

Kawasakiho choroba, COVID-19, MIS-C a kožné prejavy: aktuálny pohľad na problematiku

Kawasaki Disease, COVID-19, MIS-C and Cutaneous Manifestations: a Current Perspective

Péčová, M.¹, Jurica, J.², Péč, M.J.², Hurtová, T.³, Mokáň, M.², Galajda, P.², Martinásková, K.⁴, Péč, J. jr.⁵

¹Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin, Onkologické centrum UNM

²I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

⁵Oddelenie invazívnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava

korešpondencia: pec5@uniba.sk

Súhrn

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) postihuje deti s menej závažnými príznakmi ako dospelých. Stále častejšie sú však hlásené závažné pediatrické prípady COVID-19, vrátane pacientov s Kawasakiho chorobou (KD) alebo multisystémovým zápalovým syndrómom (MIS-C), ktoré sa môžu prejavovať znakmi podobnými KD. MIS-C je závažný detský syndróm spojený s COVID-19, ktorý môže vykazovať znaky prekrývajúce sa s KD, KD šokovým syndrómom a syndrómom toxického šoku. MIS-C môže byť zápalové ochorenie odlišné od KD vyplývajúce z prehnanej imunitnej odpovede organizmu. Vysoká prevalencia mukokutánnych prejavov – okrem gastrointestinálnych a kardiovaskulárnych – bola zistená u pacientov s MIS-C. Najčastejšími mukokutánnymi prejavmi boli konjunktivitída a exantém, často popisované ako makulárne, papulárne alebo polymorfné. Tento článok sumarizuje súčasné poznatky v problematike Kawasakiho choroby v ére pandémie COVID-19.

Kľúčové slová: SARS-CoV-2, Kawasakiho choroba, multisystémový zápalový stav, deti

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) affects kids with less severe symptoms than adults. Severe paediatric cases of COVID-19, including patients with Kawasaki disease (KD) or multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), which may present with KD-like symptoms, are on the rise. MIS-C is a severe childhood syndrome associated with COVID-19 that may exhibit overlapping features of KD, KD shock syndrome, and toxic shock syndrome. MIS-C may be an inflammatory disease different from KD resulting from an exorbitant immune response. A high prevalence of mucocutaneous manifestations was observed in patients with MIS-C - conjunctivitis and rash.

Key words: SARS-CoV-2, Kawasaki disease, Multisystem Inflammatory Syndrome, children

Úvod

V roku 1967 Dr. Kawasaki prvýkrát opísal Kawasakiho chorobu (KD) ako akútny febrilný syndróm mukokutánnych lymfatických uzlín s vaskulitídou primárne postihujúci dojčatá a deti zvyčajne mladšie ako päť rokov. Etiopatogenéza KD zostáva nejasná, ale diskutuje sa pri nej o súhre dvoch príčin: genetickej náchylnosti a infekcie. Existujú dôkazy o familiárnej agregácii ochorenia [1, 2] a vyššej prevalencii v severovýchodnej Ázii, čo naznačuje genetickú predispozíciu vedúcu ku KD. V skutočnosti bolo u pacientov identifikovaných niekoľko bežných variantov spojených s náchylnosťou na KD [3, 4, 5]. Na druhej strane bolo navrhnutých niekoľko faktorov ako spúšťačov KD, vrátane infekcie. Z infekčných agens

podieľajúcich sa na etiológii KD sa uvažuje hlavne o baktériách ako *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia pseudotuberculosis* a vírusoch ako adenovírusy, enterovírusy, vírus Epstein-Barovej a koronavírus (New Havencoronavirus/HCoV-NH) [6, 7]. KD v zemepisných šírkach severnej pologule vykazuje sezónnosť od januára do marca. Taktiež deti mladšie ako šesť mesiacov, ktoré majú pasívny prenos materských imunoglobulínov, zriedkavo vyvinú KD. Tieto údaje silne naznačujú účasť infekcie na vzniku KD [5].

