

# 'Multisystem inflammatory syndrome' bij kinderen met COVID-19

Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19

drs. S.L. Wanders<sup>1,6,7</sup>, drs. L.H.P.M. Filippini<sup>2,6,7</sup>, drs. B.R. Rebel<sup>2,8</sup>, drs. N. Ketharanathan<sup>3,8</sup>, dr. S. Kamphuis<sup>4,6,8</sup>, drs. J.W. Wieringa<sup>5,6,7</sup>

## SAMENVATTING

Infecties met SARS-CoV-2 verlopen bij kinderen over het algemeen mild. Dit artikel bespreekt een 11-jarige jongen die zich presenteerde met 'multisystem inflammatory syndrome' geassocieerd met COVID-19. Dit is een ernstig inflammatoir ziektebeeld dat gepaard kan gaan met circulatoire, respiratoire en renale insufficiëntie, en overeenkomsten kan vertonen met de ziekte van Kawasaki. Het klinisch beeld, aanvullende diagnostiek en behandeling worden in dit artikel beschreven. Herkenning van het ziektebeeld is van belang om adequate behandeling tijdig in te zetten en de klinische uitkomst te verbeteren.

(TIJDSCHR INFECT 2020;15(COVID-19-SPECIAL):30-6)

## SUMMARY

Symptoms of SARS-CoV-2 infection in children are often mild. This case report describes an 11-year old boy with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C). This inflammatory syndrome can be presented with circulatory, respiratory and renal failure, and symptoms may resemble features of Kawasaki syndrome. This case report discusses the clinical symptoms, laboratory findings and treatment of MIS-C. Recognition of MIS-C is of the utmost importance to initiate appropriate treatment and improve patient outcome.

## INLEIDING

Infecties met SARS-CoV-2 verlopen bij kinderen over het algemeen mild.<sup>1,2</sup> Sinds eind april dit jaar is in verschillende Europese landen en de Verenigde Staten echter een toenevend aantal kinderen beschreven met een inflammatoir syndroom dat geassocieerd lijkt met SARS-CoV-2-infecties.<sup>3-7</sup> Dit 'multisystem inflammatory syndrome' (MIS) geassocieerd met COVID-19 (MIS-C) is een ernstig ziektebeeld dat gepaard kan gaan met circulatoire, respiratoire en renale insufficiëntie. Het ziektebeeld vertoont overeenkomsten, maar ook verschillen met de ziekte van Kawasaki.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 11-jarige Marokkaanse jongen werd opgenomen op de afdeling Kindergeneeskunde met sinds 6 dagen bestaande koorts, buikpijn, braken en diarree. Hij had milde luchtwegklachten gehad met hoesten, maar zonder koorts, 10 dagen voorafgaand aan de buikklachten. Gezinsleden hadden ten tijde van de presentatie last van anosmie. De voorgeschiedenis van de patiënt was blanco, behoudens overgewicht (BMI 23,1 kg/m<sup>2</sup> [+2,4 SDS]), en hij was volledig gevaccineerd volgens het Rijksvaccinatieprogramma.

Bij lichamelijk onderzoek werd een niet acuut zieke, bleke

<sup>1</sup>anios kindergeneeskunde, <sup>2</sup>kinderarts-kindercardioloog, <sup>3</sup>kinderarts-intensivist, afdeling Intensive Care en Kinderchirurgie, <sup>4</sup>kinderarts-reumatoloog/immunoloog, <sup>5</sup>kinderarts-infectioloog/immunoloog, <sup>6</sup>afdeling Kindergeneeskunde, <sup>7</sup>Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag, <sup>8</sup>Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. S.L. Wanders, afdeling Kindergeneeskunde, Haaglanden Medisch Centrum, Postbus 432, 2501 CK Den Haag, tel.: 088 979 23 30, e-mailadres: s.wanders@haaglandenmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** COVID-19, kindergeneeskunde, MIS-C, 'multisystem inflammatory syndrome', SARS-CoV-2.

**Keywords:** COVID-19, MIS-C, multisystem inflammatory syndrome, paediatrics, SARS-CoV-2.

ONTVANGEN 1 JULI 2020, GEACCEPTTEERD 29 JULI 2020.

