

Hyperinflammatoir syndroom (MIS-C) post-COVID-19 bij kinderen

Sanne Modderman, Emmeline Buddingh, Ankie Lebon

De afgelopen 2 jaar zijn we steeds meer te weten gekomen over de effecten van COVID-19 bij kinderen. Zo lijkt een SARS-CoV-2-infectie bij kinderen zich op 2 manieren te manifesteren: als een acute virale infectie en ongeveer een maand later als een zeldzame ontstekingsreactie, het multi-systeem inflammatoir syndroom bij kinderen (MIS-C). Bij dit syndroom loopt de patiënt risico op een cardiovasculaire shock door myocardiale disfunctie.

CASUS: EEN JONGEN MET KOORTS EN DEHYDRATIE

Een 9-jarige jongen met een blanco voorgeschiedenis komt op de SEH, hij heeft 5 dagen koorts. Zijn huisarts heeft hem verwezen vanwege dreigende dehydratie bij braken. Naast braken heeft hij dunne ontlasting en een erythemateuze rash gehad. Zes weken geleden waren gezinsleden COVID-positief en de jongen was negatief, maar hij bleek wel antistoffen tegen COVID te hebben. Gezien de combinatie van koorts, gastro-intestinale klachten, mucocutane klachten en de positieve serologie die mogelijk wijst op seroconversie 6 weken eerder, denkt de behandelend arts aan MIS-C. Aanvullend onderzoek conform de landelijke richtlijn MIS-C laat onder andere een verhoogd NT-proBNP [840 pmol/L] zien. De arts start met behandeling met intraveneuze immunoglobulines en Ascal. In verband met circulatoire achteruitgang wordt de jongen overgeplaatst naar een academisch kinderziekenhuis, waar hij methylprednisolon krijgt. Ondersteuning met inotropica is niet nodig. De patiënt herstelt goed, zonder restafwijkingen.

CASUS: EEN KLEUTER MET KOORTS EN MET VERMOEDELIJK SEPSIS

Een 4-jarige jongen met een blanco voorgeschiedenis wordt via de HAP verwezen naar de SEH. Hij heeft 2 dagen koorts, en is suf. Op de SEH wordt hij volgens het sepsisprotocol met antibiotica behandeld. De koorts houdt aan en hij ontwikkelt lymfadenopathie, een bilaterale conjunctivitis en matig scherp begrensde, wegdrubbare, erythemateuze huidafwijkingen op zijn rug, benen, voeten, hals en in zijn gelaat. Zijn handen en voeten zijn mild oedemateus, en de lippen iets schilferig. Er zijn geen petechiën te zien, noch zijn er afwijkingen van de tong. Met als werkdiagnose ziekte van Kawasaki wordt gestart met intraveneuze immunoglobulines en Ascal. Aanvullend onderzoek volgens de richtlijn MIS-C toont een verhoogd NT-proBNP [3263 pmol/L] aan en een positieve serologie voor COVID-19. Klinisch is er sprake van hypotensie die niet reageert op vullingen, wat past bij een circulatoire insufficiëntie. Door de positieve serologie voldoet de patiënt aan de criteria voor MIS-C. Na overplaatsing naar een academisch kinderziekenhuis krijgt hij inotropica en methylprednisolon. De jongen knapt uiteindelijk goed op, maar hij blijft onder behandeling van de kindercardioloog vanwege een licht gedilateerde linkerventrikel.

COVID-19 EN MIS-C BIJ KINDEREN

Bij aanvang van de COVID-19-pandemie was er nog weinig duidelijk over de frequentie en uiting van COVID-19 bij kinderen. In de afgelopen 2 jaar is er veel informatie verzameld, wat tot een steeds completer beeld van de effecten van COVID-19 op kinderen heeft geleid.

