



# Disturbi gastrointestinali nella malattia infiammatoria multisistemica del bambino SARS-CoV2 correlata: report su 4 casi

M. di Toma, F. Amato, C. Criscenzo, S. Di Bella,  
L. Dipasquale, I. Patisso, A. Campanozzi

S.C. Pediatria Universitaria  
Direttore Prof A. Campanozzi

# Introduzione

- L'Italia è stata la seconda nazione al mondo coinvolta nella pandemia COVID-19. In circa 1% di bambini e adolescenti è stata osservata una sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C), con possibile evoluzione in Linfoistocitosi Emofagocitica (HLH) e in insufficienza Multiorgano (MOF)

- Inizialmente casi descritti come m. Kawasaki (Kawacovid). L'eziopatogenesi ipotizzata:

- attivazione continua immune da antigene specifico
- trigger di un'infezione secondaria su reattività immune
- reazione autoinfiammatoria



È verosimile che componente microangiopatica e stato di ipercoagulabilità possano giocare un ruolo determinante nelle manifestazioni cliniche.



# Definizione

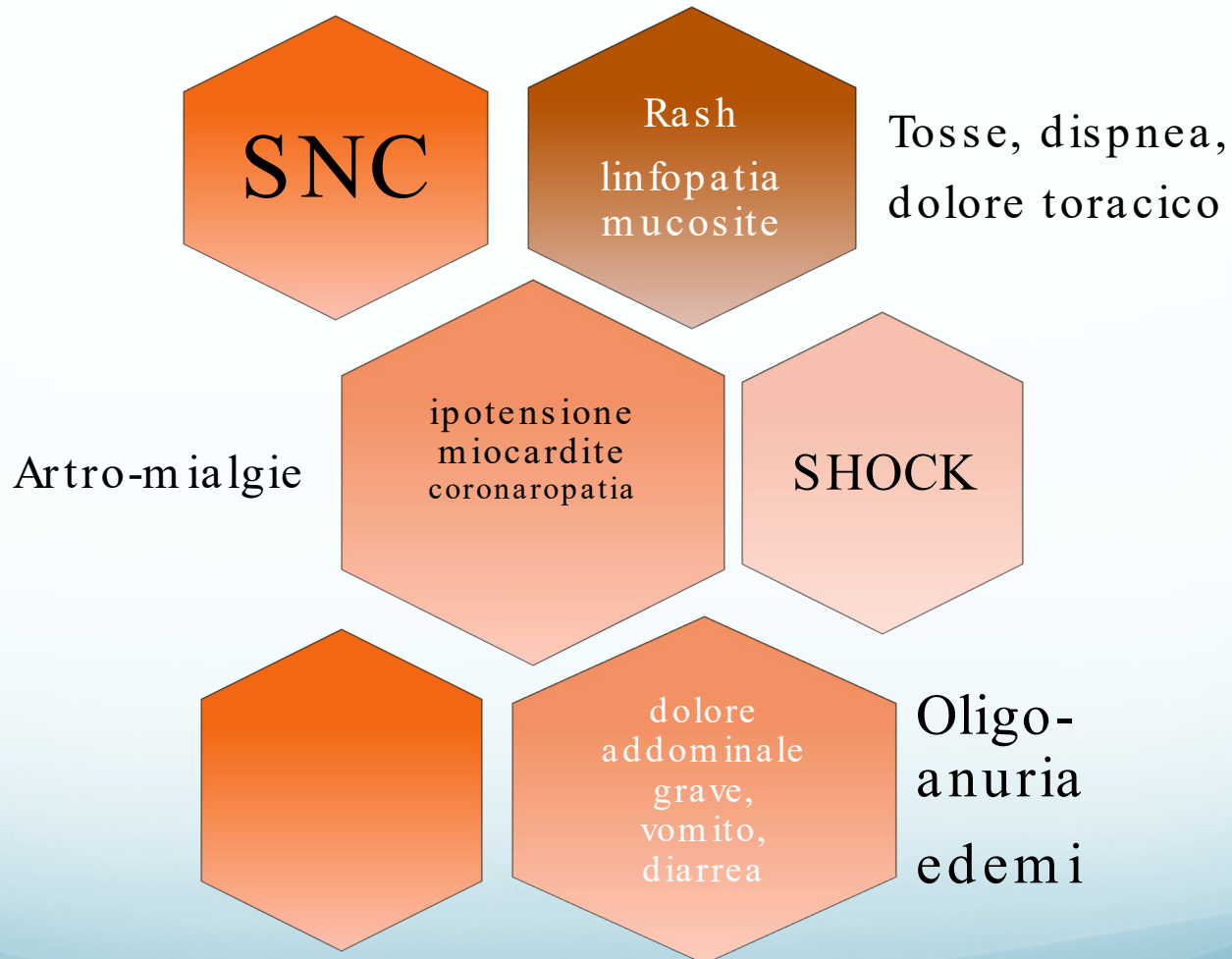
**Table 2: Comparison of case definitions for pediatric inflammatory multisystem syndrome<sup>5</sup>**

