

***Potrebbe trattarsi di MIS-C ?***

Dr.ssa Fiorenza Cascone  
UOSD Malattie Infettive G.P.II RG

21 /04/2022



***MIS-C: diverse definizioni di malattia, in gran parte sovrappongono:***

- *Sindrome infiammatoria multisistemica dei bambini [ MIS-C ]*
- *Sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica [PIMS]*
- *Sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica temporaneamente associata a SARS-CoV-2 [PIMS-TS]*
- *Sindrome iperinfiammatoria pediatrica o shock iperinfiammatorio pediatrico*

**DEFINITION**

1. Fever, inflammation, & single or multi-organ failure
2. Exclusion of any other microbial cause
3. SARS Co-V 2 PCR +ve or -ve

(with some additional features below)

**ALL** Persistent fever >38,5

**SOME** Oxygen requirement  
Hypotension

**TESTS**

↑ D-Dimer  
Ferritin  
CRP  
Neutrophils (often)

↓ Albumin  
Lymphocytes

Abnormal fibrinogen

**DIFFERENTIALS**

Kawasaki disease  
Toxic shock syndrome  
Sepsis  
MAS

	RCPHC ( Royal College of Paediatrics and Child Health)	CPSP (College of Physicians e Surgeons Pakistan)	WHO (World Health Organization)	CDC (Center for Disease control and Prevention)
Nome	PIMs	PIMs	MIS-C	MIS-C
Febbre	>38,5	>38 per 3 -4 gg	>38	>38
C. Multisistemico	Disfunzione ≥ 1 organi e quadri addizionali	Non specificato ma implicito	Coinvolgimento ≥ 2 organi	Coinvolgimento ≥ 2 apparati ( cardiaco, renale, respiratorio, neurologico, dermatologico)
Alterazioni laboratorio	Neutrofilia Linfopenia Aumento PCR	Aumento PCR Aumento VES Iperferritinemia	Aumento PCR, VES, PCT	Uno o più tra: Aumento PRC, VES, PCT, ferritina, LDH, IL-6. Linfopenia, neutrofilia, ipoalbuminemia
Esclusione altre cause	Non altre cause	Non altre cause	Escluse cause infettive	Non altre cause
Dimostrazione infezione SARS CoV-2 o certezza nel mese precedente	No	No	Si	Si ( RT-PCR positiva su tampone o anticorpi)

## ***Epidemiologia***

- Incidenza incerta, relativamente rara ( <1% dei bambini con infezione confermata da SARS-CoV-2)
- L'epidemiologia di MIS-C differisce da quella della grave *malattia acuta COVID-19 nei bambini*, che si verifica più spesso nei bambini con problemi di salute sottostanti. I bambini con *MIS-C* generalmente sono sani. Le comorbidity più comuni obesità e asma.
- Nella maggior parte degli studi, si ha una insorgenza di MIS-C da tre a quattro settimane dopo l'infezione da SARS CoV-2, il che coincide con la tempistica dell'immunità acquisita

Inizialmente inquadrata nel contesto di una malattia di Kawasaki ( MK) per alcune similitudini cliniche e laboratoristiche.

***Adesso ha una propria identità nosologica!!!***

## Breve storia di una sindrome emergente...

- Aprile 2020 i primi otto casi osservati in un ospedale di Londra . **Presentano, in misura variabile, febbre, sintomi gastrointestinali, congiuntivite, rash cutaneo e shock.** Un bambino sviluppa un **aneurisma coronarico gigante** e un altro un **infarto cerebrovascolare con esito fatale.** **In tutti, gli indici di infiammazione e gli enzimi cardiaci risultano elevati, hanno tutti una sierologia positiva per SARS-CoV-2 e due di loro sono anche positivi al tampone.**
- A Bergamo, epicentro Italiano della prima fase pandemica, i pediatri osservano un anomalo incremento di MK in pazienti con storia recente di infezione da SARS-CoV-2; due bambini sviluppano una **coronaropatia** e 5 casi su 10 esordiscono con un **grave quadro di shock.**
- Da Marzo a Luglio 2020 il CDC Statunitense raccoglie ben 570 casi di quella che ha ormai assunto la denominazione ufficiale di Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) e inizia a delinearne meglio i criteri diagnostici. **Per tutti c'è evidenza attuale o sierologica di infezione da SARS-CoV-2.**
- Età mediana di presentazione è circa **8 anni** con una maggiore rappresentanza delle **etnie Ispanica (40.5%), Africana (33.1%) e Bianca (13.2%).** Prevalentemente **maschi** (USA, Europa).
- Ci sono state sproporzionatamente **poche segnalazioni di MIS-C dalla Cina e da altri paesi asiatici** con alti tassi di COVID-19 all'inizio della pandemia **????**





Una nuova sindrome pediatrica che si presenta a distanza di alcune settimane dal picco infettivo di SARS-CoV-2 , in cui le gravi manifestazioni cliniche sono correlate all' attivazione incontrollata dell'infiammazione. Caratterizzata da:

- febbre
- segni infiammatori
- sintomi gastrointestinali
- interessamento multiorgano con particolare tropismo per l'apparato cardio-circolatorio
- possibile evoluzione in shock e insufficienza multiorgano ( MOF).
- In alcuni casi può evolvere in una Linfoistocitosi Emofagocitica Secondaria (sHLH)

## ***Criteri identificativi:***

bambino o adolescente (0-19 anni) con FEBBRE ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) $\geq 24$  ore

+

segni di INFIAMMAZIONE SISTEMICA ( laboratorio: leucocitosi neutrofila, PCR elevata, linfopenia)

+

segni/sintomi d'ORGANO

+

esclusione di altre cause microbiche

+/-

evidenza di precedente contatto con SARS-CoV2

## ***Cosa lega SARS-CoV-2 e MIS-C?***

Non è chiaro se la MIS-C sia :

**Diretta conseguenza dell'infezione e della replicazione virale** : virus rinvenuto negli organi di bambini con MIS-C deceduti per insufficienza cardiaca

