



Titel:	Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)
Forfattergruppe:	Anna Sellmer Gjerløv, Mette Holm, Ulrikka Nygaard, Marie-Louise von Linstow, Ulla Hartling, Jesper Vandborg Bjerre, Thomas Krusenstjerna-Hafstrøm, Klaus Juul, Charlotte Myrup, Mia Glerup
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Infektionsudvalget
Tovholders navn og mail:	Anna Sellmer Gjerløv Anna.sellmer@rm.dk

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)

Indholdsfortegnelse

Resumé	1
Baggrund	2
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	3
Behandling	4
Monitorering	7
Ambulant opfølgning	7
Diagnosekoder	8
Referencer	8
Interessekonflikter	9
Appendiks	9

Resumé

Formålet med denne vejledning er at sikre ensartet udredning og behandling af multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

MIS-C opfattes som en post-infektøs immunologisk komplikation til SARS-CoV-2. Det optræder typisk 4-6 uger efter overstået viræmi og har forskellige fænotyper, en non-specifik og en Kawasaki lignende. MIS-C findes desuden i flere sværhedsgrader og med variabelt klinisk forløb fra selvlimiterende til intensiv behandlingskrævende tilstand.

De diagnostiske kriterier for MIS-C er defineret af CDC (se tabel 1).

Klinisk præsentation inkluderer:

- Vedvarende feber oftest gennem 3-5 dage
- Markant inflammatorisk paraklinisk respons
- Tidligere SARS-CoV-2 infektion (PCR eller serologi)
- Multiorganinvolvering (kardiel, respiratorisk, renal, neurologisk, dermatologisk, gastrointestinal).
- Shock (hos ca. 50%)

Behandlingen af MIS-C er multidisciplinær og afhænger af den kliniske præsentation. Den inkluderer intravenøs immunoglobulin (IVIG), acetylsalicylsyre (ASA), steroid og anden immunosuppressiv medicin. Behandlingen er endnu ikke evidensbaseret, idet der er tale om en ny sygdomsentity, og den bør derfor for den enkelte patient diskuteres med højt specialiseret enhed.

Baggrund

I april 2020 kom der advarsel fra børnelæger i Storbritannien om børn og unge, der uger efter overstået SARS-CoV-2 infektion blev svært syge. Efterfølgende er der beretninger fra mange steder i verden herunder Stockholm, New York, Bergamo m.fl.

Tilstanden kaldes multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), men omtales også som pediatric multisystem inflammatory syndrome (PMIS) og pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS).

Patofysiologien er ikke velbeskrevet endnu, men syndromet skyldes formentligt et abnormt immunrespons på SARS-CoV-2 virus. MIS-C har fællestræk med Kawasaki sygdom (KD), makrofag aktiverings syndrom (MAS) og cytokine release syndrome. Børn med MIS-C har, i forhold til børn med KD, højere median alder 8 til 11 år, er oftere beskrevet hos børn af ikke-vestlig baggrund (afrikansk eller latinamerikansk) og debuterer oftere med påvirket venstre ventrikelfunktion eller shock, samt med både gastrointestinale og neurologiske symptomer. Foreløbige studier tyder på, at MIS-C har en distinkt immunologisk fænotype.

Der findes sparsomme data på forekomst og optimal behandlingsstrategi, hvorfor denne retningslinje primært er baseret på klinisk erfaring fra de områder i verden, der har håndteret flest MIS-C tilfælde. Hyppigheden af MIS-C er lav i Danmark. Den er estimeret til ca. 1:5000 hos børn og unge efter SARS-CoV-2 infektion

