



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΘ



Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) στην Παθολογική Κλινική

Τσαφής Κωνσταντίνος, Ειδικευόμενος Ρευματολογίας, Δ'
Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο
ΕΠΕΜΥ

Υβριδικό Με φυσική παρουσία



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

www.epemy.gr

Ρόδος

Ξενοδοχείο
Rodos Palace

29 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ – 2 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2022

Διοργάνωση
A AFEA

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

- Άνδρας , 18 ετών , ασιατικής καταγωγής
- Αιτία προσευλευσης: Εμπύρετο έως 39,6° C από 3ημέρου με συνοδό κεφαλαλγία, φαρυγγοδυνία και ολοσωματικό εξάνθημα και επεισόδια εμέτου(~10) από 2ημέρου

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- Αλλεργικό Άσθμα
- Νόσηση Covid-19 (προ 3 εβδομάδων)
- Εμβολιασμός έναντι SARS-CoV-2 προ διμήνου (J&J , Janssen Covid 19 Vaccine) μονοδοσικό εμβόλιο

ΦΑ:Budesonide/Formoterol

Salbutamol

Azithromycin από 3ημέρου

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΕΠ

- **ΑΠ: 99/38** , υπόταση ανταποκρινόμενη σε IV χορήγηση υγρών
- HR: 98 bpm
- **Εμπύρετος T: 37,8° C**
- SpO2: 96% on room air

Κλινική Εξέταση:

- S1-S2: P-E, χωρίς ακουστό φύσημα
- ΑΨ: Ομότιμο άμφω, κφ
- Κοιλία: M-E-A
- **Παρίσθμια: Εξέρυθρα, ελαφρώς οιδηματώδη, με παρουσία εξιδρώματος άμφω**
- **Δέρμα: Ολοσωματικό συρρέον ερυθρηματώδες εξάνθημα, συνοδευόμενο από κνησμό**
- Μυοσκελετικό: απουσία αρθρίτιδας, υμενίτιδας, παθολογικών ευρημάτων

ΕΠΙΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΕΠ

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ	
Hct	41,3
Hb	13,8
WBC	11.000
NEUT	88,6%
LYM	6,2%
PLT	124000

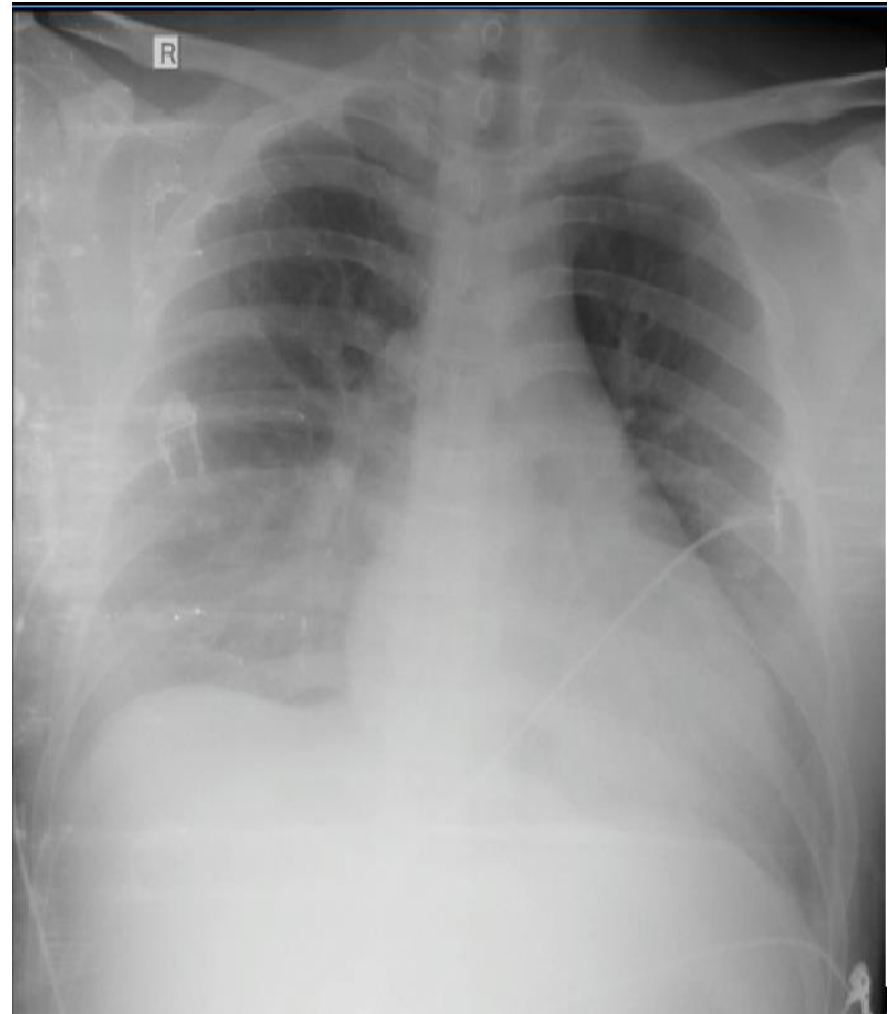
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	
Urea	31
Creatinine	1,31
Glucose	137
SGOT	69
SGPT	72
CPK	1908
LDH	2,95
Albumin	3,8
Tot. Protein	6,3
Billir. Total	1,1
Troponin	7648,6
CRP	30,37 mg/dL(φτ<0,5)

ΠΗΚΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	
INR	1,05
APTT	33,5
Fibrinogen	571
D-Dimers	1360

ΓΕΝΙΚΗ ΟΥΡΩΝ	
RBC	2-3
WBC	1-2
Protein	Trace amounts

ΛΟΙΠΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΕΠ

- CXR: Διηθήσεις μέσω των περιφερικών & κάτω πνευμονικών πεδίων
- ΗΚΓ: SR, Ταχυκαρδία
- Rapid Antigen Test Covid-19: (+)
- RT-PCR SARS-CoV-2: (-)



ΣΥΝΟΨΗ-ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Εμπύρετο
- Εξάνθημα
- Έμετοι
- Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής
- Κινητοποίηση μυοκαρδιακών ενζύμων
- Θετικό rapid-Ag Covid-19

❖ Διαφορική Διάγνωση

- ☐ Λοίμωξη
 - Ιογενής/Άτυπη βακτηριακή, με προσβολή μυοκαρδίου
 - Post-COVID-19 Σύνδρομο
 - Νέα λοίμωξη COVID-19 με μυοκαρδίτιδα
- ☐ Συστηματική αγγειίτιδα
 - ANCA σχετιζόμενες
 - Μεσαίου μεγέθους αγγείων (Kawasaki)/IgA Αγγειίτιδα
- ☐ Συστηματικά ρευματικά νοσήματα (SLE)
- ☐ Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα(Ιδιοπαθής μυοκαρδίτιδα, Νόσος Still)

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Έναρξη αγωγής με IV ενυδάτωση, HXMB σε προφυλακτική δόση, αντιβιοτική αγωγή(Levofloxacin) και b-blockers po.
- **Εμπύρετη συνδρομή έως 39,5, με 1-2 καθημερινά πυρετικά κύματα**
- Τροποποίηση αντιβιοτικής αγωγής(διακοπή Levofloxacin, έναρξη Ceftriaxone 2g/24h & Doxycycline 200mg/24h)
- Διενέργεια U/S καρδιάς: **Ήπια επηρεασμένη συστολική λειτουργία (EF: 50%).**
Απουσία τμηματικών υποκινησιών και βαλβιδοπαθειών
Ευρήματα συμβατά με μυοκαρδίτιδα
- Αιφνίδια εμφάνιση αυχεναλγίας και δυσκαμψίας, ακολουθούμενης από οξύ επεισόδιο αιμοδυναμικής και αερομετρικής αστάθειας (ΑΠ: 80/40 mmHg, SpO2:88% on room air) ανταποκρινόμενης σε IV υγρα και χορήγηση O2

ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- ✓ Διενέργεια ΟΝΠ & Νευρολογική εκτίμηση χωρίς ευρήματα νευρολογικής σημειολογίας
- ✓ Μικροσκοπικός και βιοχημικός έλεγχος ΕΝΥ : απουσία κυττάρων, χωρίς παθολογικά ευρήματα
- ✓ Καλλιέργεια ΕΝΥ: (-)
- ✓ Αιμοκαλλιέργειες: (-)
- ✓ Καλλιέργεια ούρων: (-)
- ✓ Ιολογικός έλεγχος (HCV, HBV, HAV, HIV, EBV, CMV, Parvo B19, HSV1/2, VZV): (-)
- ✓ Λοιπός ορολογικός έλεγχος (Mycoplasma Pn, Toxoplasma): (-)
- ✓ RT-PCR SARS-CoV-2: (-)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ- ΤΚΕ

