

# **Sindromul inflamator multisistemic la copii (MIS-C): Raport privind aspectele clinice și epidemiologice ale cazurilor din Santiago de Chile în timpul pandemiei SARS-CoV-2**

## **Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic**

Juan P. Torres, Giannina Izquierdo, et al.

*International Journal of Infectious Diseases* 22 August 2020

**Obiective:** Descrierea aspectelor clinice și epidemiologice la copiii spitalizați cu sindrom inflamator multisistemic la copii (MIS-C) din Santiago, Chile.

**Metode:** Studiu observațional pe copii cu MIS-C (1 mai -24 iunie 2020) internați în 3 spitale de pediatrie din Santiago. Sunt analizate datele demografice, epidemiologice, APP, analize de laborator, evaluarea cardiologică, tratamentul și rezultatele clinice.

**Rezultate:** Au fost internați 27 pacienți cu vârsta mediană 6 (0-14 ani); 16/27 (59%) au fost internați în unitatea de terapie intensivă pediatrică/UTIP. Nu s-a înregistrat nici deces. 74% erau fără comorbidități. Mediana zilelor de la debut până la internare a fost 4 zile. Simptomele gastrointestinale au fost frecvente, iar markerii inflamatori au fost crescuți la internare. 82% au fost diagnosticați cu infecție recentă cu SARS-CoV-2. Pe parcursul evoluției, copii cu forme severe au prezentat valori scăzute ale hemoglobinei, albuminei, nr. trombocite și creșterea D-dimerilor.

12 (46%) pacienți au prezentat anomalii ecocardiografice (miocardice, pericardice, coronariene). 24 au primit tratament antiinflamator (imunoglobuline și/sau corticosteroizi). MIS-C a apărut în săptămânile care au urmat vârfului cazurilor SARS-CoV-2 în Santiago, cu precădere în cartierele vulnerabile.

**Concluzii:** este descrisă prima serie de 27 copii cu MIS-C, dintr-o țară latino-americană, cu rezultate clinice favorabile.

**Introducere** Recent pediatrii din Europa și America de Nord au lansat un avertisment privind internările unor copii bolnavi critici cu șoc circulator, sindrom hiperinflamator, trăsături similare altor boli inflamatorii pediatrice: boala Kawasaki (KD), sindromul șocului toxic, sepsisul bacterian cu simptome gastro-intestinale și sindromul de activare macrofagică. Pe 14 mai 2020 CDC a numit entitatea ca sindrom inflamator multisistemic la copii (MIS-C), stabilind definiția de caz. Din 4 iulie 2020, având un total de 330.183 cazuri COVID-19, Chile a devenit a șasea țară la nivel mondial și a treia în America de Sud cu o fatalitate de 2,2%. Majoritatea cazurilor (77%) au fost raportate în regiunea metropolitană (8 milioane locuitori), unde este Santiago, din care 4,8% au fost copii <15 ani.

Copiii au avut simptome mai ușoare decât adulții și o rată a internării <5% din rata totală de spitalizare. În luna mai numărul total de cazuri a crescut > 4.000/zi. La 2 până la 4 săptămâni după vârful infecțiilor acute pediatrii au raportat cazuri severe de sindrom hiperinflamator (MIS-C) în spitalele din Santiago.

**Metode.** Este un studiu observațional, retrospectiv și prospectiv, incluzând copii <15 ani, cu MIS-C (criterii CDC 2020) internați (1 mai -24 iunie 2020) în 3 spitale pediatrice din Santiago.

**Definiție caz MIS-C** persoană cu vârstă <21 ani cu febră ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$  de  $\geq 24$  ore sau febră raportată de subiect ce durează  $\geq 24$  ore) **plus** datele de laborator ale sindromului inflamator (incluzând dar fără a se limita la una sau mai multe din): creșteri ale CRP, VSH, fibrinogen, procalcitonină, D-dimeri, feritină, LDH, IL-6, neutrofile crescute, limfocite scăzute, albumină scăzută, **plus** semne clinice de boală severă care necesită spitalizare, cu implicare multisistemică ( $\geq 2$  organe: cardiac, renal, respirator, hematologic, gastrointestinal, dermatologic, neurologic); **lipsa** unei alternative diagnostice plauzibile; **plus** confirmare infecție SARS-CoV-2 actuală sau recentă prin RT-PCR, serologie, sau expunerea la un caz suspectat sau confirmat de COVID-19 în ultimele 4 săptămâni înainte de debutul bolii.

**Rezultate:** din 220 copii cu PCR pozitiv SARS-CoV-2, internați (8 mai - 24 iunie 2020), 27 au întrunit definiția MIS-C. Cele 27 cazuri din studiu reprezintă 64% din cazuistica națională (un total de 42 cazuri MIS-

C din 25 spitale din Chile). Vârsta mediană a fost 6 ani, 52% au fost băieți, 85% cu părinți de naționalitate chiliană. 26% au avut comorbidități: obezitate, astm, imunodeficiență primară, prematuritate. Febra a fost primul semn la 82%, durata mediană a simptomelor înainte de internare a fost de 4 zile, diaree și/sau dureri abdominale prezente la 63%; semne clinice ale bolii Kawasaki (KD) la 18 pacienți dar numai 4 au îndeplinit criteriile complete KD. Din 18 pacienți cu trăsături clinice de KD, 44% au necesitat medicație vasoactivă, același procent fiind și la pacienții fără semne de KD. Infecția SARS COV-2 a fost confirmată în 22 de cazuri (82%): 12 cazuri RT-PCR pozitiv, 8 cu serologie pozitivă, 2 cu RT-PCR și serologie pozitive. Ceilalți 5:4 contact strâns cu cazuri confirmate COVID-19 și 1 contact cu cazuri suspecte în familie.

