

Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:317–321
<https://doi.org/10.1007/s00112-021-01139-3>
 Eingegangen: 6. Oktober 2020
 Angenommen: 25. Januar 2021
 Online publiziert: 3. März 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2021

Redaktion

Berthold Koletzko, München
 Thomas Lücke, Bochum
 Ertan Mayatepek, Düsseldorf
 Norbert Wagner, Aachen
 Stefan Wirth, Wuppertal
 Fred Zepp, Mainz



S. Samueli¹ · T. Wagner¹ · C. Scheibenpflug² · O. Janata³ · A. Seeber⁴ · J. Astl¹ · H. Kurz¹

¹ Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinik Donaustadt, Wien, Österreich

² Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Klinik Donaustadt, Wien, Österreich

³ Krankenhaushygiene, Klinik Donaustadt, Wien, Österreich

⁴ Abteilung für Dermatologie, Klinik Donaustadt, Wien, Österreich

PIMS – eine neue pädiatrische Herausforderung

9-Jahre alter Knabe mit SARS-CoV-2 assoziiertem hyperinflammatorischem Schocksyndrom

Falldarstellung

Anamnese

Die Vorstellung des 9-jährigen Knaben in der Kindernotfallambulanz erfolgte aufgrund von Fieber bis 40 °C seit 7 Tagen. Daneben stand eine abdominelle Symptomatik mit starken Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Dysurie im Vordergrund. Darüber hinaus zeigten sich erythematöse Hautinfiltrate sowie ein Plantar- und Palmarerythem (Abb. 1), und der Knabe klagte über trockenen Husten. Im Vorfeld wurde der Patient bereits vom niedergelassenen Kinderarzt, bei klinischem Verdacht auf Angina tonsillaris, antibiotisch ohne Effekt behandelt.

Klinischer Befund

Im klinischen Status präsentierte sich der Patient in reduziertem Allgemeinzustand mit gespanntem und druckdolentem Abdomen, und es zeigten sich eine Pharyngitis, eine Himbeerzunge und konjunktivale Injektionen. An der Haut kamen ein Palmar- und Plantarerythem mit Hautinfiltration und zusätzlich erythematöse Hautinfiltrate, teilweise konfluierend und teilweise plaqueartig imponierend, an den Extremitäten, am Abdomen und an den Ohrmuscheln zur Darstellung (Abb. 1).

Labor und Histologie

Es zeigten sich deutlich erhöhte Entzündungsparameter sowie Herzenzyme. Zur weiteren Abklärung wurden virologische Befunde erhoben. Influenza A/B sowie SARS-CoV-2 waren in den Nasen-Rachen-Abstrichen wiederholt negativ; in der Serologie zeigten sich SARS-CoV-2-IgA und -IgG positiv.

In der Hauthistologie vom Aufnahmetag zeigten sich lediglich unspezifische Veränderungen.

Bildgebung

Echokardiographie

Im initialen Echo fanden sich eine minimale Mitralinsuffizienz, eine schmale Ergusslamelle über beiden Ventrikeln bei unauffälligen Koronararterien. Zwei Tage später zeigten sich reduzierte Kontraktilität, eine zunehmende Insuffizienz der Mitralklappe mit Vergrößerung des linken Vorhofs sowie eine Trikuspidalinsuffizienz bei anhaltend unauffälligen



Abb. 1 ▲ Hautveränderungen: a Plantarerythem, b Palmarerythem, c erythematöse Hautinfiltrate im Gesäßbereich sowie an den Ohrmuscheln links (d) und rechts (e)

Koronarien und weiterhin schmalem Perikarderguss.

Die Kontrolle am Folgetag ergab eine weiterhin eingeschränkte Kontraktilität (SF 28 % (NW > 30 %)), eine diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, eine Größenzunahme des linken Vorhofs sowie eine Erweiterung der Lebervenen bei gleichbleibendem Perikarderguss.

Am Tag darauf fanden sich eine Normalisierung der Pumpleistung sowie eine nur mehr minimale Mitralinsuffizienz bei persistierend unauffälligen Koronararterien.