**TABEL 1.** Uitslagen aanvullend laboratoriumonderzoek.

Bepaling	Referentiewaarde	Dag 1	Dag 3	Dag 6*
<b>Hematologie</b>				
Hemoglobine	7,4-9,8 mmol/l	7,6 mmol/l	6,2 mmol/l	6,1 mmol/l
Trombocyten	150-380 x 10 <sup>9</sup> /l	137 x 10 <sup>9</sup> /l	116 x 10 <sup>9</sup> /l	318 x 10 <sup>9</sup> /l
Leukocyten	4,0-13,0 x 10 <sup>9</sup> /l	6,5 x 10 <sup>9</sup> /l	6,2 x 10 <sup>9</sup> /l	11,0 x 10 <sup>9</sup> /l
Lymfocyten	1,50-6,00 x 10 <sup>9</sup> /l	0,46 x 10 <sup>9</sup> /l		1,83 x 10 <sup>9</sup> /l
Neutrofiële granulocyten	1,50-7,80 x 10 <sup>9</sup> /l	5,66 x 10 <sup>9</sup> /l		8,28 x 10 <sup>9</sup> /l
<b>Chemie</b>				
CRP	0-8 mg/l	111 mg/l	117 mg/l	43 mg/l
Natrium	135-145 mmol/l	125 mmol/l	132 mmol/l	138 mmol/l
Kalium	3,2-5,5 mmol/l	3,6 mmol/l	3,1 mmol/l	4,2 mmol/l
Kreatinine	40-88 µmol/l	56 µmol/l	58 µmol/l	35 µmol/l
ASAT	11-38 U/l		61 U/l	64 U/l
ALAT	6-40 U/l		21 U/l	35 U/l
hsTnT	<14 ng/l		964 ng/l	189 ng/l
NT-ProBNP	0-15 pmol/l		888 pmol/l	430 pmol/l
Ferritine	10-130 µg/l		1.926 µg/l	1.105 µg/l
D-dimeren	0-0,50 mg/l		5,08 mg/l	3,89 mg/l
Fibrinogeen	1,5-3,6 g/l		4,1 g/l	3,8 g/l
IL-6	<10 pg/ml		6 pg/ml	
Interferontype 1-‘signature’			normaal	

\*48 uur na toedoeing intraveneuze immuunglobulinen.  
 hsTnT=‘high sensitivity’ troponine T, IL-6=interleukine-6, NT-ProBNP=‘N-terminal-pro-B-type-natriuretisch peptide’.

jongen gezien met een lichaamstemperatuur van 39 °C, wisselende tachypneu (ademhalingsfrequentie 20-40/minuut), een saturatie van 99%, een hartslag van 116/minuut, een bloeddruk van 87/47 mmHg en normale ‘capillary refill’. Over het hart en de longen werden geen afwijkingen gehoord. Het abdomen was soepel, maar diffuus drukpijnlijk bij palpatie, met name rechtsonder de navel. Bij aanvullend onderzoek bleek sprake van een milde trombocytopenie, een lymfocytopenie, verhoogd CRP-gehalte en een opvallende hyponatriëmie (zie Tabel 1). Een röntgenfoto van de thorax toonde geen afwijkingen. Echografie van het abdomen toonde een spoor vrij vocht met wandverdikking van het terminale ileum en het caecum, de appendix was niet afwijkend. In de differentiaaldiagnose werd onder andere gedacht aan een acute buik (vanwege de hoge inflammatoire parameters en het klinisch beeld), een gastro-enteritis, een infectie met SARS-CoV-2 of een inflammatoire aandoening (zoals een atypisch geval van de ziekte van Kawasaki), een eerste epi-

sode van familiale mediterrane koorts of een inflammatoire darmziekte. In afwachting van de uitslagen van het aanvullend onderzoek werd gestart met een antibioticabehandeling met metronidazol en cefuroxim.

De SARS-CoV-2-RT-PCR op een monster uit de nasofarynx was bij herhaling negatief. Tijdens opname werd ook een SARS-CoV-2-RT-PCR op feces ingezet. Gedurende de opname ging de patiënt klinisch achteruit: 36 uur na opname ontwikkelde hij zuurstofbehoefte. Tevens was sprake van hypotensie met een relatief lage hartactie bij persisterende koorts, een bilaterale conjunctivitis en oedeem aan beide benen. Aanvullende diagnostiek toonde een persisterend verhoogd CRP-gehalte, ferritinegehalte en verhoogde concentratie D-dimeren. De gehalten troponine en N-terminal-pro-B-type-natriuretisch peptide (NT-proBNP) waren sterk verhoogd (zie Tabel 1). Een röntgenfoto van de thorax toonde nieuwe infiltratieve afwijkingen en een aanvullende CT-scan van de thorax toonde fors bilateraal pleuravocht met een infiltraat