In het afgelopen jaar (van 6 januari 2021 tot en met 17 januari 2022) ging het bij 20,5% van de bij de GGD gemelde positieve tests om kinderen van 0 tot en met 17 jaar.¹ Omdat een deel van de kinderen niet standaard is getest zal het werkelijke percentage kinderen met COVID-19 hoger uitvallen. Kinderen met COVID-19 hebben onder andere koorts, luchtwegklachten, gastro-intestinale klachten en/of algehele malaise.^{2,3} Ze worden veel minder vaak in het ziekenhuis opgenomen dan volwassenen. Van alle ziekenhuisopnamen van personen met COVID-19 in het afgelopen jaar was 1,2% 0 tot en met 17 jaar oud.¹

Een SARS-CoV-2-infectie kan bij kinderen ook leiden tot een nieuwe entiteit die overeenkomsten vertoont met de ziekte van Kawasaki. Dit is een beeld met veel inflammatie, dat zich 3 tot 6 weken na een SARS-CoV-2-infectie kan voordoen. Dit noemen we het *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C), en ook wel PIMS (*pediatric inflammatory multisystem syndrome*). MIS-C is een zeldzaam ziektebeeld. De geschatte incidentie van MIS-C is 316 personen per 1.000.000 SARS-CoV-2-infecties bij mensen jonger dan 21 jaar.⁴ Mogelijk ligt de incidentie van MIS-C nog lager vergeleken met het aantal SARS-CoV-2-infecties, omdat zoals gezegd niet alle kinderen standaard worden getest en daarom niet alle infecties met COVID-19 zijn geregistreerd.

Eerder onderzoek toont aan dat het grootste gedeelte van de opgenomen kinderen met MIS-C ongevaccineerd was (95%). Kinderen tussen de 12 en 18 jaar die 2 keer het Pfizer-BioNTech-vaccin kregen, hebben een kleinere kans om MIS-C te ontwikkelen. Daarnaast blijken kinderen die waren gevaccineerd en wel MIS-C kregen minder vaak respiratoire of circulatoire ondersteuning nodig te hebben.^{5,6}

Sinds het begin van de COVID-19-pandemie worden kinderen met COVID-19 en MIS-C die de polikliniek of spoedeisende hulp voor kindergeneeskunde bezochten landelijk gevolgd in het COPP-onderzoek.² [Tabel 1] toont de kenmerken van de kinderen in de COPP-onderzoek. Opvallend is dat kinderen die na COVID-19 MIS-C doormaken gemiddeld

Tabel 1

Patiëntkenmerken

Kenmerken	Totaal (n = 492)*	COVID-19 met respiratoire klachten (n = 187)*	Niet-specifieke klachten geduid bij COVID-19 (n = 106)	MIS-C (n = 195)*	P-waarde†
Leeftijd (jaar) †	5,0 [0,2-11,6]	0,9 [0,1-10,3]	0,2 [0,1-5,9]	9,9 [6,6-12,0]	< 0,001
Geslacht					0,6
Vrouwelijk	207 [42%]	85 [46%]	43 [42%]	19 [48%]	
Mannelijk	272 [57%]	99 [54%]	59 [58%]	21 [52%]	
BMI [z-score]	0,23 [-0,87 - 1,30]	0,25 [-0,85 - 0,52]	-0,39 [-2,04 - 0,70]	0,28 [-0,72 - 1,21]	0,12
Opname	413 [90%]	152 [85%]	85 [87%]	140 [98%]	0,002
Duur opname [dagen]	4 [1-7]	3 [1-6]	1 [1-4]	6 [4-8]	< 0,001
Opname ic [dagen]	104 [25%]	16 [11%]	4 [4,8%]	80 [58%]	< 0,001
Duur opname ic [dagen]	4 [2-6]	6 [4-28]	3 [3-5]	4 [2-5]	0,006
Relevante voorgeschiedenis**	202 [44%]	95 [53%]	34 [34%]	51 [37%]	0,002
Koorts†	311 [78,5%]	119 [69,6%]	74 [76,3%]	118 [92,2%]	
Gastro-intestinale klachten†	180 [45,5%]	32 [18,7%]	33 [34,0%]	115 [89,8%]	
Respiratoire klachten†	207 [52,3%]	156 [91,2%]††	12 [12,4%]	39 [30,5%]	
Mucocutane afwijkingen††	8 [13%]	0 [0%]		8 [100%]	

* Mediaan [IQR]; n [%].

† Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's chi-kwadraattoets.

‡ Exclusie van patiënten met ontbrekende voorgeschiedenis of ontbrekende gegevens, daarom kunnen verhoudingen/percentages afwijken.

** Onder andere astma en andere longziekten, diabetes mellitus, immuundeficiëntie, congenitale hartafwijkingen, afwijkende longfunctietest, psychomotore retardatie.

†† Dit betreft klachten bij spreekuurbezoek; 8,8% van de kinderen ontwikkelde respiratoire klachten tijdens de opname.

‡‡ Deze betreffen geen gegevens uit het COPP-onderzoek, maar zijn getallen uit het Albert Schweitzer Ziekenhuis.

Niet alle variabelen zijn compleet in verband met ontbrekende data. De percentages zijn dus per variabele gebaseerd op de totale n van de desbetreffende variabele. De overkoepelende totale sample size is n = 492, per variabele kan dat op basis van missing numbers minder zijn.

ouder zijn dan patiënten met alleen COVID-19. Hoewel er zeker sprake is van enige overlap, zijn kinderen met MIS-C vaak schoolkinderen en kinderen met COVID-19 vaak zuigelingen en van de tienerleeftijd.

Daarnaast worden patiënten met MIS-C bijna altijd opgenomen en is de kans op opname op een ic-afdeling groot. Kinderen met MIS-C zijn vaak ook veel zieker dan de meeste kinderen met COVID-19.

Aangezien het om een onderzoek in de ziekenhuissetting gaat, wordt een groot percentage van de kinderen in het COPP-onderzoek met COVID-19 opgenomen (rond de 85% van de opnamen). Kinderen jonger dan 3 maanden worden laagdrempelig ter observatie opgenomen, bijvoorbeeld bij onverklaarde koorts. De duur van de opname is kort, rond de 1 tot 3 dagen. Er zijn veel overeenkomsten in symptomen tussen een acute COVID-19-infectie en MIS-C. Zo kunnen beide groepen kinderen koorts, respiratoire klachten en gastro-intestinale klachten hebben. Wel hebben kinderen met MIS-C bijna allemaal gastro-intestinale klachten, wat slechts voor een klein deel van de kinderen met COVID-19 geldt. Onderscheidend voor MIS-C en COVID-19 lijken de mucocutane afwijkingen, de multisysteemverschijnselen en de cardiale betrokkenheid (perimyocarditis). Mucocutane afwijkingen kunnen zich in allerlei verschillende hoedanigheden voordoen. Ze kunnen bijvoorbeeld lijken op viraal exantheem, urticaria en de mucocutane afwijkingen die we zien bij de ziekte van Kawasaki (zoals een conjunctivitis of aardbeientong).

HET MULTISYSTEEM INFLAMMATOIR SYNDROOM

MIS-C is een hyperinflammatoir syndroom dat naast de hyperinflammatie wordt gekenmerkt door koorts en myocardiale disfunctie, wat soms leidt tot circulatoire insufficiëntie.^{7,8}

DE KERN

- Het multisysteem inflammatoir syndroom bij kinderen (MIS-C) is een zeldzame maar ernstige aandoening, waarbij de patiënt risico loopt op progressieve myocarddisfunctie, die kan leiden tot cardiovasculaire shock.
- Denk bij koorts \geq 3 dagen zonder focus of met gastro-intestinale klachten en/of huidafwijkingen en een recente COVID-19-infectie aan dit nieuwe ziektebeeld. Overweeg contact op te nemen met de kinderarts.
- Vaccinatie lijkt te beschermen tegen het ontwikkelen van MIS-C.

Kinderen kunnen daarnaast mucocutane afwijkingen en gastro-intestinale klachten hebben, zoals in de 2 casussen.⁸ De gemiddelde leeftijd van kinderen met MIS-C ligt rond de 10 jaar.⁷

De circulatoire insufficiëntie lijkt deels voort te komen uit myocardiale disfunctie, die kan leiden tot cardiovasculaire shock. Dan zijn mogelijk inotropica nodig, hoewel er ook kinderen zijn beschreven met shock zonder cardiale disfunctie.⁷ Vanwege de potentiële myocardiale disfunctie is het ook aan te raden om terughoudend te zijn met het toedienen van vullingen.