Ultraschall des Abdomens + CT

Im Abdomenultraschall zeigten sich die Darmschlingen im rechten Unterbauch verdickt sowie eine Lymphadenitis mesenterialis. Zusätzlich kamen beide Nieren unspezifisch vergrößert und mit angehobener Echogenität zur Darstellung. Zur weiteren Abklärung wurde eine Abdomen-CT durchgeführt. In dieser zeigten sich die Appendix minimal wandakzentuiert (Wanddicke 6–7 mm) mit Luft einschüssen und eine ausgeprägte mesenterielle Lymphadenopathie. Das C/P-Röntgen war unauffällig.

Therapie und Verlauf

Der Patient wurde mit der Diagnose eines Kawasaki-Syndroms (KS) stationär aufgenommen, und es wurde den Guidelines [7] entsprechend, eine Therapie mit i.v.-Immunglobulinen und ASS gestartet. Die bereits ambulant etablierte Antibiose wurde mit einem Cephalosporin weitergeführt und um Clindamycin, bei Verdacht eines „Toxic-shock“-Syndroms (TSS), erweitert. Am 2. Tag kam es zu einer Verschlechterung des AZ und Entwicklung eines septischen Schocks [5] mit art. Hypotonie, sodass der Patient auf die Kinderintensivstation verlegt wurde. Bei Volumenresistenz wurde eine kontinuierliche Katecholamingabe etabliert. Zu diesem Zeitpunkt zeigten sich die Infektparameter und Herzenzyme weiter steigend (■ Abb. 2), Echokardiographie s. oben.

Bei persistierendem Fieber, auch nach der IVIG-Gabe, wurde die Therapie um Methylprednisolon (Beginn 25 mg/kgKG und Tag) erweitert. In der Folge fieberte

Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:317–321 <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01139-3>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

S. Samueli · T. Wagner · C. Scheibenpflug · O. Janata · A. Seeber · J. Astl · H. Kurz

PIMS – eine neue pädiatrische Herausforderung. 9-Jahre alter Knabe mit SARS-CoV-2 assoziiertem hyperinflammatorischem Schocksyndrom

Zusammenfassung

Der Fall eines 9 Jahre alten Patienten, der im Rahmen eines septischen Schocks an unsere Intensivstation transferiert wurde, wird beschrieben. Neben der Differenzialdiagnose eines „Toxic-shock“-Syndroms wurde auch die Verdachtsdiagnose eines „pediatric inflammatory multisystem syndrome“ gestellt, welche sich laborchemisch bestätigte. Er erhielt eine Therapie mit IVIG, Methylprednisolon, ASS sowie hämodynamischen Support (u. a.

Katecholamine). Aufgrund der Schwere der Symptomatik mit Schock und kardialer Einschränkung ist die Betreuung dieser Patienten in einem Zentrum mit PICU-Hintergrund essenziell.

Schlüsselwörter

MIS-C · SARS-CoV-2 · „Toxic shock syndrome“ · Kawasaki-Syndrom · Hyperinflammation

PIMS—a new pediatric challenge. A 9-year-old boy with SARS-CoV-2-associated hyperinflammatory shock syndrome

Abstract

The boy of Egyptian origin was previously healthy. After a history of fever for 7 days, abdominal pain, vomiting and dry cough resistant to treatment with oral antibiotics, he was admitted to hospital. The clinical examination showed a slightly red throat, a tense abdomen and erythema. The blood tests revealed leukocytosis and significantly increased inflammatory parameters. The abdominal ultrasound showed thickened intestinal loops in the left lower abdomen and the echocardiography showed minimal mitral regurgitation, a narrow pericardial effusion lamella over both ventricles and normal coronary arteries. Accordingly, cardiac enzymes were elevated. The day after admission, the boy developed an increasing rash and was transferred to the PICU because of septic shock refractory to high volume resuscitation, requiring hemodynamic support with noradrenaline and noninvasive respiratory assistance. The initial testing for SARS-CoV-2 on nasopharyngeal aspirates was negative twice; however, serum IgG antibodies were positive. Other viral and bacterial infections were excluded as the cause of the symptoms.

