



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
SANT'ANDREA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

E se fosse MIS-C? Multisystem inflammatory syndrome in children

Dott.ssa Giovanna Russo

Tutor: Dott.ssa Flaminia Cassiani

Sapienza Università di Roma
Facoltà di Medicina e Psicologia
Anno Accademico 2021-2022

Scuola di Specializzazione in Pediatria
Direttore: Prof. P. Parisi
E-mail: pasquale.parisi@uniroma1.it



La storia di Giulia

- Bambina di 6 anni e 8/12 giunge presso il DEA dell'OPBG di Roma in data 28/02/2021 per:
 - febbre (T max 39° C) da 4 giorni
 - inappetenza
 - dolore addominale



In anamnesi

- Recente infezione da SARS-CoV2 (Febbraio 2021):
 - Il 20/01 *cefalea* per cui eseguiva *tampone* rino-faringeo *antigenico* per *Sars-CoV-2* su consiglio della pediatra curante: **negativo**
 - Il 26/01 *febricola* (T max 37.5 ° C) della durata di 24 ore e responsiva al paracetamolo
 - Il 01/02 eseguiva *tampone* rino-faringeo *PCR-RT* per *SARS-CoV2*: **positivo**
 - Il 4/02 Giulia presentava *vomito* e *diarrea* autolimitantesi nell'arco di 24 ore
 - Il 12/02 ripeteva *tampone* rino-faringeo *PCR-RT* per *SARS-CoV2*: **negativo**
 - Non più sintomi fino al 24/02



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

In anamnesi

- A. patologica remota muta per patologie di rilievo
- A. familiare: padre con cardiopatia non meglio specificata



Esame obiettivo in DEA

- Condizioni generali discrete, eupnoica, non segni meningei, soffio sistolico 1/6 al mesocardio (nuovo riscontro), esame obiettivo toracico nella norma, addome trattabile diffusamente dolente alla palpazione profonda in fossa iliaca destra ed in regione sovrapubica , peristalsi presente

- Peso: 31.5 kg

- T 39° C
- PA 85/91 mmHg
- FC 185 bpm
- SaO₂ non misurata



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA





In DEA esegue:

- PCR-RT Coronavirus SARS-CoV-2 su tampone rino-faringeo: **positivo**
- Esami ematochimici:
 - Hb 12.8 g/dl, GB 8400 cell/uL (N 6610 cell/ul – 78.7%, **L 850** cell/uL – 10.1%), PLT 173000 cell/uL
 - INR 1.2 (vn 0.87 – 1.2), **aPTT 1.38** (vn 0.9 – 1.07), **Fibrinogeno funzionale 671** mg/dL (vn 212-433), **Dimeri del fibrinogeno 1.97** ug/mL (vn <0.5)
 - **PCR 17.73** mg/dl (vn <0.05), **LDH 419** U/L (120.0 – 300)
 - Funzionalità epatica e renale ed elettroliti nei limiti (eccetto **Na 132 mmol/l**)
 - Enzimi cardiaci: **Troponina ad alta sensibilità (hsTnT) 16.5** pg/mL (<14)
NT-proBNP 4935 pg/mL (<145)



Indagini strumentali:

- RX del torace: "accentuazione dell'interstizio peribronco - vascolare più evidenti in sede basale paracardiaca destra. Non versamento pleurico. Congestione ilare. Immagine cardiaca con salienza degli archi inferiori. “
- ECG: “Tachicardia sinusale con FC di 145 bpm. PR e QTc nei limiti. Non anomalie significative del tratto ST-T”
- Ecografia addome completo: "Non evidenti alterazioni a carico dei principali organi parenchimali addominali. Anse lievemente distese da contenuto fluido corpuscolato con attività peristaltica presente. Vescica distesa, a contenuto transonico. Non immagini compatibili con invaginazione intestinale. Non falde fluide endoaddominali nelle sedi ecograficamente esplorabili”



...inoltre:

- Ecocardiogramma: "ventricolo sinistro di aspetto globoso con funzione sistolica moderatamente depressa (**FEbp: 43%**). Lieve insufficienza valvolare mitralica e lieve insufficienza valvolare tricuspidalica. Normale la flussimetria delle restanti valvole. Non ostruzione agli efflussi. Iperecogenicità del pericardio posteriore. Assenza di versamento pericardico. Verosimile difetto interatriale di almeno moderate dimensioni con shunt sn-dx"

Frazione eiezione (FE):

≥ 55% → Normale

41–55% → Disfunzione Lieve

31–40% → Disfunzione moderata

≤ 30% → Disfunzione severa



...a completamento diagnostico:

- Ecoscopia toracica: “normale sliding pleurico, presenza di **linee B multiple in sede basale destra e medio - apicale sinistra**; non versamento pleurico, non versamento pericardico”



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Si decide ricovero presso il reparto di
Immunologia clinica e Vaccinologia
pediatrica
per
prosecuzione iter diagnostico -
terapeutico



Diagnosi differenziali

Malattia Kawasaki	Infezioni virali (es. EBV, CMV)
Linfoistocitosi emofagocitica e S. attivazione macrofagica	Sindrome da shock tossico Miocardite
Vasculiti	Sepsi batterica
Lupus eritematoso sistemico	Shock



Indagini microbiologiche

Sierologia per SARS-CoV-2:

Anti-S presenti 919 U/ml (vn <0.8) e Anti-N presenti

- Sierologie virali (HBV, EBV, CMV, HIV): negative
- PCR virali (HCV, HHV-6, Parvovirus B19) su sangue: negative
- Filmarray per virus respiratori su tampone rino-faringeo: negativo
- Emocolture per aerobi, anaerobi e miceti: negative
- Urinocoltura su mitto intermedio: negativa



In reparto vengono ripetuti esami ematochimici (28/02 sera):

- Procalcitonina 2.4 ng/ml (vn <0.5)
- PCR 18.09 mg/dl (vn < 0.5)
- Ferritina 375 ng/ml (vn 13-150)
- Trigliceridi 164 mg/dl (vn <170)
- Albumina 3.6 g/dl (vn 3.8 – 5.4)