**Di un'alterata regolazione immunitaria postinfettiva** :

- Pur in assenza di farmaci antivirali, il trattamento immuno-modulatore e antinfiammatorio si è dimostrato efficace
- I sintomi compaiono a distanza di alcune settimane dall'infezione acuta, quando già la risposta sierologica è orientata verso la produzione di IgG specifiche e la carica virale nelle vie aeree dei pazienti è generalmente bassa

**Di entrambe in misura variabile.**

**E' verosimile una componente microangiopatica e di ipercoagulabilità ?!**

La tipologia di anticorpi specifici prodotta dai soggetti con MIS-C (prevalentemente IgG anti-spike e con scarsa capacità neutralizzante), l'assetto infiammatorio (neutrofilia, livelli elevati di IL-10 e TNF- $\alpha$ ) e il possibile effetto superantigenico diretto della proteina spike virale sull'attivazione immunitaria non sono ancora sufficienti, tuttavia, per fornire una precisa caratterizzazione dei processi patogenetici alla base della MIS-C.

## **Studi preliminari suggeriscono...**

.....che i pazienti con **MIS-C grave** presentano:

- anticorpi immunoglobuline G (IgG) persistenti con una maggiore capacità di attivare i monociti
- citopenie persistenti (in particolare linfopenia a cellule T) e maggiore attivazione di CD8+ T
- molti bambini PCR negativi per SARS-CoV-2 e sierologia positiva



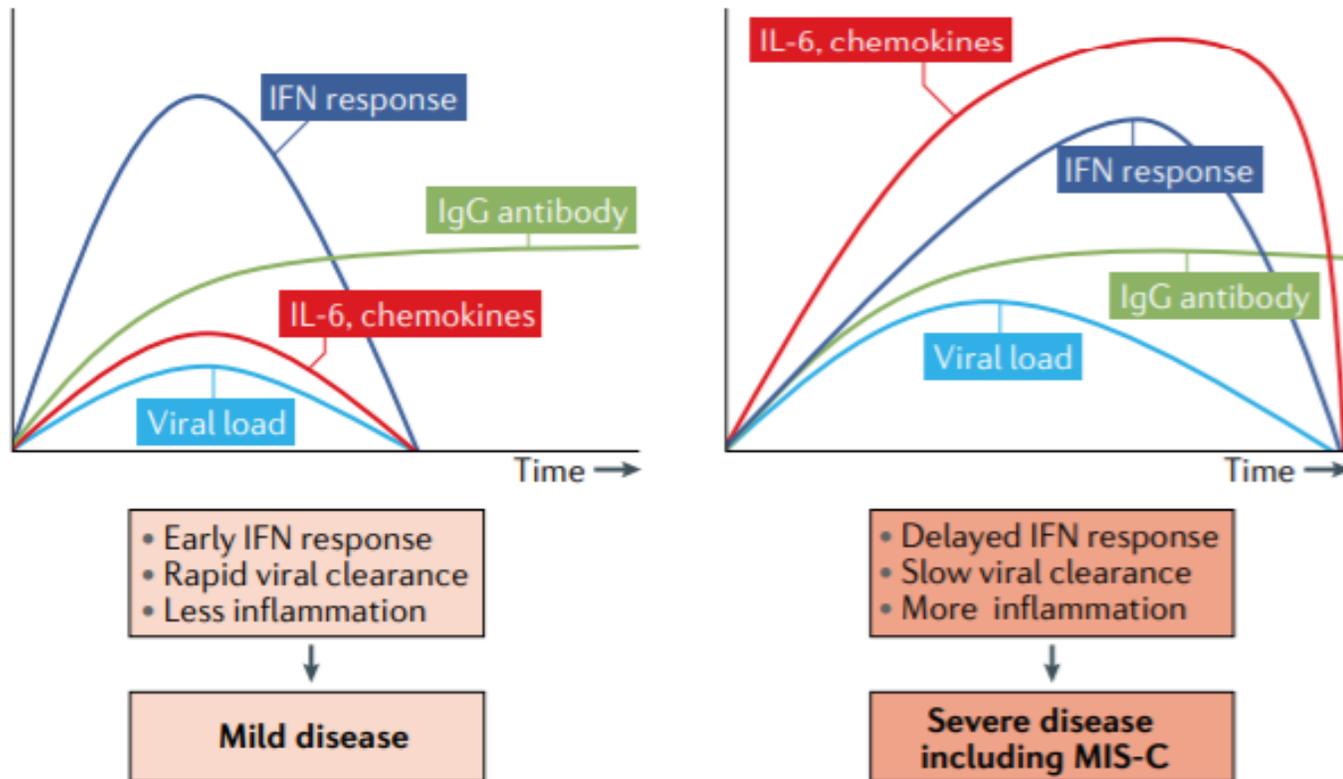
### ***Disregolazione immunitaria POST-INFETTIVA***

Tuttavia, alcuni bambini hanno test PCR positivo con infezione da SARS CoV 2 in atto !!!

È più probabile che ***i fattori dell'ospite*** siano responsabili della risposta infiammatoria anormale in MIS-C, anziché i fattori virali.

Ci sono alcune somiglianze cliniche con la malattia di Kawasaki (KD), la sindrome da attivazione dei macrofagi (MAS) e la sindrome da rilascio di citochine, dalle quali, tuttavia, sembra avere un immunofenotipo distinto.