The patient received IVIG, ASS, furosemide and methylprednisolone and the antibiotic treatment was continued. The dosage of the catecholamine could be reduced according to the patient's condition and the serially performed echocardiographic findings. The patient recovered in his general condition and was discharged from the PICU after 8 days. With the help of a detailed family history, we were able to figure out that the whole family, including the patient himself, had symptoms of a cold about 1 month earlier. Hence, SARS-CoV-2 antibody tests carried out showed a positive result for all of them. Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) can quickly lead to manifest shock symptoms, necessitating close monitoring. A PICU background is crucial to treat possibly occurring symptoms and complications. High-dose steroids are used therapeutically alongside supportive therapies.

Keywords

MIS-C · SARS-CoV-2 · Toxic shock syndrome · Kawasaki syndrome · Hyperinflammation

der Patient rasch ab, und auch die kutanen Manifestationen zeigten sich rasch regredient.

Am 4. Tag kam zu einer weiteren deutlichen Verschlechterung der kardiorespiratorischen Situation, korrelierend zum Echobefund, mit arterieller Hypotonie, wiederholten Desaturierungen

und einer eingeschränkten zentralvenösen Sättigung. Klinisch traten Lid-, Bein- und Skrotalödeme auf. Daher wurde die antikongestive Therapie erweitert, und es wurde eine nichtinvasive atemunterstützende Therapie mittels Optiflow (AIRVO 2, Fischer und Paykel Healthcare, Neuseeland) etabliert. Allmählich konnten



Abb. 2 ▲ Verlauf: Klinik, Labor, Therapie

im Verlauf die atemunterstützende Therapie sowie auch der Katecholamin-Support reduziert werden, und es kam es zu einer Besserung der oben beschriebenen echokardiographischen Befunde. Die initiale Auslenkung der herzspezifischen Enzyme zeigte sich rückläufig. Nach Beendigung der Atemunterstützung und des Katecholamin-Supports und deutlicher Besserung des Allgemeinzustands konnte der Patient auf die Normalstation verlegt werden.

Da das klinische Bild und der Verlauf nicht klassisch für ein KS waren, wurde, neben der Differenzialdiagnose eines TSS, auch die Verdachtsdiagnose eines „SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome“ [6] gestellt, allerdings konnte 2-malig aus der PCR (Nasen-Rachen-Abstrich) keine floride Infektion mit SARS-CoV-2 nachgewiesen werden. In der parallel dazu durchgeführten Antikörperbestimmung zeigten sich IgG und IgA gegen SARS-CoV-2 im Serum positiv, was für eine zurückliegende Infektion mit SARS-CoV-2 spricht. Im Screening der Familie fanden sich ebenfalls positive SARS-CoV-2-IgG

und -IgA. Rückblickend gab die Familie, wie auch unser Patient, grippeähnliche Symptome an (▣ Abb. 3).

Nach insgesamt 17 Tagen erfolgte die Entlassung, unter laufender oraler Therapie mit ASS und Furosemid, in die häusliche Pflege. In der Folge wurden ambulante Kontrollen in der kinder-kardiologischen Spezialambulanz durchgeführt. In seriellen Untersuchungen zeigte sich innerhalb von 4 Wochen nach Entlassung in die häusliche Pflege eine kontinuierliche Normalisierung der laborchemischen Parameter. Auch der bei Entlassung noch echokardiographisch darstellbare Perikarderguss konnte nach einem Intervall von 3 Wochen nicht mehr nachgewiesen werden. Anfangs wurde körperliche Schonung verordnet. Zum subjektiven Monitoring erhielt der Patient eine handelsübliche Pulsuhr; eine maximale Herzfrequenz von 120/min sollte nicht überschritten werden. Diesbezüglich liegt nach unserem Wissen keine Literatur vor, allerdings hat sich eine maximale Herzfrequenz von 120/min in der Betreuung von gleichaltrigen Patienten mit Myokarditis als praktikabel erwiesen.

Unter diesen Maßnahmen war der Patient subjektiv beschwerdefrei, und auch bei der klinischen Untersuchung konnte keine Auffälligkeit gefunden werden.

Diskussion

Wie in der aktuellen Literatur beschrieben [3, 4], kam es auch bei unserem Patienten nicht während der Akutinfektion, sondern mit einer Latenz von 23 Tagen zum Auftreten der beschriebenen Symptomatik, die aktuell als „pediatric inflammatory multisystem syndrome“ (PIMS) [3] bezeichnet wird.

