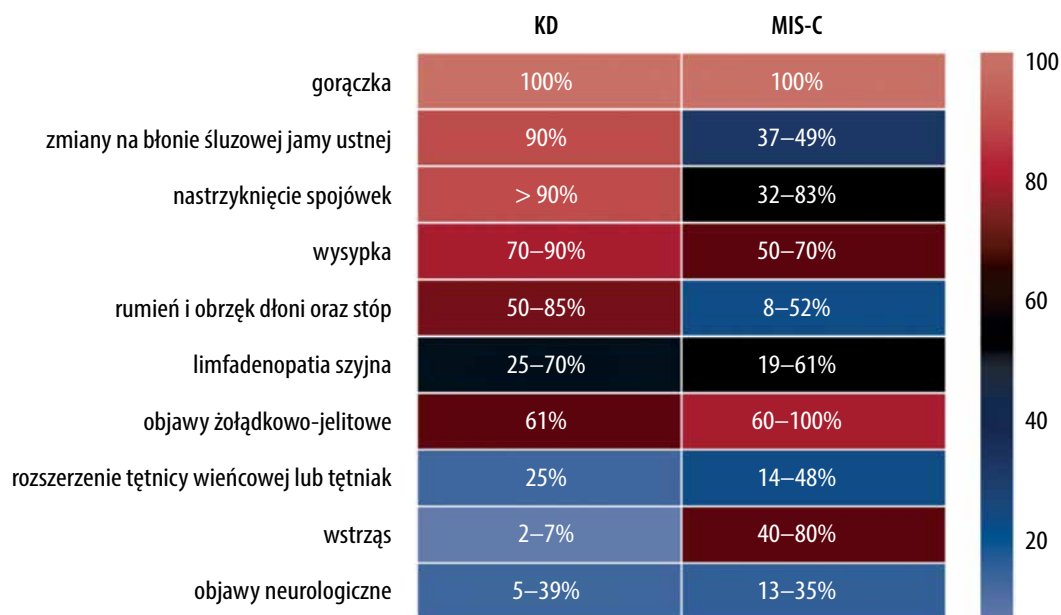
ZESPÓŁ KAWASAKIEGO A CHOROBY ALERGICZNE

Z punktu widzenia alergologa bardzo istotne jest znaczenie innych chorób na pojawienie się lub zaostrzenie schorzeń alergicznych oraz ewentualne wzajemne nasilenie objawów. Obecne dane wskazują, że nie ma związku pomiędzy zakażeniem SARS-CoV-2 i COVID-19

a chorobami alergicznymi [31]. Jednak krótki czas od pojawienia się pierwszych chorych z nowym zespołem MIS-C, niewielka liczba pacjentów (w kontekście epidemiologicznym) oraz brak wystandaryzowanych kryteriów rozpoznania powoduje, że obecnie nie dysponujemy ani jednym badaniem analizującym MIS-C w przypadku chorób alergicznych. Jednak analogie patofizjologiczne, zbliżony profil immunologiczny i wspólne cechy kliniczne MIS-C i KD sugerują, że warto przyjrzeć się zależnościom pomiędzy KD a chorobami alergicznymi, gdyż mogą one być podobne.

Najlepiej potwierdzone jest zwiększone ryzyko rozwoju alergicznego nieżytu nosa u pacjentów po przebyciu KD. Są to dość spójne i wiarygodne dane, a iloraz szans (OR) w różnych badaniach waha się między 1,28 a 2,90 i zależność ta jest znamienne statystycznie [32–36]. Korelacja ta może potencjalnie wynikać ze wzrostu IL-5, eozynofilów i całkowitego IgE u dzieci z KD. Ustalenie, czy inne choroby alergiczne (alergia pokarmowa, zapalenie spojówek, pokrzywka itp.) również nasilają się po KD, wymaga dodatkowych badań [37]. Również do analiz dotyczących astmy (OR pomiędzy 1,03 a 2,919, ale nieznamienne statystycznie) i atopowego zapalenia skóry (OR pomiędzy 0,95 a 9,0) u pacjentów z KD potrzebne są dodatkowe badania i bardziej spójne dane [32–36, 38, 39].

Większą uwagę należy zwrócić na występowanie chorób alergicznych w trakcie i po przebiegu KD. Genetyczna predyspozycja do alergii może być związana z podatnością na wystąpienie kaskady immunologicznej prowadzącej do rozwoju KD. Może to być również związane z zaprogramowaną immunologicznie nadmierną reakcją na takie czynniki drażniące, jak infekcje lub



RYCINA 1. Porównanie częstości występowania objawów klinicznych w MIS-C i KD [22]

wnikanie antygeny ze skóry i błon śluzowych [36]. Wywiad rodzinny obciążony chorobami alergicznymi był znacznie częstszy u dzieci z KD niż w grupie kontrolnej [36]. Prowadzone przez Burnsa i wsp. [40] rodzinne badanie genotypowania pacjentów z KD sugerowało, że zmienność genetyczna w genie IL-4 (-589) odgrywa ważną rolę w patogenezie KD i podatności na tę chorobę. Dzieci, które wcześniej cierpiały na złożone choroby alergiczne (atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa i pokrzywka), są w grupie zwiększonego ryzyka zachorowania na KD zdiagnozowanego w ciągu średnio ok. 3 lat [41]. Dodatkowo stwierdzono, że występuje zwiększone ryzyko rozwoju KD u dzieci, które potrzebowały opieki medycznej z powodu chorób alergicznych więcej niż dwa razy w roku, w porównaniu z tymi, które odbyły mniej wizyt lekarskich. Analiza z podziałem na płeć wykazała istotnie zwiększone skumulowane ryzyko wystąpienia KD w okresie obserwacji u dzieci płci męskiej z atopowym zapaleniem skóry oraz u obu płci w przypadku pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i pokrzywką [41].

