

• 病例报道 •

新型冠状病毒感染引起儿童多系统炎症综合征 1 例报道

朱虹¹, 邱斐沁², 郭佳亮³, 张华¹

1. 三亚中心医院(海南省第三人民医院)儿科, 海南 三亚 572000; 2. 广州医科大学, 广东 广州 511436;

3. 三亚中心医院(海南省第三人民医院)药学部, 海南 三亚 572000

摘要: **目的** 探讨在新冠病毒感染后出现儿童多系统炎症综合征(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)合并多器官功能损伤的临床表现、诊断、治疗和预后,并尝试分析 MIS-C 中类川崎表现与川崎病的区别。**方法** 报道 1 例确诊新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染患儿发生 MIS-C, 合并多器官功能衰竭的病例。通过查阅文献对 MIS-C 的临床症状、诊断、治疗和预后进行探讨复习。**结果** 该患儿病情进展快,病情重,入院时存在急性肾功能衰竭,尿量 8 h 0 mL,血肌酐 675.1 $\mu\text{mol/L}$,尿素氮 38.2 mmol/L,肌酸激酶 4 932 U/L,同时血清淀粉酶持续升高,最高达 5 809.7 U/L,丙氨酸氨基转氨酶 995 U/L,天冬氨酸氨基转氨酶 240 U/L,伴频繁呕吐,为极危重症患者。确诊病例通过儿科重症监护室(pediatric intensive care units, PICU)监护,早期的血液净化,留置十二指肠营养管和静丙联合甲泼尼龙冲击的治疗,最终治愈出院。通过查阅文献分析 MIS-C 以细胞因子风暴损伤各脏器功能为特点的全身炎症反应,与同样由感染因素触发的急性全身血管炎为特点,最终导致心血管意外为主要死因的川崎病的区别。**结论** 当发现发热($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$)持续至少 24 h,高炎症症状,伴有 2 个系统以上功能障碍,需要重症监护治疗,并且有感染 SARS-CoV-2 证据的患者时,应该尽早诊断 MIS-C 并干预治疗,可获得良好预后。

关键词: 多系统炎症综合征;儿童;新型冠状病毒;细胞因子风暴;川崎病

中图分类号:R511 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2023)11-1237-04

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.11.20

A case report of multisystem inflammatory syndrome in children complicated by SARS-CoV-2 infection

ZHU Hong¹, QIU Feiqin², GUO Jialiang³, ZHANG Hua¹

1. Department of Pediatric, Sanya Central Hospital (Hainan Third People's Hospital), Sanya, Hainan 572000, China;

2. Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 511436, China;

3. Department of Pharmacy, Sanya Central Hospital (Hainan Third People's Hospital), Sanya, Hainan 572000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with multisystem organ failure, and to analyze the differences between the syndrome resembling Kawasaki disease and Kawasaki disease. **Methods** We report a case of child diagnosed with SARS-CoV-2 infection who developed MIS-C with multi-organ failure. Literature was reviewed to further discuss clinical symptoms, diagnosis, treatment, and prognosis of MIS-C. **Results** The patient's condition progressed rapidly and was severe, with acute kidney injury at admission, presenting with urine output of 0 mL in 8 hours, serum creatinine of 675.1 $\mu\text{mol/L}$, urea nitrogen of 38.2 mmol/L, creatine kinase 4 932 U/L, along with continuously elevated serum amylase, peaking at 5 809.7 U/L, aspartate aminotransferase of 995 U/L, alanine aminotransferase of 240 U/L, and frequent vomiting. The patient was categorized as critically ill. The confirmed patient with MIS-C was managed in pediatric intensive care units (PICU), received early continuous blood purification, jejunal tube feeding, and combined treatment with intravenous methylprednisolone pulse and human immunoglobulin for intravenous injection (IVIG), resulting in complete recovery and discharge. Through literature review, it can be analyzed that MIS-C is systemic inflammatory response characterized by multi-organ dysfunction from a cytokine storm, which differentiates it from Kawasaki disease characterized by acute systemic vasculitis triggered by infectious factors, ultimately leading to cardiovascular accidents as the main cause of death. **Conclusions** When fever ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) persists for at least 24 hours, accompanied by high inflammatory symptoms and dysfunction in two or more systems, requiring intensive care treatment, and there is evidence of SARS-CoV-2 infection, MIS-C should be diagnosed early, and intervention and treatment should be initiated promptly to achieve favorable outcomes.