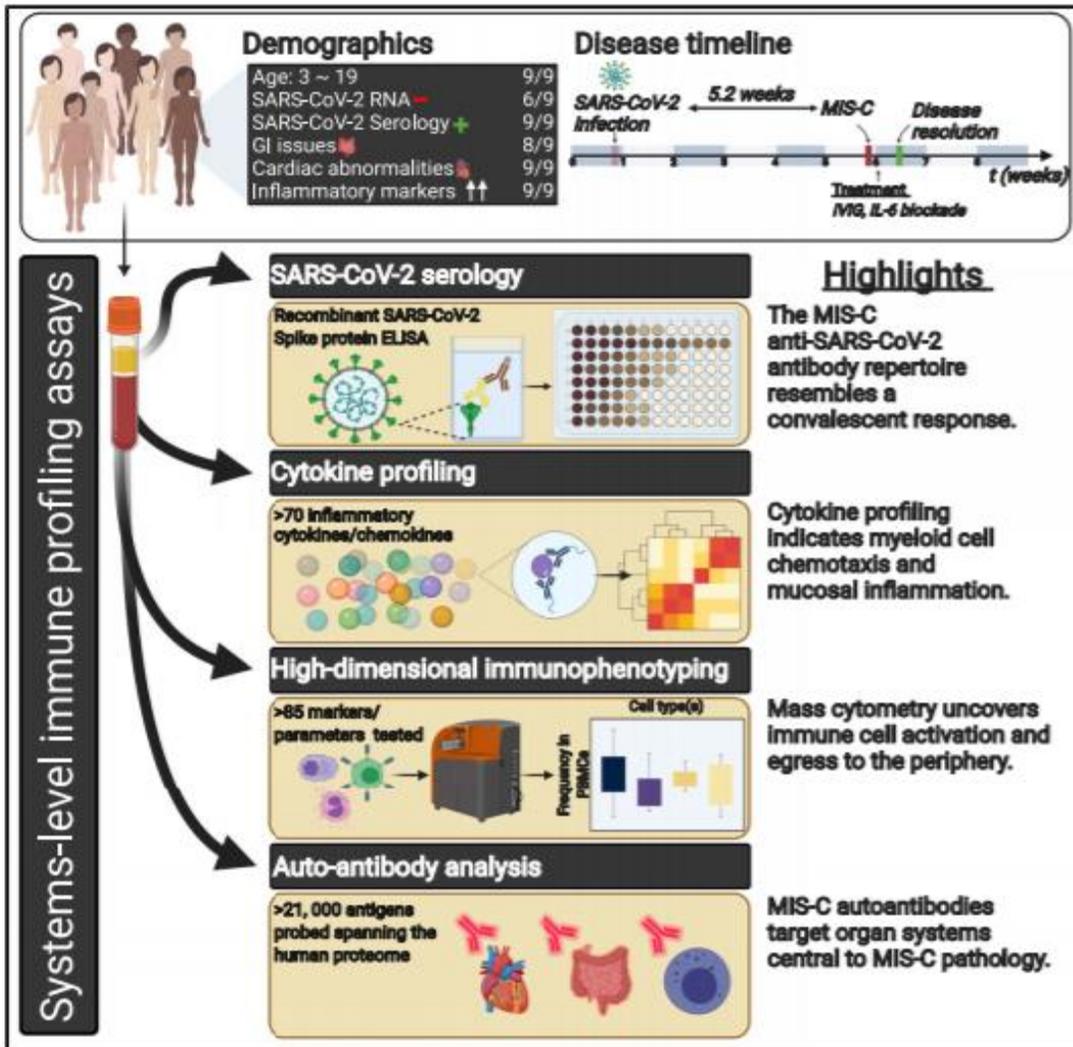
## Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children



La tempistica della risposta dell'interferone (IFN) all'infezione da SARS-CoV-2 può variare con la carica virale e le differenze genetiche nella risposta dell'ospite:

- Quando la carica virale è bassa, le risposte IFN sono importanti e contribuiscono alla clearance virale, provocando un'infezione lieve.
- Quando la carica virale è elevata e/o i fattori genetici rallentano le risposte antivirali, la replicazione del virus può ritardare la risposta dell'IFN e può verificarsi una tempesta di citochine prima che le risposte adattative eliminino il virus, provocando una malattia grave, inclusa la sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C).

## Mappatura dell'infiammazione sistemica e delle risposte anticorpali nella sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C)



- Il profilo delle citochine ha identificato segni elevati di infiammazione (IL-18 e IL-6), chemiotassi e attivazione linfocitica e mieloide (CCL3, CCL4 e CDCP1) e disregolazione immunitaria della mucosa (IL-17A, CCL20 e CCL28).
- L'immunofenotipizzazione del sangue periferico ha rivelato riduzioni di monociti non classici e sottoclassi di linfociti NK e T, suggerendo uno stravasamento nei tessuti colpiti.
- La reattività plasmatica in MIS-C ha rivelato sia la presenza di autoanticorpi associati alla malattia (anti-La) che di nuovi candidati che riconoscono gli antigeni endoteliali, gastrointestinali e delle cellule immunitarie.

## Interessamento d'organo:

- Nella maggior parte dei pazienti è possibile dimostrare un precedente contatto individuale con SARS-CoV2 tramite PCR su tampone nasale/naso-faringeo e/o sierologia. In casi altamente sospetti la diagnosi non deve essere comunque ritardata dalla negatività di tali test
- In molti casi è comunque presente un'anamnesi evocativa per precedente contatto personale o stretto con SARS-CoV2.

CUORE	<p>Ipotensione (secondo parametri corretti per età). E' importante sottolineare che una buona percentuale di bambini con MIS-C si è presentata con SHOCK all'esordio. Tale shock avviene in assenza di segni di ipoperfusione, possono essere presenti i segni della capillary leak o dello shock cardiogeno.</p> <p>Miocardite (anche solo elevazione degli enzimi cardiaci in assenza di chiari segni ecocardiografici)</p> <p>Insufficienza valvolare</p> <p>Insufficienza cardiaca</p> <p>Alterazione delle Coronarie (iper-riflettenza, aumento delle dimensioni<sup>c</sup>)</p>
RESPIRATORIO	<p>Congestione nasale</p> <p>Faringodinia e/o iperemia faringea</p> <p>Tosse</p> <p>Dolore toracico</p> <p><b>Segni di distress respiratorio</b></p> <p><b>Insufficienza respiratoria acuta</b></p>
CUTE E MUCOSE	<p>Rash polimorfo/ Eritema perineale/</p> <p>Eritema palmo-plantare/ Edema del dorso della mano e del piede</p> <p>Cheilite/Lingua a fragola</p> <p>Congiuntivite bulbare non secretiva</p> <p>Linfoadenopatia</p>
RENE	<p>Insufficienza renale</p> <p>Oliguria/anuria</p> <p>Edemi declivi</p>
GASTROINTESTINALE	<p>Dolore addominale severo</p> <p>Diarrea</p> <p>Nausea e/o vomito</p> <p>Ittero</p>
MUSCOLOSCHIELETTRICO	<p>Artralgie</p> <p>Mialgie</p> <p>Artrite</p>
SNC	<p>Cefalea</p> <p>Irritabilità</p> <p>Meningismo</p> <p>Confusione mentale</p> <p>Crisi convulsive</p> <p>Ictus</p>







