

DUBEL, Robert, DUBEL, Julia, RUSZEL, Kinga, CZEKAJ, Aleksandra, NAMROŻY, Natalia & CHROŚCIŃSKA-KRAWCZYK, Magdalena. A brand new medical condition - 6 years old patient with neurological symptoms diagnosed with PIMS-TS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporally Associated with SARS-CoV-2) - case report. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(1):105-111. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.01.017>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40878>
<https://zenodo.org/record/7362018>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2022;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 16.11.2022. Revised: 20.11.2022. Accepted: 25.11.2022.

Nowa jednostka kliniczna - 6 letni pacjent z rozpoznaniem zespołu PIMS-TS o początkowej manifestacji neurologicznej - opis przypadku

A brand new medical condition - 6 years old patient with neurological symptoms diagnosed with PIMS-TS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporally Associated with SARS-CoV-2) - case report

Robert Dubel¹, Julia Dubel², Kinga Ruszel³, Aleksandra Czekaj⁴, Natalia Namroży¹, Magdalena Chrościńska-Krawczyk⁵

1

Clinical Hospital No.4, Jaczewskiego Street 8, 20-954 Lublin, Poland

²Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury Street 61, 02-091 Warsaw

³ Military Clinical Hospital No.1 Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

⁴Clinical Frederick Chopin's Hospital No.1 Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

⁵Department of Paediatric Neurology, Medical University of Lublin, Al. Raławickie 1, 20-059 Lublin

ORCID IDs:

Robert Dubel [orcid.org/ 0000-0001-7666-2893](https://orcid.org/0000-0001-7666-2893)

Julia Dubel orcid.org/0000-0002-4854-2912

Kinga Ruszel orcid.org/0000-0002-9633-4288

Aleksandra Czekaj orcid.org/0000-0003-3104-683X

Natalia Namroży orcid.org/0000-0002-7553-4395

Magdalena Chrościńska-Krawczyk orcid.org/0000-0001-8121-6580



Correspondence author : Robert Dubel, r_dubel@wp.pl

Abstract

Introduction:

Dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny PIMS-TS stanowi zupełnie nowe wyzwanie dla pediatrów, które ustanowiło niejako odrębną gałąź walki z wciąż aktywną pandemią COVID-19. Okazuje się, że nawet pacjent pediatryczny, który nie przeszedł objawowej infekcji wirusem SARS-CoV-2, wskutek kontaktu z tym patogenem może rozwinąć ciężką ogólnoustrojową reakcję zapalną obfitującą w symptomy pochodzące z niemalże każdego układu ludzkiego organizmu. Pierwsze doniesienia o zespole zapalnym, będącym tematem tej pracy pochodzą z maja 2020 r. Wiadomo, że objawy PIMS są spowodowane wieloukładową reakcją zapalną organizmu, potencjalnie związaną z podłożem immunologicznym. Przebieg tej choroby może przywołać na myśl inne choroby zapalne u dzieci takie jak: choroba Kawasaki, zespół wstrząsu toksycznego czy zespół aktywacji makrofagów MAS.

Case report:

Pacjent w wieku 6 lat został skierowany do Oddziału Neurologii z objawami zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i choroby Kawasaki. Na kilka tygodni przed hospitalizacją chłopiec miał bezpośredni kontakt z wujkiem, u którego podejrzewano zakażenie SARS-CoV-2. Chłopiec prezentował objawy takie jak: wysypka, wysoka gorączka, obrzęki obwodowe i wymioty, które dzięki kryteriom Royal College of Paediatrics and Child Health pozwoliły lekarzom w owym czasie postawić rozpoznanie PIMS-TS.

Conclusions:

Według dostępnych danych z Europy, Chin i Stanów Zjednoczonych u dzieci poniżej 9 roku życia najczęściej obserwowany jest łagodny przebieg COVID-19, zestawiony z mniejszą podatnością na zakażenie SARS-CoV-2. Niemniej jednak należy podkreślić możliwość wystąpienia powikłań poinfekcyjnych – PIMS-TS, które z dużym prawdopodobieństwem będą występować coraz częściej. Wymiana doświadczeń dotyczących przypadków pacjentów z PIMS-TS w szeregach lekarzy na całym świecie jest kluczem do skutecznego radzenia sobie z tym coraz powszechniejszym problemem.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; PIMS-TS; Infectious diseases

Introduction:

