

Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά που σχετίζεται με τον COVID-19 (MIS-C). Διάγνωση, Παθοφυσιολογία, Θεραπεία.

Λ. Φώτης – Ακαδημαϊκός Υπότροφος Παιδιατρικής Ρευματολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Στα αρχικά στάδια της πανδημίας από τον SARS-CoV-2 υπήρχε η αντίληψη ότι ο ιός στα παιδιά δεν οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα καθότι μόλις το 1-5% επί του συνόλου των ασθενών ήταν παιδιατρικοί ασθενείς, με το 80-90% αυτών να είναι ασυμπτωματικοί (1).

Ωστόσο, τον Απρίλιο 2020 και συγκεκριμένα στο Evelina's Children's Hospital στο Λονδίνο, μέσα σε χρονικό διάστημα 10 ημερών, περιγράφησαν 8 περιστατικά παιδιών τα οποία εμφάνισαν υπερφλεγμονώδες shock με συμπτωματολογία που μιμούταν τη νόσο Kawasaki, αλλά με συμπτωματολογία ανάλογη του άτυπου Kawasaki, του Kawasaki Shock και του Toxic Shock syndrome. Λίγες εβδομάδες μετά στο συγκεκριμένο κέντρο είχαν περιγραφεί 70 περιστατικά (2). Λίγες ημέρες αργότερα από το επίκεντρο της πανδημίας στην Ιταλία, στο Μπέργκαμο, περιγραφόταν αύξηση της συχνότητας της νόσου Kawasaki κατά 30 φορές (3). Ταυτόχρονα, σε άλλες χώρες του πλανήτη περιγράφησαν ανάλογα περιστατικά. Πολύ γρήγορα ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, το CDC των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής και το Royal College of Paediatrics and Child Health στο Ηνωμένο Βασίλειο, κατέληξαν στον ορισμό μιας νέας φλεγμονώδους κλινικής οντότητας στα παιδιά που σχετίζεται με τη νόσο COVID-19. Αυτή η κλινική οντότητα εμφανίζει ομοιότητες με τη νόσο Kawasaki αλλά και αρκετές διαφορές. Το CDC και ο WHO την ονομάτισε Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) και το Royal

College την ονομάτισε Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) (4).

Επιδημιολογικά, αυτή η νέα κλινική οντότητα εμφανίζεται σε περιοχές με υψηλό επιδημιολογικό φορτίο με νόσο COVID-19, περίπου 2-6 εβδομάδες μετά την κορύφωση εμφάνισης της συχνότητας περιστατικών COVID-19 (5,6). Η επίπτωση της νόσου είναι 2:100000 παιδιά όταν προηγουμένως έχουν νοσήσει ~300: 100000 παιδιά (7). Η θνητότητα της νόσου είναι ~2%. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι μεγαλύτερη σε άτομα αφρικανικής και ισπανικής καταγωγής και σχετικά μικρότερη σε άτομα της καυκάσιας φυλής και ασιάτες (8). Είναι ελαφρώς πιο συχνή στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια. Η διάμεση ηλικία εμφάνισης είναι τα 8-11 έτη με το εύρος ηλικιών να κυμαίνεται από 3 μήνες ως και 20 έτη, με το κίνδυνο εμφάνισης να μειώνεται σημαντικά μετά τα 15 έτη (9). Παρόλα αυτά το τελευταίο χρονικό διάστημα έχουν αναφερθεί περιστατικά και σε ενήλικες (10).

Όπως αναφέρθηκε η συμπτωματολογία του MIS-C μοιάζει σε πολλά σημεία με αυτή της νόσου Kawasaki. Και στις 2 οντότητες πέραν του πυρετού και της κατάστασης γενικευμένης φλεγμονής, εμφανίζεται εξάνθημα, επινέμηση επιπεφυκότων, βλεννογονοδερματικές αλλοιώσεις, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια και προσβολή της καρδιάς και των στεφανιαίων αγγείων. Εκτός του γεγονότος ότι το MIS-C εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες σε σχέση με τη Νόσο Kawasaki, στο MIS-C εμφανίζεται πολύ πιο συχνά δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, καρδιαγγειακή κατάρρευση, ανάγκη για υποστήριξη σε μονάδα και ανάγκη για χρήση Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) (8,11). Η συχνότητα προσβολής των στεφανιαίων φαίνεται ότι δε διαφέρει μεταξύ των δύο κλινικών οντοτήτων. Αντίθετα, πολύ πιο συχνή είναι η προσβολή

του γαστρεντερικού σε ποσοστό που φτάνει το 80%, καθώς και συμπτωματολογία από το αναπνευστικό και το ΚΝΣ (11).

