

## КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ CASE REPORTS

### МУЛТИСИСТЕМЕН ВЪЗПАЛИТЕЛЕН СИНДРОМ ПРИ COVID-19 – ДИАГНОСТИЧНО И ТЕРАПЕВТИЧНО ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Ст. Елкина, Н. Българанов, Ч. Петрова, Б. Шентов, В. Боцова, И. Халваджиян, К. Табакова

Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Георги Странски“ – Плевен  
Катедра по детски болести, Медицински университет – Плевен

### MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN COVID-19 – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGE IN CHILDHOOD – A CASE REPORT

St. Elkina, N. Balgaranov, Ch. Petrova, B. Shentov, V. Botsova, I. Halvazhiyan, K. Tabakova

Clinic of Pediatrics, UMHAT “Georgi Stranski” – Pleven  
Department of Pediatrics, Medical University – Pleven

<b>Резюме:</b>	<p>Ролята на децата в разпространението на COVID-19 и разнообразието от клинични прояви сред педиатричната популация все още не са напълно изяснени. Напоследък нарастват съобщенията за изява на коронавирусната инфекция сред децата с нов синдром, проявяващ се с висок фебрилитет и с клинична картина на мултисистемна увреда, дефиниран като мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C). Представяме клиничен случай на 12-годишно момче с тежък мултисистемен възпалителен синдром с клинична изява чрез фебрилитет, обрив, полисерозит и остър хирургичен корем при доказана чрез PCR тест SARS-CoV-2 инфекция. Детайлно са проследени диагностичният процес, клиничното протичане и благоприятният изход от приложения терапевтичен план. Мултисистемният възпалителен синдром е тежко усложнение на COVID-19 при деца, което поставя педиатрите и ОПЛ пред диагностично и терапевтично предизвикателство. Описанието на всички случаи, наблюдавани при български деца през първата година на пандемията, би допринесло за навременното му разпознаване в ежедневната клинична практика.</p>
<b>Ключови думи:</b>	мултисистемен възпалителен синдром при деца, COVID-19, фебрилитет, обрив, полисерозит
<b>Адрес за кореспонденция:</b>	<i>Д-р Станимира Елкина, e-mail: st_elkina_bg@abv.bg</i>
<b>Abstract:</b>	<p>The role of children in the distribution of COVID-19 and the variety of clinical manifestations among the pediatric population are not yet fully understood. Recently, there are increasing data of coronavirus infection in children with a new syndrome with high fever and a clinical picture of multisystem damage, defined as Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). We present a 12-year-old boy with PCR-proven SARS-CoV-2 infection and severe multisystem inflammatory syndrome manifested with fever, rash, polyserositis and acute abdomen. The diagnostic process, the clinical course and the positive outcome of the applied therapeutic plan are described in details. MIS-C is a severe complication of COVID-19 in children, which sets a diagnostic and therapeutic challenge to pediatricians and GPs. The description of all cases observed in Bulgarian children during the first year of the pandemic would contribute to MIS-C's timely recognition in daily clinical practice.</p>
<b>Key words:</b>	multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), COVID-19, fever, rash, polyserositis
<b>Address for correspondence:</b>	<i>Stanimira Elkina, MD, e-mail: st_elkina_bg@abv.bg</i>

## ВЪВЕДЕНИЕ

Бързото разпространение на COVID-19, причинен от коронавирусния подтип SARS-CoV-2, от появата му в края на 2019 г. до обявяването на пандемия от СЗО на 1 март 2020 г., постави здравните работници, включително и педиатрите, пред сериозно предизвикателство. Данните за характеристиките на болестта сред децата са актуален научен интерес и нарастват все повече [1, 2]. Ролята на педиатричната популация във вирусното предаване и неговото въздействие върху епидемичната експанзия, както и степента на разнообразието от клинични прояви, все още не са напълно изяснени. [3]

