

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

Λ. Φώτης

Παιδίατρος – Παιδορευματολόγος

Ακαδημαϊκός Υπότροφος Παιδιατρικής Ρευματολογίας

Γ' Παιδιατρική κλινική, ΠΓΝ "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Δεν έχω σύγκρουση συμφερόντων



Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά που σχετίζεται με τον COVID-19 (MIS-C)

- Επιδημιολογία
- Κλινικές εκδηλώσεις
- Εργαστηριακά ευρήματα
- Παθοφυσιολογία
- Διαγνωστική Προσέγγιση
- Θεραπεία

Ήπια κλινική εικόνα SARS-CoV – 2 στα παιδιά

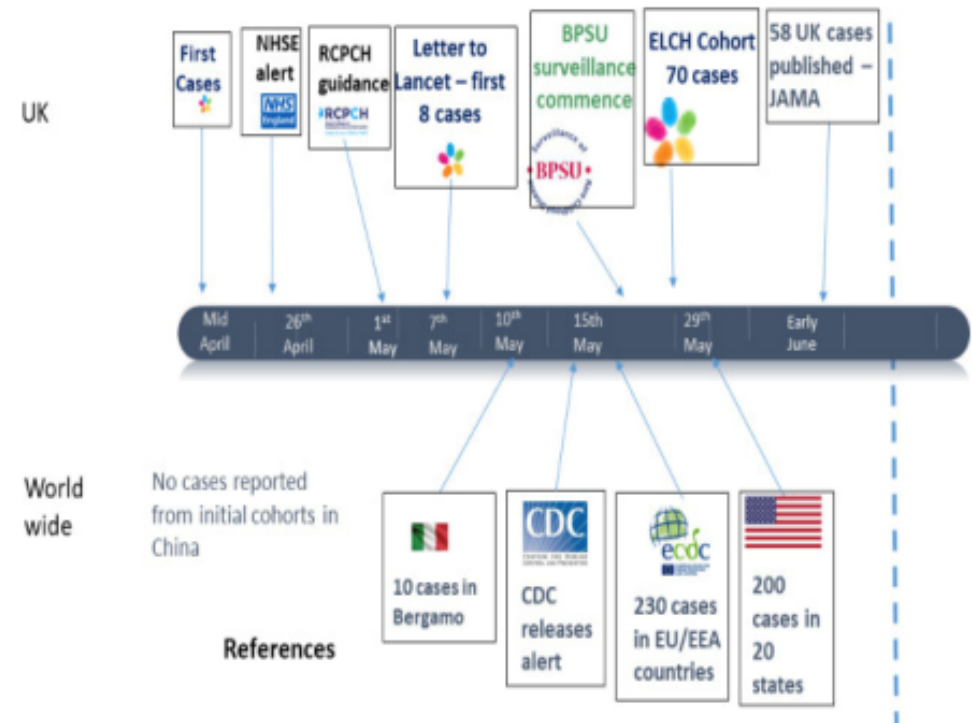


- 1-5% των περιστατικών
- 80% ασυμπτωματικά ή ήπιας συμπτωματικά

Ήπια κλινική εικόνα SARS-CoV – 2 στα παιδιά

Απρίλιος 2020

- 8 περιστατικά σε 10 ημέρες (Ηνωμένο Βασίλειο) με Υπερφλεγμονώδες Shock (άτυπο Kawasaki, Kawasaki shock, Τοξικού Shock)
- Αύξηση της επίπτωσης της νόσου Kawasaki (Ιταλία) – 30 φορές