NT-proBNP 11246 pg/ml (vn <145)





Inizia terapia:



- IgEV 60 g (2g/kg) infuse in 12 ore e premedicate con Clorfenamina



dopo circa 2 h dall'inizio delle Ig

- Bolo di Metilprednisolone (30 mg/kg) infuso in 4 h



...inoltre:

- Ceftriaxone 1 g x 2 volte/die per via ev → copertura antibiotica
- Omeprazolo 30 mg per via ev → protezione gastrica
- Enoxaparina 3000 UI per via sottocutanea → profilassi anti-coagulante
- Enalapril 1,5 mg x 2 volte/die per via orale → t. cardioprotettiva
- Fluidoterapia con soluzione fisiologica → supporto
- Paracetamolo in caso di febbre



Miglioramento clinico nelle successive 24 ore

Segue:

- Monitoraggio PV
- Bilancio idrico nelle 24 ore
- Completamento iter diagnostico - terapeutico





Ma....

In data 02/03 (3° giornata):

- Bilancio idrico positivo (BI + 700 ml/24 ore)
- Diuresi lievemente contratta: 0.58 ml/kg/ora (con 2 minzioni perse)
- Peso: +600 g rispetto all'ingresso in reparto
- Proteine sieriche totali 0.27 mg/dl, Albumina sierica 2.8 g/dl
- Albumina urinaria 50 mg/dl



ALBUMINA + DIURETICO

(15 g albumina seguiti da 20 mg di furosemide)



Quindi...

Miglioramento progressivo del quadro clinico
e laboratoristico – strumentale, PV stabili, BI negativo:

- riduzione degli indici di flogosi
- Riduzione dei marcatori di danno cardiaco (NT-proBNP e TnT)



	NT-proBNP	Tn-T	PCR	D-dimero	Fibrinogeno	Ferritina
28/02/2021 pomeriggio	4935	16.5	17.73	1.97	671	
28/02/2021 sera	11246			1.83		375
01/03/2021	<u>7821</u>	7.8	18.09		619	416
02/03/2021	3075	7.6	9.95	1.81	460	364
03/03/2021	3759	4.7	5.08	1.63	338	281
05/03/2021	458	7.8	1.6	1.55	327	
09/03/2021	<u>102</u>	<3	0.23	0.79	194	395



Durante il ricovero

- Rivalutazione ecocardiografica ogni 48 ore:

Miglioramento progressivo della funzionalità cardiaca



Frazione eiezione:

Tempo 0 → 43%

A 48 ore → 50%

Dopo 4 giorni → 60%

Dopo 10 giorni → 68%



Durante il ricovero

Indagini microbiologiche → RT – PCR per SARS-CoV2
su tampone rino-faringeo

- 01/03 (2° giornata) → negativo
- 03/03 (4° giornata) → negativo
- 07/03 (8° giornata) → basso positivo



Decorso con bassa positività

- Ripetuto pre-dimissione il 10/03 (a 10 gg)



Negativo



Diagnosi alla dimissione: MIS-C

- ❑ Indicazione a decalage terapia con ACE-I e steroide fino a sospensione
- ❑ Programma di follow up presso il DH di Immunologia clinica e Vaccinologia



A distanza di 15 giorni e 6 mesi



Clinicamente stabile ed esami ematochimici
(inclusi ferritina, PCR, TnT, NT-proBNP) nei limiti



Follow up

All'ecocardiogramma (a 15 gg e a 6 mesi):

- Difetto interatriale di piccole - medie dimensioni
- Lieve insufficienza tricuspidalica. Lieve dilatazione del ventricolo destro.
- Ventricolo sinistro di normali spessori e dimensioni endocavitarie.
- Buona cinesi biventricolare.



Follow up cardiologico
con successiva indicazione elettiva a chiusura transcateretere



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

MIS – C

**Multisystem
inflammatory
syndrome in
children**





Definizione di MIS-C...

- Nel mondo:
 - ❑ non c'è un'univoca definizione di caso di MIS-C
 - ❑ Le differenti organizzazioni definiscono diversamente la sindrome e i criteri diagnostici

*MIS – C
multisystem
inflammatory
syndrome in
children*

WHO e CDC

*PIMS-TS
Pediatric inflammatory
multisystemic syndrome
temporally associated
with SARS-CoV-2
infection*

RCPCH e CPSP



Cosa vedremo della MIS-C

- Epidemiologia
- Eziopatogenesi
- Definizione di caso → diagnosi
- Red flags
- Criteri di ospedalizzazione
- Terapia





Epidemiologia

- ❖ Da Aprile 2020 (1° caso) al 29 Ottobre 2021 ci sono stati >4000 casi confermati di MIS-C solo negli USA
- ❖ Al 15 ottobre 2020 il CDC ha registrato 1097 casi confermati e 20 morti legate alla MIS-C con 98% di test sierologici per SARS-CoV2 positivi



Epidemiologia

- ❖ In 26 studi pubblicati sulla MIS-C tra 2020 e 2021 sono stati documentati 1136 casi confermati, prevalentemente in USA ed Europa

- ❖ Incidenza stimata è di 2 : 200.000 < 21 anni



Eziopatogenesi

MIS-C potrebbe essere il risultato di:

