

Il cuore della MIS-C: dobbiamo (pre)occuparci degli esiti?

Zimmerman D, Shwayder M, Souza A, et al.

Cardiovascular Follow-up of Patients Treated for MIS-C

Pediatrics. 2023;152(6):e2023063002. doi:10.1542/peds.2023-063002

Rubrica L'articolodelmese

commento di Enrico Valletta

U.O. Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL Romagna, Forlì

La pandemia di SARS-CoV-2 ha fatto emergere, in età pediatrica, una nuova entità nosologica che ha molte analogie con la malattia di Kawasaki: la MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children). Si manifesta in alcuni bambini a distanza di settimane dall'infezione da SARS-CoV-2, con la presenza di febbre, elevati indici di flogosi, importante produzione citochinica e interessamento multiorgano. Di particolare rilievo è il coinvolgimento cardiaco sui cui esiti a distanza la ricerca sta ancora muovendo i primi passi. Riportiamo qui una recente esperienza di letteratura che suggerisce la permanenza di modificazioni cardiorespiratorie nei bambini con MIS-C a distanza di mesi dall'esordio e l'opportunità, quindi, di approfondire la ricerca clinica in questo ambito.

The heart of MIS-C: should we worry about the outcomes?

The SARS-CoV-2 pandemic has brought out, in the pediatric age, a new nosological entity that has many similarities with Kawasaki disease: MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children). It manifests itself, in some children, weeks after a SARS-CoV-2 infection, with fever, systemic inflammation, significant cytokine production and multi-organ involvement. The cardiac involvement, on whose long-term outcomes research is still taking its first steps, is of particular interest. We discuss here a recent literature experience that suggests the persistence of cardiorespiratory changes in children with MIS-C months after onset and the opportunity, therefore, to deepen clinical research in this area.

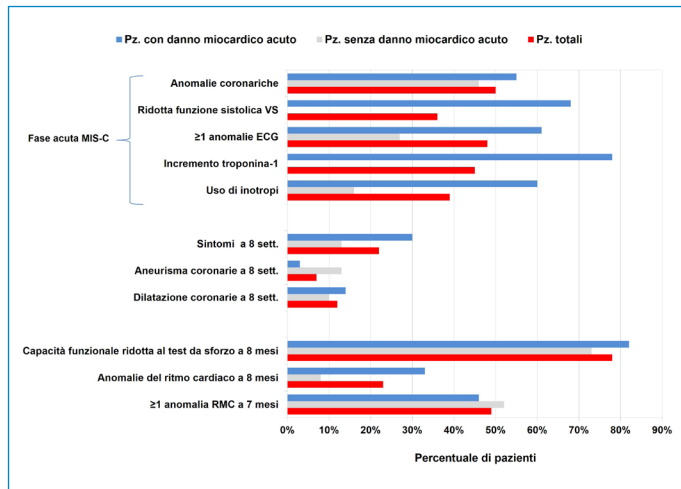
Nei lunghi mesi della pandemia abbiamo imparato a riconoscere e trattare una forma iperinflammatoria che colpiva alcuni bambini a distanza di poche settimane dall'infezione da SARS-CoV-2 e che sembrava avere molte delle manifestazioni tipiche della m. di Kawasaki (MK). Si caratterizza per la presenza di febbre, elevati indici di flogosi, importante produzione citochinica e interessamento multiorgano. L'80% dei pazienti presenta un coinvolgimento cardiovascolare con modificazione dei marker di laboratorio (troponina-1, peptide natriuretico-b), alterazione della contrattilità cardiaca, dilatazione coronarica e anomalie della conduzione. I casi più gravi possono esordire con uno shock cardiogeno e necessità di sostegno farmacologico del circolo. La peculiarità e la complessità del quadro clinico ha, pertanto, indotto il WHO, il CDC-USA e il RCPC a stabilire i principali criteri utili a definire questa forma iperinflammatoria oggi nota con l'acronimo di MIS-C (multisystem inflammatory

syndrome in children) (**Box 1**) [1-3]. La grande parte dei pazienti pediatrici colpiti dalla MIS-C sembra, peraltro, avere una prognosi favorevole sia dal punto di vista generale che sul versante della funzionalità cardiocircolatoria. A distanza di 1-9 mesi dall'evento acuto, la RM cardiaca (RMC) mostra esiti con edema e fibrosi del muscolo cardiaco solo in una minoranza dei soggetti colpiti. Tuttavia, il riscontro di anomalie alla RMC in alcuni pazienti, indipendentemente dal fatto che abbiano o non abbiano avuto un coinvolgimento cardiaco, rende ancora poco chiara l'individuazione dei criteri per un possibile follow-up a distanza dall'evento acuto [4,5]. Le analogie di presentazione e dei meccanismi infiammatori che hanno inizialmente fatto accostare la MIS-C alla MK, giustificano un approfondimento sugli esiti cardiovascolari, quantomeno a breve-medio termine.