Od začiatku pandémie COVID-19 boli u detí pozorované prípady Kawasakiho choroby alebo Kawasaki-like choroby, ktorá pravdepodobne súvisí s infekciou SARS-CoV-2 [8, 9]. Spojenie infekcie

SARS-CoV-2 s KD sa nepovažuje za neočakávané, pretože vírusy sú považované za možné spúšťače KD [8]. Z prvých správ o Kawasakiho chorobe súvisiacej s COVID-19 sa však objavili zvláštne klinické prejavy, ktoré zobrazujú hyperzápalový syndróm s multiorgánovou dysfunkciou, časté postihnutie myokardu, možné príznaky syndrómu aktivácie makrofágov (MAS), znaky pripomínajúce atypickú KD, KD šokový syndróm alebo syndróm toxického šoku a výrazné gastrointestinálne, ale nie respiračné symptómy [9, 10]. Odvtedy sa opísalo neočakávane veľké množstvo prípadov prejavujúcich sa závažným multisystémovým zápalovým stavom (MIS-C), niekedy vykazujúcim znaky KD [10, 11].

Patofyziológia MIS-C je stále nejasná a na lepšie pochopenie patomechanizmov a terapeutických dôsledkov je dôležitý ďalší výskum. Predpokladá sa, že MIS-C je charakterizovaný cytokínovou búrkou zahrňajúcou vrodené a adaptívne imunitné bunky [12] a SARS-CoV-2 môže pôsobiť buď ako spúšťač alebo ako imunomodulačný faktor [13]. Možné mechanizmy zahrňajú rozpoznávanie vlastných antigénov protilátkou alebo T-bunkami, ktoré vedie k autoprotilátkam alebo autoreaktívnym T-bunkám, protilátkové alebo T-bunkové rozpoznávanie vírusových antigénov exprimovaných na infikovaných bunkách, tvorbu imunitných komplexov a aktiváciu hyperzápalovej reakcie [13]. Predpokladá sa aj úloha iných faktorov, ako je genetická predispozícia, dysfunkčný mikrobióm a nedostatok vitamínu D [13].

KD a MIS-C zdieľajú niekoľko spoločných symptómov, ako je exantém, lymfadenopatia, jahodový jazyk a zvýšenie zápalových biomarkerov. Avšak MIS-C v COVID-19 má niektoré unikátne rysy vrátane neskoršieho začiatku (prípady detí v tínedžerskom veku), vyššiu prevalenciu brušných symptómov a viac prípadov so systolickou dysfunkciou ľavej komory [14]. Pochopenie etiológie KD nám preto môže poskytnúť nové informácie o patogenéze MIS-C pri COVID-19, ako aj naopak. KD je akútny systémový vaskulitický syndróm postihujúci predovšetkým deti do 5 rokov, ktorý postihuje malé a stredne veľké cievy s predilekciou pre koronárne artérie. KD je zvyčajne samo miznúce ochorenie, ale rýchla liečba je základom prevencie srdcových následkov [15]. Patogénne mechanizmy sa spájajú s prehnanou imunologickou odpoveďou na environmentálne alebo infekčné spúšťače u geneticky vnímavých detí a predpokladá sa vírusová etiológia [16]. Pri absencii špecifických testov sa diagnostika KD opiera o jej klinické prejavy [15, 17]. Ťažká forma KD, nazývaná KD šokový syndróm, je charakterizovaná hypotenziou/šokom počas akútnej fázy a je spojená s väčším rizikom srdcovej dysfunkcie, abnormalít koronárnych artérií a rezistenciou voči intravenóznym imunoglobulínom (IVIg), ako aj s výrazne zvýšenými zápalovými markermi [15]. MAS je zriedkavá život ohrozujúca komplikácia KD, spočívajúca v akútnej a rýchlo progredujúcej hyperzápalovej reakcii, ktorá je často spojená s refraktérnosťou na IVIg [15].

Klinické spektrum MIS-C často zahrňa nálezy pripomínajúce KD, najmä atypické formy. Napriek určitému klinickému prekryvaniu vykazujú MIS-C významné rozdiely, čo potvrdilo porovnanie s kohortami pacientov s KD v období pred pandémiou COVID-19. Napríklad sa zistilo, že pacienti s MIS-C alebo Kawasaki-like chorobou súvisiacou s COVID-19 majú vyšší vek, výraznú eleváciu zápalových markerov, vyššiu incidenciu gastrointestinálnych symptómov, dysfunkciu myokardu a šok [8, 10, 11, 12].

