

# Covid-19 u dzieci.



dr hab. n. med. Ewelina  
Gowin

Katedra i Zakład Profilaktyki  
Zdrowotnej UMP

## Zakażenie Sars-CoV-2 u dzieci

---

Szacuje się, że liczba przypadków COVID-19 u dzieci stanowi 10-15% wszystkich zakażeń.

Od marca 2021 obserwowany jest wzrost zachorowań wśród dzieci.

Największy wzrost w grupie 16-18 lat, następnie 13-15lat.

Pełne spektrum postaci klinicznych.

U dzieci nie obserwuje się wpływu płci na ciężkość przebiegu.





---

Ciężkie zachorowania w każdej grupie wiekowej.

Ryzyko hospitalizacji, IOM, zgonu u dzieci z powodu COVID-19 jest równe ryzyku w grupie 20-29 lat.

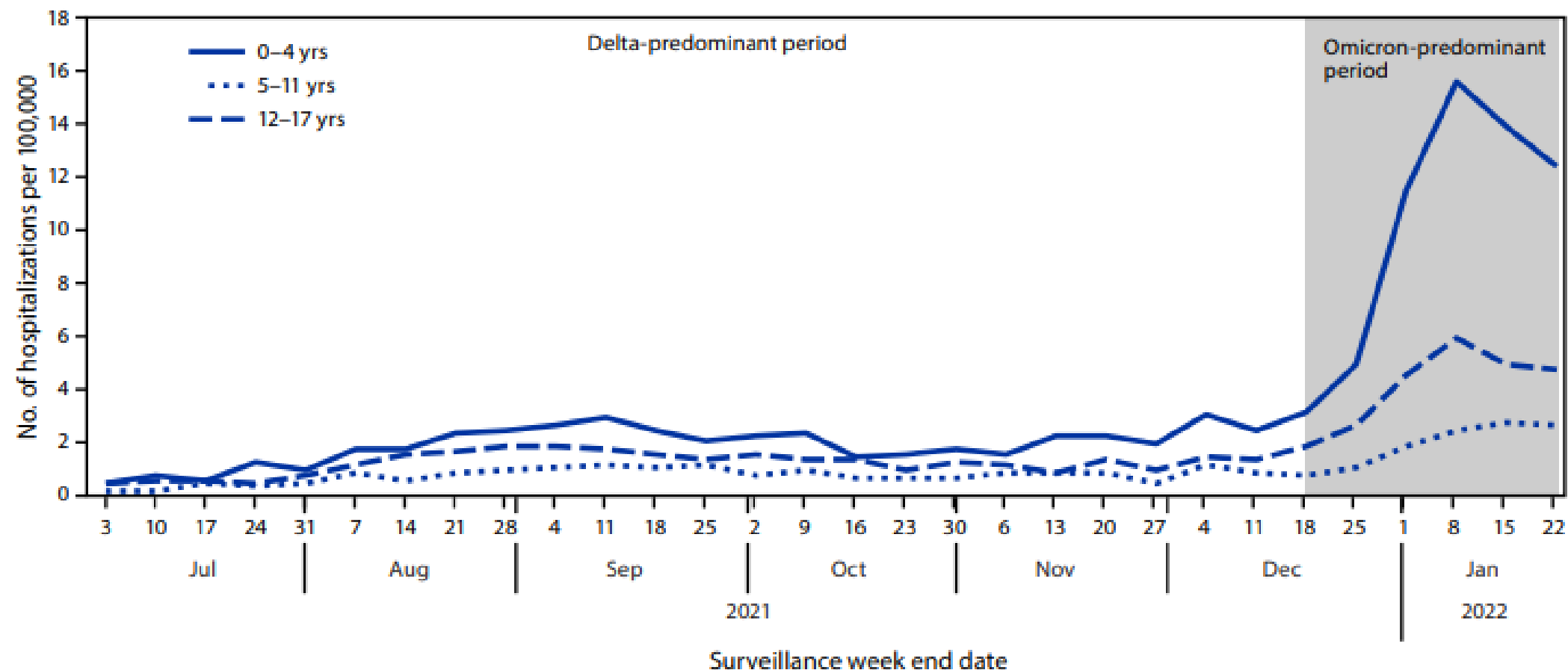
Zakażenia noworodków, mogą być objawowe.

0.1%-2.0% pacjentów było hospitalizowanych.

Konieczność hospitalizacji z powodu zakażenia lub chorób współwystępujących.

Śmiertelność 0.00%-0.03%

FIGURE. Weekly COVID-19–associated hospitalization rates\* among children and adolescents aged 0–17 years, by age group — COVID-NET, 14 states,† July 3, 2021–January 22, 2022

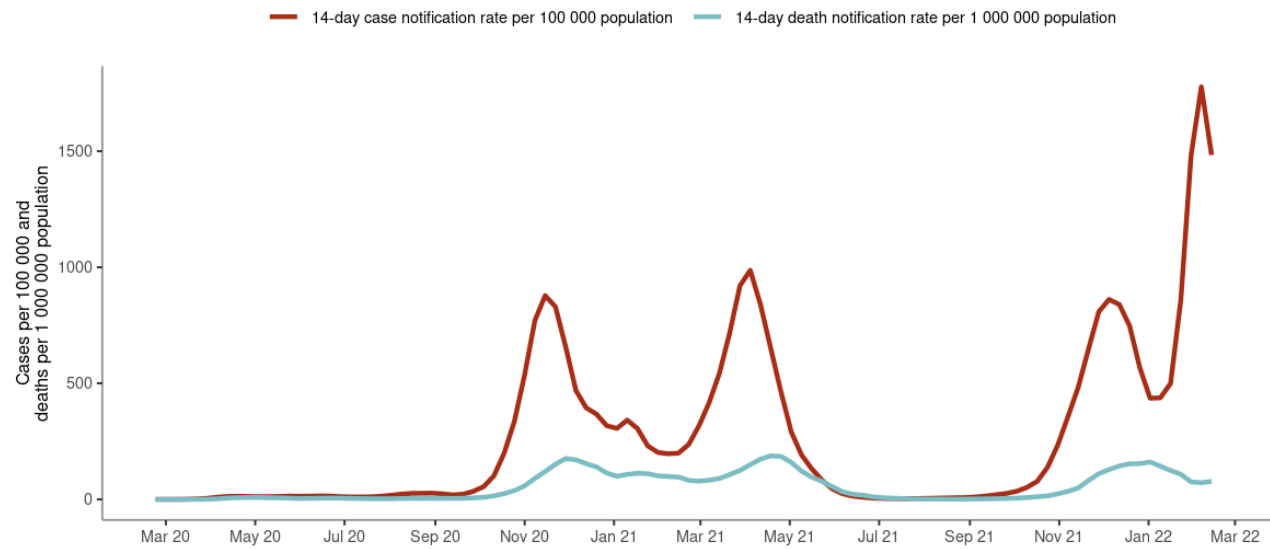


**Abbreviation:** COVID-NET = Coronavirus Disease 2019–Associated Hospitalization Surveillance Network.

\* Number of patients with laboratory-confirmed COVID-19–associated hospitalizations per 100,000 population; rates are subject to change as additional data are reported.

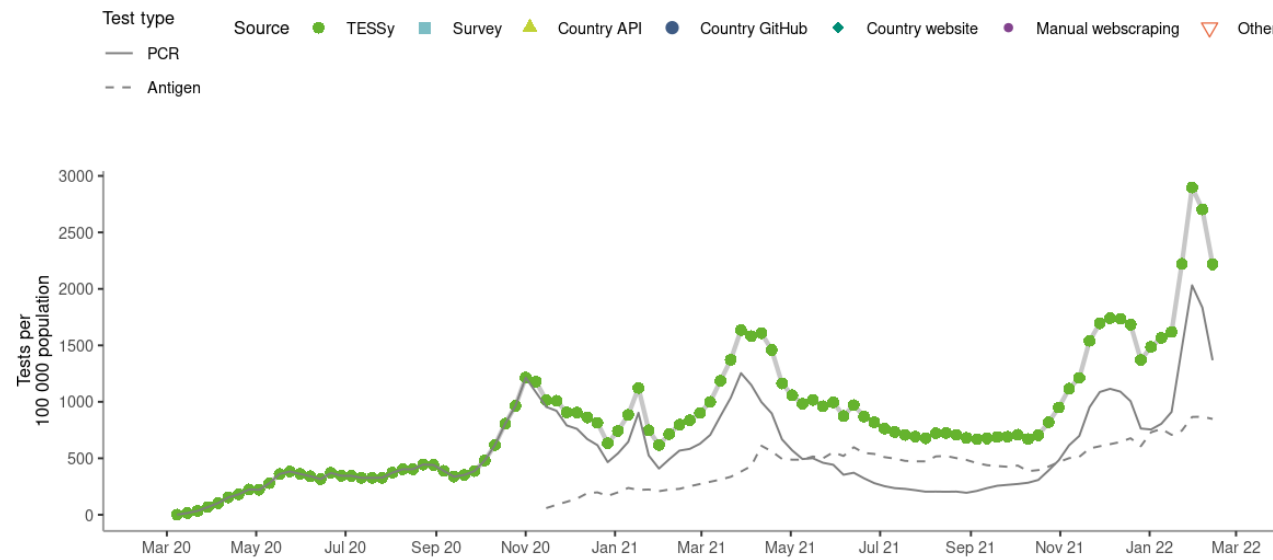
† COVID-NET sites are in the following 14 states: California, Colorado, Connecticut, Georgia, Iowa, Maryland, Michigan, Minnesota, New Mexico, New York, Ohio, Oregon, Tennessee, and Utah. Starting the week ending December 4, 2021, Maryland data are removed from weekly rate calculations.