## *Laboratorio. Le anomalie più comuni:*

- ✓ Linfocitopenia
- ✓ Neutrofilia
- ✓ Anemia lieve
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Marcatori infiammatori elevati (CRP, VES, D-dimero, Fibrinogeno, PCT, IL-6)
- ✓ Marcatori cardiaci elevati (troponina, NT-pro-BNP)
- ✓ Ipoalbuminemia
- ✓ Enzimi epatici leggermente elevati
- ✓ Aumento LDH
- ✓ Ipertrigliceridemia

Tali anomalie sono più evidenti nei casi più gravi .



## Tutti i pazienti con sospetto di MIS-C devono eseguire i seguenti esami all'ingresso:

### PRIMO LIVELLO

Emocromo con formula: indicativi la presenza di leucocitosi con linfopenia. In caso di leucopenia, piastrinopenia o anemia considerare l'ipotesi di sHLH (vedi Appendice per i criteri di laboratorio)

PCR: elevazione marcata di PCR.

Ferritina: testimonia lo stato iperinflammatorio in associazione a PCR. In caso di VES bassa con PCR elevata o iperferritinemia considerare l'ipotesi di sHLH

Coagulazione: indicativa l'iperfibrinogenemia, valutare PT e PTT per eventuali alterazioni in senso pro-trombotico. In caso di ipofibrinogenemia considerare l'ipotesi di sHLH (vedi Appendice per i criteri di laboratorio). Se misurato, l'aumento del D-Dimero va attentamente considerato come parametro di flogosi e non necessariamente di attivazione della cascata coagulativa

Elettroliti: valutare soprattutto l'eventuale presenza di iponatriemia

Funzionalità epatica: in caso di ipertransaminasemia considerare l'ipotesi di sHLH (vedi Appendice per i criteri di laboratorio). Sono descritti casi di MIS-C con idrope della colecisti, che può manifestarsi con iperbilirubinemia

Funzionalità renale: sono descritti casi di MIS-C con insufficienza renale

## SECONDO LIVELLO

Da eseguire nel caso lo stato iperinflammatorio sia confermato dagli esami di primo livello e vi sia almeno un elemento clinico di sospetto

\*NB troponine e pro-BNP diventano di primo livello in caso di elevato sospetto clinico di miocardite

Striscio periferico: è descritta la presenza di schistociti o cellule di Burr, che testimoniano la microangiopatia

Indici infiammatori VES, PCT: testimoniano lo stato iperinflammatorio in associazione a PCR. In caso di VES bassa con PCR elevata o iperferritinemia considerare l'ipotesi di sHLH (vedi Appendice per i criteri di laboratorio)

Troponine e Pro-BNP: per testimoniare l'eventuale interessamento cardiaco. Att.ne ai valori di norma di pro-BNP, da interpretare con cautela

Proteine totali, Albumina sierica: può essere presente ipoalbuminemia

Trigliceridi: in caso di ipertrigliceridemia considerare sHLH (vedi Appendice per i criteri di laboratorio)

CPK, LDH: evidenziano l'eventuale citolisi

C3, C4: può essere presente ipocomplementemia da consumo

γGT: in associazione agli altri esami di funzionalità epatica (primo livello) può testimoniare l'eventuale epatopatia

Funzionalità pancreatica: sono descritti casi con aumento lipasi e amilasi

Esame urine: può essere presente leucocituria in assenza di elementi tipici per infezione delle vie urinarie

EABv: per valutare gli scambi gassosi e l'eventuale presenza di acidosi metabolica. NB l'aumento dei lattati non indica necessariamente lo stato settico, essendo stato descritto anche in casi di MIS-C

## ESAMI COMPLEMENTARI

Nella maggior parte dei casi la diagnosi differenziale principale si pone con la sepsi. Sono pertanto imperative tutte le indagini svolte a sciogliere tale diagnosi differenziale. A titolo d'esempio:

NB sono stati descritti casi di coinfezione da EBV, Mycoplasma Pneumoniae, Stafilococco ed altri in corso di MIS-C. Risultati positivi di tali indagini (soprattutto se limitati a sierologie, che possono risultare falsamente positive) sono da interpretare con cautela e non escludono necessariamente la diagnosi di MIS-C

Emocoltura, urinocoltura, coprocoltura

Sierologia per EBV, Mycoplasma Pneumoniae, Coxsackie, Echovirus.  
In caso di sierologia positiva, laddove disponibile, utile conferma con PCR

Antigeni naso-faringei per Influenza A e B, VRS ed Adenovirus

## ESAMI STRUMENTALI

In caso di clinica suggestiva per MIS-C e positività degli esami di primo livello

RX torace: Il reperto più frequente è quello di polmonite interstiziale. Può essere presente pleurite e aumento dell'ombra cardiaca da versamento pericardico.

