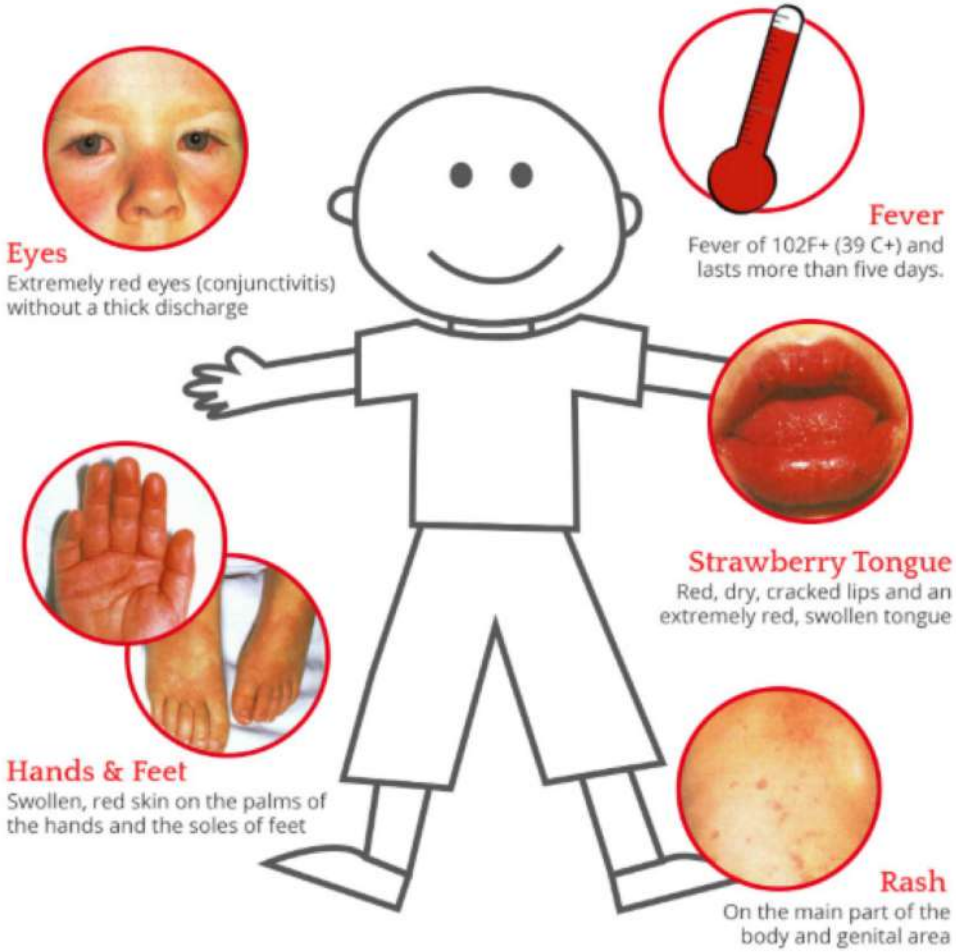
Νόσος Kawasaki: Νεότερα Θεραπευτικά Δεδομένα

Λ. Φώτης
Παιδίατρος – Παιδορευματολόγος
Ακαδημαϊκός Υπότροφος Παιδιατρικής Ρευματολογίας
Γ’ Παιδιατρική κλινική, ΠΓΝ ‘’ΑΤΤΙΚΟΝ’’

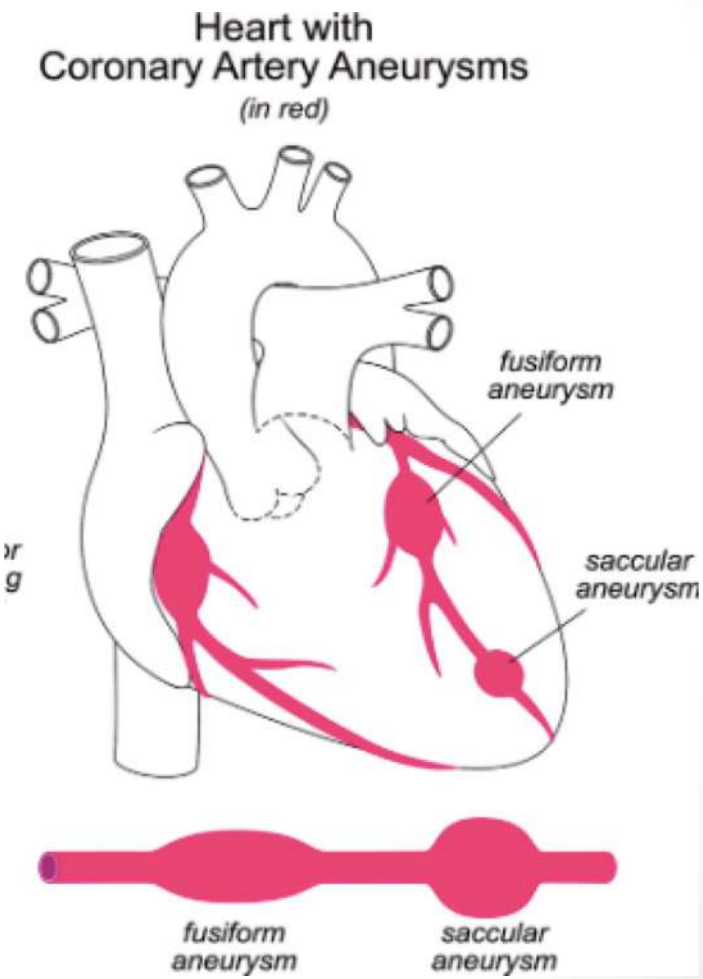
Δεν έχω σύγκρουση συμφερόντων

Νόσος Kawasaki



Νόσος Kawasaki

- IVIG
- Ασπιρίνη
- Κορτικοστεροειδή
- Infliximab
- Etanercept
- Cyclosporin A
- Anakinra



IVIG – Ενδοφλέβια γ - σφαιρίνη

THE LANCET

Furusho et al. **High dose Intravenous Gammaglobulin for Kawasaki disease.** Lancet. 1984 Nov 10;2(8411):1055-8.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Newburger et al. **The Treatment of Kawasaki Syndrome with Intravenous Gamma Globulin.** N Engl J Med. 1986 Aug 7;315(6):341-7.

IVIG – Ενδοφλέβια γ - σφαιρίνη

Δόση 2 gr/kg + Aspirin (> 30 mg/kg)

Στεφανιαία ανευρύσματα

2-3 εβδομάδες και 4-6 εβδομάδες

- IVIG <1 g/kg----------→ 18.1 και 13.5%
- IVIG 1 to 1.2 g/kg ----------→ 15.7 και 9.7%
- IVIG 1.6 g/kg ----------→ 8.6 και 6.3%
- IVIG 2 g/kg ----------→ 4.8 και 3.8%

Με ασπιρίνη μόνο ----------→ 23 – 27%

J Pediatr 1997;131(6):888-93

IVIG – Ενδοφλέβια γ - σφαιρίνη

- IVIG 400 mg/kg για 5 ημέρες
- Έχει εγκαταλειφθεί καθότι η χορήγηση 2 gr/kg εφάπαξ είναι πιο αποτελεσματική

N Engl J Med. 1991 Jun 6;324(23):1633-9.

Aspirin

Καμία διαφορά μεταξύ 30 - 50 και 80 – 100 mg/kg στην επίπτωση εμφάνισης ανευρυσμάτων

Pediatrics 1995 Dec;96(6):1057-61.

Aspirin

Είναι απαραίτητη η συγχορήγηση ασπιρίνης σε μέτρια ή υψηλή δόση;

Δεν υπάρχει μελέτη που να απαντά ακριβώς το ερώτημα

Αναδρομική μελέτη με χρήση μόνο IVIG χωρίς αντιφλεγμονώδη δόση ασπιρίνης

Επίπτωση ανευρυσμάτων 4.4%

Pediatrics. 2004;114(6):e689

Aspirin

Είναι απαραίτητη η συγχορήγηση ασπιρίνης σε μέτρια ή υψηλή δόση;

2 Αναδρομικές μελέτες

- Σύγκριση: IVIG + ασπιρίνης σε **υψηλή ή χαμηλή δόση**
- **Καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων στην πρόληψη στεφανιαίων ανευρυσμάτων**

