

Multisystem inflammatory syndrome – a rare but serious complication of *Clostridioides difficile* infection in children

Wieloukładowy zespół zapalny – rzadko występujące, ale ciężkie powikłanie infekcji Clostridioides difficile u dzieci

Lidia Stopyra^{1,2}, Karolina Banach^{1,2}

¹Department of Infectious and Tropical Diseases, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Poland

²Department of Infectious Diseases and Paediatrics, S. Żeromski Specialist Hospital in Kraków, Poland

¹Klinika Chorób Infekcyjnych i Tropikalnych, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Polska

²Oddział Chorób Infekcyjnych i Pediatrii, Szpital Specjalistyczny im S. Żeromskiego w Krakowie, Polska

Key words: MIS-C, *Clostridioides*, diagnosis, autoimmune diseases

Słowa kluczowe: MIS-C, *Clostridioides*, rozpoznanie, choroby autoimmunologiczne

Introduction: Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) is a rare but serious complication of SARS-CoV-2 infection in children. Diagnosis relies on combination of clinical symptoms (including fever and multiorgan failure) and laboratory abnormalities, after excluding other potential causes. A definitive list of conditions to be excluded is yet to be established.

Case description: A 15-year-old female was referred to pediatric infectious disease unit with suspected sepsis. Prior antibiotic and systemic steroid therapies had been ineffective, with her condition deteriorating. Upon admission, she presented high fever, abdominal symptoms, and altered consciousness. Laboratory tests showed elevated inflammatory markers, with negative microbiological cultures. She met the criteria for MIS-C, but other inflammatory causes needed exclusion. Diagnostic workup revealed *Clostridioides difficile* infection. Appropriate therapy was initiated, resulting in rapid improvement, symptom resolution, and normalization of laboratory results. This presentation of *C. difficile* in a pediatric patient was highly atypical, necessitating detailed follow-up. During 6 months of follow-up, she remained healthy. Later, she was admitted to regional hospital with a widespread rash (diagnosed as urticaria/multiforme erythema) and severe joint pain and swelling. Extensive diagnostics were performed. Systemic steroids and antibiotics were introduced. Due to lack of improvement, she was referred back to our unit, where a recurrence of *C. difficile* infection was confirmed. Treatment according to current guidelines resulted in full recovery.

Conclusions: Before starting immunosuppressive therapy, it is crucial to exclude infectious diseases, as active infections can cause rapid deterioration. The list of diseases to be considered should be based on the clinical presentation and continuously updated according to the evolving epidemiological situation.

Wprowadzenie: Dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny (MIS-C) jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci. Rozpoznanie opiera się na konstatacji objawów klinicznych (w tym gorączki i niewydolności wielonarządowej) oraz odchyień w badaniach laboratoryjnych, po wykluczeniu innych przyczyn. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie listy schorzeń, jakie należy wykluczyć.

Opis przypadku: Pacjentka, lat 15, została skierowana na oddział chorób infekcyjnych dzieci z podejrzeniem sepsy. Wcześniej stosowano antybiotykoterapię oraz steroidoterapię systemową, ale stan pacjentki systematycznie się pogarszał. Przy przyjęciu dominowały: wysoka gorączka, objawy brzuszne i zaburzenia świadomości, w badaniach laboratoryjnych – wysokie wskaźniki zapalne (tab. 1), badania mikrobiologiczne były ujemne. Pacjentka spełniała kryteria MIS-C, ale należało wykluczyć inne przyczyny reakcji zapalnej. W toku diagnostyki stwierdzono zakażenie *Clostridioides difficile*. Odstawiono wcześniejszą antybiotyk- i steroidoterapię, włączono leczenie, uzyskując szybką poprawę – całkowite ustąpienie dolegliwości oraz normalizację wyników badań laboratoryjnych. Taki przebieg zakażenia *C. difficile* u pacjenta pediatrycznego jest bardzo nietypowy, dlatego pacjentkę objęto szczegółową kontrolą. Podczas półrocznej obserwacji pozostawała całkowicie zdrowa. Następnie przyjęta do szpitala rejonowego z powodu masywnej wysypki (rozpoznanej jako pokrzywka/rumień wielopostaciowy) oraz bólu i obrzęku stawów uniemożliwiających chodzenie. Przeprowadzono szeroką diagnostykę (tab. 2). Ponownie włączono steroidoterapię systemową, azytromycynę i metronidazol. Z powodu braku poprawy przekazana na nasz oddział. Zdiagnozowano nawrót zakażenia *C. difficile*. Leczona zgodnie z rekomendacjami z całkowitą poprawą (tab. 3).