ECG+Ecocardiogramma: utile per valutare la cinetica cardiaca (FE per valutare eventuale insufficienza cardiaca), ipocinesie in caso di miocarditi, insufficienza valvolare da miocardite, pericardite, alterazioni delle coronarie. In caso di paziente con shock può essere utile anche per valutare lo stato di idratazione

Ecografia addome: in caso di sintomi gastrointestinali per indagare l'eventuale presenza di organomegalia, versamento peritoneale, idrope della colecisti

TC torace: in caso sia necessario uno studio approfondito della localizzazione polmonare

RMN cardiaca: può essere utile, dove disponibile, in caso di comprovata miocardite

Colonscopia: in casi selezionati con severo coinvolgimento intestinale

TC o RMN encefalo: in caso di coinvolgimento neurologico

## Diagnosi differenziale:

- ✓ **COVID-19 acuto severo** – Le caratteristiche cliniche di MIS-C e COVID-19 acuto severo si sovrappongono
- ✓ **Malattia di Kawasaki (KD)** – Alcuni bambini lungo lo spettro MIS-C soddisfano i criteri per KD completo o incompleto ( 40-50% dei casi)
- ✓ **Sepsi batterica : sintomi simili.** Alcune caratteristiche cliniche (p. es., coinvolgimento cardiaco, anomalie dell'arteria coronaria [CA]) possono suggerire la diagnosi di MIS-C piuttosto che di sepsi batterica, ma, in definitiva, sono necessari test microbiologici (es. test SARS-CoV-2, colture batteriche) per fare la distinzione
- ✓ **Sindrome da shock tossico** necessari test microbiologici (es. test SARS-CoV-2, colture batteriche)
- ✓ **Appendicite** (imaging addominale)
- ✓ **Altre infezioni virali ( EBV, CMV, enterovirus, ecc) Lyme, rickettsie.** Test sierologici e di reazione a catena della polimerasi (PCR)
- ✓ **Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH)/sindrome da attivazione dei macrofagi (MAS)** – sindromi da eccessiva attivazione immunitaria che possono verificarsi in bambini precedentemente sani (spesso innescati da un'infezione) e in bambini con condizioni reumatologiche sottostanti. La maggior parte dei bambini con HLH/MAS sono gravemente malati con coinvolgimento multiorgano, citopenie, anomalie della funzionalità epatica e sintomi neurologici. Il coinvolgimento cardiaco e gastrointestinale è meno comune e i sintomi neurologici sono più evidenti. La diagnosi di HLH/MAS richiede test immunologici specializzati
- ✓ **Lupus eritematoso sistemico (LES)** - Il LES può presentarsi con una malattia multisistemica fulminante. Tali pazienti hanno generalmente un notevole coinvolgimento dei reni e del sistema nervoso centrale, che non sono caratteristiche comuni di MIS-C. Inoltre, sebbene i pazienti con LES possano presentare in modo acuto una malattia fulminante, la maggior parte riferisce di sentirsi affaticato e malato per un periodo di tempo prima dell'insorgenza di sintomi gravi. Questo non è il caso di MIS-C, in cui la maggior parte dei bambini sta completamente bene prima dell'insorgenza acuta della malattia febbrile.
- ✓ **Vasculite** – Le vasculiti diverse dalla KD possono presentarsi con febbri, eruzioni cutanee e marcatori infiammatori elevati. Le eruzioni cutanee osservate nella malattia associata a COVID-19 possono avere un aspetto che può simulare la vasculite (p. es., lesioni simili al pernio [geloni] delle superfici acrali, a volte denominate "dita dei piedi COVID-19")

**MIS-C**



**COVID-19 acuto**

**Le caratteristiche cliniche si sovrappongono → aiuto dalla sierologia**

- La maggior parte dei casi di *MIS-C* si è verificata in bambini che erano precedentemente sani
- La maggior parte dei casi di *COVID-19* acuto grave si verifica in bambini con problemi di salute sottostanti

I bambini con *MIS-C* possono avere una storia di infezione da SARS-CoV-2 nota o sospetta nelle settimane precedenti l'insorgenza dei sintomi febbrili/infiammatori.

**Il modello di coinvolgimento del sistema d'organo differisce :**

- Un grave coinvolgimento polmonare (polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto) è una caratteristica importante nel *COVID-19* acuto grave. Nei pazienti con *MIS-C*, sebbene i sintomi respiratori siano comuni, sono più spesso secondari a shock e/o funzione cardiaca compromessa.
- La disfunzione miocardica e lo shock sono più comuni nel *MIS-C* che nel *COVID-19* acuto grave.
- I sintomi gastrointestinali (in particolare il dolore addominale) sono più comuni in *MIS-C*.
- I reperti muco-cutanei sono comuni nel *MIS-C* e si osservano raramente nel *COVID-19* acuto grave.
- I marcatori infiammatori (CRP, ferritina e D-dimero) tendono ad essere più elevati in *MIS-C* rispetto a *COVID-19* acuto grave. Linfopenia e trombocitopenia sono più comuni in *MIS-C*.
- I titoli anticorpali SARS-CoV-2 sono più alti nei pazienti con *MIS-C* rispetto a *COVID-19* acuto

## Clinical spectrum of COVID-19 and COVID-19-associated multisystem inflammatory syndromes in children

Acute COVID-19		COVID-19-associated MIS-C		
Mild	Severe	Febrile inflammatory state	KD-like illness	Severe MIS-C
In most children, COVID-19 causes no or only mild symptoms.	A small minority of children present with severe acute COVID-19 manifestations, including respiratory failure, ARDS, neurologic symptoms, coagulopathy, and shock. This occurs most commonly in children with underlying medical conditions. Some children with severe acute COVID-19 may develop signs of cytokine storm.	Some children may present with persistent fevers and mild symptoms (eg, headache, fatigue). Inflammatory markers may be elevated, but signs of severe multisystem involvement are lacking.	Some children meet criteria for complete or incomplete KD and do not develop shock and severe multisystem involvement.	Children with severe MIS-C have markedly elevated inflammatory markers and severe multisystem involvement. Cardiac involvement and shock are common.