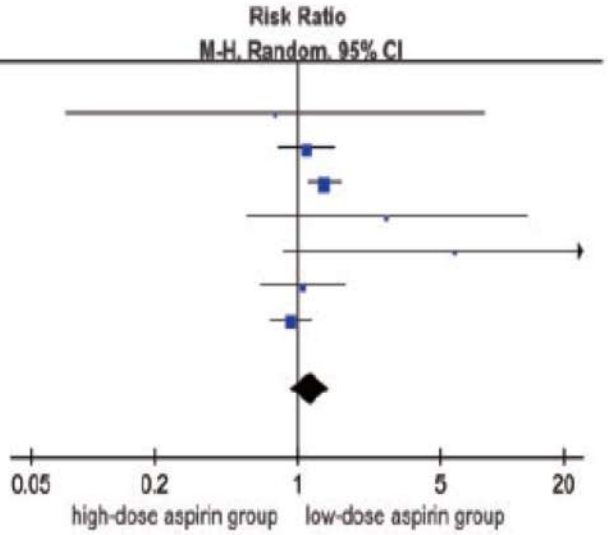
PLoS One. 2015;10(12):e0144603
Pediatrics. 2017;139 (6):e20170098

What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? A meta-analysis

FIG. 1 Rate of coronary artery abnormalities identified in meta-analysis of eight studies using random-effects model

Study or Subgroup	high-dose aspirin Events	Total	low-dose aspirin Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Frank T 2002	0	24	0	46		Not estimable	2002
Rahbarimanesh2014	1	27	2	42	0.8%	0.78 [0.07, 8.17]	2014
Ho-Chang Kuo 2015	52	305	84	546	22.2%	1.11 [0.81, 1.52]	2015
Gi Beom Kim 2016	1968	7947	93	509	32.1%	1.36 [1.12, 1.64]	2016
Dhanrajani2017	6	131	2	119	1.8%	2.73 [0.56, 13.24]	2017
G. Amarilyo 2017	48	196	1	24	1.2%	5.88 [0.85, 40.67]	2017
Huang2017	15	86	136	827	13.5%	1.06 [0.65, 1.72]	2017
Dallaire 2017	174	848	81	365	28.3%	0.92 [0.73, 1.17]	2017
Total (95% CI)		9564		2478	100.0%	1.15 [0.93, 1.43]	
Total events	2264		399				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.03$; $Chi^2 = 10.59$, df = 6 (P = 0.10); $I^2 = 43\%$
Test for overall effect: Z = 1.30 (P = 0.19)



Test for overall effect, RR, 1.15; 95% CI: 0.93, 1.43; $P = 0.19$.

- Καμία διαφορά μεταξύ χαμηλής και υψηλής δόσης ασπιρίνης στην εμφάνιση βλαβών στα στεφανιαία
- Υψηλή δόση λιγότερες ημέρες πυρετού αλλά ίδιες μέρες νοσηλείας

Rheumatology 2020;0:1–8

Κορτικοστεροειδή

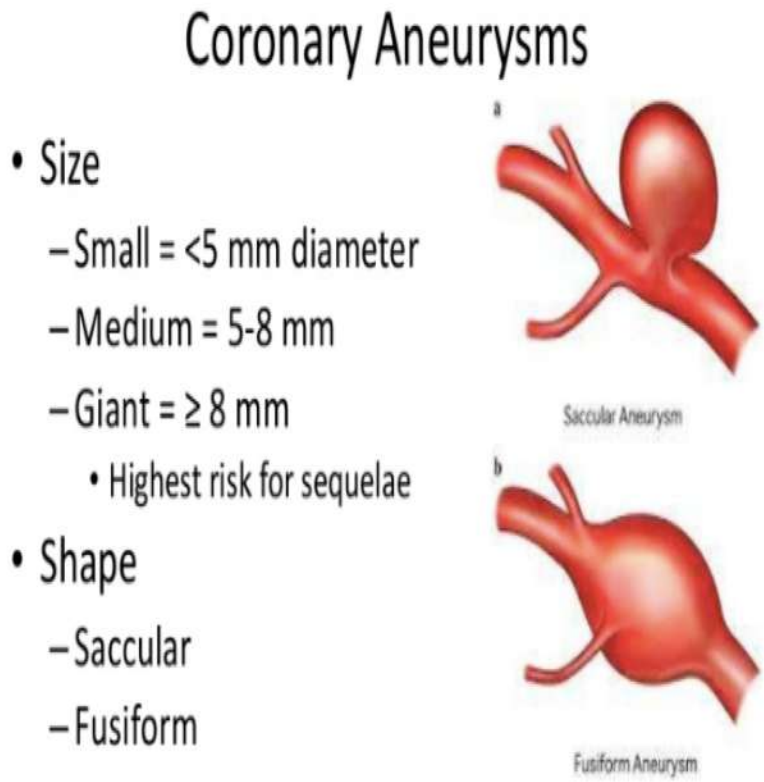
Πρεδνιζολόνη per os

2 – 3 mg/kg για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια

1.5 mg/kg για 2 εβδομάδες

11/17 ασθενείς ανέπτυξαν ανευρύσματα

Κορτικοστεροειδή + Aspirin 0/7



Pediatrics 1979 Feb;63(2):175-9

Κορτικοστεροειδή

Source, Year	Use of Aspirin, mg/kg/d	Preparation of CORT	Use of CORT, mg/kg/d	Duration of CORT Therapy, d	Use of IVIG, g/kg/d	IVIG Dose, No.	Criteria of CAA	Incidence of CAA in Each Group, No. (%)
Kobayashi et al,[30] 2013	30	PRED	2	Defervescence	1 or 2	1	Japanese criteria[11]	Res CORT: 12 (15); IVIG: 21 (15)
Teraguchi et al,[29] 2013	30	IVMP	30	3	2	1	Japanese criteria[11]	Res CORT: 1 (7.1); IVIG: 3 (11)
Kobayashi et al,[28] 2012	30	PRED	2	Defervescence	2	1	Japanese criteria[11]	CORT + IVIG: 4 (3.3); IVIG: 28 (23.1)
Ogata et al,[27] 2012	30	IVMP	30	1	2	1	*z* score[13]	CORT + IVIG: 2 (9); IVIG: 10 (38.5)
Kobayashi et al,[26] 2009 unselected patients	30	PRED	2	Defervescence	1 or 2	2 or 1	Japanese criteria[11]	CORT + IVIG: 2 (2); IVIG: 30 (3.3)
Kobayashi et al,[26] 2009 high-risk patients	30	PRED	2	Defervescence	1 or 2	2 or 1	Japanese criteria[11]	CORT + IVIG: 2 (4.2); IVIG: 25 (8.4)
Okada et al,[25] 2009	30	IVMP	30	1	2	1	*z* score[13]	CORT + IVIG: 15 (24.2); IVIG: 15 (46.9)
Ogata et al,[24] 2009	30	IVMP	30	3	2	1	Japanese criteria[11]	Res CORT: 0; IVIG: 3 (21.4)
Miura et al,[23] 2008	-	IVMP	30	3	2	1	Japanese criteria[11]	Res CORT: 2 (28.6); IVIG: 2 (25)
Furukawa et al,[22] 2008	30	IVMP	30	3	1-2	3	Japanese criteria[11]	Res CORT: 5 (11.4); IVIG: 2 (10.5)
Newburger et al,[21] 2007	80-100	IVMP	30	1	2	1	Japanese criteria or *z* score[11,13]	CORT + IVIG: 15 (14.9); IVIG: 18 (18.4)
Inoue et al,[20] 2006	30	PRED	2	Defervescence	1	2	Japanese criteria[11]	CORT + IVIG: 2 (2.2); IVIG: 10 (11.4)
Jibiki et al,[19] 2004	30	DEXA	0.3	3	0.4 or 0.5	4 or 5	Japanese criteria[11]	CORT + IVIG: 2 (4.3); IVIG: 2 (4.3)
Okada et al,[18] 2003	30	PRED	2	Defervescence	1	2	Japanese criteria[11]	CORT + IVIG: 0; IVIG: 0
Sundel et al,[17] 2003	20-25	IVMP	30	1	2	1	*Z* score[13]	CORT + IVIG: 0; IVIG: 1 (4.8)
Hashino et al,[16] 2001	30	IVMP	20	3	1	1	Japanese criteria[11]	Res CORT: 4 (44.4); IVIG: 5 (62.5)
Shinohara et al,[15] 1999	30	PRED	2	Defervescence	0.2-0.4	5	Japanese criteria[11]	CORT + IVIG: 1 (1.6); IVIG: 6 (24)

RAISE (Randomized controlled trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for KD)

Προοπτική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη

Επιλογή ασθενών με υψηλό Kobayashi score (258 ασθενείς)

IVIG + Aspirin + IV Prednisolone (2 mg/kg)

vs IVIG + Aspirin

Προσβολή στεφανιαίων 3% vs 23% στις 4 εβδομάδες

Μειωμένη ανάγκη για επιπλέον θεραπεία 13 vs 40%

Risk factor	Points
Sodium ≤133 mmol/L	2
AST ≥100 international units/L	2
Days of illness at initial treatment ≤4	2
Percent neutrophils ≥80%	2
CRP ≥10 mg/dL	1
Age in months ≤12 months	1
Platelet counts ≤30.0 x 10^4/mm^3	1

