

## **Αντιμετώπιση των παιδιών που εκδηλώνουν το πολυσυστηματικό/ (πολυοργανικό) φλεγμονώδες σύνδρομο σχετιζόμενο με τον COVID-19 (MIS-C)**

Την άνοιξη του 2020 η παιδιατρική κοινότητα στο Ηνωμένο Βασίλειο, τις Ηνωμένες Πολιτείες καθώς και κάποιες άλλες ευρωπαϊκές χώρες στις οποίες η λοίμωξη από τον COVID-19 είχε πολύ υψηλή επίπτωση, παρατήρησαν μια εισροή κρουσμάτων παιδιατρικών ασθενών οι οποίοι προσέρχονταν με πυρετό και ενδείξεις σοβαρής συστηματικής φλεγμονής πολλοί εκ των οποίων χρειάστηκε να εισαχθούν στη ΜΕΘ. Το σύνδρομο αυτό ονομάστηκε πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σχετιζόμενο με την COVID-19 (MIS-C). Τα περισσότερα βαρέως πάσχοντα παιδιά εμφάνιζαν καρδιακή ανεπάρκεια και καταπληξία χωρίς πνευμονική νόσο.

Η σύνταξη κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση του συνδρόμου αυτού αποτελεί επιτακτική ανάγκη για πολλούς λόγους. Αρχικά, υπάρχουν αρκετοί διαθέσιμοι ορισμοί της νοσολογικής αυτής οντότητας. Δευτερευόντως, τα κριτήρια είναι κλινικά, επιδημιολογικά και εργαστηριακά, ενώ η περιγραφή του συνδρόμου βασίζεται σε μελέτες παρατήρησης. Επιπροσθέτως, το MIS-C προσομοιάζει κλινικά με άλλα γνωστά στην παιδιατρική κοινότητα λοιμώδη, κακοήθη και ρευματολογικά νοσήματα. Οι στρατηγικές της θεραπευτικής αντιμετώπισης απορρέουν από δεδομένα που αφορούν τον ενήλικο πληθυσμό. Τέλος, η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου η οποία αποτελεί βασική παράμετρο νοσηρότητας και θνητότητας ενίοτε δρα ύπουλα και διαλάθει της προσοχής.

### **Ορισμός MIS-C (Multisystem inflammatory syndrome in children)**

#### **Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων Ην. Πολιτειών (CDC):**

Ασθενής <21 ετών με:

- Πυρετό > 38<sup>0</sup> C, με διάρκεια > 24 ωρών
- Εργαστηριακές ενδείξεις φλεγμονής (υψηλή ΤΚΕ, ινωδογόνο, CRP, d-dimers, γαλακτικό οξύ, φερριτίνη, λεμφοπενία)
- Κλινικά σοβαρή νόσο που απαιτεί νοσηλεία και πολυοργανική (>2) συμμετοχή (νεφροί, δέρμα, κεντρικό νευρικό, καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό και αναπνευστικό σύστημα και αίμα )
- Μη επιβεβαιωμένη εναλλακτική διάγνωση
- SARS-CoV-2 PCR θετική, ορολογική επιβεβαίωση για COVID-19, ή έκθεση σε SARS-COV-2 τις τελευταίες 4 εβδομάδες.

(και τα τρία παραπάνω κριτήρια είναι απαραίτητα για να τεθεί η διάγνωση)

#### **Παγκοσμίος Οργανισμός Υγείας (WHO):**

Ασθενής < 18 ετών με:

- Πυρετό > 38<sup>0</sup> C, με διάρκεια > 3 ημερών
- Τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω:
  - 1) εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, αλλοιώσεις βλεννογόνων
  - 2) υπόταση/καταπληξία
  - 3) καρδιακή συμμετοχή
  - 4) γαστρεντερικά συμπτώματα
- Υψηλή ΤΚΕ, CRP, προκαλσιτονίνη
- Αποκλεισμός βακτηριακής λοίμωξης

- Πιθανή έκθεση σε SARS-COV-2 τις τελευταίες 4-8 εβδομάδες, προηγθείσα λοίμωξη από SARS-COV-2, επιβεβαιωμένη με PCR ή αντιγονική δοκιμασία, ορολογική επιβεβαίωση για COVID-19

## Συστάσεις για το MIS-C

### Δεδομένα:

1. Η πλειονότητα των παιδιών που νοσούν από COVID-19 έχουν ήπια συμπτωματολογία και αναρρώνουν χωρίς επιπλοκές.
2. Το MIS-C αποτελεί μια σπάνια όψιμη επιπλοκή της λοίμωξης από SARS-CoV-2, η οποία έπεται χρονικά αυτής (2-6 εβδομάδες) και προβάλλει με πολυοργανική συμμετοχή.

