

Sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica e malattia di Kawasaki: condizioni distinte o continuum di patologia?

Numerose analogie cliniche, laboratoristiche e di risposta al trattamento sono state riscontrate tra MIS-C e malattia di Kawasaki durante la pandemia da SARS-CoV-2. Il fenotipo clinico e la severità della malattia sembrerebbero dipendere dall'intensità e dal tipo di risposta immunitaria, dalle caratteristiche dell'ospite e dell'agente scatenante.

Angelo Ravelli
IRCCS Istituto Giannina Gaslini e Università degli Studi di Genova, Genova

ABSTRACT

The multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is one of the most remarkable phenomena observed during COVID-19 pandemic. This condition is similar in many respects to Kawasaki disease (KD), but also display distinctive clinical features, particularly abdominal complaints and myocarditis. Management is based on intravenous immunoglobulin, glucocorticoids and anakinra. Whether MIS-C and KD are different illnesses or represent a unique disease spectrum is a matter of debate. The aim of this article is to analyze critically the evidence in favor of the second hypothesis.

ABSTRACT

Uno dei fenomeni più rilevanti emersi durante la pandemia di COVID-19 è rappresentato dalla sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (MIS-C). Questa condizione somiglia per molti aspetti alla malattia

di Kawasaki (MK), ma presenta anche manifestazioni cliniche distintive, come sofferenza gastrointestinale e miocardite. La terapia è basata su immunoglobuline endovena, glucocorticoidi e anakinra. È dibattuto se la MIS-C e la MK siano entità differenti o costituiscano un unico spettro di malattia. Nel presente articolo vengono esaminati criticamente gli argomenti a favore della seconda ipotesi.

SINDROME INFIAMMATORIA MULTISISTEMICA PEDIATRICA (MIS-C) E SARS-CoV-2

I dati epidemiologici registrati nei primi mesi della pandemia da COVID-19 indicavano che i bambini erano meno frequentemente colpiti dall'infezione rispetto agli adulti e che anche quelli che si ammalavano tendevano a sviluppare forme clinicamente poco severe (1). Questa nozione è stata successivamente contraddetta dalla segnalazione, nei Paesi europei e norda-

americani più coinvolti dalla pandemia, di un numero crescente di bambini e adolescenti colpiti da una grave sindrome infiammatoria multisistemica, denominata negli Stati Uniti "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)" (2,3).

Tutti i pazienti affetti da questa condizione presentano febbre all'esordio e una percentuale variabile mostra segni e sintomi simili a quelli della malattia di Kawasaki (MK), in particolare rash cutaneo, congiuntivite non essudativa e cheilite. In alcuni casi sono soddisfatti i criteri dell'American Heart Association per la MK classica o incompleta (4). La maggior parte dei pazienti manifesta, tuttavia, anche segni e sintomi non comuni nella MK, come dolore addominale, vomito, diarrea, miocardite e disturbi neurologici (secondari a irritazione meningea o encefalite). Una quota rilevante di casi necessita del ricovero in terapia intensiva per l'insorgenza di shock circolatorio, in genere secondario a miocardite. Alcuni pazienti sviluppano alterazioni indicative di una sindrome da attivazione macrofagica (MAS).

Gli esami di laboratorio evidenziano marcata alterazione dei parametri di fase acuta, con neutrofilia, elevazione della proteina C-reattiva, incremento del D-dimero e iperferritinemia. Coesistono spesso linfocitopenia e trombocitopenia relativa. Il trattamento si basa sulla somministrazione di immunoglobuline endovena (Ig ev) al dosaggio standard utilizzato nella MK. Nelle forme refrattarie a questa terapia o con le complicanze più serie viene aggiunto un trattamento corticosteroidico, generalmente con metilprednisolone endovena. In alcune occasioni, specie in presenza di grave miocardite, si fa ricorso agli inibitori dell'interleuchina (IL)-1, dell'IL-6 o del tumor necrosis factor (TNF).

