

# Dalla Kawasaki Disease alla MIS-C: l'esperienza di Bergamo



Lucio Verdoni, Laura Martelli, Moira Alessandra Pinotti, Ciretta Pelliccia, Vera Quadri, Angelo Mazza, Annalisa Gervasoni, Maurizio Ruggeri, Lorenzo D'Antiga

UOC Pediatria, Dipartimento materno-infantile, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

La malattia di Kawasaki, sebbene sia una condizione rara (colpisce circa 15 bambini su 100.000/anno) e autolimitantesi, è la causa più frequente di cardiopatia acquisita in età pediatrica nei Paesi occidentali. Nella forma classica, oltre alla febbre, sono presenti 4 segni tra congiuntivite, mucosite, rash polimorfo, eritema ed edema di mani e piedi, linfadenopatia; in presenza di meno di 4 segni, può essere diagnosticata una forma incompleta in associazione a specifici criteri di laboratorio. A partire da marzo 2020, contemporaneamente alla diffusione dell'epidemia da SARS-CoV-2 che ha duramente colpito la nostra Provincia, abbiamo rilevato quadri clinici molto simili alla malattia di Kawasaki in oltre 20 bambini ricoverati presso la Pediatria del nostro ospedale. Oltre all'infiammazione mucocutanea, molti di questi bambini hanno presentato un'importante flogosi sistemica con interessamento cardiaco grave, fino allo shock in alcuni. Nei mesi successivi segnalazioni di casi simili ai nostri si sono susseguite nelle aree del mondo ad alta diffusione del virus e la comunità scientifica ha coniato il nome di Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) per questa forma legata a SARS-CoV-2. La terapia convenzionale della malattia di Kawasaki con immunoglobuline endovena, acido acetilsalicilico e steroidi sistemici ha risolto il quadro infiammatorio nella totalità dei bambini. Questo articolo discute criticamente le caratteristiche comuni alle due malattie e ne ipotizza l'appartenenza a una stessa condizione patologica con ampio spettro di manifestazioni cliniche; propone l'inquadramento diagnostico di questa nuova condizione infiammatoria in base alle caratteristiche cliniche e di laboratorio e, infine, ne delinea i principi di trattamento.

*Kawasaki disease (KD), although rare (affects about 15 children out of 100,000/year) and self-limiting, it is the second most frequent cause of pediatric acquired heart disease in Western countries. The classic KD is diagnosed by fever and at least 4 clinical signs between conjunctivitis, mucositis, polymorphic rash, erythema and edema of hands and feet or lymphadenopathy; if clinical signs are less than 4 the incomplete KD can be diagnosed together with specific laboratory criteria. Since March 2020, at the time of the greatest spread of the SARS-CoV-2 epidemic in our province, we found over 20 children, admitted to the Pediatrics of our hospital, with clinical pictures very similar to Kawasaki disease. In addition to signs of mucocutaneous inflammation, some children had a significant systemic inflammation with severe heart involvement, up to shock in some cases. In the next months, similar cases were reported in areas of the world with a high spread of the virus, and the scientific community coined the name of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) for this form linked to SARS-CoV-2. KD conventional therapy based on intravenous immunoglobulin, acetylsalicylic acid and systemic steroids resolved the inflammation in all children. This article critically discusses the common characteristics of the two diseases and hypothesizes that they belong to the same pathological condition with a wide spectrum of clinical manifestations; it proposes the diagnostic framework for this new inflammatory condition based on clinical and laboratory characteristics and, finally, outlines the principles of treatment.*