**TABEL 2.** Uitslagen microbiologisch onderzoek.

Invoer	Onderzoek	Uitslag
Nasofarynxmonster*	RT-PCR: SARS-CoV-2 PCR: influenzavirus, parainfluenzavirus, RSV, metapneumovirus, coronavirus, rhinovirus, bocavirus	negatief negatief
Fecesmonster	RT-PCR: SARS-CoV-2 PCR: <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> PCR: adenovirus, rotavirus, norovirus, sapovirus, astrovirus	positief negatief negatief
Serologie	Wantai SARS-CoV-2-IgG-ELISA Wantai SARS-CoV-2-IgM-ELISA	positief positief
Bloedkweek	banale kweek	negatief
Bloedmonster	PCR: CMV, EBV	negatief

\*Dag 1 en 3.  
CMV=cytomegalovirus, EBV=Eppstein-Barr-virus, RSV=respiratoir syncytieel virus.

rechts perihilar. Aanwijzingen voor een longembolie ontbraken. Echografie van de benen toonde evenmin aanwijzingen voor een diepveneuze trombose. In de uren die volgden werd de jongen verward bij persisterende hypotensie en werd voor het eerst een galopritme gehoord bij auscultatie van het hart. Op het elektrocardiogram (ECG) werd een eerstegraads atrioventriculair blok gezien bij een verder normaal ECG. Bij echocardiografie werd een licht verminderde contractiliteit gezien, waarna vanwege de overige tekenen van circulatoire insufficiëntie werd gestart met inotrope ondersteuning. De patiënt werd overgeplaatst naar de pediatrie intensive care-unit onder sterke verdenking op een MIS-C.

Eenmaal werden intraveneuze immuunglobulinen toegediend (IVIg 2 gram/kg). Tevens werd gestart met dagelijks 1.000 mg methylprednisolon gedurende 3 dagen, gevolgd door prednisolon oraal met een afbouwschema gedurende 2 weken. Daarnaast werd gestart met een behandeling met acetylsalicylzuur (3-5 mg/kg/dag). Een behandeling met nadroparine werd gestart als trombo-embolische profylaxe. Binnen 24 uur na de start van de behandeling verbeterde de conditie van de patiënt en verdween de koorts. De circulatoire insufficiëntie, geduid als verminderde myocardiale functie en vasoplegie, nam af en na 3 dagen kon de circulatoire ondersteuning door middel van milrinone en nor-adrenaline worden gestaakt. Na 6 dagen werd gestaakt met non-invasieve respiratoire ondersteuning.

De diagnose MIS-C werd bevestigd met een positieve serologische test op SARS-CoV-2 (zie Tabel 2). Ook de SARS-CoV-2-RT-PCR op een fecesmonster was positief. De interferentype-1-(IFN-type 1)'signature', een genexpressieprofiel van genen die door IFN-type 1-cytokinen worden geïnduceerd, en interleukine 6 (IL-6) waren niet afwijkend.

De patiënt werd 10 dagen na opname in goede klinische conditie uit het ziekenhuis ontslagen. Bij de follow-up 4 weken na opname toonde echocardiografisch onderzoek nog een licht verminderde systolische functie, een spoor pericardvocht en een lichte mitralis-insufficiëntie. Tevens was sprake van een milde stijging van leverenzymen en het gehalte  $\gamma$ -GT. Bij een controle 8 weken na opname had de patiënt geen klachten meer en waren de resultaten van het aanvullend laboratoriumonderzoek genormaliseerd. Echocardiografie toonde echter nog altijd een licht verminderde systolische functie, zich uitend in een verkortingsfractie op de ondergrens van normaal, en licht verminderde globale longitudinale 'strain'.

