

# Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)

Dott. **Valerio Maniscalco**, Medico Specializzando Università di Firenze  
Dott.ssa **Vincenza Mastrolia**, Pediatra Reumatologa AOU Meyer



## DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

La **MIS-C**, anche nota come *Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS)*, è una malattia infiammatoria sistemica rara, ma potenzialmente letale associata temporalmente all'infezione da SARS-CoV-2. [1] Si tratta di una complicanza post-infettiva (quindi non causata direttamente dal virus) che si sviluppa nella maggior parte dei casi entro le 6 settimane dal contagio. Colpisce bambini di ogni età con un'incidenza stimata di circa 3 casi ogni 10.000 infezioni, maggiore nella fascia d'età fra gli 8 e gli 11 anni. [2]

## PATOGENESI

La patogenesi della malattia ancora non è ancora del tutto chiara. È stato ipotizzato un ruolo patogenetico delle IgG specifiche nei confronti del virus la cui produzione risulta temporalmente associata allo sviluppo della sintomatologia sistemica. Una seconda ipotesi attribuirebbe la genesi della tempesta citochinica responsabile della sindrome iper-infiammatoria ad una iperproduzione paradossa di interferone di tipo I e III. [3]

## CRITERI DIAGNOSTICI

Esistono diverse definizioni di malattia stilate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [1], dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [4] e dal Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) [5] (vedi *tabella 1*), che in gran parte si sovrappongono e si possono sintetizzare con la presenza di:

- Febbre da almeno 24 ore;
- Interessamento multiorgano: cardiocircolatorio, gastrointestinale, ematologico, neurologico, mucocutaneo, epatico, respiratorio, renale;
- Evidenza laboratoristica di infiammazione sistemica;
- Evidenza laboratoristica (con tampone o sierologia) o anamnestica di infezione da SARS-CoV-2;
- Esclusione di una causa infettiva responsabile del quadro clinico.

	RCPCH	CDC	OMS
ETÀ	Qualsiasi età pediatrica	< 21 anni	0-19 anni
FEBBRE	Febbre persistente ( $\geq 38,5^{\circ}$ )	Temperatura $\geq 38^{\circ}$ o sensazione soggettiva di febbre di durata > 24 ore	Febbre > 3 giorni
COINVOLGIMENTO SISTEMICO	Entrambi i seguenti: 1. segni di disfunzione di singolo organo o multiorgano; 2. caratteristiche cliniche tipiche: dolore addominale, congiuntivite, manifestazioni mucocutanee, diarrea, vomito, edema delle estremità, linfadenopatia, sintomi respiratori, sincope, cefalea, confusione	Entrambi i seguenti: 1. disfunzione di almeno due organi; 2. malattia grave (ospedalizzazione)	Almeno due dei seguenti: 1. rash, congiuntivite, manifestazioni mucocutanee; 2. ipotensione o shock; 3. coinvolgimento cardiaco (disfunzione miocardica, pericardite, valvulopatia, coronarite, incremento di troponina/proBNP); 4. coagulopatia; 5. sintomatologia gastrointestinale acuta
INFIAMMAZIONE	Tutti e tre i seguenti: 1. neutrofilia; 2. incremento della PCR; 3. linfopenia	Uno o più dei seguenti: 1. $\uparrow$ PCR 2. $\uparrow$ VES 3. $\uparrow$ fibrinogeno 4. $\uparrow$ PCT 5. $\uparrow$ D-dimero 6. $\uparrow$ ferritina 7. $\uparrow$ LDH 8. $\uparrow$ IL-6 9. neutrofilia 10. linfopenia 11. ipoalbuminemia	Incremento degli indici di infiammazione, compreso uno dei seguenti: 1. PCR 2. VES 3. PCT
ASSOCIAZIONE CON INFEZIONE DA SARS-CoV-2	PCR negativa o positiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR o test antigenico positivo;</li> <li>• sierologia positiva;</li> <li>• storia di contatto con soggetto con COVID-19 nelle 4 settimane precedenti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR o test antigenico positivo;</li> <li>• sierologia positiva;</li> <li>• probabile contatto con soggetto con COVID-19</li> </ul>
ESCLUSIONE DI	Causa infettiva	Diagnosi alternative	Causa infettiva

**Tabella 1.** Criteri diagnostici della MIS-C secondo RCPCH (Royal College of Paediatrics and Child Health, June 2020), CDC (Centers for Disease Control and Prevention, May 2020) e OMS (World Health Organization, May 2020)

## ANAMNESI E VALUTAZIONE CLINICA IN PRONTO SOCCORSO

### ANAMNESI:

- Storia infettiva e stato vaccinale: **contatto con soggetti COVID-19 positivi** nelle settimane precedenti; **stato vaccinale** per SARS-CoV-2; storia di **pregressa infezione SARS-CoV-2**.
- Patologica remota: indagare con attenzione eventuali patologie **cardiovascolari** e **neurologiche** pre-esistenti.