Symptomer og objektive fund

TABEL 1	
Diagnostiske kriterier for MIS-C, CDC (alle 4 kriterier skal opfyldes)	
1.	Alder < 21 år
2.	Klinisk præsentation af MIS-C, der inkluderer <i>alle</i> af de følgende elementer <ul style="list-style-type: none"> • Feber > 24 timer • Inflammation påvist biokemisk (en eller flere): (Forhøjet CRP, SR, fibrinogen, procalcitonin, D-dimer, ferritin, LDH og IL-6, neutrofil, lymfocytopeni, hypoalbuminæmi) • Multisystem organinvolvering (<i>min</i> 2 systemer involveret): <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiovaskulært (shock, forhøjet TnI eller TnT, forhøjet Nt-proBNP, abnorm ekkokardiografi med nedsat ejection fraction (EF), arytm, overledningsforstyrrelser) ○ Respiratorisk (pneumoni, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), lungeemboli) ○ Nefrologisk (akut nyrepåvirkning) ○ Neurologisk (hovedpine, træthed, konfusion, anfald, kranienerveparese, synsforstyrrelser, stroke, aseptisk meningitis) ○ Hæmatologisk (koagulopati) ○ Muokutan (erythrodermi, ødem, mucositis, udslæt, conjunctivitis) ○ Gastrointestinalt (abdominalsmarter, opkast, diarre, påv. leverenzymmer, gastrointestinal blødning, ileus) • Svær indlæggelseskrævende sygdom
3.	Ingen anden sandsynlig diagnose
4.	Nuværende eller tidl. SARS-CoV-2 infektion <ol style="list-style-type: none"> a. Positiv SARS-CoV-2 PCR (nu eller tidligere) b. Positiv serologi c. Positiv antigen test d. COVID-19 eksposition indenfor 4 uger før symptom debut.

Klinisk præsentation inkluderer vedvarende feber, oftest gennem 3-5 dage, hvorefter multiorganinvolvering og/eller shock udvikles. MIS-C findes i flere sværhedsgrader, og har fællestræk med KD med mukokutane manifestationer.

Børnene præsenterer sig ofte med gastrointestinale symptomer i form af mavesmerter, diarré eller opkast og evt. akut abdomen. Der kan ses hypotension, ofte med myokardie påvirkning (ses ved ekkokardiografi eller stigende TnT/ TnI) eller arytmi. Respiratoriske symptomer er sjældent dominerende, men kan være tegn på svært shock eller Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Neurokognitive symptomer som hovedpine, træthed, konfusion eller irritabilitet ses ofte, mens et fåtal har mere alvorlige neurologiske symptomer som kramper eller encefalopati. Alle organsystemer kan involveres.

Paraklinisk er CRP oftest svært forhøjet (3-cifret) og der ses forhøjede inflammatoriske markører (sedimentations rate, fibrinogen og D-dimer), lymfocytopeni, trombocytopeni og forhøjede kardiovaskulære markører (særligt TnT/ TnI, mens NTproBNP er mere uspecifik).

Differentialdiagnoser

Sepsis, KD, toksisk shock syndrom, andre virus infektioner (fx adenovirus, CMV, EBV), appendicitis, Stevens-Johnsons syndrom, systemisk juvenil idiopatisk arthritis, makrofag aktiveringssyndrom (MAS) / hæmofagocytisk lymfocytose (HLH), systemisk lupus erythematosus (SLE), vaskulitis.

Undersøgelser

Vedvarende høj feber uden fokus samt høj CRP er karakteristisk for børn med MIS-C.