Feature	Source of definition			
	RCPCH <sup>2</sup>	CDC <sup>3</sup>	WHO <sup>4</sup>	CPSP <sup>5</sup>
Name of syndrome	Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS)	Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)	Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)	Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS)
Fever	Persistent at > 38.5 °C	> 38.0 °C OR subjective ≥ 24 h	≥ 3 d	> 38.0 °C for ≥ 3 d
Age	Not specified "child"	< 21 yr	0–19 yr	< 18 yr
Multisystem	Single organ or multiorgan dysfunction AND additional features*	≥ 2 organ systems†	≥ 2 features‡	Not specified but implied§
Laboratory features	Neutrophilia, lymphopenia and elevated CRP	One or more of the following: elevated CRP, ESR, fibrinogen, procalcitonin, D-dimer, ferritin, LDH or IL-6; neutrophilia, lymphopenia, low albumin	Elevated ESR, CRP or procalcitonin	Elevated CRP, ESR or ferritin
Excludes other causes	No	No	Yes	No
SARS-CoV-2 PCR, antibodies or exposure necessary	No	Yes	Yes	No

Tam H., et al. Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19: A spectrum of diseases with many names. CMAJ (2020)



# Clinica





# Laboratorio

- Emocromo: leucocitosi con linfopenia; (**piastrinopenia o anemia**);  
Striscio periferico: (**schistociti**)
- Indici infiammatori: elevazione marcata di PCR, PCT, VES! **iperferritinemia**
- Coagulazione: iperfibrinogenemia, PT e PTT D-Dimero (**ipofibrinogenemia**); C3 e C4 (consumo)
- Funzionalità epatica: **ipertransaminasemia**, iperbilirubinemia
- Funzionalità renale: insufficienza renale acutai; ipoalbuminemia
- Funzionalità cardiaca: Troponine e Pro-BNP (aumento)
- Funzionalità pancreatica: possibile aumento lipasi e amilasi
- EABv: per valutare gli scambi gassosi e l'eventuale presenza di acidosi metabolica (lattati)



# Strumentali

- RX torace: polmonite interstiziale; possibile pleurite, versamento pericardico
- ECG+Ecocardiogramma: cinetica cardiaca (FE), coronarie
- Ecografia addome: organomegalia, versamento peritoneale, idrope della colecisti
- TC torace: localizzazione polmonare
- RMN cardiaca: comprovata miocardite
- Colonscopia: in casi selezionati



# Terapia

- GLUCOCORTICOIDI Metilprednisolone 2mg/ kg/ die oppure in bolo 30mg/ kg/ die (massimo di 1g) in bolo per 1-3 giorni, seguito da Metilprednisolone/ Prednisone

+

- IMMUNOGLOBULINE Ig e.v. 2g/kg. In caso di mancata o scarsa risposta considerare una seconda dose di Ig e.v.