## Lo scenario

La Provincia di Bergamo, che è stata colpita precocemente e ampiamente dall'epidemia di SARS-CoV-2, rappresenta un osservatorio naturale delle manifestazioni del virus nella popolazione generale. A fronte di un picco di oltre 700 nuovi casi al 21 marzo e di più di 13.000 casi totali al termine della prima ondata (3 giugno), il dato sierologico, rilevato nella Bergamasca fra il 23 aprile e il 3 giugno su un campione di 20.369

residenti, ha mostrato una positività del 56,9% (comunicato stampa di ATS Bergamo dell'8 giugno). Equivale a dire che, al termine della prima ondata, i casi totali nella Provincia di Bergamo sarebbero stati circa 500.000 con picchi di nuove diagnosi di oltre 20.000 al giorno. Va infatti ricordato come nei primi mesi della pandemia la capacità diagnostica e di cura fosse molto limitata: i tamponi venivano effettuati esclusivamente ai pazienti ospedalizzati, mentre

la maggior parte degli ammalati non riusciva ad accedere agli ospedali e molti morivano al domicilio senza diagnosi.

## I primi casi pediatrici e la malattia di Kawasaki

È ormai noto come nei bambini il coinvolgimento respiratorio da parte di SARS-CoV-2 abbia un decorso benigno. Nel mese di marzo nel nostro reparto di pediatria abbiamo inizialmente ricoverato una decina di pazienti con clinica di sepsi virale, in genere a rapida risoluzione, nei neonati e lattanti, e di polmonite o forme simil-influenzali nei bambini più grandi.

Successivamente, dalla seconda metà di marzo, abbiamo iniziato a vedere bambini con febbre elevata e remittente associata in misura variabile a rash cutaneo e/o palmo-plantare (Figura 1-2), congiuntivite (Figura 3), mucosite (Figura 4). Il primo paziente giunto alla nostra osservazione presentava inoltre un aneurisma delle coronarie ed è stato facile in quel caso ricondurre la diagnosi alla malattia di Kawasaki, nonostante avesse 8 anni compiuti. Altri due casi ravvicinati di fine marzo hanno fatto scattare l'allarme sul fatto che ci potesse essere una correlazione con l'epidemia in corso, visto che l'incidenza di malattia di Kawasaki rilevata presso il nostro centro nei primi mesi degli anni precedenti era di molto inferiore.

Conosciamo bene la malattia di Kawasaki, una rara vasculite dei vasi di medio calibro con un interessamento elettivo delle coronarie che colpisce prevalentemente i bambini sotto i 5 anni d'età (incidenza nei Paesi occidentali di 8-15/100.000 bambini <5 anni). Criterio diagnostico mandatorio è la presenza di febbre per almeno 5 giorni associata, nella forma classica, ad almeno 4 criteri clinici fra congiuntivite bulbare non essudativa, iperemia/fissurazione delle labbra e del cavo orale, rash cutaneo aspecifico, alterazioni delle estremità, linfadenopatia laterocervicale non suppurativa. In caso di febbre e meno di 4 criteri clinici soddisfatti si definisce la forma incompleta e, secondo l'American Heart Association (AHA) [1], la diagnosi può essere effettuata in presenza di alme-



Figura 1. Rush cutaneo.



Figura 2. Rush cutaneo palmare.



Figura 3. Congiuntivite.



Figura 4. Mucosite.

no 2 criteri clinici e 3 criteri di laboratorio fra anemia, leucocitosi, piastrinosi in settima giornata di febbre, ipoalbuminemia, ipertransaminasemia, piuria sterile o di un'ecocardiografia che mostri un aneurisma delle coronarie o una disfunzione cardiaca. Il coinvolgimento vascolare di tipo infiammatorio nella Kawasaki è sistemico e responsabile di sintomi e segni, relativamente comuni, a carico di tutti gli apparati: dall'irritabilità al meningismo, dalla gastroenterite all'idrope della colecisti o all'ittero colestatico, dalla tubulopatia con proteinuria all'insufficienza renale, oltre ad artrite/artralgia e polmonite.

A incidere di più in termini di morbilità e mortalità sono le complicanze: gli aneu-

rismi delle coronarie o di altre arterie periferiche con la possibilità di sviluppo di infarto del miocardio o di malattia vascolare periferica, la miocardite infiammatoria presente fino al 20% dei casi in fase acuta e che raramente può evolvere in shock cardiogeno, o ancora più raramente la sindrome da attivazione macrofagica (MAS), caratterizzata da una massiva ipersecrezione di citochine pro-infiammatorie che porta ad attivazione dei macrofagi con emofagocitosi.