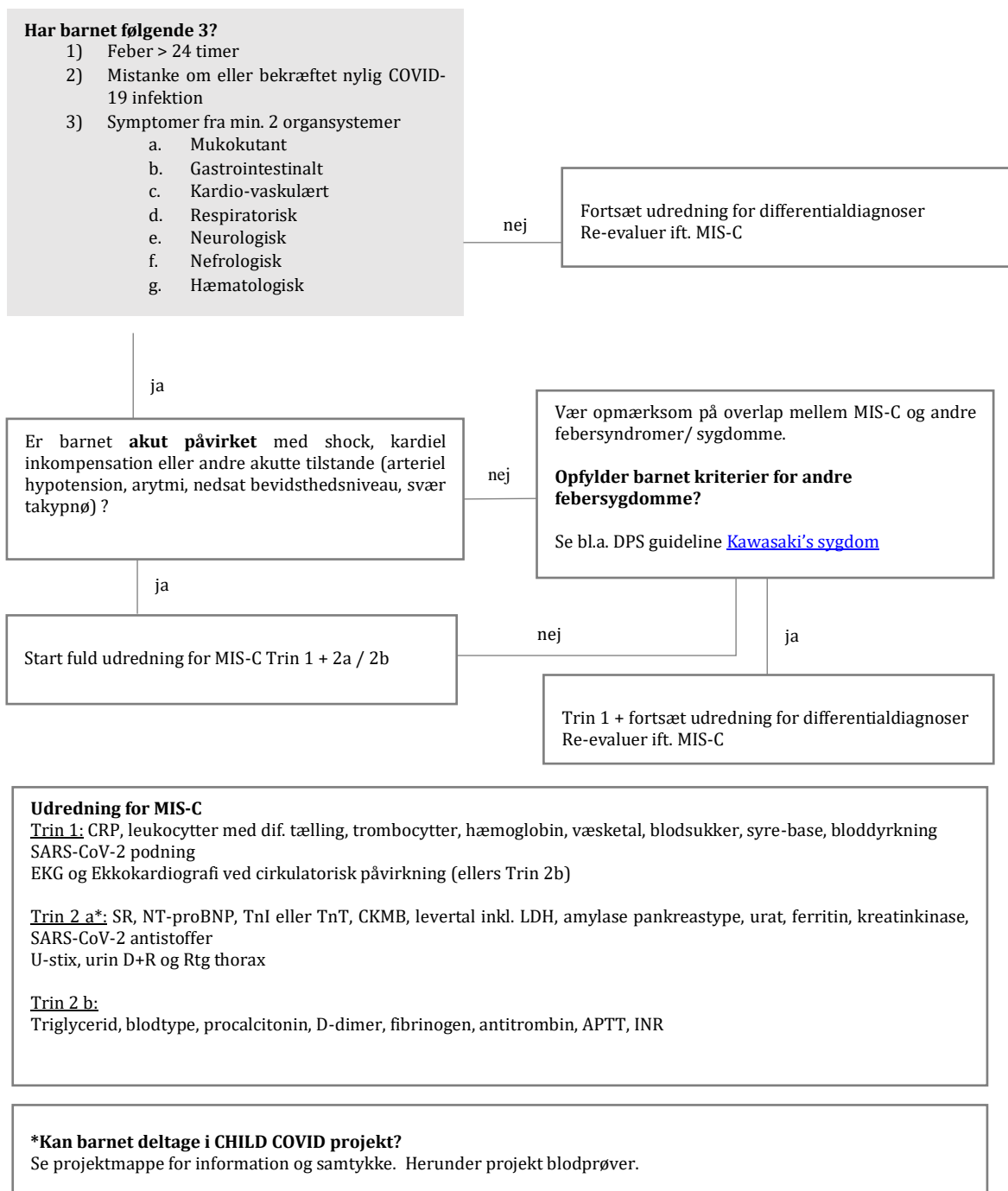
Udredning har til formål at undersøge om:

- barnet opfylder kriterier for MIS-C
- vurdere sværhedsgrad af MIS-C
- udelukke mulige differentialdiagnoser

Udredning er multidisciplinær og bør involvere infektionspædiater, børnekardiolog, -reumatolog og -neurolog. Der konfereres tidligt mhp. udredning, behandling og evt. overflytning til højt specialiseret afdeling.

Figur 1 viser en trinvis udredning for MIS-C.

Figur 1



Behandling

Baseret på graden af organpåvirkning og behov for vasoaktiv støtte defineres sværhedsgraden af MIS-C som mild, moderat eller svær. Behandling afhænger af sværhedsgraden af MIS-C. Præsentationen af MIS-C kan have fællestræk med KD.

