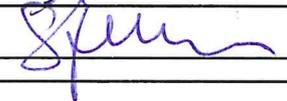


 <p>Civico Di Cristina Benfratelli Azienda di Rilevo Nazionale ad Alta Specializzazione</p>	<p>Linea Guida Aziendale per la gestione della MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2)</p>	<p>Data: 20/9/2021 Pag. 1 di 12</p>
--	--	---

SOMMARIO

Sommario	pag.1
1. Introduzione	pag.2
2. Scopo/Obiettivi	pag.2
2.1 Scopo	pag.2
2.2 Obiettivi	pag.2
3. Campo di applicazione.....	pag.2
4. Definizioni.....	pag.3
5. Revisioni precedenti.....	pag.3
6. Management clinico della MIS-C	pag.3
6.1 Presentazione clinica	pag.3
Tabella Segni e Sintomi.....	pag.4
6.2 Management diagnostico in caso sospetto.....	pag. 5
6.3 Terapia	pag.6
7.Riferimenti Bibliografici MIS-C.....	pag.8
8. La SHLH	pag.8
Patogenesi, Manifestazioni cliniche, Diagnosi e Terapia.....	pag. 8-11
9. Lista di Distribuzione	pag.11
10. Riferimenti Bibliografici SHLH.....	pag.12

Redazione: Dott. Salvatore Giordano, Dott.ssa Maria Cristina Maggio, Dott.ssa M.C. Failla, Dott.ssa M.Scalisi, Dott.ssa L.A. Canduscio, Dott.ssa L. Siracusa, Dott.ssa V. Vanella, Dott. L. Messina, Dott.ssa Giulia Focarino, Dott.ssa F. Randazzo	
Verifica: Resp. U.O. Qualità e Rischio Clinico Dott. A. Capodicasa	
Approvazione: Direttore Sanitario: Dott. Salvatore Requirez	

 <p>Civico Di Cristina Benfratelli Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione</p>	<p>Linea Guida Aziendale per la gestione della MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2)</p>	<p>Data: 20/9/2021 Pag. 2 di 12</p>
---	--	---

1. Introduzione

Nelle zone colpite dalla pandemia da Coronavirus (Europa - nord America), un numero significativo di bambini e adolescenti presentano una condizione iper-infiammatoria acuta, che soddisfa in toto o in parte i criteri della Malattia di Kawasaki (**MK**).

Sono frequenti i sintomi di MK atipica:

- dolore addominale
- diarrea
- polmonite
- insufficienza miocardica

La Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 (MIS-C)

è attualmente interpretata come una sindrome da cascata citochinica post-infettiva, le cui manifestazioni cliniche severe sono secondarie all'attivazione incontrollata dell'infiammazione, che in alcuni pazienti può evolvere in una Linfocitosi Emofagocitica Secondaria (**sHLH**) e in una Insufficienza Multiorgano (**MOF**) (1). La componente microangiopatica e l'ipercoagulabilità svolgono un ruolo determinante nell'evoluzione del quadro clinico (2).

Nella maggior parte dei pazienti è possibile dimostrare un precedente contatto stretto con un paziente che ha contratto l'infezione da SARS-CoV-2; alcuni pazienti avevano il tampone nasofaringeo e/o la sierologia positivi per COVID-19; altri pazienti una storia clinica compatibile con recente infezione da SARS-CoV-2. In casi sospetti la diagnosi non deve essere ritardata dalla negatività di PCR su tampone e/o sierologia per SARS-CoV-2 (1).

La patologia risulta meno aggressiva quanto più precocemente viene riconosciuta e trattata.

2. Scopo/Obiettivi

2.1 Scopo: fornire a tutto il personale aziendale che lavora in pediatria procedure standard rispetto alla diagnosi ed alla terapia della MIS-C associata al virus SARS- COV-2.