Na de start van de COVID-19-pandemie waren er steeds meer gevallen van MIS-C, die leken op de ziekte van Kawasaki en het toxischeshocksyndroom (TSS).⁹ Een aantal belangrijke kenmerken onderscheiden MIS-C van de ziekte van Kawasaki. Zo hebben kinderen met de ziekte van Kawasaki zelden gastro-intestinale verschijnselen of een shock door circulatoire insufficiëntie.¹⁰ Daarnaast lijken kinderen met MIS-C, op basis van de huidige data, gemiddeld ouder dan kinderen met de ziekte van Kawasaki.¹⁰

MIS-C treedt 3 tot 6 weken na een SARS-CoV-2-infectie op. Kinderen hebben een gedocumenteerd contact met iemand met een SARS-CoV-2-infectie, zelf een aangetoonde recente infectie (een deel van de kinderen is nog PCR-positief) en/of positieve serologie voor SARS-CoV-2.¹¹ In mei 2020 heeft de WHO een casedefinitie opgesteld voor MIS-C [tabel 2].¹²

In de eerste lijn is het belangrijk om naar een recente SARS-CoV-2-infectie te vragen wanneer de patiënt al meer dan 3 dagen koorts heeft. In de praktijk is het zelden noodzakelijk om in de eerste lijn serologische diagnostiek in te zetten. Het onderscheid tussen een basale virale infectie en MIS-C kan aanvankelijk lastig te maken zijn. De mucocutane en gastro-intestinale verschijnselen vormen belangrijke aanwij-



Een SARS-CoV-2-infectie bij kinderen kan zich manifesteren als een acute virale infectie of 3-6 weken later als een zeldzame ontstekingsreactie.

Foto: Shutterstock

Tabel 2

MIS-C-criteria volgens de WHO-richtlijn¹⁵

Criteria MIS-C
Kinderen en adolescenten van 0-19 jaar met koorts \geq 3 dagen
EN 2 of meer van de volgende kenmerken: Huiduitslag of bilaterale non-purulente conjunctivitis of mucocutane inflammatie [mond, handen of voeten] Hypotensie/shock Tekenen van myocarddisfunctie: pericarditis, valvulitis, coronairafwijkingen [inclusief echografische bevindingen of verhoogd troponine/NT-proBNP] Tekenen van coagulopathie [PT, APTT, verhoogde d-dimeren] Acute gastro-intestinale verschijnselen [diarree, braken of buikpijn]
EN verhoogde inflammatiemarkers [BSE, CRP of procalcitonine]
EN geen andere voor de hand liggende microbiële verwekker van inflammatie, zoals bacteriële sepsis, stafylokokken of streptokokken toxic shock-syndroom
EN aangetoonde COVID-19-infectie [RT-PCR, antigeentest of serologie] of gedocumenteerd contact met COVID-19-patiënt

zingen, maar komen ook bij andere virale infecties voor. Wees bedacht op MIS-C bij kinderen met een recente SARS-CoV-2-infectie, een nieuwe ziekteperiode met koorts, gecombineerd met mucocutane en/of gastro-intestinale verschijnselen en een atypisch beloop voor een basale virale infectie. Denk ook aan MIS-C bij kinderen met (aanhoudende) koorts zonder focus en met anamnestiche aanwijzingen voor een onlangs doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie. Shock en aanwijzingen voor cardiale disfunctie zijn alarmsignalen. Het klinisch beeld betreft dan onder andere hypotensie en daarbij verminderde circulatie, hepatomegalie en oedemen, een nieuwe cardiale soufflé en pijn op de borst. Deze kinderen vertonen vooral een septisch klinisch beeld.