Anche nella nostra casistica, a partire dal quarto paziente, abbiamo assistito alla comparsa, inattesa, di shock con necessità di ricovero in ambito intensivo per la somministrazione di amine vasoattive. Abbiamo interpretato questo quadro clinico come Kawasaki Disease Shock Syndrome (KDSS) definita dalla presenza di ipotensione o segni di ipoperfusione in corso di malattia di Kawasaki [2]. Nei pazienti successivi abbiamo quindi ricercato i segni precoci dello shock, come la tachicardia sproporzionata alla temperatura corporea e l'aumento della troponina e del pro-BNP (peptide natriuretico di tipo B). Non tutti i pazienti con shock hanno mostrato un incremento della troponina, mentre in tutti vi è stato un rialzo lieve-moderato del pro-BNP in quanto è un reagente di fase acuta e, quindi, può essere elevato in condizioni infiammatorie senza coinvolgimento cardiaco.

A metà aprile avevamo fatto diagnosi di malattia di Kawasaki a 10 bambini, di età media di 7 anni e mezzo: 5 presentavano una forma classica e 5 una forma incompleta e i segni clinici più rappresentati erano congiuntivite (100%), rash cutaneo (90%), mucosite/cheilite (70%); meno rappresentati le alterazioni delle estremità (50%) e la tumefazione linfonodale. Segni clinici "atipici" ricorrenti erano la diarrea (60%), associata spesso a dolore addominale da lieve a quadri di "addome acuto", e i segni meningei (40%). Fra i parametri di laboratorio spiccava il marcato aumento degli indici di flogosi: la PCR nel 60% dei casi era oltre i 20 mg/dl (fino a 50 mg/dl), la procalcitonina fra i 10 e i 60 ng/ml e i neutrofilii >80% nella maggior parte dei casi. Ricorrenti, anche se insolite nella malattia di Kawasaki, erano la linfocitopenia (<1000/mm<sup>3</sup> in ben l'80% dei casi) e la piastrinopenia di grado lieve.

La presenza di queste alterazioni di laboratorio è stata la prima a suggerirci una connessione con l'infezione da SARS-CoV-2 in quanto le stavamo osservando anche nei pazienti adulti con Covid-19. D'altra parte proprio la PCR elevata, la piastrinopenia e la neutrofilia sono fra i criteri di gravità e di immunoglobulino-resistenza nel Kobayashi score per la malattia di Kawa-

saki [3]. Abbiamo indagato la presenza di attivazione macrofagica dosando ferritina, trigliceridi, transaminasi e coagulazione con il D-dimero, visto che si erano verificati molti casi di trombosi negli adulti con Covid-19. La metà dei nostri pazienti presentava una radiografia del torace positiva per addensati minimi e le indagini colturali, negative, hanno escluso la sepsi batterica quale causa sottostante. Il coinvolgimento cardiaco è stato riscontrato nel 60% dei casi sotto forma di deficit della contrattilità, insufficienza mitralica e/o pericardite; 2 pazienti hanno sviluppato un aneurisma delle coronarie. Il pro-BNP è risultato incrementato in tutti i casi, mentre la troponina nella metà dei casi. Cinque bambini hanno manifestato segni di shock, 2 con necessità di somministrazione di inotropi (frazione di eiezione del ventricolo sinistro [FE] del 25-30%) mentre gli altri hanno risposto all'espansione di volume.

La conferma dell'associazione tra la sindrome che stavamo osservando e l'infezione da SARS-CoV-2 è arrivata dal riscontro di sierologia positiva in 8 pazienti su 10 (IgG presenti in tutti, IgM in 3): questo dato ci ha indotto a pensare che si trattasse di una forma a manifestazione ritardata dall'infezione primaria, decorsa tra l'altro in maniera asintomatica in tutti.