Din anamneză 33% au menționat o legătură epidemiologică cu un pacient COVID-19. La internare 16/27 au avut valori crescute ale D-dimerilor, 20/27 valori crescute CRP, 6/27 limfopenie (<1.500/uL).

**Evoluția clinică :** 59% din copii fost internati in UTIP, prezentand niveluri scăzute de Hb, albumină, Nr.trombocite si valori crescute ale D-dimerilor. 73% au primit antibiotice. 18 au primit terapia anticoagulantă, 24 terapie antiinflamatorie (IGIV și/sau corticoterapie). 2 suspecti de sindrom de furtuna de citokine au primit tocilizumab. Durata mediana a spitalizarii in UTIP a fost 12 zile si 6 zile la copiii tratați pe secție. 13 au necesitat suport de O<sub>2</sub>, 12 au fost ventilați mecanic. Durata mediana a ventilatiei mecanice 5 zile.

**Evaluarea ecocardiografica :** 26 au fost evaluați ecocardiografic la internare. 18 au prezentat date normale. 8 pacienți (31%) au avut disfuncție miocardică (fracția de ejeție VS <60%, disfuncție diastolică) și/sau anomalii ale a.a. coronare. Examenele efectuate în evoluție tuturor pacienților au depistat tulburari la 4 cazuri suplimentare. Anomaliile cardiace ale celor 12 (46%) pacienți au fost: revărsat pericardic (11%) și/sau disfuncție miocardică (15%) și/sau anomalii aa.coronare (19%).

#### **Caracteristicile epidemiologice a epidemiei SARS-CoV-2 și apariția cazurilor MIS-C**

Majoritatea cazurilor MIS-C (23/27) au apărut după a 22-a săptămână a epidemiei urmand o pantă ascendenta similară cu creșterea ratei de pozitivitate RT-PCR care a avut loc cu 4 săptămâni înainte. Pozitivitatea testelor SARS-CoV-2 a crescut de la 12% la 30% între săptămânile 18 și 21 și a rămas >25% timp de 4 săptămâni. Cele mai mari rate ale cazurilor MIS-C au fost în cartierele unde s-au înregistrat și cele mai înalte rate de infecție SARS-COV2 din Santiago. **Discuții** se raporteaza una din primele serii de pacienți cu MIS-C dintr-o țară latino-americană, din care 59% au necesitat internare in UTIP. Cazurile MIS-C au aparut la aproximativ o lună după vârful COVID-19, similar rapoartelor din emisfera nordică. S-au observat 2 focare principale de MIS-C, care au corespuns celor 2 cartiere cu populații vulnerabile din Santiago. Copiii din acest studiu s-au prezentat în serviciul de urgență relativ tardiv de la debutul simptomelor MIS-C (mediană 4 zile), ceea ce subliniază nevoia de educare a parintilor si echipelor medicale pentru diagnosticarea precoce a bolilor. Durata mediană de spitalizarea a fost 9 zile, cele mai frecvente semne clinice la prezentare: febra, durerile abdominale, plus simptome compatibile cu KD incompletă. Nu s-au înregistrat decese, posibil datorită numărului limitat de copii și indicelui ridicat de suspiciune al echipei medicale în urma alertelor MIS-C din emisfera nordică. 59% au necesitat internarea in UTIP( % mai mic comparativ cu SUA și Franța). Vârsta mediana a fost 6 ani iar simptomele digestive au urmat febrei. MIS-C este o boală emergentă (Verdoni 2020) cu impact și sechele pe termen lung necunoscute (legate de tulburările coronariene și neurologice). Biomarkerii specifici pentru managementul și monitorizarea MIS-C nu sunt încă stabiliți. Asemănător unor boli neinfecțioase și infecțioase și în MIS-C cresc D-dimerii, troponinele, IL-6 din ser, dar valorile acestora specifice pentru MIS-C sunt necunoscute. Orice suspiciune timpurie, este esențială pentru îngrijirea promptă, și obținerea unui rezultat clinic favorabil. În America-latină etnia ar putea cauza rate mai mari de incidență a MIS-C. În SUA 31-40% din cazuri au apărut la copii de etnie hispanică, în Franța 57% aveau strămoși africani (Belot). Pe 108 cazuri cu MIS-C (confirmate, probabile și posibile), Belot arata ca rata incidentei MIS-C este < 2 cazuri/10.000 copii. Ecocardiografia a depistat tulburari cardiace la 12 cazuri, 18% avand anomalii ale aa coronare. In acest studiu majoritatea au primit IGIV și corticoterapie, cu răspuns favorabil relativ rapid, numai 2 au primit tocilizumab. Autorii subliniază urmărirea pe termen lung a evoluției tulburărilor cardiace. **Concluzii:** este descris primul lot de 27 copii cu MIS-C, într-o țară latino-americană, care apare în timpul sezonului de toamnă-iarnă la câteva săptămâni după vârful SARS-CoV-2. Cazurile s-au concentrat în focare geografice situate în zone urbane vulnerabile din Santiago. 60% au necesitat internare in UTIP, toți au avut evoluție favorabilă.