

PŮVODNÍ PRÁCE

Vážný průběh akutní infekce SARS-CoV-2 u pacientů na Pediatrické klinice Fakultní nemocnice v Motole

Clinical characteristics of patients with a severe course of acute SARS-CoV-2 infection hospitalised in the Department of Paediatrics, University Hospital Motol

Jan David, Šárka Pešková, Ledjona Toni, Filip Fencel, Petr Pohunek

Pediatrická klinika
2. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice
v Motole, Praha

SOUHRN

David J, Pešková Š, Toni L, Fencel F, Pohunek P. Vážný průběh akutní infekce SARS-CoV-2 u pacientů na Pediatrické klinice Fakultní nemocnice v Motole

Cíl: Ačkoli je infekce SARS-CoV-2 (covid-19) vysoce nakažlivá, pediatričtí pacienti představují jen malou část ze všech diagnostikovaných nemocných. Cílem této práce bylo zhodnotit klinické charakteristiky pacientů hospitalizovaných s vážným průběhem akutní infekce SARS-CoV-2 na Pediatrické klinice Fakultní nemocnice v Motole.

Metody: Do retrospektivní observační studie byli zařazeni pacienti hospitalizovaní na našem pracovišti v období od 1. 1. 2020 do 1. 4. 2021. Anonymizovaná data byla získána z lékařských zpráv. Kritérium vážného průběhu bylo stanoveno jako respirační selhání s nutností minimálně oxygenoterapie.

Výsledky: Ve sledovaném období bylo na naší klinice hospitalizováno celkem deset pacientů. Medián věku byl 15 let (rozmezí 2–17), převažovali chlapci (60 %). Všichni pacienti měli přidružená chronická onemocnění, nejčastěji (60 %) se jednalo o nadváhu či obezitu.

Závěr: Z naší zkušenosti vyplývá, že vážným průběhem akutní infekce SARS-CoV-2 jsou ohroženy děti s komorbiditami, zejména jedinci obézní či s nadváhou. Tento fakt též zdůrazňuje význam vakcinace právě pro tuto část pediatrické populace.

Klíčová slova: covid-19, akutní infekce, děti

SUMMARY

David J, Pešková Š, Toni L, Fencel F, Pohunek P. Clinical characteristics of patients with a severe course of acute SARS-CoV-2 infection hospitalised in the Department of Paediatrics, University Hospital Motol

Objective: Although the SARS-CoV-2 infection (COVID-19) is highly contagious, paediatric patients represent only a small proportion of all diagnosed patients. The aim of this study was to assess the clinical characteristics of patients hospitalised with a serious course of acute SARS-CoV-2 infection at the Department of Paediatrics, University Hospital Motol in Prague, Czech Republic.

Methods: We performed a retrospective observational study based on patients hospitalised with acute SARS-CoV-2 infection who were admitted to our department between 1st January 2020 and 1st April 2021. The anonymised data were obtained by medical record review. Serious course criterion was defined as respiratory failure when at least oxygen therapy was needed.

Results: A total of ten patients were hospitalised in our department during the monitored period. The median age was 15 years (range 2-17), predominantly boys (60%). All patients had associated chronic conditions, the most common (60%) being overweight or obesity.

Conclusion: In our experience, comorbid children, especially ones who are obesity or overweight, are at risk of a serious course of acute SARS-CoV-2 infection. This highlights the importance of vaccination for this part of paediatric population as well.

Key words: COVID-19, acute infection, children

Korespondenční adresa:

MUDr. Jan David, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha
jan.david@fnmotol.cz

ÚVOD

Ačkoli je infekce SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) vyvolaná beta koronavirem (coronavirus disease 2019, covid-19) vysoce nakažlivá, pediatričtí pacienti představují jen 1–5 % všech diagnostikovaných nemocných.⁽¹⁾ Nižší incidence u dětí zřejmě vychází ze samotné patogeneze vzniku covidu-19.⁽²⁾ Pro vstup virionu beta koronaviru do nitra buňky a následně i pro rozvoj samotné infekce hraje důležitou roli přítomnost angiotensin konvertujícího enzymu 2 (ACE2), jakožto receptoru pro SARS-CoV-2, a proteolytického enzymu TMPRSS2 – transmembránové serinové proteázy 2. typu.⁽³⁾ Jak ACE2, tak TMPRSS2 jsou androgen dependentní – jejich exprese je závislá na množství androgenů v organismu.⁽⁴⁾ U dětí obvykle do sedmi až devíti let, tedy v období před aktivací kůry nadledvin (tzv. adrenarché), dochází jen k nízké expresi androgenů, a tím také ACE2 a TMPRSS2, což zřejmě redukuje efektivní infekční dávku, a tím snižuje riziko klinicky významného, resp. závažného průběhu samotné infekce.