Keywords: Multisystem inflammatory syndrome; children; SARS-CoV-2; cytokine storm; Kawasaki disease

在 2022 年底疫情防控全面放开的时候,短时间内涌现出许多新型冠状病毒感染患者,其中儿童感染人数也出现了高峰。大部分无基础疾病的患儿感染新型冠状病毒后多表现为高热及咳嗽,经过对症处理均能痊愈出院,没有或者轻微并发症,无后遗症。但仍有一小部分患儿出现严重并发症,危及生命。以下将对 1 例以消化道症状为主要表现的新型冠状病毒感染患儿,出现了严重的炎症风暴,造成肾功能及肝功能衰竭等严重并发症的病例进行报告。并参考文献,对新型冠状病毒感染出现的多系统炎症综合征和川崎病进行对比学习。

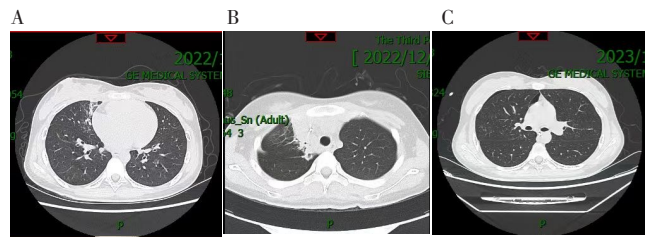
1 病例资料

1.1 一般资料 患儿,女,13 岁,因“腹痛、呕吐 3 d,发热 1 d”新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸阳性于 2022 年 12 月 29 日入院,既往体健,家庭中母亲 2019 新型冠状病毒感染无症状,否认家族遗传病及代谢病。入院前患者曾在当地诊所予输液及口服药物治疗 2 d 后(具体药物不详),体温可降至正常,但腹痛及呕吐症状均无改善。

入院时查体:体温 36.5℃,脉搏 90 次/min,呼吸 18 次/min,血压 114/81 mmHg,体重 45 kg。精神差,神志清,皮肤干燥,眼眶凹陷,双肺呼吸音粗,可闻及湿啰音,腹部压痛,右上腹尤为明显。排便正常,尿量明显减少,病理征阴性。

辅助检查:(1)肌酸激酶:4 932 U/L,尿素氮:38.2 mmol/L,肌酐:576.2 μmol/L,尿酸:1 081.3 μmol/L,谷氨酸氨基转氨酶:995 U/L,天门冬氨酸氨基转氨酶:240 U/L,B 型利钠肽前体:2 256.52 pg/mL,淋巴细胞百分比:7.7%,血小板:26×10⁹/L,超敏 C-反应蛋白:11.1 mg/L,D-二聚体:1.63 mg/L,降钙素原:3.188 ng/mL,红细胞沉降率:128 mm/h,白细胞介素-6:72.55 pg/mL,白细胞介素-10:16.43 pg/mL。(2)2022 年 2 月 28 日腹部彩超提示肝脏、胆囊、脾脏、胰腺未见异常。出院前再次给予复查未见异常。2022 年 12 月 29 日胸部电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示右肺中叶及左肺下叶炎症病变。2023 年 1 月 15 日复查胸部 CT 提示双肺炎症较前明显吸收(图 1)。2023 年 1 月 20 日颅脑核磁共振+脑功能弥散成像提示右基底节、右额叶白质病变,考虑炎症病变。脑电图提示儿童正常脑电图。2022 年 12 月 31 日与 2023 年 2 月 3 日心脏彩超提示心脏结构功能未见异常。(3)分别于 2023 年 1 月 13、16、18 日检测新型冠状病毒核酸阴性。

入院时存在急性肾功能衰竭,尿量减少,8 h 尿量 0 mL,伴频繁呕吐墨绿色胃内容物,非喷射性,量多。



注:A. 2022 年 12 月 29 日胸部 CT 提示右肺中叶及左肺下叶炎症病变;B. 2022 年 12 月 31 日胸部 CT 提示双肺炎症较前进展;C. 2023 年 1 月 15 日胸部 CT 提示双肺炎症较前明显吸收。Note: A. Chest CT scan on December 29, 2022 reveals inflammatory lesions in the right middle and left lower lobe of the lung; B. Chest CT scan on December 31, 2022 reveals lung inflammation was progressing than before; C. Chest CT scan on January 15, 2023 reveals lung inflammation was significantly absorbed than before.