Predisposizione genetica

+

Disregolazione immunitaria post-infettiva

+

Effetti citopatici virus-indotti

+

Infiammazione multisistemica

Eziopatogenesi

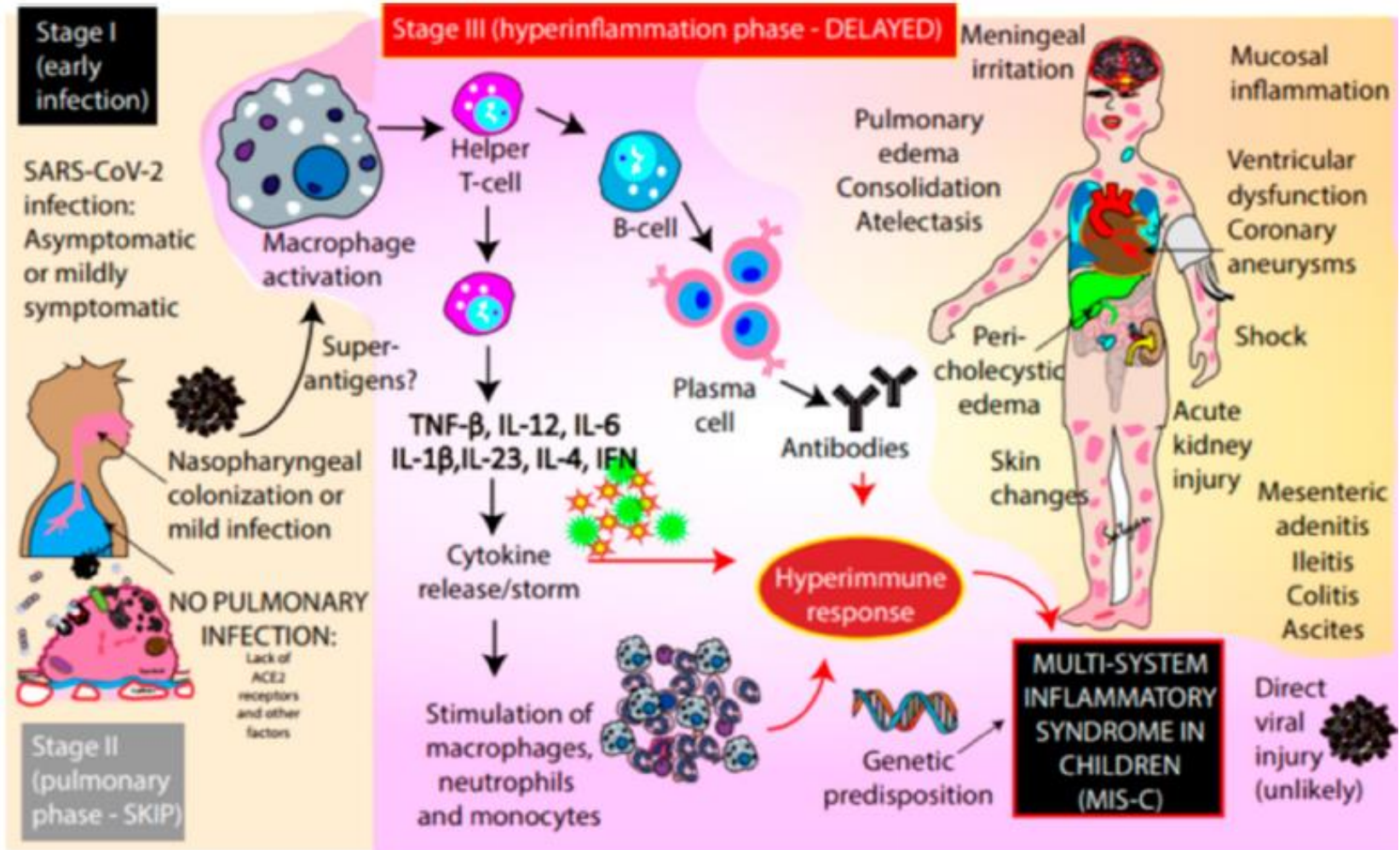


Figure 2. Probable mechanisms of inflammatory processes for MIS-C (13)



Eziopatogenesi

- Compare dopo 3-6 settimane dal picco di infezione da SARS-CoV-2
- 80–90% dei pazienti è sieropositivo per SARS-CoV2
- 20-40% dei pazienti presenta positività alla ricerca in RT-PCR per SARS-CoV2 su tampone rino-faringeo