Според различни проучвания децата съставляват от 2 до 7,8% от всички потвърдени случаи на COVID-19. В по-голямата си част прекарват болестта асимптомно или с лека до умерено тежка симптоматика. При по-малко от 10% от доказаните в педиатричната практика случаи на SARS-CoV-2 е нужна хоспитализация за разлика от възрастните, при които има значително по-високи нива на заболяемост и смъртност. Напоследък нарастват съобщения за изява на коронавирусната инфекция при децата с нов синдром, проявяващ се с висок фебрилитет и с клинична картина на мултисистемна увреда. Свързва се с развитието на свръхвъзпалителен отговор и характеристики, срещани както при болестта на Kawasaki (БК), така и при синдрома на токсичен шок [4, 5, 6]. Американският център за контрол на заболяванията (CDC – Center for Diseases Control and prevention, US) публикува дефиниция на това рядко, но тежко усложнение на COVID-19 в детска възраст, назовавайки го мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C). Диагностичните критерии за MIS-C изискват доказана инфекция със SARS-CoV-2 или близък контакт с потвърден COVID-19, фебрилитет и признаци на мултиорганно засягане [7].

Въпреки продължаващото разпространение на пандемията MIS-C остава рядкост. Към днешна дата са публикувани единични доклади за мултисистемен възпалителен синдром при децата. Първите научни съобщения за изява на MIS-C сред детската популация с коронавирус във Великобритания и Италия са от края на април 2020 г., а до края на годината спорадични случаи се докладват за останалата част на Европа и САЩ [8, 9, 10].

Към началото на октомври 2020 г. CDC съобщава за 1659 случая на MIS-C на територията на САЩ (CDC) с летален изход в 26 от тях. А от

средата на миналата година (юни 2020) са описани няколко случая с подобна клинична характеристика на мултисистемен възпалителен синдром и при възрастни (MIS-A) [7, 11].

Малко се знае за точната патофизиология или дългосрочните последици от MIS-C и към момента не е ясно каква е ролята на SARS-CoV-2 в изявата му. Клиничните прояви на синдрома са многолики, което често води до късното му разпознаване или недиагностициране.

В България в университетските педиатрични клиники също са наблюдавани деца, чието заболяване протича с характеристика на MIS-C, което е важно диагностично и терапевтично предизвикателство.

Представяме клиничен случай на мултисистемен възпалителен синдром при деца с клиничната изява на фебрилитет, васкулит и остър хирургичен корем и доказана чрез PCR тест SARS-CoV-2 инфекция.

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за момче на 12 години с необременена перинатална и фамилна анамнеза. С правилно физическо и нервно-психическо развитие за възрастта. Не е често боледуващо дете. Не съобщават за алергии към храни и медикаменти, както и за наличие на хронично или системно заболяване.

Заболява остро на 28.12.2020 г. с фебрилитет до 38°, главоболие, болки в корема и многократни епизоди на повръщане без последващо облекчение. Не съобщават за катарални прояви, кашлица или задух. Амбулаторно са приложени симптоматични лекарствени средства – антипиретици, спазмолитици и антиеметици, но без ефект. Коремната болка се усилила с пикетум максимум в илеоцекална област. Повръщането и фебрилитетът персистирали. Прието по спешност в Отделението по детска хирургия на УМБАЛ – Плевен, на 30.12.2020 г. Поради съмнения за перитонит е извършена оперативна процедура с апендектомия. При лапаротомията се установяват катарално променен апендикс, дифузно увеличени мезентериални лимфни възли и значително количество перитонеален излив с жълтеникав цвят. В хода на оперативната интервенция детето е фебрилно, появява се макулозен обрив супрапубично.

Постоперативно се наблюдава прогресивно влошаване в общото състояние с изразен токсинфекциозен синдром, траен фебрилитет, дехидратация, генерализиране на обрива, промяна

в съзнанието. Покачваща се левкоцитоза, хипоксемия (табл. 1) и данни за възпалителни изменения двустранно от графия на бял дроб. PCR тест за SARS-CoV-2 (31.12.2020 г.) – положителен. На 01.01.2021 г. е преведен в Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Георги Странски“ – Плевен, поради необходимост от интензивно лечение.