### CLINICA:

- **Parametri vitali:** frequenza cardiaca, Frequenza Respiratoria, saturazione d'ossigeno (SpO<sub>2</sub>), Pressione arteriosa, Temperatura corporea.
- Valutazione di **segni/sintomi di infiammazione sistemica:** rash cutaneo, lingua a fragola, cheilite, congiuntivite non secretiva, sintomatologia gastrointestinale (dolore addominale/diarrea/vomito), linfadenopatia, porpora, ecchimosi, edemi declivi, artro-mialgia/artrite.
- Valutazione di **segni/sintomi respiratori:** segni di distress respiratorio, rinite, faringite, tosse, dolore toracico.
- Valutazione di segni/sintomi di **ipoperfusione periferica:** estremità fredde, oliguria, tempi di refill > 2 secondi, polsi periferici iposfigmici.
- Valutazione di stato e obiettività **neurologica:** irritabilità, sopore, confusione, cefalea, segni meningei, fontanella anteriore rilevata.

### ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI

- **Esami di laboratorio:** emocromo, transaminasi, creatinina, LDH, CK, PCR, VES, PCT, fibrinogeno, PT, aPTT, D-dimero, proBNP, troponina, ferritina, albumina, EGA, sierologia per SARS CoV-2, esame delle urine.
- **Esami di completamento infettivologici** (al fine di escludere una causa infettiva): emocoltura e, in base alla presentazione clinica, eventuale tampone nasale per virus respiratori.
- **ECG ed Ecocardiogramma:** al fine di valutare anomalie di conduzione cardiaca, funzionalità e cinetica cardiaca, apparato valvolare, eventuale presenza di versamento pericardico o di alterazioni coronariche.
- **Valutazione anestesiológica:** in caso di evidenza di importante alterazione dei parametri vitali, della funzionalità cardiaca, dello stato neurologico.
- **Ecografia addome:** in caso di sintomatologia gastrointestinale che possa mimare il quadro di un addome acuto, al fine di identificare l'eventuale presenza di epatosplenomegalia o versamento peritoneale o per escludere altre cause di dolore addominale.
- **RX torace:** in caso di sintomi respiratori.

### TERAPIA

Non esistono evidenze sufficienti a stabilire il miglior approccio terapeutico al paziente con MIS-C. È importante sottolineare che lo spettro clinico della PIMS-TS descritto in letteratura e nell'esperienza clinica è molto variabile per gravità. Il miglior intervento terapeutico andrà quindi deciso valutando la storia clinica del singolo paziente.

Nella maggior parte dei casi i pazienti MIS-C sono finora stati trattati con i presidi terapeutici di solito utilizzati per i pazienti con *Sindrome di Kawasaki ad alto rischio*.

Le terapie principali sono **immunoglobuline per via endovenosa (IVIG)**, **glucocorticoidi ev** e **anakinra** (vedi *tabella 2*) [6] [7], la cui associazione e timing devono essere definiti dallo specialista reumatologo. In casi selezionati, associare le terapie complementari (vedi *tabella 3*) in accordo con lo specialista,

## IVIG

Ig e.v. 2 g/kg (max 70-80 g) in unica somministrazione in almeno 12 ore.

In caso di paziente con deficit di pompa/alterazione del bilancio idrico le Ig e.v. devono essere somministrate in almeno 16-24 ore, o alternativamente deve essere considerata l'ipotesi di frazionare la dose totale in due somministrazioni.

In caso di inefficacia/scarsa risposta deve essere considerata l'opportunità di somministrare una seconda dose di Ig e.v.

## GLUCOCORTICOIDI

Da somministrare insieme alle IVIG in caso di coinvolgimento cardiaco, malattia severa, elementi clinico/laboratoristici di sHLH.