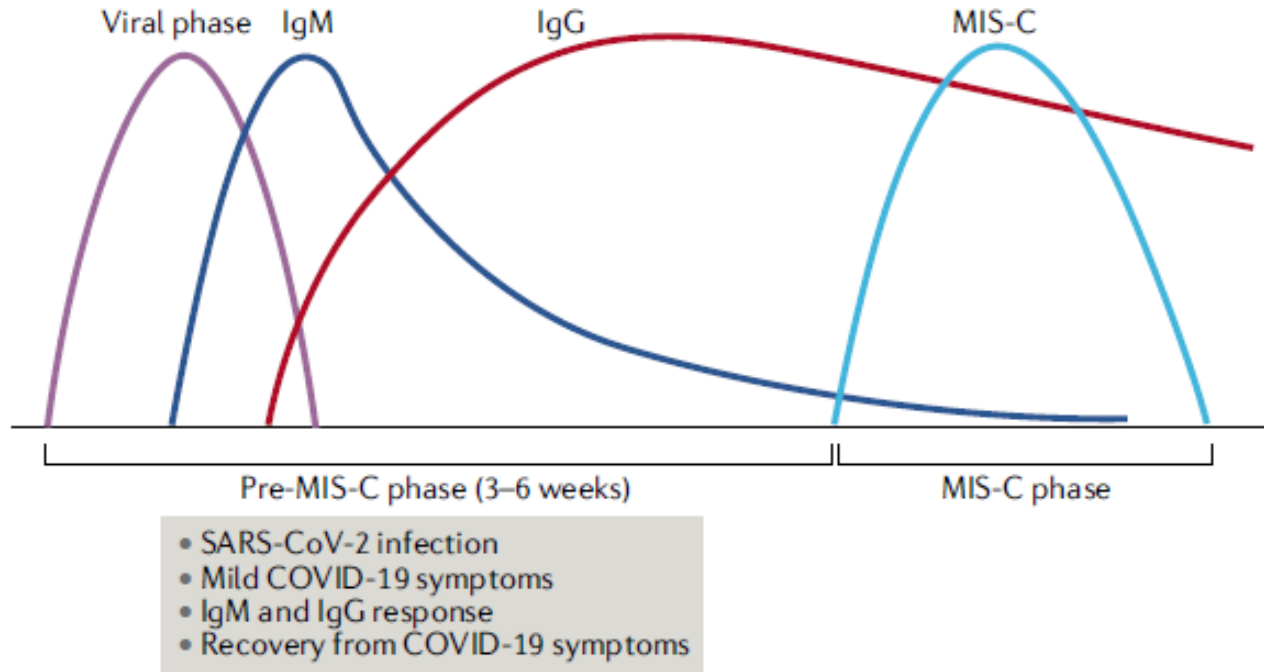


Fig. 1 | The temporal relationship between SARS-CoV-2 infection and development of MIS-C. Evidence suggests that a relationship exists between the timing of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and development of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Cases of MIS-C tend to be seen 3–6 weeks after the peak of SARS-CoV-2 transmission in a community. Because of this time lag, MIS-C is associated with a strong anti-spike protein IgG response, but a weak IgM response. It should be noted that implication of SARS-CoV-2 as a triggering factor for the development of MIS-C has yet to be firmly established.



... definizione di caso di MIS-C → Diagnosi

- Età
- Febbre
- Clinica
- Link Covid19
- Infiammazione
- Diagnosi esclusione

ANAMNESI
ed
ESAME
OBIETTIVO

+

ESAMI
EMATICI
e
STRUMENTALI



Definizione di caso di MIS-C (1)

	WHO	CDC	RCPCH	CPSP
Età	< 20 anni	< 21 anni	Bambini di tutte le età	< 18 anni
Febbre: Temperatura Durata	Non definita ≥ 3 giorni	Non definita ≥ 24 ore	Persistente ≥ 38.5 °C Non definita	>38°C ≥ 3 giorni
Clinica	Almeno 2 dei seguenti: 1. rash, congiuntivite, infiammazione muco-cutanea 2. Ipotensione o shock 3. Interessamento cardiaco 4. Coagulopatia 5. Sintomi acuti GI	<u>Entrambi i seguenti criteri:</u> 1. Interessamento di 2 o più organi 1. Malattia severa (richiede ospedalizzazione)	<u>Entrambi i seguenti criteri:</u> 1. Disfunzione di singolo organo o multiorgano 2. Sintomi aggiuntivi*	<u>Interessamento multisistemico</u>

***Sintomi aggiuntivi: addominalgia, stato confusionale, congiuntivite, tosse, diarrea, cefalea, linfadenopatia, alterazione delle mucose, rash, faringodinia, edemi periferici, sincope, vomito**



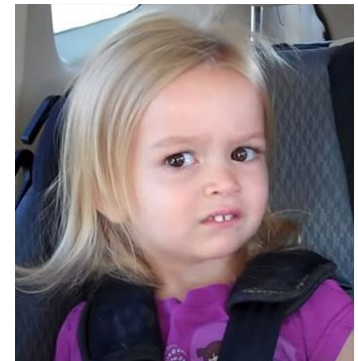
Definizione di caso di MIS-C (2)

	WHO	CDC	RCPCH	CPSP
Inflammazione	<p>Qualsiasi dei seguenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento PCR 2. Aumento VES 3. Aumento PCT 	<p>1 o più dei seguenti indici:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento PCR e/o VES e/o PCT e/o Il-6 e/o fibrinogeno e/o LDH e/o D-dimero 2. Linfopenia 3. Neutrofilia 4. Ipoalbuminemia 	<p>Tutti i seguenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento PCR 2. Linfopenia 3. Neutrofilia 	<p>CRP ≥ 50 mg/L e almeno 1:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ferritina >500 mcg/L 2. Piastrine <150 x10/L 3. Linfopenia <1.0 x10/L 4. Ipoalbuminemia 5. Neutrofilia
Link Covid19*	<p>Positività SARS-CoV2 in sierologia, RT-PCR o ricerca antigenica su tampone rino-faringeo o Contatto con Covid19 positivo</p>	<p>Positività SARS-CoV2 in sierologia, RT-PCR o ricerca antigenica su tampone rino-faringeo o Contatto con Covid19 positivo <u>nelle ultime 4 settimane</u></p>	<p>Non Necessario</p>	<p>Positività SARS-CoV2 in sierologia, RT-PCR o ricerca antigenica su tampone rino-faringeo o Contatto con Covid19 positivo <u>nelle ultime 4 settimane</u></p>



Definizione di caso di MIS-C (3)

	WHO	CDC	RCPCH	CPSP
Diagnosi di esclusione	<u>Escludere patologie infettive</u>	Escludere altre diagnosi	<u>Escludere patologie infettive</u>	Escludere altre diagnosi





Febbre persistente

Temperatura più elevata

Durata maggiore

rispetto a stati febbrili pediatrici associati ad altre
malattie

(comuni infezioni, m. reumatologico,
m. oncoematologiche, etc.)



Red Flags

Affected organ system	Symptoms	Frequency of involvement (%)
Mucosal	<u>Oral mucosa hyperaemia</u>	41
	<u>Red and/or cracked lips</u>	37–49
	<u>Strawberry tongue</u>	11–23
	<u>Lips and oral-cavity changes</u>	74
Ophthalmological	<u>Conjunctivitis</u>	32–83
Other	<u>Lymphadenopathy (cervical)</u>	19–61
	Extremity changes	8–52
Gastrointestinal	<u>Gastrointestinal symptoms</u>	60–100
	<u>Diarrhoea</u>	38–72
	<u>Vomiting</u>	51–68
	<u>Abdominal pain</u>	19–71
	Ascites	21
	Ileitis	9
	Colitis	4



Red Flags

Affected organ system	Symptoms	Frequency of involvement (%)
Respiratory	<u>Upper respiratory tract infection</u>	34
	<u>Lower respiratory tract infection</u>	22
Cardiovascular	<u>Shock</u>	40–80
Nervous system	<u>Neurological symptoms</u>	13–35
	Severe symptoms, including encephalopathy, stroke, central nervous system infection/demyelination, Guillain–Barré syndrome and acute cerebral oedema	3



Cosa fare nel sospetto di MIS-C?