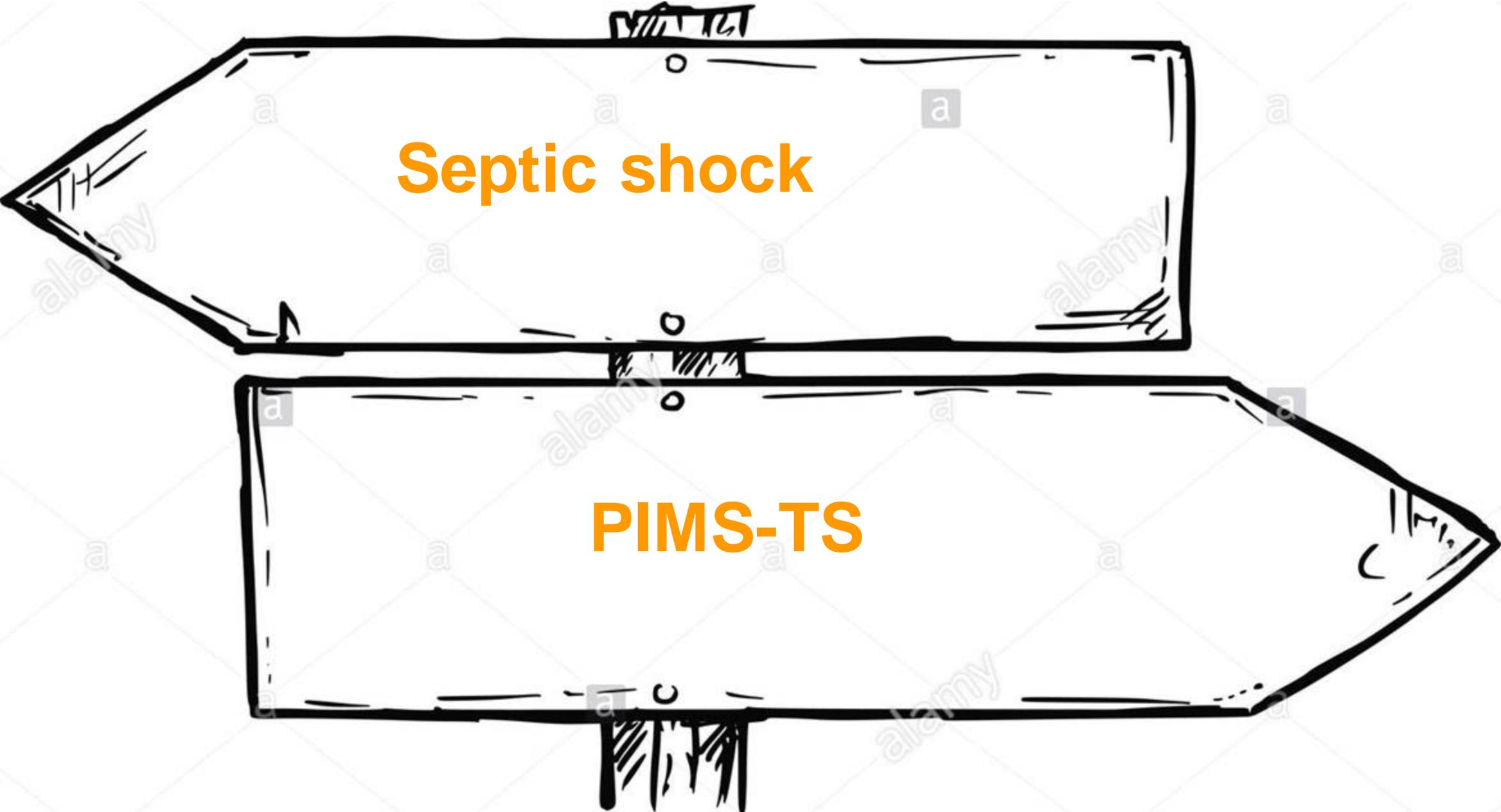
As more is learned about COVID-19 and MIS-C in children, it is apparent that the spectrum of disease ranges from mild to severe. Our understanding of the full spectrum, including subphenotypes, is evolving. There may be some overlap between these categories. It remains unclear how common each presentation is, how frequently children progress from mild to more severe manifestations, and what the risk factors are for such progression.

COVID-19: coronavirus disease 2019; MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children; KD: Kawasaki disease; ARDS: acute respiratory distress syndrome.