Opfylder barnet kriterier for komplet KD eller inkomplet KD (børn < 1 år) eller inkomplet KD med koronarkars påvirkning (børn > 1 år) bør DPS guideline [Kawasaki's sygdom](#) anvendes. Denne er skitseret i tabel 2.

Tabel 2

	Kawasaki	MIS-C		
		Mild	Moderat	Svær
Definition	Opfylder kriterier for komplet <i>eller</i> inkomplet KD med koronarkars påvirkning (hos barn > 1 år) eller inkomplet KD hos barn < 1 år	Minimal organpåvirkning. Feber < 5 dage. Ikke svært sygt barn, uden behov for vasoaktiv support.	Mild organ påvirkning eller kun 2 organsystemer involveret. Ikke behov for vasopressor.	Svær påvirkning eller multi-organ involvering. Eller behov for vasopressor.
	Se Kawasaki's sygdom		HUSK ABCD! iv. isoton NaCl 10-20 ml/kg (max 40 ml/kg) forudsat at barnet responderer på væske og kardiell status tillader væskebelastning.	
Antibiotika		Overvej behandling for sepsis efter vanlig retningslinje	Samtidig behandling for sepsis efter vanlig retningslinje	
IVIG	2g/kg (max 100 g) Kan gentages ved refraktær sygdom.	Man kan overveje 2 g/kg (max 100 g) givet over 6-12 timer.	2 g/kg (max 100 g) givet over 6-12 timer.	2 g/kg (max 100 g) givet over 6-12 timer. Kun efter vurdering af kardiell performance. Kan gives som 1mg/kg i to dage
Methylprednisolon	2 mg/kg/dag (max 60 mg/dag) gives primært ved: 1) tilstedeværelse af koronar og/eller perifere aneurismer 2) sekundær HLH eller shock 3) overvejes hos børn < 12 mdr. Ved refraktær sygdom kan pulssteroid anvendes.	Man kan overveje iv. 2 mg/kg/dag (max 100 mg/dag) Udtrappes over 2 uger. Per oralt efter de første dage.	iv. 2 mg/kg/dag (max 100 mg/dag) Nedjusteres over 2 uger Per oralt efter de første dage. Ved refraktær sygdom kan overvejes pulssteroid iv. methyl prednisolon 10-30 mg/kg/ dag (max 1000 mg) i 3 dage, herefter 2 mg/kg/dag (max 100 mg/dag). Nedjusteres over 2 uger.	iv. 2 mg/kg/dag (max 100 mg/dag) Nedjusteres over 2 uger Per oralt efter de første dage. Eller Puls steroid iv. methyl prednisolon 10-30 mg/kg/dag (max 1000 mg) i 3 dage, herefter 2 mg/kg/dag (max 100 mg/ dag). Nedjusteres over 2 uger.
Interleukin 1-receptorantagonist	Særlige tilfælde se DPS guideline.	Ikke indikation	Ved refraktær sygdom eller børn med kontraindikation for steroid. Anakinra i 3-5 dage.	Anakinra i 3-5 dage.
Acetylsalicylsyre (ASA)	30-50 mg/kg/dag fordelt på 4 doser ASA dosis reduceres til 3-5 mg/kg/dag ved afebril tilstand i 48-72 timer og gives som én daglig dosis. Fortsættes i min. 8 uger.	3-5 mg/kg/dag (max 75 mg/dag) Fortættes indtil normalisering af trc og normalisering af koronarkar og altid i min. 8 uger. Kontraindikationer inkluderer aktiv blødning, signifikant blødningsrisiko eller svær thrombocytopeni. Anbefaler pause p-piller ved ASA eller AK behandling.		
Antikoagulation (AK)	-	Ved koronarkaraneurisme med max Z-score ≥ 10 eller behov for vasoaktive stoffer da bør man tillægge behandling med Klexane eller innohep. Ved dokumenteret trombose eller EF < 35% opstartes sc. Klexane eller innohep ihht DPS guideline Tromboser hos børn: Diagnostik og antitrombotisk behandling . Fortsættes 2 uger efter udskrivelse eller indtil normalisering af EF. Brug støttestrømper. Generelt bør antitrombotisk behandling være afpasset ift pt's overordnede tromboserisiko.		
Proton pumpe inhibitor	PPI bør anvendes hos børn der får både ASA og steroidbehandling			

Shock

Følg ABCD principper.