2.2 Obiettivi: consentire un inquadramento rapido/appropriato, fornire strumenti per definire l'appropriatezza del paziente da trattare, definire le modalità di trattamento (molecola, dosaggio, durata, via di somministrazione)

3. Campo di Applicazione

La presente Linea Guida Aziendale si applica a tutti i pazienti pediatrici dell'ARNAS



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione

**Linea Guida Aziendale per la
gestione della MIS-C
(Multisystem Inflammatory
Syndrome in Children Associated
with SARS-CoV-2)**

Data: 20/9/2021

Pag. 3 di 12

4. Definizioni

MIS-C	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
(sHLH)	Linfoistocitosi Emafagocitica Secondaria
(MOF)	Insufficienza Multiorgano
(MK)	Malattia di Kawasaki
(LES)	Lupus Eritematoso Sistemico
MAS	Sindrome Da Attivazione Macrofagica
DD	Diagnosi differenziale

5. Revisioni precedenti

Non esistono revisioni precedenti

6. Management clinico della MIS-C

6.1 Presentazione clinica (3):

Dopo 2-6 settimane da infezione da SARS-CoV-2 o contatto stretto con un paziente con infezione documentata, in associazione ai seguenti criteri clinici:

PRESENTAZIONE CLINICA	
Bambino o adolescente (0-19 anni)	FEBBRE (>38°C) ≥ 24 ore
	Segni di laboratorio che documentano INFIAMMAZIONE SISTEMICA: leucocitosi neutrofila, PCR (≥ 3 mg/dL) e/o VES (≥ 40 mm/h) e/o procalcitonina elevate
	Linfocitopenia (< 1000) e/o neutrofilia e/o piastrinopenia (< 150000) e/o Na (< 135 mmol/l) e/o ipoalbuminemia
	≥ 2 segni/sintomi d'organo
	esclusione di altre cause infettive
	evidenza di precedente contatto con SARS-CoV-2

 <p>Civico Di Cristina Benfratelli Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione</p>	<p>Linea Guida Aziendale per la gestione della MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2)</p>	<p>Data: 13/09/2021 Pag. 4 di 12</p>
---	---	--

SEGNISINTOMI D'ORGANO LA CUI COESISTENZA DI ALMENO DUE PUO' FAR IPOTIZZARE UNA MIS-C						
CUORE	APPARATO GASTRO-INTESTINALE	RENI	APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO	SNC	CUTE	APPARATO RESPIRATORIO
Ipotensione	Dolore addominale severo	Insufficienza renale	Mialgie	Crisi convulsive	Rash polimorfo	Polmonite
Toxic shock syndrome	Diarrea	Anuria	Artralgie e/o artrite	Segni neurologici focali	Eritema perineale	Versamento pleurico
Capillary leak	Nausea e/o vomito	Oliguria		Confusione mentale	Eritema palmo-plantare	
Insufficienza cardiaca	Ittero	Edemi declivi		Cefalea	Mucositi	
Shock cardiogeno	Adenite mesenterica	Proteinuria		Irritabilità	Cheilite/lingua a fragola	
Aneurismi coronarici				Papilledema	Congiuntivite bulbare bilaterale non secretiva	
Coronarite e/o dilatazione coronarica				Meningismo	Edema del dorso mani e piedi	
Miocardite				Interessamento dei nervi cranici	Linfadenopatia	
Insufficienza valvolare						
Pericardite						



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilevo Nazionale ad Alta Specializzazione

Linea Guida Aziendale per la gestione della MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2)

Data: 13/09/2021

Pag. 5 di 12

6.2 Management diagnostico in caso di sospetto

Vanno valutati:

- Parametri vitali: TC, FC, FR, SpO₂, PAO, tempo di Refill
- Esami ematochimici: emocromo, PCR, VES, IL-6, C3, C4, IgA, IgM, IgG, procalcitonina, elettroliti, azotemia e creatinina, AST, ALT, GGT, proteine totali e albumina, ferritina, LDH, fibrinogeno, PT, PTT, INR, D-dimero, pro-BNP, troponina, trigliceridi, colesterolo, CPK, amilasi pancreatica, lipasi, esame urine, emocoltura, urinocoltura
- Tampone molecolare e sierologia per SARS-CoV-2
- Sierologia pre-Ig e.v.: HBV, HCV, HIV, EBV, CMV
- Esami strumentali:
 - Rx torace
 - Ecografia polmonare
 - TC torace
 - ECG ogni 48 ore per rischio di anomalie della conduzione elettrica; se ECG ed enzimi cardiaci patologici monitoraggio continuo
 - ecocardiogramma e/o cardio-RM
- Ecocardiogramma a 2, 3 (4, 6, 8) settimane dalla dimissione, a 6, 9, 12 mesi se interessamento cardiaco in fase acuta
- Cardio RM a 2-6 mesi dopo la fase acuta se disfunzione ventricolare e/o aritmie per valutazione di fibrosi o esiti cicatriziali
 - Cardio RM in caso di transitoria o persistente alterata contrattilità ventricolare (LV FE <50%)
 - Cardio-TC in caso di lesioni coronariche, per escludere coronaropatia distale non descrivibile con ecocardiogramma
 - Ecografia addome / TC addome
 - EEG / esame del liquor