Η καρδιά είναι το όργανο το οποίο προσβάλλεται πιο συχνά με το 50-80% των ασθενών να εκδηλώνουν shock, 51-76% να εκδηλώνει δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ στο 14-48% έχει περιγραφεί διάταση/ανευρύσματα των στεφανιαίων αγγείων. Στην πλειοψηφία των ασθενών παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα τροπονίνης (68-95%) και BNP ή NT-pro-BNP (78-100%) (12). Σημαντικός αριθμός ασθενών θα χρειαστεί υποστήριξη σε μονάδα εντατικής θεραπείας, υποστήριξη με ινότροπα (60%), ενώ ένα μικρό ποσοστό ασθενών θα χρειαστεί και υποστήριξη με ECMO (13).

Το γαστρεντερικό είναι το σύστημα το οποίο επίσης προσβάλλεται πολύ συχνά με κύρια συμπτώματα το κοιλιακό άλγος, τις διάρροιες και τους εμέτους με περίπου το 10% των ασθενών να έχει τόσο έντονα συμπτώματα που να προσομοιάζουν την κλινική εικόνα σκληροκοιτίτιδας ή περιτονίτιδας και κάποιους από τους ασθενείς να καταλήγουν ακόμα και στο χειρουργείο. Σε επίπεδο απεικόνισης πολύ συχνά παρατηρείται πάχυνση του τοιχώματος του εντέρου και της χοληδόχου. Αντίθετα στη νόσο Kawasaki η προσβολή του γαστρεντερικού παρατηρείται μόλις στο 5% των ασθενών (14–16).

Προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος παρατηρείται στο 1/3 των ασθενών με κυριότερες εκδηλώσεις τους σπασμούς τις διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, την αδυναμία, την αταξία και την περιφερική νευροπάθεια. Σε επίπεδο απεικόνισης έχει παρατηρηθεί η παρουσία προσωρινών βλαβών στο σπληνίο, κατάσταση η οποία είναι αναστρέψιμη και που έχει χαρακτηριστεί ως Reversible Splenic Lesion Syndrome (RESLES). Ο μηχανισμός εκδήλωσης των βλαβών και η κλινική τους προέκταση παραμένει άγνωστη (17).

Συχνή είναι και η προσβολή των πνευμόνων με κυριότερες εκδηλώσεις τις διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις και τις περιβρογχικές παχύνσεις ενώ περίπου 1 στα 4 παιδιά μπορεί να χρειαστεί και μηχανικό αερισμό. Συγκριτικά με τη νόσο COVID-19 αυτό το οποίο παρατηρείται συχνότερα στο MIS-C είναι η παρουσία πλευριτικής συλλογής και η προσβολή των κατώτερων πνευμονικών πεδίων (13,16,18).

Σε επίπεδο εργαστηριακών η PCR είναι θετική στο 20-40% των ασθενών με τα αντισώματα IgG να είναι θετικά σε πολύ μεγάλο ποσοστό ασθενών που πλησιάζει το 90%. Σε λίγους ασθενείς τόσο η PCR όσο και τα αντισώματα μπορεί να είναι αρνητικά, αλλά συνήθως αναφέρεται επαφή με κάποιο κρούσμα, χωρίς αυτό να μπορεί πάντοτε να επιβεβαιωθεί. Άλλα χαρακτηριστικά εργαστηριακά του MIS-C είναι ο χαμηλός αριθμός λεμφοκυττάρων και αιμοπεταλίων, ο υψηλός αριθμός ουδετεροφίλων, τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης και ινωδογόνου, οι υψηλές τιμές D-dimers και οι αυξημένες τιμές τροπονίνης και NT - pro – BNP. Οι τιμές των παραπάνω εργαστηριακών παραμέτρων διαφέρουν συγκριτικά με τη νόσο Kawasaki, όσο και έναντι του Kawasaki Shock, αλλά και στην περίπτωση του Toxic Shock Syndrome (4,19).