图 1 新型冠状病毒感染引起儿童多系统炎症综合征患者胸部 CT

Fig. 1 Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection in Patient's chest CT

治疗与转归:(1)予以禁食、胃肠减压,奥美拉唑抑酸,乌司他丁阻断炎症反应,哌拉西林他唑巴坦抗细菌感染,干扰素抗病毒,输入血浆,多巴胺改善循环、补液处理。(2)早期予血液净化。(3)按新型冠状病毒治疗指南予人免疫球蛋白 90 g 联合甲泼尼龙 1 000 mg 抗炎治疗。(4)留置十二指肠营养管,给予肠内营养支持治疗。在治疗第 3 天患儿尿量改善,24 h 尿量 2 400~3 000 mL,尿素氮、肌酐均降至正常。1 月 18 日患儿体温退而复升,淀粉酶退而复升,伴有血小板进行性下降,患儿使用大剂量激素冲击抗炎,可能导致感染控制欠佳,将哌拉西林他唑巴坦调整为头孢哌酮舒巴坦抗感染,继续予甲泼尼龙抗炎治疗,患儿感染及高炎症状态逐渐控制。1 月 20 日呕吐症状改善,淀粉酶正常给予拔除十二指肠营养管,改流质饮食。2 月 6 日复查肾功能、肝功能、血常规、凝血功能均正常,同时连续 2 次间隔大于 24 h 检测新型冠状病毒核酸阴性,给予办理出院。出院后随访,患儿未诉有不适,2023 年 2 月 15 日门诊复查胸部 CT 对比前片(2023 年 1 月 15 日)原双肺炎症已基本吸收,右肺中叶少许纤维灶;原右侧少许气胸已吸收。颅脑核磁共振+脑功能弥散成像提示平扫未见明显异常;双侧筛窦炎,双侧中下鼻甲肥大。

1.2 文献复习 通过以“多系统炎症综合征”“新型冠状病毒”“细胞因子风暴”“川崎病”为检索词,检索中国知网、PubMed、Science Direct 数据库,时间范围为 2020—2022 年收录的论文,收集并分析新型冠状病毒感染后引起的多系统炎症综合征患儿类川崎的资料,在 ABRAMS 等^[1]的报道中指出 60% 的 MIS-C 患

儿须要入住儿童重症监护室(pediatric intensive care unit, PICU),其中 67% 的 MIS-C 患儿住院当天转入 PICU,33% MIS-C 患儿入院 1 d 后转入 PICU。多项研究报告显示 MIS-C 病死率为 0.9%~2.0%,而印度 1 项研究显示 MIS-C 病死率为 4.3%^[2]。其中大部分患者都接受静注人免疫球蛋白(human immunoglobulin for intravenous injection, IVIG)联合激素治疗,部分接受第 2 轮的 IVIG、免疫抑制剂、抗血小板药物、抗凝药物、血管活性药物等治疗^[3-8]。在国家卫生健康委员会发布的《关于印发新型冠状病毒诊疗方案(试行第七版)的通知》提出,血液净化治疗可用于重症危重症患者细胞因子风暴早中期的救治^[9]。本例患儿给予血液净化治疗后未接受第 2 轮的 IVIG 或免疫抑制剂的治疗。尽管大多数 SARS-CoV-2 感染患儿病情较轻,但 MIS-C 患儿通常病情危重,病死率为 2%~4%^[10]。MIS-C 与川崎病(Kawasaki disease, KD)相比患病的中位年龄更大,胃肠道症状和心脏受累(心肌功能障碍与休克)更多见,冠脉可表现正常^[11],死亡原因为多器官功能衰竭。而 KD 更常见与全身中小血管炎、冠脉瘤,死亡原因多为心血管意外。由于与川崎病的症状相似,在最初发现 MIS-C 的时期,一般采取与川崎病相同的治疗措施^[11-12]。

2 讨论

儿童多系统炎症综合征(MIS-C)于 2020 年 4 月由英国 Riphagen 等首次报道,是一种与严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染相关、可引起多系统损害的疾病,其表现与其他儿童炎症综合征的临床特征有重叠,包括川崎病、中毒性休克综合征和巨噬细胞激活综合征等^[13-14]。MIS-C 的发展与 SARS-CoV-2 感染密切相关,随着意大利、美国等欧美国家的医务人员相继报道儿童发生罕见且严重的炎症综合征,美国疾病控制与预防中心及世界卫生组织将其命名为 MIS-C^[15-16]。高致病性 SARS-CoV-2 可引起机体过度的炎症反应,由此诱发的细胞因子风暴(cytokine storm, CS)及随之产生的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和多器官衰竭是患者死亡的重要原因^[17-20]。但是在儿童中呼吸系统症状并不显著,多表现持续发热,并伴有皮肤、黏膜及消化道症状。