La ricerca

Gli autori di questo lavoro si sono proposti di verificare retrospettivamente gli esiti cardiovascolari e cardiorespiratori della MIS-C dopo una mediana di 7-8 mesi dall'ospedalizzazione, prendendo in considerazione la persistenza di disturbi del ritmo cardiaco, i risultati dell'ecocardiografia e della RMC e la risposta al test da sforzo cardiopolmonare. Come obiettivo secondario, si è voluto capire se gli esiti a distanza fossero diversi in chi avesse avuto un coinvolgimento cardiaco nel corso delle fasi acute della MIS-C rispetto a coloro che non avevano presentato problemi cardiovascolari. Da un'iniziale casistica di 153 pazienti con MIS-C, sono stati raccolti i dati di 63 soggetti che avevano avuto almeno un controllo cardiologico a distanza. Come sintetizzato nella **Figura 1**, i pazienti che avevano presentato un danno miocardico nella fase acuta della MIS-C avevano presentato una percentuale significativamente maggiore di disfunzione ventricolare sinistra ($p=0.0001$), necessità di supporto inotropico ($p<0.002$), incremento della troponina (<0.0001) e anomalie ECG ($p=0.01$) rispetto a chi non aveva presentato coinvolgimento cardiaco. Anche il picco di peptide natriuretico-b (BNP) risultava significativamente più elevato ($p=0.001$). A distanza di 8 settimane persistevano sintomi cardiorespiratori (dolore toracico, palpitazioni, dispnea da sforzo, affaticamento) nel 22% dei pazienti, senza significativa differenza rispetto alla presenza di coinvolgimento cardiaco all'esordio. Parimenti, a distanza di 7-8 mesi dalla MIS-C, 82% dei pazienti mostrava una ridotta capacità funzionale al test da sforzo, 23% un'anomalia del ritmo cardiaco e 49% almeno un'anomalia alla RMC. Anche in questo caso la differen-

Figura 1. Percentuale di pazienti nella fase acuta della MIS-C, a distanza di 8 settimane e dopo 7-8 mesi (modificato da Zimmerman D, et al.).



za tra chi aveva avuto un coinvolgimento cardiaco in fase acuta e chi non lo aveva avuto, risultava non significativa.

Commento

Stando ai risultati di questo studio, la risposta alla domanda - se dobbiamo occuparci degli esiti cardiaci della MIS-C - sembra essere senz'altro affermativa. Naturalmente, si tratta di uno studio retrospettivo (ma, almeno fino ad oggi, era difficile immaginare la realizzazione di studi prospettici in questo ambito) su un'entità nosologica di recentissima individuazione i cui meccanismi patogenetici e, soprattutto, gli esiti a distanza sono per lo più ignoti. Per alcune delle variabili prese in considerazione, la numerosità dei casi non è neppure elevatissima e questo può avere influito sulla potenza statistica di alcuni confronti tra i due gruppi - con e senza coinvolgimento cardiaco. Nondimeno, colpiscono la conferma complessiva di una frequente (78%) riduzione della capacità funzionale nel test da sforzo (dato già osservato da altri Autori in precedenza [6,7]) e la persistenza nel 49% dei pazienti di un danno miocardico, evidenziabile alla RMC, a distanza di diversi mesi dall'evento acuto, senza apparente differenza tra chi ha avuto e chi non ha avuto danno cardiaco in corso di MIS-C. I disturbi del ritmo sono presenti in quasi un quarto dei pazienti, apparentemente in maggiore misura in chi ha avuto un coinvolgimento cardiaco iniziale (33% vs. 8%), anche se la numerosità del campione non è sufficiente per raggiungere la significatività statistica. La persistenza del danno miocardico alla RMC dopo 7.2 mesi (range 5.7-9.3 mesi) potrebbe ancora dipendere da un residuo processo infiammatorio destinato a risolversi, oppure da un reale esito in fibrosi del muscolo cardiaco. Il quesito non potrà che essere risolto da studi di RMC a maggiore distanza dalle prime manifestazioni della MIS-C, considerando anche che differenti ceppi di SARS-Cov-2 si sono via via succeduti con possibili differenze regionali, temporali e genetiche individuali nel potenziale infiammatorio a carico del muscolo cardiaco. Per quanto riguarda l'elevata persistenza di una ridotta performance nel test da sforzo, anche qui il dato non è scevro da possibili influenze confondenti: nulla conosciamo della situazione basale dei soggetti colpiti da MIS-C e ben il 55% di loro risultava essere sovrappeso (17%) o addirittura obeso (38%); dati questi da tenere in considerazione nella valutazione del risultato del test. Considerato nel suo complesso, questo lavoro ci suggerisce

