

Nuove evidenze sulla terapia per la Sindrome Infiammatoria Multisistemica nei bambini (MIS-C)

Una terapia immunomodulante, volta a limitare la progressione della malattia, è fondamentale nei pazienti con diagnosi di MIS-C. Recenti studi hanno cercato di chiarire quale sia l'approccio terapeutico più efficace, singolo o combinato.

Riccardo Castagnoli

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo

La Sindrome Infiammatoria Multisistemica nei bambini (MIS-C) è stata descritta nell'aprile 2020 come una nuova e grave patologia dovuta all'infezione da SARS-CoV-2. Da allora circa 4000 casi di MIS-C e 35 decessi sono stati riportati negli Stati Uniti e molti altri a livello internazionale.

Le prime informazioni per l'identificazione, la diagnosi e il trattamento di questa condizione sono state rapidamente diffuse a livello globale grazie alla efficace comunicazione tra i Pediatri che hanno affrontato la sfida di curare i bambini affetti.

È stato raggiunto un consenso sui criteri diagnostici e sulla necessità di intraprendere rapidamente una terapia immunomodulante volta a limitare la progressione della malattia. Le terapie effettuate hanno incluso, in varie combinazioni: le immunoglobuline per uso endovenoso (IVIG), i glucocorticoidi e i farmaci biologici, quali anakinra, tocilizumab ed infliximab.

Tuttavia, in assenza di studi clinici randomizzati e controllati, non è stato possibile definire con certezza il migliore approccio terapeutico.

A questo riguardo, sono stati recentemente pubblicati sul NEJM i risultati di due importanti studi osservazionali.

Il consorzio Overcoming Covid, composto da ricercatori di 58 ospedali statunitensi che hanno reclutato 518 pazienti da marzo a ottobre 2020, ha osservato che il trattamento iniziale della MIS-C con IVIG più glucocorticoidi è associato a un rischio inferiore di (i) alterazioni a livello cardiovascolare, (ii) inizio di terapia con farmaci vasopressori e (iii) necessità di terapia aggiuntiva rispetto al trattamento con le sole IVIG.

Il consorzio internazionale Best Available Treatment Study (BATS), composto da ricercatori di 32 paesi che hanno reclutato 614 pazienti da giugno 2020 a febbraio 2021, non ha trovato differenze statisticamente significative per gli *end points* ventilazione, supporto inotropico, morte o miglioramento clinico tra i seguenti tre trattamenti: IVIG in monoterapia, IVIG più glucocorticoidi, o glucocorticoidi in monoterapia. Il rischio di escalation della terapia immunomodulante nei pazienti che hanno ricevuto IVIG più glucocorticoidi è risultato significativamente inferiore al rischio nei pa-

zienti che hanno ricevuto le sole IVIG. Tuttavia, questo effetto non è stato osservato confrontando la monoterapia con glucocorticoidi e la monoterapia con IVIG.

Se considerati superficialmente, i due studi sembrano presentare risultati contrastanti per quanto riguarda l'efficacia della terapia immunomodulante con IVIG, glucocorticoidi, o entrambi.

In un puntuale editoriale pubblicato come introduzione ai due studi, vengono analizzate le possibili ragioni di questi dati apparentemente contrastanti e i conseguenti risvolti clinici.

In primo luogo, i due studi considerano differenti popolazioni di pazienti. Il consorzio Overcoming Covid ha studiato solo pazienti statunitensi, mentre il consorzio BATS è costituito da diversi ospedali a livello internazionale. Il differente *background* genetico potrebbe, almeno in parte, spiegare la diversa risposta alle terapie immunomodulanti.

Inoltre, la finestra temporale nella quale i ricercatori hanno raccolto i dati varia sostanzialmente nei due studi. Lo studio americano include solo pazienti ricoverati durante la prima ondata della pandemia di COVID-19, prima della massiva circolazione delle varianti virali. I ricercatori del BATS hanno esaminato i casi sia prima che dopo l'emergere delle varianti di COVID-19 (prima, seconda e terza ondata). È possibile che l'aberrante risposta immunitaria della MIS-C possa variare a seconda del ceppo virale infettante o per la riesposizione a varianti diverse. Infine, benché entrambi gli studi applichino modelli di correzione statistica per limitare la variabilità che potrebbe derivare dalla diversa gestione terapeutica dei vari centri, non è possibile escludere che questi approcci di modellazione non siano in grado di compensare completamente tali differenze. Per tale motivo, c'è molta aspettativa per la pubblicazione di studi derivati da grandi coorti prospettiche ben caratterizzate in singoli centri che utilizzano un approccio standardizzato al trattamento.

Sebbene sia chiaro che la terapia immunomodulante sia fondamentale per i pazienti con MIS-C, nessuno di questi studi ha risposto definitivamente alla domanda sul trattamento singolo o combinato più efficace. Inoltre, nessuno dei due studi ha incluso una valutazione degli approcci terapeutici che si discostano da un'ampia immunosoppressione con glucocorticoidi e che si concentrano su trattamenti più mirati con agenti

biologici, come anakinra e infliximab. A questo proposito, bisogna evitare di interpretare una "mancanza di dati" come una "mancanza di efficacia". Sarà dunque fondamentale ottenere risultati da studi randomizzati e controllati per valutare la sicurezza e l'efficacia dei regimi che confrontano gli agenti biologici con i glucocorticoidi (con o senza IVIG).

Inoltre, sarà necessario valutare l'effetto delle terapie sugli esiti a lungo termine, a livello cardiaco (anomalie coronariche, alterazioni cardiovascolari) e sistemico.

In attesa di questi dati fondamentali, è essenziale la continua collaborazione tra i centri a livello internazionale con lo scopo di condividere le nuove conoscenze mediche per garantire una sempre migliore gestione dei pazienti con MIS-C.

Bibliografia

- Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, Loftis LL, Tarquinio KM, Singh AR, Heidemann SM, Soma VL, Riggs BJ, Fitzgerald JC, Kong M, Doymaz S, Giuliano JS Jr, Keenaghan MA, Hume JR, Hobbs CV, Schuster JE, Clouser KN, Hall MW, Smith LS, Horwitz SM, Schwartz SP, Irby K, Bradford TT, Maddux AB, Babbitt CJ, Rowan CM, McLaughlin GE, Yager PH, Maamari M, Mack EH, Carroll CL, Montgomery VL, Halasa NB, Cvijanovich NZ, Coates BM, Rose CE, Newburger JW, Patel MM, Randolph AG; Overcoming COVID-19 Investigators. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021 Jun 16. doi: 10.1056/NEJMoa2102605. Epub ahead of print. PMID: 34133855.
- McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, Broderick C, Nijman R, Tremoulet AH, Munblit D, Ulloa-Gutierrez R, Carter MJ, De T, Hoggart C, Whittaker E, Herberg JA, Kaforou M, Cunnington AJ, Levin M; BATS Consortium. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med*. 2021 Jun 16. doi: 10.1056/NEJMoa2102968. Epub ahead of print. PMID: 34133854.
- DeBiasi RL. Immunotherapy for MIS-C - IVIG, Glucocorticoids, and Biologics. *N Engl J Med*. 2021 Jun 16. doi: 10.1056/NEJMe2108276. Epub ahead of print. PMID: 34133878.