## ACHTERGRONDINFORMATIE

Sinds het begin van de SARS-CoV-2-pandemie werd in Nederland bij meer dan 50.000 personen de infectie aangetoond; in 11.000 gevallen was ziekenhuisopname noodzakelijk. Het aandeel van kinderen tot 19 jaar met een bevestigde SARS-CoV-2-infectie is laag en de ziekte verloopt over het algemeen milder dan bij volwassenen. Eind juni 2020 waren in totaal 91 kinderen in een ziekenhuis opgenomen geweest in Nederland, waarvan 45% ouder dan 4 jaar.<sup>8</sup>

Vanaf eind april wordt in verschillende Europese landen en de Verenigde Staten echter een toenemend aantal kinderen beschreven met een ernstig verloopend inflammatoir syndroom dat mogelijk geassocieerd is met een SARS-CoV-2-infectie: MIS-C.<sup>3-7</sup> In de Nederlandse registratiestudie voor kinderen met COVID-19 (COPP-studie) presenteerde 20% van de 28 geregistreerde kinderen zich in het ziekenhuis met MIS-C.<sup>9</sup>

**TABEL 3.** Definitie van MIS-C en de ziekte van Kawasaki.<sup>4,7,23</sup>

MIS-C	Ziekte van Kawasaki
>3 dagen koorts (>38 °C)	≥5 dagen koorts (>38 °C)
EN 2 van 5 kenmerken: 1. huiduitslag of bilaterale conjunctivitis of mucocutane afwijkingen (mond, handen, voeten) 2. hypotensie of shock 3. myocardiale disfunctie, pericarditis, valvulitis of coronaire afwijkingen (inclusief afwijkingen bij echocardiografisch onderzoek of verhoogd gehalte troponine T/NT-proBNP) 4. coagulopathie (PT, APTT, verhoogde concentratie D-dimeren) 5. acute gastro-intestinale klachten (diarree, braken, buikpijn)	EN 4 van 5 kenmerken: 1. polymorf exantheem 2. veranderingen van de orale mucosa 3. bilaterale non-purulente conjunctivitis 4. unilaterale cervicale lymfadenopathie >15 mm 5. oedeem en/of erytheem aan handen en voeten en/of vervellingen in later stadium
EN verhoogde inflammatiemarkers (BSE, CRP, PCT)	ondersteunende criteria: verhoogde inflammatiemarkers (BSE, CRP)
EN geen andere microbiële oorzaak	3 van de volgende afwijkingen in laboratoriumuitslagen: anemie, trombocytose, hypoalbuminemie, verhoogde ALAT-waarde, leukocytose, leukocyturie
EN (doorgemaakte) infectie met SARS-CoV-2 waarschijnlijk (RT-PCR, antigeentest of serologietest positief), waarschijnlijk contact met COVID-19-patiënt	OF afwijkend echocardiografisch onderzoek
	EN geen andere microbiële oorzaak

*APTT='activated thromboplastin time' (geactiveerde partiële tromboplastinetijd), BSE=bezinkingssnelheid erythrocyten, MIS-C='multisystem inflammatory syndrome' geassocieerd met COVID-19, NT-proBNP='N-terminal-pro-B-type-natriuretisch peptide', PT=protrombinetijd.*

**KLINISCH BEELD EN DIAGNOSTIEK  
ONDSCHIED MET ZIEKTE VAN KAWASAKI**

Voor MIS-C worden verschillende definities gehanteerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization: WHO), het Britse Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) en de Amerikaanse Centers voor Disease Control en Prevention (CDC).<sup>7</sup> De casusdefinitie voor MIS-C van de WHO wordt beschreven in Tabel 3. Achteraf gezien voldeed de patiënt volledig aan deze definitie: er was sprake van meer dan 3 dagen koorts, gastro-intestinale verschijnselen en verhoogde inflammatiemarkers bij ziekenhuisopname. In de loop van de opname ontwikkelde de patiënt bovendien ook een bilaterale conjunctivitis, hypotensie met verhoogde gehalten troponine en NT-proBNP, en aanwijzingen voor verhoogde stollingsneiging met verhoogde concentratie D-dimeren. In eerste instantie stonden de gastro-intestinale verschijnselen op de voorgrond en werd gedacht aan een acute buik. Deze vroege, opvallende gastro-intestinale verschijnselen worden ook in andere studies veelvuldig beschreven.<sup>4-7,10</sup> In een Franse studie was bij alle 21 kinderen sprake van gastro-intestinale verschijnselen; bij 2 kinderen werd in verband met een verdenking