**Tom 8 anni**

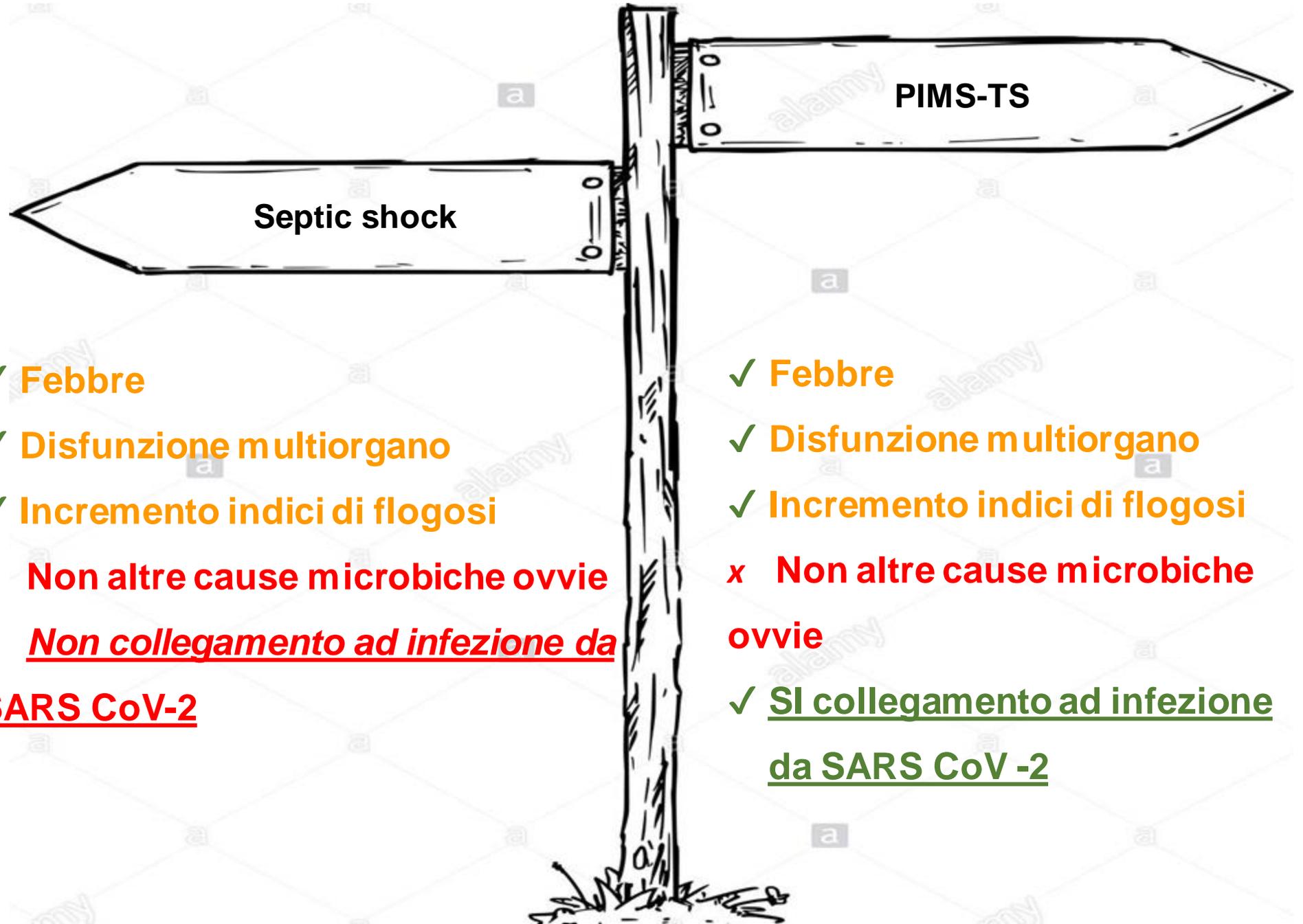


- **Sintomi:** 3 giorni febbre ( $T > 38^{\circ}\text{C}$ ), diarrea, vomito, ipotensione, dispnea
- **Laboratorio:** WBC 19.950 cellule/mm<sup>3</sup>, L 9,2%, PLT 160.000 cellule/mm<sup>3</sup>, VES 1 h 43 mm/h, CRP 29,3 mg/dL, ferritina 4170 ng/mL, Procalcitonina 94 ng/mL  
Coagulopatia: PT 53%, INR 2.1  
Troponina 1047 pg/mL, NT-pro BNP 103.456 ng/mL  
Danno renale acuto (creatinina 3,75 mg/dL)  
Tampone nasofaringeo SARS CoV-2 : positivo  
Test sierologico SARS CoV-2: positivo.
- **Comorbilità:** ASMA
- **Ecocardiografia:** insufficienza tricuspide, LVEF 30 %
- **TC del torace:** versamento pleurico, polmonite interstiziale bilaterale
- **Terapia:** supporto amminico dopo 2 episodi di PEA. Intubazione e ventilazione meccanica