Συνοψίζοντας τις διαφορές μεταξύ MIS-C και νόσου Kawasaki καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι το MIS-C εμφανίζεται σε μεγαλύτερο εύρος ηλικιών, έχει αυξημένη επίπτωση παιδιά αφρικανικής και ισπανικής φυλής ενώ είναι σπανιότερο σε Ασιάτες, παρατηρείται πιο συχνά σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία, συναντώνται πιο συχνά γαστρεντερικά, νευρολογικά, καρδιολογικά και αναπνευστικά συμπτώματα, ενώ οι σημαντικότερες διαφορές σε επίπεδο εργαστηριακών είναι τα χαμηλά αιμοπετάλια, τα χαμηλά λεμφοκύτταρα και οι υψηλότερες τιμές CRP.

Σε επίπεδο παθοφυσιολογίας ο μηχανισμός εκδήλωσης του MIS-C δεν είναι πλήρως κατανοητός. Εκτός από το γεγονός ότι η εμφάνιση των IgG αντισωμάτων έναντι του SARS – CoV – 2 υποδηλώνει το ρόλο της προηγούμενης λοίμωξης, ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι σε καμία περίπτωση σαφής. Εξάλλου, το ίδιο ισχύει και στη Νόσο Kawasaki, η οποία έχει περιγραφεί εδώ και 60 χρόνια. Από τη μελέτη ασθενών με MIS-C προκύπτει ότι παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα συγκεκριμένων κυτταροκινών όπως η IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 και IFN – γ, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων και συγκεκριμένα CD4, CD8, γδ T-κυττάρων και Β-λεμφοκυττάρων καθώς και αυξημένη έκφραση HLA-DR στα γδ T- κύτταρα και στα CD4+CCR7+ T-λεμφοκύτταρα. Επίσης, παρατηρείται αυξημένη έκφραση CD64 (FcγRI) σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα. Συγκρίνοντας την έκφραση κυτταροκινών μεταξύ της νόσου COVID – 19 και του MIS-C διαπιστώνονται διαφορές που διαχωρίζουν τις 2 καταστάσεις. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με νόσο COVID – 19 εκφράζουν σημαντικά υψηλότερες τιμές IL-7 και IL-8, ενώ αντίθετα οι ασθενείς με MIS-C εκφράζουν υψηλότερες τιμές IL-10, TNF-α και υψηλές τιμές του διαλυτού συμπλέγματος συμπληρώματος C5b9, κάτι που πρακτικά σημαίνει ενεργοποίηση των μηχανισμών του συμπληρώματος. Επίσης, η παρουσία κατακερματισμένων ερυθρών (εχινοκυττάρων/σχιστοκυττάρων) στο επίχρισμα περιφερικού αίματος είναι ενδεικτικά μικροαγγειακής συμμετοχής. Συγκρίνοντας το MIS-C με τη νόσο Kawasaki προκύπτει ότι στη νόσο Kawasaki παρατηρούνται συγκριτικά υψηλότερες τιμές IL-6, IL-17A και CXCL10 καθώς και πρωτεϊνών που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση αρτηριακών βλαβών όπως η DCBLD2, η MMP-1 και η MMP-10 και οι οποίες δε φαίνεται να είναι αυξημένες στο MIS-C. Ένα άλλο φαινόμενο το οποίο παρατηρείται στους ασθενείς με MIS-C είναι η εμφάνιση αυτοαντισωμάτων όπως anti-endoglin ,anti-MAP2K2, anti-Casein kinase, κατά αντιγόνων του ενδοθηλίου (P2RX4,

ECE1, MMP14), των πρωτεϊνών του γαστρεντερικού (MUC15, TSPAN13, SH3BP1), κατά πρωτεϊνών της ανοσορρύθμισης. Επίσης, παρατηρείται αυξημένη έκφραση ευρέος γνωστών αντισωμάτων όπως τα anti-Jo και anti-La τα οποία σχετίζονται με συγκεκριμένα αυτοάνοσα νοσήματα (20,21).