Постъпва в Интензивен сектор на Клиниката по педиатрия в много тежко общо състояние, фебрилен до  $38,8^{\circ}$ , оточен фациес, сомнолен-тен. Мургава кожа с генерализиран полиморфен обрив, на места конфлуиращ в плаки. Сухи, хиперемирани лигавици, напукани устни, обложен език. Не се палпират увеличени периферни лимфни възли. С умерена дихателна недостатъчност, смесена диспнея с отслабено везикуларно дишане в двете белодробни основи без хрипове. Тахиритмична сърдечна дейност, отслабени тонове, със систолен шум 2/6 ст. на върха. Мек корем, респираторно подвижен, състояние след срединна лапаротомия, с наложени дренаж и уретрален катетър. Няма данни за менинго-радикулярно дразнене, но трудно се осъществява контакт, реагира на болково дразнене. Лабораторни данни за левкоцитоза с левкопения и тромбоцитопения, повишени възпалителни показатели, нарушени бъбречна и чернодробна функция (хипопротеинемия с хипоалбуминемия и смутено кръвосъсирване) (табл. 1).

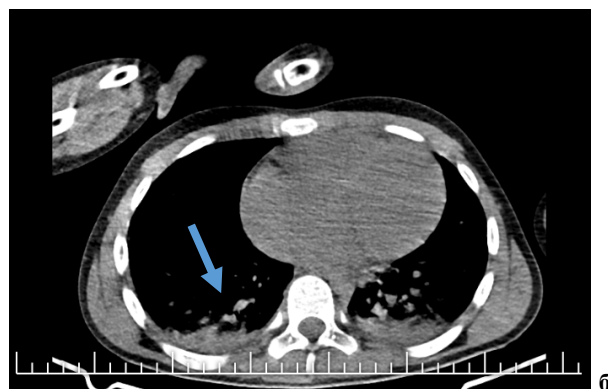
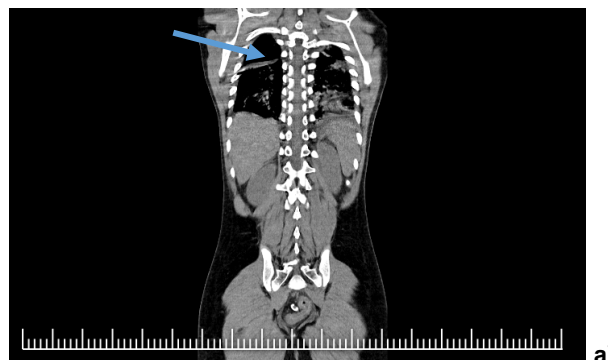
В рамките на 24 часа общото състояние на детето прогресивно се влоши. Промените в съзнанието се задълбочиха с поява на халюцинации. Фебрилитетът достигна  $40^{\circ}$ , появиха се отоци освен периорбитално и по крайниците, както и хеморагии по конюнктивите. Настъпи остра бъбречна увреда (ОБУ) с олигурия до анурия.

От КАТ на бял дроб и корем се установиха данни за реактивен плеврит двустранно със зони за дисателектаза в белите дробове двустранно базално; хепатоспленомегалия с размери на ЧД – 180/200 mm и слезка 109/80/154 mm (фиг. 1).

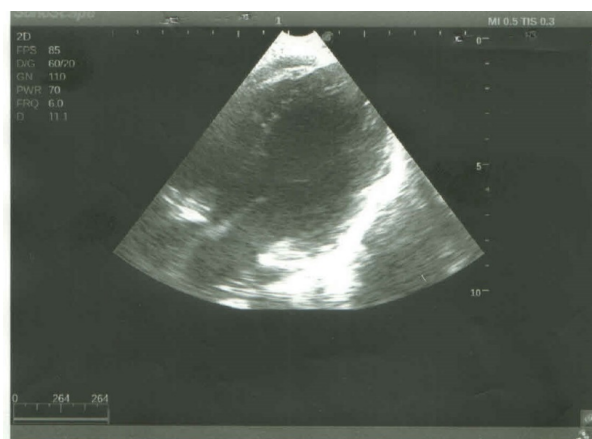
С ехокардиографски данни за перикардит на фона на запазена сърдечна функция, без тромби и без патология на коронариите (фиг. 2).

