

Riktlinjer för tidig upptäckt, utredning och omhändertagande av barn med hyperinflammation associerad till COVID-19

Bakgrund	2
Spektrum av hyperinflammatoriska symptom associerade till COVID-19	3
Definition	3
Symptombild (fyll i Appendix 1).....	4
Grupp A: Feber/Högt CRP utan infektiös orsak	5
Grupp B: Kawasaki-liknande sjukdom	5
Grupp C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)	5
Varningstecken för uppseglande MIS-C/grupp C	6
Översikt Handläggning, Behandling.....	7
Provtagningspaket	9
Behandling och dosering	10
Kontaktuppgifter konsulter	10
Registrering	10
Forskning-	11
Uppföljning	11
Fördjupning	11
Referenser	12
APPENDIX - Symptomlistan	13

Bakgrund

Under pågående COVID-19 pandemi har de flesta barn som smittats uppvisat lindriga eller inga symtom [1, 2]. Senaste tiden har det dock rapporterats om allvarliga inflammationstillstånd och enstaka dödsfall hos barn i det postinfektiösa förloppet. Tillståndet är mycket ovanligt och uppvisar ett spektrum av symtom, inkluderande hög feber, samt varierande grad av påverkan på ett eller flera organ [3, 4]

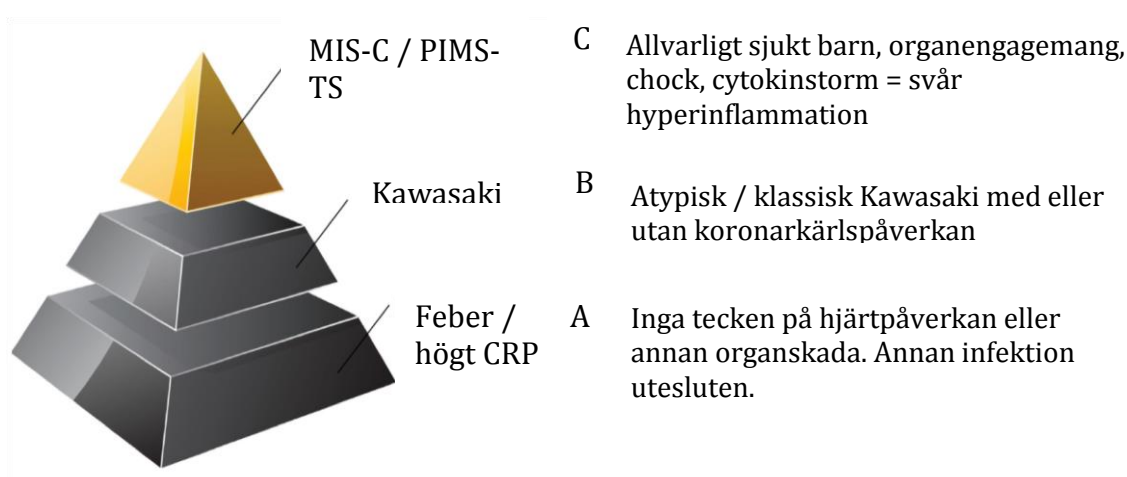
Det är väl känt att barn kan utveckla svåra inflammatoriska tillstånd i efterförloppet till infektioner[5]. Fenomenet är ovanligt, men inte nytt [6]. Att SARS-CoV 2, med bevisad förmåga att inducera en svår inflammation hos vuxna, även skulle kunna trigga en allvarlig immunologisk reaktion hos enstaka barn är ett rimligt antagande.

Mekanismerna är okända men antikropps- och immunkomplexmedierad inflammation diskuteras [7]. Många av barnen har varit negativa i PCR, men uppvisat positiv serologi med IgG antikroppar mot SARS-CoV 2 [3, 4, 7]. Majoriteten av rapporterade fall har förbättrats på god understödjande och framförallt immunmodulerande behandling [3, 4, 7, 8]. Under rådande pandemi bör läkare vara extra vaksamma på barn med tecken på hyperinflammation och ett skyndsamt multidisciplinärt omhändertagande rekommenderas. Kunskapsläget förändras snabbt och det är viktigt med nationellt och internationellt samarbete för att kunna erbjuda bästa möjliga vård.

De fall som beskrivits uppvisar ett spektrum av symtom med varierande svårighetsgrad [7, 9]. Vanligtvis rapporteras hög feber, ofta i kombination med utslag, buksmärta, diarréer och kräkningar. Symtomen kan påminna om Kawasakis sjukdom [10]. Kranskärlpåverkan förekommer, men oftare beskrivs myokardit, ibland med nedsatt hjärtfunktion. Kritiskt sjuka barn uppvisar multiorganpåverkan med ett chockliknade tillstånd [11] eller cytokinstorm (makrofagaktiveringssyndrom/sekundär hemofagocyterande lymfocytos)[12], vilket kräver snabba intensivvårdsinsatser och behandling [9] [13].