Lancet. 2012 Apr 28;379(9826):1613-20

Post - RAISE

Προοπτική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη

Επιλογή ασθενών με υψηλό Kobayashi score (871 ασθενείς)

+ Ασθενείς με Στεφανιαία Ανευρύσματα κατά τη διάγνωση

IVIG + Aspirin + IV Prednisolone (2 mg/kg)

vs IVIG + Aspirin

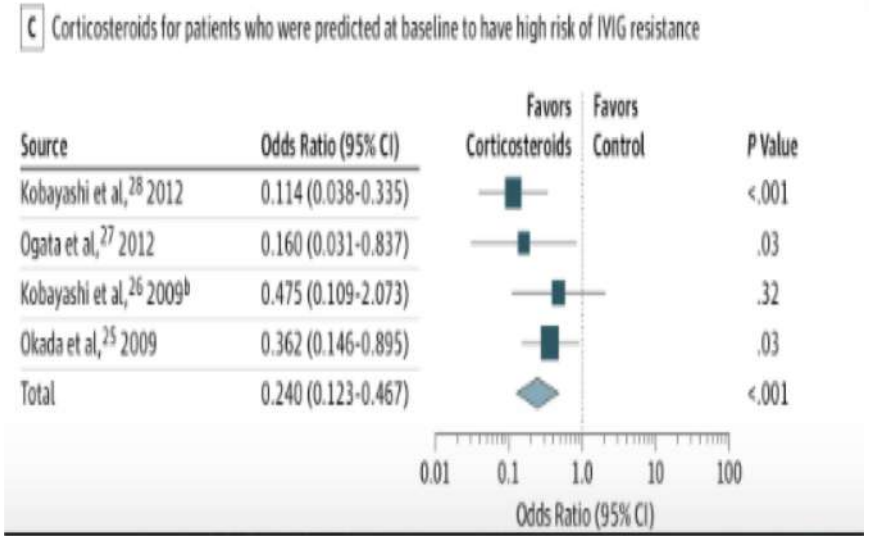
- **Προσβολή στεφανιαίων 3.8% στις 4 εβδομάδες (Παρόμοιο με RAISE)**
- **Μειωμένη ανάγκη για επιπλέον θεραπεία 18% vs 40%**
- **Μείωση του Z – score σε ασθενείς με προσβολή στεφανιαίων στη διάγνωση**

Lancet Child Adolesc Health. 2018 Dec;2(12):855-862

From: **Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention : A Systematic Review and Meta-analysis**

JAMA Pediatr. 2016;170(12):1156-1163. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.2055

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αντοχής στην IVIG η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών στο αρχικό σχήμα μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίων ανευρυσμάτων



Date of download: 5/1/2019

Copyright © 2016 American Medical Association. All rights reserved.

From: **Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention : A Systematic Review and Meta-analysis**

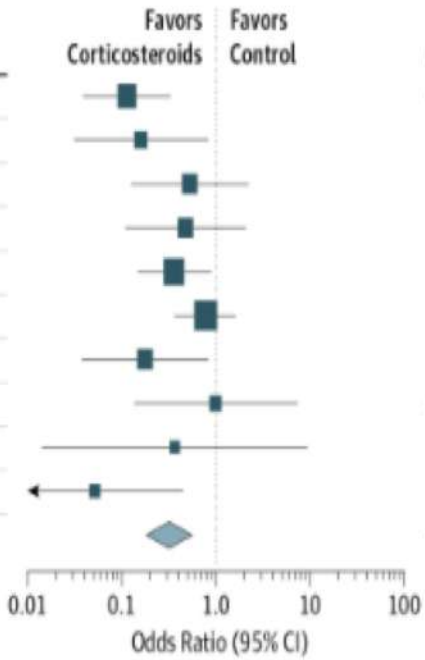
JAMA Pediatr. 2016;170(12):1156-1163. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.2055

Η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών με την IVIG σαν αρχική θεραπεία:

- **Μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίων ανευρυσμάτων**

A Corticosteroids plus IVIG as initial therapy vs initial IVIG (mean [SD] duration of illness, 4.7 [1.6] d, n = 2363)

Source	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Kobayashi et al,[28] 2012	0.114 (0.038-0.335)	<.001
Ogata et al,[27] 2012	0.160 (0.031-0.837)	.03
Kobayashi et al,[26] 2009[a]	0.535 (0.126-2.268)	.40
Kobayashi et al,[26] 2009[b]	0.475 (0.109-2.073)	.32
Okada et al,[25] 2009	0.362 (0.146-0.895)	.03
Newburger et al,[21] 2007	0.775 (0.366-1.641)	.51
Inoue et al,[20] 2006	0.177 (0.038-0.834)	.03
Jibiki et al,[19] 2004	1.000 (0.135-7.419)	>.99
Sundel et al,[17] 2003	0.369 (0.014-9.639)	.55
Shinohara et al,[15] 1999	0.052 (0.006-0.459)	.01
Total	0.320 (0.183-0.560)	<.001



Date of download: 5/1/2019

Copyright © 2016 American Medical Association. All rights reserved.

Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children (Review)

Μειωμένη επίπτωση εμφάνιση Στεφανιαίων ανευρυσμάτων

A. Μεγαλύτερο όφελος σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αντοχής στην IVIG
B. Μεγαλύτερο όφελος αν χρησιμοποιηθεί παρατεταμένο σχήμα και όχι μόνο μια δόση

- Μειωμένη διάρκεια συμπτωμάτων
- Ταχύτερη διόρθωση δεικτών φλεγμονής
- Μείωση χρόνου νοσηλείας

Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews

Cochrane Database Syst Rev 2017 Jan 27;1:CD011188

Αντοχή στην IVIG - Scores

	Kobayashi rating		Egami rating		Sano rating	
Categories	Criteria	Points:	Criteria	Points:	Criteria	Points:
Age	≤ 12 months	1	<6 months	1	-	-
Illness onset	≤ 4 days	2	< 4 days	1	-	-
Platelet count	≤ 30 x 10^{10}/L	1	≤ 30 x 10^{10}/L	1	-	-
CRP	≥ 10 mg/dL	1	≥ 8 mg/dL	1	≥ 7 mg/dL	1
AST	≥ 100 IU/L	2	-	-	≥ 200 IU/L	1
ALT	-	-	≥ 80 IU/L	2	-	-
Sodium	≤ 133 mol/L	2	-	-	-	-
% Neutrophils	≥ 80%	2	-	-	-	-
TB	-	-	-	-	≥ 0.9 mg/dL	1

Σε πληθυσμούς εκτός Ιαπωνίας έχουν χαμηλή ευαισθησία αλλά υψηλή ειδικότητα

J Pediatr 2011 May;158(5):831-835.e3

Ασθενείς υψηλού κινδύνου

- Διάταση στεφανιαίων στη διάγνωση ή παρουσία περιφερικών ανευρυσμάτων
- Ηλικία <12 μηνών
- Shock
- Σύνδρομο Ενεργοποίησης Μακροφάγων
- Kobayashi score > 5
- Σημεία αντοχής 48 h μετά την έγχυση IVIG

European Consensus Based Recommendations (SHARE)

Rheumatology (Oxford). 2019 Apr 1;58(4):672-682

European Consensus Based Recommendations (SHARE)

Σχήμα 1

IV Μεθυλπρεδνιζολόνη 0.8 mg/kg x 2 για 5 - 7 ημέρες ή μέχρι ομαλοποίησης της CRP και μετά

per os Πρεδνιζόνη/Πρεδνιζολόνη 2 mg/kg/day

Σχήμα 2

IV Μεθυλπρεδνιζολόνη 10-30 mg/kg (max 1g/ημέρα) για 3 ημέρες και μετά

per os Πρεδνιζόνη/Πρεδνιζολόνη 2 mg/kg/day μέχρι την 7 ημέρα ή μέχρι ομαλοποίησης της CRP

Σταδιακή μείωση της επόμενες 2 – 3 εβδομάδες

Rheumatology (Oxford). 2019 Apr 1;58(4):672-682

Anti – TNF – α - Infliximab

- Αποτελεσματικό στον έλεγχο των συμπτωμάτων ως θεραπεία 3ης εκλογής μετά από 2 δόσεις IVIG
- Αποτελεσματικό ως θεραπεία μετά από 1 δόση IVIG – Ισοδύναμο της 2ης δόσης IVIG
- Υψηλά ποσοστά επιτυχίας 80-90%

J Pediatr. 2005 May;146(5):662-7
J Pediatr. 2008 Dec;153(6):833-8
J Pediatr. 2011 Apr;158(4):644-649
J Rheumatol 2012;39;864-867
J Pediatr. 2014;164(5):1128

