

## DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

# Covid-19-geassocieerde ‘multisystem inflammatory syndrome’

## Niet alleen een kinderziekte

Dora L. Kuijpers, Annelotte M. Pries, Denise Rook, Geert Labots, Robbert J. Goekoop en Luc H.P.M. Filippini

### Samenvatting

#### Achtergrond

Sinds het begin van de covid-19-pandemie zijn er diverse beschrijvingen van kinderen met het ‘multisystem inflammatory syndrome’ (MIS) gepubliceerd. Dit nieuwe hyperinflammatoire syndroom ontstaat enkele weken na een primaire SARS-CoV-2-infectie. Recent verschenen ook casusbeschrijvingen van MIS bij volwassenen.

#### Casus

In dit artikel bespreken wij een casus over een volwassen vrouw met MIS. Patiënte kwam op de Spoedeisende Hulp met hoge koorts, diarree en hypotensie. Troponine-T- en NT-proBNP-concentraties waren verhoogd en laboratoriumwaarden pasten bij hyperinflammatie. Wij zagen diffuse ST-depressies op de ecg en een verminderde linkerventrikelfunctie op de echo cor. Behandeling met immuunmodulerende middelen, anticoagulantia en trombocytenuitremmers was effectief.

#### Conclusie

Het is belangrijk dat tijdens de covid-19-pandemie wordt gedacht aan MIS in geval van acute cardiovasculaire disfunctie, in combinatie met gastro-intestinale of dermatologische klachten. Dit levensbedreigende syndroom komt niet alleen voor bij kinderen, maar ook bij volwassenen. Tijdige herkenning en behandeling kan orgaanschade en overlijden voorkomen.

Sinds het begin van de covid-19-pandemie zijn er diverse beschrijvingen van kinderen met ‘multisystem inflammatory syndrome in children’ (MIS-C) gepubliceerd. MIS-C is een nieuw inflammatoir syndroom dat verband houdt met SARS-CoV-2-infecties en zich kenmerkt door een zeldzaam, maar ernstig inflammatoir klinisch beeld.<sup>1</sup> Dit syndroom wordt ook sporadisch bij volwassenen beschreven onder de naam ‘multisystem inflammatory syndrome’ (MIS).<sup>2</sup> Vroege herkenning en behandeling lijken de prognose bij kinderen, en waarschijnlijk ook bij volwassenen, aanzienlijk te verbeteren. Wij zagen in ons ziekenhuis 2 volwassenen met MIS. In dit artikel bespreken de ziektegeschiedenis van een van hen.