Per la Diagnosi differenziale con la Malattia di Kawasaki valutare:

DIAGNOSI DIFFERENZIALE	
Malattia Kawasaki (4)	MIS-C (3)
Età dei bambini con MK: < 5 anni	Frequente in popolazione di origine ispanica o africana per cause sconosciute (genetiche, ambientali, rischio di esposizione a SARS-CoV 2)
	Età in MIS-C: > 5 anni.
	Frequenti sintomi neurologici, gastro-intestinali e delle alte e basse vie aeree
Segni di irritazione meningea	Segni di irritazione meningea
MAS presente in 1-2% dei pazienti	MAS presente nel 20-30% dei pazienti
Toxic shock syndrome nel 5% dei pazienti	Toxic shock syndrome nel 40% dei pazienti
	Maggiore l'incidenza di danno cardiaco e/o renale
Lesioni coronariche sono riportate nel 25% dei pazienti con MK non trattata, in < 5% dei pazienti con MK trattata entro 10 giorni con Ig e.v.	Lesioni coronariche riportate nel 25% dei pazienti
	Disfunzione ventricolo sinistro e shock nel 20% dei casi
	Piastrinopenia relativa e linfopenia



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione

Linea Guida Aziendale per la gestione della MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2)

Data: 13/09/2021

Pag. 6 di 12

6.3 Terapia

Attualmente non sono presenti protocolli validati a livello internazionale per la terapia dei pazienti in età pediatrica con MIS-C.

La terapia viene scelta in base a:

- gravità clinica del paziente
- parametri ematochimici
- coinvolgimento d'organo.

N.B.: le ipotesi patogenetiche sottolineano la verosimile genesi post-infettiva della MIS-C, con un lasso di tempo fra fase viremica e esordio dei sintomi da MIS-C di 4-6 settimane. La terapia steroidea, comunque, dovrebbe essere iniziata dopo almeno 7 gg dall'esordio dei sintomi legati all'infezione, per non ridurre la clearance virale.

Uno studio recente su pazienti con MIS-C dimostra la maggiore efficacia della terapia associata di Ig e.v. e metilprednisolone come primo step, vs Ig e.v. da sole (minor incidenza di non responders) (5). Questi risultati sono sostenuti da ipotesi patogenetiche della MIS-C che la vedono assimilabile alla sindrome da distress respiratorio acuto correlata ad infezione da SARS-CoV-2 negli adulti (1).

FARMACO	CARATTERISTICHE CLINICHE DEL PAZIENTE	SOMMINISTRAZIONE
Immunoglobuline (IG) e.v	Valutare peso ideale e se sovrappeso od obeso	2g/kg in unica somministrazione con infusione di durata \geq 12 ore
	deficit di pompa/alterazione del bilancio idrico	2g/kg da somministrare in almeno 16-24 ore, o la dose deve essere suddivisa in due somministrazioni
	Pazienti "non responders" o pazienti con ripresa della sintomatologia e/o peggioramento dei parametri ematochimici dopo un'iniziale risposta	2g/kg da somministrare in una seconda dose con le stesse modalità
Metilprednisolone*		2mg/kg/die in vena in due somministrazioni OPPURE in bolo di 30 mg/kg/die fino ad un massimo di 1g/die per 1-3 giorni, seguito da Metilprednisolone/Prednisone in base all'evoluzione del quadro clinico e/o dei parametri ematochimici e/o strumentali (2 mg/Kg/die e.v.).
	Nei pazienti con sHLH o shock	Somministrazione dei boli di metilprednisolone in 3 giorni consecutivi.
Desametasone*	pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale	Somministrazione (10mg/m ² /die)

*Decalage graduale della terapia steroidea dopo normalizzazione degli indici di flogosi e dei parametri ematochimici e strumentali



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione

Linea Guida Aziendale per la gestione della MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2)

Data: 13/09/2021

Pag. 7 di 12

(segue dalla pagina 6 di 12)