Pokud se u dětí covid-19 rozvine, pak se většinou, ve srovnání s dospělou populací, jedná o onemocnění s jen mírnými symptomy.⁽⁵⁾ Významným rizikovým faktorem je obvykle také přítomnost komorbidit, které přispívají k riziku nepříznivého průběhu nemoci. Především přidružená kardiovaskulární (vrozené srdeční vady, kardiomyopatie), endokrinní (obezita, diabetes mellitus), respirační (asthma bronchiale) či neurologická (epilepsie a neurodegenerativní procesy) onemocnění signifikantně častěji vedou k vážnějšímu průběhu covidu-19 u dětí (výčet je seřazen sestupně podle popisované četnosti výskytu komorbidit u ventilovaných pacientů s nákazou SARS-CoV-2).⁽⁶⁾ Druhým významným faktorem, který může snižovat závažnost průběhu u dětí, je zřejmě jejich tymocytární

aktivita v prvních letech života. Beta koronavirus totiž napadá CD26+ T lymfocyty. Vede tak k jejich apoptóze a následně lymfopenii. U dětí s ještě aktivním tymem dochází pravděpodobně k efektivní náhradě zaniklých T lymfocytů. Naopak u starších jedinců s již atrofovaným tymem může být tento reparativní mechanismus značně omezen.⁽⁷⁾

Cílem této studie bylo analyzovat klinické charakteristiky pacientů s vážným průběhem infekce SARS-CoV-2, kteří byli hospitalizováni na Pediatrické klinice Fakultní nemocnice v Motole.

METODY

Do retrospektivní observační studie byli zařazeni pacienti s akutní infekcí SARS-CoV-2, kteří byli hospitalizováni na našem pracovišti v období od 1. 1. 2020 do 1. 4. 2021. Anonymizovaná data těchto pacientů (demografické a klinické údaje, laboratorní výsledky, zobrazovací nálezy a léčebné postupy) byla získána z lékařských zpráv. Vzhledem k charakteru studie zahrnující práci pouze s anonymizovanými daty nebyl vyžadován souhlas etické komise ani informovaný souhlas pacientů, respektive jejich zákonných zástupců.

Kritérium vážného průběhu bylo stanoveno jako respirační selhání s nutností minimálně oxygenoterapie. U každého pacienta byl při příjmu k hospitalizaci proveden ster z nosohltanu k vyšetření SARS-CoV-2 polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) k verifikaci diagnózy, stejně tak byl proveden i skiagram hrudníku.

VÝSLEDKY

Do studie bylo zařazeno deset pacientů s vážným průběhem akutní infekce SARS-CoV-2 ve sledovaném

Tab. 1: Soubor pacientů, zdroj vlastní

Věk (roky)	Pohlaví	Hmotnost (kg)	Body mass index (BMI, kg/m ²)	Skóre směrodatné odchylky BMI	Komorbidity	Průběh
2	Dívka	11	13,28	– 1,66	Dětská mozková obrna v důsledku peripartální hypoxie	Respirační selhání, NIV, UPV, kompletní úzdava
17	Chlapec	80	24,69	1,10	Nadváha, průduškové astma	Respirační selhání, oxygenoterapie, kompletní úzdava
15	Dívka	120	49,95	10,48	Obezita	Respirační selhání, oxygenoterapie, kompletní úzdava
17	Chlapec	74	24,73	1,12	Těžký kombinovaný imunodeficit, st.p. transplantaci hematopoetických kmenových buněk, chronická pneumopatie a imunní tubulointerstiální nefritida, nadváha	Respirační selhání, HFNO, UPV, ARDS, exitus letalis
11	Chlapec	23	15,97	– 0,78	Slavotínkové syndrom ¹ , chronická pneumopatie	Respirační selhání, UPV, ARDS, exitus letalis
16	Chlapec	83	27,41	2,26	St.p. korekci vrozené srdeční vady (pulmonální atrezie, defekt atrioventrikulárního septa), obezita	Respirační selhání, oxygenoterapie, kompletní úzdava
16	Dívka	85	43,37	8,68	Downův syndrom, lymfocytární tyroiditida, obezita	Respirační selhání, oxygenoterapie, HFNO, kompletní úzdava
15	Dívka	46	19,15	– 0,52	Primární ciliární dyskineze	Respirační selhání, oxygenoterapie, kompletní úzdava
10	Chlapec	60	24,03	2,12	Obezita	Respirační selhání, oxygenoterapie, kompletní úzdava
3	Dívka	11	17,19	1,06	MADD deficiencie	Respirační selhání, oxygenoterapie, kompletní úzdava

