

Kawasaki-ähnliche Erkrankung bei Kindern ein neues Syndrom?

Während der SARS-CoV-2-Pandemie werden derzeit weltweit bei Kindern Kawasaki-Syndrom(KS)-ähnliche Erkrankungen beobachtet, die durch eine Multisystem-Entzündung mit Fieber und Organdysfunktionen gekennzeichnet sind, sich aber oft vom klassischen Kawasaki-Syndrom unterscheiden. Eine Studie aus Großbritannien zeigt nun erneut Unterschiede zwischen dem typischen KS und der SARS-CoV-2-assoziierten Form.



Der Vergleich der PIMS-TS- mit den klassischen KS- und KSSD-Fällen zeigt deutliche Unterschiede der klinischen und paraklinischen Merkmale.
(c) No-Te/Fotolia.com

Insgesamt sprechen auch diese Befunde dafür, dass es sich um verschiedene Erkrankungen handelt („[JAMA Network](#)“), wie die Deutsche Gesellschaft für Neurologie mitteilt. Bei der Studie aus Großbritannien handelt es sich um eine Fallserie von 58 Kindern mit einem temporären SARS-CoV-2-assoziierten PIMS („Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome“), kurz PIMS-TS. Diese Serie wurde mit anderen pädiatrischen MIS („Multisystem Inflammatory Syndrome“-Fällen aus Europa und den USA von 2002 bis 2019 verglichen: 1132 Kinder mit Kawasaki-Syndrom, 45 mit KDSS („Kawasaki disease shock syndrome“) und 37 mit toxischem Shock-Syndrom (TSS („toxic shock syndrome“).

Das Alter der 58 Kinder lag zwischen drei Monaten bis 17 Jahren (median 9 Jahre, Anteil der Mädchen 57 Prozent). Alle hatten Fieber und unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen (53%), Erbrechen (45%), Diarrhoe (52%), Exanthem (52%) und konjunktivale Injektion (45%). Außerdem hatten alle eine ausgeprägte CRP-Erhöhung (IQR 156-338 mg/l), die SARS-CoV-2-PCR war bei 15/58 (26%) positiv, IgG-Antikörper liegen das neue Corona-Virus wurden bei 87 Prozent (40/46) nachgewiesen. Die Hälfte der Kinder (29/58) entwickelte Schocksymptome mit laborchemischen Hinweisen auf eine Myokardschäden (etwa Troponin-Erhöhung); sie benötigten eine inotrope Therapie und Flüssigkeitssubstitution; 23/29 mussten beatmet werden. Bei 8/58 Kindern (14%) fand sich eine Koronarbeteiligung (Dilatation oder Aneurysmen).

Der Vergleich der PIMS-TS- mit den klassischen KS- und KSSD-Fällen zeigt deutliche Unterschiede der klinischen und paraklinischen Merkmale: Kinder mit PIMS-TS waren älter (median 9 gegenüber 2,7 Jahren beim KS und 3,8 Jahren bei KSSD), die Entzündungszeichen waren ausgeprägter (CRP median 229 mg/l gegenüber 67 und 193 mg/l). Insgesamt erfüllten nur 13/58 (22%) die Kriterien eines klassischen KS gemäß den Kriterien der „American Heart Association“. 23/58 Kinder hatten nur Fieber und Entzündungszeichen ohne Zeichen eines KS oder Schocksymptomatik. Aufgrund der beobachteten Unterschiede postulieren die Autoren ein neues pädiatrisches, COVID-19-assoziiertes inflammatorisches Syndrom bzw. Krankheitsbild.

Die Autoren eines begleitenden [Editorials](#) kommentieren, dass auch nach fünf Dekaden die Ätiologie des Kawasaki-Syndroms immer noch ungeklärt ist. Daher sei es schwierig, Aussagen zur Pathophysiologie eines COVID-19-assoziierten KS zu machen. Bei einem KS scheinen

verschiedene Aspekte eine Rolle zu spielen: eine genetische Disposition, Umweltfaktoren sowie unbekannte Pathogene bzw. Trigger, die zu einer pathologischen Immunreaktion führen. Nach Ansicht der Autoren könnte es sein, dass SARS-CoV-2 ein MIS (oder auch KS) bei Kindern direkt triggert oder dass PIMS-TS eine Zwischenform darstellt. Vielleicht wirke SARS-CoV-2 als Co-Stimulator und der Auslöser erhalte im Falle einer Infektion leichteres Spiel. In jedem Fall sei beim PIMS-TS sowohl ein gastrointestinaler als auch respiratorischer infektionsassoziierter Ursprung möglich.