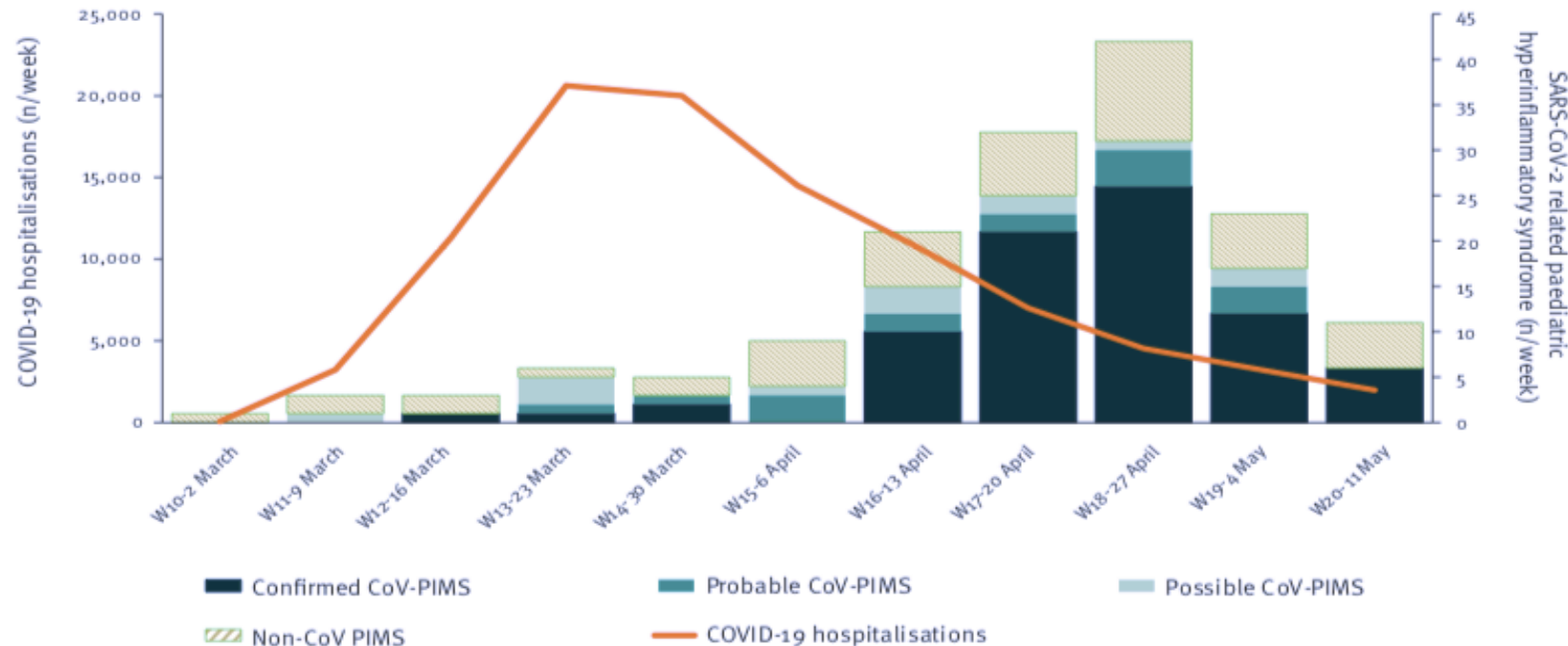


Case Definitions for Emerging Inflammatory Condition During COVID-19 Pandemic

CDC case definition (age <21 years)	WHO case definition (age 0 to 19 years)	Royal College of Paediatrics and Child Health
All 4 findings:	All 4 findings:	All 4 findings:
1. Fever ≥ 38 or subjective for ≥ 24 hours	1. Fever for ≥ 3 days	1. Fever
2. Laboratory inflammation (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen, D-dimer, ferritin, LDH, interleukin-6, neutrophilia, and hypoalbuminemia)	2. Elevated inflammatory markers (eg, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or procalcitonin)	2. Inflammation (neutrophilia, elevated C-reactive protein, and lymphopenia)
3. Severe illness requires hospitalization	3. No other obvious microbial cause of inflammation	3. Evidence of single or multiorgan dysfunction (shock, cardiac, respiratory, renal, gastrointestinal, or neurologic disorder)
4. ≥ 2 Organ systems involved (cardiac, renal, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic, and neurologic)	4. Multisystem involvement (rash, bilateral nonpurulent conjunctivitis, mucocutaneous inflammation, hypotension or shock, cardiac dysfunction [pericarditis, valvulitis, and coronary abnormalities (seen by echocardiogram or elevated BNP)], coagulopathy (elevated PT, PTT, D-dimer), and acute GI symptoms (diarrhea, vomiting, and abdominal pain)	4. Exclusion of any other microbial cause, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes, and infections associated with myocarditis such as enterovirus (waiting for results of these investigations should not delay seeking expert advice)
No other plausible diagnosis	SARS-CoV-2 infection by PCR, serology, or antigen or exposure to an individual with COVID-19	SARS-CoV-2 PCR testing may be positive or negative*
SARS-CoV-2 infection or exposure, defined as:		
1. Positive PCR, serology, or antigen test		
2. COVID-19 exposure within 4 weeks before onset		
Additional KD full or partial criteria should still be considered as MIS-C and in any death with evidence of SARS-CoV-2, MIS-C should be considered		

Επιδημιολογία

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

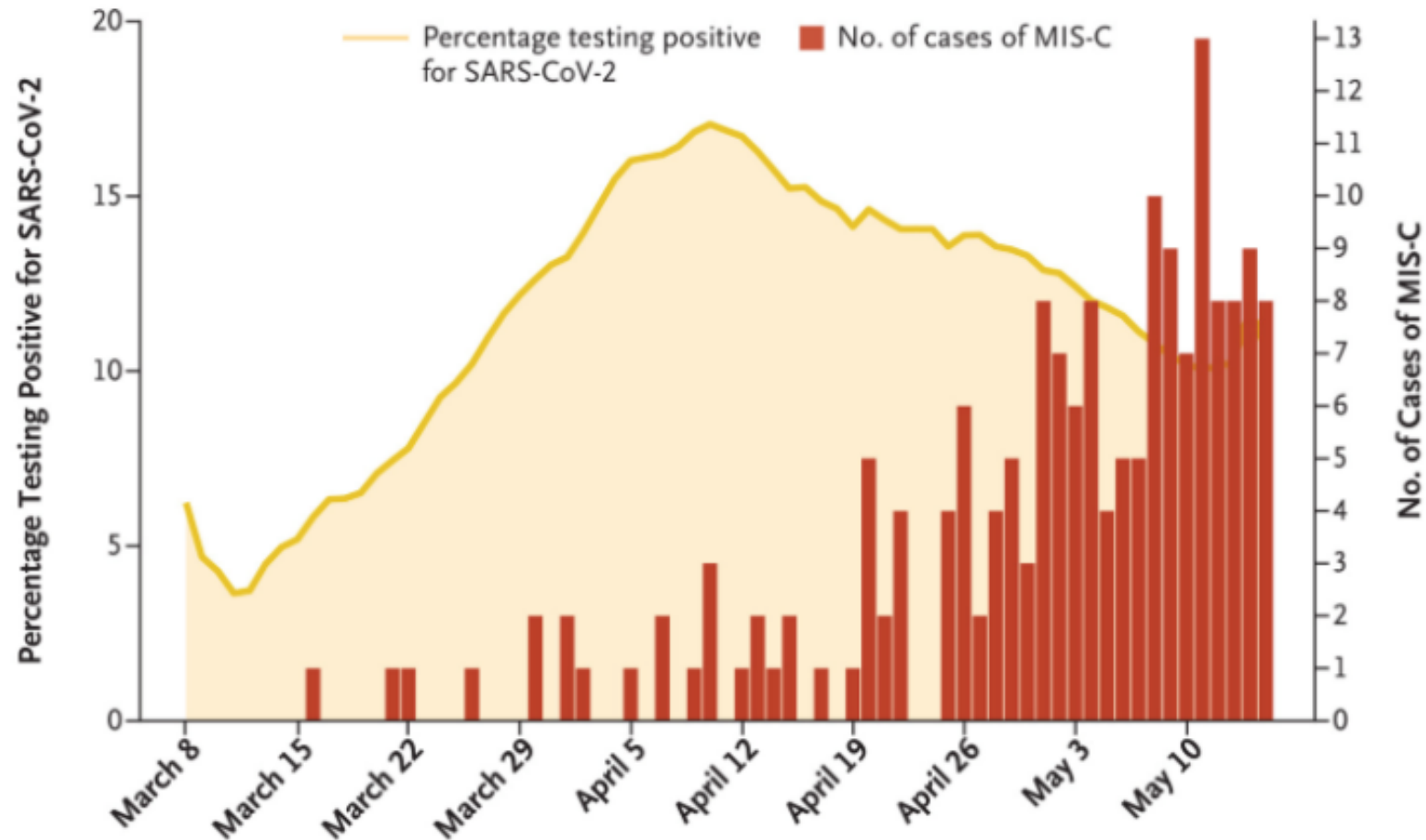


CoV-PIMS: SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome; COVID-19: coronavirus disease; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

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

Επιδημιολογία

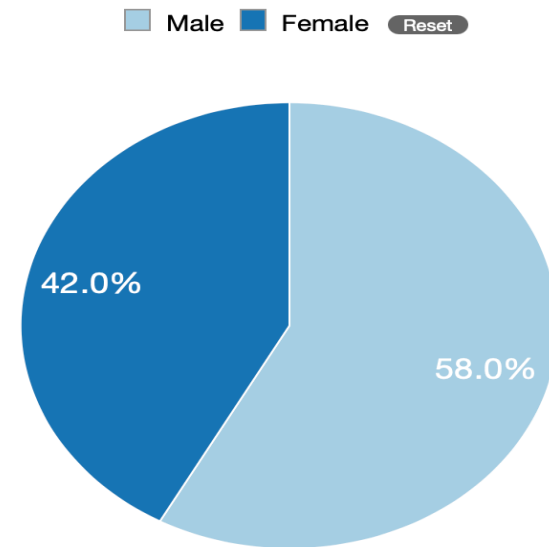
Temporal Relationship between MIS-C and Covid-19 Activity in Persons <21 Yr of Age