Ο μηχανισμός με τον οποίο αυτά τα αντισώματα ίσως εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του MIS-C δεν είναι κατανοητός. Ωστόσο, πολλοί ερευνητές διατυπώνουν την άποψη ότι ο μηχανισμός του antibody dependent enhancement ίσως να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην παθοφυσιολογία του MIS-C. Συγκεκριμένα, τα εξουδετερωτικά αντισώματα ενός ιού προσδένονται στις αντίστοιχες πρωτεΐνες και αποτρέπουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα. Σε κάποιες περιπτώσεις, όπως έχει προκύψει και από τη μελέτη του Δάγγειου πυρετού, τα παραγόμενα αντισώματα δε δρουν εξουδετερωτικά, αλλά βοηθούν την πρόσδεση και την είσοδο του ιού σε κύτταρα του ανοσοποιητικού (μονοκύτταρα/μακροφάγα). Η παράλληλη ενεργοποίηση των FcγR υποδοχέων και των Toll-like receptors οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών καθώς και τη μείωση παραγωγής άλλων αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μηχανισμών της φλεγμονής (22).

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας του MIS-C είναι η ομοιότητα της S-protein του SARS-CoV-2 με την σταφυλοκοκκική εντεροτοξίνη B. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη σε αυτή την ομοιότητα οφείλεται η κλινική αντιστοιχία του MIS-C με το Toxic Shock syndrome, με την S-protein να λειτουργεί ως υπεραντιγόνο το οποίο συμβάλει μέσω της πρόσδεσης δια των MHC II στους T-κυτταρικούς υποδοχείς με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, φαίνεται ότι μια μετάλλαξη του ιού (D839Y) που επικράτησε στην

Ευρώπη οδήγησε στην ισχυρότερη πρόσδεση του ίου, και ίσως σε αυτήν να αποδίδεται η εμφάνιση μεγάλου αριθμού περιστατικών MIS-C στην Ευρώπη (23).

Η διάγνωση του MIS – C σύμφωνα με τον ορισμό του CDC USA (πίνακας 1) προκύπτει εφόσον ένας ασθενής ηλικίας <21 ετών εμφανίζει πυρετό, χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα, συμμετοχή 2 ή περισσότερων συστημάτων και σοβαρή νόσο που απαιτεί νοσοκομειακή περίθαλψη, χωρίς να υπάρχει κάποια άλλη διάγνωση που να δικαιολογεί τα συμπτώματα του ασθενούς. Η νόσηση από SARS – CoV -2 θα πρέπει να επιβεβαιώνεται είτε με PCR, είτε με αντισώματα, είτε με θετικό τεστ αντιγόνου, είτε να υπάρχει επαφή με γνωστό κρούσμα 4 εβδομάδες πριν. Παρόμοιος είναι και ο ορισμός του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (πίνακας 1) (24) .

Πίνακας 1. Ορισμός περιστατικού πολυσυστηματικού φλεγμονώδους συνδρόμου στα παιδιά από το CDC (USA) και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (24)