### Poland: 14-day COVID-19 case and death notification rates



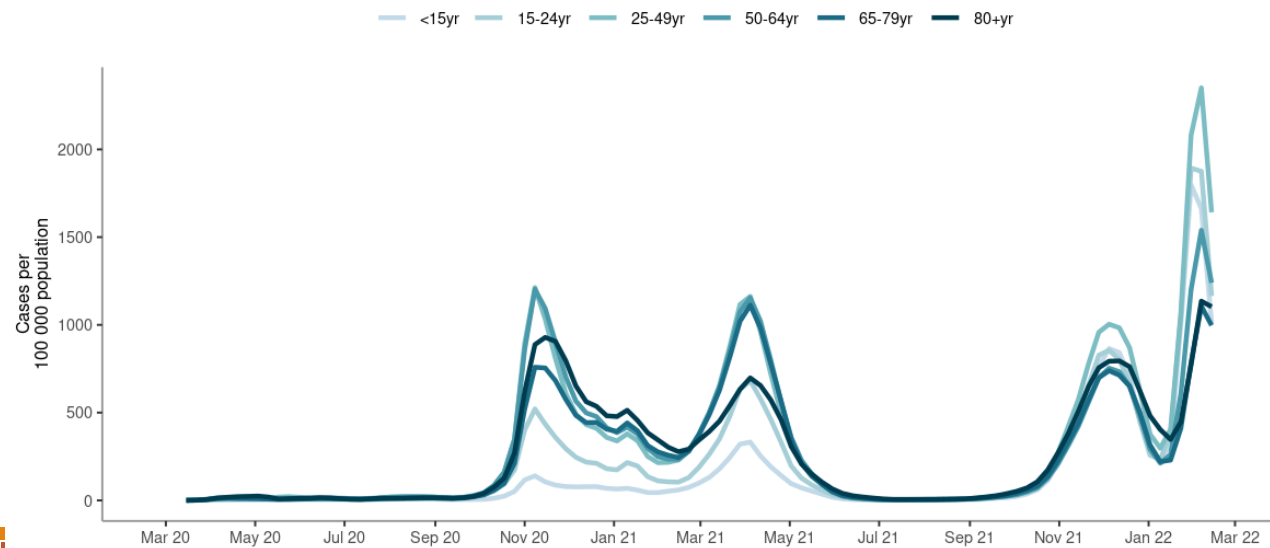
ECDC. Figure produced 17 February 2022.  
Source: TESSy COVID-19

### Poland: weekly testing rate



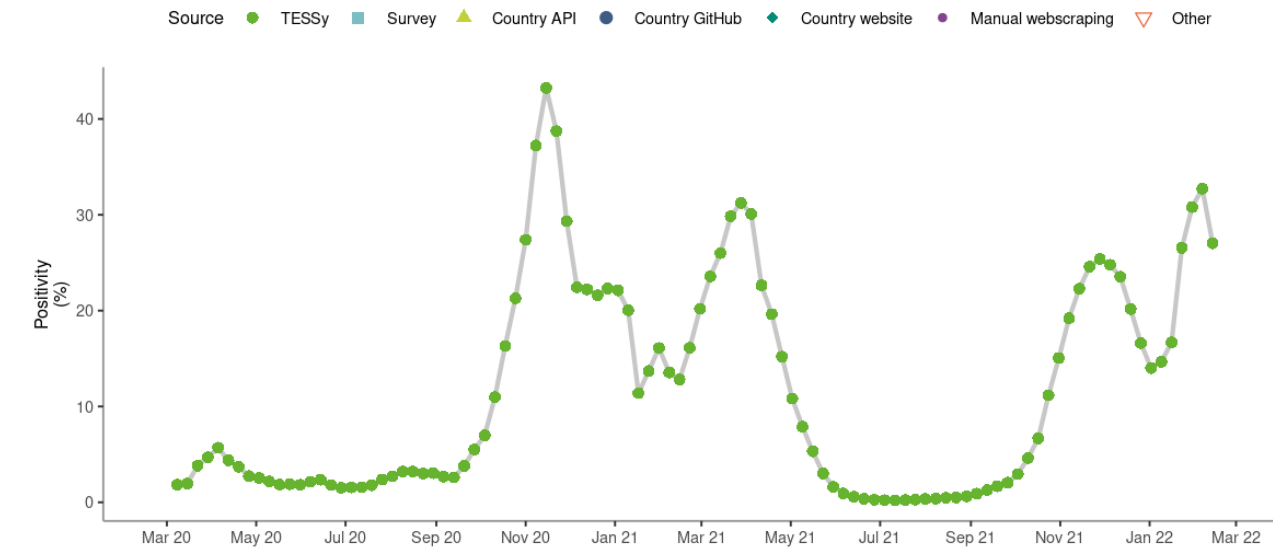
ECDC. Figure produced 17 February 2022.  
Source: TESSy/survey/online sources, weekly COVID-19 testing data

### Poland: 14-day age-specific COVID-19 case notification rate



ECDC. Figure produced 17 February 2022.  
Source: TESSy COVID-19

### Poland: weekly test positivity



ECDC. Figure produced 17 February 2022.  
Source: TESSy/survey/online sources, weekly COVID-19 testing data

# Dlaczego dzieci chorują inaczej?

---

Niższa liczba receptorów ACE2 w drogach oddechowych u dzieci.

Sprawniejsza odpowiedź nieswoista.

Trening immunologiczny wywołany częstymi wirusowymi infekcjami dróg oddechowych.

Niższy wyjściowy poziom cytokin.

Silna odpowiedź interferonowa.

Infekcje SARS-CoV-1 również zwykle były bezobjawowe u dzieci.

# Powikłania Covid -19 u dzieci

---

2,5 x większe ryzyko rozwoju DMI

Long Covid u dzieci

PIMS

Pośrednie efekty lock down



# Częstość objawów neurologicznych:

---

- 31–47 % objawy neurologiczne
- 5 % poważne neurologiczne komplikacje, drgawki, śpiączka, encephalitis, choroby demielinizacyjne, aseptyczne zapalenie opon meningitis
- W grupie brytyjskiej (27dzieci) 4 objawy neurologiczne: encefalopatia, dysarthria, dysphagia, ataxia mózdkowa, neuropatia – osłabienie mięśni, zniesione odruchy
- Zmiany w MR lub KT (ciało modzelowate) towarzyszące gorączce i objawom wstrząsu



# Neurotropowe właściwości Sars-CoV2

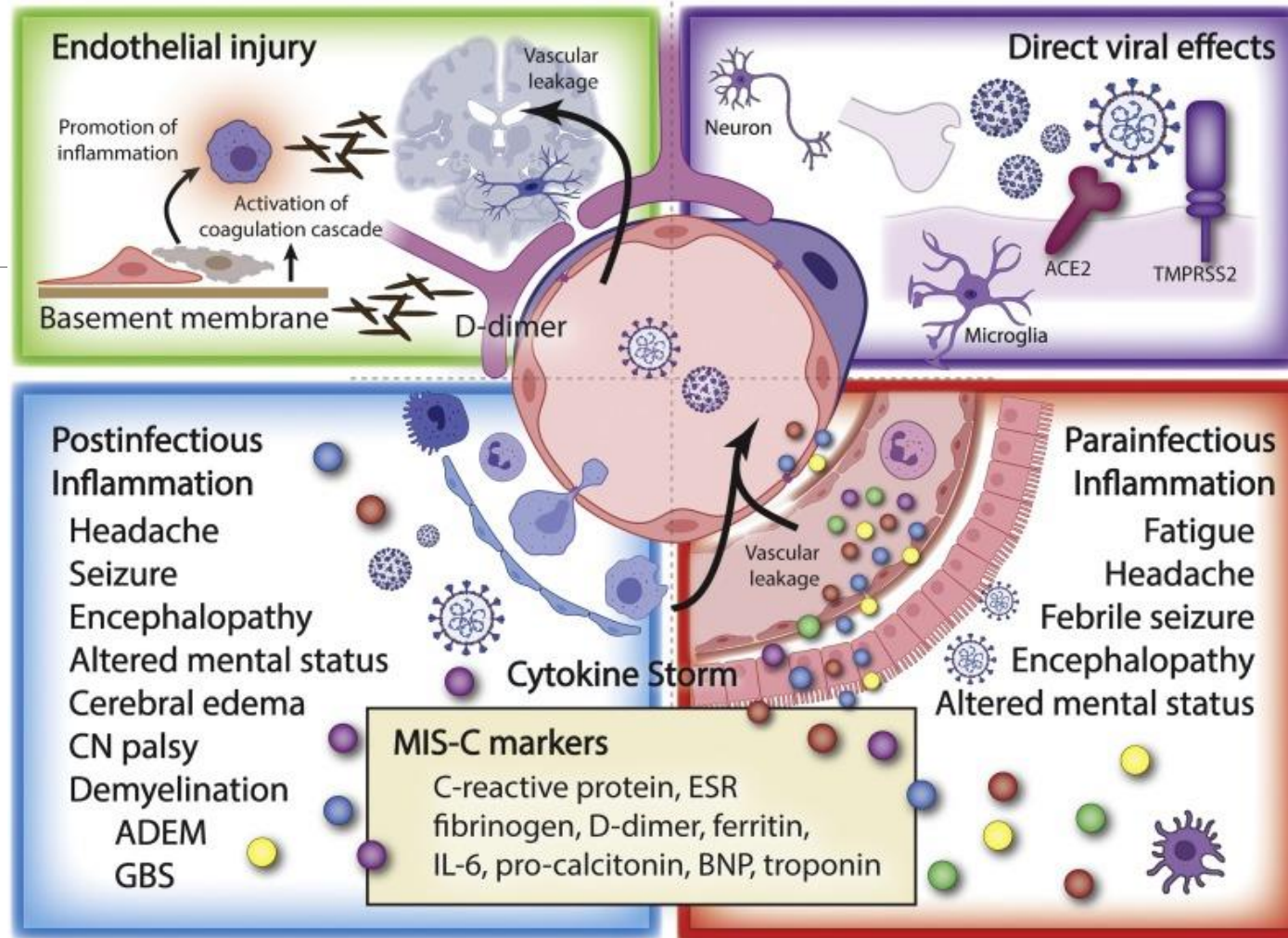
- Neurotropowe właściwości Sars-CoV-2

Czy SARS-CoV-2 przekracza barierę krew/mózg?