Проведе се интензивно лечение с тройна антибиотична комбинация (Меронем, Амикацин, Метронидазол); метилпреднизолон, вливане на водно-солеви разтвори и биологични продукти (20% Хуманалбумин и ПЗП), фурантрил, антипиретици и диазепам, калиев хлорид при възобновяване на адекватна диуреза. Детето беше под кислородотерапия и на мониторен контрол. Към терапията се добави ацетизал в доза 5 mg/kg след нормализиране на тромбоцитните нива.

На 48-ия час от началото на терапията настъпи положителна промяна в общото състояние с проясняване на съзнанието, овладяване на фебрилитета и подобряване на лабораторните показатели (табл. 1).



Фиг. 1. КАТ образ с данни за течноеквивалентни колекции по хода на к.д. синуси и реакция на интерлоба двустранно



Фиг. 2. Ехокардиографски образ на перикардит (бляскав перикард)

Обсъди се включването към терапията на имуноглобулин (IVIg), който се препоръчва в схемите за лечение на тежък MIS-C [4, 12], но поради позитивния отговор на провежданата до момента терапия не бе приложен.

Таблица 1. Лабораторни показатели

Показател	ДХО (преди апендектомия)	При приемане в ДК	48 ч от лечението	При изписване от ДК	Норма
Левкоцити (x10 <sup>9</sup> /L)	26,4	45,8	26,3	10,1	4,5-11,0
ДКК					
Неутрофили в %	95,6	91,1	85,3	59,4	40-74
Лимфоцити в %	3,1	3,5	11,1	32,4	27-46
Моноцити в %	1,3	5,4	3,6	8,2	4,4-8,2
Хемоглобин (g/L)	138	118	111	124	120-160
Тромбоцити (x10 <sup>9</sup> /L)	114	87	121	507	140-440
Натрий (mmol/L)		130	142		135-150
Калий (mmol/L)		3,1	4,0		3,5-5,6
Хлор (mmol/L)		97	101		96-110
Урея (mmol/L)		20,3	9,9	5,5	1,7-8,2
Креатинин (μmol/L)		155	42	43	18-71
Пикочна киселина (μmol/L)		585	302	211	180-340
ASAT (U/L)		48,3	18,9	26,4	до 35
ALAT (U/L)		43,2	26,1	32,6	до 49
Общ белтък (g/L)		45	55,8	68,3	60-80
Албумини (g/L)		19,9	24,2	35,5	35-55
Креатинкиназа (U/L)		670	103		до 170
МВ-КК (U/L)		26,9	20,1		до 24
CRP (mg/L)		405	56,5	2,78	до 5,00
D-димер (μg/ml)		10,69		0,2	до 0,5
Тропонин (ng/ml)		0,018		0,008	до 0,014
ПТВ в %		57,3%	80,7		70-110
INR		1,41	1,16		0,9-1,2
Фибриноген (g/L)		3,30	3,69		2-4
ANA (U/ml)			0,73		0-0,1
MPO(pANCA) (U/ml)			13,3		0-20
PR3 (cANCA) (U/ml)			3,7		0-5
Уринен анализ	(+) белтък 25-30 еритроцита, епителни клетки		(+) белтък 12-13 еритроцита, епителни клетки	(-) белтък 4-5 еритроцита, епи- телни клетки	
АКР					
pH	7,42	7,37	7,41	7,48	
pO <sub>2</sub>	38,0	43	51	68	
pCO <sub>2</sub>	36,3	30,4	31,4	37	
Sat O <sub>2</sub>	73,7	77,2	86,5	95	
PCR за SARS-CoV-2		Позитивен			
Хемокултура от 01.01.21 г.		Без растеж			
Пунктат от асцитна течност от 30.12.20 г.		Без растеж			
Урокултура от 01.01.21 г.		Без растеж			