- Tampone rino-faringeo RT-PCR per SARS-CoV2
- Esami ematochimici:

I livello → EGA, emocromo, glicemia, PCR, AST, ALT, bilirubina, azoto ureico, creatinina, Na, K, Cl, Ca, albumina



Se PCR \geq 5 mg/dL o VES \geq 40 mm/h

+

almeno 1 tra:

- Linfopenia ($< 1000/\mu\text{l}$)
- Piastrinopenia ($< 150.000/\mu\text{l}$)
- Neutrofilia
- Iponatriemia (Na < 135 mmol/L)
- Ipoalbuminemia

Il livello \rightarrow NT-proBNP e TnT, PCT, Ferritina, Trigliceridi, LDH, PT, PTT,
D-Dimero, Fibrinogeno, sierologia SARS-CoV2

Se disponibili: Citochine (IL-6, TNF) e striscio di sangue periferico (microangiopatia)

Linee guida italiane: amilasi, lipasi, proteine totali, albumina, CPK, gammaGT, C3, C4,

Esami strumentali: Rx torace, ECG, ecocardiogramma, ecografia addome

Se disponibili: Imaging SNC e PL



ECG	Ecocardiogramma	RX torace	Ecografia addome
<ul style="list-style-type: none">• Reperti aspecifici• Aritmia• Tachicardia	<ul style="list-style-type: none">• Funzione VSX depressa• Dilatazione/aneurisma coronarie• Rigurgito mitralico• Versamento pericardico	<ul style="list-style-type: none">• Piccole consolidazioni focali associate o meno ad atelettasia• Versamento pleurico	<ul style="list-style-type: none">• Versamento libero, ascite• Infiammazione intestinale e mesenterica• Ileite terminale• Adenite mesenterica<ul style="list-style-type: none">• Edema pericolecistico

Eventuale Imaging di II livello



TC torace	TC cardiaca	RM cardiaca	Colonscopia
Reperti simili a RX torace Opacizzazione a vetro smerigliato	Sospetto di aneursimi coronarici non visibili in ecocardiogramma	Più utile nel Follow up → dopo 2-6 mesi dalla diagnosi di MIS-C, soprattutto in casi di disfunzione ventricolo sx moderata.severa	Malattia intestinale severa



Red Flags

Affected organ system	Symptoms	Frequency of involvement (%)
Cardiovascular	Abnormal ST- or T-wave segment	22
	Prolonged QT interval	2
	Pericardial effusion	13–28
	<u>Decreased LVEF by echo</u>	31–58
	<u>Increased troponin</u>	68–95
	<u>Myocarditis</u>	36–87
	Coronary artery dilation on CT	27
	<u>Coronary artery aneurysm</u>	14–48
	Mild	22
	Moderate	7
Giant	1	
Respiratory	<u>Pleural effusion on CT</u>	20
	Lung involvement on CT (bilateral pulmonary consolidation and ground-glass opacity)	13



Esami microbiologici

- Sierologie virali (HBV, EBV, CMV, HIV)
- PCR virali (HCV, HHV-6, Parvovirus B19) su sangue
- Filmarray per virus respiratori su tampone rino-faringeo
- Emocolture per aerobi, anaerobi e miceti
- Urinocoltura



Criteri ospedalizzazione

□ Pazienti con sospetta MIS-C devono essere ricoverati in ospedale se presentano una o più caratteristiche:

1. Alterazione parametri vitali
2. Distress respiratorio
3. Deficit neurologici focali o alterazioni stato mentale
4. Evidenza di danno renale e/o epatico
5. Shock
6. Marcata elevazione indici flogosi (PCR ≥ 10 mg/dl)
7. Alterazioni ECG e/o NT-proBNP o troponina T



Gestione ospedaliera

- Nel sospetto di MIS-C vanno comunque avviati test diagnostici per escludere patologie infettive e non
- I pazienti con MIS-C richiedono un team multidisciplinare (reumatologo, cardiologo, infettivologo ed ematologo, eventualmente neurologo, nefrologo e gastroenterologo) che guidi l'iter terapeutico e il follow up



TERAPIA

- Attualmente non ci sono linee guida universali per la gestione terapeutica dei bambini con MIS-C
- Il trattamento va individualizzato in base alla clinica e ai riscontri laboratoristico – strumentali
- Non è previsto l'utilizzo di anti-virali



TERAPIA

1. Immunoglobuline IV 2 g/kg in unica somministrazione in almeno 12 ore.

In caso di paziente con deficit di pompa/alterazione del bilancio idrico, le IVIG devono essere somministrate in almeno 16-24 ore o in dose frazionata.

In caso di inefficacia/scarsa risposta deve essere considerata una seconda dose (consigliata dalle linee guida italiane)

NB: la somministrazione di Ig deve essere preceduta da valutazione cardiologica e stato idratazione

2. Glucocorticoidi:

- a) *metilprednisolone 1-2 mg/kg in 3 somministrazioni/ die con decalage in 2-3 settimane*
- b) *metilprednisolone 10-30 mg/kg (fino a max 1 g) in bolo 1 volta/die per 1-3 giorni, seguito da metilprednisolone/prednisone 2 mg/kg/die con decalage in 2-3 settimane*

*La scelta di (a) o (b) va valutata in base alla gravità del quadro clinico e/o del quadro di laboratorio: per linfoistiosi emofagocitica secondaria (*secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, SHLH*) o shock appare ragionevole il ricorso ai boli di steroide*



Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

Naïm Ouldali, MD, PhD^{1,2,3}, Julie Toubiana, MD, PhD^{4,5}, Denise Antona, MD⁶, et al Etienne Javouhey, MD, PhD^{7,8}, Fouad Madhi, MD⁹, Mathie Lorrot, MD, PhD¹⁰, Pierre-Louis Léger, MD, PhD¹¹, Caroline Galeotti, MD, PhD¹², Caroline Claude, MD¹³, Anaud Wiedemann, MD, PhD^{14,15}, Noémie Lachaume, MD¹⁶, Caroline Ovaert, MD, PhD^{17,18}, Morgane Dumortier, MD¹⁹, Jean-Emmanuel Kahn, MD, PhD²⁰, Alexis Mandelcwaig, MD²¹, Lucas Percheron, MD²², Blandine Biot, MD²³, Jeanne Bordet, MD²⁴, Marie-Laure Girardin, MD²⁵, David Dawei Yang, MD²⁶, Marion Grimaud, MD²⁷, Mehdi Oualha, MD, PhD²⁷, Slimane Allali, MD, PhD⁴, Fanny Bajolle, MD²⁸, Constance Beyler, MD²⁹, Ulrich Meinzer, MD, PhD^{1,30}, Michael Levy, MD, PhD³¹, Ana-Maria Paulet, MD³², Corinne Levy, MD^{2,33}, Robert Cohen, MD^{2,33}, Alexandre Belot, MD, PhD³⁴, Francois Anquouyant, MD, PhD^{26,35}, for the French Covid-19 Paediatric Inflammation Consortium

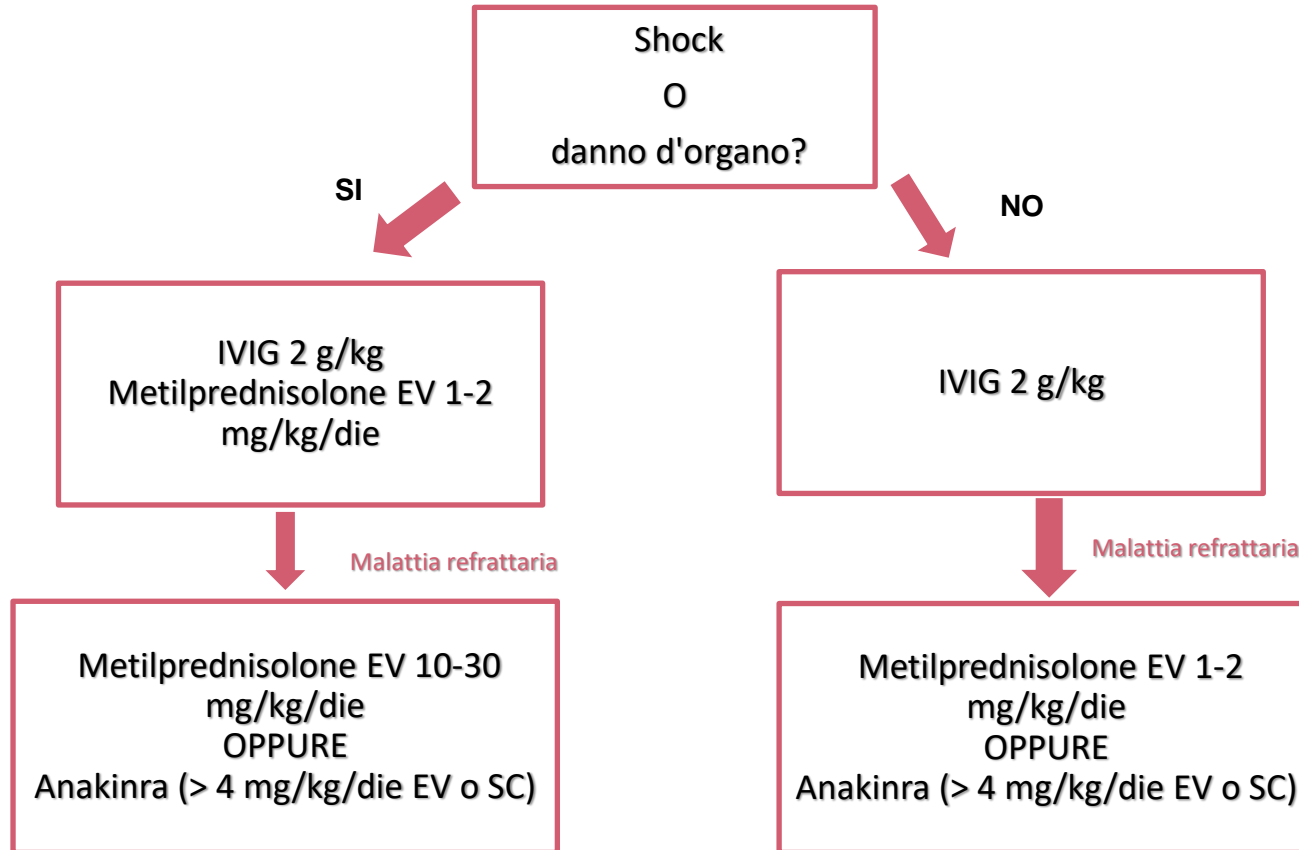
Author Affiliations [Article Information](#)

JAMA. 2021;325(9):855-864. doi:10.1001/jama.2021.0694

Results Among 181 children with suspected MIS-C, 111 fulfilled the World Health Organization definition (58 females [52%]; median age, 8.6 years [interquartile range, 4.7 to 12.1]). Five children did not receive either treatment. Overall, 3 of 34 children (9%) in the IVIG and methylprednisolone group and 37 of 72 (51%) in the IVIG alone group did not respond to treatment. Treatment with IVIG and methylprednisolone vs IVIG alone was associated with lower risk of treatment failure (absolute risk difference, -0.28 [95% CI, -0.48 to -0.08]; odds ratio [OR], 0.25 [95% CI, 0.09 to 0.70]; $P = .008$). IVIG and methylprednisolone therapy vs IVIG alone was also significantly associated with lower risk of use of second-line therapy (absolute risk difference, -0.22 [95% CI, -0.40 to -0.04]; OR, 0.19 [95% CI, 0.06 to 0.61]; $P = .004$), hemodynamic support (absolute risk difference, -0.17 [95% CI, -0.34 to -0.004]; OR, 0.21 [95% CI, 0.06 to 0.76]), acute left ventricular dysfunction occurring after initial therapy (absolute risk difference, -0.18 [95% CI, -0.35 to -0.01]; OR, 0.20 [95% CI, 0.06 to 0.66]), and duration of stay in the pediatric intensive care unit (median, 4 vs 6 days; difference in days, -2.4 [95% CI, -4.0 to -0.7]).