Takeshi et al. opisali pierwszy przypadek meningitis/encephalitis

SARS-CoV-2 RNA wykryte w CSF

W badaniu histopatologicznym niespecyficzne objawy obrzęk mózgu, cechy atrofii.



Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, Shen MY, Kerner-Rossi M, Thakur KT, Vargas WS, Silver WG, Geneslaw AS. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci Lett*. 2021 Jan 19;743:135567. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135567. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33352286; PMCID: PMC7831718.

# Drgawki

---

- Drgawki gorączkowe.
- Drgawki bez gorączki.
- Zapalenie mózgu z drgawkami.

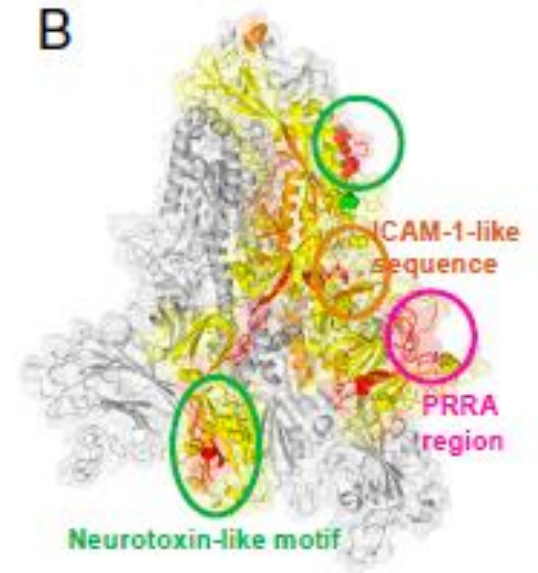
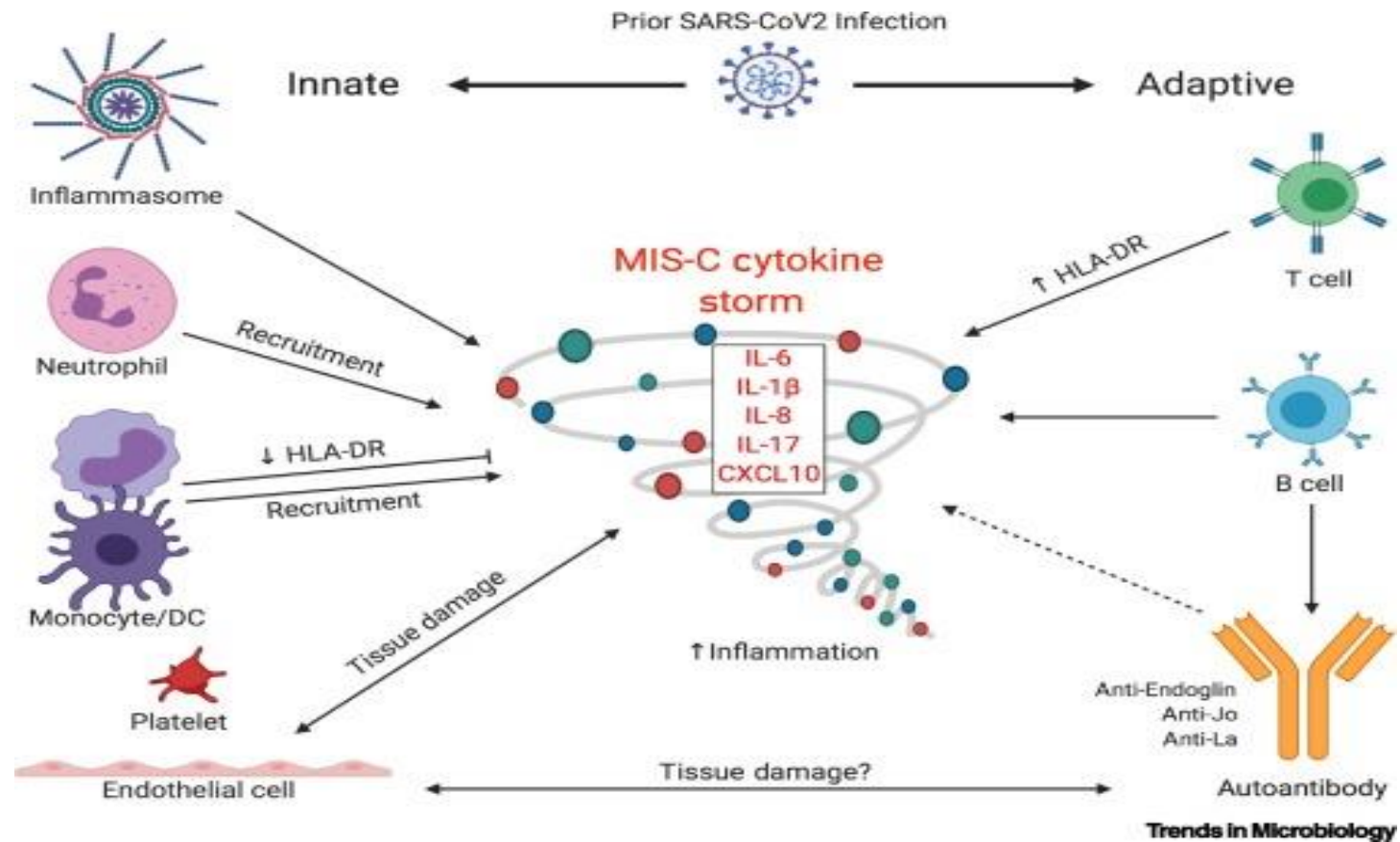
- Cytokine storm - uszkodzenie BBB – bez inwazji wirusa:
  - ostra martwicza encefalopatia
  - Guillain–Barré syndrome
- Koagulopatia – uszkodzenie naczyniowe

# MISC/PIMS objawy neurologiczne

---

- Objawy neurologiczne:
- Ból głowy, zmiana stanu świadomości, splątanie
- Homologia między motywem SAg SARS-CoV-2 i sekwencjami podobnymi do neurotoksyn, które wiążą się z TCR.
- Białko spike zawiera inne motywy podobne do neurotoksyny (T299-Y351), dające krzyżową reakcję z CD41 na limfocytach T.

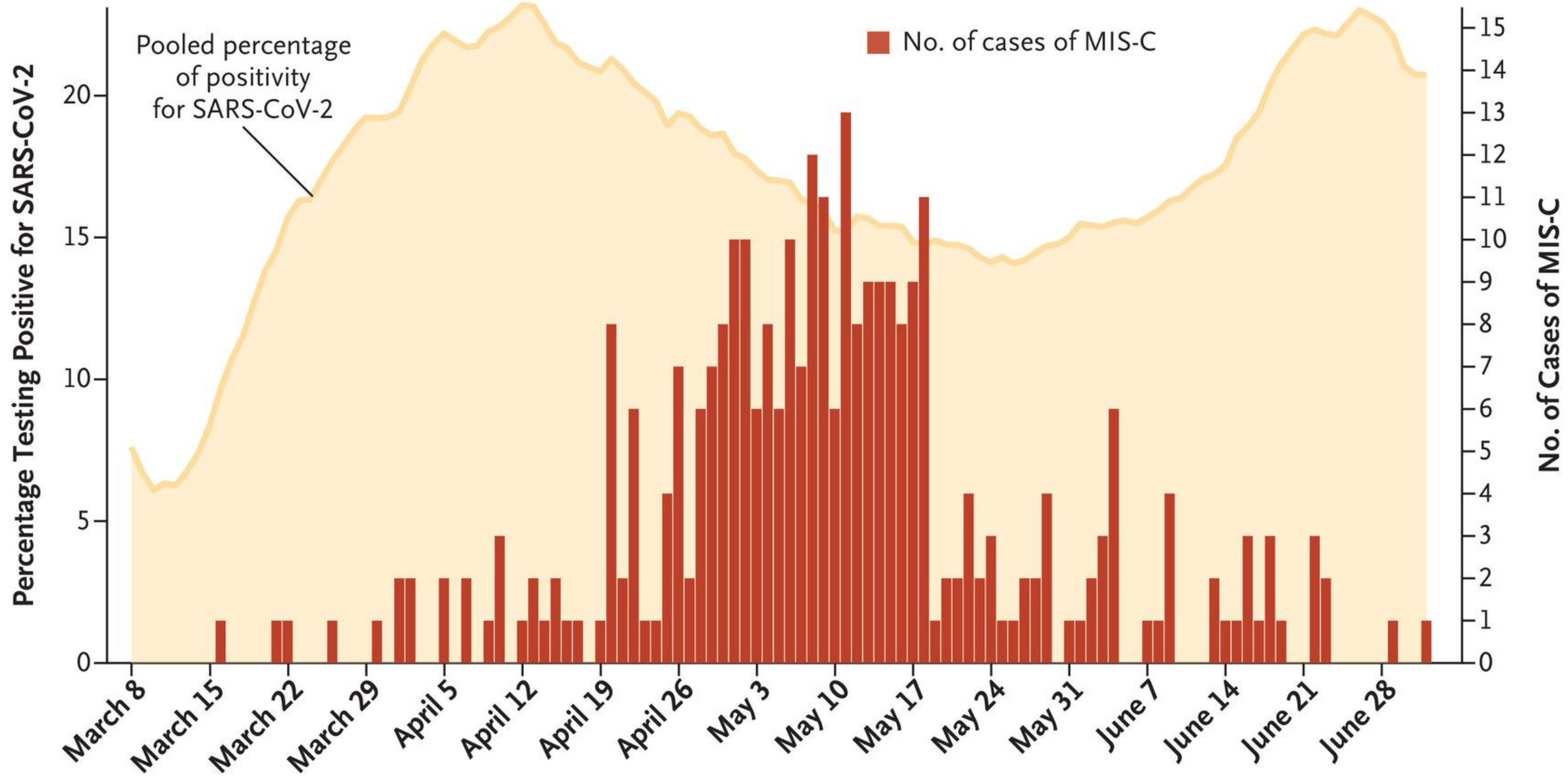
# Wieloukładowy zespół zapalny



# Wieloukładowy zespół zapalny (PIMS/MIS-C)

Ciężki zespół hiperzapalny występujący po 2-6 tygodniach od ostrego zakażenia SARS-CoV-2 wśród osób w wieku < 21 lat, w przebiegu którego dochodzi do powikłań kardiologicznych (ostre zapalenie mięśnia sercowego z obniżeniem funkcji wyrzutowej lewej komory) lub wstrząsu.