Všichni pacienti měli skiagrafiicky prokázaný zánětlivý plicní infiltrát.

ARDS – syndrom akutní respirační tísně, HFNO – vysokoprůtoková nazální oxygenoterapie, MADD – multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, NIV – neinvazivní ventilace, UPV – umělá plicní ventilace.

¹Slavotínkové syndrom je mikroleční syndrom (1p36), dominuje psychomotorická retardace.

období. U všech pacientů se jednalo o pneumonii s respiračním selháním vyžadující léčbu kyslíkem či neinvazivní, event. invazivní plicní ventilaci. Medián věku při manifestaci onemocnění byl 15 let (rozmezí 2–17) s převahou mužského pohlaví (60 %). Většina jedinců (90 %) patřila ke kavkazskému etniku. Charakteristiku souboru pacientů přináší tabulka 1. Všichni pacienti měli přidružená chronická onemocnění, nejčastěji (60 %) se jednalo o nadváhu či obezitu.

Všichni nemocní měli skiagrafiicky prokázané rozsáhlé plicní zánětlivé infiltráty. Některé snímky našich pacientů přináší obrázky 1A a 1B (pacienti na nízko- či vysokoprůtokové oxygenoterapii) a 2A a 2B (pacienti invazivně ventilovaní). Mezi typické nálezy patřily oboustranné plicní infiltráty typické pro virovou pneumonii a v těžších případech též konsolidace a denzity charakteru mléčného skla.

Mezi iniciální příznaky patřily horečka, kašel a dušnost. Všichni pacienti byli léčeni podle standardizovaného nemocničního protokolu (Metodický pokyn Fakultní nemocnice v Motole, Postup při péči o pacienty s covid-19). Kromě dechové podpory

(60 % nízkoprůtoková, 10 % vysokoprůtoková oxygenoterapie, 30 % invazivní umělá plicní ventilace) byly u všech pacientů indikovány systémové glukokortikoidy (dexamethason v denní dávce 6 mg na 10 dní) a profylakticky inhibitory protonové pumpy. U jedinců s hmotností nad 40 kg (60 %) bylo též podáváno virostatikum remdesivir, a to první den v dávce 200 mg, poté s redukcí na 100 mg denně po čtyři následující dny. Všichni pacienti navíc dostávali profylakticky nízkomolekulární heparin (nadroparin v dávce 0,1 ml / 10 kg hmotnosti pacienta). Nikdo z pacientů v průběhu onemocnění prokázanou trombózu neměl. Při významné elevaci C-reaktivního proteinu či jiných známkách bakteriální superinfekce byla do léčby přidána širokospektrá antibiotika (aminopeniciliny či cefalosporiny). Časná a frekventní dechová rehabilitace byla samozřejmostí.

V prezentované kohortě bylo ve dvou případech (20 %) zaznamenáno úmrtí pod obrazem syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Oba tito pacienti byli těžce polymorbidní s chronickou pneumopatií. Ostatní pacienti byli léčeni úspěšně.