Hct	40,5
Hb	12,1
WBC	10.800
NEUT	88,5%
LYM	7,4%
PLT	228000
ESR	82 (mm/1^η h)

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Creatinine	1,01 mg/dL
SGOT	47 U/L
SGPT	81 U/L
CPK	120 U/L
LDH	321 U/L
Troponin	2352 pg/mL
C3	70
C4	32
CRP (mg/L)	27,6 mg/dL
Procalcitonin	1,24 ng/mL
Φερριτίνη	489,9 ng/mL

ΠΗΚΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

INR	1,04
APTT	37,1
Fibrinogen	506
D-Dimers	4771

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

RF	(-)
ANA	1/160
MPO-ANCA	(-)
PR3-ANCA	(-)

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



2021-10-08 14:39:21
HEAD-THORAX-ABDOMEN
5mm Lu

Image size: 512x512
View size: 1260x630
Zoom: 128



2021-10-08 14:39:21
HEAD-THORAX-ABDOMEN
5mm Lu

Image size: 512x512

- Ολοσωματική CT scan: ευρήματα πνευμονικών ground glass διηθήσεων βάσεων άμφω και ίχνη περικαρδιακού και περιτοναϊκού υγρού ως επί πολυορογονίτιδας

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΕΠΙΚΡΙΣΗ

- Εμπύρετο
 - Εξάνθημα
 - Έμετοι
 - Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής
 - Εικόνα μυοκαρδίτιδας – Δυσλειτουργία ΑΡ κοιλίας
 - Καταπληξία
 - Ορογονίτιδα
 - Πνευμονικές διηθήσεις
- Πρόσφατη COVID-19 λοίμωξη με πολυσυστηματικές εκδηλώσεις

Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Έναρξη αγωγής στο πλαίσιο διάγνωσης MIS-A (Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults)

- IVIG (100g εφάπαξ)
- Methylprednisolone 60mg/24h
- Ασπιρίνη 500mg 4x1 (2g/24h)
- ✓ Σταδιακή κλινικοεργαστηριακή βελτίωση
- ✓ Υποχώρηση συμπτωματολογίας
- ✓ Σημαντική βελτίωση U/S ευρημάτων από επαναληπτικό ECHO καρδιάς με αποκατάσταση συστολικής δυσλειτουργίας LV

Εξιτήριο & Συνέχιση αγωγής

- GCs σε σταδιακά ελαττούμενη δόση για 20 Η
- Ασπιρίνη 500mg(4tb/24h) x 15 Η
- Επανεκτίμηση με νέο ε/ε και U/S έλεγχο

Multisystem Inflammatory Syndrome in adults (MIS-A) or Children (MIS-C)

❖ Αρχική περιγραφή σε παιδιά & εφήβους

- ❖ **Φλεγμονώδες Σύνδρομο με πολυσυστηματικές εκδηλώσεις** και ευρήματα συμβατά με Τυπική ή Ατελή Νόσο Kawasaki, σύνδρομο τοξικής καταπληξίας ή αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστοκυττάρωσης₁

➤ Ορισμός MIS_{2,3}

- ☐ Ιστορικό πρόσφατης Covid-19 λοίμωξης [Λοίμωξη SARS-CoV-2 εντός 4 εβδομάδων, (+) RT-PCR, ορολογικός ή αντιγονικός έλεγχος]
- ☐ Ηλικία < 19 έτη (<21 έτη σύμφωνα με CDC)
- ☐ Κλινικοεργαστηριακή εικόνα
 1. **Εμπύρετο** > 72h (>24h σύμφωνα με CDC)
 2. **Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής** – Διαταραχές πηκτικού μηχανισμού
 3. **Προσβολή πολλαπλών συστημάτων ≥ 2** (Καταπληξία, **Συστολική Δυσλειτουργία LV**, ARDS, Οξεία Νεφρική βλάβη, **Εξανθημα**, Άσηπτη Μηνιγγίτιδα, **Συμπτώματα ΓΕΣ**)
- ☐ Αποκλεισμός λοιπών πιθανών διαγνώσεων (Σήψη, Σύνδρομο τοξικής καταπληξίας)
Ανάγκη Νοσηλείας

1. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. Paediatr Respir Rev. 2021 Jun

2. WHO Multisystem Inflammatory Syndrome in children and adolescents associated with Covid 19: Scientific Brief. 2020

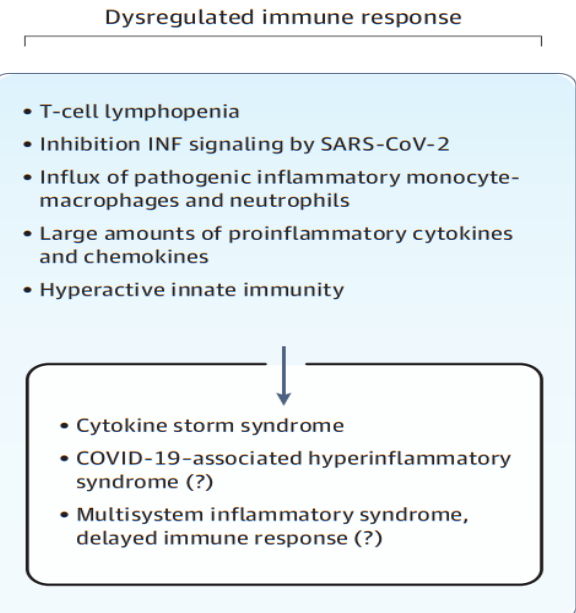
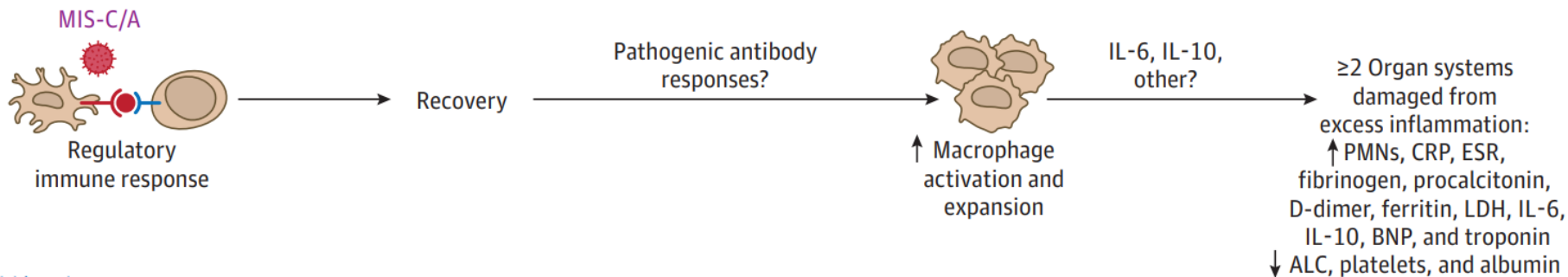
3. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο ακριβής αιτιολογικός μηχανισμός του MIS-A/C δεν έχει καθοριστεί

- Πιθανή συσχέτιση απορρύθμισης του ανοσιακού συστήματος και υπερφλεγμονώδους κατάστασης₁
- Αναφορές για παρουσία αυτοαντισωμάτων (στόχοι σε βλεννογόνους, αγγειακό ενδοθήλιο, καρδιακό ιστό)₂
- Ομοιότητες με συνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Πιθανή διαταραχή της χυμικής ανοσίας έπειτα από την αρχική λοίμωξη → Απορρυθμισμένη αντισωματική απάντηση → φλεγμονή



1. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults A Systematic Review Pragna Patel, MD, MPH; Jennifer DeCuir, MD, PhD; Joseph Abrams, PhD; Angela P. Campbell, MD, MPH; Shana Godfred-Cato, DO; Ermias D. Belay, MD

2. Gruber C, Patel R, Trachman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). medRxiv. 2020

MIS-A ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ₁	%
Εμμένουσα Εμπύρετη συνδρομή (μέση διάρκεια 4-6 24h)	100
Συμπτώματα ΓΕΣ (Κοιλιακό άλγος, Έμετοι, Διάρροϊκές κενώσεις)	60-100
Εξάνθημα	46-76
Επιπεφυκίτιδα	30-81
Βλεννογονικές βλάβες, ενάνθημα	27-76
Καρδιακές επιπλοκές (καταπληξία, μυοκαρδίτιδα, LV δυσλειτουργία)	30-52
Νευρολογική σημειολογία (Κεφαλαλγία, Ληθαργικότητα, Συγχυση)	29-58
Δύσπνοια	21-65
Φαρυγγοδυνία	10-16
Μυαλγία	8-17
Λεμφαδενοπάθεια	6-16