- 60-70% pacjentów jest przyjmowanych na oddział intensywnej terapii, a 1-2% umiera.





# PIMS

---

**W postawieniu rozpoznania pomocna jest obecność odchyleń w badaniach laboratoryjnych:**

- **wysokie wykładniki stanu zapalnego,**
- **limfopenia,**
- **niedokrwistość,**
- **hipoalbuminemia,**
- **hiponatremia,**
- **wysokie stężenie BNP / NT-proBNP, troponina I.**

# Wieloukładowy zespół zapalny (PIMS/MIS-C)

---

- Na dzień 3 stycznia 2022r. w USA zgłoszono 6431 **przypadków PIMS**<sup>3</sup> 55 zgonów.
  - Szacunkowa częstość występowania to 1 przypadek PIMS na 3200 zakażeń SARS-CoV-2<sup>4</sup>.
  - 36% przypadków dotyczy osób w wieku 12-20 lat.
  - Polska 444 przypadki
  - Podobieństwa do choroby Kawasaki
  - Efekt dysregulacji immunologicznej

1. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG i wsp. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-1087. doi:10.1001/jama.2021.2091

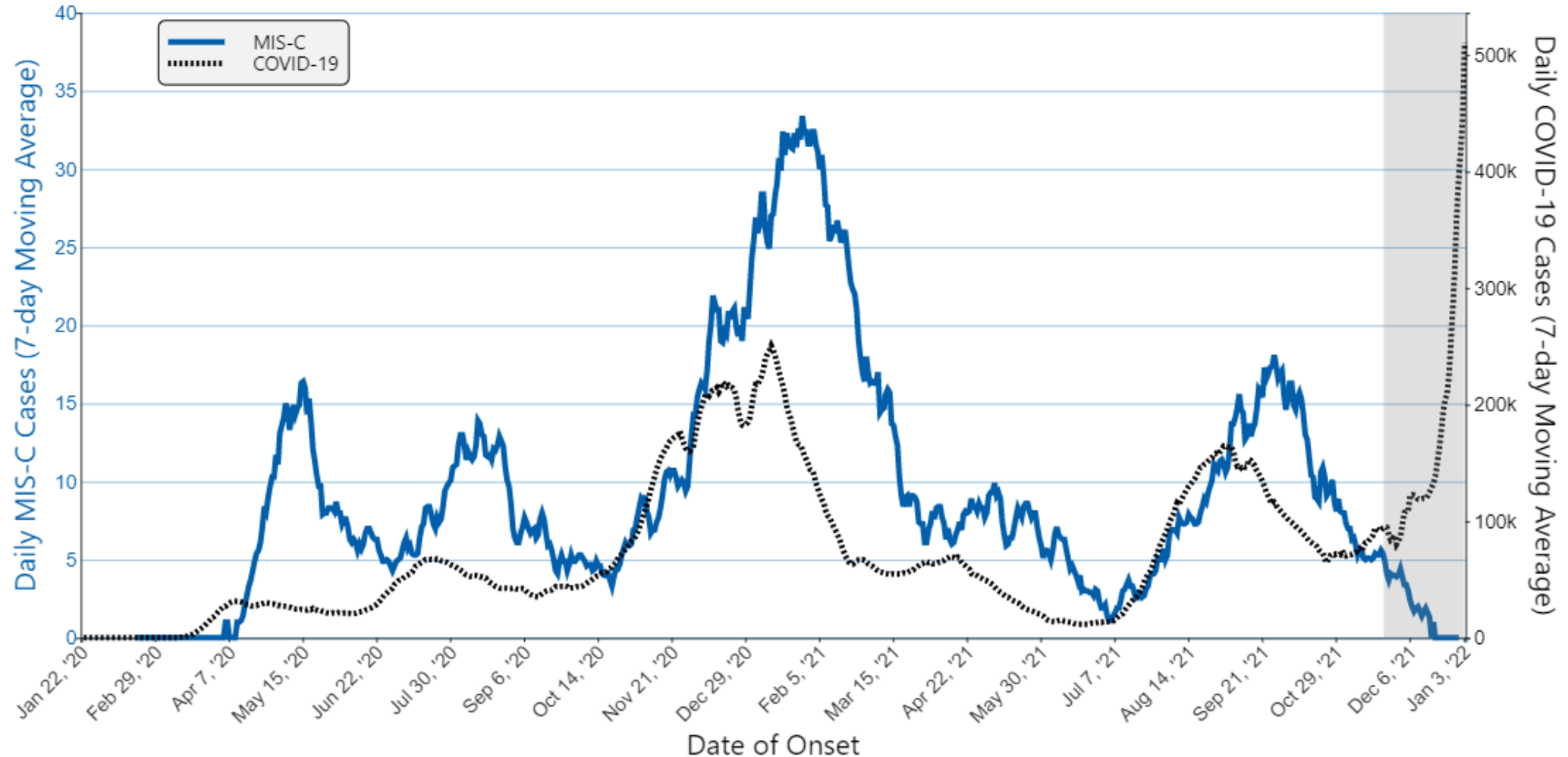
2. Belay ED, Abrams J, Oster ME i wsp. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic [publikacja online przed drukiem, 6 kwietnia 2021 r.]. *JAMA Pediatr*. 2021;e210630. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0630

3. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. <https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html>

4. Payne i wsp. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2116420. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.16420

# Dobowa liczba przypadków PIMS i COVID-19 zgłoszona do CDC

Daily MIS-C Cases and COVID-19 Cases Reported to CDC (7-Day Moving Average)



<https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html>; dostęp: 20.01.2022

Materiał przygotowany w oparciu o dane prezentowane podczas spotkania Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) w dniu 23 lipca 2021: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html>

# Kryteria rozpoznania wieloukładowej choroby zapalnej związanej z Covid-19.

---

## **5 z 6**

- 1. Wiek.**
- 2. Gorączka.**
- 3. Wysokie wykładniki stanu zapalnego.**
- 4. Uszkodzenie wielonarządowe – objawy ze strony co najmniej 2 narządów lub układów.**
- 5. Wykluczenie innych przyczyn.**
- 6. Powiązanie z COVID-19.**

# Zmiany skórne w PIMS

---

>80% pacjentów

Wysypka:

Płoniczopodobna

Odrowa

Pokrzywka

---

Rumień dłoniowy i podeszwowy

Zmiany wybroczynowe

Łuszczenie skóry palców







---

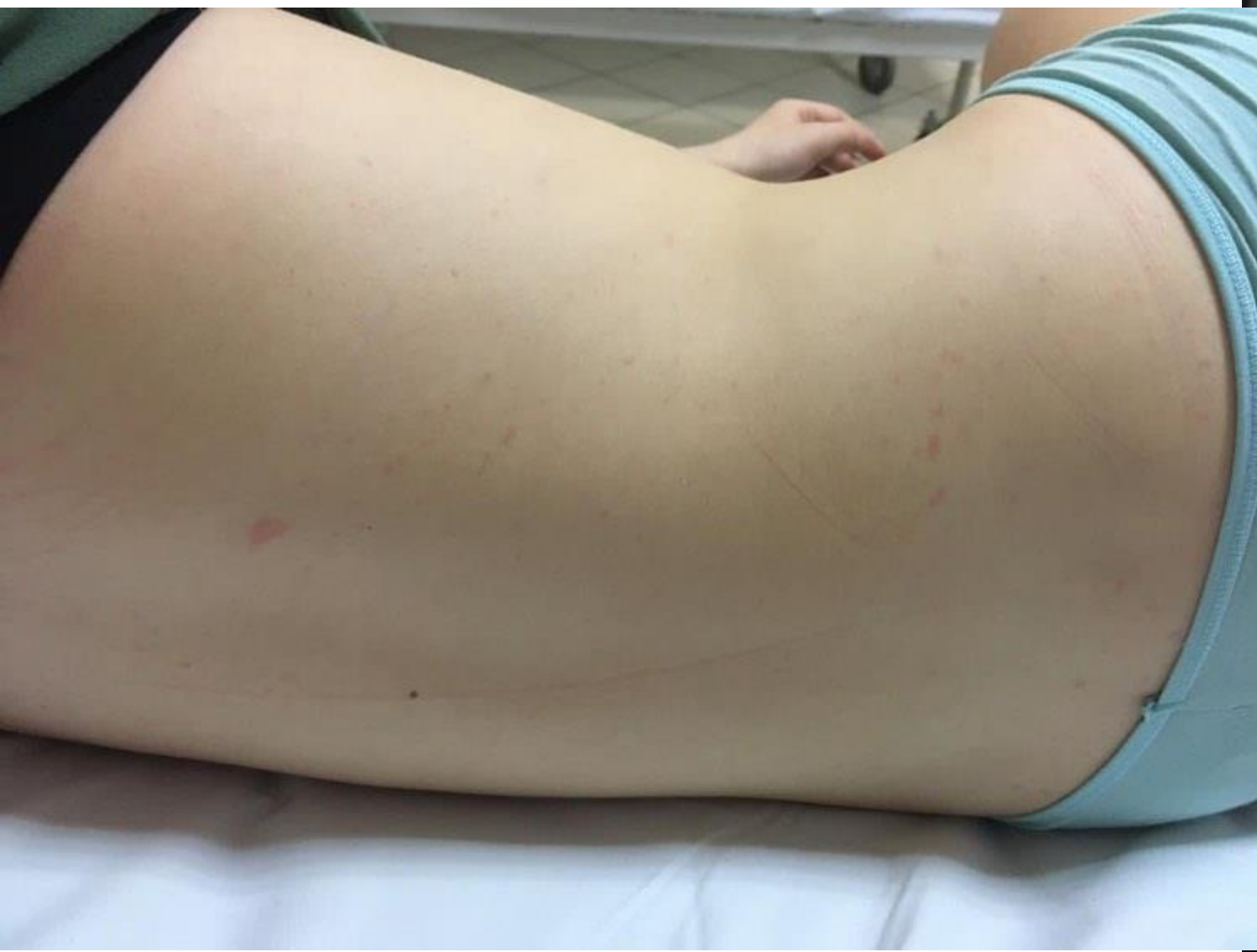
Brak korelacji ze stopniem uszkodzenia serca

Pokrzywka częstsza <2lat

Pomagają w ustaleniu rozpoznania – szczególnie w postaci  
brzuszej

---









Wykluczenie innych przyczyn

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę:

Przyczyny infekcyjne, w tym posocznica, TSS

---

Zapalenie wyrostka robaczkowego,

Choroby układowe tkanki łącznej, choroby rozrostowe, nieswoiste zapalenia jelit

Powiązanie z COVID-19 – obecne przynajmniej jedno z wymienionych

Dodatni wynik PCR w kierunku SARS-CoV-2

Dodatni wynik testu antygenowego w kierunku SARS-CoV-2

Dodatnie przeciwciała w kierunku SARS-CoV-2

Udokumentowana ekspozycja na COVID-19 w okresie minionych 4-8 tygodni.