La correlazione della MIS-C con il SARS-CoV-2 è stata stabilita sia sulla base del rapporto temporale tra le segnalazioni casistiche e il picco dell'infezione che della frequente positività dei tamponi o della sierologia per il virus, oppure della pregressa esposizione al potenziale contatto con un familiare affetto da COVID-19. Tuttavia, la dimostrazione che l'esordio della MIS-C si verifica dopo un intervallo di 2-6 settimane dall'infezione ha suggerito che il SARS-CoV-2 agisca attraverso l'induzione di un processo post-infettivo.

L'insorgenza della MIS-C e la sua potenziale severità

hanno indotto le autorità sanitarie nazionali e internazionali e le società scientifiche a diffondere messaggi di allerta volti a informare la comunità medica sulle caratteristiche di questa condizione e a facilitarne l'identificazione. Successivamente, sono state pubblicate nella letteratura scientifica numerose casistiche di pazienti e sono state promulgate raccomandazioni sulle modalità ottimali di trattamento (5,6).

MIS-C E MK: CONDIZIONI DISTINTE O UNICO SPETTRO DI PATOLOGIA?

L'insorgenza della MIS-C ha rappresentato uno dei fenomeni più complessi e scientificamente affascinanti della pandemia di COVID-19. L'osservazione che una percentuale consistente dei pazienti con questa condizione ha manifestato molti segni e sintomi caratteristici della MK ha acceso un intenso dibattito sui rapporti clinici e patogenetici tra le due patologie. La maggioranza degli esperti ritiene che si tratti di due malattie distinte, ancorché simili in alcuni aspetti clinici (7,8). Altri, tra cui lo scrivente, sono, viceversa, a favore dell'ipotesi che la MIS-C appartenga allo stesso spettro della MK e ne rappresenti l'estremo più severo (9-11). Nel presente articolo vengono vagliati criticamente gli argomenti a sostegno della seconda posizione.

I CASI DI MK OSSERVATI DURANTE LA PANDEMIA

Durante tutto il corso della pandemia di COVID-19 sono stati osservati molti bambini affetti da una condizione infiammatoria sistemica che soddisfaceva i criteri dell'American Heart Association (AHA) per la diagnosi di MK classica o incompleta (4). Molti di questi casi sono risultati correlati all'infezione da SARS-CoV-2 sulla base della positività del tampone o della sierologia per il virus. È, quindi, plausibile che almeno una frazione dei casi di "autentica" MK osservati durante la pandemia siano stati correlati al SARS-CoV-2, analogamente a quanto registrato per la MIS-C. Inoltre, nell'ambito dei 149 casi registrati in Italia fra febbraio e maggio 2020, 96 soddisfacevano i criteri AHA per la MK, 10 soddisfacevano gli stessi criteri oltre alla definizione di MIS-C e 43 soddisfacevano la definizione di MIS-C (12). Questa distribuzione nosografica, assieme alla comparsa delle due malattie nella stessa popolazione, durante il medesimo arco temporale e quando i bambini italiani non erano virtualmente esposti ad

alcun agente infettivo al di fuori del SARS-CoV-2 a seguito del confinamento in lockdown, supporta l'ipotesi che i casi osservati rientrino in un continuum di malattia, del quale la MK e la MIS-C rappresenterebbero gli estremi, rispettivamente, più benigno e più severo.

SOMIGLIANZE E DIFFERENZE TRA MIS-C E MK

Le casistiche pubblicate hanno evidenziato che molti dei bambini con MIS-C che non evidenziavano i criteri per la MK presentavano, accanto alla febbre, una o più delle tipiche manifestazioni cliniche della MK (rash cutaneo, congiuntivite, cheilite, eritema/edema delle estremità, linfadenopatia laterocervicale) (figure 1 e 2). Una delle obiezioni avanzate per sostenere la diversità tra le due patologie enfatizza la frequenza elevata nella MIS-C di segni e sintomi clinici rari o inusuali nella MK, in particolare disturbi gastrointestinali, sofferenza miocardica e irritazione meningea. Tuttavia, tutte queste manifestazioni cliniche possono essere occasionalmente osservate anche nella MK (4). Lo sviluppo di dilatazioni o aneurismi coronarici (figura 3) rappresenta un'altra somiglianza maggiore tra le due condizioni.