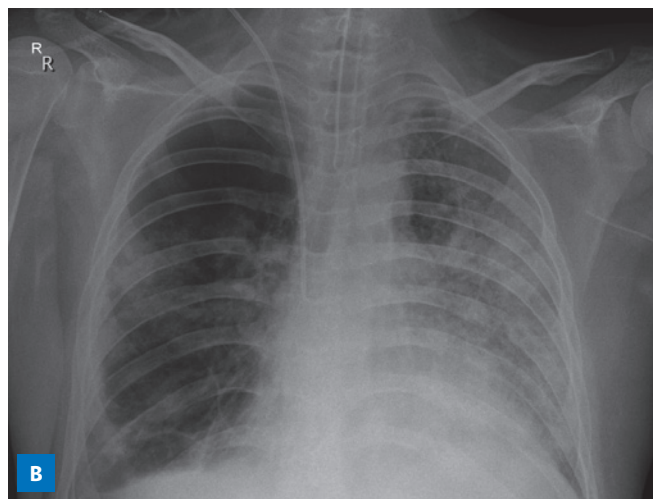
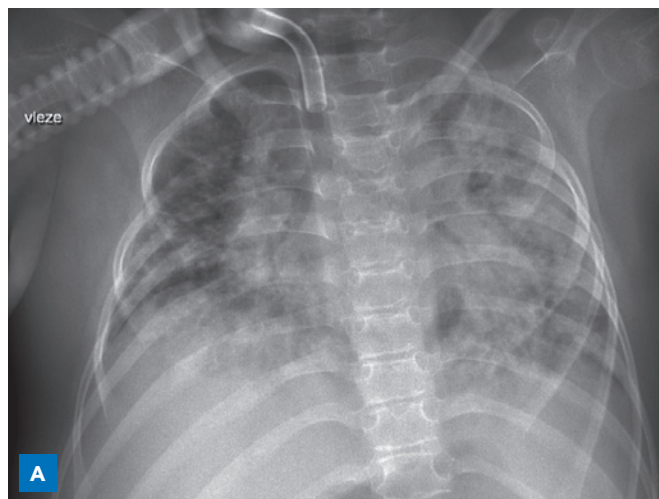
Obr. 1A,B: Skiagramy hrudníku vybraných pacientů našeho souboru na nízkoproudové či vysokoproudové oxygenoterapii s nálezem rozsáhlých zánětlivých infiltrativních změn (šestnáctiletá pacientka s Downovým syndromem a dvouletá dívka s dětskou mozkovou obrnou) (zdroj: Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN v Motole, Praha)

DISKUSE

V předkládané studii popisujeme kohortu dětských pacientů s vážným průběhem akutní infekce SARS-CoV-2. Některé klinické charakteristiky jsou podobné jako ty již dříve publikované ze zahraničních pracovišť, a to zejména přítomnost respiračních příznaků či zánětlivých infiltrátů charakteru pneumonie na skiagramu hrudníku.⁽⁸⁾

Dle zahraničních zkušeností lze závažnost covidu-19 rozdělit podle klinických příznaků, laboratorních a plicních radiologických nálezů na pět stupňů – od asymptomatického průběhu až po kriticky

závažný stav.⁽⁹⁾ Detailní popis jednotlivých typů přináší tabulka 2.⁽⁹⁾ Naši pacienti odpovídali čtvrtému a pátému stupni. Podle publikace autorů Dong et al., kteří popsali rozsáhlou kohortu pediatrických pacientů s covidem-19 ($n = 2143$), měla převážná většina dětí (90 %) asymptomatický, mírný nebo středně závažný průběh nemoci.⁽¹⁰⁾ Přesto u některých dětí měla nemoc závažný průběh a jeden čtrnáctiletý chlapec na onemocnění zemřel. Těžký průběh nemoci s dušností a hypoxií mělo 5 % dětí a u 0,6 % dětí se rozvinul ARDS a/nebo multiorgánové selhání.⁽¹⁰⁾



Obr. 2A,B: Skiagramy hrudníku obou zemřelých pacientů invazivně ventilovaných s nálezem rozsáhlých zánětlivých infiltrativních změn (zdroj: Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN v Motole, Praha)

Tab. 2: **Stupně závažnosti covidu-19, upraveno dle Jiehao et al.⁽⁹⁾**

Stupeň	Charakteristika
1. Asymptomatický průběh	Bez klinických projevů, pozitivní výsledek testu na přítomnost nukleové kyseliny koronaviru
2. Mírný průběh	Mírné respirační či gastrointestinální projevy
3. Středně závažný průběh	Pneumonie s klinickými projevy a radiologickým korelátem
4. Těžký průběh	Progresivní průběh s dušností a nutností oxygenoterapie
5. Kriticky závažný průběh	Rychlá progresie respiračního selhání až charakteru syndromu akutního respiračního distresu (ARDS) a jiného orgánového poškození