# ZAWSZE w PIMS

---

- gorączka  $>38,5^{\circ}\text{C}$
- nieprawidłowy fibrynogen
- brak innych niż SARS-CoV-2 czynników infekcyjnych tłumaczących obserwowane objawy
- ↑↑↑ CRP
- ↑↑↑ D-dimerów
- ↑↑↑ ferrytyny
- hipoalbuminemia
- limfopenia

# CZĘSTO W PIMS

---

- ból brzucha
- splątanie
- **zapalenie spojówek**
- kaszel
- biegunka
- ból głowy
- **limfadenopatia**
- zmiany w obrębie błon śluzowych
- obrzęk szyi
- **osutka**
- objawy oddechowe
- ból gardła
- **obrzęki stóp i rąk**
- omdlenie
- wymioty

# PIMS

---

Gwałtowne pogorszenie stanu klinicznego następuje zazwyczaj po ok. 5-6 dniach gorączki.

**Oczekiwanie na przeniesienie pacjenta do innego szpitala nie może jednak decydować o odraczeniu leczenia.**

---

# Patomechanizm

---

Superantygenowe właściwości białka Spike.

Wiązanie do MHC II lub receptorów na limfocyta

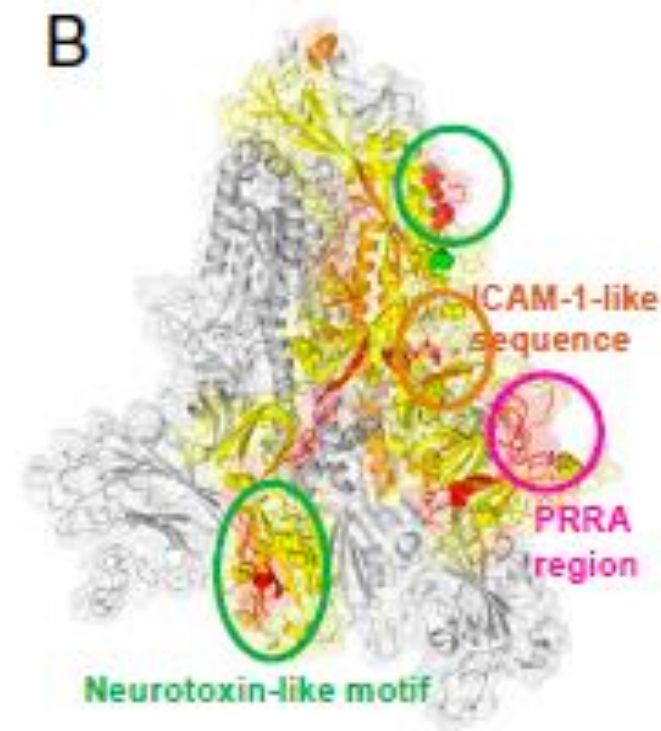
Mikroangiopatia – nasilone uszkodzenie endoteli

Obecność wirusa w tkankach.

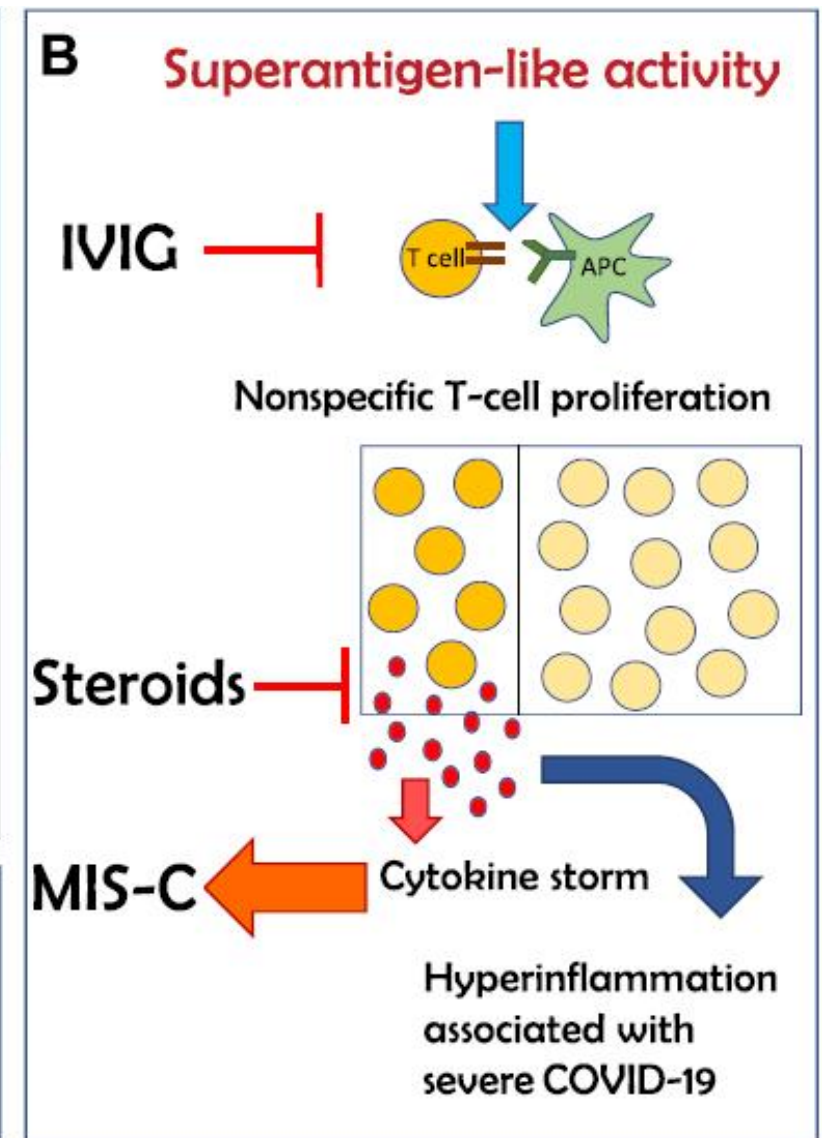
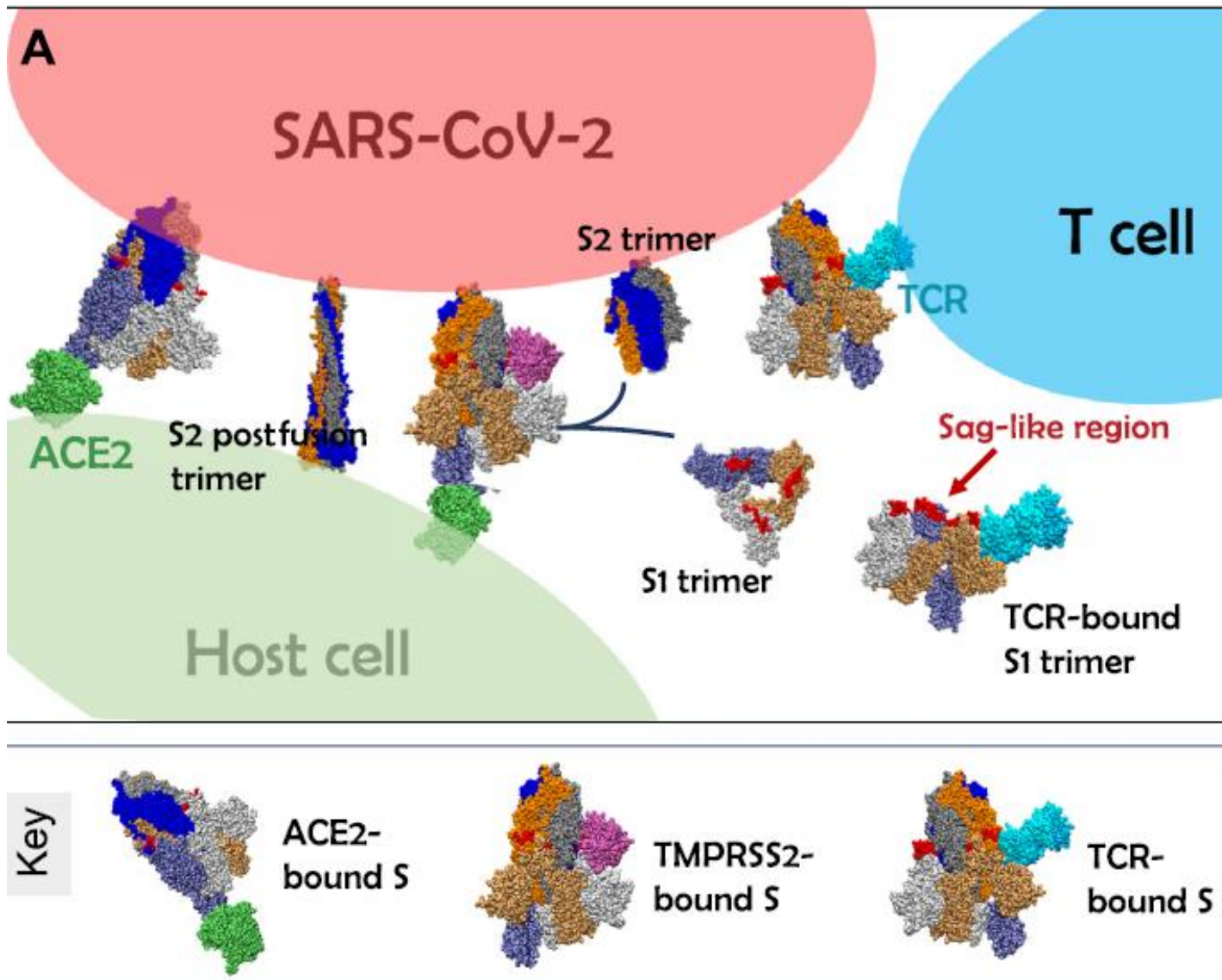
Różnice w profilu cytokinowym Il-8, Il-7, Il-17.