Der Verlauf bei unserem Patienten zeigt deutlich, dass es – auch verzögert – zu einer klinisch relevanten, mitunter bedrohlichen Verschlechterung der cardiorespiratorischen Situation kommen kann, sodass bei entsprechendem Verdacht der Transfer an eine Abteilung mit der Möglichkeit einer permanenten kinderintensivmedizinischen und -kardiologischen Betreuung erwogen werden sollte.

Bei PIMS handelt es sich um ein neu beschriebenes, komplexes, noch nicht

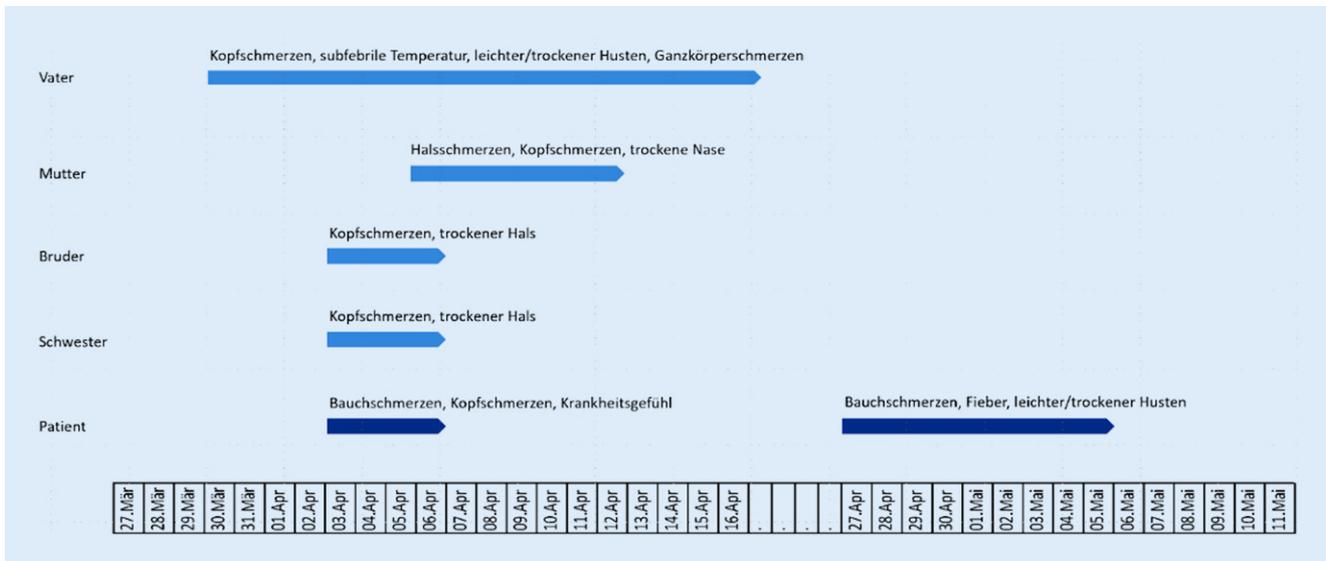


Abb. 3 ▲ Familienanamnese

restlos verstandenes Krankheitsbild. Die exakte Einordnung dieser neu beschriebenen Entität PIMS, insbesondere ihre Abgrenzung von einem klassischen KS, ist (derzeit noch) herausfordernd. Zu beobachten ist, dass Patienten mit einem PIMS in der überwiegenden Anzahl der bis dato publizierten Fälle zum Zeitpunkt der Manifestation älter sind (etwa um das 10. Lebensjahr) [3, 4]. Das klassische KS betrifft üblicherweise jüngere Patienten. Auffallend ist auch, dass es im Rahmen des PIMS zu kardialen Veränderungen kommt, die üblicherweise bei inflammatorischen Prozessen gefunden werden. Es handelt sich dabei um neu auftretende Klappenveränderungen, Perikarderguss oder eingeschränkte systolische sowie diastolische Funktion des Herzens mit entsprechenden laborchemischen Korrelaten. Die Koronarauffektionen, die bei den kardialen Veränderungen des klassischen KS von zentraler Bedeutung sind, wurden bei unserem Patienten mit PIMS nicht gefunden. Diese Aussagen decken sich mit den derzeit zur Verfügung stehenden klinischen und echokardiographischen Beobachtungen [1]. Neben dem KS zählt auch das TSS zu den Differenzialdiagnosen des PIMS. Dieses ist ebenfalls durch Hyperinflammation, Fieber und Multiorganbeteiligung gekennzeichnet. Immunologisch scheinen bei PIMS und TSS Superantigene

und eine HLA-Disposition eine Rolle zu spielen [2].