## Διαγνωστική προσέγγιση

### Κατηγορίες ασθενών οι οποίοι θα πρέπει να διερευνώνται για πιθανό MIS-C

- Ασθενείς με πυρετό >3 ημερών σε συνδυασμό με κάποια από τα παρακάτω ευρήματα: κοιλιακό άλγος, έμετοι, διάρροια, επιπεφυκίτιδα, μη φυσαλλιδώδες εξάνθημα, οιδήματα παλαμών/πελμάτων, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, αναπνευστική ανεπάρκεια.
- Ασθενείς με πυρετό χωρίς εστία και συνοδό εικόνα καταπληξίας.

### Πρωτόκολλο/γενικές αρχές διερεύνησης ασθενών για πιθανό MIS-C

- Οι ασθενείς υπό διερεύνηση για MIS-C πρέπει να υποβάλλονται σε ενδελεχή έλεγχο προς τον αποκλεισμό άλλων λοιμωδών ή μη λοιμωδών αιτιών, τα οποία πιθανόν να εξηγούν την κλινική τους εικόνα.
- Οι ασθενείς υπό διερεύνηση για MIS-C μπορεί να χρειαστούν περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις όπως υπερηχογράφημα κοιλίας, ακτινογραφία θώρακα, απεικόνιση του ΚΝΣ και οσφυονωτιαία παρακέντηση.
- Οι ασθενείς με υποψία MIS-C θα πρέπει να εισάγονται άμεσα στο νοσοκομείο για περαιτέρω διερεύνηση και διαγνωστικό έλεγχο εφόσον εμφανίζουν τουλάχιστον **ένα** από τα παρακάτω:
  - Διαταραχή ζωτικών σημείων (ταχυκαρδία, ταχύπνοια, αυξημένος χρόνος τριχοειδικής επαναφοράς, μειωμένη ΑΠ).
  - Αναπνευστική δυσχέρεια (ήπια έως μέτρια).
  - Νευρολογικό έλλειμμα ή αλλαγή επιπέδου συνείδησης.
  - Ευρήματα συμβατά με διαταραχή της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας.
  - Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (CRP >10 mg/dL, φερριτίνη >5.000 ng/mL, d-dimers >2.500 ng/ml).
  - ΗΚΓ διαταραχές, αυξημένη τροπονίνη ή pro-BNP.
- Οι ασθενείς σε shock, σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια, οξεία νευρολογική διαταραχή, εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας, αφυδάτωση ή ευρήματα συμβατά με νόσο Kawasaki, οφείλουν να εισάγονται στο νοσοκομείο για περαιτέρω διερεύνηση και διαχείριση ανεξαρτήτως υποψίας για MIS-C.
- Οι ασθενείς οι οποίοι εισάγονται στο νοσοκομείο πρέπει να αντιμετωπίζονται από διεπιστημονική ομάδα εξειδικευμένων παιδιάτρων (λοιμωξιολόγοι, ρευματολόγοι, αιματολόγοι, καρδιολόγοι) σε συνεργασία με τον θεράποντα παιδίατρο.

## Σύγκριση ασθενών με νόσο Kawasaki και MIS-C

- Οι ασθενείς με νόσο Kawasaki που δεν σχετίζεται με τον SARS-CoV-2 θα συνεχίσουν να προσέρχονται και κατά τη διάρκεια της πανδημίας.
- Το MIS-C και η τυπική νόσος Kawasaki (μη σχετιζόμενη με SARS-CoV-2) μοιράζονται πολλά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως συμπτώματα από το στοματοφάρυγγα, οιδήματα μαλακών μορίων (παλάμες, πέλματα), τραχηλική λεμφαδενίτιδα, εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα.