Niższy poziom naiwnych limfocytów T CD4+, Tfh, wyższy poziom limf CD4+(CD57).

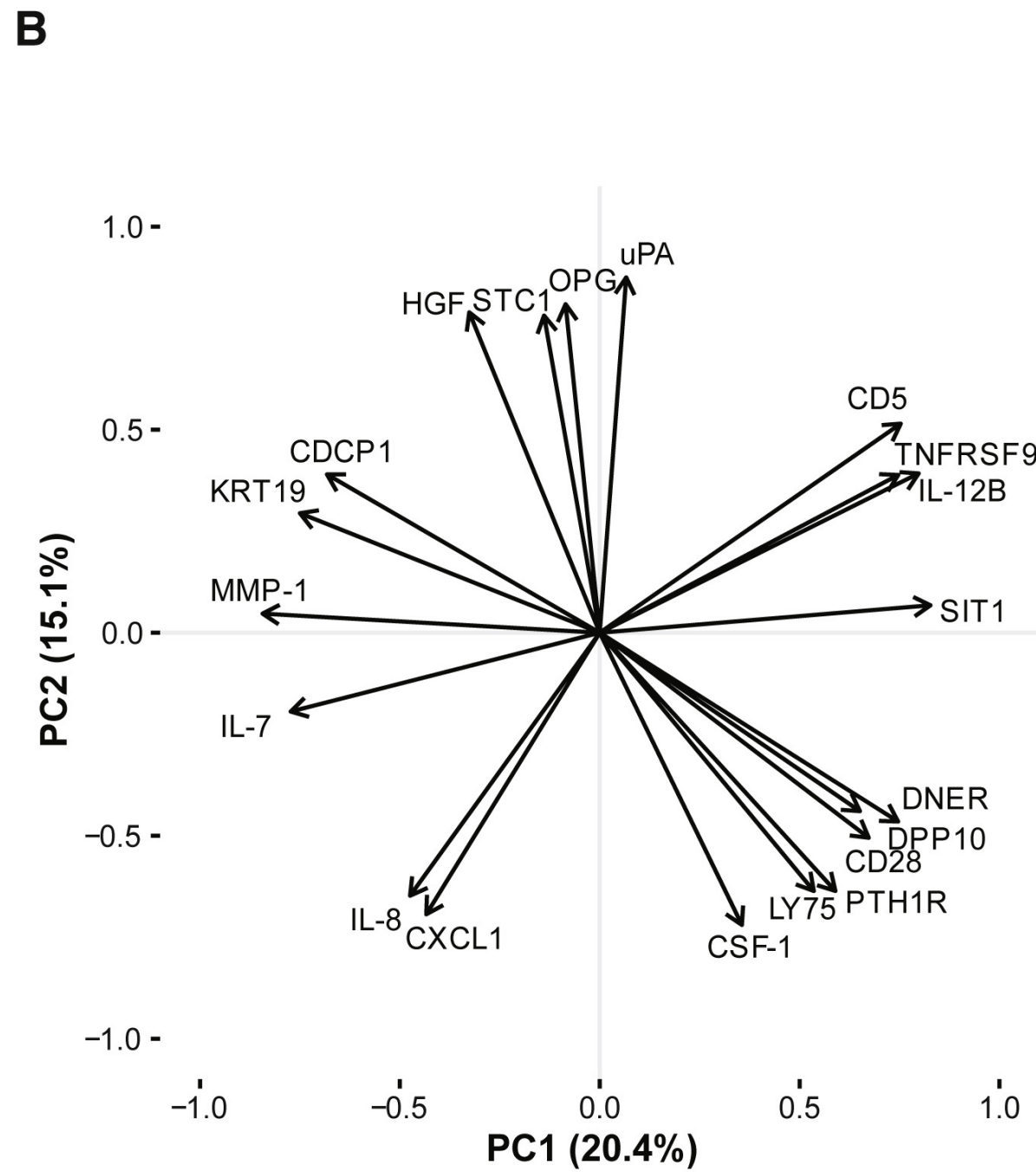
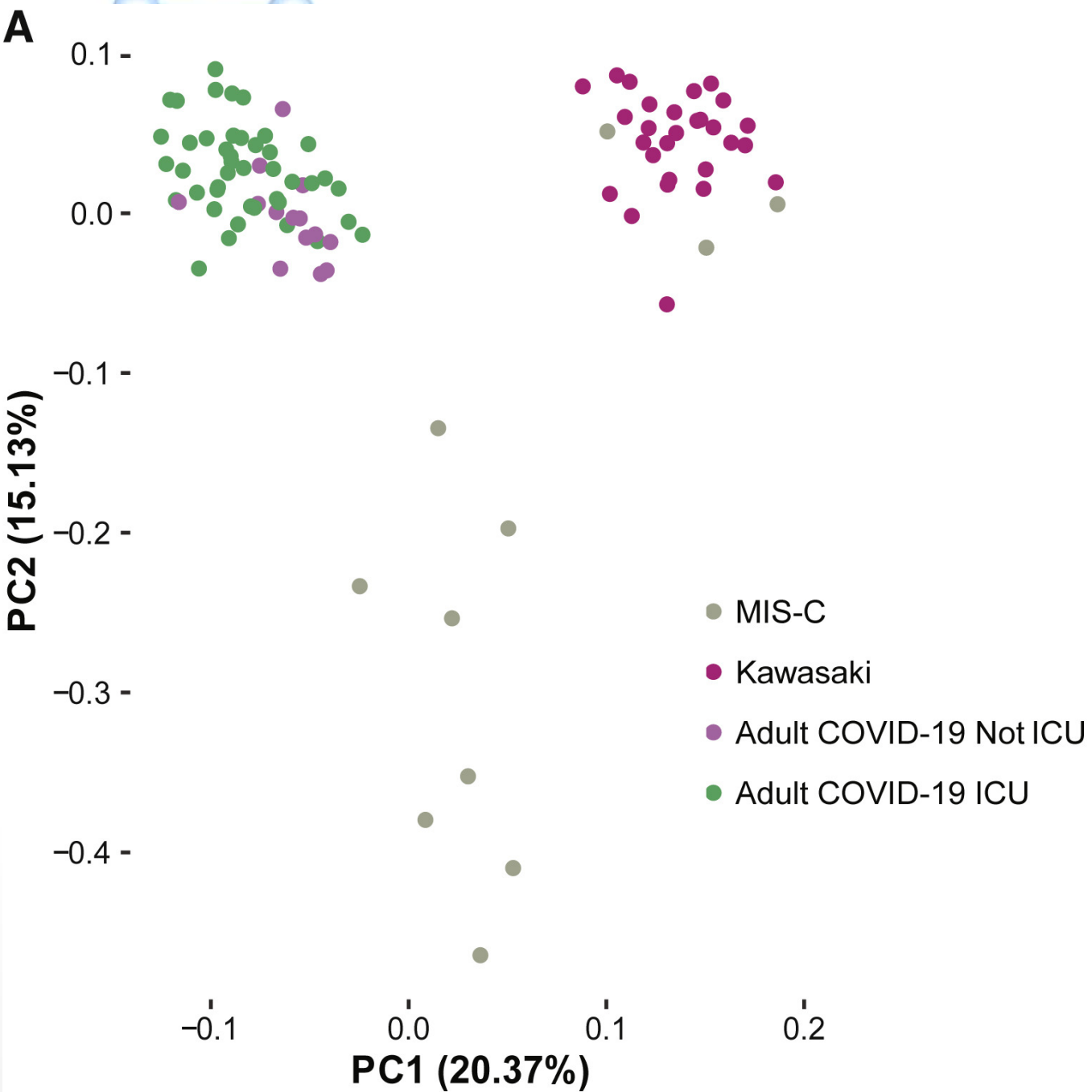
Autoprzeciwciała p.endoglinie – glikoproteinie na edotelium, MAP2K2, CSNK1A1







Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M. 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 Jan;147(1):57-59.



# Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)

## Features of Severe Disease

Proteomics



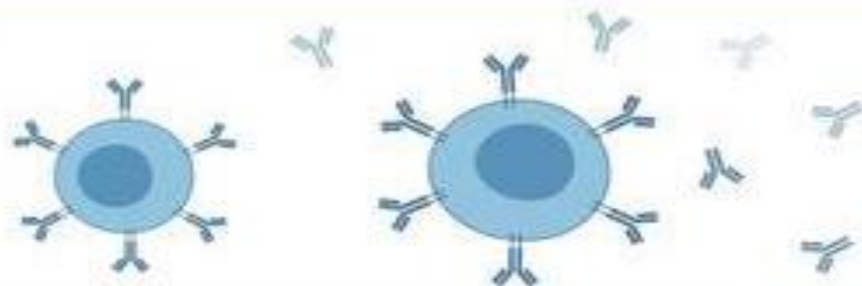
BCR and RNA sequencing



Autoantibody array

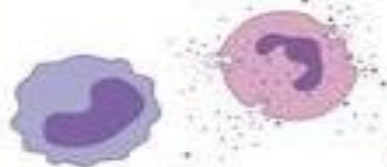


B Cells



- ↑ Autoantibodies
- ↑ BCR sequence connectivity
- ↑ Autoimmunity associated IGHV genes
- ↑ Spike antibodies

Myeloid cells



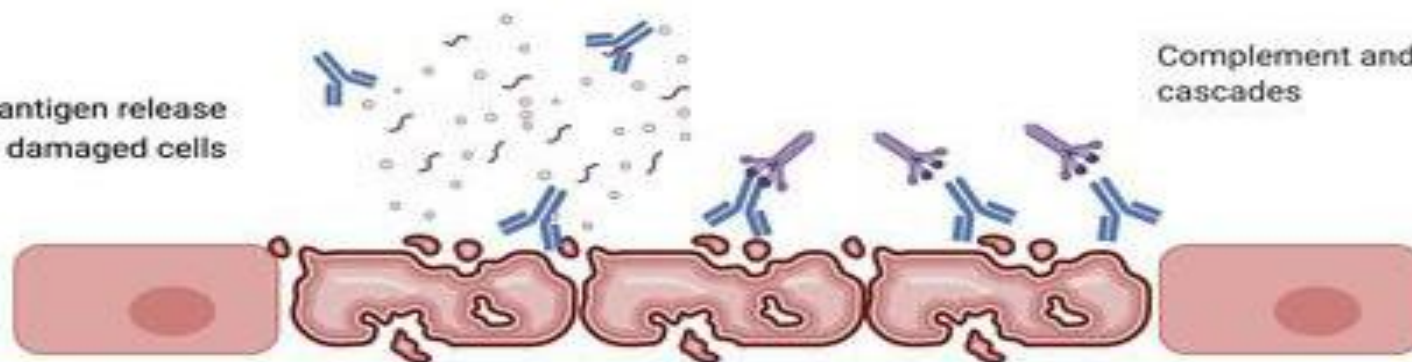
- ↑ Neutrophil degranulation
- ↑ Alarmins
- ↑ Acute phase reactants

TRBV11-2 T cell expansion

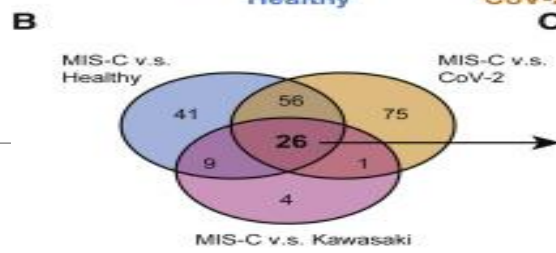
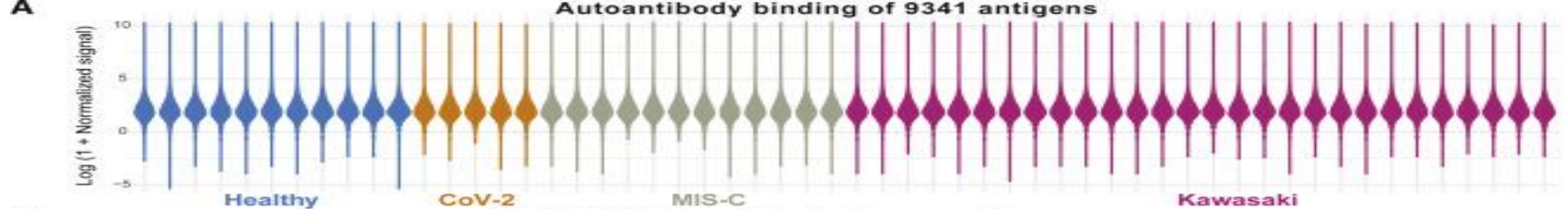
↑ Cytokine production



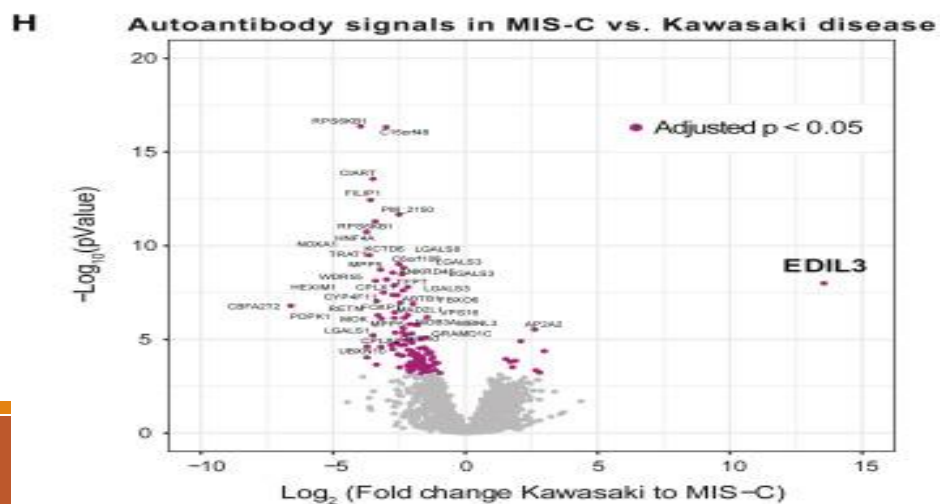
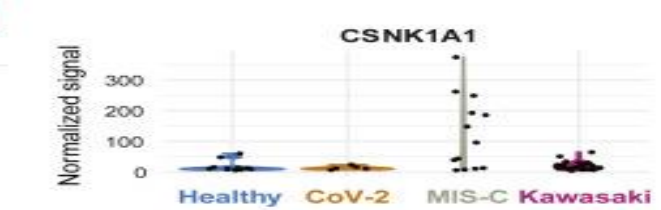
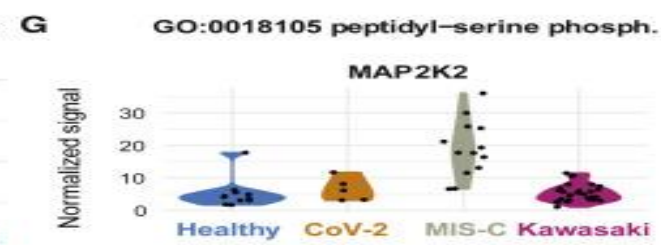
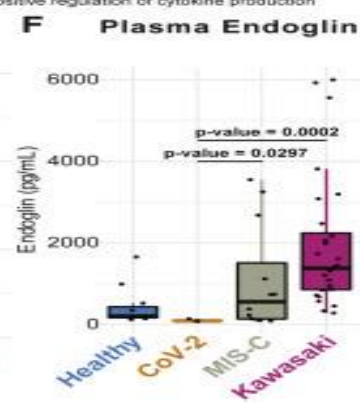
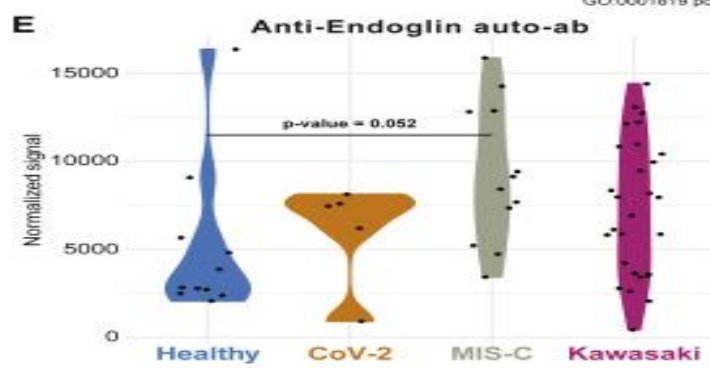
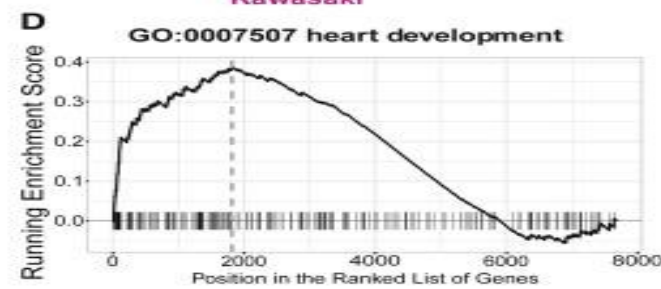
Autoantigen release  
from damaged cells