#### Ziektegeschiedenis

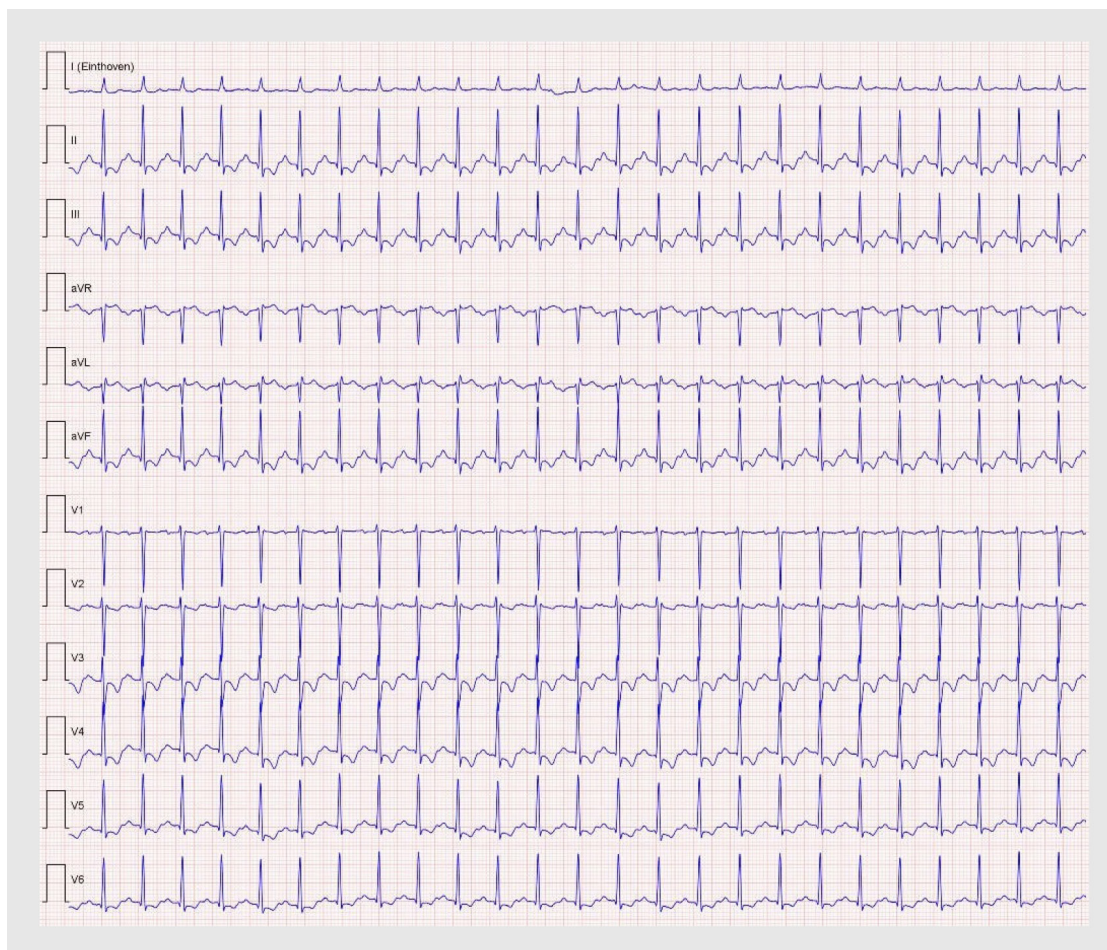
Een 21-jarige Kaukasische vrouw, met in de voorgeschiedenis een enucleatie van het rechter oog wegens een retinoblastoom op 3-jarige leeftijd, kwam op de Spoedeisende Hulp met hoge koorts, frequente diarree, hoofdpijn, spierpijn en algehele malaise, zonder respiratoire klachten. Deze klachten waren sinds 5 dagen aanwezig. 3-4 weken eerder had patiënte anosmie gedurende 5 dagen, zonder andere klachten. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een matig zieke, alerte vrouw met een saturatie van 98% bij kamerlucht, rustige ademhaling, tachycardie van 138/min, bloeddruk van 140/86 mmHg en een temperatuur van 39,7 °C. Bij verder lichamelijk onderzoek vonden wij geen afwijkingen. Bloedonderzoek liet een hyponatriëmie en lymfopenie zien; de CRP- en D-dimeerconcentraties waren verhoogd en de troponine-T- en NT-proBNP-concentraties waren licht verhoogd (tabel 1). De PCR-test op SARS-CoV-2 was positief met een ‘cycle threshold’-waarde van 34. Het serologisch onderzoek liet zien dat er antistoffen tegen SARS-CoV-2 aanwezig waren. Op basis van deze uitslag achtten wij een doorgemaakte infectie waarschijnlijker dan een actieve infectie.

bepaling	referentiewaarden	dag 1	dag 3	dag 4	ontslag
hematologie					
hemoglobine	7,2-9,5 mmol/l	8,1	5,6	5,6	
trombocyten	150-400 x 10 <sup>9</sup> /l	188	184		
leukocyten	4,0-10 x 10 <sup>9</sup> /l	7,2	4,1		
lymfocyten	1,00-3,50 x 10 <sup>9</sup> /l	0,56			
chemie					
natrium	135-145 mmol/l	130	134	137	137
troponine T	0-0,014 µg/l	0,021	0,016	0,016	0,015
NT-proBNP	< 125 ng/l	523	3231	1902	1134
bezinking	< 20 mm/uur		126		80
fibrinogeen	1,8-3,6 g/l	4,9		3,9	
D-dimeren	< 0,50 mg/l	1,12	2,06		
CRP	< 8 mg/l	159	120		15
ferritine	10-100 µg/l	792			
IL-6	< 10 pg/ml	98			

**Tabel 1**  
**Uitslagen van het laboratoriumonderzoek van patiënte**

*Op dag 2 werd begonnen met immuunglobuline en glucocorticoïden*

Op het ecg was sprake van ST-depressies en T-topinversie in de afleidingen II, III, AVF en V3-V6 (figuur). Een echo cor liet een normale cardiale functie zien, zonder wandbewegingsstoornissen. De afwijkingen op het ecg duiden wij in eerste instantie als para-infectieus of horend bij een matige vullingstoestand bij dehydratie.