Obserwacje te wskazują, że przebycie KD może mieć konsekwencje w przyszłym życiu dzieci i przyczynić się do rozwoju chorób alergicznych. Jak już wspomniano, obecnie nie ma badań oceniających w tym świetle MIS-C, ale dane dotyczące KD wskazują na konieczność podjęcia takich badań.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Sybilski AJ. COVID-19 – co powinien wiedzieć pediatra. *Med Faktów* 2020; 4: 30-7.
- Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663-5.
- Mania A, Pokorska-Śpiewak M, Figlerowicz M, et al. Pneumonia, gastrointestinal symptoms, comorbidities, and coinfections as factors related to a lengthier hospital stay in children with COVID-19 – analysis of a paediatric part of Polish register SARSTer. *Infect Dis* 2021. DOI: 10.1080/23744235.2021.1995628.
- Pokorska-Śpiewak M, Talarek E, Mania A, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1283 pediatric patients with coronavirus disease 2019 during the first and the second wave of the pandemic – results of a multicenter Polish register SARSTer-PED. *Clin Med* 2021; 10: 5098.
- Sybilski AJ. Wieloukładowy zespół zapalny u dzieci a COVID-19. *Pediatr Med Rodz* 2020; 16: 125-6.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: 1607-8.
- Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 133-41.
- 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.
- Roberts JE, Henderson LA. Clinical features of multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33: 378-86.
- Kabeerdoss J, Paliana RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* 2021; 41: 19-32.
- Okarska-Napierała M, Ludwikowska K, Książyk J, et al. Postępowanie z dzieckiem z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązanym z COVID-19. Wytyczne grupy eksperckiej przy Polskim Towarzystwie Pediatrycznym i konsultancie krajowym w dziedzinie pediatrii. *Przegl Pediatr* 2020; 49: 1-9.
- Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 Infection – United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1450-6.
- Young TK, Shaw KS, Shah JK, et al. Mucocutaneous manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 207-12.
- 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.
- 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 Pediatr* 2020; 226: 45-54.
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020; 142: 429-36.
- Chang JC, Matsubara D, Morgan RW, et al. Skewed cytokine responses rather than the magnitude of the cytokine storm may drive cardiac dysfunction in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e021428.
- Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatr* 2020; 224: 141-5.
- Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 323-31.
- Shi Q, Wang Z, Liu J, et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021; 41: 101155.
- Rivas MN, Porritt RA, Cheng MH, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a novel disease that mimics toxic shock syndrome – the superantigen hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 57-9.
- Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17: 731-48.
- Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity* 2021; 54: 1083-95.

24. DeBiasi RL, Harahsheh AS, Srinivasalu H, et al. Multisystem inflammatory syndrome of children: subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing. *J Pediatr* 2021; 237: 125-35.
25. Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17: 75-6.
26. Bagri NK, Deepak RK, Meena S, et al. Outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children temporally related to COVID-19: a longitudinal study. *Rheumatol Int* 2021. doi: 10.1007/s00296-021-05030-y.
27. Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020; 26: 1701-7.
28. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell* 2020; 183: 982-95.
29. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr* 2021; 17: 335-40.
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.
31. Kiriazopoulos D, Drikos I. Impact COVID-19 infection in childhood asthma. Review study. *EC Paediatrics* 2021; 10: 44-51.
32. Kuo HC, Chang WC, Yang KD, et al. Kawasaki disease and subsequent risk of allergic diseases: a population-based matched cohort study. *BMC Pediatr* 2013; 13: 38.
33. Tsai YJ, Lin CH, Fu LS, et al. The association between Kawasaki disease and allergic diseases, from infancy to school age. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 467-72.
34. Hassidim A, Merdler I, Chorin O, et al. Atopic predilection among Kawasaki disease patients: a cross-sectional study of 1,187,757 teenagers. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 170: 92-6.
35. Liew WK, Lim CW, Tan TH, et al. The effect of Kawasaki disease on childhood allergies – a sibling control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 488-93.
36. Matsuoka S, Tatara K, Nakagawa R, et al. Tendency toward atopy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 30-2.
37. Huang PY, Huang YH, Guo MMH, et al. Kawasaki disease and allergic diseases. *Front. Pediatr* 2021; 8: 614386.
38. Woon PY, Chang WC, Liang CC, et al. Increased risk of atopic dermatitis in preschool children with Kawasaki disease: a population-based study in Taiwan. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 605123.
39. Brosius CL, Newburger JW, Burns JC, et al. Increased prevalence of atopic dermatitis in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 863-6.
40. Burns JC, Shimizu C, Shike H, et al. Family-based association analysis implicates IL-4 in susceptibility to Kawasaki disease. *Genes Immun* 2005; 6: 438-44.
41. Wei CC, Lin CL, Kao CH, et al. Increased risk of Kawasaki disease in children with common allergic diseases. *Ann Epidemiol* 2014; 24: 340-3.