**Septic shock**

**PIMS-TS**



Septic shock

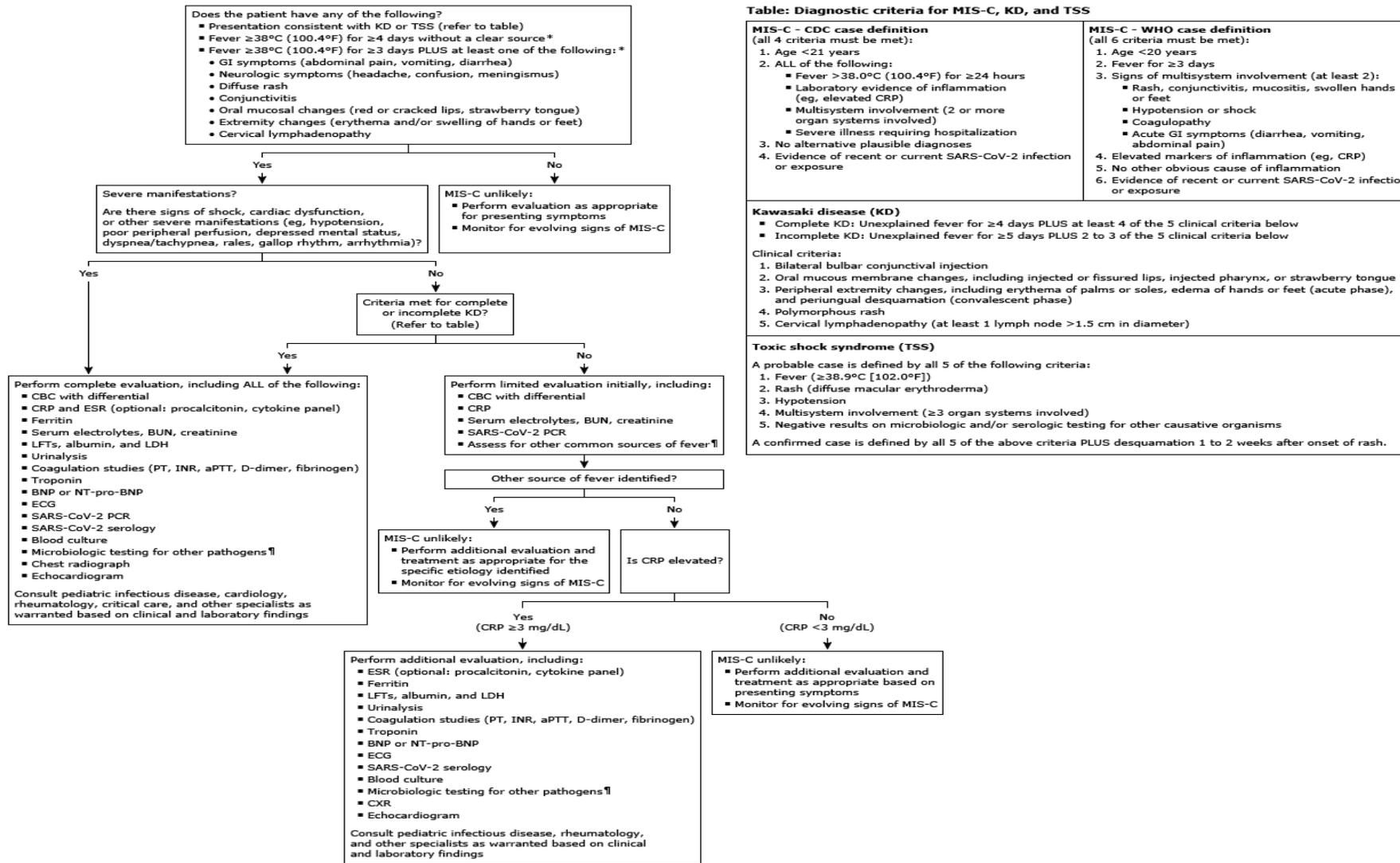
PIMS-TS

- ✓ Febbre
- ✓ Disfunzione multiorgano
- ✓ Incremento indici di flogosi
- x Non altre cause microbiche ovvie
- x Non collegamento ad infezione da SARS CoV-2

- ✓ Febbre
- ✓ Disfunzione multiorgano
- ✓ Incremento indici di flogosi
- x Non altre cause microbiche ovvie
- ✓ SI collegamento ad infezione da SARS CoV -2

- Ogni bambino con sospetta PIMS-TS dovrebbe essere discusso da un team multidisciplinare entro 24 ore dall'ammissione o dall'identificazione di PIMS-TS
- I membri principali del team dovrebbero includere esperti di malattie infettive pediatriche o immunologi o reumatologi pediatrici, o entrambi, e cardiologi pediatrici e intensivisti pediatrici





**Table: Diagnostic criteria for MIS-C, KD, and TSS**

<p><b>MIS-C - CDC case definition</b> (all 4 criteria must be met):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Age <math>&lt; 21</math> years</li> <li>2. ALL of the following:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fever <math>&gt; 38.0^{\circ}\text{C}</math> (<math>100.4^{\circ}\text{F}</math>) for <math>\geq 24</math> hours</li> <li>■ Laboratory evidence of inflammation (eg, elevated CRP)</li> <li>■ Multisystem involvement (2 or more organ systems involved)</li> <li>■ Severe illness requiring hospitalization</li> </ul> </li> <li>3. No alternative plausible diagnoses</li> <li>4. Evidence of recent or current SARS-CoV-2 infection or exposure</li> </ol>	<p><b>MIS-C - WHO case definition</b> (all 6 criteria must be met):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Age <math>&lt; 20</math> years</li> <li>2. Fever for <math>\geq 3</math> days</li> <li>3. Signs of multisystem involvement (at least 2):                     <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rash, conjunctivitis, mucositis, swollen hands or feet</li> <li>■ Hypotension or shock</li> <li>■ Coagulopathy</li> <li>■ Acute GI symptoms (diarrhea, vomiting, abdominal pain)</li> </ul> </li> <li>4. Elevated markers of inflammation (eg, CRP)</li> <li>5. No other obvious cause of inflammation</li> <li>6. Evidence of recent or current SARS-CoV-2 infection or exposure</li> </ol>
<p><b>Kawasaki disease (KD)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Complete KD: Unexplained fever for <math>\geq 4</math> days PLUS at least 4 of the 5 clinical criteria below</li> <li>■ Incomplete KD: Unexplained fever for <math>\geq 5</math> days PLUS 2 to 3 of the 5 clinical criteria below</li> </ul> <p><b>Clinical criteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bilateral bulbar conjunctival injection</li> <li>2. Oral mucous membrane changes, including injected or fissured lips, injected pharynx, or strawberry tongue</li> <li>3. Peripheral extremity changes, including erythema of palms or soles, edema of hands or feet (acute phase), and periungual desquamation (convalescent phase)</li> <li>4. Polymorphous rash</li> <li>5. Cervical lymphadenopathy (at least 1 lymph node <math>&gt; 1.5</math> cm in diameter)</li> </ol>	
<p><b>Toxic shock syndrome (TSS)</b></p> <p>A probable case is defined by all 5 of the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fever (<math>\geq 38.9^{\circ}\text{C}</math> [<math>102.0^{\circ}\text{F}</math>])</li> <li>2. Rash (diffuse macular erythroderma)</li> <li>3. Hypotension</li> <li>4. Multisystem involvement (<math>\geq 3</math> organ systems involved)</li> <li>5. Negative results on microbiologic and/or serologic testing for other causative organisms</li> </ol> <p>A confirmed case is defined by all 5 of the above criteria PLUS desquamation 1 to 2 weeks after onset of rash.</p>	

COVID-19: coronavirus disease 2019; KD: Kawasaki disease; TSS: toxic shock syndrome; GI: gastrointestinal; CBC: complete blood count; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; BUN: blood urea nitrogen; LFTs: liver function tests; LDH: lactate dehydrogenase; PT: prothrombin time; INR: international normalized ratio; aPTT: activated partial thromboplastin time; BNP: brain natriuretic peptide; NT-pro-BNP: N-terminal pro-BNP; ECG: electrocardiogram; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; PCR: polymerase chain reaction; CXR: chest radiograph; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; WHO: World Health Organization; EBV: Epstein-Barr virus; CMV: cytomegalovirus.

\* Evaluation for MIS-C may be appropriate in children with a shorter duration of fever if they have severe manifestations.

¶ In children with moderate or severe manifestations, testing for other pathogens generally includes blood, urine, stool, and throat cultures; respiratory viral panel; and testing for EBV, CMV, enterovirus, and adenovirus. In children presenting with mild symptoms, microbiologic testing should be done as clinically indicated according to the age of the child and their specific symptoms (eg, throat culture if the child has a sore throat, respiratory viral panel if there are respiratory symptoms).



*Speriamo in tempi migliori, Grazie!*

*To be continued....*