Slizničné a kožné nálezy podobné tým, ktoré sa pozorovali pri KD, najmä exantém a konjunktivitída, patrili medzi najčastejšie prejavy MIS-C. Konjunktivitída a vyrážka boli opísané v 52 %, resp. 56 % zo 662 prípadov MIS-C zahrnutých do systematického prehľadu, ktorý vykonal Ahmed et al. [18]. Podľa Abramsa et al. sa odhaduje, že kožné/mukokutánne postihnutie sa vyskytuje u takmer troch štvrtín pacientov s MIS-C (19) a u viac ako 80 % pacientov podľa Young et al. [20]. Správa Centra pre prevenciu a kontrolu chorôb o 570 prípadoch MIS-C dokumentovala prítomnosť kožného alebo mukokutánneho postihnutia v 71 % prípadov, s exantémom a konjunktivitídou v 55 %, resp. 48 % prípadov [21].

KD aj MIS-C sú spojené s významnou cytokínovou búrkou, ktorá vedie k systémovému zápalu a môže vysvetliť dysfunkciu myokardu, ktorá sa u týchto pacientov často vyskytuje [22, 23, 24]. Navyše, zvýšená hladina feritínu u týchto pacientov je náhradným markerom MAS [25]. Zistilo sa, že vysoké hladiny feritínu sú spojené so závažným priebehom pri MIS-C spojenom so SARS-CoV-2 [22]. Slizničná biopsia pacientov s COVID-19 prejavujúcim sa hnačkou a bolesťou brucha imunochemicky preukázala prítomnosť SARS-CoV-2 v endotelových bunkách. Preukázala sa aj vaskulitída malých a stredných ciev, podobná tej, ktorá sa pozorovala u pacientov s KD [26]. Nedávno sa objavilo niekoľko správ o detekcii autoprotilátok u pacientov s MIS-C. Cieľové antigény pre autoprotilátky sú exprimované v slizničných a srdcových tkanivách, endotelových bunkách a molekulách cytokínov [27, 28]. Tieto autoantigény boli hlásené aj u pacientov s KD [29]. Neutrofile a monocyty exprimujúce Fcγ receptory sú zodpovedné za patogenézu ochorenia pravdepodobne tým, že sa zapájajú do tvorby autoprotilátok a vedú k tvorbe imunitných komplexov [27, 28]. Je známe, že ASC (bunky produkujúce protilátky) produkujúce IgG sa zvyšujú počas akútneho štádia KD a znižujú sa po podaní IVIg [30]. To opäť ukazuje, že autoprotilátky alebo protilátky proti SARS-CoV-2 môžu prispievať k patogenéze ochorenia pri MIS-C a KD. Presné patogenetické mechanizmy MIS-C po infekcii SARS-CoV-2 však stále zostávajú nejasné [31].

Záver

Multisystémový zápalový syndróm pri COVID-19 a spúšťače KD nie sú obmedzené na deti. Avšak niekoľko jedinečných symptómov týchto syndrómov vyžaduje prevalenciu u detí, čo naznačuje, že starnutie

mení imunitné prostredie a jeho reakcie v našom tele. Uvádza sa, že príznaky u detí s COVID-19 sú vo všeobecnosti menej závažné v porovnaní s dospelými. Na druhej strane prípady MIS-C infikovaných SARS-CoV-2 naznačujú, že u malého percenta pacientov sa objaví silná zápalová reakcia súvisiaca so SARS-CoV-2, ktorá vedie k multisystémovému zápalovému syndrómu. Genetická náchylnosť vedúca ku KD a MIS-C a faktory ovplyvnené starnutím je nutné ešte určiť. Na klinickej úrovni, vzhľadom na kritickú mortalitu u pacientov s KD v dôsledku dilatácie koronárnej artérie a tvorby aneuryzmy, by pacienti s MIS-C mali byť pozorne sledovaní kvôli týmto symptómom.

V pochopení záhadného klinického spektra COVID-19 sa dosahuje pokrok. U pacientov s COVID-19 bola popísaná široká škála kožných prejavov, ktorých patomechanizmy sú stále neznáme. Niektoré

z týchto prejavov môžu byť priamym dôsledkom cytopatického účinku SARS-CoV-2 v interakcii s kožou, zatiaľ čo iné môžu byť výsledkom aktivácie imunitného systému vyvolaného vírusom. Prítomnosť znakov pripomínajúcich KD pri MIS-C je zaujímavým aspektom a nemožno vylúčiť, že výskum by mohol nepriamo pomôcť lepšiemu pochopeniu samotnej KD. Okamžité rozpoznanie MIS-C je dôležité na kontrolu hyperzápalového stavu a prevenciu závažnej dysfunkcie orgánov a potenciálne smrteľných komplikácií. Kožné a slizničné prejavy sa môžu objaviť u časti pacientov s MIS-C a môžu byť dôležitým prvkom pre skoré podozrenie a rozpoznanie tohto syndrómu u febrilných detí a dospievajúcich počas obdobia tejto pandémie. Síce sa môže zdať, že klinická manifestácia KD a MIS-C sa môže prekrývať, pravdepodobne sa jedná o dve rozdielne entity.