FARMACO	CARATTERISTICHE CLINICHE DEL PAZIENTE	SOMMINISTRAZIONE
Acido acetilsalicilico	Per peso ideale nei pazienti senza esiti cardiologici, o sino a risoluzione delle lesioni coronariche.	5 mg/Kg/die per 6-8 settimane. N.B. Non associare ad ASA i FANS (neutralizzano l'azione anti-aggregante)
Eparina a basso peso molecolare	I Pazienti con aneurismi delle coronarie devono essere seguiti secondo le indicazioni dell'American Heart Association (B).	Enoxaparina sodica s.c. 1 mg/kg x 2/die (2). (secondo follow up cardiologico)
Eculizumab	Pazienti con IRA e presenza di schistociti nello striscio periferico, nell'ipotesi di Sindrome Uremico-Emolitica (6).	Secondo schema posologico Eculizimab e.v.
Farmaci biologici	<ul style="list-style-type: none">• Se mancata risposta a steroidi oppure• Se mancata risposta a Ig somministrate in vena entro 48 ore oppure• In pazienti con quadro clinico severo con mancata risposta a steroidi, Ig e.v. E ASA entro 48 ore o in pazienti con quadro clinico severo, con shlh, shock, miocardite con deficit di pompa o CAL.	ANAKINRA 2-8 mg/kg/die s.c oppure 2mg/kg x 4 somministrazioni/die max 100 mg e.v. (diluito in soluzione fisiologica e somministrato entro 1h dalla preparazione) oppure in infusione continua alla dose di 2 mg/kg dose d'attacco (in bolo) seguita da una dose complessiva fino a 12 mg/kg/die (la fiala di anakinra ha una stabilità di circa 6 ore) per una dose massima giornaliera di 400 mg.

possono essere associati antibiotici ad ampio spettro ed inibitori della pompa protonica



Cívico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione

Linea Guida Aziendale per la gestione della MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2)

Data: 13/09/2021

Pag. 8 di 12

7. Riferimenti bibliografici MIS-C

- 1) Arditi M, Bahar I. Multisystem inflammatory syndrome in children in the United States. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1794. doi:10.1056/NEJMc2026136
- 2) Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, *et al*. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 3099–105.
- 3) Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, Behrens EM, Ferris A, Kernan KF, Schuler GS, Seo P, Son MBF, Tremoulet AH, Yeung RSM, Mudano AS, Turner AS, Karp DR, Mehta JJ. 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 Apr;73(4):e13-e29. doi: 10.1002/art.41616. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33277976
- 4) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E; 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. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28356445
- 5) Naïm Ouldali, Julie Toubiana, Denise Antona, Etienne Javouhey, Fouad Madhi, Mathie Lorrot, Pierre-Louis Léger, Caroline Galeotti, Caroline Claude, Arnaud Wiedemann, Noémie Lachaume, Caroline Ovaert, Morgane Dumortier, Jean-Emmanuel Kahn, Alexis Mandelcwaig, Lucas Percheron, Blandine Biot, Jeanne Bordet, Marie-Laure Girardin, David Dawei Yang, Marion Grimaud, Mehdi Oualha, Slimane Allali, Fanny Bajolle, Constance Beyler, Ulrich Meinzer, Michael Levy, Ana-Maria Paulet, Corinne Levy, Robert Cohen, Alexandre Belot, François Angoulvant, French Covid-19 Paediatric Inflammation Consortium. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):855-864. doi: 10.1001/jama.2021.0694.
- 6) Trimarchi H, Coppo R. COVID-19 and acute kidney injury in pediatric subjects: is there a place for eculizumab treatment? *J Nephrol*. 2020 Sep 29:1–2. doi: 10.1007/s40620-020-00859-1. Epub ahead of print. PMID: 32996110; PMCID: PMC7523686.

8. sHLH

La sHLH è una sindrome iperinflammatoria severa, potenzialmente letale, che appartiene al gruppo delle Linfoistiocitosi Emofagocitiche Ereditarie (HLH) che può complicare molti disordini immunologici e reumatologici. E' diagnosticata nel 20-30% dei pazienti ospedalizzati con MIS-C.

La sHLH si caratterizza per una **risposta alterata del sistema immunitario** che mima a quella riscontrata nella HLH.

Si caratterizza per una **compromissione con insufficienza multiorgano e shock**.