Dziecięcy zapalny zespół wielonarządowy – czasowo związany z SARS-CoV-2 (PIMS-TS) [ICD-10: U 10.9] jest chorobą ogólnoustrojową objawiającą się utrzymującą się gorączką i skrajną reakcją zapalną po ekspozycji na SARS-CoV-2 na 2- 4 tygodnie przed wystąpieniem objawów zespołu zapalnego.(4)

To zupełnie nowa choroba, opisana po raz pierwszy w maju 2020 r. PIMS-TS dotyka 1 na 1000 dzieci zakażonych SARS-CoV-2 i może prowadzić do bardzo groźnych powikłań kardiologicznych, takich jak ostre zapalenie mięśnia sercowego, wstrząs czy tętniaki tętnic wieńcowych.(10)

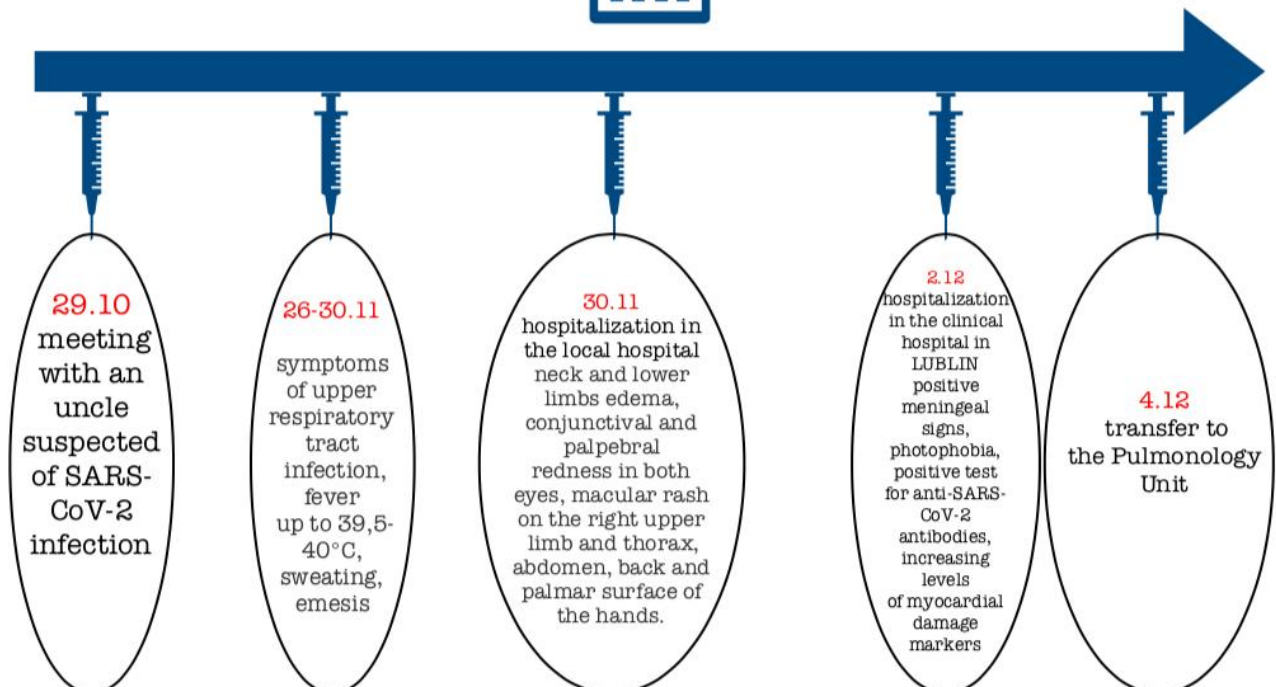
Skuteczne leczenie przeprowadzone we właściwym czasie i hospitalizacja na OIT pozwalają przezwyciężyć PIMS-TS u przeważającej liczby pacjentów i poprawić ich stan zdrowia w przeciągu zaledwie kilku dni. Śmiertelność PIMS-TS waha się od 1,5% do 2% wszystkich przypadków. (6)

Pacjent w wieku 6 lat został skierowany do Oddziału Neurologii z typowymi objawami zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i choroby Kawasaki. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono reaktywny poziom przeciwciał IgG anti-SARS-CoV-2 na poziomie 91,1 AU/ml.(8,9)

Pacjent został poddany konsultacjom kardiologicznej, reumatologicznej, chirurgicznej, hematologicznej, anestezyjologicznej i pulmonologicznej. Wykonano również badania obrazowe, w tym tomografię komputerową klatki piersiowej.(1)

Jeśli chodzi o leczenie, początkowo pacjent był leczony lekami przeciwwirusowymi i antybiotykami-nieskutecznie. Ostatecznie zauważalną poprawę osiągnięto stosując u chłopca terapię polegającą na podaniu dożylnego wlewu immunoglobulin. Po wykluczeniu ryzyka wstrząsu, opierając się na stabilizacji parametrów życiowych pacjenta, chłopiec został przeniesiony do Oddziału Pulmonologii.