op een acute buik een laparotomie verricht.<sup>4</sup> Onder andere hiermee lijkt MIS-C zich te onderscheiden van het klassieke beeld van de ziekte van Kawasaki, waarbij gastro-intestinale verschijnselen zeer laag frequent worden beschreven (zie Tabel 3 en 4, pagina 34).<sup>4,11</sup> De noodzaak tot inotropie in verband met een slechte myocardiale functie lijkt een ander onderscheidend kenmerk van het MIS-C te zijn, dit is beschreven bij een hoog percentage kinderen (40-70%).<sup>4,7,10,12</sup> Ernstige myocarditis, zoals beschreven bij het 'Kawasaki disease shock syndrome' en vergelijkbaar met cardiale verschijnselen bij MIS-C, wordt bij de ziekte van Kawasaki slechts gezien bij 1,5-7% van de kinderen. In een Amerikaanse studie ontwikkelden 8 van 58 kinderen met MIS-C aneurysmata van de coronaire arteriën.<sup>7</sup> Het klinisch beeld van 7 van deze 8 kinderen voldeed niet aan de klinische criteria voor de ziekte van Kawasaki. Bij deze kleine groep kinderen kon geen duidelijk voorspellende relatie worden aangetoond tussen het optreden van coronaire aneurysmata en klinische symptomen, hoogte van inflammatiemarkers of cardiale enzymen.<sup>7</sup> Omvangrijkere studies zijn noodzakelijk, om eventuele voorspellende factoren voor de prognose aan te kunnen tonen.

**TABEL 4.** Verschillen tussen MIS-C en de ziekte van Kawasaki, zoals beschreven door Toubiana et al.<sup>4</sup>

Factor	MIS-C	Ziekte van Kawasaki
Hoogrisicopopulatie	niet-Kaukasisch	Aziatisch
Leeftijd	4-17 jaar	6 maanden-5 jaar
Gastro-intestinale verschijnselen	100%	zelden
Circulatoire insufficiëntie	57%	2-7%
Myocarditis met ventriculaire disfunctie	76%	<1%
Intensivereopname	81%	4%
Inflammatoire markers	sterk verhoogd	verhoogd
Lymfopenie	81%	zelden
Dilatatie en aneurymata coronaire vaten	24%	4-13%
Refractair voor IVIG	24%	10-20%

MIS-C='multisystem inflammatory syndrome' geassocieerd met COVID-19, IVIG=intraveneuze immuunglobulinen.

Een derde opvallend verschil in klinische presentatie is het optreden van neurologische verschijnselen, zoals de verwardheid die ook bij de hier beschreven patiënt in wisselende mate aanwezig was.<sup>4,13</sup> Tot slot zijn de meeste kinderen met MIS-C ouder (4-17 jaar) dan kinderen met de ziekte van Kawasaki (6 maanden-5 jaar, zie Tabel 4).<sup>4</sup>

De hoge inflammatiemarkers, lymfocytopenie, trombocytopenie, uitgesproken hyponatriëmie en verhoogde D-dimeren die bij de patiënt aanwezig waren, werden ook in eerdere studies beschreven bij een grote meerderheid van de kinderen met MIS-C.<sup>4,5,7</sup>

#### AANWIJZINGEN VOOR POSTINFLAMMATOIR SYNDROOM

Bij de patiënt werd een (doorgemaakte) infectie met SARS-CoV-2 bevestigd met serologisch onderzoek en een RT-PCR op een fecesmonster, terwijl de RT-PCR op een monster uit de nasofarynx bij herhaling negatief was. Ook bij andere studies wordt SARS-CoV-2 meestal niet meer aangetoond in materiaal van de nasofarynx, maar is het resultaat van serologisch onderzoek voor SARS-CoV-2 bij het overgrote deel van de kinderen positief.<sup>4,5</sup> De 'Wantai SARS-CoV-2 total antibody'-ELISA (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd) heeft een hoge specificiteit (99,3%) en sensitiviteit (98,7%).<sup>14</sup> De positieve serologietest en negatieve nasofarynx-RT-PCR pleitte voor een postinflammatoir syndroom in plaats van een ernstige inflammatoire reactie ten tijde van de infectie zelf.

Aanvullend werd bij de patiënt ook een IFN-type 1-'signature' verricht. Productie van IFN-type 1-cytokinen (waaronder IFN- $\alpha$  en IFN- $\beta$ ) is van cruciaal belang voor de bescherming

tegen virale infecties, aangezien het de intracellulaire afbraak van RNA en de verwijdering van virussen bevordert, en weefselherstel en een langdurige adaptieve immunrespons induceert. Een vroege antivirale reactie tegen SARS-CoV-2 wordt in de meeste gevallen gekenmerkt door een hoge productie van IFN-type 1-cytokinen.<sup>15</sup> Het feit dat de IFN-type 1-'signature' normaal was, pleitte tegen een actieve virale infectie en voor een postinflammatoir syndroom.