La scelta terapeutica è apparsa obbligata e ci ha regalato grandi soddisfazioni. Avendo classificato tutti i pazienti come malattia di Kawasaki li abbiamo trattati come tali secondo il protocollo terapeutico dell'AHA: alle immunoglobuline endovena (IVIG) a 2 g/kg e all'acido acetilsalicilico a dosaggio antinfiammatorio (30-50 mg/kg/die) è stato associato lo steroide (metilprednisolone a 2 mg/kg/die) nei pazienti a rischio di immunoglobulino-resistenza secondo lo score di Kobayashi [3] o nei casi complicati alla diagnosi, ovvero nei pazienti con KDSS, MAS o aneurismi delle coronarie. Tutti i pazienti, anche quelli con grave interessamento cardiaco, hanno risposto con la normalizzazione della funzione cardiaca entro 48 ore, degli indici di flogosi in 5-7 giorni e la risoluzione degli aneurismi coronarici in 10-14 giorni. Successivamente i bambini sono stati dimessi in terapia con acido acetilsalicilico a dosaggio antiaggregante, proseguito fino al controllo negativo dell'ecocardiografia a 6-8 settimane dall'esordio.

Le caratteristiche peculiari di queste forme ci hanno indotto a pensare di esser di fronte a una malattia diversa, almeno per gravità, dalla malattia di Kawasaki. Siamo andati pertanto a confrontare la casistica SARS-CoV-2 correlata con la coorte di bambini con malattia di Kawasaki dei 5 anni precedenti all'epidemia e abbiamo riscon-

trato un'età media più elevata (7,5 anni vs 3 anni), una maggior incidenza di forme incomplete (50% vs 30%), una prevalenza di segni "atipici" come diarrea e meningismo, esami ematici indicativi di forme più aggressive (linfocitopenia, piastrinopenia, iposodiemia), ma soprattutto una maggior gravità dell'interessamento cardiaco e la presenza di shock mai rilevato in precedenza [4].

### Nel mondo

Poche settimane dopo la diffusione dell'epidemia nella Provincia di Bergamo, altre Province italiane come Brescia e altre città metropolitane del mondo tra cui Londra, Parigi e infine New York hanno assistito alla diffusione incontrollata del virus e all'insorgere, nei pazienti pediatrici, di forme infiammatorie sistemiche. Ai primi di maggio il Royal College of Paediatrics and Child Health di Londra ha emesso delle linee guida sulla "Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporally associated with Covid-19" (PIMS-TS) sulla scorta di una prima segnalazione, pubblicata il 6 maggio, di 8 casi pediatrici di shock iperinflammatorio raccolti nella metà del mese di aprile. Gli autori hanno ricondotto tale sindrome a una forma infiammatoria simile alla Kawasaki atipica, alla KDSS o alla sindrome dello shock tossico [5]. Contemporaneamente il Dipartimento di Salute dello Stato di New York ha diffuso anch'esso un "alert" sulla PIMS, mentre a metà maggio il Center for Disease Control and Prevention (CDC) e l'OMS hanno definito i criteri diagnostici per la "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with Coronavirus Disease 2019". I report di casi si sono susseguiti nelle settimane successive da Francia, Inghilterra, Stati Uniti e Spagna fino a raggiungere i 662 casi al 25 luglio [6]. Molti di questi studi hanno definito le caratteristiche della propria casistica in confronto alla coorte storica di malattia di Kawasaki rilevando un'età media più avanzata, una maggior incidenza nell'etnia africana e ispanica, valori di PCR più elevati e conte di piastrine e linfociti più basse, una netta preponderanza di forme complicate da shock, un'incidenza di dilatazioni/aneurismi delle coronarie fino al 20%, una maggior prevalenza di sintomi gastrointestinali e neurologici. A oggi presso la Pediatria del nostro ospedale abbiamo ricoverato 28 casi di MIS-C, 22 fra marzo e maggio e 6 da inizio novembre. Quindici pazienti soddisfano i criteri per la malattia di Kawasaki (7 classiche e 8 incomplete): ci poniamo quindi fra le casistiche di letteratura che riportano il tasso più alto di forme infiammatorie con caratteristiche diagnostiche per la Kawasaki (dal 25 al 50%). Confermiamo,