Anti – TNF – α - Infliximab

Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial

- **IVIG + aspirin + Infliximab ή placebo ως αρχική θεραπεία**

Καμία διαφορά ως προς την αντοχή στην IVIG

Μείωση στη διάρκεια του πυρετού και των δεικτών φλεγμονής

Μείωση του Z – score των στεφανιαίων αρτηριών (πρόσθιος κατιών κλάδος στις 2 εβδομάδες – χωρίς διαφορά στις 5 εβδομάδες)

Lancet. 2014 May 17;383(9930):1731-8

Anti – TNF – α - Infliximab

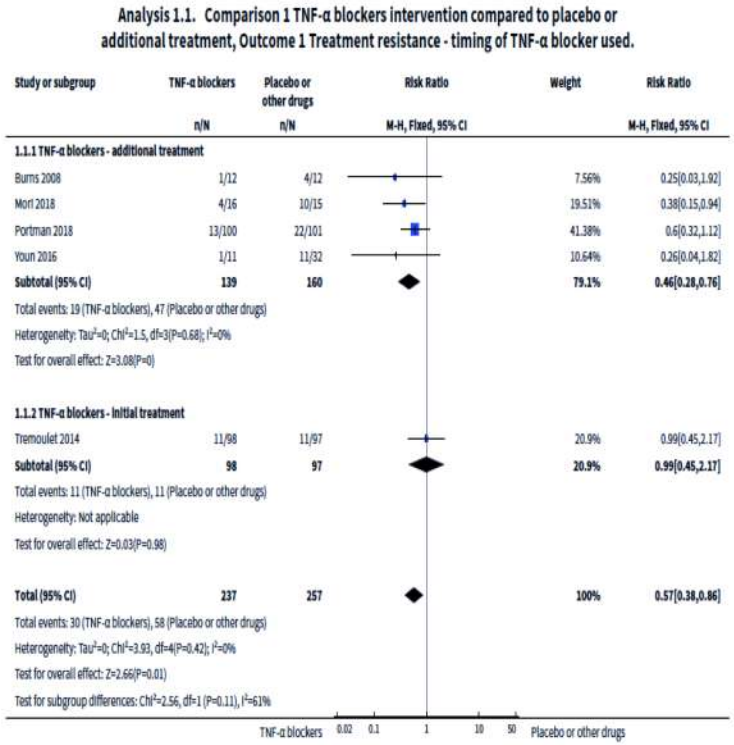
The Kawasaki Disease Comparative Effectiveness (KIDCARE) trial: A phase III, randomized trial of second intravenous immunoglobulin versus infliximab for resistant Kawasaki disease

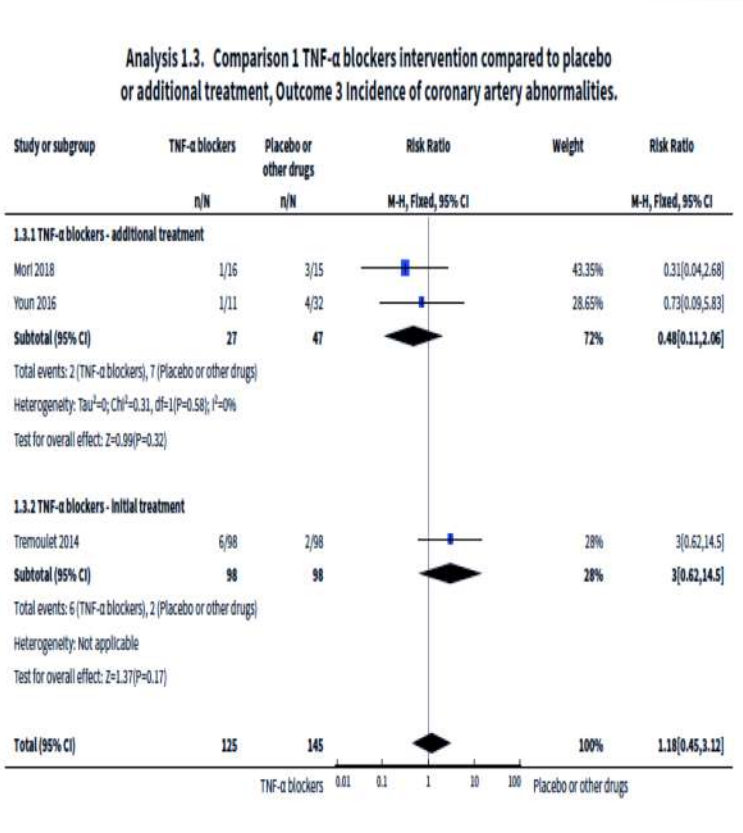
- 2η δόση IVIG vs Infliximab 10 mg/kg

- Πρωτογενής στόχος: διάρκεια πυρετού
- Δευτερογενής στόχος: Επίδραση στα στεφανιαία

Contemp Clin Trials. 2019 Apr;79:98-103

TNF- blockers for the treatment of Kawasaki disease in children





Μείωση αντοχής στην IVIG

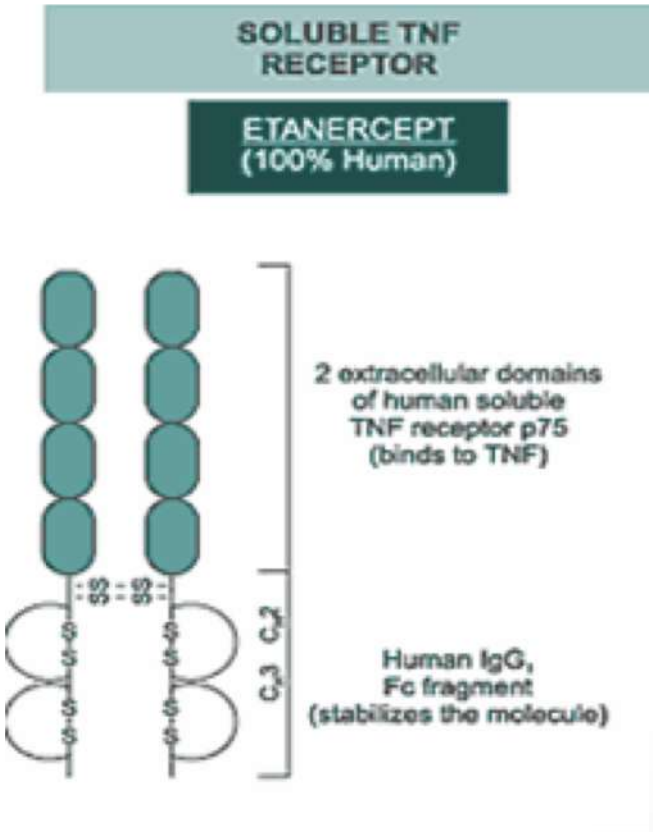
Καμία επίδραση στην επίπτωση εμφάνισης βλαβών στα στεφανιαία

Cochrane Database Syst Rev. 2019 Aug 16;8(8):CD012448

Anti – TNF – α - Etanercept

ΕΑΤΑΚ

- Etanercept αμέσως μετά την IVIG
- 2 επιπλέον εβδομαδιαίες δόσεις
- 100/101 ασθενείς
- Πρωτογενής στόχος: μείωση αντοχής στην IVIG



Pediatrics. 2019 May 2. pii: e20183675

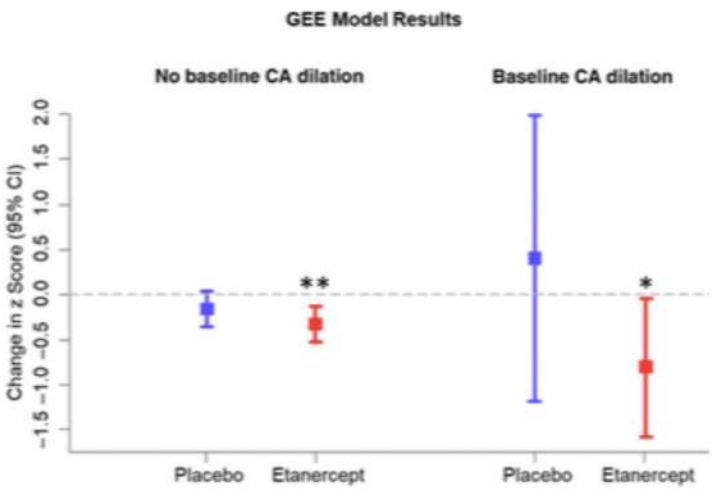
Anti – TNF – α - Etanercept

ΕΑΤΑΚ

Δεν παρατηρήθηκε μείωση της αντοχής στην IVIG στο σύνολο του πληθυσμού

Μείωση αντοχής στην IVIG σε ασθενείς > 1 έτους

Σημαντική μείωση διαμέτρου των στεφανιαίων σε ασθενείς με διάταση



Pediatrics. 2019 May 2. pii: e20183675

Cyclosporin A

KAICA trial

- IVIG vs IVIG + Cyclosporin x 5 ημέρες (per os 5 mg/kg)