#### MIS

Het gelijktijdig optreden van MIS-C en de COVID-19-pandemie is suggestief voor een associatie tussen SARS-CoV-2 en MIS-C.<sup>3-7</sup> De incidentie van MIS-C bereikte een maximum 4-5 weken na de piekincidentie van het aantal aan SARS-CoV-2 gerelateerde ziekenhuisopnamen.<sup>6</sup> Toch werd niet bij alle tot nu toe beschreven kinderen een door-gemaakte infectie met SARS-CoV-2 aangetoond.<sup>4,7,12,16</sup> In een surveillancestudie uit Frankrijk kon bij 48 van de 156 geregistreerde kinderen met MIS-C geen relatie met SARS-CoV-2 worden aangetoond.<sup>12</sup> De gebruikte definitie van MIS-C in deze studie verschilde ten opzichte van internationaal gebruikte definities van de WHO, RSCPH en CDC, in zoverre dat ook kinderen werden geïncludeerd bij wie geen diagnostiek was verricht naar SARS-CoV-2 of de uitslagen nog niet bekend waren. De kinderen met niet aan SARS-CoV-2 gerelateerde MIS waren significant jonger dan aan SARS-CoV-2 gerelateerde MIS en meer dan 80% van deze kinderen voldeed aan de criteria voor de ziekte van Kawasaki. Daarmee lijkt deze groep daadwerkelijk verschillend te zijn ten opzichte van de aan SARS-CoV-2 gerelateerde MIS.

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** 'Multisystem inflammatory syndrome' geassocieerd met COVID-19 (MIS-C) is een ernstig ziektebeeld dat vaak gepaard gaat met circulatoire, respiratoire en/of renale insufficiëntie.
- 2** MIS-C vertoont overeenkomsten met de ziekte van Kawasaki, maar presenteert zich vaker met gastro-intestinale verschijnselen en ernstige, snel progressieve myocardiële disfunctie.
- 3** Een doorgemaakte infectie met SARS-CoV 2 kan worden aangetoond met serologisch onderzoek. Een RT-PCR op een monster uit de nasofarynx is meestal negatief bij MIS-C.
- 4** Studies naar de effectiviteit van behandeling van MIS-C bij kinderen ontbreken voornamelijk. Het huidige advies is om te behandelen met intraveneuze immuuglobulinen en acetylsalicylzuur. Gezien de ernst van het ziektebeeld worden zeer laagdrempelig corticosteroiden of andere immuunmodulerende medicatie toegevoegd. Therapeutische antistolling kan worden overwogen.

## PATHOGENESE

De pathogenese van MIS-C is tot op heden nog niet duidelijk. Observationale studies rapporteren hoge waarden van CRP, ferritine, PCT en IL-6.<sup>4,13,17</sup> Een cytokinestorm met hoge waarden van onder meer IL-6 is ook beschreven bij volwassenen met COVID-19 en is geassocieerd met mortaliteit bij volwassenen.<sup>18,19</sup> Ook bij het 'Kawasaki disease shock syndrome' bestaat een associatie met hoge concentraties van IL-6, CRP en PCT. PCT-waarden zoals gemeten bij kinderen met MIS-C waren 10 keer zo hoog in vergelijking met kinderen met het 'Kawasaki disease shock syndrome'.<sup>4</sup> Een van de hypothesen is dat het syndroom optreedt als gevolg van een afwijkende ontwikkeling van de afweerrespons tegen SARS-CoV-2, waarbij wordt gespeculeerd dat antistoffen tegen SARS-Cov-2 een rol spelen bij het ontstaan van een abnormale inflammatoire reactie.<sup>20</sup> Een andere hypothese is het optreden van een verlate interferonrespons op het virus, wat leidt tot een vertraagde en versterkte cytokinestorm na infectie.<sup>21</sup> Immunologisch onderzoek bij de hier beschreven patiënt was niet afwijkend: IL-6 en interferontype 1-'signature' waren normaal.