Επιδημιολογία

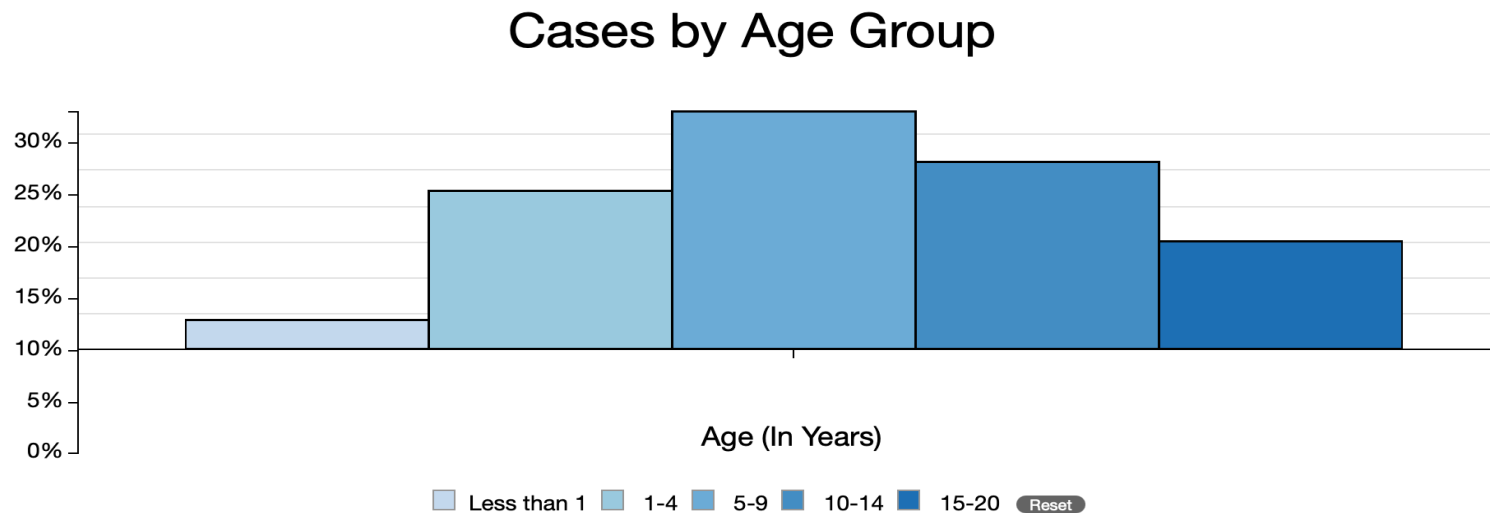
- 322 μολύνσεις ανά 100,000 άτομα <21 ετών
- Επίπτωση MIS-C --> 2 ανά 100,000
- Θνητότητα <2%
- 25 - 45% Αφρικανικής φυλής - 30 - 40% Ισπανικής
- 15 - 25% Καυκάσιοι - 3 - 28% Ασιάτες

Cases by Gender



N Engl J Med. 2020;383(4):347.
Pediatr Infect Dis J. 2020;39(11):e340
Pediatr Pulmonol 2021 Jan 11
Pediatrics. 2020 Dec 15;e2020023432