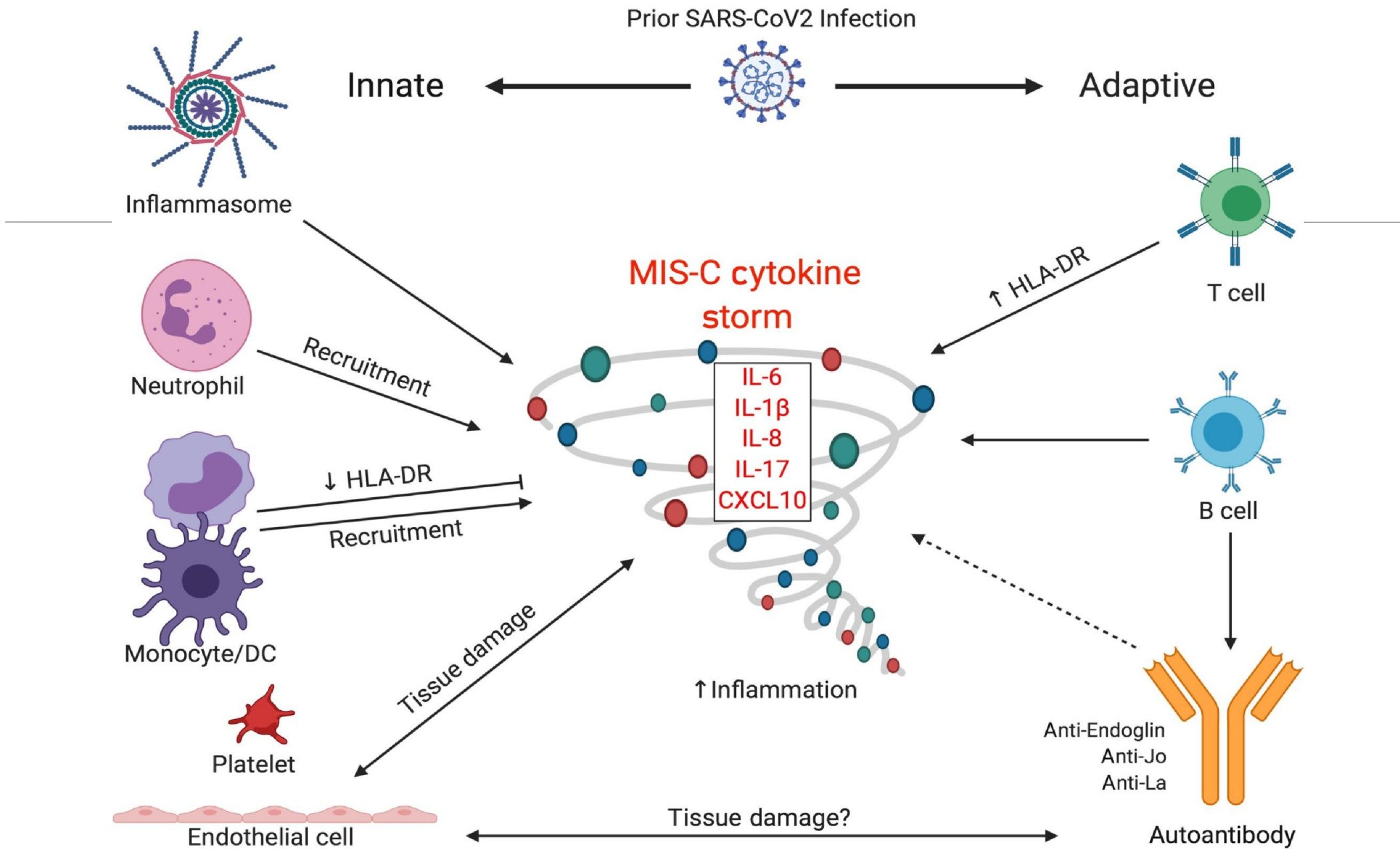


Complement and coagulation  
cascades



- C** List of enriched GO terms:
- GO:0097181 extrinsic apoptotic signaling pathway
  - GO:0051347 positive regulation of transferase activity
  - GO:0051249 regulation of lymphocyte activation
  - GO:0050867 positive regulation of cell activation
  - GO:0050865 regulation of cell activation
  - GO:0060863 regulation of T cell activation
  - GO:0046777 protein autophosphorylation
  - GO:0045860 positive regulation of protein kinase activity
  - GO:0045785 positive regulation of cell adhesion
  - GO:0043410 positive regulation of MAPK cascade
  - GO:0043408 regulation of MAPK cascade
  - GO:0040008 regulation of growth
  - GO:0035239 tube morphogenesis
  - GO:0034814 cellular response to reactive oxygen species
  - GO:0033674 positive regulation of kinase activity
  - GO:0032147 activation of protein kinase activity
  - GO:0018212 peptidyl-tyrosine modification
  - GO:0018210 peptidyl-threonine modification
  - GO:0018209 peptidyl-serine modification
  - GO:0018108 peptidyl-tyrosine phosphorylation
  - GO:0018107 peptidyl-threonine phosphorylation
  - GO:0018105 peptidyl-serine phosphorylation
  - GO:0007507 heart development**
  - GO:0002705 regulation of lymphocyte mediated immunity
  - GO:0002694 regulation of leukocyte activation
  - GO:0001819 positive regulation of cytokine production





# Leczenie:

---


- Standardowe leczenie posocznicy
- u dzieci spełniających kryteria rozpoznania KD –  
IVIG (1czy 2g/kg) + ASA (dawka??)

---

IVIG dawkujemy na masę należną:

IBD u dziewcząt [kg] = (wzrost [cm] – 100) – 10%

IBD u chłopców [kg] = (wzrost [cm] – 100) – 5%



# GKS - metyprednizolon

---

**pulsy 10-30 mg/kg/puls (max 1000 mg/24h) 3 dni**

Następnie 2 x 0,8 mg/kg do normalizacji CRP, dawkę stopniowo zmniejszać przez 2-3 tygodnie.

**metyprednizolon w dawce 2 x 0,8 mg/kg**

do normalizacji CRP, dawkę stopniowo zmniejszać przez 2-3 tygodnie.

---

**Leczeniem III rzutu są leki biologiczne:**

anakinra (inhibitor IL-1),

toclizumab (inhibitor IL-6),

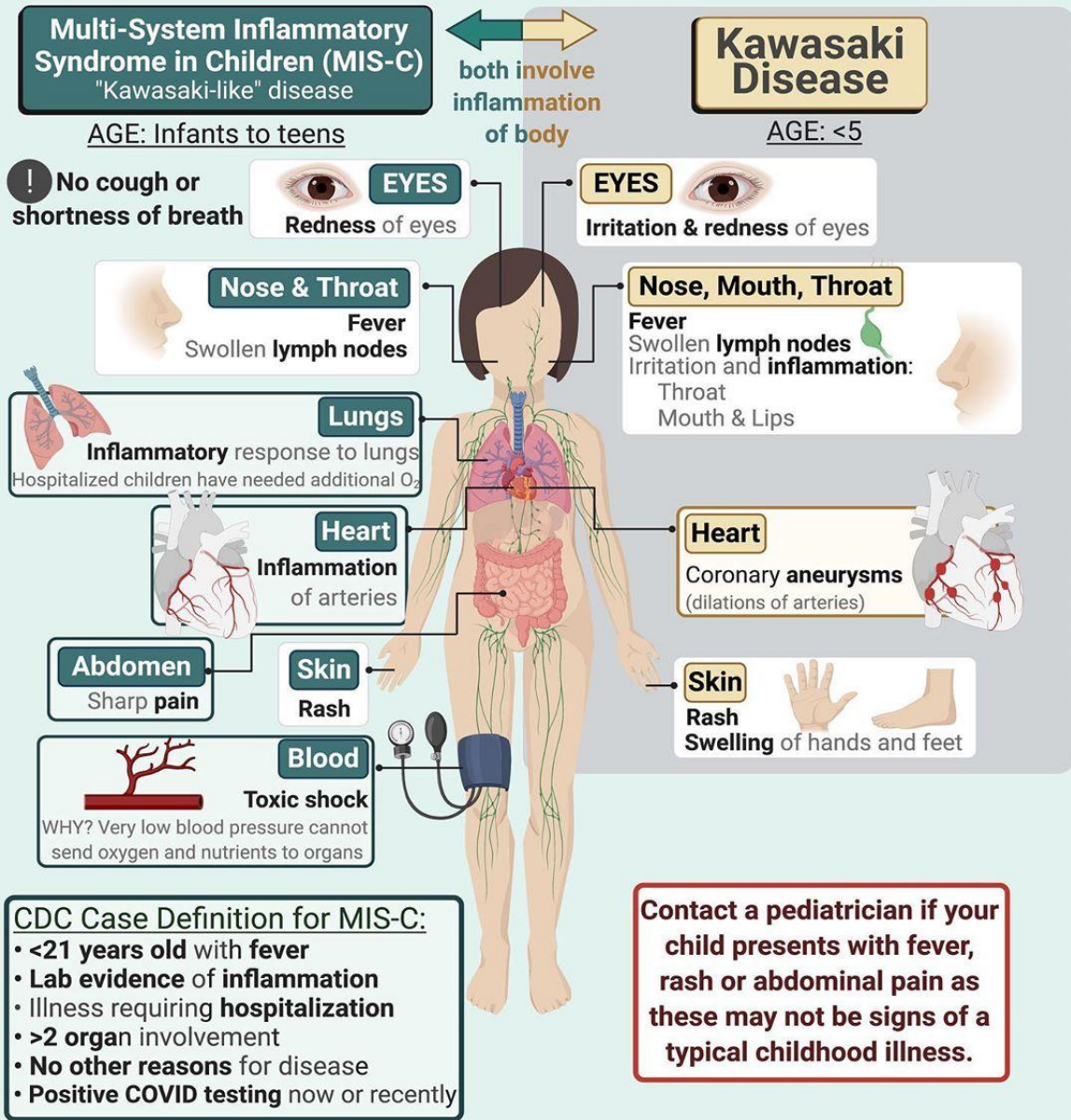
infliksymbab (inhibitor TNF-alfa).





# MIS-C vs. Kawasaki

There has been an increase in COVID-19 cases related to "Kawasaki-like" disease in children



## KD/PIMS podobieństwa

- Zapalenie spojówek
- Wysypka
- Podwyższone odczyny zapalne
- Hiponatremia, Hipoalbuminemia

# Long COVID-19



---

Do zgłaszanych objawów należą:

- zmęczenie,
- bezsenność,
- wodnisty wyciek z nosa,
- ból mięśni, ból głowy,
- brak koncentracji,
- nietolerancja wysiłku,
- duszność,
- ból w klatce piersiowej.

# Long COVID-19

- Brak standaryzowanej definicji, ale zasadniczo **nowe** lub **utrzymujące się objawy** ostrego zakażenia bądź zaostrzenie choroby przewlekłej **po upływie  $\geq 4$  tygodni od zakażenia SARS-CoV-2.**
- Zgłaszane po zakażeniach o nasileniu od bezobjawowego do ciężkiego.
- Dane dotyczące młodzieży są ograniczone, jednak badania wskazują na występowanie nowych lub utrzymujących się objawów COVID w tej grupie wiekowej<sup>1,2</sup>.
  - Objawy u nawet połowy uczestników badania występowały po upływie 1 miesiąca od rozpoznania.

<sup>1</sup>Buonsenso i wsp., Acta Paediatrica (2021). <sup>2</sup>Walsh-Messinger i wsp., medRxiv (2020).

# Zapamiętaj!

---

- Dzieci w każdym wieku mogą chorować ciężko na COVID-19.
- Dzieci chorują inaczej na COVID-19.
- Zmiany skórne w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 mogą:
  - mieć wartość rokowniczą,
  - ułatwiać postawienie rozpoznania.