För att underlätta omhändertagande av Covid-19-relaterad hyperinflammation har vi valt att gruppera fallen efter svårighetsgrad där grupp A utgör de vanligaste och lindrigaste fallen, grupp B fallen med Kawasaki-liknande förlopp och grupp C de svårast sjuka barnen med multiorganengagemang och behov av intensivvårdsberedskap. Observera att en patient kan flytta sig mellan grupperna, både mot mer allvarlig och mer lindrig sjukdom och att behandlande läkare kan behöva ompröva gruppering och handläggning om patientens tillstånd förändras.

Spektrum av hyperinflammatoriska symptom associerade till COVID-19



Modifierad efter Mike Levin m fl, Imperial College, UK (5)

Definition

Det har skapats flera definitioner av SARS-CoV2-inducerad hyperinflammation.

PIMS-TS Pediatric inflammatory Multi-system Syndrome Temporally associated with SARS-CoV2 pandemic (Royal Collage of Pediatrics and Child Health, RCPCH)

MIS-C Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (amerikanska folkhälsomyndigheten CDC)

Svenska barnreumatologer har kommit överens om att följa den senaste definitionen från WHO. Definitionen är modifierad så att det räcker med klinisk misstanke om COVID-19 för att inkluderas.

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents with COVID-19

Publicerat 15:de maj 2020



FÖRSLAG PÅ DEFINITION (förkortad översättning)

Individ 0-19 år med feber \geq 3 dagar,

OCH två av följande:

Utslag eller bilateral icke-purulent konjunktivit eller mukokutan inflammation (mun, händer, fötter).

Hypotension eller chock.

Tecken på myokardpåverkan, perikardit, klaff- eller koronarkärlspåverkan.

Koagulationspåverkan

Akuta gastrointestinala problem (diarré, kräkningar, buksmärta)

OCH förhöjda inflammationsprover, såsom CRP, SR

OCH ingen annan mikrobiell orsak till inflammationen

OCH genomgången COVID-19 (positiv PCR eller serologi), eller klinisk misstanke om COVID-19

Symptombild (fyll i Appendix 1)

Tidig upptäckt avgörande! Hyperinflammatoriskt tillstånd bör beaktas vid följande symptom:

1. Ihållande feber
2. Inflammation (höga neutrofiler, högt CRP, hög SR, lymfopeni)
3. Kriterier för komplett/inkomplett Kawasaki såsom utslag, adenit, konjunktivit
4. Påverkan i ett eller flera organsystem:

Cirkulation: Hypotension/chock

Hjärta: Myokardit, perikardit, klaff- eller koronarkärlspåverkan, arytmier eller retledningshinder

Lungor: Hosta, andningsbesvär, låg saturation

Njuror: Förhöjt kreatinin

Gastrointestinalt: Diarré, kräkningar, buksmärta, påverkad leverfunktion

CNS: Huvudvärk, encefalit/encefalopati

Koagulation: Högt fibrinogen, D-dimer, höga/låga trombocyter, förhöjt PK (INR)

5. Bilddiagnostik och EKG

Hjärt-eko och EKG: myokardit, valvulit, perikardvätska, koronarkärlspåverkan, nytillkommit retledningshinder eller arytmier

Lungröntgen: Fläckiga symmetriska infiltrat, pleuravätska

Ultraljud buk: kolit, ileit, körtelbuk, ascites, hepatosplenomegali

CT lungor: som vid lungröntgen

Grupp A: Feber/Högt CRP utan infektiös orsak

Barn med hög långvarig feber och högt CRP (>100) ska bedömas och omhändertas enligt vanliga rutiner. Vid allmänpåverkan, späda barn eller misstanke om allvarlig infektion, rekommenderas inläggning. Övriga barn kan följas i öppenvården. Tag Provpaket 1, som inkluderar PCR och serologi för SARS-CoV2, samt journalför eventuell Covid-19 exponering. Vid inläggning tag även provpaket 2. Ofta krävs ingen behandling men var aktsam på varningsflaggor och ha beredskap för att omprioritera patienten till grupp B eller C. Ta ställning till behandling tidigt i förloppet för att förebygga komplikationer.