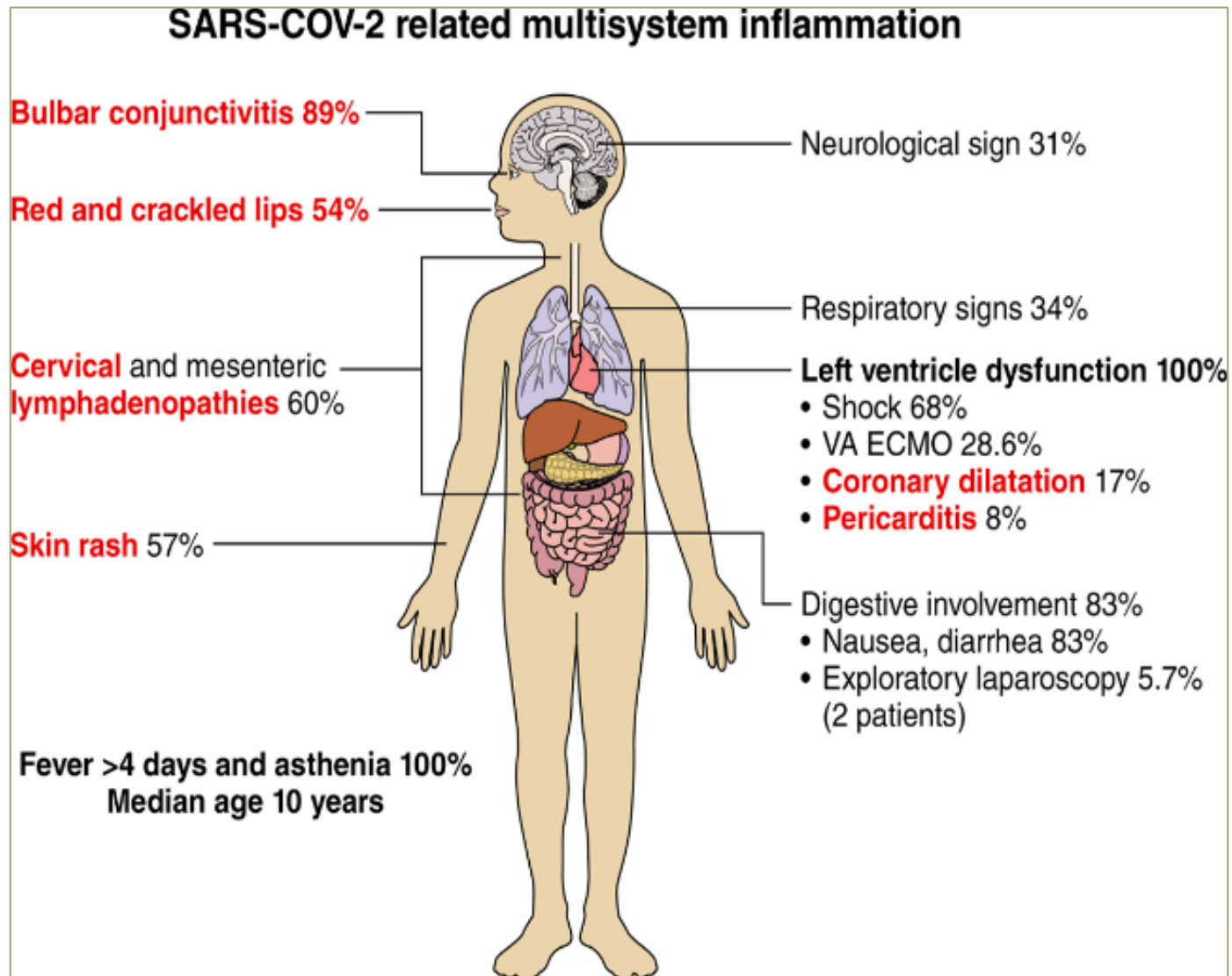
Επιδημιολογία



- Διάμεση ηλικία 8 - 11 έτη (εύρος 3 μήνες με 20 έτη)
- Μικρότερος κίνδυνος μετά την ηλικία των 15 έτων
- Αναφορές για περιστατικά σε ενήλικες

<https://www.cdc.gov/mis-c/>
Chest. 2021 Feb;159(2):657-662

Συμπτώματα



Καρδιολογικές επιπτώσεις

- Shock 50- 80%
- Δυσλειτουργία της ΑΡ κοιλίας 51-76%
- Διάταση/ανευρύσματα στεφανιαίων 14-48%
- Ινότροπα ~ 60%
- ECMO ~ 5%
- Αυξημένα επίπεδα Τροπονίνης 68-95%
- Αυξημένα επίπεδα BNP ή NT-pro-BNP 78-100%



Circulation. 2021 Jan 5;143(1):78-88

J Pediatric Infect Dis Soc 2020 Dec;9 (6): 746 - 751

Γαστρεντερικές εκδηλώσεις

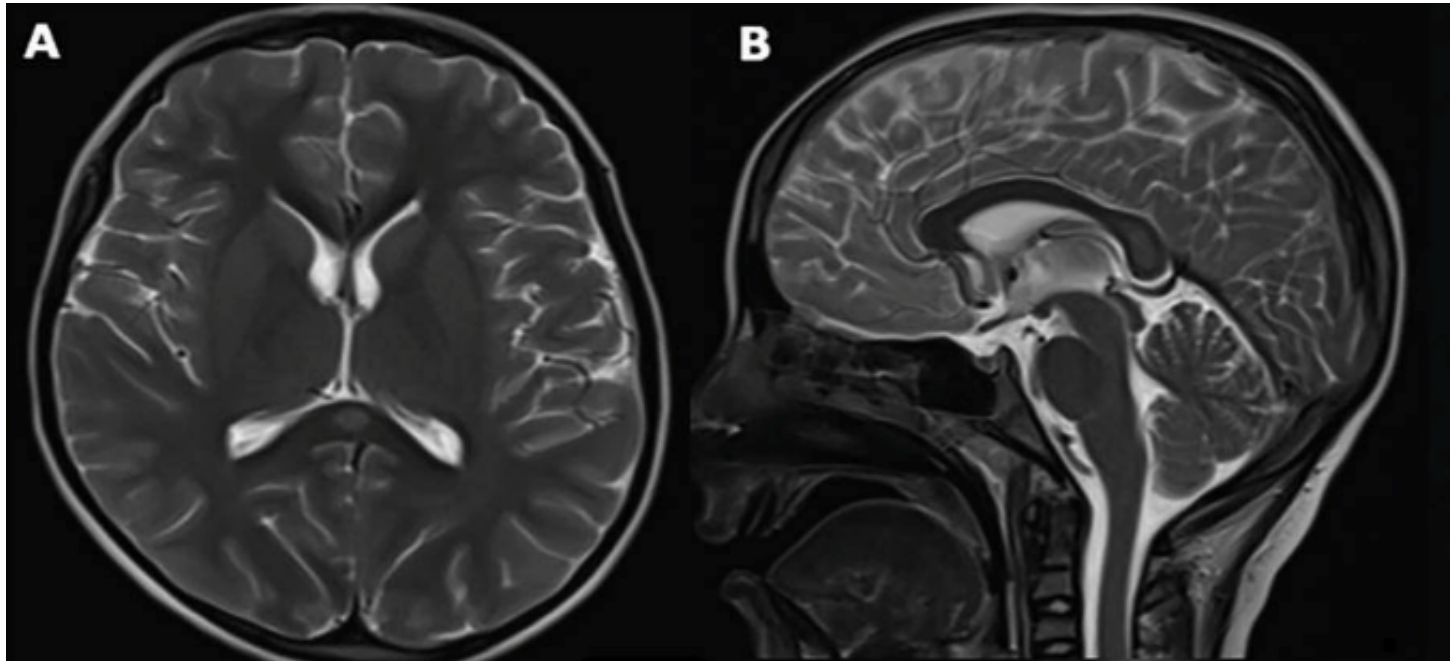
- Κοιλιακό άλγος, εμετοί, διάρροιες
- 1/10 εικόνα σκωληκοειδίτιδας ή περιτονίτιδας -> **ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ**
- Πάχυνση τοιχώματος εντέρου και χοληδόχου

* Kawasaki disease:
Συμμετοχή από το
γαστρεντερικό <5%



Gastroenterology. 2020 Jul 1;S0016-5085(20)34910-6
Gastroenterology. 2020 Oct;159(4):1571-1574
Pediatr Radiol. 2021 Jan 12;1-9.