Bemerkenswert war der Umstand, dass die akute kardiale Symptomatik, die schließlich den Transfer auf die Kinderintensivstation und den Einsatz von Katecholaminen nach sich zog, erst 28 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome aufgetreten ist. Dieser Verlauf deckt sich mit anderen publizierten Fällen [3, 4]. Eine Erklärung für das verspätete Auftreten der Symptomatik könnte ein Priming des Immunsystems – so wie es auch beim akuten rheumatischen Streptokokken der Gruppe A auftritt – sein [2]. Wichtig ist auch die initiale Präsentation mit akuten Bauchschmerzen und damit Verdacht auf akute Appendizitis/Meckel-Divertikel, welche häufig zu einer operativen Sanierung führt. Auch bei unserem Patienten wurde eine Appendektomie erwogen, letztendlich aber nach der Abdomen-CT (s. oben) nicht durchgeführt.

Das Fazit für die klinische Praxis und Betreuung dieser Patienten, das wir aus diesem und den wenigen publizierten Fällen ziehen, ist, dass es sich bei der Entität des PIMS um einen durch noch nicht restlos geklärte immunologische Mechanismen unterhaltenen Prozess handelt, der auch nach der Überwindung der Akutsituation eine engmaschige und serielle Betreuung er-

forderlich macht. Hochdosiertes Steroid dürfte neben sonstigen supportiven Therapien hilfreich in der Beherrschung der inflammatorischen Schocksymptomatik sein.

Fazit für die Praxis

- PIMS kann rasch zu einer manifesten Schocksymptomatik führen → PICU-Hintergrund entscheidend für Therapie und Outcome.
- PIMS tritt zumeist Wochen nach der primären Infektion mit SARS-CoV-2 auf.
- Therapeutisch kommen IVIG und hochdosierte Steroide, neben supportiven Therapien, zum Einsatz.

Korrespondenzadresse

Dr. S. Samuelli
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde,
Klinik Donaustadt
Langobardenstraße 122, 1220 Wien, Österreich
sharon.samuelli@gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Samuelli, T. Wagner, C. Scheibenpflug, O. Janata, A. Seeber, J. Astl und H. Kurz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort ange-

gebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F et al. (2020) Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
2. Buonsenso D, Riitano F, Valentini P (2020) Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Related With SARS-CoV-2: Immunological Similarities With Acute Rheumatic Fever and Toxic Shock Syndrome. *Front Pediatr* 8:574
3. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK et al (2020) Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 4:669–677
4. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al (2020) Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 383:334–346
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6:2–8
6. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M et al (2020) SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics* 146. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1711>
7. Mccrindle BW, Rowley AH, Newburger JW et al (2017) Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the Am Heart Assoc *Circ* 135:e927–e999

Kinder und Jugendliche mit Diabetes Typ 1: Frühzeitiger Einsatz einer Insulinpumpe verbessert die Behandlungsergebnisse

Wird bei Kindern und Jugendlichen ein Typ-1-Diabetes diagnostiziert, stellt sich die Frage nach der Therapieform: Neben der Insulininjektion mit Spritze oder Pen gibt es auch die Möglichkeit, eine Insulinpumpe einzusetzen. Doch wann sollte die Pumpe zur Anwendung kommen? Dass der frühzeitige Start einer Insulinpumpentherapie vorteilhaft ist, belegt nun eine Multicenter-Studie, an der Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) beteiligt waren.