**Figuur**  
**Ecg van de patiënte bij binnenkomst op de Spoedeisende Hulp**

Ecg van een 21-jarige patiënte met sinds 5 dagen hoge koorts, frequente diarree, hoofdpijn, spierpijn en algehele malaise, zonder respiratoire klachten. Het ecg laat ST-depressies en T-topinversie zien in de afleidingen II, III, AVF en V3-V6.

Gezien de klinische conditie namen wij patiënte op ter observatie en voor verdere diagnostiek. Na opname verslechterde haar situatie. Ze kreeg koude rillingen en buikpijn. Haar temperatuur was 36,8 °C. Daarbij had ze een lage bloeddruk van 73/46 mmHg en een relatieve bradycardie van 88 slagen/min. De hypotensie reageerde matig op intraveneuze vulling. Differentiaaldiagnostisch dachten wij aan een acute covid-19-infectie, sepsis, longembolieën of MIS, hoewel we MIS onwaarschijnlijk achtten omdat dit ziektebeeld vooral bij kinderen werd beschreven. Na afname van bloedkweken behandelden wij patiënte met cefuroxim intraveneus. Een CT-scan van de thorax liet geen pulmonale of cardiale afwijkingen zien. Een nieuwe echo cor toonde een verminderde linkerventrikelfunctie met een ejectiefraction van 40% zonder coronaire afwijkingen. Hiermee voldeed de patiënte, met uitzondering van haar leeftijd, aan de WHO-criteria voor MIS-C (tabel 2). Wij behandelden patiënte met immuunglobuline 2 g/kg eenmalig intraveneus, methylprednisolon 1000 mg gedurende 3 dagen en nadroparine 5700 eenheden 1 dd vanwege de protrombotische status. Wij behandelden patiënte met acetylsalicylzuur 500 mg 4 dd gedurende de koortperiode, gevolgd door carbasalaatcalcium in een onderhoudsdosering van 100 mg 1 dd. Deze behandeling had een goed effect. Binnen 24 uur was de bloeddruk hersteld en de koorts verdwenen. Een echo cor toonde een genormaliseerde linkerventrikelfunctie. Patiënte kon vlot met ontslag en er traden geen verdere complicaties op.

**criteria**

kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0-19 jaar met  $\geq 3$  dagen koorts ( $>38^\circ\text{C}$ )

EN minimaal 2 van de volgende 5 kenmerken:

1. huiduitslag of bilaterale conjunctivitis of mucocutane afwijkingen (mond, handen of voeten)
2. hypotensie of shock
3. myocardiale disfunctie, pericarditis, valvulitis of coronaire afwijkingen (inclusief afwijkingen bij echocardiografisch onderzoek of verhoogde troponine-T- of NT-proBNP-concentratie)
4. coagulopathie (PT, APTT, verhoogde D-dimeren)
5. acute gastro-intestinale klachten (diarree, braken, buikpijn)

EN verhoogde ontstekingsparameters (BSE, CRP, procalcitonine)

EN bewijs van – doorgemaakte – infectie met SARS-CoV-2 aangetoond met een antigeentest, serologietest, RT-PCR-test, of contact met een patiënt met covid-19 is waarschijnlijk