Rispetto alla MK, la MIS-C è connotata da una flogosi sistemica più marcata e dalla franca tendenza all'insorgenza di shock. Tuttavia, la cosiddetta sindrome dello shock tossico, riportata in circa il 5% dei bambini con MK (13), ha molti aspetti in comune con lo shock della MIS-C. Anche la piastrinopenia, frequente nella MIS-C, non è tipica della MK, nella quale si osserva in genere trombocitosi. Un calo piastrinico può comunque insorgere nella MK, sia nel contesto della sindrome dello shock tossico che della MAS (14), altra complicanza comune a MK e MIS-C. Una ulteriore caratteristica

MIS-C - Iperemia congiuntivale con risparmio del limbo

(caratteristica tipica anche della congiuntivite della MK)



Figura 1

MIS-C - Rash maculo-papulare sull'addome



Figura 2

MIS-C - Dilatazione e iper-rifrangenza di parete di un'arteria coronaria all'ecocardiografia



Figura 3

distintiva della MIS-C è la linfocitopenia, che è presumibilmente inerente a un effetto diretto del virus.

Vi sono numerose somiglianze tra MIS-C e MK anche nell'approccio terapeutico. Una percentuale elevata (70-80%) di bambini con MIS-C ha ricevuto un trattamento iniziale con immunoglobuline endovena (Ig ev), che sono il cardine del protocollo terapeutico della MK. In caso di mancata risposta alle Ig ev, shock imminente o interessamento multiorgano viene abitualmente associata la somministrazione di glucocorticoidi, analogamente a quanto viene effettuato nella MK refrattaria alle Ig ev. Anche l'inibitore di interleuchina-1 anakinra, impiegato nelle forme più severe di MIS-C, viene attualmente proposto nel trattamento di seconda linea della MK. Una somiglianza ulteriore tra le due condizioni è il decorso autolimitato, in genere di 2-3 settimane.

Il principale elemento distintivo tra le due patologie è

l'età media dei soggetti colpiti, molto più elevata nella MIS-C (9-10 anni) che nella MK (minore di 5 anni).

Vi sono, tuttavia, diverse ragioni che possono spiegare il motivo per cui i bambini più piccoli sono relativamente risparmiati dalla MIS-C (10). Alcuni esempi sono rappresentati dal maggiore "allenamento" del sistema immunitario a combattere le infezioni virali in virtù della protezione conferita dalle ripetute procedure vaccinali, dalla protezione crociata fornita dal vaccino contro morbillo e rosolia, di cui è stata dimostrata la condivisione di determinanti antigenici con il SARS-CoV-2, l'immunità crociata indotta dal precedente incontro con altri coronavirus responsabili di infezioni delle alte vie aeree contratte in comunità, la più ridotta espressione del recettore ACE2 nelle mucose respiratorie e, infine, la minore capacità di un sistema immunitario più immaturo di montare una risposta iper-infiammatoria.

Confronto tra le caratteristiche cliniche e di laboratorio della MIS-C e della MK

Manifestazioni cliniche comuni a MIS-C e MK

- Febbre, rash cutaneo, congiuntivite non essudativa, cheilite, lingua a fragola, edema delle estremità, linfadenopatia cervicale, irritabilità

Manifestazioni cliniche e complicanze frequenti della MIS-C, non comuni nella MK

- Diarrea, vomito, dolori addominali, meningismo, miocardite, shock, MAS

Manifestazioni cliniche della MIS-C non osservate nella MK

- Linfocitopenia, piastrinopenia relativa (con l'eccezione di TSS e MAS)

Altre somiglianze della MIS-C con la MK

- La maggior parte dei pazienti ha ricevuto un trattamento iniziale con Ig ev
- I corticosteroidi sono utilizzati nei pazienti resistenti alle Ig ev o con complicanze gravi
- Decorso spontaneamente risolutivo
- Sviluppo di aneurismi coronarici in alcuni bambini con MIS-C
- Entrambe le condizioni si sono manifestate durante il lockdown, quando i bambini non erano esposti ad altri agenti infettivi al di fuori del SARS-CoV-2
- Dopo la fine di maggio 2020, in parallelo con l'attenuazione della pandemia, sia la MIS-C che la MK sono scomparse

Differenza principale tra MIS-C e MK

- Età media più elevata nella MIS-C (> 5 anni rispetto a < 5 anni nella MK)

MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children; MK: malattia di Kawasaki; TSS: sindrome dello shock tossico; MAS: sindrome da attivazione macrofagica; Ig ev: immunoglobuline endovena; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Tabella 1

Le principali somiglianze e differenze tra MK e MIS-C sono riassunte nella tabella 1.

