

# Hyperinflammation hos barn kan ha samband med covid-19

MYCKET OVANLIGT TILLSTÅND – ÖKAD VAKSAMHET UNDER PANDEMIN OCH SNABBT MULTIDISCIPLINÄRT OMHÄNDERTAGANDE REKOMMENDERAS

Under pågående covid-19-pandemi har de flesta barn som smittats uppvisat lindriga eller inga symtom [1,2]. Den senaste tiden har det dock rapporterats om allvarliga inflammationstillstånd och enstaka dödsfall hos barn i det postinfektiösa förloppet. Vi vill uppmärksamma kollegor i Sverige på denna sällsynta komplikation.

För en tid sedan utfärdade RCPCH (Royal College of Pediatrics and Child Health) i Storbritannien en varning för ett hyperinflammatoriskt tillstånd, delvis liknande Kawasaki sjukdom [3], hos barn som troligen genomgått covid-19 [4]. Sedan publicerades en serie omfattande åtta barn från London [5], och andra barnkliniker har identifierat liknande kluster [6]. I ytterligare en publikation [7] från Bergamo i Italien beskrivs en tydligt ökad incidens av Kawasaki sjukdom jämfört med motsvarande period under de senaste fem åren. Den 12 maj rapporterade New York State Department of Health, USA, att man identifierat 102 patienter med hyperinflammation associerad till covid-19-infektion [8]. Nyligen publicerades en fransk studie som beskrev 35 barn med akut hjärtsvikt efter sars-cov-2-infektion [9]. Folkhälsomyndigheten och andra smittskyddsmyndigheter interna-



**AnnaCarin Horne**, med dr, biträdande överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet; barnreumatologiska sektionen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm  
● [annacarin.horne@sll.se](mailto:annacarin.horne@sll.se)



**Lotta Nordenhäll**, med dr, överläkare, Sachsska barn och ungdomssjukhuset, Stockholm

tionellt uppmanar till ökad vaksamhet och rapportering.

Det är väl känt att barn kan utveckla svåra inflammatoriska tillstånd i efterförloppet till infektioner [10]. Fenomenet är ovanligt, men inte nytt [11]. 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 immun-komplexmedierad inflammation diskuteras [6]. Många av barnen har haft ett negativt resultat vid PCR-analys, men

uppvisat positiv serologi med IgG mot sars-cov-2 [5-7]. I majoriteten av rapporterade fall har barnens tillstånd förbättrats av understödande och framför allt immunmodulerande behandling [5-7,9].

De beskrivna fallen redovisar ett spektrum av symtom med varierande svårighetsgrad [4,6]. Vanligtvis ingår hög feber, ofta i kombination med utslag, buksmärta, diarréer och kräkningar. Symtomen påminner om Kawasaki sjukdom [3]. Kranskärlspåverkan förekommer, men oftare beskrivs myokardit med ibland nedsatt hjärtfunktion. Kritiskt sjuka barn uppvisar multiorganpåverkan med ett tillstånd som liknar toxiskt chocksyndrom [12] eller cytokinstorm [13], vilket kräver snabba intensivvårdsinsatser och behandling. Hyperinflammatoriska tillstånd hos barn är ovanliga, uppvisar varierande symtom och allvarlighetsgrad och har överlappande drag med andra sjukdomar, vilket försvårar en enhetlig definition av tillståndet. Initialt användes mest begreppet Kawasaki-liknande syndrom. Sedan början av maj har tre olika benämningar och förslag på definition publicerats (Fakta 1).

Läkare som möter ett barn med en oklar hyperinflammatorisk sjukdomsbild



Foto: Mostphotos

»Vanligtvis ingår hög feber, ofta i kombination med utslag, buksmärta, diarréer och kräkningar. Symtomen påminner om Kawasaki sjukdom.«

bör samråda med expertis inom barninfektion och barnreumatologi. I många fall krävs också tillgång till barnkardiologisk kompetens. Utredning bör inkludera IgG mot sars-cov-2 utöver PCR-testning för sars-cov-2. Även i frånvaro av säker diagnos bör denna etiologi övervägas under rådande pandemi.