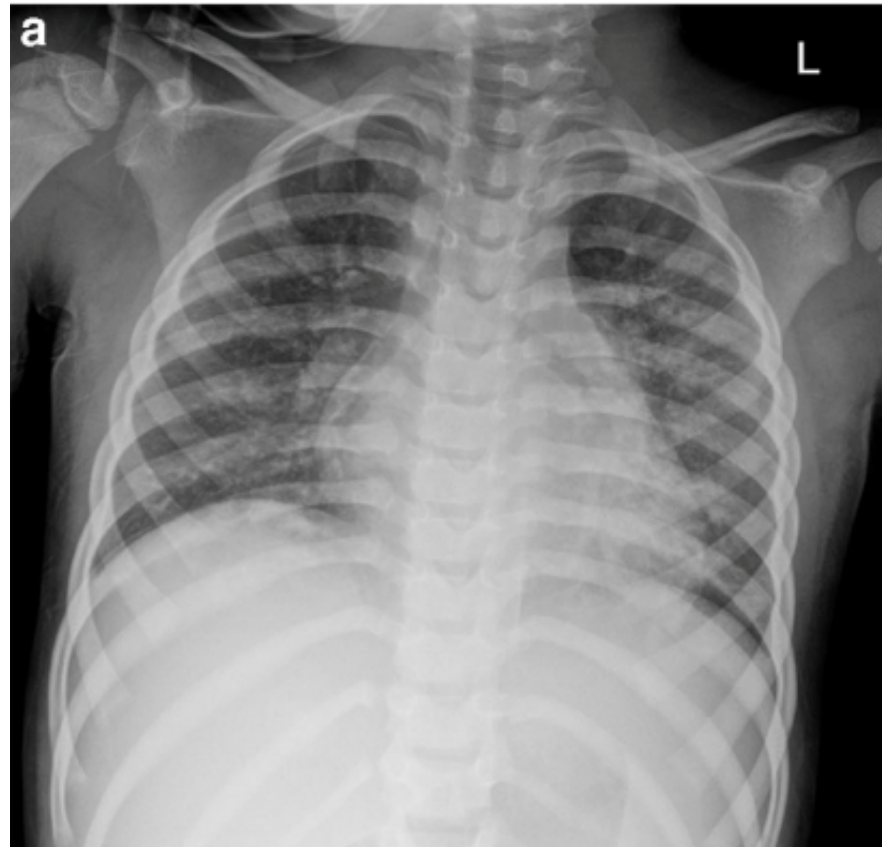
Νευρολογικές Επιπτώσεις



- 1/3 των ασθενών
- Σπασμοί, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, αδυναμία, αταξία, περιφερική νευροπάθεια, απομυελίνωση
- Οίδημα των νευρώνων (όχι θρόμβωση)
- **Reversible splenial lesion syndrome (RESLES)** – Προσωρινή βλάβη

Πνευμονική συμμετοχή

- Πνευμονικές διηθήσεις, διάχυτες (60%)
- Περιβρογχικές παχύνσεις (58%)
- Μηχανικός αερισμός (26.1%)
- **vs COVID-19**
Πλευριτική συλλογή
Προσβολή των κατώτερων πνευμονικών πεδίων



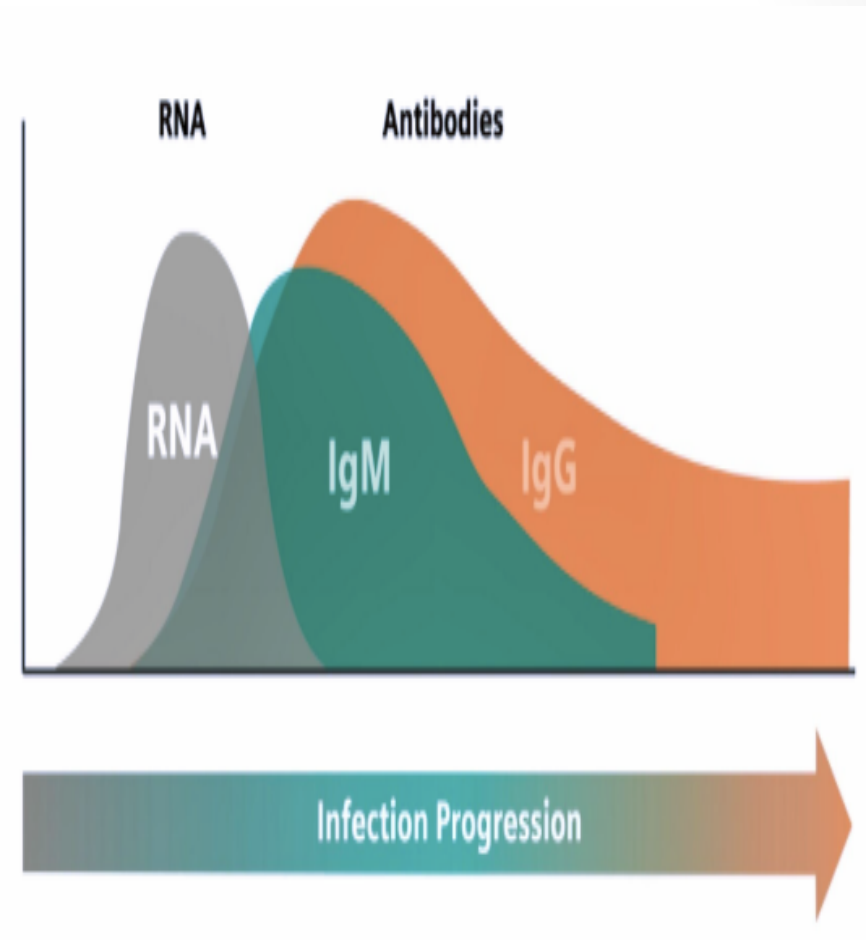
Pediatr Radiol. 2021 Jan 12;1-9

Pediatr Radiol. 2021 Feb;51(2):231-238

J Pediatric Infect Dis Soc 2020 Dec;9 (6): 746 - 751

Εργαστηριακά

- PCR Θετική 20-40%
- IgG θετικά σε μεγάλο ποσοστό ασθενών (~90%)
- Και τα δύο αρνητικά σε κάποιους ασθενείς (Επιδημιολογική συσχέτιση)



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

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

Εργαστηριακά

- Χαμηλά λεμφοκύτταρα/ αιμοπετάλια
- 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)	-

Συνοψίζοντας τις διαφορές Kawasaki – MIS-C

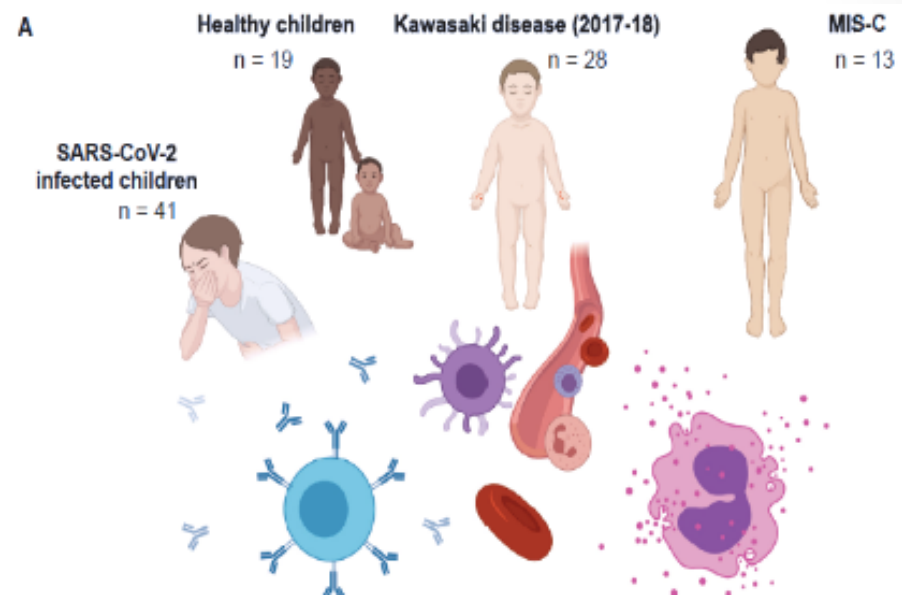
1. Μεγαλύτερο εύρος ηλικίας (3 μήνες – 20 έτη MIS-C)
2. Αυξημένη επίπτωση σε Αφρικανικής/Ισπανικής καταγωγής ασθενείς – Χαμηλότερη σε Ασιάτες
3. Πιο συχνή η καρδιακή δυσλειτουργία
4. Πιο συχνά νευρολογικά, γαστρεντερικά συμπτώματα
5. Χαμηλά αιμοπετάλια, χαμηλά λεμφοκύτταρα, υψηλότερη CRP