EN geen andere microbiële oorzaak

**Tabel 2**  
**MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19**

*Definitie zoals gepubliceerd door de WHO<sup>3,9</sup>*

## Beschouwing

MIS is een ernstig hyperinflammatoir ziektebeeld dat zich onder andere kenmerkt door myocardiale disfunctie, circulatoir falen en coagulopathie. Het syndroom vertoont overeenkomsten met de ziekte van Kawasaki, een acute vasculitis met cardiale betrokkenheid, die op de kinderleeftijd voorkomt en ook in verband wordt gebracht met een voorafgaande virale infectie.<sup>3</sup> De pathofysiologie van MIS is nog grotendeels onbekend. Er lijkt sprake van een postinfectieus inflammatoir proces met hyperinflammatie en mogelijk auto-immuniteit.<sup>3-5</sup> Patiënten met MIS kunnen ernstig ziek zijn met cardiovasculair falen, waarvoor beademing of zelfs behandeling met extracorporale membraanoxygenatie nodig kan zijn. Bij tijdige herkenning en behandeling is de prognose gunstig en zien we een snel herstel.<sup>6</sup> MIS, het syndroom dat bij volwassenen wordt gezien, is minder bekend en zeldzamer dan MIS-C, dat bij kinderen voorkomt; er zijn enkele casuïstische beschrijvingen en er is 1 patiëntenserie gepubliceerd met patiënten van 21-50 jaar.<sup>2</sup>

## Klinisch beeld

MIS wordt gekarakteriseerd door symptomen die wijzen op ernstige extrapulmonale orgaanfunctie en hyperinflammatie, die weken tot maanden na een primaire infectie met SARS-CoV-2 optreden.<sup>4</sup> Cardiale disfunctie staat op de voorgrond; bij aanvullend onderzoek zijn de troponine- en NT-proBNP-concentraties in het bloed verhoogd en worden afwijkingen gezien op het ecg of de echo cor.<sup>2,7,8</sup> Daarnaast hebben patiënten met MIS vaak gastro-intestinale klachten, net als huiduitslag of conjunctivitis.<sup>8</sup> In de pediatrie literatuur worden onder andere de WHO-criteria gebruikt om MIS-C vast te stellen (tabel 2).<sup>3,9</sup> Deze criteria waren – met uitzondering van het leeftijds criterium – ook toepasbaar op de volwassen patiënten in ons ziekenhuis. Doordat de symptomen van MIS overlappen met die van ernstige covid-19 is het lastiger om de diagnose 'MIS' te stellen bij volwassenen dan bij kinderen; ernstige covid-19 is bij kinderen immers zeldzaam.<sup>4</sup> Ernstige covid-19 en MIS uiten zich beide in verhoogde ontstekingsparameters en gaan vaak gepaard met een cardiovasculaire aandoening, zoals myocarditis.<sup>4</sup> Het grote klinische verschil is dat er bij MIS geen sprake is van pulmonale betrokkenheid. Ook hebben patiënten met MIS meestal geen onderliggende aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, obesitas of diabetes, in tegenstelling tot patiënten met een ernstige covid-19. Daarnaast lijken immuunmodulerende medicijnen, zoals glucocorticoïden, een snel en sterk effect te hebben bij patiënten met MIS; bij patiënten met covid-19 heeft dexamethason een matig effect.<sup>6,10</sup> Verder zijn patiënten met MIS bij serologisch onderzoek veelal positief voor SARS-CoV-2, doordat MIS weken tot maanden na de primaire infectie ontstaat. De PCR-test voor SARS-CoV-2 kan nog een (zwak) positieve uitslag geven; vaak is de uitslag al negatief. Waarschijnlijk wordt 'MIS in adults' (MIS-A) ondergediagnosticeerd vanwege de onbekendheid van het ziektebeeld en doordat de diagnose lastig te stellen is.<sup>4</sup>

Naast koorts en gastro-intestinale klachten, werd het ziektebeeld bij onze patiënte gekenmerkt door cardiale disfunctie. Dit uitte zich in hypotensie, verhoogde concentraties van cardiale enzymen in het bloed, afwijkingen op het ecg en verminderde contractiliteit

van het hart. Artsen moeten erop beducht zijn dat de uitslagen van het laboratoriumonderzoek en de bevindingen bij echocardiografie kunnen achterlopen op het ziektebeloop. Zo was bij onze patiënte de echo cor bij presentatie niet afwijkend waardoor wij de diagnose MIS in eerste instantie verwierpen.