Samtidigt som det är angeläget att inte missa detta mycket ovanliga tillstånd är

## HUVUDBUDSKAP

- Nya studier signalerar ett samband mellan hyperinflammation hos barn och genomgången covid-19.
- Tillståndet är mycket ovanligt och uppvisar ett spektrum av symtom inkluderande hög feber samt varierande grad av påverkan på ett eller flera organ.
- Läkare bör vara vaksamma, och ett snabbt multidisciplinärt omhändertagande rekommenderas.

## FAKTA 1. Tre förslag på definitioner (förkortade översättningar)

1. PIMS-TS (PEDIATRIC INFLAMMATORY MULTISYSTEM SYNDROME POTENTIALLY ASSOCIATED WITH COVID-19), FRÅN RCPCH (ROYAL COLLEGE OF PEDIATRICS AND CHILD HEALTH) [4]. PUBLICERAT 1 MAJ 2020.

- Ett barn som söker med ihållande feber, inflammation (höga neutrofiler, högt CRP, lymfopeni) och svikt i ett eller flera organ (chock, kardiell/respiratorisk/renal/gastrointestinal/neurologisk svikt) samt ytterligare symtom, exempelvis utslag, adenit, konjunktivit. Kriterier uppfyllda för komplett/inkomplett Kawasaki Sjukdom.
- Annan mikrobiell orsak ska uteslutas, inklusive bakteriell sepsis, stafylokokk- eller streptokockutlöst toxiskt chocksyndrom och andra infektioner som kan ge myokardit såsom enterovirus. Utredning får inte försena behandling.
- Sars-cov-2-PCR kan vara positiv eller negativ.

2. MIS-C (MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN) FRÅN DEN

AMERIKANSKA FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION) [8]. PUBLICERAT 14 MAJ 2020.

- Individ < 21 år med feber, höga inflammationsparametrar och tecken på allvarlig sjukdom som kräver inläggande vård. Engagemang i mer än 2 organ (hjärt-, njur-, lung-, blod-, mag-tarm-, hud- eller neurologisk-) OCH
- Ingen annan plausibel förklaring OCH
- Positivt test talande för pågående eller genomgången sars-cov-2-infektion med RT-PCR (PCR med omvänd transkription)/ antikroppstest eller känd covid-19-exponering inom 4 veckor före symtomdebut.

Vissa individer kan uppfylla kriterier för atypisk eller typisk Kawasaki sjukdom, men de fallen ska även rapporteras som MIS-C om ovanstående kriterier är uppfyllda.

Överväg MIS-C vid varje dödsfall hos individer < 21 år och känd sars-cov-2-infektion.

3. MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH

COVID-19, FRÅN WHO [14]. PUBLICERAT 15 MAJ 2020.

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 inflammationsprov, såsom CRP och SR

OCH ingen annan mikrobiell orsak till inflammationen

OCH genomgången covid-19 (positiv PCR eller serologi) eller nära kontakt med person med covid-19.

## FAKTA 2. Rekommendationer till läkare

Under rådande pandemi bör sars-cov-2 övervägas som etiologi hos barn med oklar hyperinflammatorisk symtombild.

1. DESSA PATIENTER ÄR i princip alltid allvarligt sjuka och vårdas inläggande. Vi uppmanar till multidisciplinärt omhändertagande, inklusive kontakt med barnreumatologiskt centrum, för att diskutera diagnos, terapi och uppföljning.

2. VIA BARNREUMATOLOG inkluderas alla patienter, med föräldrars godkännande, i Barnreumaregistret, även vid obekräftad covid-19. Vid svårigheter att registrera/frågor kring registrering, var god kontakta registerhållare, karin.palmlad@sll.se. Vid hjärtpåverkan bör patienterna även inkluderas i barnkardiologiskt kvalitetsregister.