Table. Demographic, Clinical, and Laboratory Characteristics of 221 Patients With MIS-A 2

Characteristic	All patients (N = 221)	
	Data, No. (%)	Records with complete data, No.
Organ system involvement		
Gastrointestinal tract	182 (83)	218
Abdominal pain	95 (48)	199
Vomiting	86 (44)	197
Diarrhea	102 (52)	197
Cardiovascular	193 (87)	221
Chest pain, pressure, and/or tightness	59 (29)	201
Shock	114 (52)	218
Hypotension	133 (60)	220
Arrhythmia	36 (18)	205
Cardiac dysfunction	114 (54)	210
Myocarditis	61 (30)	205
Coronary artery dilatation or aneurysm	16 (8)	192
Pericarditis	6 (3)	199
Pericardial effusion	44 (25)	175
Mitral regurgitation	25 (14)	175
Dermatologic/mucocutaneous	100 (46)	218
Rash	83 (38)	217
Mucocutaneous lesions	35 (16)	216
Conjunctival injection	57 (26)	217
Hematologic	184 (92)	200
Arterial or venous thrombosis	9 (5)	195
Respiratory	159 (74)	215
Cough	74 (37)	200
Shortness of breath	102 (52)	198
Pneumonia	74 (37)	200
Acute respiratory distress syndrome	38 (20)	191
Pleural effusion	44 (23)	192

1. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23

2. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults A Systematic Review Pragna Patel, MD, MPH; Jennifer DeCuir, MD, PhD; Joseph Abrams, PhD; Angela P. Campbell, MD, MPH; Shana Godfred-Cato, DO; Ermias D. Belay, MD

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ



Νόσος Kawasaki (Τυπική ή Ατελής)

Λοιμώδης αιτιολογία (Βακτηριακή Σήψη, Σύνδρομο Τοξικής Καταπληξίας, Οξεία Ενδοκαρδίτιδα, Ιογενής)

Αγγειίτιδες (medium/small vessel-ANCA-IgA Vasculitis)

SLE Flare (κεραυνοβόλος έξαρση)/Νόσος Still

HLH/MAS (σε έδαφος αιματολογικής κακοήθειας/SLE/Overlap CTD)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

❑ Αρχές όμοιες με θεραπευτικό πρωτόκολλο Kawasaki_{1,2}

- Υποστηρικτική αγωγή (IV αναπλήρωση υγρών, χορήγηση O₂)
- Αντιβιοτική αγωγή (επί επιλοίμωξης)
- Κορτικοστεροειδή 1-2mg/kg BΣ
- Ασπιρίνη (LDA ↔ 2g/24h)
- Αντιπηκτική αγωγή (HXMΒ)
- IVIG 2g/kg εφάπαξ
- Ινότεροπα (επί καταπληξίας, καρδιακής δυσλειτουργίας)

❑ Second Line Treatment (Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες)_{1,2}

- TNFi (Infliximab 5-10mg/kg BΣ εφάπαξ)
- anti-IL-1 (Anakinra 5-10mg/kg BΣ x 3 24h, max 400mg/24h)
- Anti-IL-6 (Tocilizumab)

1. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, Klein JD, Bhutta ZA. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis. 2020 Nov;20

2. .Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med. 2020 Jul 23

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A)

- ✓ Σπάνια επιπλοκή της λοίμωξης Covid σε νεαρά άτομα και παιδιά (MIS-C)
 - ✓ Κλινικοεργαστηριακή εικόνα παρόμοια με Νόσο Kawasaki ή Σύνδρομο τοξικής καταπληξίας
 - ✓ Προσθήκη στη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με προσβολή πολλαπλών συστημάτων και αποκλεισμό άλλων αιτιών
- ✓ Μεγάλο εύρος βαρύτητας (ήπια νόσηση – Νοσηλεία σε ΜΕΘ-θάνατος)
 - ✓ Ανταπόκριση σε GCs, IVIG, bDMARDs(anti-IL1-TNFi)
- ✓ Συνολικά καλή πρόγνωση σε έδαφος εγκαίρης διάγνωσης και έναρξης θεραπείας

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