MEDICAL HISTORY



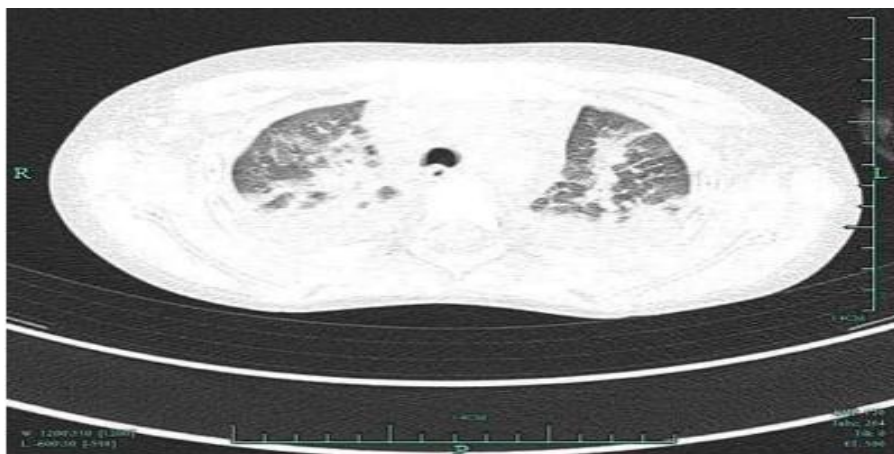
Case report:

Opisywanym pacjentem jest sześciolatek, który, jak wynikało z wywiadu z pacjentem miesiąc wcześniej miał kontakt z wujkiem, u którego potwierdzono infekcję wirusem SARS-CoV-2. Chłopiec zgłosił się do lokalnego szpitala, ponieważ na 3 dni przed hospitalizacją wykazywał objawy infekcji górnych dróg oddechowych, poza tym pojawiły się również gorączka sięgająca wartości 39,5 - 40 stopni Celsjusza, zlewne poty, wymioty. W badaniu przedmiotowym chłopca stwierdzono wówczas między innymi: obrzęki szyi i kończyn dolnych, zaczerwienienie w obrębie powiek oraz spojówek, plamistą wysypkę w okolicach prawej kończyny górnej oraz klatki piersiowej i jamy brzusznej, grzbietu oraz na dłoniowej powierzchni obu rąk. Podjęto decyzję o przekazaniu pacjenta do ośrodka o wyższej referencyjności, przez co pacjent trafił do Kliniki Neurologii Dziecięcej. Przy przyjęciu, poza opisywanymi wcześniej zmianami w badaniu uwagę zwracał światłowstręt oraz dodatnie objawy oponowe. Co warto podkreślić taka konstelacja symptomatologiczna nasuwała podejrzenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Chłopiec prezentował dodatni objaw sztywności karku oraz objaw Kerniga, wzmożone napięcie mięśniowe w kończynach dolnych. W badaniu neurologicznym: źrenice równe, prawidłowo reagujące na światło z wyraźnym zaznaczonym światłowstrętem. Objaw Babińskiego obustronnie ujemny. Początkowo właśnie w tym kierunku prowadzono leczenie oraz diagnostykę, przeprowadzono cały panel badań serologicznych celem weryfikacji etiologii wirusowej bądź bakteryjnej podejrzanego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W wynikach badaniach laboratoryjnych stwierdzono odchylenia typowe dla zespołu PIMS -TS (rycina poniżej),

| | Patient's results at the beginning of hospitalization | |
|---|--|----|
| 1. high level of an acute phase proteins like CRP significantly exceeding 10 mg/dl, | CRP - 24,26 mg/dl | ↑↑ |
| 2. lymphopenia | Lymphocytes 0,90 thou/μl (1-3.6) | ↓↓ |
| 3. not significant anemia | RBC 4,05 mln/μl (4.2-5.1) | ↓ |
| 4. hyponatraemia | 119 mmol/l (135-145) | ↓↓ |
| 5. hypoalbuminemia | 3.20 g/dl (3,8-5,4) | ↓ |
| 6. high level of myocardial damage markers BNP lub NT-proBNP, troponin I | | |

w tym neutrofilie 89.6%, przy zachowanej prawidłowej liczbie WBC, obniżenie stężenia białka (5,38 g/dl) i albumin (3,2 g/dl), CRP 24,26 mg/dl oraz szereg zmian w zakresie układu krzepnięcia, co przedstawia poniższa tabela.