3. EFTER GODKÄNNANDE FRÅN föräldrar/patient, informera Folkhälsomyndigheten (avidentifierat; ange endast ålder, misstanke om hyperinflammation, positiva/negativa testresultat för sars-cov-2) via e-post till [bernice.aronsson@folkhalsomyndigheten.se](mailto:bernice.aronsson@folkhalsomyndigheten.se).

4. ERBJUD PATIENTER MÖJLIGHET till deltagande i forskningsstudier. Aktuella forskningsprojekt kommer att annonseras via Svenska barnläkarföreningen. Nedan listas några redan pågående nationella studier:

- European paediatric cardiology multisys-

tem inflammatory syndrome survey. En europeisk observationsstudie av kardiella symtom och utfall. Studien utgår från AEPC (Association for European Paediatric and Congenital Cardiology). Studiens koordinator i Sverige är André Rudolph ([andre.rudolph@sll.se](mailto:andre.rudolph@sll.se)).

- COVIDHGE. Svårt sjuka unga patienter (< 50 år) som antingen kräver intensivvård, har hyperinflammation eller encefalit kan inkluderas i den stora internationella studien kring genetik och svår covid-19 ([www.covidhge.com](http://www.covidhge.com)). Projektet har nyligen beskrivits i en publikation i tidskriften Cell: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420306115>. Studiens koordinator i Sverige är Petter Brodin ([petter.brodin@ki.se](mailto:petter.brodin@ki.se)).
- Neuroinflammation in the severely ill child (NISIC). Ett nationellt projekt för att förstå, diagnostisera och behandla neuroinflammation hos svårt sjuka barn. Pågående studie vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm, Akademiska sjukhuset i Uppsala, Universitetssjukhuset i Linköping, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och Skånes universitetssjukhus. Huvudprövare är Ronny Wickström ([ronny.wickstrom@sll.se](mailto:ronny.wickstrom@sll.se)).

Kunskapsläget förändras snabbt, och det är viktigt med ett multidisciplinärt samarbete för att kunna erbjuda bästa möjliga vård. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:20094*

det också viktigt att inte skapa onödig oro hos föräldrar och barn. Hittills är inrapporterade fall med svår hyperinflammation hos barn i Sverige mycket få till antalet, och samtliga barn har tillfrisknat med

behandling. Det är angeläget att noga följa utvecklingen både nationellt och internationellt och rapportera in alla fall med hyperinflammation i befintliga kvalitetsregister (Fakta 2) under rådande pandemi.

## REFERENSER

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. Epub 16 mar 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
2. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol*. Epub 31 mar 2020. doi: 10.1002/jmv.25807.
3. 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(4):672-82.
4. Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPC); Health Policy team. Guidance - Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 15 maj 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>
5. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8.
6. Boston Children's Hospital; Fliesler N. Covid-19 and a serious inflammatory syndrome in children: unpacking recent warnings. 8 maj 2020. <https://discoveries.childrenshospital.org/covid-19-inflammatory-syndrome-children/>
7. 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*. Epub 13 maj 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health advisory. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 14 maj 2020 [citerat 16 maj 2020]. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
9. Belhadj 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*. Epub 17 maj 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
10. Rosli S, Kirby FJ, Lawlor KE, et al. Repurposing drugs targeting the P2X7 receptor to limit hyperinflammation and disease during influenza virus infection. *Br J Pharmacol*. 2019;176(19):3834-44.
11. 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):1-16.
12. Gottlieb M, Long B, Koefman A. The evaluation and management of toxic shock syndrome in the emergency department: a review of the literature. *J Emerg Med*. 2018;54(6):807-14.
13. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119.
14. World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Scientific brief. 15 maj 2020 [citerat 17 maj 2020]. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

## SUMMARY

### Severe inflammation in children – cause for awareness during the current pandemic

Clinical manifestations of COVID-19 in children are generally mild and many are asymptomatic. However, recent international reports have described clusters of children presenting with an unusual syndrome of high, persistent fever, severe inflammation and single- or multiorgan dysfunction, with a suspected association to COVID-19 pandemic. It is recommended that clinicians are aware of this rare syndrome and that suspected cases are treated in a multidisciplinary setting.