che un follow-up cardiologico è probabilmente indicato indipendentemente dal fatto che si sia verificato o meno un danno del muscolo cardiaco nelle fasi infiammatorie acute della MIS-C. E questo ci riporta nuovamente, almeno nel suo significato generale, alle similitudini tra MIS-C e MK che avevano ispirato le prime segnalazioni della letteratura e che trovano possibile giustificazione in aree cliniche e patogenetiche di sovrapposizione oltre che in un comune approccio terapeutico [8,9]. L'attenzione che è notoriamente rivolta agli esiti del coinvolgimento cardiaco, a breve e lungo termine, nella MK indica chiaramente la necessità di conoscere di più sul destino del cuore dei bambini che hanno ricevuto una diagnosi di MIS-C [10].

- Centers for Disease Control. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19).
- RCPCH. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19.
- WHO. Living guidance for clinical management of COVID-19. 23 November 2021.
- Matsubara D, Chang J, Kauffman HL, et al. Longitudinal assessment of cardiac outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 infections. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(3):e023251.
- Sirico D, Basso A, Sabatino J, et al. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in children. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022; 23(8):1066-1074.
- Gentili F, Calcagni G, Cantarutti N, et al. Cardiopulmonary exercise testing in children and young adolescents after a multisystem inflammatory syndrome: physical deconditioning or residual pathology? *J Clin Med.* 2023;12(6):2375.
- Astley C, Badue Pereira MF, Lima MS, et al. In-depth cardiovascular and pulmonary assessments in children with multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 infection: A case series study. *Physiol Rep.* 2022;10(5):e15201.
- Bukulmez H. Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2021 Jul 3;23(8):58. doi: 10.1007/s11926-021-01028-4.
- Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021 Jan;41(1):19-32. doi: 10.1007/s00296-020-04749-4.
- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. 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. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484. Erratum in: *Circulation.* 2019 Jul 30;140(5):e181-e184.

Box 1. Definizioni di caso di MIS-C [1-3].

| | |
|--|--|
| WHO | <ol style="list-style-type: none"> 1. Et  da 0 a 19 anni; E 2. Febbre per ≥ 3 giorni; E 3. Segni clinici di coinvolgimento multisistemico (almeno due dei seguenti): <ul style="list-style-type: none"> • eruzione cutanea, congiuntivite bilaterale non purulenta o segni di infiammazione mucocutanea (bocca, mani o piedi); • ipotensione o shock; • disfunzione cardiaca, pericardite, valvulite o anomalie coronariche (inclusi anomalie all'ecocardiografia o troponina/BNP elevati); • evidenza di coagulopatia (PT o PTT prolungato; D-dimero elevato); • sintomi gastrointestinali acuti (diarrea, vomito o dolore addominale); E 4. Indici di infiammazione elevati (VES, CRP o procalcitonina); E 5. Nessun'altra evidente causa microbica di infiammazione, inclusi sepsi batterica e shock tossico da stafilococco/streptococco; E 6. Evidenza di infezione da SARS-CoV-2 con QUALSIASI dei seguenti: RT-PCR SARS-CoV-2 positivo; sierologia positiva; test antigenico positivo; contatto con soggetto con COVID-19. |
| CDC-USA | <ol style="list-style-type: none"> 1. Soggetto di et  < 21 anni che presenta febbre, evidenza di laboratorio di infiammazione ed evidenza di malattia clinicamente grave che richiede ospedalizzazione, con coinvolgimento multisistemico (≥ 2) di organi (cardiaco, renale, respiratorio, ematologico, gastrointestinale, dermatologico o neurologico); E 2. Nessuna diagnosi plausibile alternativa; E 3. Positivo per infezione da SARS-CoV-2 attuale o recente mediante RT-PCR, sierologia o test antigenico; o esposizione a un caso sospetto o confermato di COVID-19 nelle 4 settimane precedenti l'insorgenza dei sintomi. |
| Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCR) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Bambino che presenta febbre persistente, infiammazione (neutrofilia, PCR elevata e linfopenia) ed evidenza di disfunzione di uno o pi  organi (shock, cardiaco, respiratorio, renale, gastrointestinale o disturbo neurologico) con caratteristiche aggiuntive (dettagliate in appendice al documento). Possono essere inclusi bambini che soddisfano i criteri totali o parziali per la malattia di Kawasaki. 2. Esclusione di qualsiasi altra causa microbica, inclusa sepsi batterica, stafilococcica o streptococcica sindromi da shock, infezioni associate a miocardite (es.: enterovirus). 3. Il test PCR SARS-CoV-2 pu  essere positivo o negativo. |