| | | | |
|------------------|------------|-------------|---|
| PT-INR | 1,07 | (0,90-1,20) | |
| APTT | 37,4s | 25,4-36,9 | H |
| D-Dimery | 3802 ng/ml | <500 | H |
| TT | 18,6 s | 10,3-16,6 | H |
| Antytrombina-III | 71% | 83-128 | L |



W

badaniach

laboratoryjnych stwierdzono reaktywny poziom przeciwciał IgG anti-SARS-CoV-2 na poziomie 91,1 AU/ml, co pokierowało dalszą ścieżką leczenia chłopca polegającą na dożylnym podaniu immunoglobulin.

Discussion:

Wszyscy pacjenci z podejrzeniem zespołu PIMS-TS powinni mieć wykonane badania krwi oraz ogólną analizę moczu.

Badania krwi powinny obejmować: posiew krwi (pobrany dwukrotnie); przeciwciała anti-SARS-CoV-2(11); morfologię krwi obwodowej; gazometrię; koagulologię: D-dimery, fibrynogen, aPTT, INR; białka ostrej fazy: CRP, prokalcytonina, LDH, ferrytyna; jonogram: sód, potas; triglicerydy; NT-proBNP, Troponina I ; fosfokinaza; amylaza, lipaza; kreatynina, mocznik; ALT, AST, GGTP, bilirubina; glukoza. (3) W celu zdiagnozowania PIMS-TS, należy zaobserwować charakterystyczną konstelację nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, takich jak: wysoki poziom białek ostrej fazy, np.CRP, znacznie przekraczający 10mg/dl, limfopenia, nieznaczna niedokrwistość, hiponatremia, hipalbuminemia, wysoki poziom markerów uszkodzenia mięśnia sercowego BNP lub NT-proBNP, troponina I.(2,3)

Poniżej zamieszczono kryteria pozwalające na postawienie rozpoznania zespołu PIMS-TS .(5,13)

AGE & FEVER + 2 out 5 + HIGH LEVELS OF ACUTE PHASE PROTEINS + EXCLUSION OF OTHER CAUSES + CONNECTION WITH COVID-19

| | |
|--|---|
| AGE & FEVER | Children and adolescents 0-19 years of age with fever above 38,5°C ; > 3 days AND two of the following: |
| DERMATOLOGICAL SYMPTOMS | 1 Rash or bilateral non-purulent conjunctivitis or muco-cutaneous inflammation signs (oral „strawberry tongue”, hands or feet). |
| NEUROLOGICAL SYMPTOMS | 2 Hypotension, shock, meningitis symptoms |
| CARDIOLOGICAL SYMPTOMS | 3 Features of myocardial dysfunction, pericarditis, valvulitis, or coronary abnormalities (including ECHO findings or elevated Troponin/NT-proBNP). |
| COAGULOPATHY | 4 Evidence of coagulopathy (by PT, PTT, elevated d-Dimers). |
| GASTROINTESTINAL PROBLEMS | 5 Acute gastrointestinal problems (diarrhoea, vomiting, or abdominal pain, appendicitis symptoms). |
| HIGH LEVELS OF ACUTE PHASE PROTEINS | AND Elevated markers of inflammation such as ESR, C-reactive protein, or procalcitonin. |
| EXCLUSION OF OTHER CAUSES | AND No other obvious microbial cause of inflammation, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes. |
| CONNECTION WITH COVID-19 | AND Evidence of COVID-19 (RT-PCR, antigen test or serology positive), or likely contact with patients with COVID-19. |

Leczenie pacjentów z rozpoznaniem zespołu PIMS-TS dzieli się na leczenie pierwszego rzutu - obejmujące dożylnie podanie immunoglobulin (IVIg), (7,12), leczenie drugiego rzutu obejmujące glikokortykosteroidoterapię przy użyciu metyloprednizolonu. Utrzymująca się gorączka po 24 godzinach od zakończenia wlewu IVIg, reakcja anafilaktyczna po zastosowaniu IVIg lub brak dostępu do IVIg są wskazaniami do stosowania leków z grupy glikokortykosteroidów. Terapie trzeciego rzutu stanowią leki biologiczne, do grupy których zaliczamy m.in. infliksymab (inhibitor TNF-alfa), anakinra (inhibitor receptora IL-1) i tocilizumab (inhibitor receptora IL-6).(2)

Poważny lub pogarszający się stan ogólny dziecka, objawy wstrząsu, wiek poniżej 12 miesięcy i tętniaki tętnic wieńcowych w ECHO są wskazaniami do jednoczesnego leczenia IVIg i metyloprednizolonem.(7),(12).