Υπάρχουν όμως και κάποιες σημαντικές διαφορές:

- Το MIS-C είναι πιο συχνό σε παιδιά αφρικανικής και νοτιοαμερικανικής καταγωγής, ενώ τα παιδιά ασιατικής προέλευσης νοσούν σημαντικά λιγότερο σε σύγκριση με το τυπικό Kawasaki.
- Προσβάλλονται παιδιά όλων των ηλικιών από MIS-C, ενώ η νόσος Kawasaki έχει συγκεκριμένη ηλικιακή επίπτωση (οι περισσότεροι ασθενείς είναι ηλικίας 1-5 ετών). Εν τούτοις, ασθενείς με μέση ηλικία τα 9-11 έτη καθώς και οι έφηβοι νοσούν βαρύτερα σε σχέση με τα νεαρότερα παιδιά.
- Τα παιδιά μικρότερης ηλικίας εμφανίζουν εικόνα προσομοιάζουσα με τη νόσο Kawasaki ενώ στα μεγαλύτερα παιδιά είναι συχνότερη η εικόνα καταπληξίας και μυοκαρδίτιδας.
- Τα παιδιά με MIS-C έχουν πιο συχνά συμμετοχή από το ΚΝΣ και το γαστρεντερικό σύστημα, ενώ ενδέχεται να προσέλθουν σε shock λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμιών.
- Οι ασθενείς με MIS-C έχουν θρομβοπενία, λεμφοπενία και αυξημένη τροπονίνη και pro-BNP, ενώ παράλληλα εμφανίζουν πολύ αυξημένη CRP.
- Παιδιά με MIS-C χωρίς κλινική εικόνα συμβατή με νόσο Kawasaki μπορεί να εμφανίσουν ανευρύσματα των στεφανιαίων αγγείων.
- Οι ασθενείς με MIS-C παρουσιάζουν συχνότερα καρδιακή ανεπάρκεια με προεξέχουσα τη διαταραχή συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας, καθώς και αρρυθμίες, σε σχέση με τα παιδιά με νόσο Kawasaki.
- Τέλος, στους ασθενείς με MIS-C είναι σαφώς συχνότερες οι σοβαρές διαταραχές της ηλεκτρικής και η παρουσία φλεβικών θρομβώσεων.

## Γενικές αρχές αντιμετώπισης των ασθενών με MIS-C

- Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη αντιική αγωγή έναντι του SARS-CoV-2 μέχρι τα αποτελέσματα της PCR να είναι αρνητικά.
- Ομοίως όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται σε μόνωση και με αυστηρή τήρηση των μέτρων ατομικής προστασίας από όλο το προσωπικό και τον συνοδό, εφόσον η PCR είναι θετική.
- Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ευρέος φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή μέχρι να αποκλειστεί συνυπάρχουσα βακτηριακή λοίμωξη.
- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρδιάς και στεφανιαίων αγγείων κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται επί κλινικής επιδείνωσης.
- Σημειώνεται ότι ασθενείς χωρίς εικόνα τυπικού ή άτυπου νόσου Kawasaki, μπορεί να εκδηλώσουν συμμετοχή από τα στεφανιαία αγγεία.

## Εντοπισμός ασθενών υψηλού κινδύνου

Με βάση τα ευρήματα και τις παρατηρήσεις από πολυκεντρικές μελέτες παρατήρησης ασθενών με MIS-C έχουν αναγνωριστεί οι ακόλουθες παράμετροι οι οποίες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο για εισαγωγή στη ΜΕΘ, εμφάνιση καταπληξίας και πολυ-οργανικής ανεπάρκειας καθώς και καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

- Ηλικία: 9-11 ετών και έφηβοι.
- Καταγωγή: Αφρικανικής προέλευσης
- Υποκείμενα νοσήματα: παχυσαρκία, νευρομυϊκά νοσήματα, άσθμα.
- Υψηλός πυρετός, αναπνευστική δυσχέρεια ή/και έντονα γαστρεντερικά συμπτώματα κατά την προσέλευση στο νοσοκομείο.
- Λεμφοπενία ( $<1000/\text{mm}^3$ ), υψηλή CRP ( $> 300\text{mg/l}$ ), υψηλό pro-BNP και d-dimers ( $> 4.500 \text{ ng/ml}$ ), υπολευκωματιναιμία ( $< 3\text{g/dl}$ ).