CDC case definition	WHO case definition
All 4 criteria must be met:	All 6 criteria must be met:
1. Age <21 years	1. Age 0 to 19 years
2. Clinical presentation consistent with MIS-C, including all of the following:	2. Fever for ≥ 3 days
<ul style="list-style-type: none"> ■ Fever: <ul style="list-style-type: none"> • Documented fever $>38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) for ≥ 24 hours • or • Report of subjective fever lasting ≥ 24 hours ■ Laboratory evidence of inflammation <ul style="list-style-type: none"> • Including, but not limited to, any of the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Elevated CRP ○ Elevated ESR ○ Elevated fibrinogen ○ Elevated procalcitonin ○ Elevated D-dimer ○ Elevated ferritin ○ Elevated LDH ○ Elevated IL-6 level ○ Neutrophilia ○ Lymphocytopenia ○ Hypoalbuminemia ■ Multisystem involvement <ul style="list-style-type: none"> • 2 or more organ systems involved: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cardiovascular (eg, shock, elevated troponin, elevated BNP, abnormal echocardiogram, arrhythmia) ○ Respiratory (eg, pneumonia, ARDS, pulmonary embolism) ○ Renal (eg, AKI, renal failure) ○ Neurologic (eg, seizure, stroke, aseptic meningitis) ○ Hematologic (eg, coagulopathy) ○ Gastrointestinal (eg, abdominal pain, vomiting, diarrhea, elevated liver enzymes, ileus, gastrointestinal bleeding) ○ Dermatologic (eg, erythroderma, mucositis, other rash) ■ Severe illness requiring hospitalization 	<ul style="list-style-type: none"> 3. Clinical signs of multisystem involvement (at least 2 of the following): <ul style="list-style-type: none"> ■ Rash, bilateral nonpurulent conjunctivitis, or mucocutaneous inflammation signs (oral, hands, or feet) ■ Hypotension or shock ■ Cardiac dysfunction, pericarditis, valvulitis, or coronary abnormalities (including echocardiographic findings or elevated troponin/BNP) ■ Evidence of coagulopathy (prolonged PT or PTT; elevated D-dimer) ■ Acute gastrointestinal symptoms (diarrhea, vomiting, or abdominal pain) 4. Elevated markers of inflammation (eg, ESR, CRP, or procalcitonin) 5. No other obvious microbial cause of inflammation, including bacterial sepsis and staphylococcal/streptococcal toxic shock syndromes 6. Evidence of SARS-CoV-2 infection <ul style="list-style-type: none"> ■ Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Positive SARS-CoV-2 RT-PCR • Positive serology • Positive antigen test • Contact with an individual with COVID-19
3. No alternative plausible diagnoses	
4. Recent or current SARS-CoV-2 infection or exposure	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Positive SARS-CoV-2 RT-PCR • Positive serology • Positive antigen test • COVID-19 exposure within the 4 weeks prior to the onset of symptoms 	

Η κατανόησή μας για το πλήρες κλινικό φάσμα του MIS-C, συμπεριλαμβανομένων των υποφαινοτύπων διαρκώς εξελίσσεται. Σε μια μελέτη 570 παιδιών με MIS-C που αναφέρθηκαν στο CDC έως τον Ιούλιο του 2020, οι ερευνητές χρησιμοποιώντας μια τεχνική στατιστικής μοντελοποίησης που ονομάζεται ανάλυση λανθάνουσας τάξης εντόπισαν τρεις υποομάδες (25):

1. MIS-C χωρίς αλληλοεπικάλυψη με οξεία νόσο COVID-19 ή Kawasaki (KD): Αυτή η ομάδα περιελάμβανε το 35% των ασθενών. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς σε αυτήν την ομάδα είχαν καρδιαγγειακή και γαστρεντερική συμμετοχή, ενώ στους μισούς και πλέον ασθενείς συμμετείχε ≥ 4 επιπλέον συστήματα οργάνων. Οι ασθενείς σε αυτήν την ομάδα ήταν πιο πιθανό να έχουν σοκ, καρδιακή δυσλειτουργία και σημαντικά αυξημένη CRP και φερριτίνη. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς σε αυτήν την ομάδα ήταν θετικοί για SARS-CoV-2, με ή χωρίς θετική PCR.

2. MIS-C που επικαλύπτεται με σοβαρή οξεία νόσο COVID-19: Αυτή η ομάδα αποτελούσε το 30% των ασθενών. Πολλά παιδιά σε αυτήν την ομάδα παρουσίασαν αναπνευστική συμμετοχή, όπως βήχα, δύσπνοια, πνευμονία και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Τα περισσότερα από αυτά τα παιδιά είχαν θετική PCR SARS-CoV-2 χωρίς θετικά αντισώματα. Το ποσοστό θνησιμότητας ήταν υψηλότερο σε αυτήν την υποομάδα σε σύγκριση με τις άλλες δύο υποομάδες (5,3 έναντι 0,5 και 0 τοις εκατό, αντίστοιχα). Σύμφωνα με την εμπειρία μας, οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας τείνουν να είναι μεγαλύτεροι από εκείνους με χαρακτηριστικά τύπου KD και συνήθως έχουν συννοσηρότητες.

3. MIS-C αλληλεπικαλυπτόμενη με KD - Αυτή η ομάδα αποτελούσε το 35%. Τα παιδιά σε αυτήν την ομάδα ήταν νεότερα από τις άλλες δύο ομάδες (μέση ηλικία 6 έναντι 9 και 10 ετών, αντίστοιχα). Συνήθως είχαν εξάνθημα και βλεννογόνους και λιγότερο συχνά ανέπτυσαν shock ή δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών σε αυτήν την ομάδα είχαν θετικά αντισώματα για SARS-CoV-2 με αρνητική PCR με το ένα τρίτο να είναι θετικό και στις δύο εξετάσεις.