I parametri di laboratorio evidenziano

- insufficienza epatobiliare,
- pancitopenia,
- coagulopatia,
- incremento significativo della ferritina
- marcatori della risposta infiammatoria.

La fagocitosi si riscontra nel puntato midollare del 60% dei pazienti.

La sHLH può avere un decorso fatale fulminante, la diagnosi tempestiva consente una terapia efficace che migliora in modo significativo la prognosi.

I trigger possono essere di natura infettiva (SARS-CoV-2, virus della famiglia degli Herpesvirus, Leishmania, etc), reumatologica, quali il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), l'Artrite idiopatica giovanile sistemica (sAIG), la M. di Kawasaki, immunodeficit, sindromi autoinfiammatorie (quali la mutazione di NLRC4), oncologica (Leucemia a cellule T).

 <p>Civico Di Cristina Benfratelli Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione</p>	<p>Linea Guida Aziendale per la gestione della MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2)</p>	<p>Data: 13/09/2021 Pag. 9 di 12</p>
---	--	--

In particolare, il 10-20% dei bambini con sAIG sviluppano una MAS fulminante (4 1), un ulteriore 30-40% manifestano una forma subclinica della stessa (3 2).

Il 10% dei pazienti con LES ad esordio in età pediatrica possono sviluppare la MAS (12 3) e l'1-2% dei bambini con M. di Kawasaki possono avere questa temibile complicanza (13 4). In questi sottogruppi di pazienti con malattie reumatologiche (sAIG, LES, M. di Kawasaki) la MAS si connota in modo clinicamente sovrapponibile alla MAS in pazienti con MIS-C e incrementa in modo significativo la mortalità.

PATOGENESI

MAS e HLH hanno un denominatore patogenetico comune, che si basa sul difetto dei meccanismi di citotossicità e sulla attivazione della cascata citochinica.

E' stato ipotizzato che l'IL-6 inibisca la citotossicità, con conseguente disfunzione dei NK, nei pazienti con sAIG in fase attiva (5).

Inoltre, alcuni pazienti con sAIG che sviluppano MAS, sono portatori di mutazioni in eterozigosi a carico dei geni della HLH familiare (6-8).

HLH familiare, HLH secondaria and infezioni o condizioni neoplastiche e MAS devono, pertanto, esser considerate come uno spettro di una stessa condizione patologica, accomunate-infatti- da un deficit di attività citotossica, conseguente attivazione immune con storm citochinico, caratterizzato da significativo incremento dei livelli di IL-1 β , IL-6, IL-18, tumor necrosis factor, IL-18 e IFN γ (9).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La sHLH, come la HLH, si caratterizza per:

- febbre (persistente, non remittente, a differenza della febbre nella sAIG in fase acuta, senza MAS, ove la febbre si caratterizza per 2-3 picchi durante la giornata con defervescenza spontanea);
- epatosplenomegalia con compromissione della funzionalità epatica
- coagulopatia
- encefalopatia.

DIAGNOSI

I criteri diagnostici della HLH sono specifici ma poco sensibili per la diagnosi di MAS: pertanto sono stati definiti e pubblicati criteri diagnostici per la MAS e criteri specifici per pazienti in età pediatrica con MAS secondaria a LES o sAIG (10).

Già nel 2014 è stato definito che i criteri in grado di differenziare meglio la MAS dalla sAIG senza MAS erano i criteri preliminari della diagnosi di MAS nei pazienti con sAIG.

L'inclusione dell'iperferritinemia nei criteri ne aumenta la capacità di differenziare la MAS dalle infezioni sistemiche (11).

I criteri diagnostici proposti dall'American College of Rheumatology/EULAR nel 2016 (12), prevedono di definire il paziente affetto da sHLH o MAS qualora soddisfi la presenza dei seguenti parametri ematochimici che includono la ferritina > 684 ng/mL quale cardine della diagnosi, associata ad almeno 2 fra i seguenti parametri ematochimici: piastrine \leq 181.000/mmc (espressione di fagocitosi macrofagica midollare); riduzione dei livelli di fibrinogeno \leq 360 mg/dl ed incremento dei livelli di AST (>48 U/L), espressione di compromissione epatica, incremento dei livelli di trigliceridi (> 156 mg/dl) che- come l'incremento dei livelli di ferritina- esprimono lo stato infiammatorio.