### Behandeling

De behandeling van MIS-C lijkt op de behandeling van de ziekte van Kawasaki.<sup>3,6</sup> De hoeksteen van de behandeling bestaat uit immuunglobuline 2 g/kg eenmalig intraveneus of glucocorticoïden in een hoge dosering, die binnen 2-3 weken worden afgebouwd, of een combinatie van beide.<sup>6</sup> Deze behandeling wordt gecombineerd met een behandeling met acetylsalicylzuur vanwege de remmende werking op de inflammatie en trombocytenuitstroom die gewenst is bij mogelijke coronaire afwijkingen.<sup>6</sup> Aanvullend wordt tromboseprofylaxe voorgeschreven vanwege hypercoagulabiliteit.<sup>6,7</sup> Een eventuele shock wordt laagdrempelig behandeld met inotropica en een restrictief vullingsbeleid vanwege de verminderde cardiale functie. Het ligt voor de hand om volwassenen op een vergelijkbare manier te behandelen als kinderen. In eerder verschenen casuïstische beschrijvingen werden volwassenen effectief behandeld met immuunmodulerende middelen, zoals immuunglobuline, glucocorticoïden, acetylsalicylzuur en IL-6-receptorblokkers (tocilizumab).<sup>2</sup> Ook bij onze patiënt had deze behandeling een snel effect op haar klinische conditie en cardiale functie.

### Conclusie

Tijdens de covid-19-pandemie is het belangrijk dat bij de beoordeling van volwassen patiënten wordt gedacht aan MIS, een ziektebeeld dat in verband wordt gebracht met een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie. Dit levensbedreigende syndroom komt niet alleen voor bij kinderen, maar ook bij volwassenen. Tijdige herkenning en behandeling kan orgaanschade en overlijden voorkomen.

- Online artikel en reageren op [ntvg.nl/D5724](https://ntvg.nl/D5724)
- Haga Ziekenhuis, Den Haag: Afd. Kindergeneeskunde (locatie Juliana Kinderziekenhuis): drs. D.L. Kuijpers, arts-assistent kindergeneeskunde; drs. A.M. Pries, arts-assistent kindergeneeskunde; dr. D. Rook, kinderarts-cardex; drs. Luc H.P.M. Filippini, kindercardioloog. Afd. Interne Geneeskunde: drs. G. Labots, internist-ouderengeneeskunde en klinisch farmacoloog; drs. R.J. Goekoop, internist-reumatoloog.
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- D.L. Kuijpers en A.M. Pries hebben in gelijke mate bijgedragen aan de totstandkoming van dit manuscript en beiden zijn dan ook gedeeld eerste auteur.
- Contact: A.M. Pries ([a.pries@erasmusmc.nl](mailto:a.pries@erasmusmc.nl))

Aanvaard op 5 mei 2021

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D5724

### Literatuur

1. Blink M, Buddingh E, Filippini L, Brinkman D, Joosten S, Klein R. [Covid-19-geassocieerde hyperinflammatie: hyperinflammatoire status met perimyocarditis bij een 15-jarig meisje](#). Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5348.
2. Morris S, Schwartz N, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:1450-6. [Medline. doi: 10.15585/mmwr.mm6940e1](#)
3. Wanders S, Filippini L, Rebel B, Ketharanathan N, Kamphuis S, Wieringa J. [‘Multisystem inflammatory syndrome’ bij kinderen met COVID-19](#). Tijdschrift voor Infectieziekten. 2020;30-6.
4. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. The Journal of Clinical Investigation. 2020;130:6194-7. [Medline. doi: 10.1172/JCI145301](#)
5. Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. Nature Reviews Rheumatology. 2021;17:75-6. [Medline. doi: 10.1038/s41584-020-00566-y](#)
6. Henderson L, Canna S, Friedman K, et al. American college of rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 1. Arthritis & Rheumatology.

- 2020;72. [Medline. doi: 10.1002/art.41454](#)
7. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20:e276-e88. [Medline. doi: 10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](#)
  8. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26. [Medline. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527](#)
  9. 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. *JAMA*. 2020;324:259-69. [Medline. doi: 10.1001/jama.2020.10369](#)
  10. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;384:693-704. [Medline. doi: 10.1056/NEJMoa2021436](#)

### Kernpunten

- Het 'multisystem inflammatory syndrome' (MIS) komt niet alleen voor bij kinderen na een SARS-CoV-2-infectie, maar ook bij volwassenen.
- MIS kan leiden tot cardiovasculair falen, waarvoor beademing of zelfs extracorporale membraanoxygenatie nodig is op de Intensive Care.
- De uitslagen van laboratoriumonderzoek en bevindingen bij echocardiografie kunnen achterlopen op het ziektebeloop.
- Tijdige herkenning en behandeling van het ziektebeeld kan orgaanschade en overlijden voorkomen.