Ergbenisse aus Italien

Ergebnisse eines Vergleich des SARS-CoV-2-assoziierten Syndroms mit dem klassischen Kawasaki-Syndrom haben kürzlich auch italienische Kollegen veröffentlicht („The Lancet“). Anlass des Vergleichs war, dass in einer Klinik in Bergamo in den letzten Monaten der SARS-CoV-2-Pandemie auffällig viele Kinder mit schweren, Kawasaki-ähnlichen Erkrankungen stationär behandelt wurden. In der Studie wurden diese mit historischen Fällen eines Kawasaki-Syndroms der letzten fünf Jahre verglichen.

Vor der Pandemie (von 1/2015 bis 2/2020) waren an dem pädiatrischen Zentrum in Bergamo 19 Kinder (12/19 weiblich) mit Kawasaki-Syndrom behandelt worden, zwischen Mitte Februar bis April 2020 zehn Patienten (7/10 männlich) – die Inzidenz war damit während der Pandemie um den Faktor 30 erhöht. Fünf der zehn Kinder hatten eine SARS-CoV-2-Pneumonie; nur bei zwei der zehn war der SARS-CoV-2-Rachenabstrich positiv, jedoch fanden sich bei acht Kindern SARS-CoV-2-Antikörper (IgG und/oder IgM). Kardiale Beteiligungen zeigten zwei der 19 Kawasaki-Patienten vor der Pandemie und sechs von den zehn Kindern, die Anfang dieses Jahres behandelt wurden. Vor der COVID-19-Pandemie war das mittlere Erkrankungsalter niedriger ($3 \pm 2,5$ versus $7,5 \pm 3,5$ Jahre). Besonders hervorgehoben wurde von den Autoren, dass die meisten Kinder eine negative PCR hatten, aber eine SARS-CoV-2-Serokonversion aufwiesen; zudem war bei ihnen eine immunsuppressive Therapie häufiger notwendig und auch erfolgreich.

Blutgruppe beeinflusst Schwere von Covid-19-Verlauf

Während eine Covid-19-Erkrankung bei manchen Menschen zu Atemversagen bis hin zum Tod führt, spüren andere kaum Symptome. Die Ursachen für die sehr unterschiedlichen Verläufe sind noch weitgehend unklar, doch ein wichtiger Faktor könnte die Blutgruppe sein, wie ein internationales Forscherteam im "New England Journal of Medicine" berichtet.



Die Autoren wissen noch nicht, warum die Blutgruppe die Schwere einer Covid-19-Infektion beeinflussen kann.

(c) Stock.Adobe.de

Demnach haben Menschen mit der in Deutschland häufigsten Blutgruppe A ein um knapp 50 Prozent höheres Risiko für einen schweren Infektionsverlauf als solche mit anderen Blutgruppen. Menschen mit Blutgruppe 0 haben der Studie zufolge eine um etwa 50 Prozent geringere Gefahr

für eine ernste Covid-19-Erkrankung. Das Team um den Molekularbiologen Andre Franke von der Universitätsklinik Kiel hatte seine Ergebnisse bereits zuvor als sogenanntes Preprint veröffentlicht - also ohne Begutachtung durch unabhängige Wissenschaftler. Nun ist die Studie in einem renommierten Fachjournal erschienen.

Die Forscher hatten Blutproben von 1610 an Covid-19 erkrankten Intensivpatienten aus sieben Kliniken in Italien und Spanien analysiert. Alle Patienten wurden mit Sauerstoff behandelt oder waren an ein Beatmungsgerät angeschlossen. Zusätzlich untersuchten die Wissenschaftler Blutproben von 2205 zufällig ausgewählten Männern und Frauen aus denselben Ländern als Kontrollgruppe. Dabei analysierten sie das Erbgut der Menschen. "Mithilfe dieser großen Datenmenge haben wir wirklich interessante Regionen im Genom identifiziert, die das Risiko für einen schweren Verlauf von Covid-19 erhöhen beziehungsweise verringern", wird Erstautor David Ellinghaus aus Kiel in einer Mitteilung der Uniklinik zitiert.