Wnioski: Przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego należy starannie wykluczyć choroby zakaźne, gdyż w przypadku aktywnej infekcji może dojść do gwałtownego pogorszenia. Lista chorób zakaźnych, które należy uwzględnić, musi być oparta na obrazie klinicznym oraz być stale aktualizowana w związku ze zmieniającą się sytuacją epidemiologiczną.

Table I. Laboratory test results during the first hospitalization

Unit reference range	ALT [U/l] (0-55)	LDH [U/l] (234-296)	Ferritin [ng/ml] (4.63-204)	Fibrinogen [g/l] (1.8-3.5)	D-dimer [ng/ml] (< 550)	PCT [ng/ml] (0.17-0.38)	WBC [10 ³ /μl] (3.98-10.04)	RBC [10 ⁶ /μl] (3.9-5.1)	Hemoglobin [g/dl] (11.2-15.7)	PLT [10 ³ /μl] (150-350)	Hematocrit [%] (34.1-44.9)
Day 1	178	1370.00	> 33511.20	3.69	> 34982	18.82	5.47	4.0	11.1	148.00	33.0
Day 3	232	733.00	> 33511.20	2.98	33712.79	6.60	7.10	4.4	12.3	128.00	38.0
Day 5	193	733.00	12246.42			0.84	10.3	4.3	12.0	175.00	38.0
Day 7	187	645.00	5502.70		1252.68		12.22	4.2	11.8	318.00	35.0
Day 15	136	339.00	1479.83		1060.36		6.83	4.4	11.9	515.00	37.0

Table II. Laboratory test results during the second hospitalization.

Unit reference range	Fibrinogen [g/l] (1.8-3.5)	LDH [U/l] (125-220)	PCT [ng/ml] (0.17-0.38)	Ferritin [ng/ml] (4.63-204)	RF	IL-6 [pg/ml] (< 1.8)	Anti-CCP	MPO IgG	PR3 IgG	Cardiolipin Antibody IgM	ALT [U/l] (0-34)	ESR [mm] (2-15)	Myelo-gram	CRP [mg/l] (0-5)	TG [mg/dl] (3.5-77)
Day 1		162									15			13.2	
Day 6-12	4.72; 4.24	286; 350	0.512; 0.554	509.4; 1991.4	Neg.						36; 27; 32	38		48.8; 41.3; 17.8	106; 90
Day 13-20	3.78	498; 222		37.08		615.4					38		Normal	34.8; 15	
Day 21-27	8.49			1082; 812.5; 753.5			Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	32			16.3; 37.6	
Day 30	5.66	279		512.63							27			26.8	63.7
Day 33	5.82	221		327.33										3.1	

* CBC without significant abnormalities.

Table III. Laboratory test results after *Clostridioles* relapse treatment

CRP [mg/l] (0-5)	LDH [U/l] (234-296)	Ferritin [ng/ml] (4.63-204)	Fibrinogen [g/l] (1.8-3.5)	PCT [ng/ml] (0.17-0.38)	WBC [10 ³ /μl] (3.98-10.04)	RBC [10 ⁶ /μl] (3.9-5.1)	Hemoglobin [g/dl] (11.2-15.7)	PLT [10 ³ /μl] (150-350)	Hematocrit [%] (34.1-44.9)
3.10	221	327.33	5.82	0.2	5.82	4.1	11.6	200.00	35.0

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych podczas pierwszej hospitalizacji