inoltre, una distribuzione per età ampia, da 1 a oltre 17 anni (età media di 7,5 anni) e, come segnalato nel nostro primo studio, la medesima incidenza di sintomi gastrointestinali (70%), neurologici (30%), di miocardite (50%) e degli aneurismi delle coronarie (20%). Nella nostra casistica i casi con shock sono meno rappresentati (40% vs 60% dei casi in letteratura) e non vi sono stati decessi (la mortalità a livello mondiale si attesta all'1,7% dei casi). Una menzione particolare è per i casi di "addome acuto" (10% nella nostra casistica) che presentando indici di flogosi molto elevati inducono a effettuare un'appendicectomia nel sospetto di peritonite. Il rischio, in questi pazienti, è che la condizione di shock sottostante, se non riconosciuta, possa complicare le procedure anestesologiche e chirurgiche.

Nei Paesi europei la curva epidemica di SARS-CoV-2 ha avuto una battuta di arresto nei mesi estivi per poi riprendere anche con maggior intensità da settembre, e così si sta osservando anche per le MIS-C. In Italia, per esempio, il registro nazionale del Gruppo di Studio di Reumatologia pediatrica ha raccolto 53 casi durante la "prima ondata" e attualmente, mentre è in corso la "seconda ondata", vi sono segnalazioni di cluster di casi dalle Province maggiormente interessate come Milano, Torino, Napoli. Negli USA invece la curva epidemica ha avuto un incremento costante, portando il contatore della MIS-C a 1288 casi e 23 decessi.

### La MIS-C

A livello internazionale non vi è ancora un consenso unanime né sulla denominazione né sui criteri diagnostici della malattia infiammatoria scatenata dal Coronavirus nel bambino. Da fine maggio è stata costituita una task force dell'American College of Rheumatology (ACR) con il fine di produrre delle linee guida: una prima versione è stata pubblicata a giugno e la seconda versione è di inizio dicembre [7].

La task force non ha deliberatamente tentato di creare una nuova definizione di questa malattia poiché ne esistono già diverse (Tabella 1), ma si è focalizzata sull'inquadramento diagnostico, sul confronto con la malattia di Kawasaki, sulla gestione dell'interessamento cardiaco e sulla terapia. Poiché i criteri diagnostici sono aspecifici e possono essere soddisfatti anche in altre patologie, fondamentali sono la diagnosi differenziale e il dato epidemiologico che lega i cluster di casi alle aree geografiche ad alta prevalenza di Covid-19.

In questo contesto un paziente con età fino a 20 anni che presenti un legame epidemiologico con SARS-CoV-2 (storia familiare di infezione, contatto con positivo o area ge-

ografica ad alta incidenza), febbre elevata e persistente associata a segni clinici suggestivi (rash, sintomi gastrointestinali, edema di mani/piedi, alterazioni della mucosa orale, congiuntivite, linfadenopatia, sintomi neurologici) andrà avviato a indagini di primo livello come emocromo con formula, VES, PCR, biochimica di base, tampone nasale e/o sierologia per SARS-CoV-2. In caso di shock e/o di positività delle indagini di primo livello (PCR e VES elevate, linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, iponatremia o ipoalbuminemia) dovrà essere effettuata una diagnostica estesa che comprenda pro-BNP, troponina, procalcitonina, ferritina, PT, PTT, D-dimero, fibrinogeno, LDH, esame urine, trigliceridi e, ovviamente, ECG ed ecocardiografia con stima della FE del ventricolo sinistro e una valutazione dettagliata delle arterie coronarie con determinazione dello z-score (normalizzazione del diametro per la superficie corporea). Un paziente sospetto per MIS-C andrà quindi sempre ricoverato per l'osservazione, data la possibile rapida evoluzione, e per il completamento delle indagini diagnostiche; in Tabella 2 sono riportati i segni clinici che devono condurre all'ospedalizzazione.