TERAPIA



Malattia refrattaria:
febbre persistente
e/o
danno d'organo
significativo)



TERAPIA

- In caso di segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale è utile considerare l'utilizzo di desametasone (10 mg/m²/die)

3. **Farmaci biologici** come terza linea (malattia resistente):

- Anakinra (2 mg/kg × 4/die max 100 mg ev)
→ il più sicuro tra i biologici negli stati iperinflammatori
- Tocilizumab (< 30 kg: 12 mg/kg ev, > 30 kg: 8 mg/kg ev)
→ È considerato nelle linee guida italiane
→ non è raccomandato dalle linee guida americane
- Infliximab (5 mg/kg/die in 200-500 mL di soluzione fisiologica in 2 ore ev)



- Protezione gastrica → PPI
- Antiaggregante → aspirina a basse dosi (3-5 mg/kg/die; max 81 mg/die) raccomandata a tutti, specialmente se anomalie coronariche e Z-score 2.5-10.0
 - Per almeno 6-8 settimane → fino a normalizzazione della conta piastrinica e delle arterie coronarie confermate a ≥ 4 settimane
- Anticoagulante: enoxaparina o warfarin se Z-score ≥ 10.0 , trombosi, FE $< 35\%$, in aggiunta all'aspirina
 - Fino ad almeno 2 settimane dalla dimissione (di più se CAAs, trombosi o disfunzione VSX)
 - Controindicazioni: sanguinamento attivo, rischio emorragico, piastrine $< 80.000/\mu\text{l}$

Eventuale terapia con **Eculizumab** → in caso di IRA e microangiopatia



Prognosi

- La prognosi e le complicanze a lungo termine sono ancora incerte
- Le principali complicanze a lungo termine descritte riguardano l'apparato cardiovascolare:
 - Aritmie (Blocchi AV nel 20% dei casi)
 - Miocardite → fibrosi e cicatrici miocardiche
 - Dilatazione ed aneurismi coronarici (20% dei casi)
 - Lieve depressione della funzione cardiaca (> diastolica) alla dimissione, che può persistere per 3-4 settimane (20-55% dei casi)
 - Scompenso cardiaco
- La maggior parte dei pazienti con coinvolgimento cardiaco recupera la funzione ventricolare con regressione degli aneurismi coronarici e risoluzione delle aritmie



Interessamento cardiaco

- I pazienti con alterazioni NT-proBNP e/o Troponina T vanno monitorati nel tempo fino alla normalizzazione e controllati in follow up
 - Valori elevati di BNP/NT-proBNP alla diagnosi correlano con alto rischio di disfunzione ventricolo sinistro
- ➔ BNP/NT-proBNP è influenzato da infiammazione e sovraccarico idrico
- ➔ Valori moderati e transitori di BNP/NT-proBNP alla diagnosi non necessariamente indicano un interessamento cardiaco



....indagini strumentali con focus cardiologico

- ECG va ripetuto almeno ogni 48 ore nei pazienti ospedalizzati e in follow up
- L' ecocardiogramma andrebbe ripetuto a distanza di 7-14 giorni e successivamente a 4-6 settimane dall'esordio di malattia. In caso di anomalie documentate alla diagnosi è necessaria rivalutazione dopo 1 anno.
- Nei casi di disfunzioni del ventricolo sinistro e/o aneurismi coronarici è necessaria rivalutazione ecocardiografica più frequente in funzione del grado di severità



Diagnosi differenziale

Comparison	Kawasaki disease	MIS-C
<i>Demographics</i>		
Age	6 months to 5 years	6–11 years
Sex	Male predominance (~1.5:1)	No apparent predominance
Race or ethnicity	Highest incidence in Japan, China, South Korea and Taiwan	Highest incidence in children of African and Hispanic heritage
<i>Pathogenesis</i>		
Trigger	Unknown but some data suggest possible preceding viral or bacterial infection	Onset ~3–6 weeks after SARS-CoV-2 exposure