Jednostka Zakres referencyjny	ALT [U/l] (0-55)	LDH [U/l] (234-296)	Ferrytyna [ng/ml] (4,63-204)	Fibrynogen [g/l] (1,8-3,5)	D-dimery [ng/ml] (< 550)	PCT [ng/ml] (0,17-0,38)	WBC [10 ³ /μl] (3,98-10,04)	RBC [10 ⁶ /μl] (3,9-5,1)	Hemoglobina [g/dl] (11,2-15,7)	PLT [10 ³ /μl] (150-350)	Hematokryt [%] (34,1-44,9)
Dzień 1.	178	1370,00	> 33511,20	3,69	> 34982	18,82	5,47	4,0	11,1	148,00	33,0
Dzień 3.	232	733,00	> 33511,20	2,98	33712,79	6,60	7,10	4,4	12,3	128,00	38,0
Dzień 5.	193	733,00	12246,42			0,84	10,3	4,3	12,0	175,00	38,0
Dzień 7.	187	645,00	5502,70		1252,68		12,22	4,2	11,8	318,00	35,0
Dzień 15.	136	339,00	1479,83		1060,36		6,83	4,4	11,9	515,00	37,0

ALT – aminotransferaza alaninowa, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, PCT – hematokryt płytkowy, PLT – płytki krwi, RBC – erytrocyty, WBC – leukocyty.

Tabela II. Wyniki badań laboratoryjnych podczas drugiej hospitalizacji

Jednostka Zakres referencyjny	Fibrynogen [g/l] (1,8-3,5)	LDH [U/l] (125-220)	PCT [ng/ml] (0,17-0,38)	Ferrytyna [ng/ml] (4,63-204)	RF	IL-6 [pg/ml] (< 1,8)	Anty-CCP IgG	MPO	PR3 IgG	Przeciwiata kardioplinowe IgG, IgM	ALT [U/l] (0-34)	OB [mm] (2-15)	Mielogram	CRP [mg/l] (0-5)	TG [mg/dl] (3,5-77)
Dzień 1.		162									15			13,2	
Dni 6.-12.	4,72; 4,24	286; 350	0,512; 0,512	509,4; 1991,4	Ujemne						36; 27; 38			48,8; 41,3; 17,8	106; 90
Dni 13.-20.	3,78	498; 222		37,08		615,4					38		Prawidłowy	34,8; 15	
Dni 21.-27.	8,49			1082; 812,5; 753,5			Ujemne		Ujemne	Ujemne	32			16,3; 37,6	
Dzień 30.	5,66	279		512,63							27			26,8	63,7
Dzień 33.	5,82	221		327,33										3,1	

* CBC without significant abnormalities

ALT – aminotransferaza alaninowa, anty-CCP – przeciwiata antycytrulinowe przeciwno peptydom, CRP – białko C-reaktywne, IL-6 – interleukina 6, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, MPO3 IgG – przeciwiata przeciw mieloperoksydazie immunoglobuliny G, PCT – hematokryt płytkowy, PLT – płytki krwi, PR3 IgG – przeciwiata przeciwproteinazie 3 immunoglobuliny G, RBC – erytrocyty, TG – trójglicerydy, WBC – leukocyty.

Tabela III. Wyniki badań laboratoryjnych po leczeniu nawrotu infekcji Clostridoides

CRP [mg/l] (0-5)	LDH [U/l] (234-296)	Ferrytyna [ng/ml] (4,63-204)	Fibrynogen [g/l] (1,8-3,5)	PCT [ng/ml] (0,17-0,38)	WBC [10 ³ /μl] (3,98-10,04)	RBC [10 ³ /μl] (3,9-5,1)	Hemoglobina [g/dl] (11,2-15,7)	PLT [10 ³ /μl] (150-350)	Hematokryt [%] (34,1-44,9)
3,10	221	327,33	5,82	0,2	5,82	4,1	11,6	200,00	35,0

CRP – białko C-reaktywne, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, PCT – hematokryt płytkowy, PLT – płytki krwi, RBC – erytrocyty, WBC – leukocyty.