### Διαχείριση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με MIS-C

- Οι ασθενείς με αυξημένη τροπονίνη ή/και pro-BNP πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι οι δείκτες αυτοί να εξομαλυνθούν.
- Οι ασθενείς με ΗΚΓ αλλοιώσεις πρέπει να έχουν μόνιμη συστηματική καταγραφή της ηλεκτροφυσιολογικής καρδιακής λειτουργίας. Οι υπόλοιποι θα πρέπει να έχουν ΗΚΓ καταγραφή τουλάχιστον κάθε δύο ημέρες.
- Υπερηχογράφημα καρδιάς θα πρέπει να διενεργείται κατά την πρωτοδιάγνωση και σε τακτά χρονικά διαστήματα με σκοπό την εκτίμηση της καρδιακής και βαλβιδικής λειτουργίας, την ύπαρξη περικαρδιακής συλλογής, και τη μέτρηση της διαμέτρου των στεφανιαίων αγγείων με τη χρήση των z-scores.
- Θα πρέπει να διενεργείται υπερηχογράφημα καρδιάς κατά την εισαγωγή, σε επτά και σε δεκατέσσερις ημέρες και στις 4-6 εβδομάδες από τη διάγνωση. Σε εκείνους που εμφανίζουν διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργηθεί υπερηχογράφημα ακόμα και μετά από ένα έτος από την πρωτοδιάγνωση. Οι ασθενείς με διαταραχή συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας ή με παρουσία στεφανιαίων ανευρυσμάτων θα χρειαστούν υπερηχογραφήματα σε τακτά χρονικά διαστήματα. Τονίζεται ότι έχουν υπάρξει αρκετές αναφορές ασθενών με MIS-C οι οποίοι παρότι είχαν φυσιολογικό υπερηχογράφημα καρδιάς κατά την αρχική αντιμετώπιση, εμφάνισαν αλλοιώσεις στα στεφανιαία αγγεία κατά τη μετέπειτα (2-6 εβδομάδες) παρακολούθηση.
- Σε ασθενείς με παροδική διαταραχή της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου θα πρέπει να διενεργηθεί MRI καρδιάς 2-6 μήνες μετά από την πρωτοδιάγνωση.
- Αξονική αγγειογραφία θα πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με υποψία περιφερικών ανευρυσμάτων στα στεφανιαία αγγεία.

### Ανοσοτροποποιητική αγωγή σε ασθενείς με MIS-C

- Ασθενείς με MIS-C χωρίς απειλητική για τη ζωή κλινική προβολή, θα πρέπει να διερευνηθούν **ταχέως και ενδεδειχώς** προς τον αποκλεισμό άλλων νοσολογικών οντοτήτων προ της έναρξης ανοσοτροποποιητικής αγωγής.
- Ασθενείς υπό διερεύνηση για MIS-C και με απειλητική για τη ζωή τους κλινική εικόνα, **μπορεί να λάβουν ειδική ανοσοτροποποιητική αγωγή** προ της ολοκλήρωσης του ελέγχου για άλλα νοσήματα.

- **Ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών και υπερανόσου γ-σφαιρίνης (IVIG) αποτελεί το πρώτο βήμα για τη θεραπεία μέτριου και σοβαρού MIS-C.** Η IVIG θα πρέπει να δοθεί εφόσον ο ενδαγγειακός όγκος είναι διορθωμένος και έχει προηγηθεί ο υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας.
- Η IVIG θα πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με MIS-C και κλινική εικόνα νόσου Kawasaki.
- **Η IVIG θα πρέπει να χορηγείται με δόση 2g/kg και η διάρκεια χορήγησης να είναι 8-12 ώρες.**
- Κατά τη διάρκεια της χορήγησης της IVIG, οι ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να βρίσκονται υπό συνεχή παρακολούθηση (**monitor**), ενώ δυναμικά μπορεί να κριθεί αναγκαία η χορήγηση διουρητικών.
- Σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, η IVIG μπορεί να χορηγηθεί σε δύο ημερήσιες δόσεις του 1mg/kg/ημερησίως.
- **Δε συστήνεται η χορήγηση δεύτερης δόσης IVIG** σε ασθενείς με ανθεκτικό MIS-C, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αιμολυτικής αναιμίας και της εκσεσημασμένης αύξησης του ενδαγγειακού όγκου.
- Χαμηλή ή μεσαία δόση κορτικοστεροειδών (1-2mg/kg/ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις) μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπιο MIS-C στους οποίους ο πυρετός και η λοιπή συμπτωματολογία δεν υφέθηκε μετά τη χορήγηση της IVIG.
- Μεσαία δόση κορτικοστεροειδών (2mg/kg/ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις) ενδείκνυται σε ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας MIS-C. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως θεραπεία εντατικοποίησης ή σε περιπτώσεις ανθεκτικής νόσου.
- Υψηλές δόσεις ή/και ώσεις κορτικοστεροειδών (10-30mg/kg/ημερησίως) (σύνολο 3 ή 5, αναλόγως της βαρύτητας του MIS-C) θα πρέπει να δίνονται σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή τους κλινική εικόνα όπως shock, και σε ασθενείς που χρειάζονται ινóτροπα φάρμακα.
- Το anakinra (αναστολέας της IL-1) μπορεί να δοθεί σε ασθενείς με **ανθεκτικό στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή MIS-C**, σε ασθενείς στους οποίους τα στεροειδή αντενδείκνυνται, ή σε ασθενείς με MIS-C και κλινική εικόνα προσομοιάζουσα του δευτεροπαθούς αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου.
- **Το anakinra χορηγείται υποδορίως ή ενδοφλεβίως** (αναλόγως της βαρύτητας του MIS-C) με δόση 4-10mg/kg/ημερησίως.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anakinra θα πρέπει να έλεγχεται τακτικά η ηπατική λειτουργία των ασθενών.
- Ο επαναλαμβανόμενος εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος θα καθοδηγήσει τη διάρκεια της αγωγής με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα.
- **Η μείωση των κορτικοστεροειδών** ξεκινά εφόσον τα συμπτώματα έχουν σημαντικά υποχωρήσει, ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός και απύρετος για παραπάνω από 48 ώρες, και η CRP είναι εντός φυσιολογικών ορίων.
- Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών μπορεί να διαρκέσει έως και 4 εβδομάδες.