Literatúra

1. Dergun M, Kao A, Hauger SB, Newburger JW, Burns JC. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(9):876-881. doi:10.1001/archpedi.159.9.876.
2. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Clinical features of patients with Kawasaki disease whose parents had the same disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(12):1166-1169. doi:10.1001/archpedi.158.12.1166.
3. Onouchi Y, Fukazawa R, Yamamura K, et al. Variations in ORAI1 Gene Associated with Kawasaki Disease. *PLoS One.* 2016;11(1):e0145486. Published 2016 Jan 20. doi:10.1371/journal.pone.0145486.
4. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet.* 2012;44(5):517-521. Published 2012 Mar 25. doi:10.1038/ng.2220.
5. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, Horita N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. *Int J Infect Dis.* 2020;97:371-373. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.014.
6. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2005;191(4):499-502. doi:10.1086/428291.
7. Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein-Barr virus infection associated with Kawasaki disease-like coronary artery aneurysms. *J Pediatr.* 1993;123(1):90-92. doi:10.1016/s0022-3476(05)81546-X.
8. 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):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
9. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):537-540. doi:10.1542/hpeds.2020-0123
10. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson PK, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(11):e276-88.
11. Lawrensia S, Henrina J, Wijaya E, Suciadi LP, Saboe A, Cool CJ. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic [published online ahead of print, 2020 Oct 22]. *SN Compr Clin Med.* 2020;1-9. doi:10.1007/s42399-020-00602-8.
12. Brodsky NN, Ramaswamy A, Lucas CL. The Mystery of MIS-C Post-SARS-CoV-2 Infection. *Trends Microbiol.* 2020;28(12):956-958. doi:10.1016/j.tim.2020.10.004.
13. Carbajal R, Lorrot M, Levy Y, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children rose and fell with the first wave of the COVID-19 pandemic in France. *Acta Paediatr.* 2021;110(3):922-932. doi:10.1111/apa.15667.

14. 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(5):429-436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
15. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2019 Jul 30;140(5):e181-e184]. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e999. doi:10.1161/CIR.0000000000000484.
16. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front Pediatr*. 2018;6:374. Published 2018 Dec 11. doi:10.3389/fped.2018.00374.
17. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):102. Published 2018 Aug 30. doi:10.1186/s13052-018-0536-3.
18. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100527.
19. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340-e346. doi:10.1097/INF.0000000000002888.
20. 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(2):207-212. doi:10.1001/jamadermatol.2020.4779.
21. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020 [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Sep 04;69(35):1229]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-1080. Published 2020 Aug 14. doi:10.15585/mmwr.mm6932e2.
22. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):999-1006. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217960.
23. 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(5):429-436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
24. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):69. Published 2020 Jun 1. doi:10.1186/s13613-020-00690-8.
25. Nasir A, Al Tatari H, Hamdan MA. Very high serum ferritin levels in three newborns with Kawasaki-like illness. *Paediatr Child Health*. 2012;17(4):201-204. doi:10.1093/pch/17.4.201.
26. Carnevale S, Beretta P, Morbini P. Direct endothelial damage and vasculitis due to SARS-CoV-2 in small bowel submucosa of COVID-19 patient with diarrhea. *J Med Virol*. 2021;93(1):61-63. doi:10.1002/jmv.26119.
27. 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(4):982-995.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.09.034.
28. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-981.e7. doi:10.1016/j.cell.2020.09.016.
29. Sakurai Y. Autoimmune Aspects of Kawasaki Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(4):251-261. doi:10.18176/jiaci.0300.
30. Xu M, Jiang Y, Wang J, et al. Distinct variations of antibody secreting cells and memory B cells during the course of Kawasaki disease. *BMC Immunol*. 2019;20(1):16. Published 2019 Jun 3. doi:10.1186/s12865-019-0299-7.
31. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):19-32. doi:10.1007/s00296-020-04749-4.

Práca bola podporená Grantom Univerzity Komenského (UK/318/2022).