Die Forscher identifizierten eine Genvariante, die mit einem schweren Covid-19-Verlauf einherging, auf Chromosom 9. Hier befindet sich das ABO-Gen, von dem die Blutgruppe eines Menschen abhängt. Patienten mit der Blutgruppe A hatten ein besonders hohes Risiko für Atemprobleme im Zuge einer Covid-19-Infektion, solche mit der in Deutschland ebenfalls gängigen Blutgruppe 0 waren dagegen besser geschützt. In Deutschland haben 43 Prozent der Menschen Blutgruppe A, 11 Prozent Blutgruppe B, 5 Prozent Blutgruppe AB und 41 Prozent Blutgruppe 0. Mit welchen absoluten Risiken die diversen Blutgruppen für eine schwere Covid-19-Erkrankung durchschnittlich verbunden sind, ermittelte die Studie nicht. Die Resultate passen zu den Ergebnissen zweier anderer Preprint-Studien aus China und den USA, die das Blut von Covid-19-Patienten untersucht hatten. "Diese beiden Gruppen haben Menschen serologisch untersucht, wir kamen von der genetischen Seite", erläutert Franke. «Das bringt zusätzliche Evidenz."

Die Autoren wissen nicht, warum die Blutgruppe die Schwere einer Covid-19-Infektion beeinflussen kann. Allerdings sei der Genort für die Blutgruppe mit bestimmten Entzündungsbotenstoffen verbunden. Andere Studien haben gezeigt, dass das Virus bei manchen Erkrankten zu einer Überreaktion des Immunsystems mit heftigen Entzündungsreaktionen im Körper führt. Neben Chromosom 9 lokalisierten die Molekularbiologen eine noch höhere Effektstärke für eine genetische Variante auf Chromosom 3. Welche Gene darauf dafür verantwortlich sind, wissen die Wissenschaftler nicht. Träger dieser Variante hatten im Vergleich zu anderen Personen ein verdoppeltes Risiko für eine schwere Covid-19-Erkrankung. Auffällig viele dieser schwer Erkrankten hatten Blutgruppe A. "Die Ergebnisse waren für uns sehr spannend und überraschend", sagt Franke. Gerade die Region auf Chromosom 3 sei zuvor noch nicht mit Covid-19 in Zusammenhang gebracht worden. "Mit dem Chromosom 3 und dem ABO-Blutgruppen-Lokus beschreiben wir echte Ursachen für einen schweren Verlauf von Covid-19", betont er. "Unsere Ergebnisse schaffen daher eine hervorragende Grundlage für die Entwicklung von Wirkstoffen, die an den gefundenen Kandidatengen ansetzen können."

Zudem könnten die Resultate die Risikoabschätzung für einen Covid-19-Verlauf verbessern. Dass es Zusammenhänge zwischen der Blutgruppe eines Menschen und bestimmten Krankheiten geben kann, ist nicht neu. So wurde bereits beobachtet, dass Menschen mit Blutgruppe 0 seltener Herz-Kreislauf-Erkrankungen entwickeln als andere Blutgruppen-Typen, während solche mit Blutgruppe AB seltener hohen Blutdruck haben. Die Ursachen für diese Zusammenhänge sind bisher nicht geklärt.

Genvarianten für schweren Verlauf identifiziert

Wissenschaftler des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel haben in Zusammenarbeit mit einer Arbeitsgruppe aus Norwegen in einer genomweiten Studie Genvarianten gefunden, die in einem Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf bei Infektion mit dem neuen Corona-Virus stehen sollen.



Für die Studiengruppe haben Ärzte mehrerer Krankenhäuser der Corona-Epizentren in Norditalien und Spanien Blutproben ihrer Covid-19-Patienten nach Kiel gesandt - insgesamt Proben von 1980 Intensiv-Patienten, die mit Sauerstoff behandelt oder an ein Beatmungsgerät angeschlossen werden mussten.
Halfpoint/stock.adobe.com

Eine Variante betrifft das Gen für die Blutgruppeneigenschaft. Danach haben Menschen mit der Blutgruppe A ein um etwa 50 Prozent höheres Risiko für einen schweren Verlauf als Menschen mit anderen Blutgruppen. Menschen mit Typ-0-Blutgruppe hingegen seien um knapp 50 Prozent besser vor einer ernsten Erkrankung geschützt, heißt es in einer Mitteilung zu der Studie, die bislang allerdings nur als Preprint ohne Peer Review vorliegt.

Federführend bei dem Projekt sind Prof. Andre Franke, Direktor des Instituts für Klinische Molekularbiologie (IKMB) und Vorstandsmitglied des Exzellenzclusters „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ sowie die Erstautoren Prof. David Ellinghaus und Frauke Degenhardt, die beide ebenfalls im IKMB tätig sind. Die Studie wird der Mitteilung zufolge in Kürze in der Online-Ausgabe des „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht werden.

Bereits am 2. Juni ist die Publikation in einem sogenannten Online-Preprint-Archiv zugänglich gemacht worden, noch bevor sie den üblichen Begutachtungsprozess der Fachzeitschriften durchlaufen hat. Die Untersuchung bestätigt – erstmals durch eine umfassende genomweite Analyse – zwei frühere Studien internationaler Forscherteams, die anhand des Blutserums von Covid-19-Patienten bereits einen möglichen Zusammenhang zwischen der Blutgruppeneigenschaft und der Erkrankung beschrieben hatten. Eine Analyse der US-Firma 23andMe validierte die Ergebnisse in einer unabhängigen Patientenkohorte.