本例患儿自确诊 SARS-CoV-2 感染直至最终治愈,始终没有明显呼吸系统症状,虽然胸部 CT 有右肺中叶及左肺下叶炎症病变,但与特征性新型冠状病毒肺炎引起的呼吸功能衰竭相比临床症状轻。同时颅脑核磁中提示右侧基底节和额叶白质病变,但临床上

并未观察到阳性病理征及功能区障碍表现,比如头晕、头疼、语言障碍等,考虑为炎症风暴影响神经系统的一过性损伤,在出院后随诊中颅脑核磁复查结果提示未见异常也证明了该推断。本例中患儿表现出高炎症状态,超敏 C-反应蛋白、D-二聚体、B 型利钠肽前体、红细胞沉降率、白细胞介素-6、白细胞介素-10 水平升高,淋巴细胞、血小板减少,是由新型冠状病毒感染后诱发的过度炎症反应,使肾功能、肝功能出现衰竭,同时神经系统、呼吸系统、血液系统及消化道系统均出现不同程度损伤,符合 MIS-C 伴脏器衰竭的诊断,疾病的病理模式为过度的免疫反应。在临床症状、辅助检查上本例患儿均符合 2021 年 5 月我国发布的《儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第三版)》中 MIS-C 的诊断标准^[20]。

查阅相关文献,目前仍没有关于儿童 MIS-C 治疗的标准临床实践指南,IVIG 治疗是最常见的针对患儿的治疗方法,其次是糖皮质激素治疗。血液净化有助于清除炎症因子,减轻炎症风暴对全身各个系统的损害,维护脏器功能^[21],可以减少再次使用人免疫球蛋白或使用免疫抑制剂的治疗方案。在本例中患儿入院 1 d 后给予血液净化,急性肾衰竭获得明显改善,心功能损害、凝血功能异常也出现不同程度的缓解,早期的干预给患儿带来良好的临床收益。住院期间患儿出现颅脑基底节及额叶白质病变,可能与类川崎的全身性血管炎所致脑部缺血或颅脑低灌注也有关,出院后的 1 周后及 1 月后随访中未见明确急性梗死或出血信号灶,颅脑 MRI 平扫未见异常,而给予复查心脏彩超也未见冠脉扩张,患儿预后良好。在 MIS-C 中类川崎表现与川崎病相比,冠状动脉扩张通常较轻或是表现正常,一般心肌损伤多见,随访的大部分患者可缓解;而川崎病冠状动脉扩张常在热退后最严重^[22],冠脉扩张往往持续很长时间,需要长期服用阿司匹林等抗凝药物治疗。另外在本例病例中血培养及深静脉置管导管尖端培养出现真菌(热带念珠菌),该真菌广泛存在自然界,常见于皮肤、口腔、阴道和消化道等部位,为条件致病菌,考虑与患儿血液净化置管高风险操作及大剂量激素使用有关,因此应治疗中重视预防真菌感染的发生。根据急性胰腺炎及肺部感染的诊断,经验性使用了广谱抗菌药物抗感染治疗,及时足量的使用人免疫球蛋白和糖皮质激素治疗,未使用特异性单抗等免疫抑制剂,各项炎症指标在起病 4 周后恢复正常。