Demnach kommt es bei Kindern und Jugendlichen, die rasch nach der Diagnose ihres Typ-1-Diabetes mit einer Insulinpumpe therapiert werden, seltener zu lebensbedrohlichen Stoffwechsellentgleisungen und weniger Krankenhausaufenthalten als bei einem verzögerten Pumpeneinsatz. Auch der Langzeitblutzuckerwert HbA1c ist deutlich günstiger bei Kindern, die frühzeitig eine Insulinpumpe erhalten. Allein in Deutschland leiden insgesamt 32.000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren an einem Typ-1-Diabetes. Hierbei handelt es sich um eine chronische Stoffwechselerkrankung, bei der die Zellen der Bauchspeicheldrüse kein Insulin mehr produzieren. Eine Insulinpumpe ahmt die Arbeitsweise einer Bauchspeicheldrüse nach und gibt über einen kleinen Schlauch und eine Nadel, die am Bauch unter der Haut steckt, in regelmäßigen Zeitabständen automatisiert Insulin in den Körper ab. „So kann die Insulinzufuhr insbesondere bei jungen Kindern besser und komfortabler gesteuert werden als mit mehrfach täglichen Injektionen, die häufig mit einer Hemmschwelle verbunden sind“, erklärt Studienautor und Privatdozent Dr. med. Clemens Kamrath, Kinder-Endokrinologe und Kinder-Diabetologe am Universitätsklinikum Gießen. Doch bisher lagen keine eindeutigen Hinweise vor, wann der beste Zeitpunkt nach einer Diagnose ist, um mit einer Insulininfusionstherapie über eine Pumpe zu starten. Die aktuelle Studie, die im „Lancet Child & Adolescent Health“ veröffentlicht wurde, verglich dafür die Ergebnisse zwischen einem frühen Einsatz der Insulinpumpentherapie innerhalb der ersten sechs Monate nach der Erstdiagnose mit einem verzögerten Pumpenbeginn im zweiten oder dritten Jahr nach Diagnosestellung. Insgesamt wurden die Daten von 8332 Patienten aus 311 Diabeteszentren in Deutschland, Österreich, Schweiz und Luxemburg analysiert. „Die Patienten waren zwischen sechs Monate und 15 Jahre alt, als die Diagnose gestellt

wurde“, erläutert Studienautor Professor Dr. med. Reinhard Holl, Kinder-Endokrinologe und Diabetologe an der Universität Ulm. „Die Erkrankungsdauer betrug im Schnitt 6,7 Jahre, und alle Patienten wurden mindestens ein Jahr lang mit einer Insulinpumpe therapiert.“ Wie die Daten belegen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei den Blutzuckerwerten. Der durchschnittliche HbA1c-Wert betrug in der frühen Pumpengruppe 7,9 % gegenüber 8,0 % in der späten Pumpengruppe – und lag damit günstiger. Kinder, die frühzeitig eine Insulinpumpe bekommen hatten, erlitten zudem seltener ein gefährliches Koma aufgrund starker Unterzuckerung, sie mussten insgesamt weniger häufig mit Komplikationen im Krankenhaus behandelt werden. Darüber hinaus konnten bei einer frühzeitigen Insulinpumpentherapie positive Effekte auf Blutdruck- und Cholesterinwerte festgestellt werden. Der Body-Mass-Index war bei beiden Gruppen annähernd gleich. „Der frühe Einsatz einer Insulinpumpe ist also mit keiner Gewichtszunahme verbunden“, so Kamrath. „Insgesamt liefern unsere Ergebnisse klare Hinweise, dass ein früher Insulinpumpen-Einsatz bei Kindern mit Typ-1-Diabetes zu besseren Behandlungsergebnissen führt“, resümiert Privatdozent Dr. med. Thomas Kapellen. Weitere Hintergründe müsse man näher erforschen, fügt der Vorsitzende der AGPD hinzu. Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter „Jedes Jahr stellen wir rund 3100 Neudiagnosen, und bei jedem einzelnen Fall müssen wir entscheiden, wann eine Insulinpumpentherapie sinnvoll ist“, erklärt Professor Dr. med. Andreas Neu aus Tübingen. „Jede neue wissenschaftliche Erkenntnis hilft uns bei der Entscheidungsfindung“, ergänzt der Vizepräsident der DDG.

Quelle: www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de