Vær opmærksom på hyppig præsentation af distributivt/vasodilatorisk shock (varmt shock) der er refraktært for volumen ekspansion i forbindelse med MIS-C. Præsenterer sig med hypotension og takykardi hos det varme og velcirkulerede barn.

Der gives væskebolus iv. isoton NaCl 10-20 ml/kg op til max 40 ml/kg forudsat at barnet responderer på væske og kardiell status tillader væskebelastning. Lokal instruks for behandling af shock følges. Overvej inotropi og overflytning til intensiv regi tidligt.

Antibiotika

Sepsis behandling efter vanlig guideline. Ved mistanke om toxisk shock syndrom tillægges clindamycin.

Immunmodulation:

Immunmodulerende behandling afhænger af klinisk præsentation og sværhedsgrad, så den skal individuelt tilpasses.

- Immunglobulin er førstevalgs præparat til børn med moderat og svær MIS-C og til børn med KD. Indikation for behandling inkluderer: forandringer i koronarkar, børn der opfylder kriterier for toxisk shock syndrom, tegn til fremadskridende sygdom samt feber > 5 dage.

Børn med mild MIS-C uden tegn til KD kan ses an under tæt observation.

Der gives IVIG 2 g/kg (ideal vægt, se appendix) efter vanlig instruks over 6-12 timer

Ekkokardiografi kan med fordel udføres før behandling med IVIG påbegyndes. Der kan være behov for diuretika ifm. infusion. Behandlingen kan også gives som 1mg/kg i to på hinanden følgende dage.

- Ved moderat og svær MIS-C samt til børn < 12 mdr. med KD lignende sygdom eller børn med koronarkaraffektion tillægges
 - iv. Metylprednisolon 2 mg/kg/dag på 2-3 doser (max. 100 mg/dag)

Prednisolon gives også ved refraktær sygdom defineret som persisterende feber og/eller signifikant organpåvirkning. Man kan desuden overveje at gentage IVIG infusion, særligt ved KD eller KD lignende sygdom.

Når CRP er normaliseret eller ved sikker klinisk fremgang påbegyndes udtrapning af prednisolon over f.eks. 15 dage i 5-dages steps, fra 2 mg/kg/dag til 1 mg/kg/dag til 0,5 mg/kg/dag.

- Hos børn med svær MIS-C og intensivt behandlingsbehov samt ved børn med refraktær sygdom defineret som persisterende feber og/eller signifikant organpåvirkning efter IVIG og prednisolon iværksættes en eller begge af følgende i tillæg:
 - Anakinra. Gives i 3-5 dage. Dosis er individuel og bestemmes i samarbejde med børnereumatolog.

da sammen med

- iv. Metylprednisolon 2 mg/kg/dag på 2-3 doser (max. 100 mg/dag)

eller alternativt regime med

- iv pulssteroid Metylprednisolon 10-30 mg/kg/dag *1 dagligt i 3 døgn (max. 1000 mg/døgn), herefter prednisolon 2 mg/kg/dag fordelt på 2-3 doser.

Når CRP er normaliseret og der ikke længere gives Anakinra, kan udtrapning af prednisolon påbegyndes som anført i ovenstående.

Acetylsalicylsyre (ASA):

Ved MIS-C mild, moderat eller svær sygdom gives

- ASA 3-5 mg/kg/dag (max 75 mg/dag)

Fortsættes indtil normalisering af trombocytal og normalisering af koronarkar og altid i mindst 8 uger.