### **Αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή**

- **Χαμηλή δόση ασπιρίνης** θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με εικόνα προσομοιάζουσα της νόσου Kawasaki ή MIS-C **χωρίς** ύπαρξη θρόμβωσης, αλλά με θρομβοκυττάρωση. Η διάρκεια αγωγής χρονικά ορίζεται μέχρι η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων να επανέλθει εντός φυσιολογικών ορίων και κατόπιν της υπερηχογραφικής επιβεβαίωσης μη ύπαρξης ανευρυσμάτων, 4-6 εβδομάδες μετά από την πρωτοδιάγνωση. Η θεραπεία με ασπιρίνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία, αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας ή συγκέντρωση αιμοπεταλίων  $\leq 80,000/\mu\text{l}$ .

- Ασθενείς με παρουσία ανευρυσμάτων και με  $z\text{-score} < 10$  θα πρέπει να λάβουν ασπιρίνη σε χαμηλή δόση. Ασθενείς με  $z\text{-score} > 10$  πρέπει να λάβουν ταυτόχρονα και **ενοξαπαρίνη σε θεραπευτική δόση** (επίπεδα παράγοντα Χα 0.5–1.0), ή βαρφαρίνη.
- Ασθενείς με **διαπιστωμένη θρόμβωση** θα πρέπει να λάβουν αντιπηκτική αγωγή με ενοξαπαρίνη ή βαρφαρίνη. Η θεραπεία θα συνεχίζεται και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, ενώ η διάρκεια της θα καθορίζεται από τα d-dimers, τα επίπεδα του παράγοντα αντι-Χα και σε συνεννόηση με τον ειδικό αιματολόγο.
- Ασθενείς με MIS-C σε **καταπληξία** ή/και ασθενείς νοσηλευόμενοι στη **ΜΕΘ χωρίς** άλλες παραμέτρους κινδύνου αλλά με αυξημένα **d-dimers ( $> 4.500$ )** θα πρέπει να λάβουν ενοξαπαρίνη σε προφυλακτική δόση.
- Ασθενείς με MIS-C και **σύμπλοκο ιατρικό ιστορικό** (νευρολογικά νοσήματα, παρατεταμένη ακινησία, παχυσαρκία, υποκείμενο κακώθες ή ρευματολογικό νόσημα σε έξαρση, αγγειοαποφρακτική δρεπανοκυτταρική αναιμία, γνωστή θρομβοφιλία, προηγ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) και αυξημένα d-dimers θα πρέπει να αξιολογούνται για την πιθανή ανάγκη χορήγησης ενοξαπαρίνης σε προφυλακτική δόση.
- Ασθενείς με θρόμβωση ή με κλάσμα εξώθησης  $< 35\%$  θα πρέπει να λάβουν αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη ή ενοξαπαρίνη σε θεραπευτική δόση για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.
- Για ασθενείς οι οποίοι δεν υπάγονται στις ανωτέρω κατηγορίες, η αντιθρομβωτική αγωγή αποφασίζεται εξατομικευμένα.