+/-

- BIOLOGICO Anakinra: 2mg/ kgX4/ die e.v. (massimo 100mg/ dose) 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 (massima giornaliera di 400 mg)

Infliximab  
Tocilizumab  
Altri biologici ?



# Terapia supporto

- Antibiotici ampio spettro (in attesa di colture)
  - Inibitore pompa protonica
  - ASA 5 mg/ kg/ die +/-  
profilassi antitrombotica
- Central venous catheter<sup>18,19</sup>
  - Mechanical ventilation<sup>18,19</sup>
  - Prolonged length of stay (eg, anticipated >3 days)<sup>18,19</sup>
  - Complete immobility (eg, Braden Q Mobility Score = 1)<sup>19</sup>
  - Obesity (ie, BMI >95th percentile)<sup>19</sup>
  - Active malignancy, nephrotic syndrome<sup>a</sup>, cystic fibrosis exacerbation<sup>a</sup>, sickle cell disease vaso-occlusive crisis<sup>a</sup>, or flare of underlying inflammatory disease (eg, lupus, juvenile idiopathic arthritis, inflammatory bowel disease)<sup>19</sup>
  - Congenital or acquired cardiac disease with venous stasis or impaired venous return,
  - Previous history of VTE<sup>19</sup>
  - First-degree family history of VTE before age 40 years or unprovoked VTE<sup>19</sup>
  - Known thrombophilia (eg: protein S, protein C, or antithrombin deficiency; factor V Leiden; factor II G20210A; persistent antiphospholipid antibodies)<sup>19</sup>
  - Pubertal, post-pubertal, or age >12 years<sup>15</sup>
  - Receiving estrogen-containing oral contraceptive pill
  - Status-post splenectomy for underlying hemoglobinopathy<sup>a</sup>



# Obiettivi e Metodi

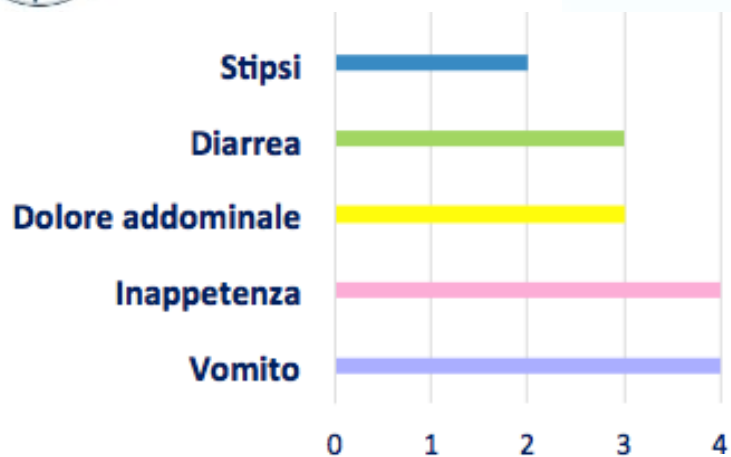
- Abbiamo valutato i casi afferiti al nostro centro con disturbi gastrointestinali e sindrome infiammatoria multisistemica del bambino (MIS-C), associata a pregressa infezione SARS-CoV2
- Abbiamo analizzato retrospettivamente le caratteristiche cliniche e strumentali dei casi di MIS-C afferiti al nostro centro da gennaio a luglio 2021