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione

**Linea Guida Aziendale per la
gestione della MIS-C
(Multisystem Inflammatory
Syndrome in Children Associated
with SARS-CoV-2)**

Data: 13/09/2021

Pag. 10 di 12

Criteri classificativi di MAS di ACR/EULAR 2016
(utilizzabili per la definizione di sHLH in pazienti con MIS-C):

ferritina > 684 ng/mL

+

almeno 2 dei 4 criteri di laboratorio seguenti:

PLT \leq 181.000/mmc

AST >48 U/L

trigliceridi >156 mg/dl

fibrinogeno \leq 360 mg/dl

E' stato validato il rapporto Ferritina/VES che, se ≥ 21.5 è predittivo di MAS e consente di discriminare i pazienti con sAIG dai pazienti con sAIG e MAS: un cut-off di 21.5 mostra una sensibilità dell'82% e una specificità del 78%.

Una riduzione rapida e significativa della VES, secondaria al consumo del fibrinogeno dato dallo stato ipercoagulativo è un parametro precocemente identificabile nei pazienti con MAS.

Il fibrinogeno, di contro, quale indice di infiammazione, è incrementato in modo significativo nei pazienti con sAIG senza MAS.

Pertanto, i livelli di ferritina non sono in genere > 684 ng/ml, a differenza della VES che aumenta in modo significativo, nei pazienti con sAIG senza MAS.

La ferritina se ≥ 627 ng/ml da sola è superiore (sensibilità del 95% e specificità dell'89.3%) nel differenziare i pazienti con MAS da diverse cause, dai bambini ospedalizzati per febbre (13).

Questi semplici parametri consentono di giungere ad uno screening diagnostico in 24 ore, al fine di garantire una terapia rapida ed efficace.

TERAPIA DELLA sHLH

E' indispensabile una collaborazione operativa fra reumatologi con esperienza nel campo della terapia della MAS e onco-ematologi, al fine di fornire al piccolo paziente l'intero spettro terapeutico disponibile, in relazione alla severità del quadro clinico.

L'insufficienza d'organo e la necessità di un ricovero in terapia intensiva sono complicanze possibili.

La terapia attualmente disponibile per la MAS varia in base alla condizione clinica e alle complicanze d'organo associate ed è in parte acquisita in base a studi condotti su pazienti con LES o con sAIG associati a MAS: glucocorticoidi, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato mofetile, antagonisti dell'IL-1 (14).

Il ruolo cruciale delle citochine pro-infiammatorie ha introdotto l'uso di farmaci biologici, quali anakinra ed emapalumab.

Una ulteriore strategia terapeutica prevede l'uso di JAK inibitori. Questo nuovo approccio consente di limitare gli effetti tossici dei chemioterapici e di neutralizzare direttamente le citochine.

Sono, tuttavia, in corso ulteriori studi per definire protocolli terapeutici specifici.

In questa fase, è necessario che reumatologi esperti nella terapia con farmaci diretti a bloccare le citochine e/o onco-ematologi in grado di trattare con chemioterapici collaborino in teams multi-specialistici nella gestione di questi pazienti, al fine di garantire loro lo spettro più ampio ed efficace di terapie disponibili (14). Sovrainfezioni da altri agenti diversi dal Coronavirus si avvalgono in modo efficace di terapia anti-microbica specifica (15).



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilevo Nazionale ad Alta Specializzazione

Linea Guida Aziendale per la gestione della MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2)

Data: 13/09/2021

Pag. 11 di 12

Si propone una tabella riassuntiva.

FARMACO	POSOLOGIA
Ciclosporina	2-5 mg/Kg/die per os o e.v
IVIG	2 gr/Kg e.v.
Etoposide	50–150 mg/m ²
in pazienti con MIS-C e MAS Anakinra	≥ 2 sino a 10 mg/Kg/die s.c. o e.v
Tocilizumab	8-10 mg/Kg e.v., in relazione al peso corporeo
Ruxolitinib	un JAK1 o JAK 2 inibitore (segnalazioni di pazienti con MAS secondaria ad infezioni o a COVID-19 trattati con successo con Ruxolitinib)
Glucocorticoidi ad alte dosi e.v.	30 mg/Kg per 3 boli in giorni successivi, seguiti da ≥ 2 mg/Kg/die) o desametasone (se coinvolgimento del SNC 10 mg/m ² /die e.v.)