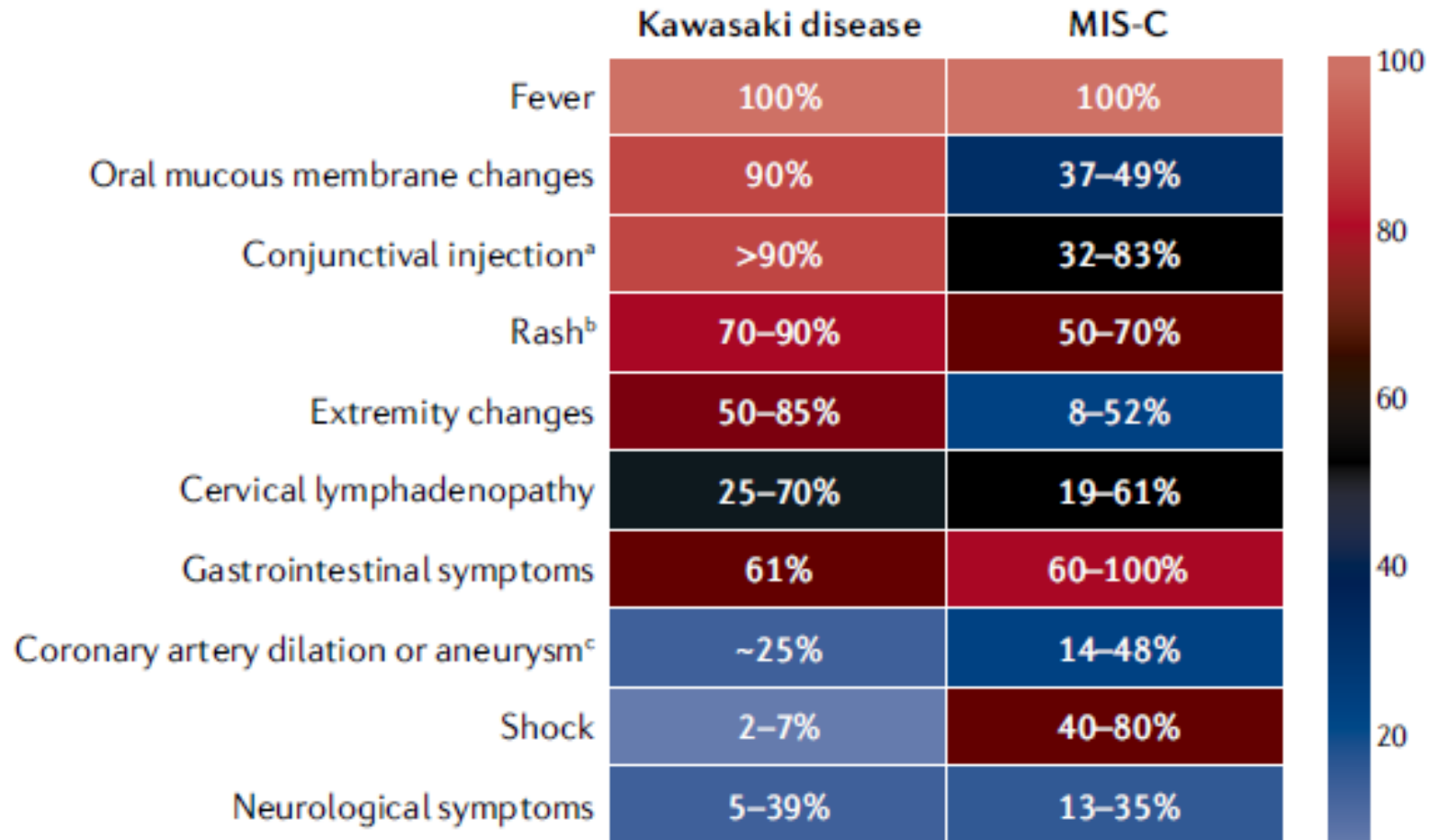


Diagnosi differenziale

Comparison	Kawasaki disease	MIS-C
<i>Immunological characteristics</i>		
Similarities	Enhancement of IL-1 β ⁺ neutrophils and immature neutrophils	
Differences	T cell activation by a conventional antigen	SARS-CoV-2 viral spike (S) protein acts like a superantigen, triggering a cytokine storm
	High levels of IL-17	High levels of IL-15, IFN γ in severe cases
	Relatively less frequent MAS-like cytokine profile	>50% of patients with MIS-C have a MAS-like cytokine phenotype
	Lymphopenia is rare	Lymphopenia
	Anti-SARS-CoV-2 IgG not reported	Anti-SARS-CoV-2 IgG



DD MIS-C e M. Kawasaki



Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison; Chetan Sharma 1,12 ✉, Madhusudan Ganigara 2,12, Caroline Galeotti3, Joseph Burns4, Fernando M. Berganza5, Denise A. Hayes6, Davinder Singh-Grewal7, Suman Bharath8, Sujata Sajjan9 and Jagadeesh Bayry; Nature Reviews, Rheumatology; <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9>



Diagnosi differenziale

Comparison	Kawasaki disease	MIS-C
<i>Clinical features</i>		
Similarities	Similar associations with fever, rash, cervical lymphadenopathy, neurological symptoms, extremity changes	
Differences	Relatively high incidence of conjunctival injection and oral mucous membrane changes	Relatively high incidence of gastrointestinal symptoms, myocarditis and shock, and coagulopathy
Trombocitopenia	+	++
Coagulopatia	+	+++











Diagnosi differenziale

Comparison	Kawasaki disease	MIS-C
<i>Management</i>		
Common	IVIg, glucocorticoids, acetylsalicylic acid	IVIg, glucocorticoids, acetylsalicylic acid
Rare	Infliximab, ciclosporin and anakinra	Anakinra, tocilizumab

- Alcuni bambini possono soddisfare i criteri completi o parziali per M. kawasaki
- Considerare MIS-C qualsiasi morte pediatrica con evidenza di infezione da SARS-CoV2



American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2

Lauren A. Henderson,¹  Scott W. Canna,² Kevin G. Friedman,¹ Mark Gorelik,³ Sivia K. Lapidus,⁴ 
Hamid Bassiri,⁵  Edward M. Behrens,⁵  Anne Ferris,⁶ Kate F. Kernan,⁷ Grant S. Schulert,⁸  Philip Seo,⁹
Mary Beth F. Son,¹ Adriana H. Tremoulet,¹⁰ Rae S. M. Yeung,¹¹  Amy S. Mudano,¹² Amy S. Turner,¹³ 
David R. Karp,¹⁴  and Jay J. Mehta⁵




DEBATE

Open Access

Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics



Marco Cattalini^{1,2**} , Andrea Taddio^{3,4†}, Claudia Bracaglia⁵, Rolando Cimaz⁶, Sara Della Paolera⁴, Giovanni Filocamo⁷, Francesco La Torre⁸, Bianca Lattanzi⁹, Alessandra Marchesi¹⁰, Gabriele Simonini¹¹, Gianvincenzo Zuccotti¹², Fiammetta Zunica², Alberto Villani^{10†}, Angelo Ravelli^{1,3†} and on behalf of the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics



TAKE HOME MESSAGES

- Pensare alla MIS-C in casi di febbre persistente e/o dolore addominale in paziente con pregressa infezione da SARS-CoV2
- Avviare tempestivamente l'iter diagnostico nei casi sospetti → rapida evoluzione clinica verso quadri critici che richiedono terapia intensiva
- Procedere il prima possibile con la terapia → migliore prognosi



Grazie per la vostra
attenzione!



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