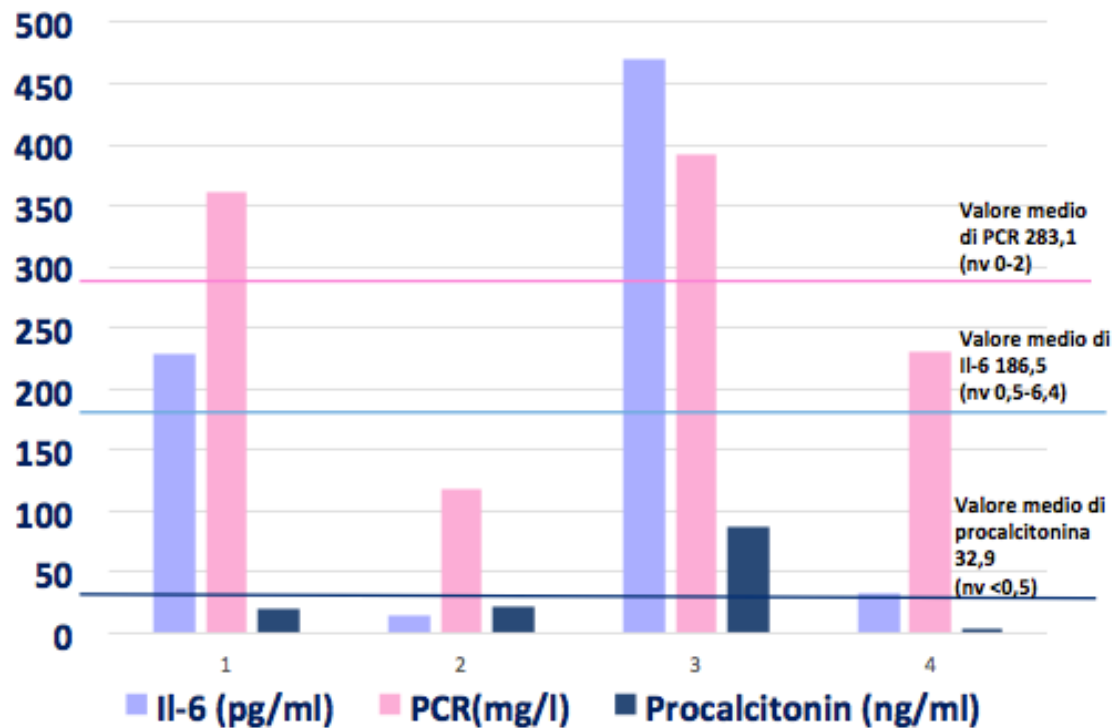
# Risultati

- Abbiamo riportato quattro bambini con MIS-C ( $6,2 \pm 1,3$  anni, M: F = 3: 1)
- Tutti presentavano disturbi gastrointestinali; tampone molecolare SARS-CoV2 negativo e sierologia positiva. Solo uno riportava infezione SARS-CoV2 in anamnesi
- Tre pazienti obesi ( $BMI > 95^\circ$ ) presentavano un coinvolgimento gastrointestinale severo
- Abbiamo trattato tutti i pazienti con infusione endovenosa di immunoglobuline e steroidi
- Non abbiamo riportato decessi



## Manifestazioni gastrointestinali

### Parametri di laboratorio



# Santo 8 anni 11 mesi

- Peso: 42,4 kg (>95°)  
Altezza: 131,6 cm (25°-50°)  
BMI: 24,5 kg/mq (>95°)
- Febbre da 4 giorni e vomito (>7 volte/die): GB 9000/ul, L 240/ul, PCR 247 mg/dl, PCT 4,2 ng/dl, troponina I 34,3 ng/l (vn<10), sierologia per SARS COV 2 IgG positive
- Peggioramento del dolore addominale, alvo diarroico, contrazione della diuresi, eritema, congiuntivite e rash
- Si iniziava terapia endovenosa con immunoglobuline (2 g/kg) infuse in circa 16 ore, metilprednisolone (60 mg/die)
- Apiressia in 11<sup>a</sup> giornata, a seguire tapering steroideo





# Sveva 6 anni 11 mesi

- Peso: 40,5 Kg ( $>95^\circ$ )  
Altezza: 123 cm ( $50^\circ$ - $75^\circ$ )  
BMI: 26,8 Kg/ m q ( $>95^\circ$ )
- Trasferita dalla Chirurgia Pediatrica (sospetta appendicopatia) con febbre da 5 giorni, dolore addominale, vomito, eritema, congiuntivite
- GB 9080/ ul, L 430/ ul, PCR 386,7 mg/ dl, PCT 19,8 ng/ ml, troponina I 49 ng/ l, sierologia per SARS-CoV2 IgG positive.
- Terapia con immunoglobuline ev (2 g/ kg) in circa 24 ore, Metilprednisolone (60 mg/ die)
- Apiressia in 7<sup>^</sup> giornata e in 10<sup>^</sup> giornata tapering dello steroide