Η έλλειψη εμπειρίας και μελετών σχετικές με την αντιμετώπιση του MIS-C οδήγησε το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) από τον Ιούλιο 2020 να εκδώσει κλινικές οδηγίες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της νόσου (26). Καθότι η κατάσταση παραμένει δυναμική πολύ γρήγορα οι οδηγίες αυτές αναθεωρήθηκαν το Δεκέμβριο 2020 (27). Σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες για τη διάγνωση MIS-C σε ασθενή με πυρετό, επιδημιολογική συσχέτιση με COVID-19 και η ύποπτη συμπτωματολογία συνιστάται ο παρακάτω αρχικός έλεγχος: Γεν.Αίματος, ΤΚΕ, CRP, Βιοχημικός έλεγχος (Na, K, CO₂, Cl, BUN, Cr, glucose, Ca, albumin, total protein, AST, ALT, ALP, bilirubin) και έλεγχος με PCR ή αντισώματα για SARS – CoV-2. Περαιτέρω έλεγχος κρίνεται απαραίτητος εφόσον η CRP ή ΤΚΕ είναι αυξημένες και συνυπάρχει λευκοκυττάρωση, λεμφοπενία (<1000 ALC), θρομβοπενία (<150000), υπονατρίαμια (<135 mmol/L) ή υποαλβουμιναιμία. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται ο παρακάτω έλεγχος: BNP, τροπονίνη, προκαλσιτονίνη, φερριτίνη, D-dimers, PT, PTT, LDH, ινωδογόνο, τριγλυκερίδια, πάνελ κυτταροκινών (IL-6, anti-TNF, IL-10), επίχρισμα περιφερικού αίματος (αναζητώντας σημεία μικροαγγειοπάθειας) και φυσικά ηλεκτροκαρδιογράφημα και καρδιολογικός υπέρηχος.

Εφόσον τεθεί η διάγνωση θεραπεία 1^{ης} εκλογής είναι η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη με δόση 1 – 2 gr/kg +/- κορτικοστεροειδή. Αρχικώς συνιστάται η χορήγηση χαμηλής δόσης κορτικοστεροειδών (1-2 mg/kg μεθυλπρεδνιζολόνης). Επί απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών ή επί μη ανταπόκρισης στη χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών συνιστάται η χορήγηση ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης (10-30 mg/kg). Σε ανθεκτικές στην παραπάνω αγωγή περιπτώσεις συνιστάται η χορήγηση Anakinra > 4 mg/kg. Η διάρκεια της χορήγησης ανοσοτροποποιητικής αγωγής θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 2-3 εβδομάδες, ωστόσο το χρονικό αυτό διάστημα καθορίζεται από την εξέλιξη της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών παραμέτρων. Ταυτόχρονα συνιστάται η συγχορήγηση ασπιρίνης σε αντιαμοπεταλιακή δόση 3-5 mg/kg, με την προϋπόθεση ότι δε συνυπάρχει σημαντική πτώση των αιμοπεταλίων (<80,000) και η οποία θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την ομαλοποίηση του

αριθμού των αιμοπεταλίων και των διαστάσεων των στεφανιαίων, αλλά για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη ή ηπαρίνη συνιστάται σε ασθενείς με γιγάντια ανευρύσματα (z score > 10), θρομβώσεις και κλάσμα εξώθησης <35% (27). Η τελευταία αυτή σύσταση έχει τεθεί σε αμφισβήτηση από πολλές ομάδες ερευνητών καθότι σύμφωνα με κάποιες εκθέσει το ποσοστό ασθενών με θρόμβωση, ειδικά μετά την ηλικία των 13 ετών, μπορεί να προσεγγίζει το 7%, την ώρα που ως και οι μισοί ασθενείς με MIS-C που έχουν αναφερθεί έλαβαν κάποιου είδους αντιπηκτική αγωγή (19,28). Ο αντίλογος σε αυτό το επιχείρημα από την ομάδα των ειδικών που εξέδωσε τις κλινικές κατευθύνσεις είναι ότι στις περισσότερες σειρές ασθενών ο πραγματικός κίνδυνος είναι πολύ μικρότερος, ενώ είναι αμφίβολο αν τελικά τα αυξημένα επίπεδα D-dimers αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη θρομβώσεων. Επιπλέον, είναι άγνωστο αν τελικά το προσδοκώμενο όφελος είναι μεγαλύτερο από τους κινδύνους που προκύπτουν από τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής (29). Από την πλευρά της η International Society on Thrombosis and Haemostasis (30) συνιστά τη χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους αν οι τιμές D-dimers x 5 των φυσιολογικών τιμών αναφοράς και όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης θρομβώσεων (πίνακας 2).