De pathofysiologie is niet volledig duidelijk. Er is wel duidelijk sprake van een disregulatie van het immuunsysteem, waarbij de timing (een aantal weken na een COVID-19-infectie) lijkt te wijzen op een postvirale component. Wat precies de disregulatie veroorzaakt is echter nog onbekend. Onderzoek wijst onder andere op een cytokinestorm, met onder meer verhoogde IL-6-waarden.^{7,11} Ook zijn er auto-antistoffen aangetoond. Onlangs bleek dat er vooral bij ernstige MIS-C sprake is van een polyklonale activatie en expansie van T-cellen met een specifieke V β -keten.¹³⁻¹⁵ Dit zien we ook bij ziekten die door een superantigeen worden veroorzaakt, zoals het TSS.

De behandeling van MIS-C bestaat uit intraveneuze immunoglobulines en eventueel methylprednisolon.^{6,16} Steroïden worden voorgeschreven wanneer de patiënt al tekenen van cardiale disfunctie en/of shock vertoont, ernstig ziek is of onvoldoende reageert op immunoglobulines. De prognose van

MIS-C lijkt over het algemeen gunstig, al beschrijven internationale onderzoeken wel een mortaliteit van 1-2%. Kinderen met MIS-C worden poliklinisch gevolgd en vertonen meestal een volledig cardiaal herstel.¹⁷ Wel zijn er persisterende klachten, zoals vermoeidheid en concentratieproblemen, beschreven in de follow-up bij kinderen die bijvoorbeeld op de ic hebben gelegen.^{18,19} Omdat er nog veel onduidelijk is over de langetermijengevolgen, worden kinderen met MIS-C in Nederland gevolgd in het COPP-onderzoek.² ■

LITERATUUR

1. RIVM. Onderzoeksresultaten GGD over kinderen en COVID-19. Geraadpleegd op 3 februari 2022.
2. LUMC. De COPP-studie. Geraadpleegd op 5 maart 2022.
3. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020;180:1029-46.
4. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children among US persons infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2116420.
5. Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchettes O, Leteurtre S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 vaccination status of adolescents in France. *JAMA* 2022;327:281-3.
6. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA vaccination against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children among persons aged 12-18 years – United States, July-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:52-8.
7. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York City. *J Pediatr* 2020;224:24-9.
8. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Mocerri P, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2021;39:3037-49.
9. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-8.
10. Wanders S, Filippini L, Rebel B, Ketharanathan N, Kamphuis S, Wieringa J. 'Multisystem inflammatory syndrome' bij kinderen met COVID-19. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2020;15:30-6.
11. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell* 2020;183:982-95.
12. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Geraadpleegd op 3 februari 2022.
13. Hoste L, Roels L, Naesens L, Bosteels V, Vanhee S, Dupont S, et al. TIM3+ TRBV11-2 T cells and IFN γ signature in patrolling monocytes and CD16+ NK cells delineate MIS-C. *J Exp Med* 2022;219:e20211381.
14. Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, Cheng MH, Yonker LM, Chandnani H, et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2021;131:e146614.
15. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity* 2021;54:1083-95.
16. Schwartz M. MIS-C: post-infectious syndrome or persistent infection? *Lancet Infect Dis* 2021;21:e116.
17. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA* 2021;325:1074-87.
18. Enner S, Shah YD, Ali A, Cerise JE, Esposito J, Rubin L, et al. Patients diagnosed with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children have persistent neurologic, sleep, and psychiatric symptoms after hospitalization. *J Child Neurol* 2022;37:426-33.
19. Fink EL, Robertson CL, Wainwright MS, Roa JD, Lovett ME, Stulce C, et al. Global Consortium Study of Neurologic Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID) Investigators. Prevalence and risk factors of neurologic manifestations in hospitalized children diagnosed with acute SARS-CoV-2 or MIS-C. *Pediatr Neurol* 2022;128:33-44.

Modderman SC, Buddingh EP, Lebon A. Hyperinflammatoir syndroom [MIS-C] post-COVID-19 bij kinderen. *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1538-3.
 Albert Schweitzer Ziekenhuis, afdeling Kindergeneeskunde, Dordrecht: S.C. Modderman, arts-assistent; dr. A. Lebon, kinderarts, a.lebon@asz.nl.
 Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Kinderimmunologie, Leiden: dr. E.P. Buddingh, kinderarts.
 Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.