1. **Metilprednisolone** 2 mg/kg ev in 2-3 dosi/die.
2. **Metilprednisolone** 30 mg/kg ev fino ad un massimo di 1 g in bolo una volta al giorno per 1-3 giorni, seguito da Metilprednisolone/Prednisone secondo giudizio clinico.
3. In caso di segni di coinvolgimento SNC utile considerare l'utilizzo di **desametasone** (10 mg/m<sup>2</sup>/die).

La scelta tra la prima e seconda opzione va valutata in base alla gravità del quadro clinico e/o del quadro di laboratorio. In particolare, in caso di elementi clinico-laboratoristici di sHLH o in caso di shock appare ragionevole il ricorso ai boli di steroide.

La durata della terapia varia in base alla risposta clinica.

## FARMACI BIOTECNOLOGICI

In caso di scarsa risposta entro 48 ore dall'inizio del trattamento di prima scelta **oppure in caso di quadro clinico particolarmente grave anche all'esordio (es. segni di sHLH, shock o miocardite con grave deficit di pompa)** può trovare indicazione l'utilizzo di:

### **Anakinra:**

- 4-6 mg/kg/die per via *sottocutanea* 1 volta/die.
- 2 mg/kg/dose per 4 somministrazioni max 100 mg/dose e.v. (diluito in soluzione fisiologica e somministrato in max 1 ora oppure)
- *in infusione continua* alla dose di 2 mg/kg dose d'attacco (in bolo) seguita da una dose di 10 mg/Kg/die (la fiala di Anakinra ha una stabilità di circa 6 ore) per un dosaggio complessivo giornaliero di 12 mg/kg/die (dose massima giornaliera di 400 mg).

## TERAPIE COMPLEMENTARI

- **Copertura antibiotica ad ampio spettro** in attesa del risultato delle emocolture: ceftriaxone 100 mg/kg/die. Eventuale modifica o sospensione prima del risultato emocolture da concordare con i colleghi infettivologi.
- **ASA 5 mg/kg/die** in unica somministrazione per os per almeno 6-8 settimane in caso di evidenza di interessamento coronarico.
- **Inibitore di pompa protonica** se necessario.
- **Profilassi/terapia antitrombotica**: Sebbene non vi sia alcuna evidenza per l'età pediatrica, è noto che i pazienti adulti con COVID-19 presentano alto rischio di complicanze tromboemboliche. Data l'intensità della risposta infiammatoria in corso di MIS-C questo rischio potrebbe essere incrementato anche nei bambini. Appare pertanto ragionevole applicare in tutti i bambini con MIS-C le raccomandazioni ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), secondo le quali la stratificazione del rischio dovrebbe essere effettuata sulla base del D-Dimero e di altri noti fattori protrombotici (es. catetere venoso centrale, >12 anni, neoplasie maligne, ricovero in terapia intensiva).

In caso di valori di D-Dimero > 5X normali e/o presenza di altri fattori protrombotici noti: **profilassi anti-trombotica** con eparine a basso peso molecolare (es. Enoxaparina sodica 100 U/kg X2/die)

In caso di presenza di **aneurismi** delle coronarie per la terapia anticoagulante valgono le indicazioni al trattamento secondo American Heart Association [8].

**ECULIZUMAB ENDOVENA**  
secondo indicazione specialistica.

Il suo utilizzo deve essere valutato in caso di presenza di **insufficienza renale acuta** (IRA) e **schistociti** allo striscio, per l'ipotesi di Sindrome Uremico-emolitica acuta/microangiopatia trombotica

**Tabella 3.** Schemi terapeutici integrativi per la MIS-C (Henderson LA, 2022; Cattalini M, 2021)

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19*. May 2020. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
2. Payne AB, et al; MIS-C Incidence Authorship Group. *Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among US persons infected with SARS-CoV-2*. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2116420.
3. Rowley AH. *Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children*. *Nat Rev Immunol*. 2020 Aug;20(8):453-454
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Emergency preparedness and response: health alert network*. May 2020. URL: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
5. Royal College of Paediatrics and Child Health. *Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19*. June 2020. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>.
6. Henderson LA 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 3*. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Feb 3
7. Cattalini M, et al. *Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. 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*. *Ital J Pediatr*. 2021 Feb 8;47(1):24
8. McCrindle BW, et al. *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association*. *Circulation*. 2017;135(17):e927-99

*Revisionata da Prof. Gabriele Simonini, pediatra reumatologo AOU Meyer - marzo 2022*

**QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO, MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO**

Vai all'archivio  
newsletter  
SIMYoung



[www.meyer.it/simulazione](http://www.meyer.it/simulazione)