### ОБСЪЖДАНЕ

Мултисистемният възпалителен синдром при COVID-19 според дефиницията, дадена от CDC, се диагностицира при пациенти на възраст под 21 години с треска, с наличие на възпаление, доказано с повишени лабораторни стойности на един или повече маркери (CRP, ESR, фиб-

риноген и други). Заболяването протича тежко, с мултиорганно засягане на повече от 2 системи (сърдечно-съдова, отделителна, дихателна, хематологична, гастроинтестинална, кожно-лигавична или нервна) и изисква болнично лечение. При тези пациенти е отхвърлена друга алтернативна диагноза и има потвърдена SARSCoV-2

инфекция (PCR, серология или антигенен тест) или е доказан контакт с потвърден случай на COVID-19 в рамките на 2-4 седмици преди появата на симптомите [7, 13].

Представеният от нас случай е при 12-годишно момче от малцинствен произход, което е в характерната възраст за развитие на MIS-C по литературни данни, с доказан позитивен PCR тест за COVID-19. Според достъпните източници повечето пациенти със синдрома са деца между 1 и 14 години (средна възраст 8 години) без придружаващи заболявания. Има единични докладвани случаи под 1 година, а напоследък и над 20-годишна възраст. Досега по-често MIS-C е описан при латино- и афроамериканци, като незначимо преобладава сред момчетата [5, 7, 12, 13].

При нашия пациент се наблюдават по-голяма част от описаните в достъпната научна литература клинични симптоми, физикални и лабораторни промени. Заболяването започва остро с треска, коремна болка и повръщане, придружени от главоболие и неврологична симптоматика. По литературни данни трудноовладяващ се фебрилитет с давност над 3 дни е задължителен симптом при децата с MIS-C, а гастро-интестиналните прояви се срещат при 60% до 100% от случаите. При някои пациенти съчетанието на тези симптоми може да имитира колит или остър хирургичен корем с терминален илеит, апандицит, а дори и перитонит. В тези случаи се препоръчват допълнителни образни изследвания за уточняване на диагнозата и консервативно лечение [14, 15, 16, 17]. В литературата има описани и няколко случая на оперативна терапия с апендектомия, каквато е извършена и при нашия пациент [18]. Чести са също кожно-лигавичните прояви като полиморфни обриви по крайниците и торса (70%) и конюнктивит (80%), по-рядко лимфаденопатия (16%), в съчетание с полиорганно засягане, оток на крайниците и сърдечна дисфункция. Тези случаи наподобяват болест на Кавасаки или т.нар. Kawasaki like syndrome при COVID-19 инфекция [4, 5, 7, 17]. При нашия пациент наблюдавахме полиморфен обрив, конюнктивални кръвоизливи, отоци по крайниците и периорбитално, което заедно с установената интраоперативно мезентериална лимфаденопатия би могло да го причисли към случаите на Covid-19, асоцииран с MIS-C, наподобяващ болест на Кавасаки.

Продължителните гастроинтестинални симптоми при описания пациент в съчетание с настъпилата хиповолемия доведоха до остра увреда на бъбречната функция с повишен креатинин

и олигурия. Острата бъбречна увреда е описана като леко по тежест усложнение на MIS-C [4, 19]. Преодолява се чрез болусна терапия с водно-солеви разтвори.

Като част от клиничната картина на MIS-C в нашия случай се наблюдаваха тахипнея с хипоксемия и рентгенологични данни за патология в белия дроб без кашлица или предхождащи катарални прояви. По литературни данни кашлицата при MIS-C е рядка, а затруднено дишане и тахипнея могат да се срещат в 21% до 65% от случаите в съчетание с шок, което налага кислородотерапия, а в редки случаи и апаратна вентилация [4, 5, 20].

В литературата се съобщава и за неврологична симптоматика, каквато наблюдавахме и ние – главоболие, летаргия или объркване (в до 58%) [4, 5].