Fondamenti del trattamento, come sottolineato dall'ACR, sono la stabilizzazione del paziente con manifestazioni pericolose per la vita e la prevenzione di possibili sequele come gli aneurismi, la fibrosi miocardica e le anomalie della condizione cardiaca. ACR sottolinea come l'avvio del trattamento immunomodulante non vada ritardato nel paziente critico, effettuando parallelamente la diagnostica differenziale. Le IVIG vanno somministrate a tutti i pazienti con MIS-C alla dose di 2 g/kg, in base al peso corporeo ideale, a velocità ridotta o in dosi frazionate in presenza di funzione cardiaca ridotta per evitare il sovraccarico. I glucocorticoidi, a 1-2 mg/kg/die, vanno associati in caso di shock, di coinvolgimento grave di altri organi o di segni preoccupanti come scadimento delle condizioni generali, BNP molto elevato o tachicardia inspiegabile. Nei casi di mancata risposta, invece che effettuare una seconda somministrazione di IVIG come nella malattia di Kawasaki, gli autori consigliano di associare il trattamento steroideo, se non già effettuato, o di implementarlo passando ai glucocorticoidi endovena ad alte dosi (10-30 mg/kg/die). Alternativa ai boli di steroide è l'anakinra (antagonista del recettore dell'IL-1) ad alte dosi (> 4 mg/kg/die), mutuato dal trattamento delle sindromi iperinflammatorie e delle forme IVIG-resistenti di malattia di Kawasaki. Il trattamento immunomodulante, scalato secondo la clinica e i parametri di laboratorio, dovrebbe essere pro-



**TABELLA 1.** Definizione di caso di sindrome infiammatoria multisistemica secondo le principali organizzazioni scientifiche

	PIMS-TS (RCPCH)*	MIS-C (CDC)**	MIS-C (WHO)***
Età	Indefinita	< 21 anni	0-19 anni
Febbre	Persistente e ≥ 38,5 °C	≥ 38 °C per ≥ 24 ore o anamnestica per ≥ 24 ore	≥ 3 giorni
Caratteristiche cliniche	Disfunzione di ≥ 1 organo: - shock - cardiaco - respiratorio - renale - gastrointestinale - neurologico  + segni caratteristici: - dolore addominale - confusione - congiuntivite - tosse - diarrea - cefalea - linfadenopatia - mucosite - rash - mal di gola - tumefazione di mani/piedi	Gravità clinica (ospedalizzazione) + coinvolgimento di ≥ 2 organi: - cardiaco - renale - respiratorio - ematologico - gastrointestinale - cutaneo - neurologico	≥ 2 fra: - rash o congiuntivite bilaterale non suppurativa o segni di infiammazione muco-cutanea (cavo orale, mani, piedi) - ipotensione o shock - disfunzione miocardica, pericardite, valvulite, anomalie delle coronarie (all'ecocardiografia o troponina/BNP elevati) - coagulopatia (alterazioni di PT, PTT, D-dimero) - manifestazioni gastrointestinali (diarrea, vomito, dolore addominale)
Caratteristiche di laboratorio	- Neutrofilia - ↑ PCR - Linfopenia  + Altre caratteristiche: - ipo-iperfibrinogenemia - ↑ D-dimero - ↑ ferritina - ipoalbuminemia	≥ 1 fra, ma non limitato a: - ↑ PCR - ↑ VES - ↑ fibrinogeno - ↑ PCT - ↑ D-dimero - ↑ ferritina - ↑ LDH - ↑ IL-6 - neutrofilia - linfopenia - ipoalbuminemia	Incremento degli indici di flogosi (es. PCR, VES, PCT)
Relazione con SARS-CoV-2	RT-PCR positiva o negativa	Attuale o recente: - positività di RT-PCR, sierologia o test antigenico - contatto con Covid-19 nelle 4 settimane precedenti	Evidenza di Covid-19: - positività di RT-PCR, sierologia o test antigenico positivi - probabile contatto con Covid-19
Criteri di esclusione	Forme infettive (sepsi batterica, TSS, miocarditi virali)	Assenza di diagnosi alternative	Forme infettive (sepsi batterica, TSS)