Παθοφυσιολογία

- Αυξημένα επίπεδα IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 και IFN- γ
- Μειωμένος αριθμός CD4, CD8, $\gamma\delta$ T cells, and B cells

Αυξημένη έκφραση

- HLA-DR στα $\gamma\delta$ και CD4+CCR7+ T cells
- CD64 (Fc γ RI) στα σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα



Παθοφυσιολογία

COVID-19 vs MIS-C

- Υψηλότερη IL-7 και IL-8

MIS-C:

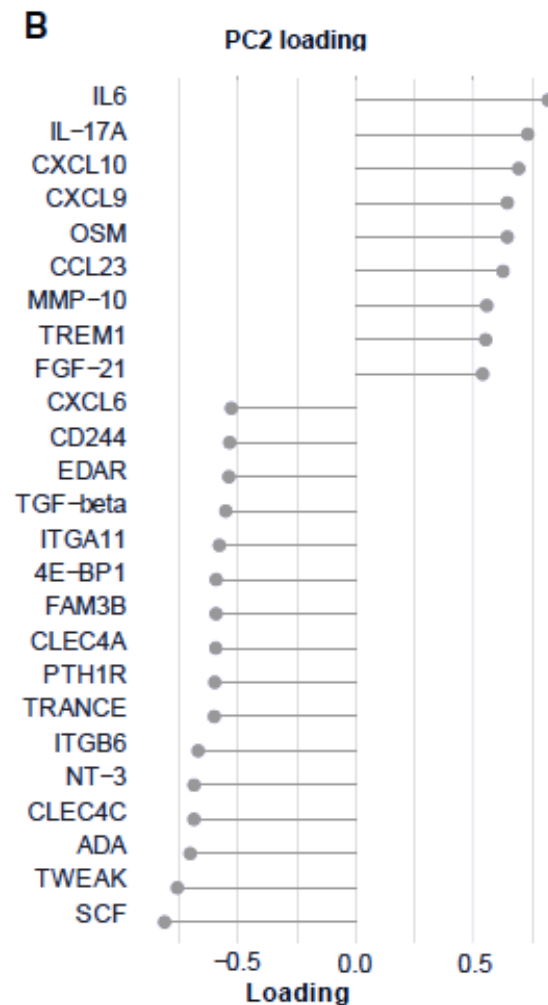
- IL-10, TNF α , Διαλυτό complement C5b9
- Κατακερματισμένα ερυθρά (εχινοκύτταρα/σχιστοκύτταρα)->

Ενδεικτικά μικρο-αγγειακής συμμετοχής

Kawasaki vs MIS-C

Kawasaki:

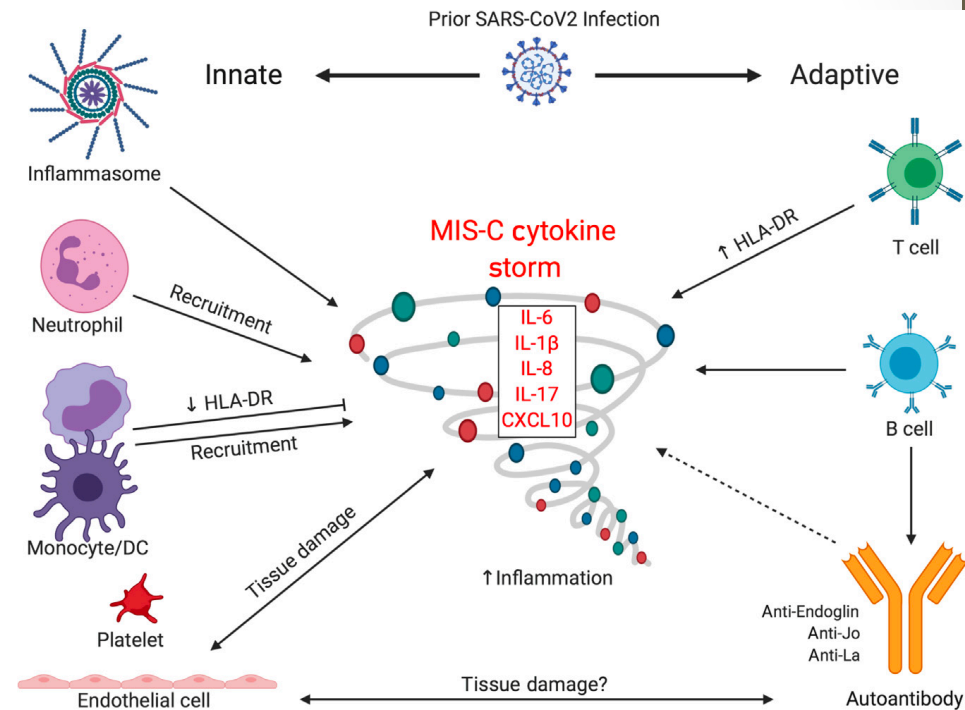
- soluble IL-6, IL-17A, CXCL10
- DCBLD2, MMP-1 και MMP-10 (πρωτεΐνες που σχετίζονται με αρτηριακή νόσο)



Παθοφυσιολογία

Αυτοαντισώματα

- Antiendoglin
- Anti-MAP2K2
- Anti-casein kinase family proteins
- **Anti-Jo and anti-La antibodies**
- Αντιγόνων του ενδοθηλίου(P2RX4, ECE1, and MMP14),
- Πρωτεϊνών Γαστρεντερικού (MUC15, TSPAN13, SH3BP1)
- Πρωτεϊνών ανοσορρύθμισης