Πίνακας 2 Παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης θρομβώσεων

- Central venous catheter^{18,19}
- Mechanical ventilation^{18,19}
- Prolonged length of stay (eg, anticipated >3 days)^{18,19}
- Complete immobility (eg, Braden Q Mobility Score = 1)¹⁹
- Obesity (ie, BMI >95th percentile)¹⁹
- Active malignancy, nephrotic syndrome^a, cystic fibrosis exacerbation^a, sickle cell disease vaso-occlusive crisis^a, or flare of underlying inflammatory disease (eg, lupus, juvenile idiopathic arthritis, inflammatory bowel disease)¹⁹
- Congenital or acquired cardiac disease with venous stasis or impaired venous return,
- Previous history of VTE¹⁹
- First-degree family history of VTE before age 40 years or unprovoked VTE¹⁹
- Known thrombophilia (eg: protein S, protein C, or antithrombin deficiency; factor V Leiden; factor II G20210A; persistent antiphospholipid antibodies)¹⁹
- Pubertal, post-pubertal, or age >12 years¹⁵
- Receiving estrogen-containing oral contraceptive pill
- Status-post splenectomy for underlying hemoglobinopathy^a

Η διάρκεια χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 30 ημέρες μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο ή μέχρι να εξαλειφθεί ο υποκείμενος παράγοντας κινδύνου.

Όσον αφορά την καρδιολογική παρακολούθηση των ασθενών συνιστάται διαρκής ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος των νοσηλευόμενων ασθενών ανά 48 ώρες. Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται εκτός κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και 7 – 14 ημέρες μετά, καθώς και στις 4 - 6 εβδομάδες και εφόσον δεν περιγράφονται βλάβες, συνιστάται επανάληψη στο 1 έτος. Στην περίπτωση υποψίας ύπαρξης βλαβών σε περιφερικές στεφανιαίες αρτηρίες, η CT καρδιάς είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος ανίχνευσης αυτών των βλαβών ενώ στην περίπτωση που παρατηρείται σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία στην οξεία φάση ή εμμένουσα δυσλειτουργία, το μυοκάρδιο θα πρέπει να αξιολογείται σε 2-6 μήνες με MRI καρδιάς (27).

Κλινικές κατευθύνσεις έχει εκδώσει και το Royal College of Paediatrics and Child Health, σύμφωνα με τις οποίες η θεραπευτική προσέγγιση είναι παρόμοια με λίγες διαφορές σε σχέση με τις οδηγίες του ACR (31).

Σε επίπεδο μελετών αξίζει να αναφερθεί μια αναδρομική μελέτη από τη Γαλλία στην οποία συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης IVIG σε σχέση με το συνδυασμό IVIG + μεθυλπρεδνιζολόνης είτε σε χαμηλή δόση (1.6 – 2 mg/kg) είτε με τη μορφή ώσεων (10-30 mg/kg). Διαπιστώθηκε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση IVIG και μεθυλπρεδνιζολόνης πλεονεκτεί σημαντικά έναντι της μονοθεραπείας με IVIG στο επίπεδο αποτυχίας της αγωγής, της ανάγκης για θεραπεία 2^{ης} γραμμής, της ανάγκης για αιμοδυναμική υποστήριξη, της μείωσης του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και της διάρκειας παραμονής στην παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας (32).