Grupp B: Kawasaki-liknande sjukdom

Kawasaki är en akut febril, generaliserad vaskulit som främst drabbar barn < 5 år. Sjukdomen läker vanligen ut spontant inom 2–3 veckor, men utan behandling är risken för kranskärlskomplikationer 15–35 %. Covid-19 kan utlösa en Kawasaki-liknande bild även hos äldre barn och utan att alla Kawasaki-kriterier uppfylls. Risken för kranskärlspåverkan förefaller vara större än vid vanlig Kawasaki [4]. För diagnoskriterier av komplett/typisk respektive inkomplett/atypisk Kawasakis sjukdom se Nationellt PM för Kawasakis sjukdom författat av Svensk Barnreumatologisk förening: https://reuma.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/11/2018/12/KawasakiPM_BLF181128.pdf

Grupp C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)

MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) är den mest allvarliga nivån av hyperinflammation utlöst av Covid-19. MIS-C liknar makrofagaktiverande syndrom (MAS)/ sekundär hemofagocyterande lymfocytos (HLH) [6] eller Kawasaki-chock syndrom (KDSS)[14]. MIS-C kräver intensivvårdsinsatser. Vid detta tillstånd är ett multidisciplinärt omhändertagande inkluderande barninfektion, barnreumatologi, barnkardiologi, koagulation och barnintensivvård av största vikt. **Tidig identifiering av patienter i riskzonen för MIS-C och snabbt insättande av behandling räddar liv.**

Varningstecken för uppseglande MIS-C/grupp C

Risk för kardiogen chock	Risk för cytokinstorm
<ol style="list-style-type: none"> 1. Komplet eller inkomplet Kawasaki <ol style="list-style-type: none"> a. Med cirkulatorisk chock b. Med tecken på myokardit eller retledningshinder c. Som inte svarar på första dosen IVIG inom 24 timmar d. Med signifikanta gastrointestinala symtom e. Med CNS symtom 2. Komplet eller inkomplet Kawasaki med låga trombocyter 3. Komplet eller inkomplet Kawasaki hos spädbarn 4. Non-Kawasaki men höga inflammationsmarkörer och/eller höga eller låga trombocyter 	<p>Feber >38°+ Ferritin >500 samt</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ökande syrgasbehov och/eller hypotension 2. Utvecklande HLH/MAS utan klar anledning +/- systemisk påverkan definierat som 2 eller fler av <ol style="list-style-type: none"> a. Hb<90 b. LPK <4 eller>15 c. Neutrofiler och/eller lymfocyter <1.0 d. Trombocyter <150 eller normala med signifikant inflammatorisk påverkan e. ALATx3 övre normalgränsen f. Albumin<25 g. LDH och eller CK > 1.5x övre normalgränsen h. Triglycerider>1.5x övre normalgränsen i. Låg eller fallande fibrinogen j. SR normal, sjunkande eller oproportionerligt lågt jämfört med andra inflammationsmarkörer

Översikt Handläggning, Behandling

	Grupp A Ihållande feber + högt CRP	Grupp B Kawasaki-liknande	Grupp C MIS-C
På akuten	<p>Initial stabilisering (ABCDE)</p> <p>Allmäntillstånd, saturation, perifer cirkulation, vätskebalans, blodtryck, fullständigt status</p> <p>Tänkt brett – differentialdiagnoser?</p> <p>Inläggning eller hemgång med telefonuppföljning/återbesök</p> <p>Ring Barnreuma för diskussion</p>	<p>Initial stabilisering (ABCDE)</p> <p>Koppla in bakjour och barnreuma på tidigt stadium</p> <p>Konsultkontakter Barnreuma Barninfektion Barnkardiolog Ev Koagulation Ev BIVA/IVA</p> <p>Vaksamhet på uppseglade chock eller MAS</p>	<p>Initial stabilisering (ABCDE)</p> <p>Inläggning BIVA</p> <p>Multiprofessionellt omhändertagande</p> <p>Alltid kontakt med: Bakjour Barninfektion Barnreuma Barnkardiolog Koagulation</p>
Utredning	<p><i>Provpaket 1 initialt</i></p> <p>Akut eller polikliniskt: Rtg cor/pulm EKG Hjärteko*</p> <p><i>Provpaket 2 före IVIg!</i></p>	<p><i>Provpaket 1 initialt</i> <i>Provpaket 2 före IVIg!</i></p> <p>Blodtryck Rtg cor/pulm Tidigt EKG, därefter dagligt EKG Tidigt hjärteko*</p> <p>Beroende på symptom: EEG, LP, radiologi buk</p>	Som B
Behandling (för dosering se nedan) I samråd mellan barninfektion, barnreumatologi, barnkardiologi, koagulation - jourtid efter kontakt med bakjour	<ul style="list-style-type: none"> -Ev expektans -Ev antibiotika -Ev IvIg -Ev ASA 	<ul style="list-style-type: none"> -HALV vätskebolus vb -Antibiotika vb -IvIg – ev uppdelad -Steroider -ASA -Antikoagulantia -Ev Anakinra -Esomeprazol 	<ul style="list-style-type: none"> -HALV vätskebolus -Antibiotika vb -IvIg – ev uppdelad -Steroider -ASA -Antikoagulantia -Anakinra (samråd Barnreuma) -Ev Inotropt stöd -Esomeprazol
Övervakning		<p>Kontinuerlig saturation, EKG dagligen, blodtryck x 3 Upprepade hjärteko</p> <p>Ny bedömning med korta intervall kan behövas, även på akuten (särskilt av cirkulation, neurologisk funktion och lungfunktion.)</p>	Som B
Forskningsstudier	Vg se nedan	Vg se nedan	Vg se nedan
Uppföljning	Remiss till Barnreuma om konstaterad hyperinflammation	Remiss till Barnreuma (+ övr specialiteter vid behov)	Remiss till Barnreuma (+ övr specialiteter vid behov)