Leczenie przeciwwirusowe nie jest zalecane, tylko w bardzo nielicznych przypadkach, gdy pacjent otrzyma dodatni wynik testu na SARS-CoV-2 i SatO2 wynosi poniżej 94%, warto rozważyć zastosowanie remdesiwiru. (2,12) Wysokie poziomy białek ostrej fazy (w tym prokalcytoniny) w przebiegu PIMS odzwierciedlają rozregulowanie układu immunologicznego i nie są efektem infekcji bakteryjnej. Terapia antybiotykowa w tym przypadku jest nieskuteczna. (2,12)

Conclusions:

Celem tej pracy jest zwrócenie uwagi na możliwą neurologiczną symptomatologię zespołu PIMS-TS. Warty podkreślenia jest fakt, że pacjent przejawiał objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, dlatego trafił do Oddziału Neurologii Dziecięcej. Podczas pandemii COVID-19 wywiad każdego pacjenta pediatrycznego z objawami podobnymi do tych, które są przedmiotem tej pracy, powinien zostać ukierunkowany na wykrycie ewentualnego powiązania z osobą zakażoną SARS-CoV-2 lub jakiegokolwiek ścieżki skierowanej na COVID-19, która mogłaby tłumaczyć manifestowane symptomy. Każdy przypadek pacjenta, u którego zdiagnozowano PIMS należy zgłaszać do Krajowego Rejestru Chorób Zapalnych u dzieci zwłaszcza w dobie pandemii COVID-19. Analiza dużej grupy pacjentów pozwala na stworzenie dokładnego profilu klinicznego tej choroby, wymianę doświadczeń terapeutycznych, obserwacji oraz uchwycenie długofalowych powikłań PIMS-TS.

Obecnie każdy młody pacjent z objawami choroby zapalnej, a nawet z objawami ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego powinien zostać zbadany pod kątem potencjalnego rozpoznania klinicznego zespołu PIMS-TS.

References:

1. JCM | Free Full-Text | Presentation, Treatment Response and Short-Term Outcomes in Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) | HTML [Internet]. [cytowane 30 sierpień 2021]. Dostępne na: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/10/3293/htm>
2. Okarska-Napierała M, Ludwikowska K, Książek J, Kuchar E, Mazur A, Szenborn L, i in. APPROACH TO A CHILD WITH PAEDIATRIC INFLAMMATORY MULTISYSTEM SYNDROME WITH COVID-19. 49(4):9.
3. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, i in. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 21 lipiec 2020;324(3):259–69.
4. Okarska-Napierała M, Ludwikowska KM, Szenborn L, Dudek N, Mania A, Buda P, i in. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) Did Occur in Poland during Months with Low COVID-19 Prevalence, Preliminary Results of a Nationwide Register. Journal of Clinical Medicine. listopad 2020;9(11):3386.
5. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, i in. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* 1 październik 2020;41(7):1391–401.
6. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, i in. 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.* 1 wrzesień 2020;4(9):669–77.

7. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, i in. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol.* listopad 2020;72(11):1791–805.
8. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, i in. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 4 wrzesień 2020;26:100527.
9. Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisencraft AP, Carvalho VEL de, Schwartsman C, i in. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician’s point of view. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(2):140–59.
10. COVID-19-Paediatric-multisystem- inflammatory syndrome-20200501.pdf [Internet]. [cytowane 30 sierpień 2021]. Dostępne na: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
11. ManolisA,ManolisT.PediatricInflammatoryMultisystemSyndromeTemporallyAssociatedWith SARS-Cov-2 Infection (PIMS-TS): Kawasaki-Like Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) During the COVID-19 Pandemic with Predominant Myocarditis. 15 lipiec 2020;
12. Okarska-Napierała M, Ludwikowska K, Książyk J, Kuchar E, Mazur A, Szenborn L, i in. APPROACH TO A CHILD WITH PAEDIATRIC INFLAMMATORY MULTISYSTEM SYNDROME WITH COVID-19. 49(4):9.
13. PIMS-TS and Kawasaki Disease: The Mystery Deepens : The Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. [cytowane 30 sierpień 2021]. Dostępne na: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/08000/PIMS_TS_and_Kawasaki_Disease__The_Mystery_Deepens.40.aspx
14. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607–8.