Συμπεράσματα

Το MIS-C είναι μια νέα κλινική οντότητα που σχετίζεται με το νέο Κορωνοϊό η οποία εμφανίζει ομοιότητες αλλά και σημαντικές διαφορές με τη Νοσο Kawasaki τόσο σε συμπτωματολογία όσο και σε επίπεδο παθοφυσιολογίας. Θα προσβάλει περίπου 1: 150 παιδιά που θα νοσήσουν από COVID-19, περίπου 2-6 εβδομάδες μετά τη προσβολή από τον ιό, με τη θνησιμότητα της νόσου να είναι κάτω του 2%. Προσβάλει πολλά συστήματα, αλλά οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις προκύπτουν από την καρδιά και το γαστρεντερικό. Σε λίγες περιπτώσεις ο ασθενής μπορεί να είναι αρνητικός τόσο για την PCR SARS-CoV-2 όσο και για την παρουσία αντισωμάτων. Θεραπευτικά συνιστώνται η χορήγηση IVIG 2 gr/kg μαζί με κορτικοστεροειδή σε χαμηλή ή υψηλή δόση, ασπιρίνη με ή χωρίς άλλη αντιπηκτική αγωγή, ενώ σε ανθεκτικές περιπτώσεις χρησιμοποιείται Anakinra σε υψηλή δόση.

References

1. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. N Engl J Med. 2020 Jul 9;383(2):187–90.
2. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Vol. 395, The Lancet. Lancet; 2020. p. 1607–8.
3. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of

- severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771–8.
4. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020 Jul 21;324(3):259–69.
 5. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(22).
 6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334–46.
 7. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347–58.
 8. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. Vol. 39, *Pediatric Infectious Disease Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E340–6.
 9. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Health Department- Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States [Internet]. CDC. 2020 [cited 2021 Feb 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html>

10. Hékimian G, Kerneis M, Zeitouni M, Cohen-Aubart F, Chommeloux J, Bréchet N, et al. Coronavirus Disease 2019 Acute Myocarditis and Multisystem Inflammatory Syndrome in Adult Intensive and Cardiac Care Units. *Chest*. 2021 Feb 1;159(2):657–62.
11. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5):429–36.
12. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Vol. 143, *Circulation*. NLM (Medline); 2021. p. 78–88.
13. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Dec 31;9(6):746–51.
14. Chen T-H, Kao W-T, Tseng Y-H. Gastrointestinal involvements in children with COVID-related multisystem inflammatory syndrome. *Gastroenterology*. 2020 Jul;
15. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology*. 2020 Oct 1;159(4):1571-1574.e2.
16. Fenlon III EP, Chen S, Ruzal-Shapiro CB, Jaramillo D, Maddocks ABR. Extracardiac imaging findings in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Radiol*. 2021 Jan 12;
17. Bektaş G, Akçay N, Boydağ K, Şevketoğlu E. Reversible splenic lesion syndrome

- associated with SARS-CoV-2 infection in two children. *Brain Dev.* 2021 Feb 1;43(2):230–3.
18. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, Jaggi P, Richer EJ, Linam LE, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol.* 2021 Feb 1;51(2):231–8.
 19. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334–46.
 20. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell.* 2020 Nov 12;183(4):982-995.e14.
 21. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020 Nov 12;183(4):968-981.e7.
 22. Rothan HA, Byrareddy SN. The potential threat of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Jan 1;32(1):17–22.
 23. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Rivas MN, Paschold L, Willscher E, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Oct 13;117(41):25254–62.
 24. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Feb

27]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=mis-c&source=search_result&selectedTitle=2~79&usage_type=default&display_rank=2#H2726712857

25. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, March-July 2020.
26. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, 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 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov 1;72(11):1791–805.
27. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Dec 5;
28. Faganel Kotnik B, Zajc Avramovič M, Kitanovski L, Avčin T. Prophylactic anticoagulation: comment on the American College of Rheumatology Guidance for Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Feb 14;
29. Henderson LA, Friedman KG, Kernan KF, Canna SW, Gorelik M, Lapidus SK, et al. Reply to Prophylactic Anticoagulation: Comment on the ACR Guidance for Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Feb

14;art.41689.

30. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19–related illness. *J Thromb Haemost.* 2020 Nov 1;18(11):3099–105.
31. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan A V., et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. Vol. 5, *The Lancet Child and Adolescent Health.* Elsevier B.V.; 2021. p. 133–41.
32. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;