При различните форми на MIS-C е описана патология на сърдечно-съдовата система с различна тежест и без ясна честота на сърдечно засягане. Обикновено се установяват дисфункция на лява камера и дилатации, или аневризми на коронарните артерии. Доказаният при нашия пациент перикардит е не толкова честа патология. Полисерозитът обаче, изявен като перикардит, плеврит и асцит, както е при нашия случай, може да се наблюдава при близо половината от децата с мултисистемен възпалителен синдром [4, 5, 19, 20].

При пациентите с MIS-C се наблюдават характерни промени в кръвната картина най-често с левко- и лимфоцитопения, неутрофилия, анемия и тромбоцитопения. При нас показателите на кръвната картина при хоспитализацията не показват характерната лимфопения, а левкоцитоза и неутрофилия в съчетание с анемия и тромбоцитопения. В унисон с литературните данни установихме високи стойности на възпалителни маркери – CRP, D-димер и фибриноген, които могат да бъдат повишени и при други мултисистемни заболявания като бактериален сепсис или колагеноза [19, 20].

При нашия пациент бактериален сепсис като причина за мултиорганната увреда бе отхвърлен чрез негативни резултати от микробиологични посеви на хемокултура, урокултура и асцитна течност. Изследвахме се и най-честите маркери за автоимунитет, които бяха също негативни.

**В заключение**, представихме клиничен случай на момче с доказан SARS-CoV-2 с развитие на тежък MIS-C като усложнение на COVID-19.

Диагнозата на мултисистемния възпалителен синдром при деца с коронавирус все още е предизвикателство за медицинските специалисти, тъй

като се основава на принципа на изключването и изисква индивидуален подход при съставяне на диагностичен и терапевтичен план с участието на мултидисциплинарен екип специалисти.

Описанието на всички случаи, наблюдавани при български деца през първата година на пандемията, би допринесло за навременното разпознаване на MIS-C в ежедневната клинична практика от педиатри и ОПЛ.

### Библиография

- World Health Organization. Responding to community spread of COVID-19: interim guidance. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/responding-to-community-spread-of-covid-19>.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91:15-60.
- Matsuda EM, Santos SAD, Castejon MJ, et al. COVID-19 in children: a case report of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2020; 24(6):580-582.
- Телчарова А. Мултисистемен възпалителен синдром при деца – какво научихме от COVID-19 епидемията до момента. *Педиатрия.* 2020; 4:9-14.
- Великов П, Червенякова Т. Мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C) с COVID-19. *Наука Инфектология/Паразитология.* 2020; 1:5-10.
- Cirks BT, Geracht JC, Jones OY et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the COVID-19 Pandemic: A Case Report on Managing the Hyperinflammation. *Military Medicine.* 2020; 00:1-7.
- Center for Disease Control and Prevention, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) <https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html>
- Paediatric Intensive Care Society (PICS) Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi system inflammatory disease. Available at <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>.
- 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(3):259-269.
- 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(10239):1771-8.
- 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; 69:1450–1456.
- Kest H, Kaushik A, DeBruin W, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection. *Case Rep Pediatr.* 2020; 18:8875987.
- Kofman AD, Sizemore EK, Detelich JF, et al. A young adult with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)-like illness: a case report. *BMC Infect Dis.* 2020; 20:716.
- Aslan N, Yildizdas D, Sinanoglu MS. A Pediatric COVID19 Case with Suspected Acute Abdomen, Hyperferritinemic Sepsis and Developing MIS-C and Pancreatitis. *Indian J Pediatr.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03544-0>.
- Mahajan N, Chang HT, Leeman R et al. Case of multisystem inflammatory syndrome in children presenting as fever and abdominal pain *BMJ Case Reports CP* 2020;13:e237306.
- Tullie L, Ford K, Bisharat M et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4:e19-20.
- Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, et al. Discriminating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *The Journal of Pediatrics,* 2021; 229:26-32.e2,
- Jackson RJ, Chavarria HD, Hacking SM. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Mimicking Acute Appendicitis in a COVID-19 Pandemic Area. *Cureus.* 2020; 12(9):e10722.
- Son MBF, Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis – UpToDate, Available at <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>
- Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EclinicalMedicine.* 2020; 26:100527.

*Постъпила за печат на 11 февруари 2021 г.*