Ved KD eller koronarkarsaffektion behandles med ASA jf. DPS guideline [Kawasaki's sygdom](#).
Initielt ASA 30-50 mg/kg/dag fordelt på 4 doser.

Kontraindikationer for ASA inkluderer signifikant blødningsrisiko, allergi og svær trombocytopeni.

Øvrigt

Ved samtidig behandling med ASA og Prednisolon bør gives proton pumpe hæmmer (PPI) som profylakse.

Monitorering

Tidlig Opsporing af Kritisk Sygdom (TOKS)/ Pediatric Early Warning Score (PEWS) inkl. blodtryk og temperatur vurderes min. 1 gang pr vagt under indlæggelse. Hyppigere ved påvirket TOKS/PEWS.

Behov for intensiv overvågning og behandling skal vedvarende overvejes.

Ved troponin forhøjelse eller nedsat EF skal barnet telemetriovervåges, og dette opretholdes indtil der er set hhv. signifikant fald i plasma troponin værdi eller normalisering af EF.

Ved arytmier eller overledningsforstyrrelser bør der tages EKG hver 48. time og barnet bør være på telemetri.

Ambulant opfølgning

Klinisk vurdering og ekkokardiografi 2 uger og 8 uger efter sygdomsdebut. Børn med påvirket ventrikelfunktion eller koronarkar forandringer har behov for hyppigere ekkokardiografi.

Biokemi følges til normalisering af inflammationsmarkører, trombocytter og specifikke organmarkører.

Børn med kardiell påvirkning med nedsat EF eller TnT/ TnI forhøjelse i den akutte fase bør have udført ekkokardiografi 1 år efter udskrivelse.

Diagnosekoder

DB972B Multisystem inflammatorisk syndrom associeret med COVID-19
DB972B1 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)

Kawasaki sygdom kodes som vanligt
DM30.3 Mukokutant lymfeknudesyndrom

Referencer

1. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, Kaleem M, Tulloh R, Peters MJ, Almond S *et al*: A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021, 5(2):133-141.
2. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, Wilson KM, Onel K, Geanon D, Tuballes K *et al*: Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell* 2020, 183(4):982-995.e914.
3. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, Behrens EM, Ferris A, Kernan KF, Schulert GS *et al*: 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. Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2020.
4. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, Léger PL, Galeotti C, Claude C, Wiedemann A *et al*: Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Jama* 2021.
5. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?search=MIS-C&source=search_result&selectedTitle=1~96&usage_type=default&display_rank=1#H1874807044]
6. Young TK, Shaw KS, Shah JK, Noor A, Alperin RA, Ratner AJ, Orlow SJ, Betensky RA, Shust GF, Kahn PJ *et al*: Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol* 2020.
7. Dove ML, Jaggi P, Kelleman M, Abuali M, Ang JY, Ballan W, Basu SK, Campbell MJ, Chikkabyrappa SM, Choueiter NF *et al*: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Survey of Protocols for Early Hospital Evaluation and Management. *J Pediatr* 2021, 229:33-40.
8. NHS ICH: PIMS-TS-Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS CoV-2-guideline. In.; 2021.
9. Riktlinjer för tidig upptäckt, utredning och omhändertagande av barn med

hyperinflammation associerad till COVID-19. In.; 2021

[https://reuma.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/11/2020/07/200612_PM - Covid-associerad-Hyperinflammation.pdf](https://reuma.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/11/2020/07/200612_PM_-_Covid-associerad-Hyperinflammation.pdf)

10. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020;7(7).

Interessekonflikter

Ingen angivne.

Appendiks

Idealvægt kan bestemmes ud fra vækstkurve med brug af median for BMI for alder og køn (se [Danske vækstkurver](#)). For børn med vægt > 120% af idealvægt, bør idealvægt anvendes til at beregne IVIG dosis.