PCR: proteina C reattiva; VES: velocità di eritrosedimentazione; PCT: procalcitonina; IL-6: interleuchina 6; RT-PCR: real time polimerase chain reaction su tampone nasofaringeo; TSS: sindrome dello shock tossico.

\*PIMS-TS (Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporally associated with Covid-19): Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with Covid-19 (1° maggio 2020). Ultimo accesso 25 settembre 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.

\*\*MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children): Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergency preparedness and response: health alert network (14 maggio 2020). Ultimo accesso 25 settembre 2020. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.

\*\*\*MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children): World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with Covid-19 (15 maggio 2020). Ultimo accesso 25 settembre 2020. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.

seguito per 2-3 settimane per evitare fenomeni di rimbalzo. Riguardo al rischio di trombosi, segnalate in un piccolo numero di MIS-C (un caso anche nella nostra casistica), le raccomandazioni sono di associare l'antiaggregante (acido acetilsalicilico a 3-5 mg/kg/die) in tutti i pazienti fino al controllo ecocardiografico che at-

testi la normalità delle coronarie a oltre 4 settimane dall'esordio. Il trattamento con anticoagulante (enoxaparina) va riservato ai casi con aneurisma gigante (z-score > 10) per prevenire l'infarto miocardico o nei pazienti con disfunzione cardiaca moderata o grave (FE < 35%) per scongiurare la trombosi intracardiaca.

A livello internazionale, come nella nostra casistica, sono stati segnalati dei fenotipi più lievi di MIS-C con febbre, rash e segni di infiammazione sistemica, ma senza evidenza di danno a carico di altri organi; alcuni di questi pazienti sono andati incontro a risoluzione spontanea (16% nella nostra casistica, 22% in una casistica in-

**TABELLA 2.** Indicazioni all'ospedalizzazione: il paziente sospetto per MIS-C necessita di ricovero per osservazione e completamento delle indagini diagnostiche, soprattutto se presenta uno dei segni riportati in tabella

Alterazione dei parametri vitali (tachicardia, tachipnea)

Difficoltà respiratoria di qualsiasi entità

Deficit neurologici o alterazioni dello stato mentale (anche lievi)

Danno renale o epatico (anche minimo)

Marcato incremento degli indici infiammatori (PCR  $\geq$  10 mg/dl)

Anomalie all'elettrocardiogramma o incremento di pro-BNP o troponina

PCR: proteina C reattiva; pro-BNP: peptide natriuretico di tipo B.

glese [8] con il solo trattamento di supporto. Poiché è possibile in qualsiasi momento una rapida evoluzione sfavorevole, le attuali linee guida raccomandano in questi casi uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico.

### Conclusioni

La MIS-C è una sindrome di recente comparsa che ha molte caratteristiche in comune con malattie conosciute da tempo, come la malattia di Kawasaki, la sindrome dello shock tossico, la miocardite fulminante e che condivide gravità e parametri di laboratorio con il Covid-19 dell'adulto.

Proprio per la sua novità, per l'assenza di test diagnostici e l'assenza di una concomitanza con l'infezione da SARS-CoV-2 (solo il 20% dei casi ha un tampone nasofaringeo positivo) è difficile da riconoscere. È inoltre una sindrome rara: alcune stime riferiscono di 1:100.000 nei soggetti con età inferiore ai 21 anni [9], ma con cluster di casi nelle aree ad alta diffusione epidemica.