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αντοχής στη IVIG

Kobayashi Score >5

Risk factor	Points
Sodium ≤133 mmol/L	2
AST ≥100 international units/L	2
Days of illness at initial treatment ≤4	2
Percent neutrophils ≥80%	2
CRP ≥10 mg/dL	1
Age in months ≤12 months	1
Platelet counts ≤30.0 x 10^4/mm^3	1

Lancet. 2019 Mar 16;393(10176):1128-1137

Cyclosporin A

KAICA trial

- Μείωση της συχνότητας εμφάνισης στεφανιαίων ανευρυσμάτων στις 12 εβδομάδες της μελέτης

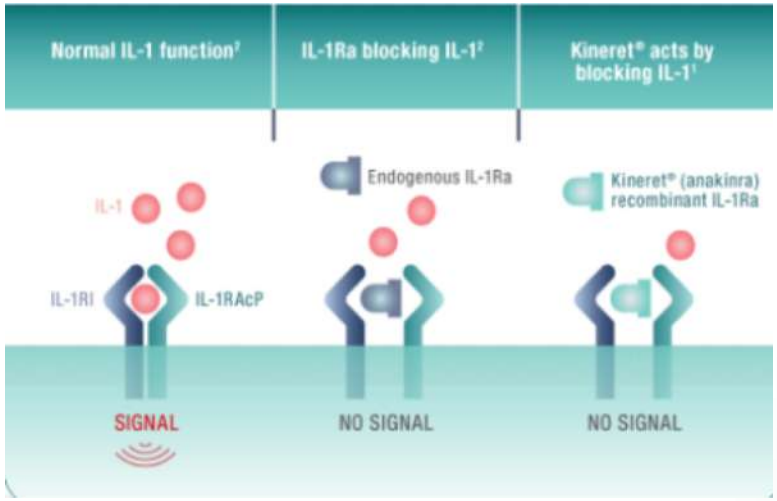
  27/87 (31%) vs 12/86 (14%)
- Μείωση της μη ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία 17% vs 37%
- Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής και ανάγκη για επιπλέον θεραπεία
- ????? Συνέπεια <u>μικρής διάρκειας</u> θεραπείας

Lancet. 2019 Mar 16;393(10176):1128-1137

Anakinra

- Ανασυνδυασμένος ενδογενής ανταγωνιστής της IL-1 (IL-1 Ra) που προσδένεται στον υποδοχέα IL – 1RI

  Subq 1 – 2 mg/day



Εγκεκριμένο για:

Νόσο Still ενηλίκων

Συστηματική NIA

CAPS (NOMID)

Anakinra

- Μελέτες σε πειραματόζωα (mouse model - Lactovacillus Casei cell wall extract) έχουν αναδείξει το ρόλο της IL-1

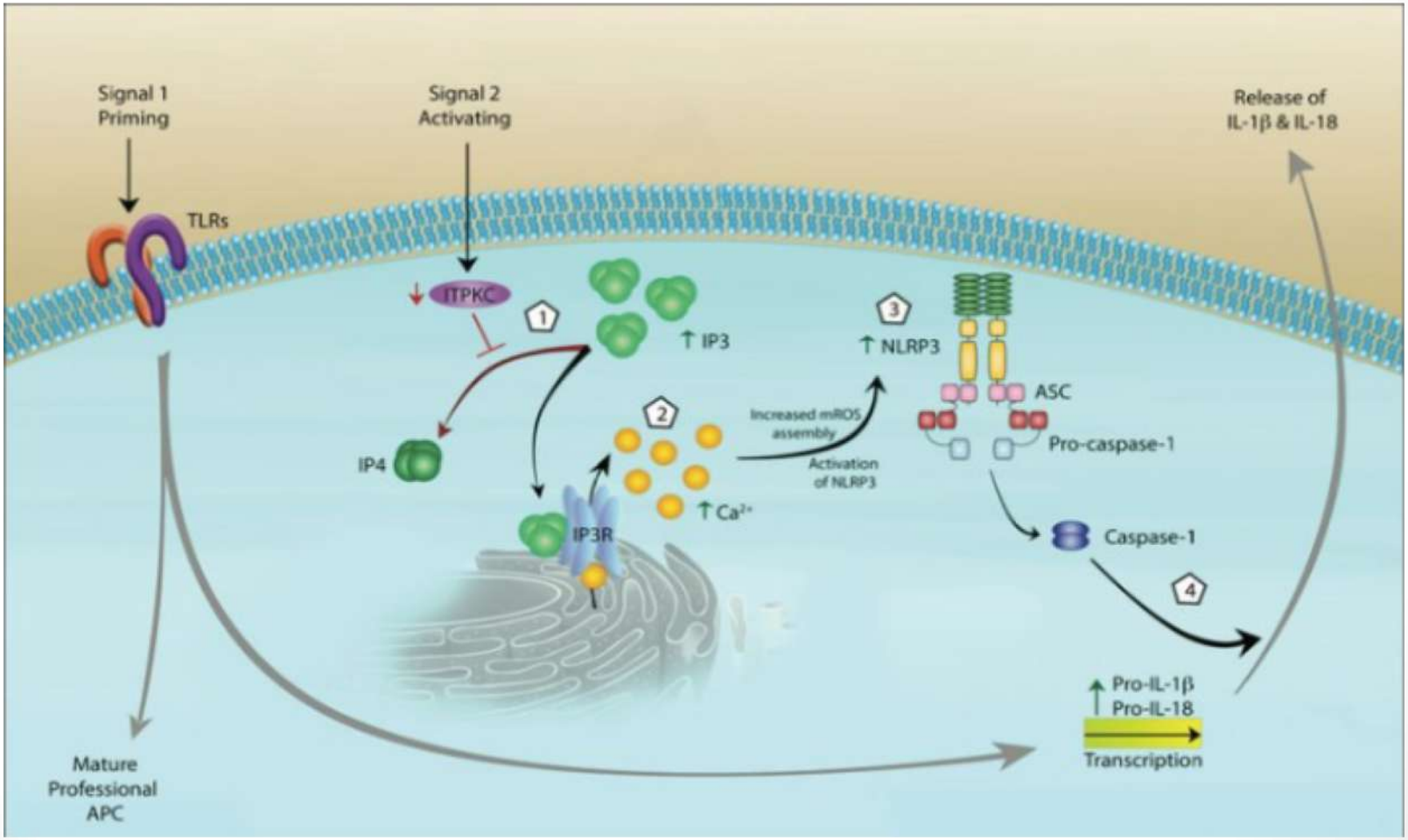
- Χορήγηση Anakinra **αποτρέπει** την εμφάνιση στεφανιαίων ανευρυσμάτων – **υποστροφή** των βλαβών στα πειραματόζωα