Alcuni studi documentano l'efficacia di EMAPALUMAB (Offlabel) secondo posologia riportata in tabella:

Emapalumab	6 mg/kg come dose d'attacco; quindi 3 mg/kg, due volte la settimana per una durata complessiva della terapia di ≤ 4 settimane in relazione alla risposta completa clinico laboratoristica (16).
-------------------	--

9. Lista di Distribuzione

Tutto il personale sanitario delle UU.OO. pediatriche

10. Riferimenti bibliografici sHLH, MAS e allegati

- 1) Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. Arch Dis Child. 2001;85(5):421–6. 10.1136/adc.85.5.421.
- 2) Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. Paediatr Drugs. 2020 Feb;22(1):29-44. doi: 10.1007/s40272-019-00367-1.
- 3) Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, Silverman ED, Hiraki LT. Features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2018;70(4):616–24. 10.1002/art.40417.
- 4) Latino GA, Manlihot C, Yeung RS, Chahal N, McCrindle BW. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2010;32(7):527–31. 10.1097/MPH.0b013e3181dccb4.



Cívico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilevo Nazionale ad Alta Specializzazione

**Linea Guida Aziendale per la
gestione della MIS-C
(Multisystem Inflammatory
Syndrome in Children Associated
with SARS-CoV-2)**

Data: 13/09/2021

Pag. 12 di 12

- 5) Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Passo MH, Filipovich A. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr*. 2003;142(3):292–6. doi: 10.1067/mpd.2003.110.
- 6) Hazen MM, Woodward AL, Hofmann I, Degar BA, Grom A, Filipovich AH, et al. Mutations of the hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated gene UNC13D in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):567–70. doi: 10.1002/art.23199.
- 7) Vastert SJ, van Wijk R, D'Urbano LE, de Vooght KM, de Jager W, Ravelli A, et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2010;49(3):441–9. doi: 10.1093/rheumatology/kep418.
- 8) Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, Husami A, Yang F, Zhang K, et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(12):3486–95. doi: 10.1002/art.38793.
- 9) Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D, Guilhot F, Ferlin W, Prencipe G, et al. Elevated circulating levels of interferon-gamma and interferon-gamma-induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):166–72. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209020.
- 10) Randy Q Cron, Sergio Davi, Francesca Minoia, Angelo Ravelli. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(9):1043-53. doi: 10.1586/1744666X.2015.1058159.
- 11) Davi S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, Rosina S, Bovis F, Cimaz R, Gamir ML, Ilowite NT, Kone-Paut I, Feitosa de Oliveira SK, McCurdy D, Silva CA, Sztajn bok F, Tsitsami E, Unsal E, Weiss JE, Wulffraat N, Abinun M, Aggarwal A, Apaz MT, Astigarraga I, Corona F, Cuttica R, D'Angelo G, Eisenstein EM, Hashad S, Lepore L, Mulaosmanovic V, Nielsen S, Pahalad S, Rigante D, Stanevicha V, Sterba G, Susic G, Takei S, Trauzeddel R, Zletni M, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct;66(10):2871-80. doi: 10.1002/art.38769.
- 12) Ravelli, A. *et al*. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European league against Rheumatism/American college of Rheumatology/Paediatric rheumatology international trials organisation collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis*. 75, 481–489 (2016).
- 13) Eloiseily EMA, Minoia F, Crayne CB, Beukelman T, Ravelli A, Cron RQ. Ferritin to erythrocyte sedimentation rate ratio: simple measure to identify macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2019. doi: 10.1002/acr2.11048.
- 14) Tellen D Bennett, Mark Fluchel, Aimee O Hersh, Kristen N Hayward, Adam L Hersh, Thomas V Brogan, Rajendu Srivastava, Bryan L Stone, E Kent Korgenski, Michael B Mundorff, T Charles Casper, Susan L Bratton. Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis *Arthritis Rheum*. 2012 Dec;64(12):4135-42. doi: 10.1002/art.34661.
- 15) Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15):4041–52. doi: 10.1182/blood-2011-03-278127.
- 16) Merli P, Algeri M, Gaspari S, Locatelli F. Novel Therapeutic Approaches to Familial HLH (Emapalumab in FHL). *Front Immunol*. 2020 Dec 2;11:608492. doi: 10.3389/fimmu.2020.608492. eCollection 2020. PMID: 33424859