Allo stato attuale, in queste Regioni, si stanno registrando ancora molti casi, ma si spera che l'introduzione della vaccinazione di massa contro il SARS-CoV-2 porterà alla riduzione/scomparsa del Covid-19 come della MIS-C. Fondamentale a oggi, oltre al riconoscimento precoce, è il follow-up di queste forme in quanto, sebbene la funzione cardiaca migliori rapidamente nella maggior parte dei pazienti con MIS-C, non sono ancora note le complicanze a lungo termine. A tal proposito è bene ricordare come nella malattia di Kawasaki vi sia un rischio aumentato di aterosclerosi in età adulta, indipendentemente dalla presenza di aneurismi all'esordio.

In conclusione la nostra esperienza iniziale e la conferma mondiale su un'ampia casistica di pazienti con MIS-C mette in risalto le numerose caratteristiche in comune con la malattia di Kawasaki, con la differenza di un'età media di esordio più avanzata, che potrebbe ben spiegare anche la tendenza a una maggiore gravità, e che suggerisce l'appartenenza delle due entità cliniche a uno spettro ampio della stessa condizione.

✉ [lverdoni@asst-pg23.it](mailto:lverdoni@asst-pg23.it)

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999.

2. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e783-9.

3. Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012 Apr 28;379(9826):1613-20.

4. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, 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 Jun 6;395(10239):1771-8.

5. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-8.

6. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Sep;26:100527.

7. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG 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;72:1791-805.

8. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-69.

9. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347-58.



## Depressione post partum nei primi mesi di vita: e poi?

La depressione post partum ha una incidenza dell'11% circa nel primo anno di vita, una malattia da non trascurare non solo per la elevata frequenza e per il profondo malessere che il genitore vive ma anche per le conseguenze sullo sviluppo del bambino. Una ricerca prospettica su una popolazione di madri reclutate nell'ambito dello studio "Upstate KIDS" ha valutato la sintomatologia depressiva seguendo le famiglie in un lungo follow-up. Quasi 5000 mamme hanno eseguito una versione abbreviata del Edimburgh Postnatal Depression Scale (EPDS-5) quando il bambino aveva 4, 12, 24 e 36 mesi di età [1]. Le 5 domande presenti nel EPDS-5 si sovrappongono al test classico a 10 domande (anche se non viene chiesto alla madre sull'intento suicidiario); il punteggio per ogni domanda va da 0 a 3 e il cut-off maggiore o uguale a 7 indica depressione. Il 74,7% (n. 3637) delle mamme ha presentato un punteggio basso (1-2) durante tutto il tempo di osservazione. Un altro gruppo di mamme (n. 398) ha presentato un basso punteggio a 4 mesi (3-4) che è progressivamente aumentato fino a 7 a 36 mesi. Una terza traiettoria ha raccolto le mamme con un punteggio di 5-7 al 4° mese (n. 613) con un progressivo calo fino al 36° mese; infine un'ultima traiettoria ha visto le mamme con un'elevata depressione a 4 mesi (n. 218, punteggio 9-10) che è rimasto elevato durante tutto il follow-up. L'analisi dei dati demografici ha rilevato la presenza di un diabete mellito gestazionale, pregressi disturbi dell'umore, giovane età e bassa scolarità associati alle mamme con traiettoria di depressione sempre alta, mentre altre condizioni (trattamento per infertilità, gemellarità, BMI pre-gravidanza, ipertensione gestazionale, genere del nascituro) non hanno presentato associazioni con le altre traiettorie della depressione.

Che cosa ci rimane di questo studio? La depressione non è solo perinatale, ma si può sviluppare anche dopo i primi 6 mesi dalla nascita e coinvolge circa un 25% delle mamme nell'arco dei primi 3 anni di età del bambino (e con un 4,5% di mamme con depressione sempre presente). E noi pediatri siamo attrezzati a indagare e intervenire con efficacia in questo lungo e importante momento della vita di una famiglia?

1. Putnick DL, Sundaram R, Bell EM, et al. Trajectories of Maternal Postpartum Depressive Symptoms. *Pediatrics*. 2020 Nov;146(5):e20200857.