- Anakinra > Anti –TNF-α

στην πρόληψη εμφάνισης ανευρυσμάτων

Circulation 2012 Mar 27;125(12):1542-50

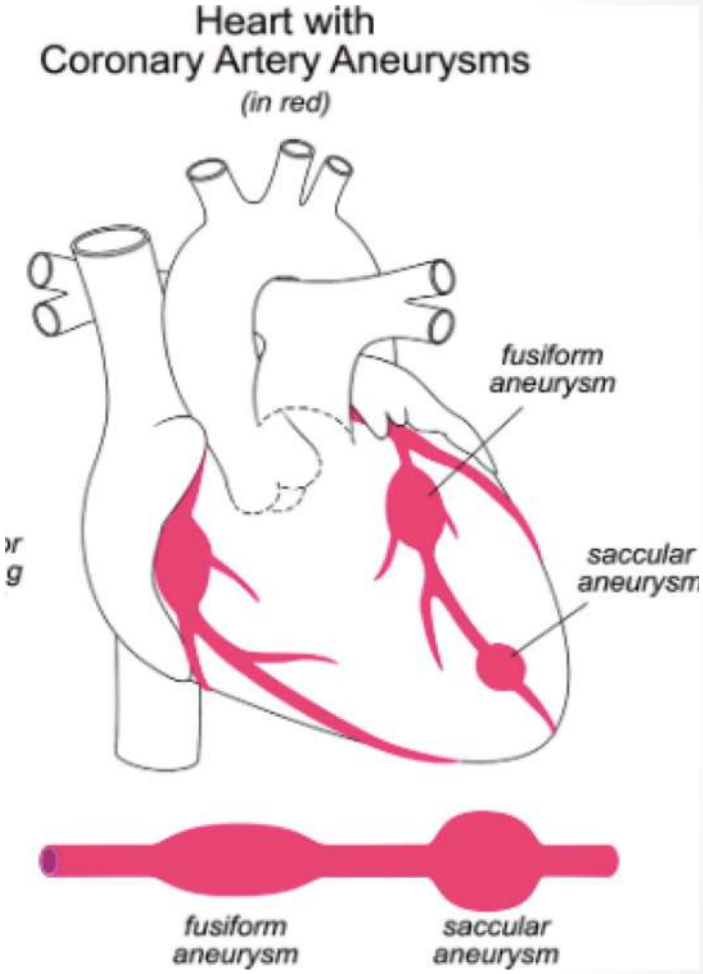
Kawasaki - Anakinra



Anakinra

- Σειρά περιστατικών – 10 ασθενείς
- Μεμονωμένα περιστατικά

- Πλήρης εξάλειψη ή μείωση μεγέθους στεφανιαίων ανευρυσμάτων



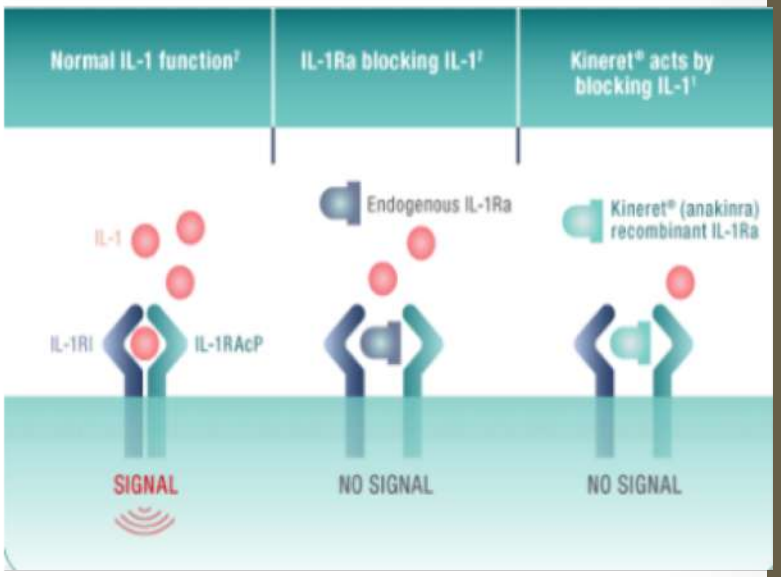
Autoimmun Rev. 2018 Aug;17(8):768-774
Pediatr Rheumatol Online J. 2014 Jul 11;12:26
Ann Rheum Dis. 2012 Dec;71(12):2059-61

Kawakinra trial

Phase IIa trial

Anakinra 2 mg/kg (4 ή 6) μετά από 1 δόση IVIG (4η – 13η ημέρα) για 2 εβδομάδες

- Συμμετοχή 16 ασθενών
- Ασφαλές φάρμακο
- Αποτελεσματικό για τον έλεγχο του πυρετού, μείωση Z-score στεφανιαίων και της CRP



Arthritis Rheumatol. 2020 Aug 11. doi: 10.1002/art.41481

Kawasaki Trials - Anakinra

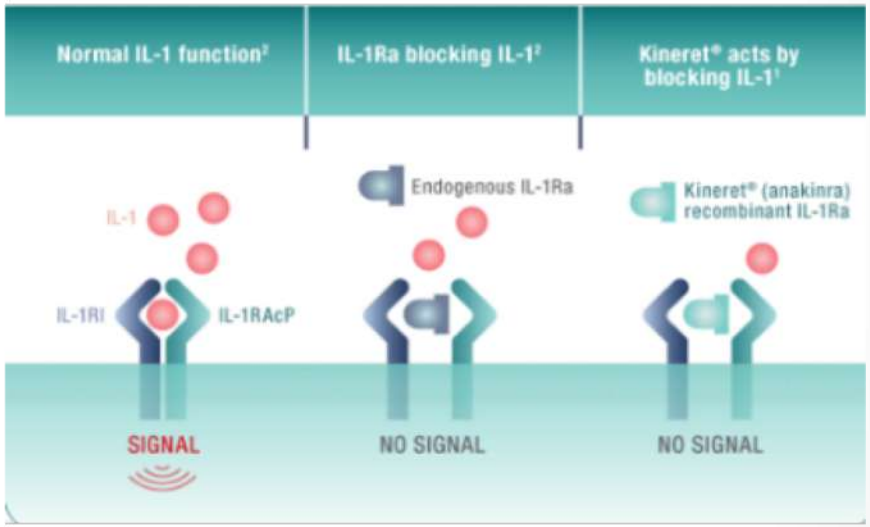
- **ANAKID Trial (USA)**

Phase I/IIa dose escalation study

Χορήγηγη μαζί με IVIG σε ασθενείς με ανευρύσματα για 2 ή 6 εβδομάδες

- **ANACOMP**

Phase III πολυκεντρική μελέτη προς σύγκριση Anakinra με 2η δόση IVIG – ξεκινάει σύντομα στη Γαλλία



Arthritis Rheumatol 2017 Feb;69(2):268-276

Συμπεράσματα

- Ασπιρίνη σε αντιαιμοπεταλιακή ή αντιφλεγμονώδη δόση παρόμοια αποτελέσματα
- Τα κορτικοστεροειδή είναι ασφαλή στο Kawasaki και προκύπτει όφελος από τη χρήση τους, ειδικά στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για αντοχή στην IVIG
- Etanercept, Infliximab, Cyclosporin: προκύπτει όφελος από τη χρήση τους ακόμα και ως φάρμακα πρώτης εκλογής μαζί με την IVIG
- Anakinra είναι ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο το οποίο είναι πιθανό να αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή στο μέλλον

Πολυσυστηματικό Φλεγμονώδες Σύνδρομο στα Παιδιά

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)

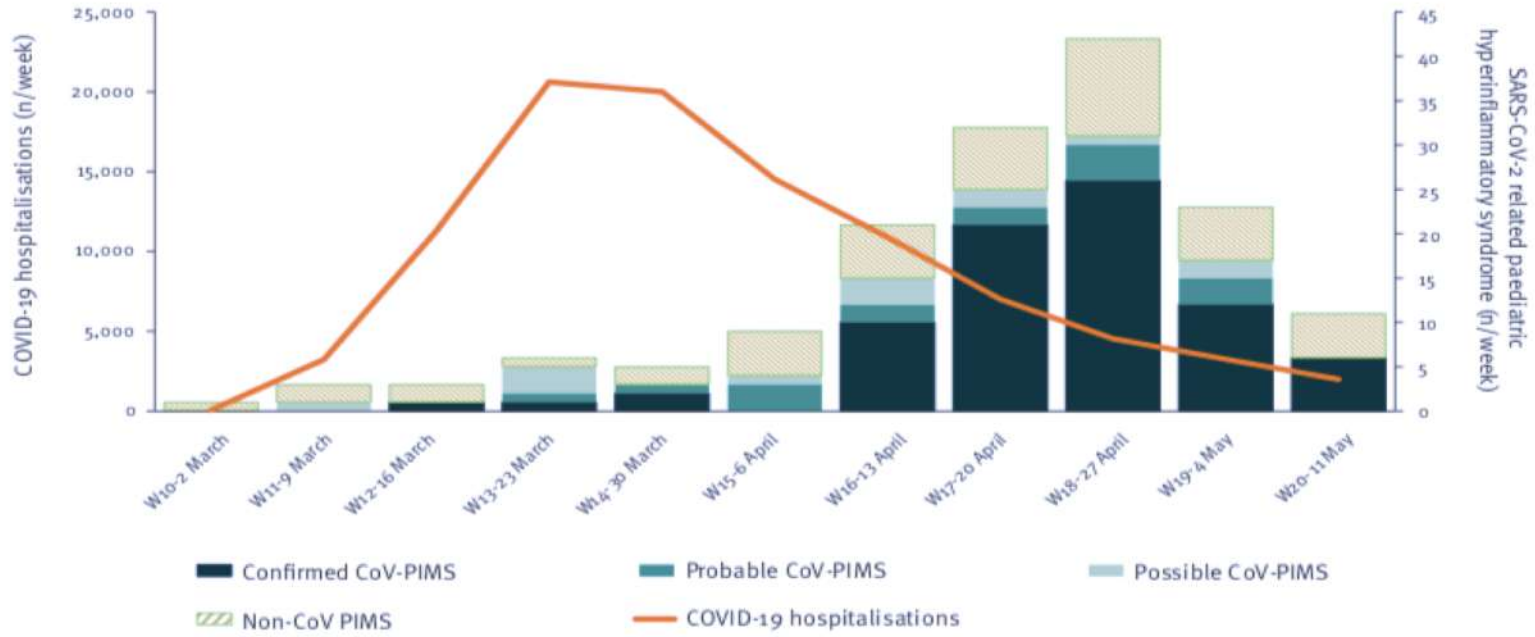
Case Definitions for Emerging Inflammatory Condition During COVID-19 Pandemic