### **Συστάσεις για την αντιμετώπιση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης σε ασθενείς με COVID-19**

#### *Γενικές οδηγίες*

- Ασθενείς με σύμπλοκα ιατρικά προβλήματα και εκείνοι υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή θεωρητικά είναι πιο ευάλωτοι στις σοβαρές επιπλοκές από τη νόσο COVID-19.
- Οι ασθενείς υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή λόγω υποκείμενου νοσήματος προβάλλουν με την ίδια συμπτωματολογία όπως και τα υγιή παιδιά κατά τη νόσησή τους COVID-19 (πυρετός, αναπνευστική δυσχέρεια, συμπτώματα από το γαστρεντερικό).

#### *Ανοσοτροποποιητική αγωγή*

- Σε ασθενείς με συμπτωματολογία από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα θα πρέπει να σκεφτεί κανείς αν θα προσθέσει ανοσοτροποποιητική αγωγή εφόσον διαπιστώνονται τα ακόλουθα: αυξημένη LDH, χαμηλή αλβουμίνη, χαμηλά αιμοπετάλια, λεμφοπενία, αυξημένα d-dimers ή/και φερριτίνη.
- Τα κορτικοστεροειδή σε μεσαία δόση θα πρέπει να είναι η πρώτη θεραπευτική επιλογή (2 mg/kg/ημέρα).
- Η χρήση του anakinra είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε παιδιά με υπερφλεγμονώδες σύνδρομο. Σε ασθενείς με υπερφλεγμονώδες σύνδρομο και λοίμωξη από COVID-19, το φάρμακο θα πρέπει να αρχίσει να χορηγείται προ της διασωλήνωσης.
- **Το anakinra χορηγείται υποδοριώς ή ενδοφλεβίως** (αναλόγως της βαρύτητας) με δόση 4-10mg/kg/ημερησίως.
- Τα παιδιά που λαμβάνουν anakinra θα πρέπει να παρακολουθούνται για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.

- Το tocilizumab δε συστήνεται για χρήση σε παιδιά με COVID-19 και υπερφλεγμονή, με βάση τα έως σήμερα δεδομένα από την τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη σε ασθενείς με COVID-19 πνευμονία (**RECOVERY trial**).
  - Επί του παρόντος επεκτείνονται περαιτέρω οι κλινικές μελέτες τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά προκειμένου να διερευνηθεί η χρησιμότητα των βιολογικών παραγόντων στην αντιμετώπιση του MIS-C όσο και άλλων επιπλοκών από τη λοίμωξη με SARS-CoV-2 . Ενδεικτικά αναφέρονται οι ακόλουθες:
    - 1) Clinical Trial of the Use of Anakinra in Cytokine Storm Syndrome Secondary to Covid-19 (ANA-COVID-GEAS) (ANA-COVID-GEAS)
    - 2) RECOVERY trial: A randomised trial of treatments to prevent death in patients hospitalised with COVID-19 (coronavirus)-Randomized evaluation of COVID-19 therapy.
    - 3) AT1001 (lazoratide acetate) for the Treatment of COVID-19 Related MIS-C: A randomized trial to evaluate the efficacy and safety of AT1001 versus placebo in pediatric patients with SARS-COV-2 infection who experience MIS-C and are at risk for progression.
- 

Επιπροσθέτως υπάρχουν διεθνή μητρώα καταγραφής παιδιατρικών ασθενών με MIS-C .

---

- 1) **Best Available Treatment Study** for the Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. (**BATS**)  
**Link:** <http://redcap.euclids-ci.eu/redcap/index.php?action=myprojects>
  - 2) International registry on COVID-19 related Hyperinflammation in children and young adults - HyperPED-COVID  
Link: [https://www.printo.it/docs/Feasibilities-docs/HyperPED\\_COVID/HyperPED%20COVID%20Registry%20protocol%20summary\\_290620\\_V1.pdf](https://www.printo.it/docs/Feasibilities-docs/HyperPED_COVID/HyperPED%20COVID%20Registry%20protocol%20summary_290620_V1.pdf)
-

## Βιβλιογραφία

1. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395(10237): 1607-1608.
2. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020
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): P1771-1778.
4. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395(10239): 1741-1743.
5. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>
6. Network CHA. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp.cited>.
7. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e927-e999.
8. 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; 10.1002/art.41454.
9. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130: 5942-5950.
10. Wong LSY, Loo EXL, Kang AYH, Lau HX, Tambyah PA, Tham EH. Age-Related Differences in Immunological Responses to SARS-CoV-2. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 3251-3258.
11. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 453-454.
12. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2021; 369: m2094.
13. Lauren A Henderson 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 2 *Arthritis Rheumatol* 2021;73:e13-e29.
14. Goldenber NA et Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness *J Thromb Haemost* . 2020 Nov;18(11):3099-3105.