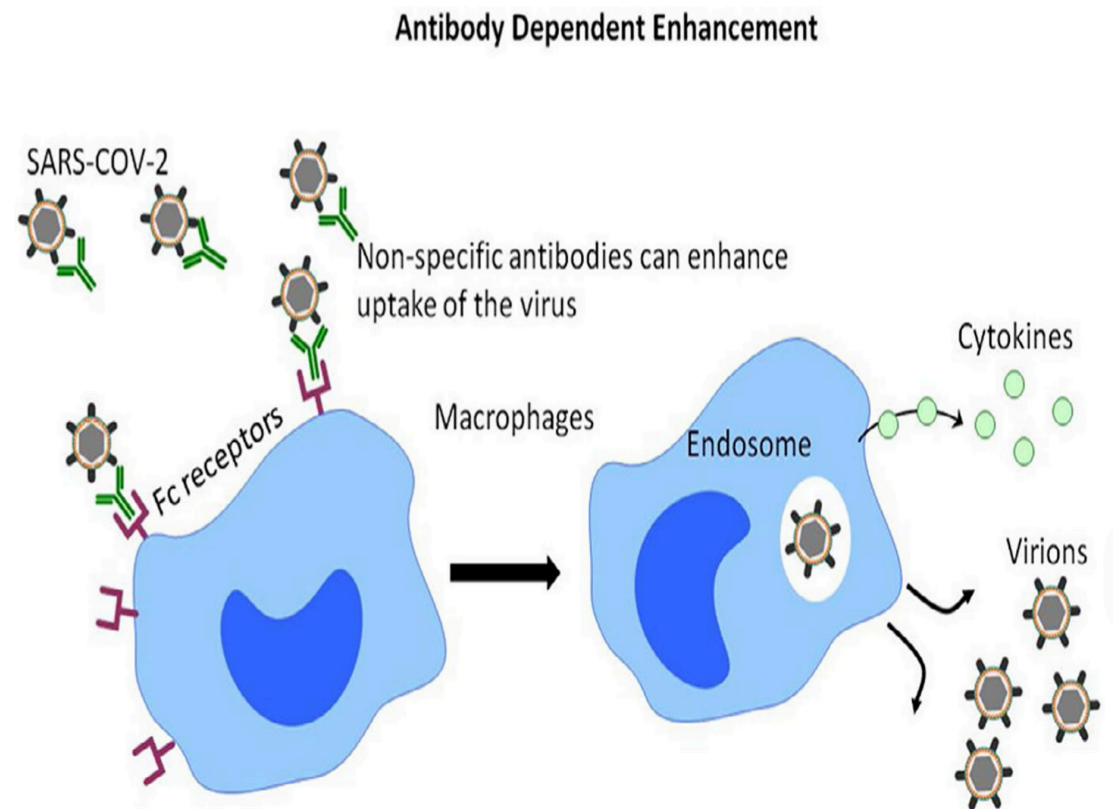


Consiglio et al., 2020, Cell 183, 968–981

Gruber et al., Cell. 2020 Nov 12;183(4):982-995

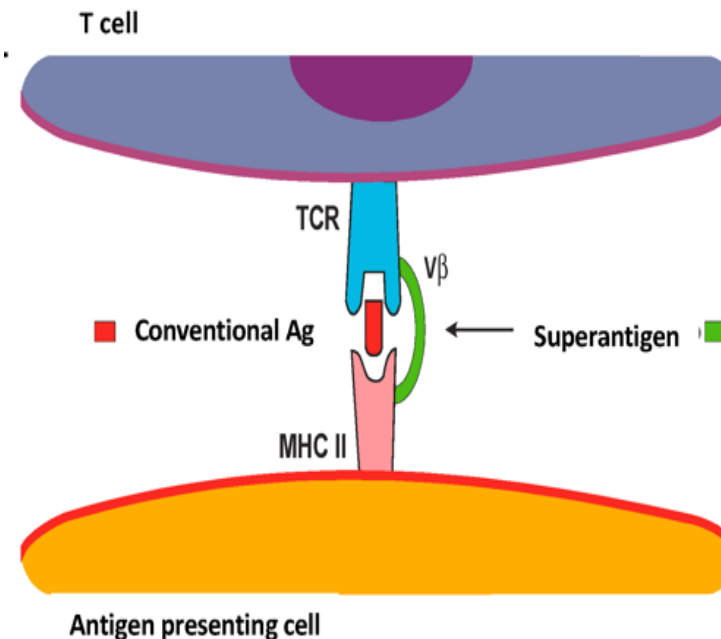
Antibody dependent enhancement

- Είσοδος στο κύτταρο
- Ενεργοποίηση FcγR
- Ενεργοποίηση TLR
- Παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών
- Μείωση παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών



Ομοιότητα με Toxic Shock

- S protein παρουσιάζει ομοιότητες με την Staphylococcal Enterotoxin – B
- Πρόσδεση στους TCR και ενεργοποίηση των T-cell (Superantigen)
- Μια μετάλλαξη που επικράτησε στην Ευρώπη **D839Y** αυξάνει την ισχύ πρόσδεσης στους TCR



CDC case definition

1. Ηλικία <21 ετών
2. Κλινική εικόνα που να περιλαμβάνει:
 - i. Πυρετό > 24 ώρες
 - ii. Αυξημένους δείκτες φλεγμονής
 - iii. Συμμετοχή 2 ή περισσότερων συστημάτων:
καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, νεφροί, ΚΝΣ, αίμα, δέρμα, γαστρεντερικό
 - iv. Σοβαρή νόσο που χρήζει νοσηλείας
3. Απουσία εναλλακτικής διάγνωσης
4. Πρόσφατη ή τρέχουσα λοίμωξη ή έκθεση στο ιό
 - i. Θετική PCR, ii. Θετικά αντισώματα, iii. Θετικό τεστ αντιγόνου,
 - iv. Έκθεση στο ιό τις τελευταίες 4 εβδομάδες

Διαγνωστική Προσέγγιση

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

Σε ασθενή με πυρετό, επιδημιολογική συσχέτιση με COVID -19 και ύποπτη συμπτωματολογία συνιστάται ο παρακάτω εργαστηριακός 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.