# Davide 5 anni 6 mesi

- Peso: Kg 17,800 (25°)  
Altezza: 111cm (25°-50°)  
BMI 14,5 Kg/m<sup>2</sup> (10°-25°)
- Febbre da 5 giorni, vomito, rash, congiuntivite e in anamnesi infezione SARS-CoV2
- GB 08/ 5/ .ul: L071/ .ul; Troponina I 37±2 ng/ L:  
Na:125 mEq/ L: PCR:131 mg/ L
- infusione di Ig ev (2 g/ kg/ dose in 15 ore) e tre boli ev di metilprednisolone (30 mg/ kg/ dose)
- Apiressia in 9<sup>^</sup> giornata a seguire tapering steroideo





# Matteo 5 anni

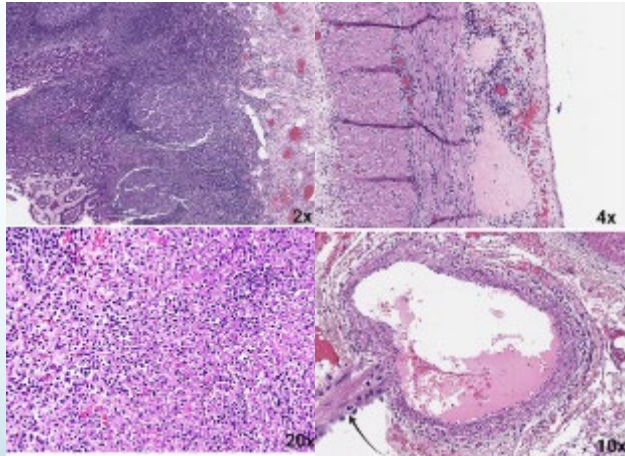
- Peso: 29 Kg (>95°) Altezza: 119 cm (>95°) BMI: 20,4 kg/mq (>95°)
- Febbre da 3 giorni, dolore addominale, vomito, Blumberg dubbio (ipercinesia comportamentale a carattere oppositivo provocatorio)
- GB 5710/ul, L760/ul, PCR 161,4 mg/dl; PCT 9,2 ng/ml; Sierologia per SARS-CoV2 positiva
- In 5<sup>a</sup> giornata IgEv 2 g/kg associata a metilprednisolone tre boli (30 mg/kg).
- PERSISTENZA FEBBRE E PEGGIORAMENTO QUADRO ADDOMINALE  
TAC addome ispessimento della parete dell'ultima ansa ileale, presenza di appendice a carattere borderline, sospetta perforazione focale dell'appendice
- Laparoscopia esplorativa: minimo versamento peritoneale purulento (coltura neg), Appendicectomia (flogosi aspecifica appendice all'istologia)
- Apiressia in 10<sup>a</sup> giornata e tapering steroideo

# Casi letteratura

Case Reports > [Cureus. 2020 Sep 29;12\(9\):e10722. doi: 10.7759/cureus.10722.](#)

## A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Mimicking Acute Appendicitis in a COVID-19 Pandemic Area

Ramon J Jackson<sup>1</sup>, Hector D Chavarria<sup>1</sup>, Sean M Hacking<sup>1</sup>



9 anni (F) condizioni scadenti, febbre, vomito. Segni radiologici appendiconatia

Laparotomia: ileite terminale, versamento purulento  
All'istologia: iperplasia linfoide, esteso edema sottosieroso



Decorso post-operatorio critico: diagnosi di MIS-C  
trattamento specifico in PICU (prognosi favorevole)





# Revisione letteratura

Case Reports > BMC Pediatr. 2021 Jun 1;21(1):258. doi: 10.1186/s12887-021-02724-x.