Nutno připomenout, že se u pacientů vedle respiračních a gastrointestinálních projevů může objevit i neurologická symptomatologie. Poškození centrálního nervového systému může u infekce SARS-CoV-2 nastat dvojím způsobem – přímým a nepřímým. Častěji se zvažuje druhá varianta, tedy poškození při imunitně zprostředkovaném zánětu (tzv. cytokinové bouři), který je spojen s vysokou produkcí prozánětlivých cytokinů. Ty vedou k endoteliálnímu poškození a sekundární alteraci neuronů. Druhým nepřímým mechanismem je hyperkoagulační stav, který je s covidem-19 spojen. V krajních situacích může vést k mozkové arteriální trombóze a následné mozkové ischemii.⁽¹¹⁾ V naší kohortě komplikace tohoto charakteru nebyly zaznamenány.

V některých případech mohou vznikat diferenciální diagnostické rozpaky při odlišení akutního průběhu infekce SARS-CoV-2 od tzv. syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi (PIMS-TS). Jako důležité diagnostické parametry, vedle klinických příznaků, se v těchto případech ukazují přítomnost anti-SARS-CoV-2

protilátek a SARS-CoV-2 PCR negativita. PIMS-TS představuje projev opožděné imunitní reakce po akutní infekci SARS-CoV-2, proto má většina těchto pacientů pozitivní protilátky a negativní PCR nález.⁽¹²⁾

Covid-19 je spojován též s trombotickými komplikacemi, ale embolické příhody jsou v pediatrické populaci – na rozdíl od dospělých – vzácné. Nejvyšší incidence trombotických příhod je u pacientů ve věkové skupině starších 12 let (2,1 %), naopak u jedinců s asymptomatickou infekcí je výskyt jen v 0,7 %.⁽¹³⁾ V naší kohortě nebyla trombóza u žádného pacienta prokázána, resp. nebyla klinicky manifestní.

Dva pacienti zemřeli pod obrazem ARDS. Jednalo se o značně polymorbidní děti s multisystémovým onemocněním, které měly navíc chronickou pneumopatii. V tomto terénu byl rozvoj ARDS relativně rychlý, neboť funkční rezervy obou jedinců byly minimální. Podle aktuálních poznatků snižuje očkování proti covidu-19 u dospělých výskyt těžkých forem tohoto onemocnění.⁽¹⁴⁾ Proto lze spekulovat o prospěšnosti očkování i u dětí, zejména těch polymorbidních.

ZÁVĚR

Z analýzy našeho souboru, podobně jako z již publikovaných zahraničních dat, vyplývá, že vážným průběhem akutní SARS-CoV-2 infekce jsou ohroženy děti s komorbiditami, zejména jedinci obézní či s nadváhou. Tento fakt zdůrazňuje význam vakcinace proti covidu-19 právě pro tuto zranitelnou část pediatrické populace. Limitaci naší studie představuje malý počet studovaných pacientů. Pro vyjádření se k opravdové kauzalitě je potřeba dalších, rozsáhlejších studií. |

LITERATURA

- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020; 109(6): 1088–95.
- Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, et al. Pathophysiology of COVID-19: Why children fare better than adults? *Indian J Pediatr* 2020; 87(7): 537–46.
- Ni W, Yang X, Yang D, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care* 2020; 24(1): 422.
- Mihalopoulos M, Levine AC, Marayati NF, et al. The resilient child: sex-steroid hormones and COVID-19 incidence in pediatric patients. *J Endocr Soc* 2020; 4(9): bvaa106.
- Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review. *Clin Infect Dis* 2020; 71(9): 2469–79.
- Williams N, Radia T, Harman K, et al. COVID-19 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr* 2021; 180(3): 689–97.
- Gunes H. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? *Eur J Pediatr* 2021; 180(3): 983–6.
- Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(10): 2565–75.
- Jiehao C, Jing X, Daojiong L, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; 71(6): 1547–51.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702
- Aghagholi G, Gallo Marin B, Katchur NJ, et al. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: a review. *Neurocrit Care* 2021; 34: 1062–71.
- Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, et al. Quantitative SARS-CoV-2 serology in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Pediatrics* 2020; 146: e2020018242.
- Whitworth HB, Sartain SE, Kumar R, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood* 2021; 5: blood.2020010218.
- Centers for Disease Control and Prevention: Covid-19 vaccine effectiveness. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/how-they-work.html>