- Έχοντας αποκλείσει άλλες αιτίες συμπτωμάτων

Διαγνωστική Προσέγγιση

Περαιτέρω έλεγχος εφόσον: **CRP ή TKE αυξημένη** και παρουσία Λευκοκυττάρωσης, λεμφοπενίας (<1000 ALC), θρομβοπενίας (<150000), υπονατριάμιας (<135 mmol/L) ή υποαλβουμιναιμίας

BNP, troponin, προκαλσιτονίνη, φερριτίνη, D-dimers, PT, PTT, LDH, ινωδογόνο, τριγλυκερίδια, πάνελ κυτταροκινών (IL-6, anti-TNF, IL-10)

Επίχρισμα περιφερικού αίματος (αναζητώντας μικροαγγειοπάθειας)

EKG, ECHO

Θεραπεία

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

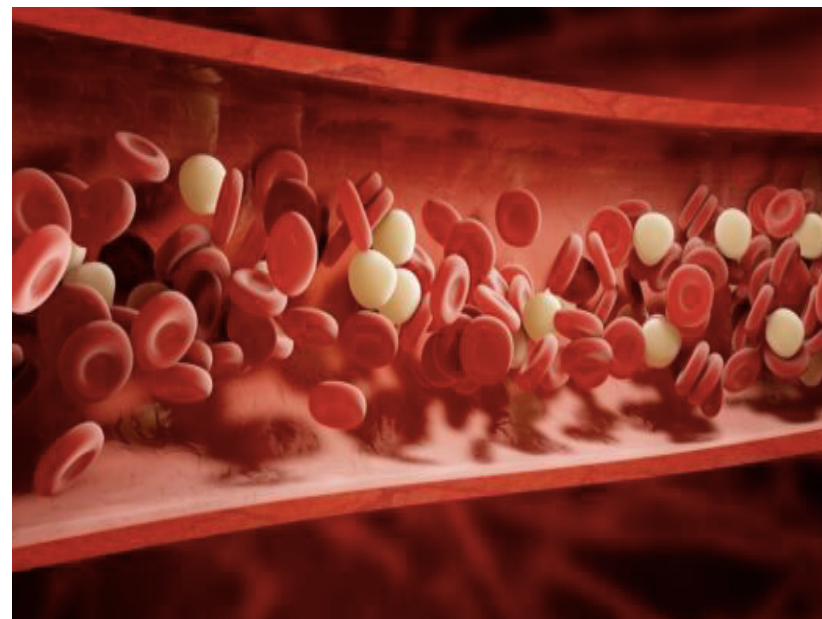
- IVIG 1 - 2 gr/kg +/- Κορτικοστεροειδή
(προσοχή σε ασθενείς καρδιακή δυσλειτουργία στο σκέλος της IVIG)
- Κορτικοστεροειδή σε χαμηλή δόση
- Ώσεις κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές (shock) ή μη ανταπόκριση στη χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών

Θεραπεία

- **Anakinra** (σε ανθεκτικές περιπτώσεις)
υψηλή δόση >4 mg/kg
- Διάρκεια ανοσοτροποποιητικής θεραπείας **τουλάχιστον 2 – 3 εβδομάδες** → ανάλογως της εξέλιξης κλινικής εικόνας και εργαστηριακών παραμέτρων
- Aspirin 3-5 mg/kg μέχρι ομαλοποίησης PLTs και στεφανιαίων > 4 εβδομάδες
- Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με γιγάντια ανευρύσματα (z score >10), θρομβώσεις και EF < 35% (Enoxaparin – Warfarin)
- * Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα

Αντιπηκτική αγωγή

- ¹Σε άτομα ηλικίας >13 ετών ----> Θρομβωση 7%
Αντιπηκτική αγωγή 47%
- Σε άλλες σειρές 0-2%
-  D-dimers;;; Αν οδηγούν σε θρομβώσεις
- ;;;; Όφελος > Ρίσκο



Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19–related illness

Αντιπηκτική Αγωγή LMWH

1. D-dimers > x 5 times

2. Παράγοντες κινδύνου
(καθετήρες, ηλικία >12,
παχυσαρκία, ιστορικό ή
οικογενειακό ιστορικό
θρομβώσεων

Διάρκεια: 30 ημέρες μετά το
εξιτήριο ή όταν εξαλειφθεί ο
παράγοντας κινδύνου

Παράγοντες Κινδύνου

- 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

Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC

J Thromb Haemost 2020 Nov;18(11):3099-3105.

Καρδιολογική Παρακολούθηση

- Συχνή ΗΚΓ παρακολούθηση ανα 48 ώρες
- ECHO επανάληψη στις 7-14 ημέρες και 4-6 εβδομάδες και στη συνέχεια στο 1έτος (εφόσον δεν περιγράφονται Κ/Δ βλάβες)
- CT καρδιάς για ανίχνευση βλαβών σε περιφερικά στεφανιαία (αν υπάρχει υποψία για περιφερικές βλάβες)
- MRI καρδιάς στους 2 και 6 μήνες στους ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία στην οξεία φάση ή εμμένουσα δυσλειτουργία

National consensus management pathway PIMS – TS (UK)

Φαινότυπος Kawasaki

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

Φαινότυπος non - Kawasaki

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

Aspirin για 6 εβδομάδες – Αντιθρομβωτικές κάλτσες αν >12 ετών
Remdesivir - Αντιβιοτική αγωγή – Κλινδαμυκίνη (σε Toxic Shock)

IVIG+ IVMP vs IVIG

Αναδρομική μελέτη (Γαλλία)

Table 2. Primary and Secondary Analyses in the Propensity Score-Matched Cohorts

Outcomes	After propensity score matching		Absolute risk difference between groups (95% CI) [reference: IVIG alone]	Odds ratio (95% CI) [reference: IVIG alone]	P value
	No. (%)				
	IVIG and methylprednisolone (n = 32)	IVIG alone (n = 64)			
Primary outcome					
Treatment failure ^a	3 (9)	24 (38)	-0.28 (-0.48 to -0.08)	0.25 (0.09 to 0.70)	.008
Secondary outcomes					
Second-line treatment ^b	3 (9)	20 (31)	-0.22 (-0.40 to -0.04)	0.19 (0.06 to 0.61)	.004
Hemodynamic support ^{c,d}	2 (6)	15 (23)	-0.17 (-0.34 to -0.004)	0.21 (0.06 to 0.76)	.01
LVEF <55% ^e	2/12 (17)	14/40 (35)	-0.18 (-0.35 to -0.01)	0.20 (0.06 to 0.66)	.007
Duration of PICU stay, median (IQR), d	4 (2 to 5)	6 (4 to 8.5)	Reduction of days: -2.4 (-4.0 to -0.7)		.005

- Σύγκριση **IVIG + IVMP** (1.6-2 mg/kg) ή ώσεις MP με
- **IVIG** μονοθεραπεία

Remestemcel - C

IV χορήγηση μεσεγχυματικών στρωματικών κυττάρων από αλλογενή μυελό των οστών

2 Περιστατικά μετά την κλασσική θεραπεία με άμεση ανταπόκριση

Εκκρίνουν:

Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Αυξητικούς παράγοντες που επιδιορθώνουν ιστούς

Αγγειακούς αυξητικούς παράγοντες που επιδιορθώνουν το ενδοθήλιο

Ευχαριστώ!!!



 Washington University School of Medicine in St. Louis



Nottingham University Hospitals
NHS Trust