Genetische predispositie speelt mogelijk ook een belangrijke rol. MIS-C wordt vaker beschreven bij niet-Kaukasische kinderen, van wie tot op heden weinig kinderen afkomstig zijn uit Azië, wat anders is bij het syndroom van Kawasaki.<sup>4</sup>

## BEHANDELING

Herkenning van het ziektebeeld is van belang om tijdig een adequate behandeling in te kunnen zetten en de klinische uitkomst te verbeteren. De potentieel ernstige en snel progressieve myocardiële disfunctie maakt terughoudendheid met vochttoediening en het laagdrempelig starten van inotropie vaak noodzakelijk.<sup>4</sup> De huidige internationaal gead-

viseerde behandeling is gebaseerd op de gelijkenis tussen het klinisch beeld en laboratoriumafwijkingen bij MIS-C en de ziekte van Kawasaki.<sup>22</sup> De meeste van de eerder beschreven kinderen met MIS-C werden behandeld met een hoge dosering IVIG, al dan niet in combinatie met hoge doses corticosteroiden of andere immuunmodulerende medicatie zoals anakinra.<sup>4,7</sup> Gezien de hoge waarden van IL-6 zou anti-IL-6 (tocilizumab) van toegevoegde waarde kunnen zijn.<sup>10,17,22</sup> In vergelijking met de ziekte van Kawasaki is monotherapie met IVIG minder vaak succesvol bij MIS-C en is het toevoegen van corticosteroiden vaker noodzakelijk.<sup>3,4,13</sup> Bij de patiënt werd daarom al in een vroeg stadium besloten tot behandeling met zowel IVIG als corticosteroiden. Daarnaast wordt vanwege het verhoogde risico op trombo-embolische processen bij volwassenen ook bij kinderen profylaxe met acetylsalicylzuur geadviseerd.<sup>22</sup> Bij aangetoonde trombo-embolische processen wordt therapeutische antistolling geadviseerd. Gezien het feit dat bij de patiënt sprake was van een verminderde myocardiële functie, immobiliteit, overgewicht en forse inflammatie, werd besloten om gedurende de opname op de intensivecareafdeling ook nadroparine toe te dienen in een profylactische dosis. Tot op heden zijn geen studies verricht naar de effectiviteit van deze behandelingen.

## PROGNOSE

De prognose van met name het cardiale ziektebeeld van MIS-C is nog niet bekend. Een follow-up zoals ook bij de ziekte van Kawasaki van toepassing is, lijkt gerechtvaardigd, omdat coronaire aneurysmata ook bij MIS-C beschreven zijn. In een recente surveillancestudie uit de Verenigde Staten ontwikkelde 8% van de kinderen coronaire aneurysmata, de mediane opnameduur was 7 dagen en 2% van de kinderen overleed.

## CONCLUSIE

Hoewel infecties met SARS-CoV-2 bij kinderen over het algemeen mild verlopen, dient men bedacht te zijn op het optreden van MIS-C. Dit is een ernstig ziektebeeld dat gepaard kan gaan met circulatoire, respiratoire en/of renale insufficiëntie en overeenkomsten kan vertonen met de ziekte van Kawasaki. Herkenning van het ziektebeeld is van belang om tijdig een adequate behandeling in te kunnen zetten en de klinische uitkomst te verbeteren.

## REFERENTIES

- Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:469-77.
- She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol* 2020;92:747-54.
- 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;395:1771-8.
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>.
- Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:393-8.
- 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;10:69.
- 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;e2010369:doi: 10.1001/jama.2020.10369.
- RIVM. Wekelijkse update epidemiologische situatie COVID-19 in Nederland Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/documenten/dagelijkse-update-epidemiologische-situatie-covid-19-in-nederland>.
- COPP-studie. Beschikbaar via: <https://www.covidkids.nl>.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *New Engl J Med* 2020;383:334-346.
- Li Y, Zheng Q, Zou L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- $\gamma$  as biomarkers for early recognition. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17:1.
- Belot A, Antona D, Renolleau S, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2001010.
- 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; 79:999-1006.
- Geurts van Kessel CH, Okba NM, Igloi Z, et al. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. *Nat Comm* 2020;11:3436.
- Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev* 2020;19:102567.
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;doi: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.120.048360>.
- Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA* 2020;e2010374.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
- Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 2019;4:e123158.
- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020;181:1036-45.
- American College of Rheumatology. Clinical guidance for pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in COVID-19. Beschikbaar via: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.
- McCordle 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. *Circulation* 2017;135:e927-99.