POSSIBILE PATOGENESI COMUNE TRA MK E MIS-C

L'eziopatogenesi della MK è sconosciuta, ma è generalmente considerata la conseguenza di una risposta immunitaria anomala a un agente infettivo penetrato attraverso l'albero respiratorio in soggetti geneticamente predisposti. Nel corso degli anni sono stati sospettati numerosi agenti infettivi, inclusi virus respiratori a RNA. Nel caso della MIS-C, un virus estremamente aggressivo e invasivo come il SARS-CoV-2, che ha dimostrato la capacità di indurre una sindrome da tempesta citochinica nel polmone degli adulti con COVID-19, indurrebbe, quando presente con una massiccia carica virale, un fenotipo clinico molto più acuto e flogistico di quello della MK e connotato, accanto alle tipiche manifestazioni cliniche della MK, da una frequenza elevata di segni e sintomi atipici o meno comuni e di complicanze gravi, come la sindrome dello shock tossico, la miocardite e la MAS. Lo sviluppo di un fenotipo di MK o MIS-C dopo il contatto con il SARS-CoV-2 potrebbe dipendere da vari fattori, inclusi la virulenza del patogeno, l'età del bambino, l'intensità o la cinetica della risposta immunitaria, il background etnico o socio-economico, le co-morbidità (specie l'obesità) e il particolare terreno genetico. Recentemente, è stato ipotizzato che rari difetti congeniti dell'immunità capaci di alterare la risposta immunitaria al SARS-CoV-2 possano rappresentare il fattore causale della MIS-C in alcuni bambini (15).

CONCLUSIONI

In conclusione, lo scrivente è a favore dell'ipotesi che la MIS-C faccia parte dello spettro clinico della MK, anziché rappresentare una malattia nuova e distinta. La comparsa di una condizione simil-MK in associazione con l'infezione da SARS-CoV-2 supporta l'idea che la MK non sia una malattia, ma piuttosto una sindrome, il cui fenotipo clinico e la cui severità dipendono dalla intensità e dal tipo di risposta immunitaria e dalle caratteristiche dell'ospite e dell'agente scatenante (11). Sono necessari ulteriori studi genetici e immuno-patologici per precisare le relazioni tra MIS-C e MK. Più in generale, la dimostrazione solida e consistente del legame tra una infezione virale e una sindrome infiammatoria sistemica come la MIS-C può aprire la strada a nuove

ricerche mirate a chiarire i meccanismi patogenetici non soltanto della MK, ma anche di altre malattie infiammatorie o autoinfiammatorie la cui origine è tuttora ignota.

Bibliografia

1. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2020;174:882-9.
2. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020;23:383:347-58.
3. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-46.
4. 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;135:e927-99.
5. 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* 2021;73:e13-e29.
6. Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2021;47:24.
7. Levin M. Childhood multisystem inflammatory syndrome – A new challenge in the pandemic. *N Engl J Med* 2020;383:393-5.
8. Rowley AH. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: two different illnesses with overlapping features. *J Pediatr* 2020;224:129-32.
9. Yeung RS, Ferguson PJ. Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki disease spectrum? *J Clin Invest* 2020;130:5681-4.
10. Matucci-Cerinic C, Caorsi R, Consolaro A, Rosina S, Civino A, Ravelli A. Multisystem inflammatory syndrome in children: unique disease or part of

- the Kawasaki disease spectrum? *Front Pediatr* 2021;9:680813.
11. Ravelli A, Martini A, Kawasaki disease or Kawasaki syndrome? *Ann Rheum Dis* 2020;79:993-5.
 12. Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021;19:29.
 13. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009;123:e783-9.
 14. Natoli V, Rosina S, Ravelli A. Is macrophage activation syndrome in Kawasaki disease underrecognized? *J Rheumatol* 2021;48:162-4.
 15. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med* 2021;218:e20210446.