Für die Studiengruppe um den Molekularbiologen Franke und den norwegischen Internisten Prof. Tom Karlsen haben Ärzte mehrerer Krankenhäuser der Corona-Epizentren in Norditalien und Spanien Blutproben ihrer Covid-19-Patienten nach Kiel gesandt - insgesamt Proben von 1980 Intensiv-Patienten, die mit Sauerstoff behandelt oder an ein Beatmungsgerät angeschlossen werden mussten. Für die Kontrollgruppe wurden aus der Bevölkerung dieser Länder 2205 zufällig ausgewählte Frauen und Männer gewonnen. Innerhalb von drei Wochen wurde die DNA aus den Blutproben isoliert und aus jeder Einzelnen 8,5 Millionen Positionen des Erbguts mit sogenannten Biochips (SNP-Arrays) vermessen. „Mithilfe dieser großen Datenmenge haben wir wirklich interessante Regionen im Genom identifiziert, die das Risiko für einen schweren Verlauf von Covid-19 erhöhen beziehungsweise verringern“, sagt Ellinghaus, der die bioinformatischen und statistischen Analysen durchführte. „Wir konnten, vereinfacht gesprochen, auf einer sehr großen Landkarte zeigen, wo die Musik spielt.“ Insgesamt dauerte die Studie weniger als zwei Monate. „Dieses Tempo war nur möglich, weil alle im Kieler Team an jedem Tag der Woche hart an dem Projekt gearbeitet haben – wir wollten etwas zurückgeben für das Vertrauen, das uns die klinischen Partner und Patienten in Spanien und Italien entgegengebracht haben“, sagt die Biostatistikerin Frauke Degenhardt.

Außer der signifikanten Auffälligkeit im ABO-Blutgruppen-Lokus, dem Genort, durch den die individuelle Blutgruppe bestimmt wird, fanden die Forscherinnen und Forscher eine noch höhere Effektstärke für eine genetische Variante auf dem Chromosom 3. Welches der mehreren Kandidatengene, die dort lokalisiert sind, dafür „verantwortlich“ sei, ist den Wissenschaftlern

zufolge derzeit nicht genau zu ermitteln, allerdings konnte die Analyse nachweisen, dass Anlageträger einem zweifach erhöhtem Risiko ausgesetzt sind, schwer an Covid-19 zu erkranken, als Menschen, die diese Variante nicht tragen. Unter den italienischen und spanischen Patienten, die so krank waren, dass sie nicht nur mit Sauerstoff versorgt, sondern an ein Beatmungsgerät angeschlossen werden mussten, trug eine besonders hohe Zahl diese genetische Anlage. Ein Resultat, das sich ebenso für die Verteilung der Blutgruppen zeigte: Unter den besonders schwer Erkrankten fanden sich auch besonders viele Menschen mit Blutgruppe A.

„Die Ergebnisse waren für uns sehr spannend und überraschend“, sagt Franke. Gerade die Region auf Chromosom 3 war zuvor noch nicht mit Covid-19 in Zusammenhang gebracht worden. In anderen Regionen im Genom, für die ein Effekt auf die Erkrankung vermutet worden war, zeigten sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den gesunden Probanden und den Patienten; so weder in jenem Chromosomenabschnitt 6p21, der mit dem Immunsystem und vielen Infektionserkrankungen assoziiert ist, noch in dem Gen IFITM3, das mit der Influenza in Zusammenhang gebracht wird.

„Mit dem Chromosom 3 und dem ABO-Blutgruppen-Lokus beschreiben wir echte Ursachen für einen schweren Verlauf von Covid-19“, sagt Franke. „Unsere Ergebnisse schaffen daher eine hervorragende Grundlage für die Entwicklung von Wirkstoffen, die an den gefundenen Kandidatengenomen ansetzen können. Eine klinische Studie, in der etwa ein Medikament getestet wird, hat erwiesenermaßen doppelt so häufig Erfolg, wenn eine genetische Evidenz für das Target bereits vorliegt.“ Auch könnten die Resultate zu einer verbesserten Risikoabschätzung für einen schweren Krankheits-Verlauf beitragen.

Die Originalpublikation trägt den Titel „Genome-wide association study of severe Covid-19 with respiratory failure“. Die Studie wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung wie auch von der Förderstiftung des UKSH unterstützt.