World Health Organization[8]	Royal College of Paediatrics and Child Health (United Kingdom)[7]	Centers for Disease Control and Prevention (United States)[9]
Children and adolescents 0-19 y of age with fever >3 d AND 2 of the following: 1. Rash or bilateral nonpurulent conjunctivitis or mucocutaneous inflammation signs (oral, hands, or feet) 2. Hypotension or shock 3. Features of myocardial dysfunction, pericarditis, valvulitis, or coronary abnormalities (including ECHO findings or elevated troponin/NT-proBNP) 4. Evidence of coagulopathy (by PT, APTT, elevated D-dimers) 5. Acute gastrointestinal problems (diarrhea, vomiting, or abdominal pain) AND Elevated markers of inflammation such as ESR, CRP, or procalcitonin. AND No other obvious microbial cause of inflammation, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes. AND Evidence of COVID-19 (RT-PCR, antigen test, or serology positive), or likely contact with patients with COVID-19 Consider this syndrome in children with features of typical or atypical Kawasaki disease or toxic shock syndrome	A child presenting with persistent fever, inflammation (neutrophilia, elevated CRP, and lymphopenia) and evidence of single or multiorgan dysfunction (shock, cardiac, respiratory, kidney, gastrointestinal, or neurological disorder) with additional features (see listed in eAppendix in Supplement 2). This may include children fulfilling full or partial criteria for Kawasaki disease[a] Exclusion of any other microbial cause, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes, infections associated with myocarditis such as enterovirus (waiting for results of these investigations should not delay seeking expert advice) SARS-CoV-2 PCR test results may be positive or negative	An individual aged <21 y presenting with fever, laboratory evidence of inflammation, and evidence of clinically severe illness requiring hospitalization, with multisystem (>2) organ involvement (cardiac, kidney, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic, or neurological) Fever >38.0 °C for ≥24 h or report of subjective fever lasting ≥24 h Laboratory evidence including, but not limited to, ≥1 of the following: an elevated CRP level, ESR, fibrinogen, procalcitonin, D-dimer, ferritin, lactic acid dehydrogenase, or IL-6; elevated neutrophils; reduced lymphocytes; and low albumin AND No alternative plausible diagnoses AND Positive for current or recent SARS-CoV-2 infection by RT-PCR, serology, or antigen test; or COVID-19 exposure within the 4 wk prior to the onset of symptoms Additional comments Some individuals may fulfill full or partial criteria for Kawasaki disease but should be reported if they meet the case definition for MIS-C Consider MIS-C in any pediatric death with evidence of SARS-CoV-2 infection

JAMA 2020 Jul 21;324(3):259-269.

Επιδημιολογία

Temporal distribution of COVID-19 hospitalisations and SARS-CoV2 hyperinflammatory paediatric cases, France, 2 March–17 May (n = 108)

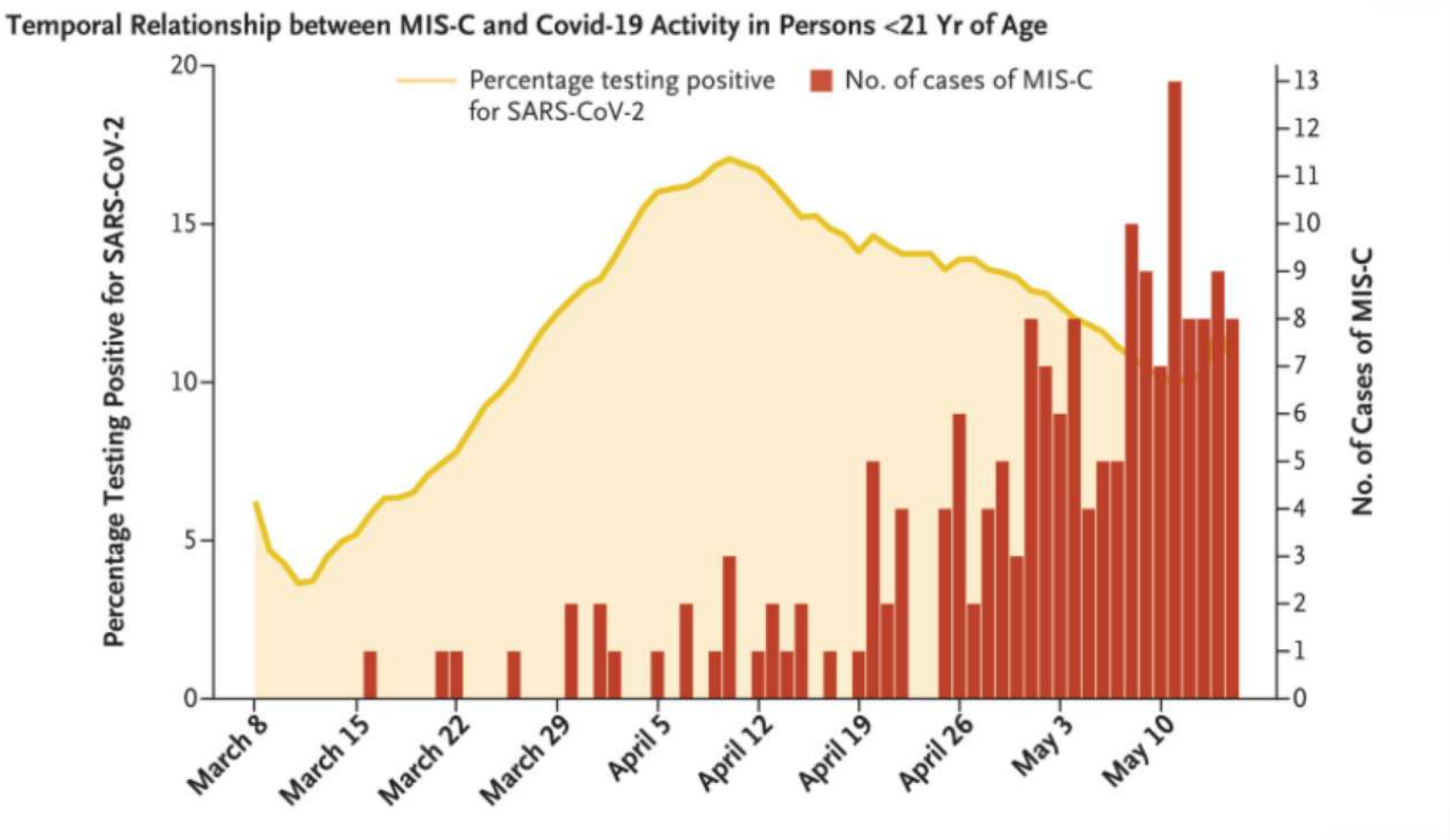


CoV-PIMS: SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome;COVID-19: coronavirus disease; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

- Εμφανίστηκε σε περιοχές με υψηλό επιδημιολογικό φορτίο COVID – 19
- 2-6 εβδομάδες μετά την κορύφωση της επιδημίας
- Επίπτωση 1: 100000