*Eko-remiss skrivs **akut** vid klinisk bild av tydlig hjärtpåverkan såsom t. ex hjärtsvikt och hypotension. Utan hjärtsymptom bör det finnas även ett lab-mässigt stöd till den kliniska bilden innan remiss för hjärteko, i fall där kardit och kranskärlspåverkan ska uteslutas/påvisas.

Provtagningspaket

OBS! Efter behandling med IVIg kan viktiga labprover såsom serologi, immunologi SR förändras och bli svåra att tolka. Forskningsprover som tas efter immunmodulerande behandling kan bli derangerade och oanvändbara.

Provpaket 1 – Patient med misstänkt covid-utlöst hyperinflammation

Om prover/prov mängd behöver prioriteras tages i första hand de fetmarkerade.

BLOD		ANDRA
<ul style="list-style-type: none">• CRP, SR• Blodstatus + diff• Krea, Na, K, albumin• Bilirubin, ASAT, ALAT• Blodgas med laktat• Koagulationsstatus med fibrinogen• D-dimer	<ul style="list-style-type: none">• LD, CK• Ferritin• Troponin I/T• Pro-BNP• Amylas• Blododling• Serologi SARS-CoV 2• 2 EDTA rör sparas i rumstemp*	<ul style="list-style-type: none">• Urinsticka + odling• StrepA• NPH utvidgat virus• SARS-CoV 2, PCR

Provpaket 2 – Vid inläggning FÖRE IVIg om misstänkt covid-utlöst hyperinflammation

BLOD	ANDRA
<ul style="list-style-type: none">• ANA• Anti-fosfolipidantikroppar• Komplement• Vitamin D• Triglycerider• Löslig IL 2 receptor (sCD25)• Rotem fibrinogen• Serologi virus: EBV, CMV, Parvovirus, Enterovirus• P-Calprotectin• IL-6	<ul style="list-style-type: none">• EKG dagligen• Upprepade hjärteko• Rtg cor/pulm• Ultraljud buk – hepatospenomegali?• EEG ?• Lumbalpunktion?

*Forskningsprov koordineras av Petter Brodins grupp. Kontakt 073 712 12 91

Behandling och dosering

Behandling ges i samråd med barninfektion, barnreumatologi, barnkardiologi, koagulation och barnmedicinbakjour. Jourtid ges behandling efter kontakt med bakjour och ev BIVA-jour.

LÄKEMEDEL	DOS
Vätskebolus (vb)	0,5 vätskebolus (10 ml/kg RingerAcetat eller motsvarande) ges före hjärteko
Febernedsättande (vb)	Paracetamol 15 mg/kg x 4 Ibuprofen 5-10 mg/kg x 3
Antibiotika	Cefotaxim 50 mg/kg x 3 enligt inf-PM
Ivlg	2 g/kg som en engångsdos, långsam infusion under 12 h; uppdelat på 2 doser a 1g/kg om tecken på hjärtpåverkan. Max dos IVlg 100 g.
Acetylsalicylsyra	Trombyl 2-5 mg/kg/d
Magskydd	Esomeprazol 20-40 mg x1 /d
Kortikosteroider (efter samråd Barnreuma)	Solu-Medrol 2-15-30 mg/kg/d (max 1g), kan upprepas i 3-5 dgr Alternativt prednisolon 2mg/kg/d po
Antikoagulantia (efter samråd Koagulation)	Fragmin 75 E/kgx1 (om TPK >75, fibrinogen > 2,0 och inga blödningssymtom. Om d-dimer > 3,0 + fibrinogen > 5 i samråd med Barnkoag.
Anakinra (efter samråd Barnreuma)	Vid allmänpåverkan ges Kineret (anakinra) 5-10 mg/kg /d intravenöst , enligt särskild instruktion.