综上所述,虽然 MIS-C 病情恶化速度远高于川崎病^[23],但及时采用 IVIG 及糖皮质激素的联合治疗,早期的血液净化,必要时接受高级生命支持等重症监护

室(intensive care units, ICU)急救措施,可获得良好预后。希望该例患儿的诊疗经验有助于临床医务工作者对 MIS-C 的早期诊断与治疗。

伦理审查与知情同意 本研究获得海南省第三人民医院医学伦理委员会批准(20230608),患者基本信息的采集和各项检测、治疗均获得受检者或其家属的知情同意

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] ABRAMS J Y, OSTER M E, GODFRED-CATO S E, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5(5): 323-331.
- [2] JAIN S, SEN S, LAKSHMIVENKATESHIAH S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 in Mumbai, India[J]. *Indian Pediatr*, 2020, 57(11): 1015-1019.
- [3] RIPHAGEN S, GOMEZ X, GONZALEZ-MARTINEZ C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic[J]. *Lancet*, 2020, 395(10237): 1607-1608.
- [4] WHITTAKER E, BAMFORD A, KENNY J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2[J]. *JAMA*, 2020, 324(3): 259.
- [5] TOUBIANA J, POIRAUT C, CORSIA A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m2094.
- [6] JIN Z X, KHO J, DAWSON B, et al. Nitric oxide modulates bone anabolism through regulation of osteoblast glycolysis and differentiation[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e138935.
- [7] RIOLLANO-CRUZ M, AKKOYUN E, BRICENO-BRITO E, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a New York City experience[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(1): 424-433.
- [8] RUSCITTI P, BERARDICURTI O, DI BENEDETTO P, et al. Severe COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome. an immunomodulatory perspective to alleviate the storm[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1130.
- [9] 国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. *江苏中医药*, 2020, 52(4): 1-6.
- [10] KANNIKESWARAN N, MEROLLA D M, BOND K, et al. MIS-C among return visits for fever in a pediatric emergency department during the COVID-19 pandemic[J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 52: 184-186.
- [11] 向亚飞,唐雪梅. 儿童多系统炎症综合征临床特点及诊治研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(6): 990-994.
XIANG Y F, TANG X M. Research progress on clinical characteristics, diagnosis and treatment of multiple system inflammatory syndrome in children[J]. *J Mod Med Health*, 2022, 38(6): 990-994.(in Chinese)
- [12] 崔亚琼,刘薇. 新型冠状病毒感染相关儿童多系统炎症综合征与细胞因子风暴[J]. *天津医药*, 2022, 50(12): 1340-1344.
CUI Y Q, LIU W. Multi-system inflammatory syndrome and cytokine storm in children with infection in novel coronavirus[J]. *Tianjin Med J*, 2022, 50(12): 1340-1344.(in Chinese)
- [13] YANG X B, YU Y, XU J Q, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475-481.
- [14] 曲婷婷,曲辉. 儿童多系统炎症综合征最新研究进展[J]. *新医学*, 2022, 53(3): 153-156.
QU T T, QU H. Latest research progress on multisystem inflammatory syndrome in children[J]. *J New Med*, 2022, 53(3): 153-156.(in Chinese)
- [15] Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19)[EB/OL]. (2020-05-14)[2023-02-04]. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- [16] World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [EB/OL]. (2020-05-15)[2023-02-04]. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
- [17] FUNK A L, FLORIN T A, KUPPERMANN N, et al. Outcomes of SARS-CoV-2-positive youths tested in emergency departments: the global PERN-COVID-19 study[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(1): e2142322.
- [18] ROTHAN H A, BYRAREDDY S N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak[J]. *J Autoimmun*, 2020, 109: 102433.
- [19] 陈莉莉,陈全景. 儿童川崎病与多系统炎症综合征的比较[J]. *中国现代医生*, 2022, 60(26): 135-138.
CHEN L L, CHEN Q J. Comparison between Kawasaki disease and multiple system inflammatory syndrome in children[J]. *China Mod Dr*, 2022, 60(26): 135-138.(in Chinese)
- [20] 蒋荣猛,谢正德,姜毅,等. 儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第三版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(10): 721-732.
JIANG R M, XIE Z D, JIANG Y, et al. Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: Experts' consensus statement (third edition) [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2021, 36(10): 721-732.
- [21] 国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[J]. *中国医药*, 2020, 15(10): 1494-1499.
- [22] 王亮,沈永明. 类川崎病: 儿童多系统炎症综合征诊疗相关研究现状[J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39(10): 792-796.
WANG L, SHEN Y M. Research progress for diagnosis and treatment of multisystem inflammatory syndrome in children[J]. *J Clin Pediatr*, 2021, 39(10): 792-796.(in Chinese)
- [23] 赵惠君,谢晓恬. 新型冠状病毒肺炎相关儿童多系统炎症综合征临床诊治研究进展[J]. *世界临床药物*, 2021, 42(1): 25-31.
ZHAO H J, XIE X T. The progress of clinical diagnosis and treatment in Corona virus disease 2019 associated multisystem inflammatory syndrome in children[J]. *World Clin Drugs*, 2021, 42(1): 25-31.(in Chinese)

收稿日期:2023-05-18 编辑:黄艳