Euro Surveill 2020 Jun;25(22):2001010

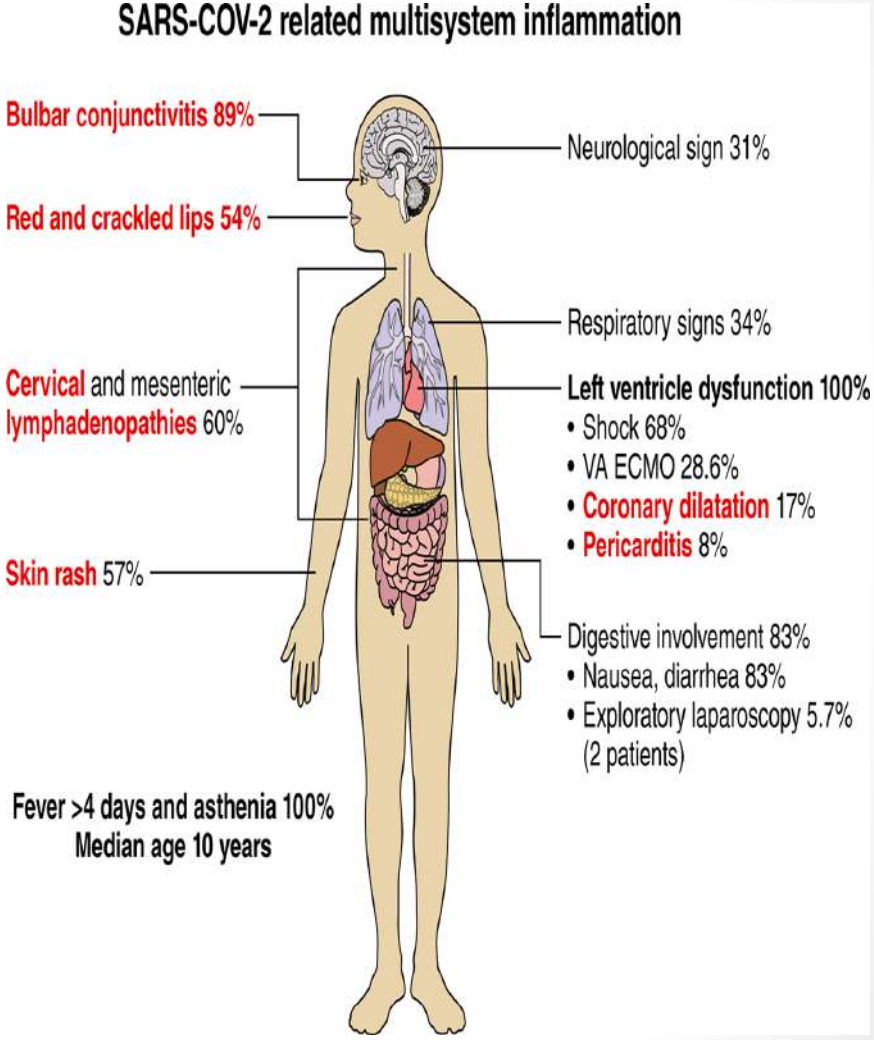
Επιδημιολογία



N Engl J Med. 2020 Jul 23;383(4):334-346

Συμπτώματα

- Πυρετός
- Βλεννογονο-δερματικές αλλοιώσεις (εξάνθημα.
- Δυσλειτουργία του μυοκαρδίου
- Διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας
- Καταπληξία
- Γαστρεντερικά συμπτώματα
- Λεμφαδενοπάθεια
- Κεφαλαλγία, παράλυση κρανιακών νεύρων, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης



Circulation 2020 May 17.

Διαφορές Kawasaki – MIS-C

- Μεγαλύτερο εύρος ηλικίας
- Αυξημένη επίπτωση σε Αφρικανικής/Ισπανικής καταγωγής ασθενείς – Χαμηλότερη σε Ασιάτες
- Πιο έντονα νευρολογικά, γαστρεντερικά συμπτώματα
- Πιο συχνή η καρδιακή δυσλειτουργία
- Χαμηλά αιμοπετάλια, χαμηλά λεμφοκύτταρα, υψηλότερη CRP

Εργαστηριακά

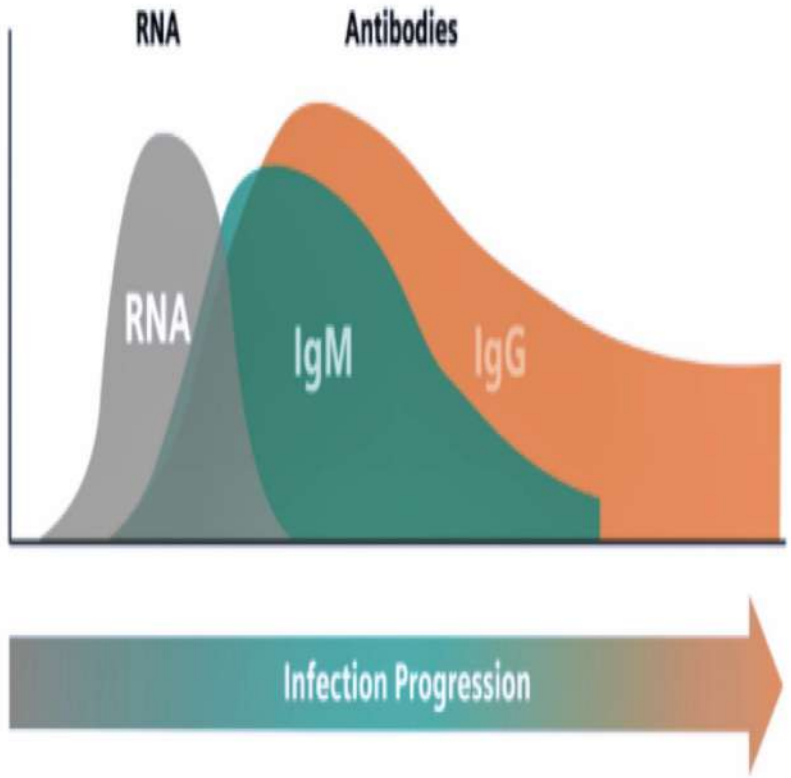
- Χαμηλά λεμφοκύτταρα
- Υψηλά ουδετερόφιλα
- Χαμηλή αλβουμίνη
- Υψηλό ινωδογόνο
- Υψηλά D-dimers
- Υψηλή Τροπονίνη και NT-BNP

	PIMS-TS n=58	KD n=1132	KD Shock n=45	TSS n=46
Age, years, median (Interquartile range)	9 (5.7-14)	2.7 (1.4-4.7)	3.8 (0.2-18)	7.38 (2.4-15.4)
Total white cell count $*10^9/L$	17 (12-22)	13.4(10.5-17.3)	12.1 (7.9-15.5)	15.6 (7.5- 20)
Neutrophil count $*10^9/L$	13 (10-19)	7.2 (5.1-9.9)	5.5 (3.2-10.3)	16.4 (12-22)
Lymphocyte count $*10^9/L$	0.8 (0.5-1.5)	2.8 (1.5-4.4)	1.6 (1-2.5)	0.63 (0.41, 1.13)
Haemoglobin g/L	92 (83-103)	111.0 (105-119)	107 (98-115)	114 (98-130)
Platelet number ($*10^9/L$)	151 (104-210)	365.0 (288-462)	235 (138-352)	155 (92- 255)
CRP (mg/L)	229 (156-338)	67.0(40-150)	193 (83-237)	201 (122, 317)
ALT, (IU/L)	42 (26-95)	42.0 (24-112)	73 (34-107)	30.00 (22.10, 49.25)
Albumin, (g/L)	24 (21-27)	38.0 (35-41)	30 (27-35)	27.00 (21.00, 31.00)
Ferritin, (μg/L)	610 (359-1280)	200 (143-243)	301 (228-337)	-
NT-Pro-BNP (pg/ml)	788 (174-10548)	41 (12-102)	396 (57-1520)	-
Troponin (ng/L)	45 (8-294)	10.0 (10-20)	10 (10-30)	-
D-dimer (ng/ml)	3578 (2085-8235)	1650 (970-2660)	2580 (1460-2990)	-

JAMA 2020 Jul 21;324(3):259-269.

Εργαστηριακά

- SARS – CoV – 2 PCR αρνητική
- SARS – CoV – 2 IgG θετικά σε μεγάλο ποσοστό ασθενών (~90%)



JAMA 2020 Jul 21;324(3):259-269.

ACR Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19

- IVIG 1 - 2 gr/kg +/- Κορτικοστεροειδή

(προσοχή σε ασθενείς καρδιακή δυσλειτουργία στο σκέλος της IVIG)

- Κορτικοστεροειδή σε χαμηλή δόση
- Ώσεις κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές (shock)

- Anakinra (σε ανθεκτικές περιπτώσεις)

- Aspirin 3-5 mg/kg (σε ασθενείς με KD – like) +/- Enoxaparin

Arthritis Rheumatol. 2020 Jul 23;10.1002/art.41454

ACR Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19

Μικρός αριθμός παιδιών αναπτύσσει έντονη συμπτωματολογία και υπερφλεγμονώδες σύνδρομο (Hyperinflammation)

Αυξημένη CRP, LDH, D-dimers, IL-6, IL-2R, ferritin

Μειωμένες τιμές αλβουμίνης, λεμφοκυττάρων, αιμοπεταλίων

Συνίσταται η Χρήση κορτικοστεροειδών

Anakinra

Tocilizumab

Arthritis Rheumatol. 2020 Jul 23;10.1002/art.41454

National consensus management pathway PIMS – TS (UK)

Φαινότυπος Kawasaki

1. IVIG 2 gr/kg +/- 2η δόση
2. Ώσεις Μεθυλπρεδνιζολόνης (10—30 mg/kg) – Shock, Βλάβες στα στεφανιαία, <12 μηνών, μη ανταπόκριση στην IVIG
3. Biologics

Φαινότυπος non - Kawasaki

1. IVIG 2 gr/kg +/- 2η δόση
2. Ώσεις Μεθυλπρεδνιζολόνης (10—30 mg/kg)
3. Biologics (Anakinra, Tocilizumab, Infliximab)

Lancet Child Adolesc Health. 2020 Sep 18;S2352-4642(20)30304-7

RECOVERY Trial - UK

Options for Randomisation

RECOVERY
Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

- **1st stage interventions:**
  - Randomisation 1 A:
    - No additional treatment
    - Azithromycin
    - IVIg
    - Methylprednisolone
  - Randomisation 1 B: Optional (can be done with or instead of above interventions)
    - No additional treatment
    - Convalescent plasma

2nd stage interventions: **only open to children > 1year of age**

- No additional treatment
- Tocilizumab

https://www.recoverytrial.net/for-site-staff/training/children-and-neonates-1

Ευχαριστώ!!!

METROPOLITAN HOSPITAL

Washington University School of Medicine in St.Louis

NHS
Nottingham University Hospitals
NHS Trust

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ATTIKON