Kontaktuppgifter konsulter

Barninfektionsjour 08-517-70286 (Karolinska Solna)
Barnreumatologkonsult 08-517-77657 (Karolinska Solna)
Barnkardiologjour: 08-517-78900 (Karolinska Solna)
Koagulationsjour: 08-517-72555 (Karolinska Solna)

Registrering

För att möjliggöra uppföljning av våra behandlingsinsatser, bidra till ökad kunskap och säkerställa jämlik vård, är det ytterst angeläget att identifiera alla pediatrika fall med *misstänkt eller bekräftad* COVID-associerad hyperinflammation och att samtliga dessa barn registreras i kvalitetsregister. **Barnreumaregistret** har en ny funktion för just COVID-associerad hyperinflammation där samtliga dessa patienter ska registreras efter förälders muntliga samtycke via Barnreumatolog, på kontorstid (vid frågor kontakta Karin.Palmblad@sll.se).

Vid hjärtpåverkan tillser barnkardiolog att patienterna även inkluderas i **Barnkardiologiskt kvalitetsregister**.

Forskning

Det finns flera pågående studier. Prover samordnas via Petter Brodins forskargrupp SciLife. Viktigt att prover tages FÖRE uppstart Ivlg. Önskvärt tages 2 EDTA rör - för barn <10 kg tages 1 rör. Förvaras i rumstemp!

Forskningsprov koordineras av Petter Brodins grupp. Kontakt 073 712 12 91

Aktuella projekt

- ALBs akut-covid studie. Ansvariga Olof Hertting/Selma Olsson
- Pediatric european-multi-system inflammatory study. En europeisk observationsstudie av kardiella symptom och utfall. Studien utgår från AEPC (Association for European Pediatric and Congenital Cardiology). Studiens koordinator i Sverige är André Rudolph på barnkardiologen.
- COVIDHGE. Internationell studie kring genetik och svår Covid-19. Svensk koordinator är Petter Brodin på barnreumatologen (Petter.Brodin@ki.se)
- NISIC – neuroinflammation in the severely ill child. Svensk koordinator Ronny Wickström (Ronny.Wickstrom@sll.se)

Uppföljning

Alla patienter med diagnosticerad hyperinflammation (oavsett utlösande agens) remitteras till Barnreumatologen NKS Solna för uppföljning efter utskrivning. Till övriga specialiteter efter behov.

Fördjupning

För mer info om COVID-associerad hyperinflammation hos barn, besök

- The Royal College of Pediatrics and Child Health (<https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>)
- Up to date (sök på MIS-C)

Referenser

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020.
2. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020.
3. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020.
4. 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. *The Lancet*. 2020.
5. Rosli S, Kirby, F. J., Lawlor, K. E., Rainczuk, K., Drummond, G. R., Mansell, A., & Tate, M. D. (n.d.). . Repurposing drugs targeting the P2X7 receptor to limit hyperinflammation and disease during influenza virus infection. *British Journal of Pharmacology*. 2019;176:3834–44. .
6. Oguz MM, Sahin G, Altinel Acoglu E, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: a single center experience and factors that influenced patient prognosis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019;36:1-16.
7. Boston Children's Hospital. The International PICU-COVID-19 Collaboration (<https://discoveries.childrenshospital.org/covid-19-inflammatory-syndrome-children/>) 200502
8. Belhadjer Z MM, Bajolle F. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic *Circulation*. 2020;10.
9. Guidance - Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (<https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>). [200515].
10. de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:672-82.
11. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review of the Literature. *J Emerg Med*. 2018;54:807-14.
12. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119.
13. Official CDC Health advisory. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. 200514 [200516].
14. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2018;60:781-90.

APPENDIX - Symptomlistan		
	Dagar	Kommentar
Antal dagar med feber		
	Ja/Nej	Kommentar
Utslag		
Lymfadenopati		
Konjunktivit		
Slemhinnepåverkan		
Påverkan händer/fötter (rodnad, svullnad, flagande hud)		
Hypotension		
Onormalt EKG		
Onormalt hjärteko		
Kräkningar		
Diarré		
Buksmärta		
Svimning		
Yrsel		
Förvirring		
Huvudvärk		
Fotofobi		
Hosta		
Andningsvårigheter		
Hepatosplenomegali		
Annat 1-		
Annat 2-		

--	--	--