## The Great Gut Mimicker: A case report of MIS-C and appendicitis clinical presentation overlap in a teenage patient

Michelle Hwang<sup>1</sup>, Kelsey Wilson<sup>1</sup>, Lisa Wendt<sup>1</sup>, Joshua Pohlman<sup>1</sup>, Emily Densmore<sup>1</sup>, Caitlin Kaepler<sup>1</sup>, Kyle Van Arendonk<sup>1</sup>, Sarah Yale<sup>2</sup>

In letteratura, i pazienti con MIS-C hanno un alto tasso di sintomi addominali gravi simili a emergenze chirurgiche (appendicite, ostruzione, ecc.) e un numero non trascurabile di questi pazienti è stato esplorato chirurgicamente con risultati variabili.

16 anni (F) con sintomi clinici suggestivi di appendicite e conferma TC addominale. Dopo laparoscopia, l'istologia dell'appendice ha dimostrato solo una lieve infiammazione sierosa non compatibile con l'appendicite acuta. Gestita come MIS-C è successivamente migliorata

Case Reports > J Pediatr Surg Case Rep. 2021 Jun;69:101838.

doi: 10.1016/j.epsc.2021.101838. Epub 2021 Apr 8.

## Multisystem inflammatory syndrome in children. An emerging clinical challenge for pediatric surgeons in the COVID 19 era

Francesco Valitutti<sup>1 2</sup>, Alessandra Verde<sup>3</sup>, Angela Pepe<sup>4</sup>, Eduardo Sorrentino<sup>4</sup>, Deborah Veneruso<sup>4</sup>, Giusy Ranucci<sup>5</sup>, Francesca Orlando<sup>5</sup>, Augusto Mastrominico<sup>5</sup>, Mia Giovanna Grella<sup>6</sup>, Claudia Mandato<sup>5</sup>



# Revisione sistematica

> Paediatr Respir Rev. 2021 Jun;38:51-57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001. Epub 2020 Aug 11.

## **Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation**

Trisha Radia <sup>1</sup>, Nia Williams <sup>1</sup>, Pankaj Agrawal <sup>1</sup>, Katharine Harman <sup>2</sup>, Jonathan Weale <sup>3</sup>,  
James Cook <sup>2</sup>, Atul Gupta <sup>4</sup>

Sono stati analizzati 783 casi di MIS-C (marzo-giugno 2020); 55% maschi e un'età media di 8,6 anni. I pazienti con MIS-C hanno mostrato un'alta frequenza di sintomi gastrointestinali (71%) inclusi dolore addominale (34%) e diarrea (27%). La gravità della malattia era elevata con il 68% dei casi che richiedevano il ricovero in terapia intensiva. Le strategie di trattamento includevano immunoglobuline per via endovenosa (63%) e steroidi per via endovenosa (44%), 29 casi hanno ricevuto Infliximab, 47 hanno ricevuto Anakinra e 47 hanno ricevuto Tocilizumab. Tasso di decesso 1,5%.



# Conclusioni

- Le manifestazioni cliniche di MIS-C si sviluppano 2-6 settimane dopo l'infezione SARS-CoV2, con possibile coinvolgimento di cuore, polmoni, reni, cute, encefalo e apparato digerente
- In linea con la letteratura ad oggi disponibile, è stata osservata una maggiore incidenza di sintomi gastrointestinali anche severi in pazienti con MIS-C
- Rispetto all'infezione acuta da SARS-CoV2 nei bambini, MIS-C sembra essere una condizione di maggiore gravità con richiesta di supporto in terapia intensiva
- MIS-C dovrebbe essere pertanto sempre sospettata nei bambini con febbre persistente e sintomi gastrointestinali severi, anche in assenza di una infezione da SARS-CoV2 in anamnesi



POLICLINICO RIUNITI  
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA  
FOGGIA



*grazie*